

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONIK HEPATİT B TANILI HASTALARDA TENOFOVİR DISOPROKSIL FUMARAT,TENOFOVİR ALAFENAMİD FUMARAT VE ENTEKAVİR TEDAVİSİNİN ETKINLIĞI VE YAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR.BAVER KIZARTICI

ORCİD:0009-0006-4388-0273

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İZMİR 2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONIK HEPATİT B TANILI HASTALARDA TENOFOVİR DISOPROKSIL FUMARAT,TENOFOVİR ALAFENAMİD FUMARAT VE ENTEKAVİR TEDAVİSİNİN ETKINLIĞI VE YAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR.BAVER KIZARTICI

DANIŞMAN

DOÇ.DR.NİLAY DANIŞ

İZMİR 2024

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm hocalarım, yandal uzmanı büyüklerim ve meslektaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca tüm ilgisi, desteği ve aktardığı bilgi ve tecrübeleri için değerli tez danışmanım Doç.Dr.Nilay DANIŞ hocama,

Tez çalışmamdaki istatistik ve verilerin yorumlanması kısmındaki katkılarından dolayı değerli hocalarım Dr.Öğretim Üyesi Mehmet Emin ARAYICI ve Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a

Tüm hayatım boyunca yanımda olup hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili annem-babam Nilüfer-Sefer KIZARTICI ağabeyim Barış Erkan KIZARTICI ve ABLAM Pelin ÇELLİK'e

Sonsuz teşekkür ederim…

Dr.Baver KIZARTICI

İZMİR,2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ----------i-ii
TABLO LİSTESİ----------iii-iv
ŞEKİL LİSTESİ----------v
ÖZET----------vi-vii
ABSTRACT----------viii
KISALTMALAR LİSTESİ ----------ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ----------1
2.GENEL BİLGİLER----------3
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ----------3
2.1.1 Epidemiyoloji----------3
2.1.2 Virolojik özellikler ve yaşam döngüsü----------4
2.1.3 Hepatit B Virüsünün Genotipleri----------5
2.1.4 Bulaş Yolları----------6
2.2 Klinik Bulgular----------7
2.2.1 Akut Hepatit B Enfeksiyonu----------7
2.2.2 Kronik Hepatit B----------9
2.3 TANI----------10
2.3.1 Öykü,Fizik Muayene ve Biyokimyasal Testler----------10
2.3.2 Serolojik Testler----------11
2.3.3 Moleküler Testler----------12
2.3.4 Görüntüleme Yöntemleri----------13
2.3.5 Karaciğer Biyopsisi (Histopatoloji)----------13
2.4 TEDAVİ----------13
2.4.1 Nükleosit/Nükleotid analogları----------14
2.4.2.İnterferon Tedavisi----------15
2.5.Tedavinin Kesilmesi----------16
3.GEREÇ VE YÖNTEM ----------17
3.1 Etik Kurul Onayı----------17
3.2 İstatistiksel Analiz----------18
4.BULGULAR----------19
4.1 Demografik veriler----------19

4.2 İlaçların Kreatinin Artışı ve GFR Düşüşü Üzerine Etkisi----------19
4.3 İlaçların Trigliserid,LDL ve HDL Kolesterol Üzerine Etkisi----------28
4.4 İlaçların Açlık Kan Glukozu ve HbA1c Üzerine Etkisi----------37
4.5 İlaçların ALT değerini normalleştirme süresi----------42
4.6 İlaçların MELD ve Child Turcot Pugh Skorlamaları üzerine etkisi--------43
4.7 İlaçların HBV DNA'yı Negatifleştirme Süresi----------44
4.8 İlaç Kullanımı Sırasında Hepatosellüler Kanser Gelişme İnsidansı--------45
5-TARTIŞMA----------45
6-SONUÇ VE ÖNERİLER----------55
7-KAYNAKÇA----------57

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Semptomatik Akut İkterik Hepatit Gelişimi İle Yaş ve Kronik HBV Gelişme Olasılığı Arasındaki İlişki ----------8
Tablo 2: Akut veya kronik HBV enfeksiyonunun fazlarını belirlemek için tanı testleri----------10
Tablo 3: Entekavir TAF ve TDF kullanan hastaların başlangıç kreatinin değerleri ile 12-24-30-48-96 ve 120. Ay kreatinin değerlerinin istatisiksel verileri----------20
Tablo 4: Entekavir TAF ve TDF kullanan hastaların başlangıç kreatinin değerleri ile 12-24-30-48-96 ve 120. Ay kreatinin değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması----------21
Tablo 5.1: Entekavir,TDF ve TAF kullanan hastaların başlangıç,12.ay,24.ay ve 30.ay Kreatinin ve GFR değerlerinin istatistiksel verileri----------22
Tablo 5.2: Entekavir,TDF ve TAF kullanan hastaların 48.ay,96.ay ve 120.ay Kreatinin ve GFR değerlerinin istatistiksel verileri----------23
Tablo 5.3: Entekavir TAF ve TDF kullanan hastaların başlangıç GFR değerleri ile 12-24-30-48-96 ve 120.Ay GFR değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması----------24
Tablo 6: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.aydaki kreatinin değerleri üzerine yaptığı etkinin birbirleri ile karşılaştırılması----------25
Tablo 7: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.aydaki GFR değerleri üzerine yaptığı etkinin birbirleri ile karşılaştırılması----------26
Tablo 8: Entekavir ve TDF adlı ilaçların 96 aylık kullanımlarında kreatinin,GFR Trigliserid LDL,HDL ve Açlık Kan Glukozu değerlerinin değişiminin İstatistiksel verileri----------27
Tablo 9: Entekavir,TDF ve TAF kullanan hastaların başlangıç, 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay ve 120.ay trigliserid,LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin istatistiksel analizi----------29
Tablo 10: Entekavir,TAF ve TDF adlı ilaçların 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay, 120.ay Trigliserid değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması----------31
Tablo 11: Entekavir,TAF ve TDF adlı ilaçların 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay, 120.ay Ldl değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması----------32
Tablo 12: Entekavir,TAF ve TDF adlı ilaçların 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay, 120.ay HDL değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması----------33
Tablo 13: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay trigliserid değeri üzerine etkisinin birbirleri ile karşılaştırılmasının istatistiksel verileri----------33
Tablo 14: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay LDL kolesterol düzeyi üzerine etkisi----------35

Tablo 15: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay HDL kolesterol değeri üzerine Etkisi----------36

Tablo 16: Entekavir ile TDF 'nin 96 aylık kullanımında Kreatinin, GFR, Trigliserid,LDL kolesterol HDL kolesterol ve Açlık Kan Glukozu üzerine etkisinin birbirleri ile karşılaştırılması----------37

Tablo 17: Entekavir,TAF ve TDF nin açlık kan glukozu üzerine başlangıç,12.çay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay ve 120.aylardaki etkisinin istatistiksel analizi----------38

Tablo 18: Entekavir,TAF ve TDF nin açlık kan glukozu üzerine başlangıç,12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay ve 120.aylardaki etkisi----------39

Tablo 19: Entekavir,TDF ve TAF etken maddeli ilaçların 48 aylık kullanımlarında açlık kan glukozu üzerine olan etkileri birbirleri ile karşılaştırılmasının istatistiksel analizi----------40

Tablo 20: Entekavir,TAF ve TDF adlı ilaçların HbA1c değerine başlangıç,12.ay,24.ay,30.ay,48.ay ve 96.aylık kullanımdaki etkisi----------41

Tablo 21: TAF ile TDF nin 48 aylık ilaç kullanım süresinde HbA1c üzerine etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması----------41

Tablo 22: TDF TAF ve Entekavir'in ALT değerini normalleştirme süresi----------42

Tablo23: TDF TAF veya Entekavir başlanan hastaların başlangıç MELD ve Child Turcot Pugh Skorları ile 30.ay 48.ay ve 96.ay MELD ve Child Turcot Pugh Skorlarının karşılaştırılması----------43

Tablo 24:TDF TAF veya Entekavir başlanan hastaların MELD ve Child Turcot Pugh Skorlarının başlangıç ile 30.ay 48.ay ve 96.ayının istatistiksel verileri----------44

Tablo 25: Entekavir v TDF nin HBV DNA'yı negatifleştirme sürelerinin karşılaştırılmasının istatistiksel verileri----------44

Tablo 26: Entekavir v TDF nin HBV DNA'yı negatifleştirme sürelerinin karşılaştırılmasının istatistiksel analizi----------45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hepatit B Virüs Genomu ----------4
Şekil 2:HBV Genotiplerinin Coğrafi Dağılımı----------6
Şekil 3: Entekavir,TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.aydaki kreatinin artışı etkisinin birbirleri ile karşılaştırılması----------25
Şekil 4: Entekavir,TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.aydaki GFR düşüşü etkisinin birbirleri ile karşılaştırılması----------26
Şekil 5: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay trigliserid değeri üzerine etkisi----------34
Şekil 6: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay LDL değeri üzerine etkisi----------35
Şekil 7: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay HDL değeri üzerine etkisi----------36
Şekil 8: Entekavir,TDF ve TAF etken maddeli ilaçların 48 aylık kullanımlarında açlık kan glukozu üzerine olan etkileri birbirleri ile karşılaştırılması----------40
Şekil 9: TDF TAF ve Entekavir adlı ilaçların ALT değerini normalleştirme Süreleri----------42

FUMARAT,TENOFOVİR ALAFENAMİD FUMARAT VE ENTEKAVİR TEDAVİSİNİN ETKINLIĞI VE YAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

GİRİŞ: Kronik HBV enfeksiyonu karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom ile sonuçlanabilen ve toplumda sık görülen bir enfeksiyondur.Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan üç ilaç olan TAF,TDF ve Entekavir adlı ilaçların böbrek fonksiyon bozukluğu,hiperlipidemi gibi yan etkilerini,bu ilaçlar altında HBV DNA ve ALT değerlerinin normalleşme süresini,bu tedaviler altında HCC gelişme insidansını ve MELD ve CTP skorlarındaki değişikliği saptadık

AMAÇ: Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan nükleozid analoglarının etki ve yan etki profili açısından birbirileri ile karşılaştırmak

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmanın metodolojisi retrospektif kohort olup; 01/12/2010-01/08/2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran ve dahil olma kriterlerini karşılayan Kronik Hepatit B tanılı 369 hasta dahil edildi.Verilere, DEÜ Hastanesi dijital arşiv kayıtlarından ulaşıldı.Hastaların kreatinin, GFR, açlık kan glukozu, HbA1c, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerlerinin ilaç başlangıç zamanı, tedaviden 12 ay,24 ay,30 ay,48 ay,96 ay ve 120 ay geçtikten sonraki değerleri incelenmiştir.İlaç başlandığında HBV DNA ve ALT'nin normalleşme süresi takip edilmiştir. 10 yıldan uzun süredir ilaç kullanan hastalarda HCC gelişip gelişmediği USG ve MRI gibi görüntüleme yöntemleri incelenerek tespit edilmiştir.

BULGULAR:Çalışmamızda TDF'nin 12.aydan,TAF'ın 30.aydan sonra böbrek fonksiyonlarını bozmaya başladığını saptadık.TAF'ın trigliserid düzeyini 24.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttıdığını saptadık. İlaçların AKG ve HbA1c üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını saptadık.İlaçların ALT yi normalleştirme ve HBV DNA'yı negatifleştirme açısından birbirlerine üstün olmadıklarını saptadık.İlaç tedavisi altında MELD ve CTP skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını saptadık.48 ve 96 aylık ilaç kullanımda kreatinin,GFR,trigliserid,LDL kolesterol,AKG ve HbA1c üzerine etkilerinde

ilaçların birbirlerine üstün olmadığını saptadık.Entekavirin 96 aylık kullanımda HDL kolesterolü arttırdığını,TDF nin 120 aylık kullanımda HDL kolesterolü düşürdüğünü saptadık.96 aylık kullanımda Entekavir'in TDF ye kıyasla HDL kolesterolü arttırdığını saptadık.Çalışmamızda HCC insidansı %2.3 olarak saptandı.

SONUÇ:TAF,TDF ve Entekavir Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde ALT ve HBV DNA 'nın normalleşmesinde etkin ajanlar olup karaciğer sirozu ve HCC gelişme sürecini yavaşlatmaktadırlar.Uzun sürede TDF VE TAF nefrotoksisiteye neden olabilmektedir.Hiperlipidemik hastalarda TAF ön planda tercih edilmemelidir

ANAHTAR KELİMELER: HBV,Entekavir,TDF,TAF,HCC ,HBV DNA

RETROSPECTIVE COMPARISON OF THE EFFICACY AND SIDE EFFECTS OF TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE, TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE, AND ENTECAVIR IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic HBV infection is a common infection that can lead to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. We investigated the side effects of three drugs used in the treatment of chronic HBV infection: TAF, TDF, and Entecavir, including renal dysfunction and hyperlipidemia; the normalization time for HBV DNA and ALT values under these drugs; the incidence of HCC development during these treatments; and the changes in MELD and CTP scores.
OBJECTIVE: To compare the efficacy and side effect profiles of nucleoside analogs used in the treatment of chronic HBV infection.
MATERIALS AND METHODS: The study methodology was retrospective cohort, including 369 patients diagnosed with Chronic Hepatitis B who presented to the Gastroenterology Clinic of Dokuz Eylul University Hospital between 01/12/2010 and 01/08/2024 and met inclusion criteria. Data were accessed from the digital archive records of DEU Hospital. The creatinine, GFR, fasting blood glucose, HbA1c, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglyceride values of patients were examined at the time of drug initiation and at 12, 24, 30, 48, 96, and 120 months post-treatment. The normalization time for HBV DNA and ALT was monitored upon drug initiation. The development of HCC in patients who had been on treatment for more than 10 years was determined through imaging methods such as ultrasound and MRI.
RESULTS: In our study, we found that TDF began to impair kidney function after the 12th month, TAF after the 30th month, and Entecavir after the 48th month. We identified a statistically significant increase in triglyceride levels for TAF at the 24th month. There were no statistically significant effects of the drugs on HbA1c and fasting blood glucose. The drugs did not show superiority over each other in terms of normalizing ALT and achieving negative HBV DNA. No statistically significant changes were found in MELD and CTP scores during treatment. At 48 and 96 months of drug use, there were no superior effects of the drugs on creatinine, GFR, lipid parameters, fasting blood glucose, and HbA1c. The incidence of HCC was determined to be 2.3%.
CONCLUSION: TAF, TDF, and Entecavir are effective agents in normalizing ALT and HBV DNA in the treatment of chronic HBV infection and help slow down the process of liver cirrhosis and HCC development. Over a long duration, TDF and TAF can cause nephrotoxicity. TAF should not be primarily preferred in hyperlipidemic patients.

KEYWORDS:HBV,Entecavir,TDF,TAF,HCC ,HBV DNA

KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD : Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EASL : Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

ETV : Entekavir

HBV : Hepatit B Virüsü

HCC : Hepatosellüler karsinom

KHB : Kronik Hepatit B

NA : Nükleos(t)id analogları

NIT : İnvaziv olmayan testler

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PegIFN : Pegile interferon

TDF : Tenofovir disoproksil fumarat

TAF : Tenofovir alafenamid fumarat

USG : Ultrasonografi

MR : Manyetik Rezonans

ALP : Alkalen fosfataz

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanin aminotransferaz

GGT : Gama glutamil transferaz

AFP : Alfa-fetoprotein

CTP: Child Turcot Pugh

AKG: Açlık kan glukoz

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, küresel ölçekte ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Dünya genelinde 2 milyar kişi enfekte olmuş ve bunlardan 350 milyon kişi kronik HBV enfeksiyonu evresine geçmiştir. HBV, dünya çapında 10. en yaygın ölüm nedeni olarak öne çıkmaktadır(1) HBV enfeksiyonu, siroz vakalarının %30-40'ından ve karaciğer kanserlerinin %40-50'sinden sorumludur. Ülkemizde ise 2012-2016 yılları arasında yapılan karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısından fazlası viral hepatitler nedeniyle gerçekleştirilmiştir(2)

Antiviral tedavideki gelişmeler, HBV enfeksiyonunun prognozunu önemli ölçüde iyileştirmiştir(3).Şu anda, Kronik Hepatit B hastaları için iki ana tedavi seçeneği mevcuttur: nükleotid/nükleozid analogları(NA) veya interferon alfa (IFNa). Avrupa'da HBV tedavisi için onaylanmış NA'lar arasında lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV), Entekavir (ETV), telbivudin (TBV), tenofovir disoproxil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) bulunmaktadır. Bu ilaçlar, HBV direncine karşı düşük bariyere sahip olanlar (LAM, ADV, TBV) ve yüksek bariyere sahip olanlar (ETV, TDF, TAF) olarak iki gruba ayrılabilir. Direnç bariyeri yüksek olan güçlü bir nükleotid/nükleozid analoğu (yani ETV, TDF, TAF) ile tedavinin başlıca avantajı, uyumlu hastaların büyük çoğunluğunda saptanamayan HBV DNA seviyelerine ulaşılmasını sağlayan öngörülebilir uzun vadeli yüksek antiviral etkinlikleridir(4)

Her ne kadar nükleozid analoglarının güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiş olsa da, bazı hastalar uzun süreli oral antivirallerin ardından ilaçların kümülatif toksisitesini yaşayabilir. Araştırmalar, bu antiviral ilaçların uzun süreli kullanımının kemik mineral dansitesinde düşüşe ve böbrek hasarına yol açabileceğini ortaya koymuştur (5)

TAF, TDF'den %90 daha düşük bir Tenofovir konsantrasyonuna sahip olup, TDF kadar yüksek bir direnç bariyerine ve mükemmel etkinliğe sahip bir ön ilaçtır. Ayrıca, daha iyi böbrek fonksiyonu, fosfor seviyeleri ve kemik metabolizması ile ilişkilidir. Ancak, bazı HIV hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda TAF ile ilişkili lipid profilinin kötüleşebileceği konusunda endişeler bulunmaktadır(6)

Biz de bu çalışmamızda Kronik Hepatit B tanılı Tenofovir Disoproksil Fumarat, Tenofovir Alafenamid Fumarat ve Entekavir tedavisini 2 yıldan uzun süre kullanan hastalarda kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi yan etkilerini karşılaştırmayı, bu ilaçlar altında HBV DNA ve ALT değerlerinin normalleşme süresini, bu tedaviler altında hepatosellüler karsinom gelişme insidansını saptamayı amaçladık. Böylece bu ilaçların uzun dönem kullanımında saptanan yan etkilerini karşılaştırmalı olarak saptayarak hangi durumda hangi ilacı seçmemiz gerektiğine dair literatüre katkı sağlamayı hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV)

2.1.1 Epidemiyoloji

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, küresel ölçekte ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Dünya genelinde 2 milyar kişi enfekte olmuş ve bunlardan 350 milyon kişi kronik HBV enfeksiyonu evresine geçmiştir. HBV, dünya çapında 10. en yaygın ölüm nedeni olarak öne çıkmaktadır (1).

Dünyada HBV prevalansı bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) prevalansına göre bölgeleri yüksek, orta ve düşük prevalanslı olarak sınıflandırmıştır(7).Prevalansı %8'in üzerinde olan ülkeler yüksek endemisiteye sahip (örneğin, Sahraaltı Afrika'nın bazı bölgeleri), %2 ile %8 arasında olan ülkeler orta endemisiteye sahip (örneğin, Akdeniz havzası, Doğu Avrupa, Orta Asya, Güneydoğu Asya, Çin, Japonya, Latin ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleri, Orta Doğu), %2'den az olan ülkeler ise düşük endemisiteye sahip bölgeler olarak kabul edilmiştir (örneğin, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa, Meksika, Avustralya, Yeni Zelanda)(8)

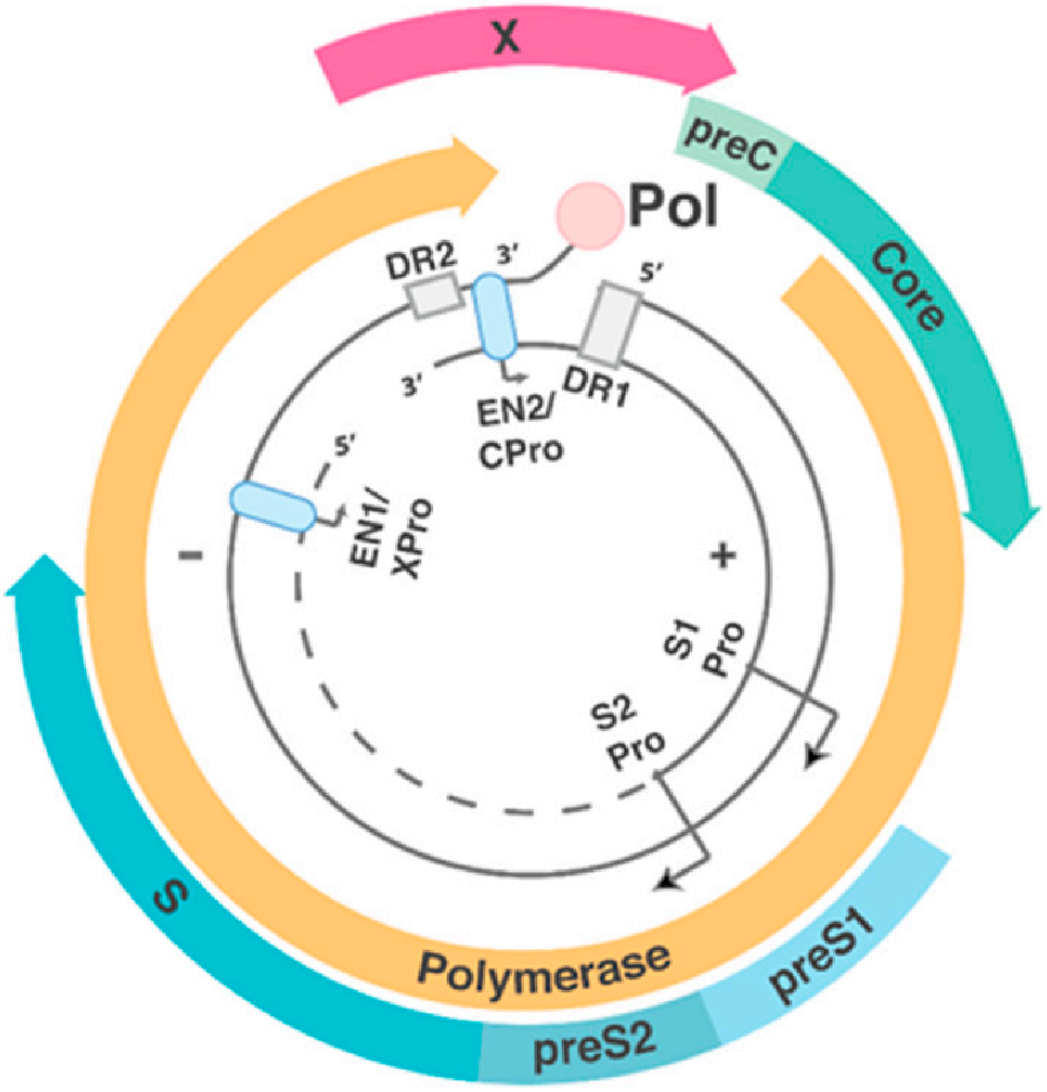
Sosyoekonomik durumdaki iyileşmeler, evrensel aşılama programları ve etkili antiviral tedaviler sayesinde, birçok yüksek endemisiteye sahip ülkede hastalığın yaygınlığı azalmaktadır(4).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Türkiye, Hepatit B açısından orta düzeyde (yüzde 2-8) endemisiteye sahiptir. Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) genel yaygınlığının daha önce yüzde 4,0 ila 5,0 arasında olduğu bildirilmişken, son yıllarda bu oran yüzde 2,0'ye düşmüştür. 1998'de Türkiye'de tüm çocuklar ve risk grupları için evrensel aşılamaya geçilmesinin ardından, hepatit B yaygınlığında belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir. 1998'den önce, 0-15 yaş arası çocuklarda yaygınlık oranı yüzde 5,90 iken, aşılama politikasının uygulanmasının ardından bu oran aynı yaş grubunda yüzde 2,84'e gerilemiştir(9)

2.1.2 Virolojik özellikler ve yaşam döngüsü

HBV, viral olarak kodlanmış kapsidler içinde kapsüllenmiş, gevşek dairesel çift sarmallı DNA (dsDNA) genomları içeren zarflı virüslerden oluşan Hepadnaviridae ailesinin prototipik üyesidir. Genom, ortak bir poli-A bölgesine sahip dört gen içerir ve bu genler yedi farklı proteini kodlar (Şekil 1). Bu proteinler şunlardır:

- HBsAg (üç formu bulunur: büyük, orta ve küçük)
-HBV core antijeni (HBcAg)
-HBV e antijeni (HBeAg)
-HBV polimeraz
-HBV X proteini (HBx).(10)



Şekil 1:Hepatit B Virüs Genomu(10)

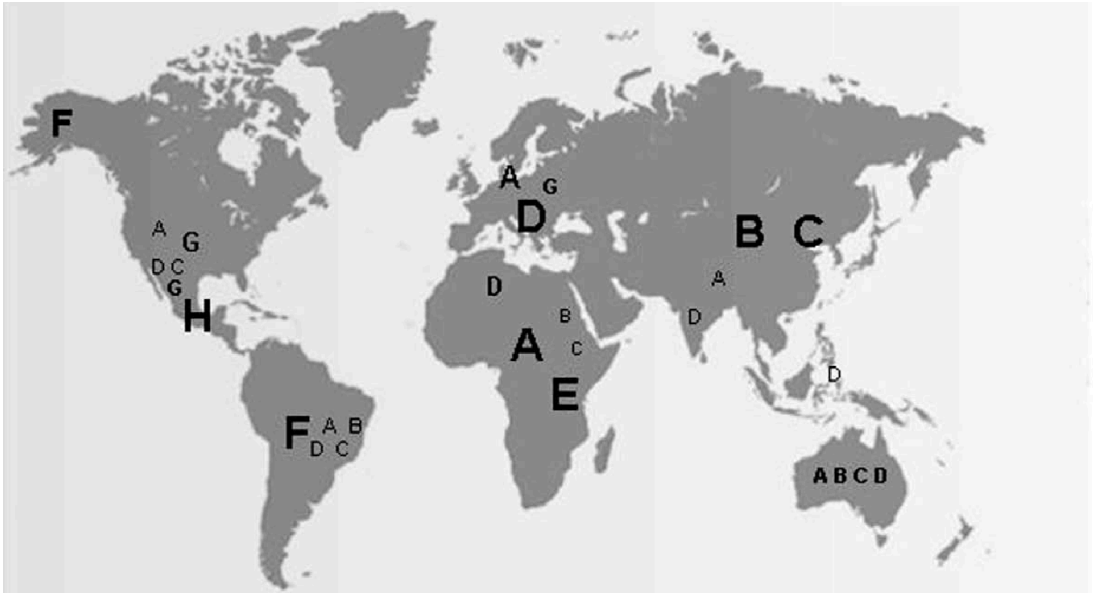
HBV, büyük tip yüzey antijeni (HBsAg) yardımıyla hepatositlere endositoz yoluyla girer. Virüsün gevşek çembersel DNA'sı, hücre çekirdeğine geçer ve burada kapalı kovalent sirküler DNA'ya (ccc DNA) dönüşür. Çekirdekteki ccc DNA, viral RNA'lar için kalıp görevi görür. Ccc DNA'dan, dört farklı uzunlukta viral RNA'nın hem subgenomik hem de pregenomik, transkripsiyonu yapılır. Bu RNA'lar sitoplazmaya geçer ve burada gerekli proteinlerin translasyonu gerçekleştirilir. Pregenomik RNA, sitoplazmada HBc proteinlerinden oluşan kapsidin içine alınır ve revers transkripsiyon yoluyla DNA sentezi yapılır, böylece rcDNA yapısı oluşur. Viral genom içeren nükleokapsid, zar ile kaplanarak diğer hepatositleri enfekte etmek üzere hücre dışına salgılanır veya yeniden ccc DNA oluşturmak için nükleusa geri döner (11,12)

2.1.3 Hepatit B Virüsünün Genotipleri

HBV nin bilinen sekiz genotipi vardır. (Genotip A-B-C-D-E-F-G-H) bu sekiz genotip farklı coğrafi ve etnik dağılımlar göstermektedir. (Şekil-2)

Genotip A, üç ALT genotipe ayrılır: Aa/A1, Ae/A2 ve Ac/A3. Alt genotip Aa/A1, Doğu ve Güney Afrika ile Güney Asya'da bulunur ve bu alt genotip, önceki çekirdek bölgesindeki mutasyonlar ve Afrika'da hepatoselüler karsinom (HCC) yüksek yaygınlığı ile ilişkilidir. Alt genotip Ae/A2, çoğunlukla Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde endemiktir ve Asya ülkelerindeki genç yetişkinler arasında yaygınlığı artmaktadır. Alt genotip Ac/A3 ise, genellikle Batı ve Orta Afrika popülasyonlarında görülür. Genotip B ve C Asya'da yaygındır. Genotip D, en yaygın HBV genotipidir ve özellikle Akdeniz bölgesinde baskın olarak görülür. Genotip E, Batı Afrika'da egemen olan genotiptir ve oldukça düşük intragenotipik çeşitliliğe sahiptir, bu da genotipin yakın zamanda yayıldığını gösterir. Bununla birlikte, bu genotip diğer genotiplere kıyasla daha az araştırılmıştır. F genotipine sahip çeşitli suşlar, Amerika'nın farklı ülkelerindeki Kızılderili popülasyonlarından izole edilmiştir. Genotip G, genellikle diğer HBV genotipleriyle, özellikle genotip A ile birlikte ko-enfeksiyon halinde tespit edilir. Bu genotipin dünyada belirli bir endemik alanı bulunmamaktadır. Genotip H Orta Amerika, Meksika, Güney Amerika'da daha sık görülmektedir (13)

Ülkemizde HBV genotipleri ile ilgili yapılan çalışmalarda %79-100 arasında genotip D olarak tespit edilmiştir (14,15)



Şekil 2:HBV Genotiplerinin Coğrafi Dağılımı(13)

2.1.4 Bulaş Yolları

HBV çeşitli yollardan bulaşabilir, HBV enfeksiyonu HBV açısından yüksek endemik bölgelerde, HBV enfeksiyonu olan anneden doğan bebeklerde en sık görülürken HBV açısından düşük endemik bölgelerde sağlık çalışanları, seks işçileri, homoseksüel bireyler, hemodiyaliz hastaları gibi risk grubundaki bireylerde en sık görülür(16,17)HBV'nin bulaş yolları aşağıda belirtilmiştir:

- Cinsel Yolla Bulaş: HBV enfeksiyonu taşıyan bir partnerle cinsel ilişkiye girilmesi, virüsün yayılmasının en yaygın yollarından biridir.
- Vertikal (Anne Karnından Bebeğe) Bulaş: HBV enfeksiyonu taşıyan bir anneden doğan bebekler, doğum esnasında virüs ile enfekte olabilirler
- Parenteral Yolla Bulaş: İğnelerin ve şırıngaların paylaşılması ya da ortak kullanımıyla uyuşturucu maddelerin alımı sırasında HBV bulaşabilir. Bu durum, özellikle intravenöz uyuşturucu kullanıcıları arasında sık görülür.
- Horizontal Yolla Bulaş ve Diğer Yollar: HBV enfeksiyonu taşıyan bir kişiden kan veya açık yaralarla doğrudan temas yoluyla enfeksiyon yayılabilir. Ayrıca, enfekte kişilerin kullandığı iğneler veya keskin aletlere maruz kalmak veya HBV taşıyan

biriyle diş fırçası, jilet gibi cilt veya mukozayı kesebilecek çeşitli eşyaları paylaşmak da HBV enfeksiyonuna yol açabilir(18)

2.2 Klinik Bulgular

2.2.1 Akut Hepatit B Enfeksiyonu

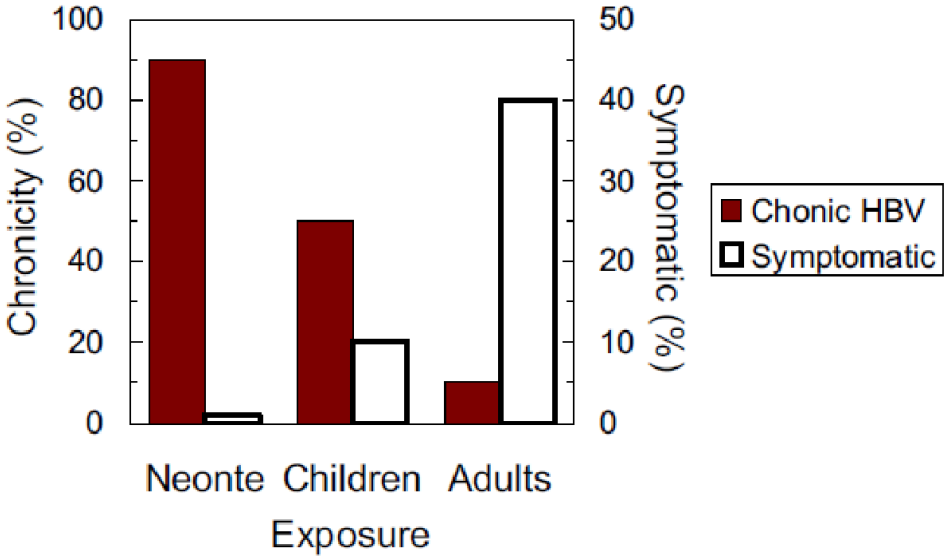
HBV enfeksiyonu başladığında, hastalar bir inkübasyon dönemi yaşar. Bu süre zarfında hastalar genellikle herhangi bir belirti göstermez ve HBV'ye maruz kaldıklarının farkında olmazlar. Karaciğer transaminaz seviyeleri normal seviyelerde kalır. İnkübasyon döneminin süresini etkileyen faktörler hala belirsizliğini korusa da, bu durum büyük ihtimalle HBV aşısının etkinliğine, hücre yüzeyi reseptörlerinin HBV'yi yakalama kapasitesine ve akut HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklık yanıtına bağlıdır(19) Konakçı genetiğindeki farklılıklar bu etkileşimlerin her birini kesinlikle etkiler. HBV hepatositlere girdikten sonra çoğalmaya başlar, HBV proteinleri hepatosit hücre yüzeyinde ortaya çıkar, enfekte hepatositlere karşı bir bağışıklık tepkisi başlar, karaciğer hücreleri zarar görür ve HBV DNA'nın serum seviyeleri artar. Enfeksiyondan karaciğer transaminazlarının ilk kez yükseldiği zamana kadar geçen inkübasyon dönemi 1 ila 6 ay sürebilir,ortalama süresi 60 gündür. (20,21)

Akut HBV enfeksiyonunun başlangıcı veya klinik belirtileri, hastanın yaşı ve bağışıklık durumu gibi faktörlere bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterebilir. Bebekler, 5 yaş altı çocuklar ve immünsüprese yetişkinler genellikle tamamen asemptomatiktir. Bu gruptaki bireylerde akut HBV enfeksiyonu çoğunlukla fark edilmez. Hastaların çoğunda ise akut HBV enfeksiyonunun belirtileri genellikle belirsiz, hafif ve kısa süreli olur. En yaygın belirtiler arasında iştah kaybı, halsizlik, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı bulunur ve bu belirtiler genellikle sadece 1 ila 5 gün sürer. (22)

Eğer belirtiler hafifse, hasta tıbbi yardım almazsa veya bu belirtiler nedeniyle yapılan tıbbi değerlendirmede karaciğer transaminazları test edilmezse, akut HBV enfeksiyonu tanısı kolayca gözden kaçabilir. Bu tür bireylerde yıllar sonra HBV'ye maruz kalınmış olduğuna ya da kronik hastalığa dair serolojik kanıtlar bulunabilir. (23)

Akut HBV enfeksiyonunun ikterik evresi sarılık başlangıcıyla birlikte ortaya çıkar. Ancak, akut HBV'li tüm hastaların yalnızca yaklaşık %30'unda sarılık gelişir

(20,21).Akut HBV'li hastaların büyük çoğunluğunun hastaneye başvuru sebebi, prodromal dönemin spesifik olmayan semptomları değil, ikterik skleranın ortaya çıkmasıdır. Hastanın enfekte olduğu yaş, akut ikterik HBV geliştirme olasılığı ve akut olayın şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. (Tablo 1) Akut HBV'li gençlerin ve yetişkinlerin yaklaşık %30 ila %50'sinde sarılık gelişir(23)



Tablo 1: Semptomatik Akut İkterik Hepatit Gelişimi İle Yaş ve Kronik HBV Gelişme Olasılığı Arasındaki İlişki (23)

Akut HBV enfeksiyonunun son aşaması, rezolüsyon aşamasıdır. Bu aşama, karaciğer transaminazlarının normale dönmesi ve tüm semptomların geçmesiyle karakterizedir. Genellikle, karaciğer transaminazları akut enfeksiyondan sonraki 2 ila 8 hafta içinde normale döner. Ancak, akut HBV semptomlarının iyileşme hızı büyük ölçüde değişiklik gösterebilir. Bu hız, esasen akut enfeksiyon sırasında semptomların şiddetine bağlıdır. Hafif akut HBV geçiren ve minimal belirtileri olan hastalarda, bu hafif ve non spesifik semptomlar başladıktan sadece birkaç gün sonra düzelme hızlı bir şekilde gerçekleşebilir. Öte yandan, akut ikterik HBV geçiren hastalar, özellikle serum bilirubini 10 mg/dL'den yüksek olanlar, sarılık ve yorgunluk geçmeden önce haftalarca hatta aylarca şiddetli yorgunluk ve mide bulantısı yaşayabilirler. Akut HBV'nin iyileşmesi, virüsün kandan temizlenmesi ve re-enfeksiyona karşı uzun süreli bağışıklık sağlayan anti-HBs antikorunun oluşmasıyla da ilişkilidir. HBV'nin

koruyucu anti-HBs antikorları ile atlatılması, doğrudan enfeksiyon sırasında hastanın yaşı ve klinik tablonun ciddiyeti ile ilişkilidir. Ergenler ve yetişkinler akut HBV enfeksiyonu geçirdiğinde genellikle semptomatik ve ikterik olurlar. Bu tür hastaların neredeyse tamamı, koruyucu anti-HBs antikorları gelişmesiyle akut enfeksiyonu atlatır. Buna karşın, ergenler ve yetişkinler arasında akut enfeksiyondan sonra kronik HBV gelişen hastaların çoğu, genellikle asemptomatik olup akut enfeksiyon sırasında sarılık yaşamamış hastalardır(22).Bu hastalar genellikle HBV'ye maruz kaldıklarının farkında değildirler ve yıllar sonra kronik hastalığa yakalanırlar. 5 yaş Altındaki çocuklar HBV'ye maruz kaldığında nadiren semptom gösterir veya sarılık yaşar. Bu yaş grubundaki çocukların ve bebeklerin yaklaşık %95'i enfeksiyonu atlatamaz ve kronik HBV geliştirir(23)

2.2.2 Kronik Hepatit B

Kronik Hepatit B akut enfeksiyonu takiben pozitifleşen HbsAg nin 6 ay geçmesine rağmen pozitifliğinin devam etmesi durumudur (24)

Kronik HBV'li hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak bazı hastalarda yorgunluk gibi spesifik olmayan belirtiler olabilir. Ayrıca, bazı hastalarda akut hepatiti taklit eden veya karaciğer yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilen enfeksiyon alevlenmeleri görülebilir.Fizik muayene genellikle normaldir ancak kronik karaciğer hastalığının belirtilerini gösterebilir. Dekompanse sirozu olan hastalarda sarılık, splenomegali, asit birikimi, periferik ödem ve ensefalopati görülebilir. Hastaların çoğunda serum AST ve ALT seviyelerinde hafif ila orta düzeyde artış gözlenmekle birlikte laboratuvar testleri normal sınırlarda olabilir. Alevlenmeler sırasında serum ALT konsantrasyonu, normalin üst sınırının 50 katına kadar çıkabilir ve alfa fetoprotein (AFP) seviyeleri 1000 ng/mL'ye kadar yükselebilir(25) Hepatosellüler Karsinomun ana risk faktörlerinden birisi kronik HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozudur (26)

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri dört karakteristik fazdan oluşur (tablo 2) immün toleran, hepatit B antijeni (HBeAg) pozitif immün aktif, inaktif ve HBeAg negatif immün aktif faz(27).Immün toleran faz, HBeAg'nin varlığı, normal alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri ve genellikle 20.000 IU/mL'nin üzerinde olan yüksek HBV DNA seviyeleri ile karakterize edilir. İmmün aktif fazlar, HBeAg

pozitif veya HBeAg negatif kronik hepatit olarak da adlandırılır, aralıklı veya sürekli olarak yüksek ALT ile aktif hepatik inflamasyon ve HBV DNA'nın genellikle 2000 IU/mL'nin üzerinde olması ile karakterize edilir. İnaktif faz, HBeAg'nin yokluğu ve HBe antikorunun varlığı, diğer eşlik eden karaciğer hastalıklarının yokluğunda normal ALT ve genellikle 2000 IU/mL'nin altında olan tespit edilemeyen veya düşük HBV DNA seviyeleri ile karakterizedir. Her ne kadar tüm hastalar her fazdan geçmese ve her fazda HBV'ye karşı bağışıklık tepkileri tam olarak karakterize edilmemiş olsa da bu sınıflandırma şeması kronik HBV enfeksiyonu için bir yönetim yaklaşımında katkı sağlar (28)

HBsAg	HBeAg	IgM anti-HBc	Total anti-HBc*	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT¶	Interpretation
Acute HBV infection								
+	+	+	±			+++	Elevated	Early phase
		+	±			+	Elevated	Window phase
			+	+	+	±	Normal	Recovery phase
Chronic HBV infection (HBsAg-positive for >6 months)								
+	+		+	–	–	+++ (typically >1 million international units/mL)	Normal or mildly elevated	Immune-tolerant phase△
+	+		+	–	–	+++ (>20,000 international units/mL)	Persistently elevated	Immune-active, HBeAg-positive◇
+	–		+	–	+	++ (>2000 international units/mL)	Elevated	Immune-active, HBeAg-negative◇
+	–		+		+	– to ++ (≤2000 international units/mL)	Normal or mildly elevated	Inactive chronic HBV§

Tablo 2: Akut veya kronik HBV enfeksiyonunun fazlarını belirlemek için tanı testleri (29)

2.3 TANI

2.3.1 Öykü,Fizik Muayene ve Biyokimyasal Testler

Kronik HBV'li kişilerin ilk değerlendirmesi, koenfeksiyon, alkol kullanımı ve HBV enfeksiyonu ve hepatosellüler karsinom aile öyküsü gibi risk faktörlerini de

içeren kapsamlı bir öykü ve fizik muayene olmalıdır. Laboratuvar testleri, karaciğer hastalığı aktivitesi ve fonksiyonunun değerlendirilmesini, HBV replikasyonunun belirteçlerini ve risk altında olanlarda (HCV), (HDV) veya (HIV) ile ko-enfeksiyon testlerini içermelidir (30)

Karaciğer hastalığının derecesini değerlendirmek için serum aminotransferazları (ALT ve AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), serum albümin ve globulin, bilirubin, tam kan sayımı ve protrombin zamanı (PT) gibi biyokimyasal testler kullanılır. Serumda ALT ve AST için normal değerler genellikle 30-40 IU/L altındadır. ALT, özellikle karaciğer hücrelerinde ve sitoplazmada bulunur ve karaciğer hasarı durumunda serumda artış gösterir. AST ise karaciğere özgü olmayıp, kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, dalak ve akciğer gibi çeşitli dokularda da bulunur. Bu nedenle, ALT, AST'ye kıyasla karaciğer hasarının bir göstergesi olarak daha spesifiktir. Serumda ALT seviyesinin yükselmesi, karaciğerde nekroinflamatuar aktiviteyi işaret eder. Ancak normal ALT seviyeleri, karaciğerde inflamasyon veya fibrozisin bulunmadığını garanti etmez. Genellikle ALT seviyesi, AST seviyesinden daha yüksektir; ancak hastalık siroza ilerledikçe bu durum tersine dönebilir. Siroz geliştiğinde, serum albümin seviyesinde azalma, globulin düzeylerinde ve PT'de artış, platelet sayısında ise azalma gözlemlenir(31)

2.3.2 Serolojik Testler

HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgM ve Anti-HBc IgG serolojik testleri, HBV enfeksiyonunun tanısında kullanılan temel testlerdir. Bu testler, enfeksiyonun evresini (akut veya kronik enfeksiyon ya da pencere dönemi) ve kişinin bağışıklık durumunu (geçirilmiş enfeksiyon sonrası doğal bağışıklık ya da aşılama sonucu kazanılmış bağışıklık) belirlemek amacıyla rutin olarak uygulanır (tablo 2). Testlerin ölçümünde genellikle Enzim Bağlı İmmünosorbent Analizi (ELISA) yöntemi kullanılır ve bu testlerin duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) oranları oldukça yüksektir(32)

Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg): HBV enfeksiyonunun serolojik olarak ayırt edici belirtecidir. HBsAg, akut HBV maruziyetinden 1 ila 10 hafta sonra, akut hepatit için tipik klinik semptomların başlangıcından veya serum ALT seviyesinin artışından önce serumda tespit edilir. Daha sonra iyileşen hastalarda, HBsAg genellikle dört ila

altı ay içinde kaybolur. Ancak, HBsAg'nin altı aydan uzun süre varlığı, kronik enfeksiyonu gösterir(33)

Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti HBs): HBsAg'nin kaybolmasını, hepatit B yüzey antikorunun (anti-HBs) ortaya çıkışı takip eder. Çoğu hastada, anti-HBs ömür boyu varlığını sürdürür ve böylece yeniden enfeksiyona karşı uzun süreli koruma sağlar. Ancak, bazı hastalarda zamanla anti-HBs seviyeleri azalabilir ve kaybolabilir. (34)

Hepatit B Core Antijeni (HbcAg): Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), enfekte hepatositlerde eksprese edilen bir hücre içi antijendir. Mevcut testlerle serumda tespit edilemez(35)

Hepatit B Core Antikoru IgM ve IgG: Akut enfeksiyon sırasında, anti-HBc genellikle IgM sınıfındadır. IgM anti-HBc, HBsAg'nin kaybolup anti-HBs'nin ortaya çıktığı pencere döneminde HBV enfeksiyonunun tek işareti olarak bulunur. IgM anti-HBc'nin tespit edilmesi genellikle akut HBV enfeksiyonunun bir işareti olarak değerlendirilir. Ancak anti-HBc IgM, akut enfeksiyondan sonra iki yıla kadar serumda tespit edilebilir. Ayrıca, anti-HBc IgM titresi Kronik Hepatit B'nin alevlenmeleri sırasında tespit edilebilir seviyelere yükselebilir. (35) Akut hepatit B'yi atlatan hastalarda anti-HBc IgG, anti-HBs ile birlikte devam eder. Ayrıca kronik HBV enfeksiyonuna ilerleyenlerde HBsAg ile birlikte devam eder. Anti-HBc IgG direk ölçen testler şu anda mevcut değildir, bu nedenle kronik HBV taraması veya testi sırasında anti-HBc Total ölçülür.((36)

Hepatit B e Antijeni (HbeAg) ve Antikoru (Anti Hbe): HBeAg, precore proteininden işlenen bir salgı proteinidir. Genellikle HBV replikasyonunun ve enfektivitesinin bir belirteci olarak kabul edilir. HBeAg'nin varlığı genellikle serumda yüksek HBV DNA seviyeleri ile ilişkilidir(37,38)HBeAg'den anti-HBe serokonversiyonu, akut enfeksiyonlu hastalarda HBsAg'den anti-HBs serokonversiyonundan önce gerçekleşir. Ancak, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBeAg serokonversiyonu yıllar sürebilir. Bu tür hastalarda, HBeAg'nin varlığı genellikle serumda yüksek HBV DNA seviyelerinin ve aktif karaciğer hastalığının saptanmasıyla ilişkilidir (39,40).HBeAg'den anti-HBe'ye serokonversiyon genellikle serum HBV DNA'sında bir azalma ve karaciğer hastalığının remisyonu ile ilişkilidir (41)

2.3.3 Moleküler Testler

Moleküler testler olarak ise HBV DNA ve genotip tayini yapılmaktadır. HBV DNA, viral replikasyonun en iyi göstergesi olarak kabul edilir. HBsAg'nin oluşumundan üç hafta önce serumda saptanabilir ve temas sonrası enfeksiyonun erken bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Kronik Hepatit B nin fazlarında HBV DNA değeri değişik düzeylerdedir (42) .Kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalarda serum HBV DNA analizlerinin temel klinik rolü, HBV replikasyonunu ve antiviral tedaviye uygunluğu değerlendirmektir. HBV tedavisi için endikasyonlar, aktif karaciğer hastalığının varlığına ve yüksek HBV DNA düzeylerine dayanır. HBeAg pozitif hastalarda tedavi başlama sınırı olarak 20.000 uluslararası birim/mL, HBeAg negatif hastalarda ise daha düşük bir sınır değeri olan 2.000 uluslararası birim/mL önerilmektedir (29,30,43)

2.3.4 Görüntüleme Yöntemleri

Kronik Hepatit B enfeksiyonunda siroz gelişimini, hepatosellüler kanser gelişimini takipte Transient Elastografi, USG ve MR gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır(44)

2.3.5 Karaciğer Biyopsisi (Histopatoloji)

Hepatit B hastalarında hepatik patolojiyi değerlendirmede altın standart olmaya devam eden karaciğer biyopsisi,tedavi algoritmalarında merkezi bir rol oynar (45)

Karaciğer biyopsisi inflamasyon ve fibrozisin değerlendirilmesi, tedavi endikasyonu tam konamamış hastalarda karaciğer hastalığının derecesi ve ayrıcı tanıdaki diğer hastalıkların ekartasyonu amaçlı kullanılabilir (29)

2.4 TEDAVİ

KHB tedavisinin temel amacı, kronik karaciğer hastalığına bağlı komplikasyon riskini azaltmaktır. Tedavi kararı alırken üç kriter değerlendirilir: serum HBV DNA seviyeleri, serum ALT düzeyleri ve karaciğer hastalığının ciddiyeti. HbeAg nin pozitifliği veya negatifliği tedavi kararını etkilemez (46)

Halihazırda Kronik Hepatit B enfeksiyonu tedavisinde iki temel seçenek bulunmaktadır

-Nükleosit/Nükleotid analogları

-Pegile interferon tedavisi

2.4.1 Nükleosit/Nükleotid analogları

Avrupa'da HBV tedavisi için onaylanmış NA'lar arasında lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV), Entekavir (ETV), telbivudin (TBV), tenofovir disoproxil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) bulunmaktadır. Bu ilaçlar, HBV direncine karşı düşük bariyere sahip olanlar (LAM, ADV, TBV) ve yüksek bariyere sahip olanlar (ETV, TDF, TAF) olarak iki gruba ayrılabilir (4)

- Lamivudin: Lamivudin, sitozin nükleozid analoğudur ve HIV-1 ve HBV reverse transkriptaz enzimlerinin kompetitif inhibitörüdür. Kronik HBV tedavisinde önerilen günlük dozu 100 mg dır. Lamivudinin en sık görülen yan etkileri baş ağrısı öksürük nazal semptomlar, halsizlik, yorgunluk, mide bulantısı ve ishaldir ancak laktik asidoz, pankreatit, periferik nöropati, lipoatrofi ve kemik iliği toksisitesi gibi yan etkileri de mevcuttur (47) Böbrek fonksiyon bozukluğunda glomerüler filtrasyon hızına göre doz ayarı yapılmalıdır. Lamivudin'in uzun süreli kullanımında, ilaca karşı direnç gelişimi ve buna bağlı olarak hastalığın reaktivasyonu en önemli sınırlayıcı faktördür. Bu sebeple, lamivudin Kronik Hepatit B enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak önerilmemektedir (48)

-Telbivudin: Sentetik bir timidin nükleozid analogu olan Telbivudin virüsün hem reverse transkriptaz hem de DNA polimeraz enzimlerini inhibe eder (49) Günlük dozajı 600 mg olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda GFR ye göre doz revizyonu yapılması gereken Telbivudin'in gebelik kategorisi B dir (50) En sık görülen yan etkileri baş dönmesi, baş ağrısı, öksürük, gastrointestinal bozukluklar, döküntü, yorgunluk ve serum CK ile ALT seviyesindeki artıştır (51). Sık direnç geliştiği için kullanımı sınırlıdır(50)

-Adefovir Dipivoxil: Adefovir dipivoksil, bir nükleotid analoğu olan adefovirin ön ilacıdır. Aktif formu olan adefovir difosfat HBV DNA polimerazını inhibe eder. Günde 1 defa 10 mg dozunda kullanılır. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, asteni ve diaredir. (52) Proksimal tübül üzerine toksik etkisi olan Adefovir'in bu etkisi serum keratininde artış ve fosfor miktarında azalma ile sonuçlanır (53)

-Entekavir: Guanozin analoğu olan Entekavir viral DNA polimerazı inhibe eder (46) Hiç tedavi almamış veya lamivudine karşı direnç gelişmiş kronik HBV li

hastalarda önerilir. Günlük dozu 0,5-1 mg dır (50). En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi ve mide bulantısı, öksürük, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Daha düşük bir oranda uykusuzluk, somnolans ve ishal görülmüştür (54,55). Böbrek fonksiyon bozukluğunda GFR ye göre doz ayarlaması yapılmalıdır (54).

-**Tenofovir Disoproksil Fumarat(TDF):** Asiklik bir adenin analoğu olan TDF Kronik Hepatit B enfeksiyonu tedavisinde günde 1 defa 300 mg dozajında kullanılmaktadır (56).TDF nin sık görülen yan etkileri döküntü, baş ağrısı, depresyon, bulantı, ishal ve astenidir. Hepatomegali, hepatosteatoz ve laktik asidoz gibi ciddi yan etkileri de mevcuttur. TDF proksimal tübül üzerine toksik etkisi olduğu için böbrek yetersizliğine hatta fanconi sendromuna neden olabilir. Bundan ötürü GFR ye göre doz ayarlaması yapılmalıdır. TDF ayrıca kemik mineral dansitesinde azalma ile ilişkilidir (57)

-**Tenofovir Alafenamid Fumarat(TAF):**TDF nin nefrotoksik etkisi ve kemik mineral dansitesindeki azalma ile ilişkisinin saptanması ve bunun tenofovirin plazma düzeyi ile ilişkisinin gösterilmesi üzerine yapılan çalışmalar ile TAF keşfedilmiştir. 300 mg dozundaki TDF ile 25 mg dozundaki TAF karşılaştırıldığında TAF ın % 90 daha düşük Tenofovir plazma konsantrasyonuna rağmen hücre içi konsantrasyonun daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu konsantrasyonlarda HBV DNA baskılama yeteneğinin de benzer olduğu saptanmıştır (56). TAF'ın yaygın görülen yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, kaşıntı, artralji, nazofarenjit ve ALT yüksekliğidir. TAF ayrıca kemik mineral dansitesinde azalma, nefrotoksisite, LDL ve total kolesterol seviyesinde yükselme ile ilişkilidir. (57,58)

2.4.2.İnterferon Tedavisi

PEG-İnterferon Alfa: IFN'ler, viral DNA sentezini engelleyerek ve HBV ile enfekte olmuş karaciğer hücrelerine karşı hücresel immün yanıtını güçlendirerek konak hücrelerdeki viral replikasyona müdahale eden sitokinlerdir. Yarı ömrü ve ilaç etkinliği, pegilasyon yöntemiyle artırılabilir. İnfluenza benzeri semptomlar, depresyon, parestezi, miyelosüpresyon, yorgunluk, baş ağrısı ve kilo kaybı gibi yan

etkileri mevcuttur. (46) Bu yan etkileri nedeniyle klinik pratikte kullanımı sınırlıdır. (4)

2.5.Tedavinin Kesilmesi

HBV DNA replikasyonunun baskılanması ve HBsAg nin negatifleşip Anti HBs nin pozitifleşmesi yani HbsAg serokonversiyonu Kronik Hepatit B tedavisinin temel hedefleridir. Mevcut kılavuzlar, HBsAg kaybı yaşamış ve bu durumu en az bir yıl süreyle sürdüren, kompanse siroz dahil tüm KHB hastalarında NA tedavisinin sonlandırılmasını önermektedir. (29,59)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kronik Hepatit B tanılı Tenofovir Disoproksil Fumarat, Tenofovir Alafenamid Fumarat ve Entekavir tedavisini 24 aydan uzun süre kullanan hastalarda GFR düşüşü ve kreatinin progresyonu, hiperglisemi, hiperlipidemi gibi yan etkileri karşılaştırmayı, bu ilaçlar altında HBV DNA ve ALT değerlerinin normalleşme süresini, bu tedaviler altında hepatosellüler karsinom gelişme insidansını, karaciğer sirozu nedeniyle ilaç başlanan hastalarda tedavi ile Child Turcotte Pugh ve MELD skorlamalarındaki değişimi saptamayı amaçladık. Böylece bu ilaçların uzun dönem kullanımında saptanan yan etkilerini karşılaştırmalı olarak saptayarak hangi durumda hangi ilacı seçmemiz gerektiğine dair bir fikir oluşturarak literatüre katkı sağlamayı hedefliyoruz.

Araştırmanın metodolojisi retrospektif kohort olup; 01/12/2010-01/08/2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran ve Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF), Tenofovir Alafenamid Fumarat (TAF) ve Entekavir (ETV) tedavisi alan Kronik Hepatit B tanılı hastalar dahil edildi. Çalışma evreni, dahil olma kriterlerine uyan tüm hastalar olarak belirlendi. Verilere, DEÜ Hastanesi dijital arşiv kayıtlarından ulaşıldı.18 yaş Altında olan, yeterli veriye ulaşılamayan, rutin hemodiyaliz hastası olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların kreatinin, GFR, açlık kan glukozu, HbA1c, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerlerinin ilaç başlangıç zamanı, tedaviden 12 ay-24 ay-30 ay-48 ay-96 ay ve 120 ay geçtikten sonraki değerleri incelenmiştir.. İlaç başlandığında HBV DNA pozitifliği olan veya ALT değeri normalin üstünde (30 U/L) olan hastalarda HBV DNA'nın negatifleşme süresi ve ALT nin normal sınırlara gelme süresi takip edilmiştir. 10 yıldan uzun süredir ilaç kullanan hastalarda HCC gelişip gelişmediği USG ve MRI gibi görüntüleme yöntemleri incelenerek tespit edilmiştir.

3.1 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.09.2024 tarihli ve 2024/29-24 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Retrospektif olarak planlanan çalışmamız için herhangi bir bütçe talebinde bulunulmamıştır. Çalışmamız tek merkezli yapılmıştır. Hastaların verilerinin

incelenebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Başhekimlik izinleri yazılı olarak alınmıştır

3.2 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdaki analizler, IBM SPSS Statistics 24 (Statistical Package for Social Sciences version 24) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; ölçümle elde edilen değerler için aritmetik ortalama, standart sapma (SS), ortanca(median), minimum ve maksimum değerler, sayı (n) ve yüzde (%) değerler olarak verildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Ki-kare testi gereğinde Fisher Kesin testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk testleri yapıldı, normal dağılmadığı saptanan değişkenler arasındaki ilişkiyi bulmak amacıyla non parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz için Lojistik Regresyon Modeli oluşturuldu. Yaşam analizinde Kaplan 18 Meier Test ve Log Rank analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değerinin<0,05 olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Demografik veriler

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne Aralık 2010 ile Ağustos 2024 yılları arasında başvuran toplam 1006 hastadan dahil olma kriterini karşılayan 369 hastanın dahil edildiği çalışmamızda hastaların %41 i kadın(n=150), %59 u ise erkektir(n=219). Hastaların %15.45 i TAF(n=57), %16.3 ü Entekavir(n=60), %68.25 i ise TDF kullanmaktadır(n=252). Bu ilaçlar hastaların %54 üne Kronik Hepatit B nedeniyle (n=199),hastaların % 33.3 üne (n=123) immünsüpresif tedavi planlandığı için,hastaların % 12.7 sine (n=47) ise kronik HBV ye bağlı karaciğer sirozu teşhisi konulduğu için başlanmıştır.

4.2 İlaçların Kreatinin Artışı ve GFR Düşüşü Üzerine Etkisi

Çalışmamızda 369 hastanın %68.25 i (n=252) TDF kullanmaktadır.TDF kullanan hastaların başlangıç kreatinin değerlerine göre 12 ayda istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık(p=0.012).Aynı şekilde 24-30-48-96 ve 120.aydaki kreatinin değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptadık(p=0,000).(Tablo:3-4)

Hastaların % 15.45 i (n=57) TAF kullanmaktadır.bu hastaların başlangıç kreatinin değerleri ile karşılaştırıldığında 12.ay (p=0.457) ve 24.ayda(p=0.257)istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı ancak 30.ayda(p=0.016) ve 48.ayda(p=0.012) istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. TAF kullanan hastalarda yeterli veri olmadığı için 96 ve 120.ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılamadı.(Tablo:3-4)

Entekavir kullanan hastaların oranı % 16.3 idi(n=60).hastaların başlangıç kreatinin değerleri ile karşılaştırıldığında 12.ay(p=0.337),24.ay(p=0,625),30.ay(0.123) ve 96.ay(0.345) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı.Kırksekiz(p=0.01) ve 120.ay(p=0.049) değerlerinde ise başlangıç kreatinin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.(tablo:3-4)

Tablo 3: Entekavir TAF ve TDF kullanan hastaların başlangıç kreatinin değerleri ile 12-24-30-48-96 ve 120. Ay kreatinin değerlerinin istatisiksel verileri

ilaç		n	ortalama	Std.sapma	Minimum	Maximum	Persentil		
							25th	50th (ortanca)	75th
Entekavir	kre 0	60	.8393	.28967	.43	2.33	.6850	.8100	.9250
	kre 12.ay	60	.8328	.25115	.39	1.84	.6500	.7950	.9600
	kre 24.ay	58	.8400	.25073	.44	1.92	.6975	.8050	.9225
	kre 30.ay	9	.9478	.19992	.59	1.27	.8300	.9400	1.0950
	kre 48.ay	18	1.0583	.37401	.49	1.89	.8325	.9700	1.1800
	kre 96.ay	13	.9362	.31519	.62	1.75	.7250	.8300	1.1100
	kre 120.ay	8	.9050	.21613	.48	1.23	.8000	.9400	1.0125
TAF	kre 0	57	.9770	.30257	.45	1.90	.7700	.9000	1.1150
	kre 12.ay	53	.9947	.28996	.54	1.92	.7650	.9700	1.1250
	kre 24.ay	54	1.0219	.34728	.46	2.55	.8300	.9850	1.1525
	kre 30.ay	21	1.1771	.63225	.70	3.81	.9000	1.1100	1.2050
	kre 48.ay	20	1.2465	.35254	.81	2.37	1.0525	1.1700	1.3300
TDF	kre 0	252	.7639	.17691	.34	1.53	.6425	.7500	.8600
	kre 12.ay	240	.7901	.17950	.38	1.46	.6625	.7800	.9000
	kre 24.ay	246	.8073	.18791	.40	1.51	.6800	.8000	.9100
	kre 30.ay	35	.9094	.26506	.54	1.80	.7300	.9000	1.0300
	kre 48.ay	112	.9118	.36664	.49	3.97	.7425	.8550	1.0275
	kre 96.ay	50	2.4264	10.47443	.58	75.00	.8175	.9500	1.0725
	kre 120.ay	31	.9806	.26037	.55	1.88	.8300	.9500	1.0800

Tablo 4:Entekavir TAF ve TDF kullanan hastaların başlangıç kreatinin değerleri ile 12-24-30-48-96 ve 120. Ay kreatinin değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

kullandığı ilaç		kre 12.ay - kre 0	kre 24.ay - kre 0	kre 30.ay - kre 0	kre 48.ay - kre 0	kre 96.ay - kre 0	kre 120.ay - kre 0
Entekavir	Z	-.959[b]	-.489[c]	-1.541[c]	-3.245[c]	-.945[c]	-1.973[c]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.337	.625	.123	.001	.345	.049
TAF	Z	-.744[c]	-1.133[c]	-2.399[c]	-2.541[c]		
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.457	.257	.016	.011		
TDF	Z	-2.500[c]	-5.042[c]	-3.809[c]	-7.663[c]	-5.358[c]	-4.125[c]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.012	.000	.000	.000	.000	.000

TDF kullanan hastaların GFR düşüşü üzerine etkisi izlendiğinde başlangıç GFR değeri ile kıyaslandığında 12-24-30-48-96 ve 120.aylarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde GFR düşüşü olduğu saptandı(p=0.000)(tablo:5.1-5.2-5.3)

TAF kullanan hastaların GFR düşüşü üzerine etkisi incelendiğinde 12.ay(p=0.116) ve 24.ay(p=0.094) ay değerleri başlangıç GFR değerlerine göre istatiksel olarak anlamlı düşüş saptanmadı.Otuzuncu ay(p=0.06) ve 48.ay(p=0.05) GFR değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. TAF kullanan hastalarda yeterli veri olmadığı için 96 ve 120.ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılamadı(tablo:5.1-5.2-5.3)

Entekavir kullanan hastaların başlangıç GFR değerleri ile kıyaslandığında 12.ay(p=0.218),24.ay(p=0.431),96.ay(p=0.087) ve 120.ayda(p=0.69) GFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmazken 30.ay(p=0.036) ve 48.ayda (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı(tablo:5.1-5.2-5.3)

Tablo 5.1 Entekavir,TDF ve TAF kullanan hastaların başlangıç,12.ay,24.ay ve 30.ay Kreatinin ve GFR değerlerinin istatistiksel verileri

kullandığı ilaç			kre 0	gfr 0	kre 12.ay	gfr 12.ay	kre 24.ay	gfr 24.ay	kre 30.ay	gfr 30.ay
entekavir	n	Valid	60	59	60	60	58	58	9	9
		Missing	0	1	0	0	2	2	51	51
	Ortalama		0,8393	92,71	0,8328	93,75	0,8400	92,53	0,9478	81,44
	Ortanca		0,8100	98,00	0,7950	97,50	0,8050	95,00	0,9400	76,00
	Std. Sapma		0,28967	20,309	0,25115	20,422	0,25073	21,157	0,19992	19,197
	Minimum		0,43	28	0,39	36	0,44	36	0,59	53
	Maximum		2,33	132	1,84	130	1,92	140	1,27	109
	Persentil	25	0,6850	79,00	0,6500	82,75	0,6975	76,75	0,8300	65,00
		50	0,8100	98,00	0,7950	97,50	0,8050	95,00	0,9400	76,00
		75	0,9250	107,00	0,9600	107,50	0,9225	106,00	1,0950	98,50
taf	n	Valid	57	57	53	53	54	54	21	21
		Missing	0	0	4	4	3	3	36	36
	Ortalama		0,9770	79,21	0,9947	76,26	1,0219	76,02	1,1771	69,67
	Ortanca		0,9000	80,00	0,9700	76,00	0,9850	77,50	1,1100	70,00
	Std. sapma		0,30257	21,162	0,28996	19,954	0,34728	20,297	0,63225	22,204
	Minimum		0,45	29	0,54	31	0,46	27	0,70	16
	Maximum		1,90	123	1,92	116	2,55	119	3,81	109
	Persentil	25	0,7700	65,50	0,7650	62,50	0,8300	62,00	0,9000	56,50
		50	0,9000	80,00	0,9700	76,00	0,9850	77,50	1,1100	70,00
		75	1,1150	97,00	1,1250	92,50	1,1525	90,50	1,2050	89,50
tdf	n	Valid	252	252	240	240	246	246	35	35
		Missing	0	0	12	12	6	6	217	217
	Ortalama		0,7639	100,25	0,7901	97,33	0,8073	95,45	0,9094	85,46
	Ortanca		0,7500	100,00	0,7800	98,00	0,8000	94,50	0,9000	86,00
	Std. sapma		0,17691	17,494	0,17950	17,888	0,18791	18,800	0,26506	21,180
	Minimum		0,34	48	0,38	38	0,40	41	0,54	29
	Maximum		1,53	152	1,46	138	1,51	148	1,80	128
	Persentil	25	0,6425	91,00	0,6625	86,25	0,6800	85,00	0,7300	77,00
		50	0,7500	100,00	0,7800	98,00	0,8000	94,50	0,9000	86,00
		75	0,8600	112,00	0,9000	109,00	0,9100	107,25	1,0300	99,00

Tablo 5.2 Entekavir,TDF ve TAF kullanan hastaların 48.ay,96.ay ve 120.ay Kreatinin ve GFR değerlerinin istatistiksel verileri

kullandığı ilaç			kre 48.ay	gfr 48.ay	kre 96.ay	gfr 96.ay	kre 120.ay	gfr 120.ay
entekavir	n	Valid	18	18	13	13	8	8
		Missing	42	42	47	47	52	52
	Ortalama		1,0583	74,4444	0,9362	80,69	0,9050	84,63
	Ortanca		0,9700	77,0000	0,8300	84,00	0,9400	76,50
	Std.Sapma		0,37401	25,30000	0,31519	21,195	0,21613	21,320
	Minimum		0,49	28,00	0,62	38	0,48	67
	Maximum		1,89	126,00	1,75	105	1,23	131
	Persentil	25	0,8325	55,7500	0,7250	60,50	0,8000	69,25
		50	0,9700	77,0000	0,8300	84,00	0,9400	76,50
		75	1,1800	87,5000	1,1100	100,00	1,0125	94,75
taf	n	Valid	20	20	0	0	0	0
		Missing	37	37	57	57	57	57
	Ortalama		1,2465	62,9000				
	Ortanca		1,1700	62,5000				
	Std. Sapma		0,35254	18,68830				
	Minimum		0,81	25,00				
	Maximum		2,37	113,00				
	Persentil	25	1,0525	55,2500				
		50	1,1700	62,5000				
		75	1,3300	70,7500				
tdf	n	Valid	112	113	50	49	31	31
		Missing	140	139	202	203	221	221
	Ortalama		0,9118	86,4338	2,4264	81,27	0,9806	73,52
	Ortanca		0,8550	90,0000	0,9500	79,00	0,9500	69,00
	Std. Sapma		0,36664	21,94602	10,47443	17,728	0,26037	20,345
	Minimum		0,49	1,02	0,58	42	0,55	34
	Maximum		3,97	121,00	75,00	124	1,88	122
	Persentil	25	0,7425	73,0000	0,8175	72,00	0,8300	60,00
		50	0,8550	90,0000	0,9500	79,00	0,9500	69,00
		75	1,0275	102,0000	1,0725	94,00	1,0800	92,00

Tablo 5.3:Entekavir TAF ve TDF kullanan hastaların başlangıç GFR değerleri ile 12-24-30-48-96 ve 120. Ay GFR değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

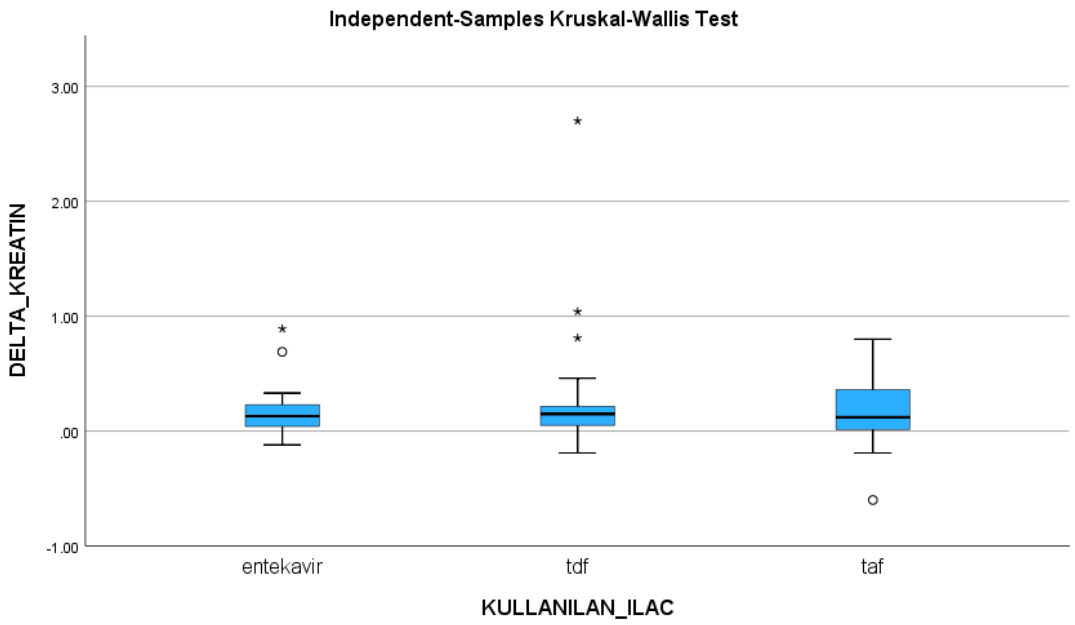
kullandığı ilaç		GFR 12.ay - GFR 0	GFR 24.ay - GFR 0	GFR 30.ay - GFR 0	GFR 48.ay - GFR 0	GFR 96.ay - GFR 0	GFR 120.ay - GFR 0
Entekavir	Z	-1.232[b]	-.788[c]	-2.100[c]	-3.260[c]	-1.713[c]	-1.820[c]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.218	.431	.036	.001	.087	.069
TAF	Z	-1.572[c]	-1.672[c]	-2.766[c]	-2.818[c]		
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.116	.094	.006	.005		
TDF	Z	-3.900[c]	-6.609[c]	-4.184[c]	-8.615[c]	-5.771[c]	-4.352[c]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	.000

Entekavir,TDF ve TAF'ın başlangıç kreatinin değerlerine göre 48.aydaki kreatinin değerlerindeki artış birbirleri ile kıyaslandığında üç ilaç arasında 48.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0.993)(şekil:3,tablo:6).

Tablo 6:Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.aydaki kreatinin değerleri üzerine yaptığı etkinin birbirleri ile karşılaştırılması

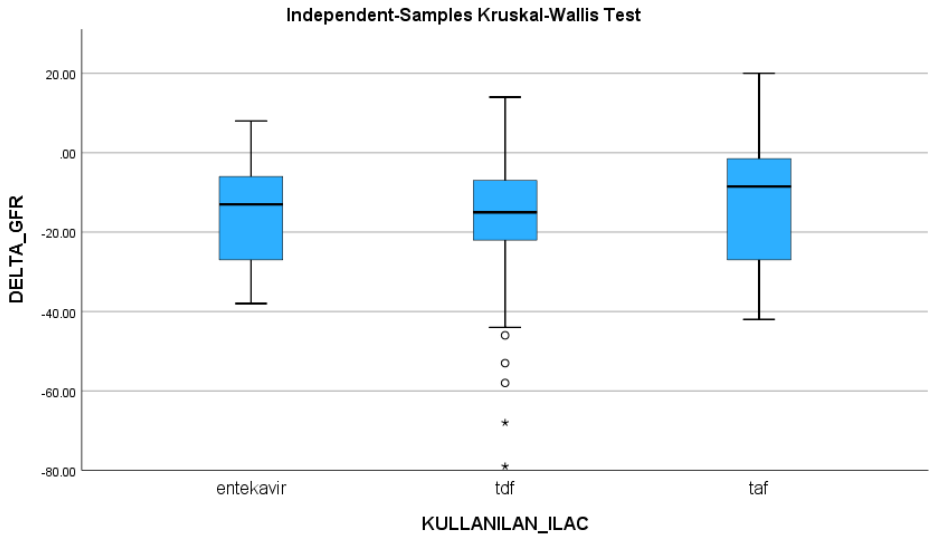
Total n	150
Test Statistic	.014[a]
Degree Of Freedom	2
Asymptotic Sig.(2-sided test)	.993

Şekil 3:Entekavir,TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.aydaki kreatinin artışı etkisinin birbirleri ile karşılaştırılması



Entekavir,TDF ve TAF'ın başlangıç GFR değerlerine göre 48.aydaki GFR değerlerindeki düşüş birbirleri ile kıyaslandığında üç ilaç arasında 48.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0.672)(şekil:4,tablo:7).

Şekil 4:Entekavir,TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.aydaki GFR düşüşü etkisinin birbirleri ile karşılaştırılması



Tablo 7:Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.aydaki GFR değerleri üzerine yaptığı etkinin birbirleri ile karşılaştırılması

Total N	150
Test Statistic	.794[a]
Degree Of Freedom	2
Asymptotic Sig.(2-sided test)	.672

Entekavir ile TDF adlı ilaçların başlangıç kreatinin değerleri ile 96.ay kreatinin değerlerini karşılaştırdığımızda Entekavir kullanan hastalarda kreatinin artışı(Per

25-75=0.03) TDF kullananlara göre(Per 25-75=0.13) göre daha düşük olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.144)Aynı şekilde bu iki ilacın 96 aylık kullanımda GFR düşüşü üzerine etkisini karşılaştırdığımızda Entekavirdeki median düşüş(Per 25-75=-7.0) TDF'deki median düşüşe(Per 25-75=-17.0) göre daha az olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.(p=0.141)(Tablo:8-16)

Tablo 8:Entekavir ve TDF adlı ilaçların 96 aylık kullanımlarında Kreatinin,GFR,Trigliserid,LDL,HDL ve Açlık Kan Glukozu değerlerinin değişiminin istatistiksel verileri

İlaç			96.ay kreatinin değişimi	96.ay GFR değişimi	96.ay Trigliserid değişimi	96.ay ldl değişimi	96.ay HDL değişimi	96.ay AKG değişimi
Entekavir	N	Valid	13	13	5	5	5	12
		Missing	47	47	55	55	55	48
	Mean		.0277	-10.3077	-19.0000	14.8000	8.6000	-.1667
	Median		.0300	-7.0000	5.0000	9.0000	9.0000	2.0000
	Std. Deviation		.24046	17.99252	50.05497	30.70342	4.03733	28.04164
	Minimum		-.58	-42.00	-85.00	-28.00	2.00	-69.00
	Maximum		.32	17.00	30.00	48.00	13.00	47.00
	Percentiles	25	-.0900	-25.0000	-72.0000	-12.0000	5.5000	-7.5000
		50	.0300	-7.0000	5.0000	9.0000	9.0000	2.0000
		75	.2250	4.5000	22.0000	44.5000	11.5000	15.2500
TDF	N	Valid	50	49	22	22	22	44
		Missing	202	203	230	230	230	208
	Mean		1.6274	-19.1020	4.8182	7.4545	.3636	-.0909
	Median		.1300	-17.0000	.0000	6.0000	-.5000	-2.5000
	Std. Deviation		10.44811	16.08991	41.15434	24.86100	14.82130	28.61762
	Minimum		-.25	-69.00	-90.00	-40.00	-24.00	-70.00
	Maximum		74.02	12.00	84.00	68.00	47.00	126.00
	Percentiles	25	.0575	-25.0000	-13.7500	-8.5000	-7.7500	-11.0000
		50	.1300	-17.0000	.0000	6.0000	-.5000	-2.5000
		75	.2125	-10.5000	27.5000	25.0000	5.5000	6.5000

4.3 İlaçların Trigliserid,LDL ve HDL Kolesterol Üzerine Etkisi

TDF kullanan hastaların trigliserid düzeyi üzerine etkisi incelendiğinde başlangıç değerlerine göre 12.ay(p=0.96),24.ay(p=0.146),30.ay(p=0.492),48.ay(p=0.723), 96.ay(p=0.603) ve 120.ayda(p=0.114) trigliserid değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı.Hastaların başlangıç trigliserid median değeri(per 25-75) 102 mg/dl iken 96.ayda 97 mg/dl,120.ayda 81.5 mg/dl olarak saptandı.(tablo:9-10)

TAF kullanan hastaların trigliserid düzeyi incelendiğinde başlangıç değerlerine göre 12.ay(p=0.061),30.ay(p=0.173) ve 48.ay(p=0.401) trigliserid değerinde artış saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.24.ay trigliserid düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı(p=0.000)(tablo:9).trigliserid ilaç başlangıç zamanında median değeri(per 25-75) 88 mg/dl iken 48. ayda median değeri(per 25-75) 106 mg/dl idi.(tablo:9-10).Yeterli veri olmadığı için TAF kullanan hastaların 96 ve 120.ay değerleri istatistiksel olarak hesaplanamadı.

Entekavir kullanan hastaların trigliserid düzeyler incelediğinde başlangıç değerlerine göre 12.ay(p=0.581),24.ay(p=0.896),30.ay(p=0.465),48.ay(p=0.678) ve 96.ay(0.686) trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Entekavir kullanan hastaların veri yetersizliği nedeniyle 120.ay değerleri istatistiksel olarak hesaplanamadı.(tablo 9-10)

Tablo 9:Entekavir,TDF ve TAF Kullanan Hastaların Başlangıç,12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay ve 120.ay Trigliserid,Ldl ve HDL değerlerinin istatistiksel verileri

kullandığı ilaç		n	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles 25th	50th (Median)	75th
Entekavir	tg 0	28	135.25	82.245	59	417	81.00	108.50	158.25
	ldl 0	28	114.18	35.094	53	192	92.00	110.00	138.75
	HDL 0	28	49.43	14.978	26	84	38.00	49.00	57.25
	tg 12.ay	22	135.77	55.737	73	272	99.50	114.00	173.75
	tg 24.ay	21	140.43	83.193	60	362	86.00	106.00	172.00
	tg 30.ay	4	202.75	124.986	111	387	119.75	156.50	332.00
	tg 48.ay	9	125.44	20.875	97	157	106.50	121.00	144.00
	tg 96.ay	5	141.80	107.362	73	332	80.50	105.00	221.50
	ldl 12.ay	22	121.14	34.480	36	189	100.25	122.50	141.00
	ldl 24.ay	21	121.57	36.701	57	189	93.00	119.00	153.50
	ldl 30.ay	4	99.50	61.104	11	144	35.00	121.50	142.00
	ldl 48.ay	9	124.56	33.646	60	168	103.50	122.00	155.50
	ldl 96.ay	5	155.40	31.509	108	196	131.00	155.00	180.00
	HDL 12.ay	22	49.55	14.651	24	93	39.75	49.00	55.25
	HDL 24.ay	21	48.90	17.326	27	93	37.00	47.00	58.00
	HDL 30.ay	4	55.25	11.730	45	69	45.25	53.50	67.00
	HDL 48.ay	9	49.56	16.425	28	79	35.00	48.00	61.50
	HDL 96.ay	5	63.00	8.689	57	78	57.50	59.00	70.50
TAF	tg 0	32	105.72	55.498	25	275	67.25	88.00	124.25
	ldl 0	32	124.13	36.695	57	208	90.50	121.50	146.25
	HDL 0	32	48.41	15.961	24	103	35.00	46.00	56.75
	tg 12.ay	18	113.17	41.171	38	237	86.75	108.50	132.25
	tg 24.ay	22	142.36	90.353	26	355	78.75	123.00	182.75
	tg 30.ay	6	145.17	53.686	69	237	117.75	141.00	171.00
	tg 48.ay	13	123.92	71.296	59	335	83.00	106.00	131.00
	ldl 12.ay	18	129.78	41.578	74	217	103.00	116.50	161.75
	ldl 24.ay	22	128.55	39.349	75	203	94.25	127.00	151.50
	ldl 30.ay	6	115.83	10.534	99	128	107.25	116.50	125.75
	ldl 48.ay	13	119.23	30.158	74	166	95.00	124.00	139.00
	HDL 12.ay	18	53.00	12.930	34	81	41.75	54.00	61.25
	HDL 24.ay	22	49.91	12.247	34	88	38.00	51.50	56.00
	HDL 30.ay	6	52.83	10.572	41	69	41.75	53.00	61.50
	HDL 48.ay	13	51.38	11.479	31	74	45.00	51.00	58.00
TDF	tg 0	129	125.34	69.467	38	378	80.00	102.00	151.00

	ldl 0	129	117.31	33.843	29	236	92.00	114.00	140.50
	HDL 0	129	48.58	15.220	17	105	37.00	48.00	59.00
	tg 12.ay	77	121.91	62.066	31	304	74.00	106.00	153.50
	tg 24.ay	82	116.87	63.136	32	504	76.75	104.00	140.25
	tg 30.ay	17	105.82	43.992	49	226	77.50	93.00	122.50
	tg 48.ay	56	118.13	61.856	45	378	70.25	105.50	155.75
	tg 96.ay	22	115.18	56.353	51	266	77.00	97.00	137.00
	tg 120.ay	10	103.60	50.555	58	204	63.25	81.50	138.25
	ldl 12.ay	77	114.66	36.786	38	211	86.50	113.00	133.50
	ldl 24.ay	82	113.79	29.591	33	174	94.00	114.50	129.50
	ldl 30.ay	17	106.18	39.208	45	190	79.50	101.00	129.00
	ldl 48.ay	56	111.32	32.462	19	174	88.75	110.00	133.00
	ldl 96.ay	22	117.59	34.333	76	215	95.00	104.50	129.75
	ldl 120.ay	10	109.90	30.476	57	161	85.75	115.00	130.00
	HDL 12.ay	77	49.09	13.584	22	108	39.00	49.00	54.50
	HDL 24.ay	82	47.59	12.584	24	83	38.75	47.00	54.00
	HDL 30.ay	17	48.59	12.063	30	75	38.00	50.00	56.50
	HDL 48.ay	56	47.27	14.041	17	87	38.00	47.00	56.00
	HDL 96.ay	22	49.95	9.935	32	78	43.50	50.50	54.00
	HDL 120.ay	10	47.60	10.762	34	69	40.25	46.00	54.00

Tablo 10:Entekavir,TAF ve TDF adlı ilaçların 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay,120.ay Trigliserid değerlerinin istatistiksel analizi

kullandığı ilaç		tg 12.ay - tg 0	tg 24.ay - tg 0	tg 30.ay - tg 0	tg 48.ay - tg 0	tg 96.ay - tg 0	Tg 120.ay-tg 0
Entekavir	Z	-.552[b]	-.131[b]	-.730[b]	-.415[b]	-.405[c]	
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,581	0,896	0,465	0,678	0,686	
TAF	Z	-1.873[b]	-3.491[b]	-1.363[b]	-.839[b]		
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,061	0,000	0,173	0,401		
TDF	Z	-.080[b]	-1.454[c]	-.687[c]	-.355[c]	-.520[b]	-1.580[c]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,936	0,146	0,492	0,723	0,603	0,114

TDF kullanan hastaların LDL kolesterol değerleri üzerine etkisi incelendiğinde başlangıç LDL kolesterol değerlerine göre 12.ay(p=0.479) 24.ay(p=0.150) 30.ay(p=0.118),48.ay(p=0.278) 96.ay(p=0.181) ve 120.ay(p=0.721) LDL kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.LDL kolesterolün başlangıç median değeri(per 25-75) 114 mg/dl iken 120.ay median değeri(per 25-75) 115 mg/dl olarak saptandı.(tablo:9-11)

TAF kullanan hastaların LDL kolesterol değeri üzerine etkisi incelendiğinde başlangıç değerlerine göre 12.ay(p=0.887),24.ay(p=0.258),30.ay(p=0.500) ve 48.ay(p=0.576) LDL kolesterol değerlerinde artış saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.LDL kolesterol değerinin başlangıç median değeri(per 25-75) 121 mg/dl iken 48.ay median değeri(per 25-75) 124 mg/dl olarak saptandı.Veri yetersizliğinden dolayı 96 ve 120.ay değerleri istatistiksel olarak hesaplanamadı.(tablo:9-11).

Entekavir kullanan hastaların LDL kolesterol değeri üzerine etkisi incelendiğinde başlangıç değerlerine göre 12.ay(p=0.161) 24.ay(p=0.156) 30.ay(p=0.715) 48.ay(p=0.109) ve 96.ay(p=0.225) LDL kolesterol değerlerinde artış saptanmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. hastaların başlangıç LDL kolesterol median değeri(per 25-75) 110 mg/dl iken 96.ay ldl median değeri(per 25-75) 155 mg/dl idi. Entekavir kullanan hastaların veri yetersizliği nedeniyle 120.ay değerleri istatistiksel olarak hesaplanamadı.(tablo 9-11)

Tablo 11:Entekavir,TAF ve TDF adlı ilaçların 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay,120.ay Ldl değerlerinin istatistiksel analizi

kullandığı ilaç		ldl 12.ay - ldl 0	ldl 24.ay - ldl 0	ldl 30.ay - ldl 0	ldl 48.ay - ldl 0	ldl 96.ay - ldl 0	Ldl 120.ay -ldl 0
Entekavir	Z	-1.401[b]	-1.419[b]	-.365[b]	-1.601[b]	-1.214[b]	
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,161	0,156	0,715	0,109	0,225	
TAF	Z	-.142[c]	-1.130[b]	-.674[c]	-.559[c]		
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,887	0,258	0,500	0,576		
TDF	Z	-.708[c]	-1.441[c]	-1.563[c]	-1.085[c]	-1.339[b]	-.357[c]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,479	0,150	0,118	0,278	0,181	0,721

TDF kullanan hastaların HDL kolesterol değeri üzerine etkisi incelendiğinde başlangıç HDL kolesterol değerine göre 12.ay(p=0.43) 24.ay(p=0.35) 30.ay(p=0.96) 48.ay(p=0.26) 96.ay(p=0.62) HDL kolesterol değeri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.Yüz yirminci ay HDL kolesterol değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı(p=0.032)(tablo:9-12)

TAF kullanan hastaların başlangıç HDL kolesterol değeri ile karşılaştırıldığında 12.ay(p=0.663) 24.ay(p=0.224) 30.ay(p=0.752) ve 48.ay(p=0.421) HDL kolesterol değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Bu hastalarda başlangıç HDL kolesterol median değeri(per 25-75) 46 mg/dl iken 48.ay median HDL kolesterol değeri(per 25-75) 51 mg/dl idi.Veri yetersizliğinden dolayı TAF kullanan hastaların 96 ve 120 ay HDL kolesterol değeri istatistiksel olarak hesaplanamadı.(tablo:9-12)

Entekavir kullanan hastaların başlangıç HDL kolesterol değeri ile karşılaştırıldığında 12.ay(p=0.711) 24.ay(p=0.056) 30.ay(p=0.068) ve 48.ay(p=0.065) HDL kolesterol değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ancak 96.ay HDL kolesterol değerinde(p=0.042) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı.120.ay HDL kolesterol değeri veri yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak hesaplanamadı(tablo:9-12)

Tablo 12:Entekavir,TAF ve TDF adlı ilaçların 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay,120.ay HDL değerlerinin istatistiksel analizi

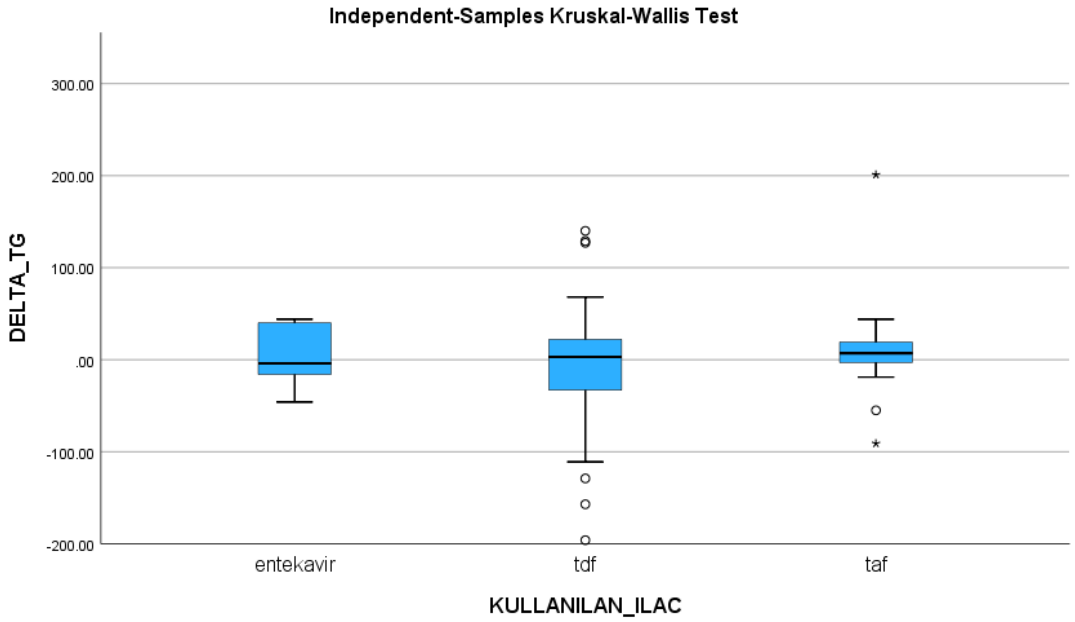
kullandığı ilaç		HDL 12.ay - HDL 0	HDL 24.ay - HDL 0	HDL 30.ay - HDL 0	HDL 48.ay - HDL 0	HDL 96.ay - HDL 0	HDL 120.ay - HDL 0
Entekavir	Z	-.371[b]	-1.914[b]	-1.826[b]	-1.844[b]	-2.032[b]	
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,711	0,056	0,068	0,065	0,042	
TAF	Z	-.436[b]	-1.215[b]	-.315[b]	-.804[b]		
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,663	0,224	0,752	0,421		
TDF	Z	-.784[c]	-.929[c]	-.047[c]	-1.107[c]	-.483[c]	-2.143[b]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,433	0,353	0,962	0,268	0,629	0,032

Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay trigliserid değerleri üzerine etkileri birbirleri ile karşılaştırıldığında bu üç ilacın trigliserid değeri üstüne etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.730)(şekil 5,tablo 13)

Tablo 13:Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay trigliserid değeri üzerine etkisinin birbirleri ile karşılaştırılmasının istatistiksel analizi

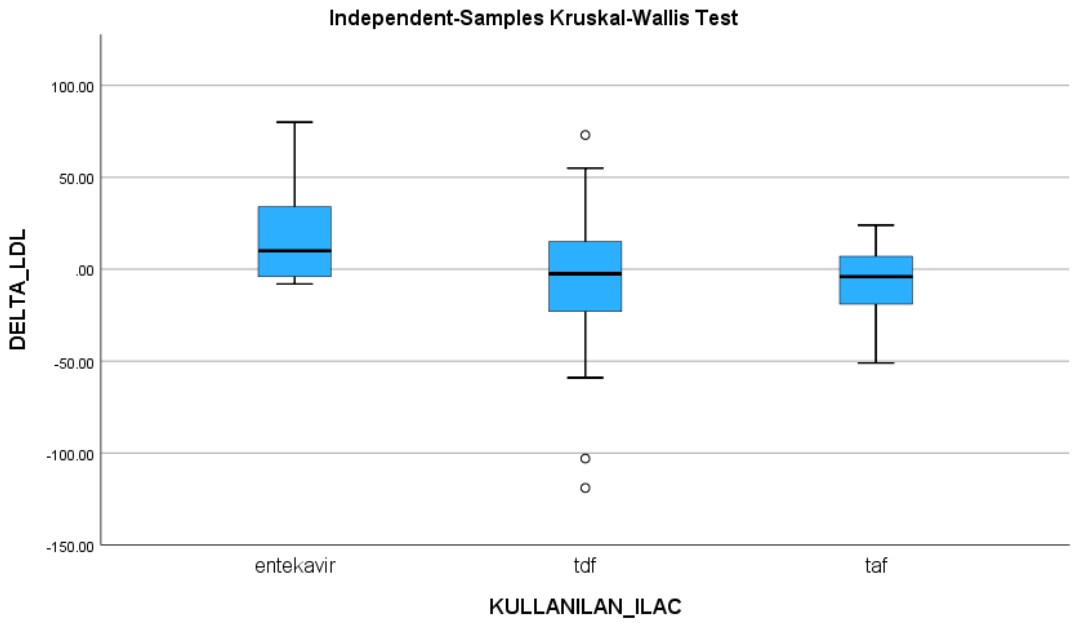
Total N	78
Test Statistic	.631[a]
Degree Of Freedom	2
Asymptotic Sig.(2-sided test)	.730

Şekil 5: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay trigliserid değeri üzerine etkisi



Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay LDL kolesterol değerleri üzerine etkileri birbirleri ile karşılaştırıldığında bu üç ilacın LDL koelsterol değeri üstüne etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.115)(şekil 6,tablo14).

Şekil 6: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay ldl değeri üzerine etkisi



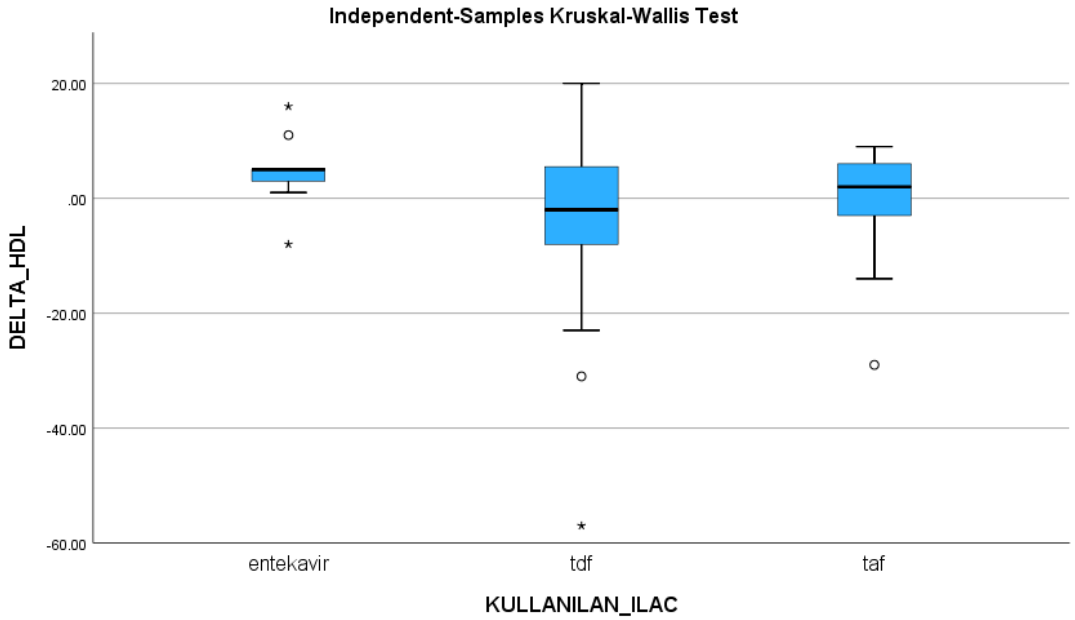
Tablo 14:Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay ldl değeri üzerine etkisinin istatistiksel analizi

Total N	78
Test Statistic	4.329[a]
Degree Of Freedom	2
Asymptotic Sig.(2-sided test)	.115

Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay HDL kolesterol değerleri üzerine etkileri birbirleri ile karşılaştırıldığında bu üç ilacın HDL kolesterol değeri

üstüne etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.118)(şekil 7,tablo15).

Şekil 7: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay HDL kolesterol değeri üzerine etkisi



Tablo 15: Entekavir TDF ve TAF adlı ilaçların başlangıç ve 48.ay HDL kolesterol değeri üzerine etkisinin istatistiksel analizi

Total N	78
Test Statistic	4.273[a]
Degree Of Freedom	2
Asymptotic Sig.(2-sided test)	.118

Entekavir ve TDF nin 96 aylık kullanımında başlangıç trigliserid değeri üzerine etkisi birbirleri ile kıyaslandığında Entekavir median değişimine(per 25-75=5.00)

göre TDF median değişimi (per 25-75=0.00) daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı(p=0.574)(tablo:16)

Entekavir ve TDF nin 96 aylık kullanımda başlangıç LDL kolesterol değeri ile 96.ay LDL kolesterol değeri üzerine yaptığı etkiler karşılaştırıldığında Entekavir median değişimi(per 25-75=9.00) ile TDF nin median değişimi(per 25-75=6.00) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.553)(tablo:16).

Entekavir ile TDF'nin 96 aylık kullanımında başlangıç HDL kolesterol değeri ile 96.ay HDL kolesterol değeri karşılaştırıldığında Entekavir median değişimi(per 25-75=9.00) ile TDF median değişimi(per 25-75=-5.00) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve Entekavir'in HDL kolesterol değerini TDF'ye göre anlamlı bir şekilde arttırdığı görüldü(p=0.036)(tablo:16).

Tablo 16:Entekavir ile TDF 'nin 96 aylık kullanımında Kreatinin,GFR,Trigliserid,LDL,HDL ve Açlık Kan Glukozu üzerine etkisinin birbirleri ile karşılaştırılması

	96.ay kre değişimi	96.ay GFR değişimi	96.ay tg değişimi	96.ay ldl değişimi	96.ay HDL değişimi	96.ay AKG değişimi
Mann-Whitney U	239.000	233.500	46.000	45.500	21.500	212.500
Wilcoxon W	330.000	1458.500	61.000	298.500	274.500	1202.500
Z	-1.461	-1.471	-.562	-.593	-2.094	-1.029
Asymp. Sig. (2-tailed)	.144	.141	.574	.553	.036	.303
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]			.606[b]	.564[b]	.033[b]	

4.4 İlaçların Açlık Kan Glukozu ve HbA1c Üzerine Etkisi

TDF'nin açlık kan glukozu üzerine yaptığı etki başlangıç AKG değeri ile karşılaştırıldığında 12.ay(p=0.172) 24.ay(p=0.181) 30.ay(p=0.523) 48.ay(p=0.994) 96.ay(p=0.317) ve 120.ay(p=0.819) AKG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.(tablo 17-18)

TAF'ın açlık kan glukozu üzerine yaptığı etki başlangıç AKG değeri ile karşılaştırıldığında 12.ay(p=0.126) 24.ay(p=0.731) 30.ay(p=0.204) 48.ay(p=0.435) AKG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.Veri yetersizliği nedeniyle TAF kullanan hastaların 96 ve 120.aydaki istatistikleri hesaplanamadı (tablo 17-18) Entekavir'in açlık kan glukozu üzerine yaptığı etki başlangıç AKG değeri ile karşılaştırıldığında 12.ay(p=0.079) 24.ay(p=0.221) 30.ay(p=0.263) 48.ay(p=0.394) 96.ay(p=0.722) ve 120.ay(p=0.671) AKG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.(tablo 17-18)

Tablo 17:Entekavir,TAF ve TDF nin açlık kan glukozu üzerine başlangıç,12.çay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay ve 120.aylardaki etkisinin istatistiksel analizi

kullandığı ilaç		AKG 12.ay - AKG 0	AKG 24.ay - AKG 0	AKG 30.ay - AKG 0	AKG48.ay - AKG 0	AKG96.ay - AKG 0	AKG 120.ay - AKG 0
Entekavir	Z	-1.754[b]	-1.224[b]	-1.120[c]	-.852[b]	-.356[b]	-.424[b]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.079	.221	.263	.394	.722	.671
TAF	Z	-1.530[c]	-.344[b]	-1.270[c]	-.781[b]		
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.126	.731	.204	.435		
TDF	Z	-1.365[c]	-1.339[c]	-.638[c]	-.008[c]	-1.001[c]	-.229[b]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.172	.181	.523	.994	.317	.819

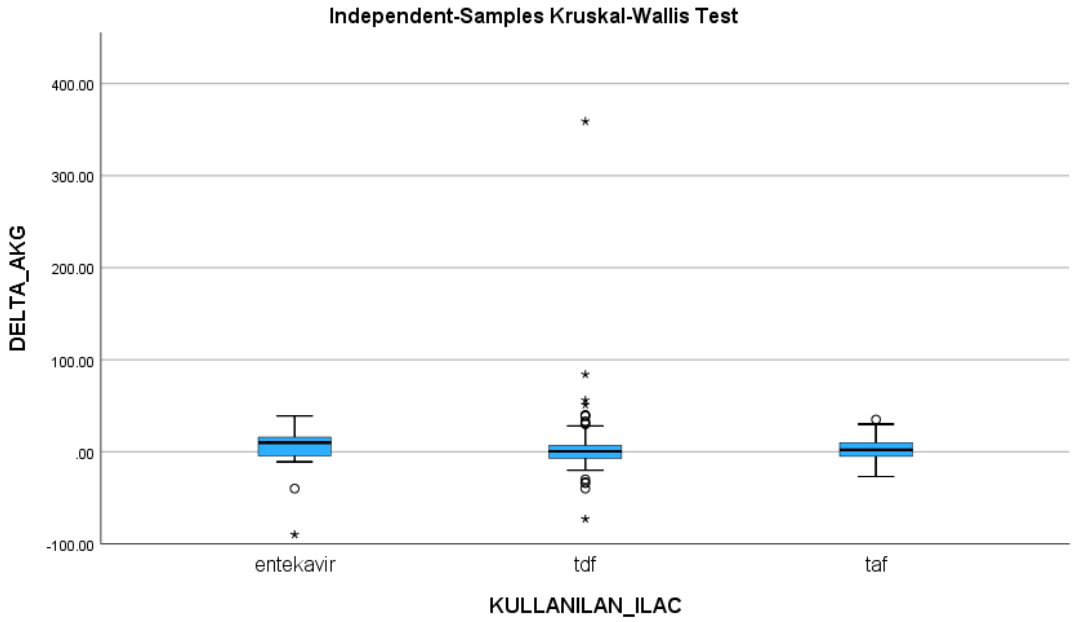
Tablo 18:Entekavir,TAF ve TDF nin açlık kan glukozu üzerine başlangıç,12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay ve 120.aylardaki etkisi

kullandığı ilaç		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
							25th	50th (Median)	75th
Entekavir	AKG 0	54	100.83	22.224	69	197	88.00	95.00	108.25
	AKG 12.ay	53	102.21	19.936	73	179	86.00	99.00	111.50
	AKG 24.ay	52	104.56	27.887	74	217	88.00	95.00	114.00
	AKG 30.ay	8	99.75	27.075	82	158	83.25	88.00	115.25
	AKG48.ay	15	101.33	23.475	55	168	92.00	100.00	109.00
	AKG96.ay	12	101.17	23.513	77	167	90.00	94.50	105.00
	AKG 120.ay	7	98.00	16.693	81	128	86.00	91.00	113.00
TAF	AKG 0	54	103.39	23.974	75	222	87.75	95.50	112.00
	AKG 12.ay	47	100.06	21.686	73	200	85.00	95.00	110.00
	AKG 24.ay	49	101.67	17.359	77	143	87.00	98.00	114.50
	AKG 30.ay	20	92.70	14.729	65	123	83.00	92.50	103.75
	AKG48.ay	17	109.59	23.200	80	158	89.00	104.00	124.50
TDF	AKG 0	235	101.29	24.617	71	254	88.00	95.00	105.00
	AKG 12.ay	210	99.74	25.586	58	275	86.00	93.00	105.00
	AKG 24.ay	226	100.03	23.307	66	217	85.00	94.00	107.00
	AKG 30.ay	32	100.22	19.594	66	149	87.25	93.50	114.00
	AKG48.ay	110	104.22	46.151	67	463	85.00	93.00	106.25

	AKG96.ay	44	108.55	39.536	64	240	86.00	97.50	106.75
	AKG 120.ay	27	102.74	20.212	82	178	88.00	98.00	110.00

Entekavir,TDF ve TAF etken maddeli ilaçların 48 aylık kullanımlarında açlık kan glukozu üzerine olan etkileri birbirleri ile karşılaştırıldığında her üç ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.453)(şekil 8,tablo 19)

Şekil 8: Entekavir,TDF ve TAF etken maddeli ilaçların 48 aylık kullanımlarında açlık kan glukozu üzerine olan etkileri birbirleri ile karşılaştırılması



Tablo 19: Entekavir,TDF ve TAF etken maddeli ilaçların 48 aylık kullanımlarında açlık kan glukozu üzerine olan etkileri birbirleri ile karşılaştırılmasının istatistiksel analizi

Total N	142
Test Statistic	1.585[a]
Degree Of Freedom	2
Asymptotic Sig.(2-sided test)	.453

Entekavir ile TDF etken maddeli ilaçların açlık kan glukozu üzerine 96 aylık kullanımda yaptığı etkiler karşılaştırıldığında her iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.303)(tablo 16-18)

TDF kullanan hastaların HbA1c değerinin başlangıç ile 12.ay(p=0.722) 24.ay(p=0.455) 30.ay(p=0.180) 48.ay(p=0.500) ve 96.ay(p=0.655) değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(tablo:20)

TAF kullanan hastaların HbA1c değerinin başlangıç ile 12.ay(p=0.324) 24.ay(p=0.400) 48.ay(p=0.180) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(tablo:20)

Entekavir kullanan hastaların HbA1c değerinin başlangıç ile 12.ay(p=0.674) 24.ay(p=0.593) değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(tablo:20)

Tablo 20:Entekavir,TAF ve TDF adlı ilaçların HbA1c değerine başlangıç,12.ay,24.ay,30.ay,48.ay ve 96.aylık kullanımdaki etkisinin istatistiksel analizi .

kullandığı ilaç		HbA1c 12.ay - HbA1c 0	HbA1c 24.ay - HbA1c 0	HbA1c30.ay - HbA1c 0	HbA1c48.ay - HbA1c 0	HbA1c96.ay - HbA1c 0
Entekavir	Z	-.420[b]	-.535[b]			
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.674	.593			
TAF	Z	-.986[b]	-.841[c]		-1.342[c]	
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.324	.400		.180	
TDF	Z	-.356[c]	-.747[b]	-1.342[c]	-.674[b]	-.447[b]
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.722	.455	.180	.500	.655

TAF ile TDF nin 48 aylık ilaç kullanım süresinde HbA1c üzerine etkileri birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.265)(tablo:21)

Tablo 21: TAF ile TDF nin 48 aylık ilaç kullanım süresinde HbA1c üzerine etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Total N	10
Test Statistic	2.658[a]
Degree Of Freedom	2
Asymptotic Sig.(2-sided test)	.265

4.5 İlaçların ALT değerini normalleştirme süresinin karşılaştırılması

TDF TAF ve Entekavir'in ALT değerini normalleştirme süreleri toplam 148 hasta için kıyaslandığında Entekavir kullanan 24 hasta için ortalama süre 9.5 ay,TAF kullanan 13 hasta için ortalama süre 10.3 ay TDF kullanan 111 hasta için ortalama süre 14.7 ay olarak saptandı.Entekavir diğer ilaçlara göre ALT değerini normal sınıra daha kısa sürede getirmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.42)(Şekil 9,tablo 22)

Tablo 22: TDF TAF ve Entekavir'in ALT değerini normalleştirme süresinin istatistiksel analizi

Total N	**148**
Test Statistic	**1.735[a]**
Degree Of Freedom	**2**
Asymptotic Sig.(2-sided test)	**.420**

Şekil 9: TDF TAF ve Entekavir adlı ilaçların ALT değerini normalleştirme süreleri



4.6 İlaçların MELD ve Child Turcot Pugh Skorlamaları üzerine etkisi

Karaciğer sirozu tanısı ile TDF TAF veya Entekavir başlanan 37 hastanın başlangıç MELD skorları ile 30.ay(p=0.23) 48.ay(p=0.545) ve 96.ay(p=0.107) MELD skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Hastaların başlangıç median(per 25-75) MELD skoru 8 iken 30.ayda median(per 25-75) skor 10.5,48 ve 96.aylarda ise median(per 25-75) MELD skoru 8 olarak saptandı.(tablo 21)

Karaciğer sirozu tanısı ile TDF TAF veya Entekavir başlanan 38 hastanın başlangıç Child Turcot Pugh skorları ile 30.ay(p=0.891) 48.ay(p=0.405) ve 96.ay(p=0.161) Child Turcot Pugh skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların başlangıç median(per 25-75) Child Turcot Pugh skoru 5 iken 30.ay 48.ay ve 96.aylarda da median(per 25-75) Child Turcot Pugh skoru 5 olarak saptandı.(tablo 23-24)

Tablo23: TDF TAF veya Entekavir başlanan hastaların başlangıç MELD ve Child Turcot Pugh Skorları ile 30.ay 48.ay ve 96.ay MELD ve Child Turcot Pugh Skorlarının karşılaştırılması

	30.ay MELD - MELD(başlangıç)	48.ay MELD - MELD(başlangıç)	96.ay MELD - MELD(başlangıç)	child 30 - Child (başlangıç)	child 48 - Child (başlangıç)	child 96 - Child (başlangıç)
Z	-1.199[b]	-.605[b]	-1.612[b]	-.137[c]	-.832[b]	-1.403[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	.230	.545	.107	.891	.405	.161

Tablo 24:TDF TAF veya Entekavir başlanan hastaların MELD ve Child Turcot Pugh Skorlarının başlangıç ile 30.ay 48.ay ve 96.ayının istatistiksel verileri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
MELD(başlangıç)	37	9.46	2.662	6	17	8.00	8.00	11.00
Child (başlangıç)	38	5.71	1.160	5	10	5.00	5.00	6.00
30.ay MELD	10	12.00	6.218	6	28	8.00	10.50	13.50
48.ay MELD	17	10.82	5.282	6	23	6.50	8.00	15.00
96.ay MELD	10	10.40	4.742	5	18	6.75	8.00	15.50
30.ay child	10	5.80	1.619	5	10	5.00	5.00	6.25
48.ay child	17	6.24	2.016	5	11	5.00	5.00	7.50
96.ay child	11	6.18	1.601	5	10	5.00	5.00	7.00

4.7 İlaçların HBV DNA'yı Negatifleştirme Süresinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda ilaçların HBV DNA yı negatifleştirme süresini kıyaslamayı amaçladık ancak veri yetersizliği nedeniyle TAF'ı dahil edemedik.Entekavir ile TDF nin HBV DNA yı negatifleştirme süresini kıyasladığımızda Entekavir kullanan 23 hastanın HBV DNA'sının median(per25-75) negatifleşme süresi 9 ay,TDF kullanan 135 hastanın HBV DNA'sının median(per 25-75) negatifleşme süresi 15 ay olarak saptansa da bu iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.274)(tablo25-26)

Tablo 25:Entekavir v TDF nin HBV DNA'yı negatifleştirme sürelerinin karşılaştırılmasının istatistiksel verileri

HBV DNA Negatifleşme Süresi			
Entekavir	N	Valid	23
		Missing	37
	Mean		18,6957
	Median		9,0000
	Std. Deviation		22,54377
	Minimum		2,00
	Maximum		96,00
	Percentiles	25	4,0000
		50	9,0000
		75	28,0000
TDF	N	Valid	135
		Missing	117
	Mean		19,9630
	Median		15,0000
	Std. Deviation		17,56838
	Minimum		1,00
	Maximum		84,00
	Percentiles	25	7,0000
		50	15,0000
		75	28,0000

Tablo 26:Entekavir ve TDF nin HBV DNA'yı negatifleştirme sürelerinin karşılaştırılmasının istatistiksel analizi

	HBV DNA Negatifleşme Süresi
Mann-Whitney U	1331,000
Wilcoxon W	1607,000
Z	-1,093
Asymp. Sig. (2-tailed)	,274

4.8 İlaç Kullanımı Sırasında Hepatosellüler Kanser Gelişme İnsidansı

Çalışmamızda 10 yıldan uzun süredir Kronik Hepatit B nedeniyle Entekavir,TDF ve TAF kullanan hastalarda hepatosellüler kanser gelişme insidansını saptamayı amaçladık.Kriterleri karşılayan 43 hastanın %2,3 ünde(n=1) hepatosellüler kanser gelişti.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde TDF 'nin 12.aydan itibaren 120.ay kullanımına kadar serum kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış serum GFR düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olduğunu saptadık.TAF'ın 30 ve 48 aylık kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde serum kreatinin düzeylerinde artış ve serum GFR düzeyinde düşüşe neden olduğunu gördük.TAF'ın 24 aylık kullanımda trigliserid değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açtığını,Entekavir'in 96 aylık kullanımda HDL kolesterolü istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselttiğini,TDF'nin ise HDL kolesterolü 120 aylık kullanımda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğünü saptadık.Entekavir ile TDF'nin 96 aylık kullanımında başlangıç HDL kolesterol değeri ile 96.ay HDL kolesterol değeri karşılaştırıldığında Entekavir'in TDF'ye kıyasla HDL kolesterol düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselttiğini saptadık.

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, önemli morbidite ve mortalite oranları ile küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir..Dünyada her üç kişiden biri

HBV ile karşılaşmıştır ve yaklaşık 250 milyondan fazla kişide HBV enfeksiyonu vardır. Ülkemiz verilerine göre 18 yaş üstünde olan her üç kişiden biri HBV ile enfekte veya HBV enfeksiyonu geçirmiş durumdadır(60).Kronik HBV olgularının %30 unda karaciğer sirozu gelişmekte olup hepatosellüler kanser gelişme oranı ise %4 ile %6 oranında değişmektedir(61,62).

Kronik Hepatit B tedavisi için tenofovir disoproksil fumarat(TDF), tenofovir alafenamid fumarat (TAF) ve Entekavir (ETV) gibi nükleoz(t)id analogları en yaygın kullanılan antiviral ajanlardır.(63)HBV DNA replikasyonunun baskılanması ve HBsAg nin negatifleşip Anti HBs nin pozitifleşmesi yani HbsAg serokonversiyonu Kronik Hepatit B tedavisinin temel hedefleridir.Bu üç ajanın da bu temel hedeflere başarı ile ulaştığı ve karaciğer sirozu,hepatosellüler kanser gelişimini azalttığı gösterilmiştir.(29,59)Bu üç ajan da renal tubuler hasar,mitokondriyal toksisite,apoptozis gibi farklı mekanizmalar ile nefrotoksisiteye neden olabilmektedirler(64,65).Organik anyon transporter-1 (OAT-1) ve multidrug rezistan protein-4 (MRP-4) proteinleri tenofovirin hücrelere taşınmasında temel görevli proteinler olup tenofovire bağlı nefrotoksisitenin temel düzenleyicisidirler.OAT-1'in azalması tenofovir toksisitesini önlerken MRP-4'ün azalması tenofovir toksisitesini arttırır.(88) Yapılan çalışmalarda TAF'ın lipid parametreleri üzerine olumsuz etkisi gibi yan etkiler de bildirilmiştir(57,58).TDF nin karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1) ve CD36 gibi PPAR-alfa hedef genlerinin ekspresyonunu arttırarark PPAR alfa sinyalizasyonunu arttırdığı ve lipid düşürücü etkisinin bu yol ile oluştuğu gösterilmiştir.(75)Bu etkinin tenofovir konsantrasyonuna bağlı olduğu ve TAF'ta tenovofir konsantrasyonunun çok daha düşük seviyede olmasından dolayı TAF'ın lipid parametreleri üzerinde olumlu etkisinin olmadığı düşünülmektedir.(74) Kronik Hepatit B tedavisinde kullanılacak ilaca karar verirken tedavi hedeflerine mümkün olan en kısa zamanda ulaşmanın yanında hasta profili ile ilacın yan etki profili göz önüne alınarak hastaya en uygun ilacı seçmek öncelikli hedefimiz olmalıdır

Çalışmamızda Kronik Hepatit B tedavisinde kullanılan Entekavir(ETV) tenofovir disproksil fumarat(TDF) ve tenofovir alafenamid fumarat(TDF) adlı ilaçların başlangıç değerlerine göre 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay,96.ay ve 120.ay kullanımlarında serum kreatinin değeri,GFR değeri,trigliserid,LDL kolesterol,HDL kolesterol,açlık kan glukozu(AKG),HbA1c değeri üzerine etkisi ve bu etkiler üzerinde ilaçların

birbirlerine üstün olup olmadığını değerlendirdik.Ayrıca bu ilaçların ALT değerini normal sınırlara getirme ve HBV DNA değerini negatifleştirme süresinde birbirlerine üstün olup olmadığını değerlendirdik.İlaçlar Altında hepatosellüler kanser(HCC) gelişme insidansını saptadık.karaciğer sirozu nedeniyle nükleozid analoğu başlanan hastalarda başlangıç MELD ve child turcot pugh skorları ile 30.ay,48.ay ve 96.ay MELD ve child turcot pugh skorları arasında anlamlı bir değişiklik olup olmadığını belirledik.

Elde ettiğimiz verilerde TDF 'nin 12.aydan itibaren 120.ay kullanımına kadar serum kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış serum GFR düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olduğunu saptadık.Bu veriler Henry L Chan ve arkadaşlarının 2016 yılında 1473 hastayı içeren çalışması ve Wassner ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışma gibi TDF nin renal tübüler hasar ve benzeri birçok mekanizma ile serum kreatinin artışı ile GFR düşüşüne neden olduğunu belirten birçok çalışma ile uyumluydu.(57,66)

Çalışmamızda TAF ile ilgili 48 aylık veriler elde edebildik.TAF'ın 12 ay ve 24 aylık kullanımında serum kreatinin ve GFR düzeylerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını 30 ve 48 aylık kullanımda ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde serum kreatinin düzeylerinde artış ve serum GFR düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptadık.Bu bulgular Novick ile arkadaşlarının 2017 yılında ve Ueaphongsukkit ile arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları ve TAF'ın nefrotoksik etkilerini saptadıkları vaka raporları ile uyumluydu.(65,67)

Trinh ve arkadaşlarının 2018 yılında Entekavir ile TDF nin renal fonksiyonlar üzerine etkisini karşılaştırdığı 2000 ile 2016 yılları arasında ortalama 43-46 aylık takibe alınan 410 hasta içeren çalışmasında Entekavir'in serum kreatinin artışı ve GFR düşüşü ile sonuçlanan nefrotoksik etkisi olduğunu göstermiştir(68).Entekavir'in renal fanconi sendromuna sebep olduğuna dair 2019 yılında Fujii ve arkadaşlarının yayınladığı vaka raporu da mevcuttur(69).Yang ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı ve 21 çalışmanın analizinin yapıldığı yayında Entekavir'in renal tübüler hasar,mitokonrdiyal toksisite gibi birçok mekanizma ile nefrotoksisiteye neden olabildiği gösterilmiştir(64).Bizim çalışmamızda Entekavir kullanan hastalarda 48 ve 120 aylık kullanımda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde serum kreatinin düzeyinde artış ve 30.ve 48.aylarda serum GFR düzeyinde istatistiksel açıdan

anlamlı bir düşüş saptandı ancak 96.ayda serum kreatinin ve gfr değeri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik yapmadığını gördük.Değerler bu açıdan kendi içinde çelişmektedir.

Çalışmamızda Entekavir,TDF ve TAF'ın 48 aylık kullanımlarında renal yan etkilerini birbirleri ile karşılaştırdığımızda üç ilacın renal yan etkiler üzerinde istatistiksel olarak birbirlerine üstünlüğü saptanamadı.Literatürü incelediğimizde Neng Wang ve arkadaşlarının 2023 yılında Entekavir ve tenofovir disoproksil fumaratın etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştıran dört prospektif ve bir retrospektif kohort çalışmasını dahil ettikleri meta analiz çalışmasında 48. haftada, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düzeylerinin hem TDF hem de ETV gruplarında başlangıç seviyesine göre farklı derecelerde azaldığı ve azalmanın TDF grubunda ETV grubuna göre daha fazla olduğu bulundu(70).Buti ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları ve TDF ile TAF'ın karşılaştırıldığı 426 hasta içeren çift kör randomize kontrollü çalışmasında her iki ilacın da 48 haftalık kullanımında serum kreatinin değerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.İlaçların kreatinin artışı etkisinde birbirleri arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır.GFR düşüşü etkisinde ise yine 48 haftalık kullanımda TDF nin GFR'yi TAF'a göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla düşürdüğü saptanmıştır(71).Xingbao Tao ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı TAF ile TDF nin karşılaştırıldığı 6269 hastayı içeren toplam 7 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdikleri meta analizde 48 haftalık kullanımda TDF'nin TAF'a göre istatistiksel olarak anlamlı olarak serum kreatinininde daha fazla artışa yol açtığı ve düzeltilmiş GFR'yi daha fazla düşürdüğü görülmüştür(72).Hagiwara ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları 48 hasta içeren tek merkezli prospektif çalışmalarında Entekavir başlanan 48 hastanın 24 tanesinde Entekavirden TAF'a geçiş yapılmış ve bu hastalar bu ilaçları 48 hafta kullandıktan sonra Entekavir'e devam eden grup ile Entekavirden TAF'a geçiş yapılan grupta serum kreatinin artışı ve düzeltilmiş GFR düşüşü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(73).Çalışmamızda literatürdeki çalışmaların aksine her üç ilacın renal toksisite açısından birbirine üstünlükleri olmadığının saptanmasının nedeni bu çalışmaların 48 haftalık ilaç kullanımı ile yapılması,bizim çalışmamızda ilaçların renal toksisitesinin karşılaştırılmasının belirttiğimiz çalışmalardan çok daha uzun bir süre olan 48 aylık

ilaç kullanımında yapılmış olması ve çalışmamızda TDF'nin nefrotoksisitesinin 12.ayda TAF'ın 30.ayda başlamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Entekavirin 120 aylık kullanımında 48.ayda kreatinin artışı ve GFR düşüşüne istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde neden olduğu ancak 96. ve 120.ayda değişken sonuçlar olduğunu görmekteyiz.Bu sonuçlar Entekavir'in nefrotoksik etkisinin olduğunu tam olarak desteklememektedir.Bu durumun nedeni renal toksisiteye neden olabilecek başka ilaç kullanımı ve komorbiditelerin de hastaların serum kreatinin ve GFR düzeylerini etkileyebilmesi olabilir.

Çalışmamızda TDF 'nin trigliserid değeri üzerinde 12 aylık kullanımdan 120 aylık kullanıma kadar istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığını gördük.TAF'ın ise 12,24,30 ve 48 aylık kullanımında trigliserid değerinde artış saptandı ancak bunlardan sadece 24 aylık kullanımda istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcuttu.Entekavir'in 12,24,30,48 ve 96 aylık kullanımında trigliserid değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığını gördük.Entekavir,TDF ve TAF'ın 48 aylık kullanım periyodunda trigliserid düzeyi üzerine etkilerinin birbirleri ile karşılaştırılmasında ilaçlar arasında trigliserid düzeyine etki bakımından TDF nin TAF ve Entekavir'e göre trigliserid düzeyini daha az yükselttiğini görsek de bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi.Entekavir ve TDF nin 96 aylık kullanımında başlangıç trigliserid değeri üzerine etkisi birbirleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak birbirlerine üstün olmadıklarını gördük

Literatürde Arribas ve arkadaşlarının yayınladığı 1733 hasta içeren çift kör randomize kontrollü 144 haftalık TAF ve TDF kullanımının etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada TAF kullanan hastaların trigliserid düzeylerinin TDF kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla yükseldiği saptandı(74).Hong ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı toplam 4124 hastayı içeren retrospektif olarak TDF ve TAF'ın kardiyovasküler etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında TDF'nin TAF'a kıyasla trigliserid düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha fazla düşürdüğü saptanmıştır(75)Ogawa ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları çok merkezli kohort çalışmasında Entekavir,TDF veya kombine nükleozid analoğu kullanan toplam 371 hastanın tedavisi TAF ile değiştirilmiş.Bu çalışmada TDF'den TAF'a geçen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde trigliserid değerinin yükseldiği saptanmıştır(76).Shaheen ve

arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları 348 hasta içeren TDF ile Entekavir'in serum lipoprotein düzeyleri üzerine etkisini araştırdığı retrospektif kohort çalışmalarında TDF ile Entekavir arasında trigliserid düzeyine etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(77).Çalışmamızda ilaçların trigliserid düzeyi üzerine etkisi literatür ile uyumlu bulunmuş olsa da sadece 24 aylık TAF kullanımında trigliserid düzeyinin artış gösterdiğini istatistiksel olarak kanıtlayabildik.Entekavir ve TDF'nin 96 aylık kullanımında trigliserid düzeyi üzerine etkide birbirlerine üstünlüklerini saptayamadık.Üç ilacın 48 aylık kullanımda birbirleri ile karşılaştırılmasında trigliserid düzeyi üzerine etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.Bu durumun literaür ile çelişmesinde serum trigliserid düzeylerini etkileyebilecek diyet,spor,alkol kullanımı gibi kişiden kişiye değişen yaşam tarzı,kan alımı sırasında hastanın açlık-tokluk durumu gibi faktörler ile birlikte çalışmamızda Entekavir ve TAF grubundaki hasta sayısının az olmasının etkili olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda TDF,Entekavir ve TAF'ın LDL kolesterol düzeyi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığını saptadık.Bu üç ilacın 48 aylık kullanımında LDL kolesterol düzeyini TDF'nin düşürdüğünü TAF ve Entekavir'in ise yükselttiğini saptadık ancak bunu istatistiksel açıdan destekleyemedik.Yani üç ilacın istatistiksel açıdan birbirine üstünlüğü saptanamadı.Entekavir ve TDF'nin 96 aylık kullanımında TDF'nin LDL kolesterol düzeyini azalttığı,Entekavir'in ise arttırdığını saptasak da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde Arribas ve arkadaşlarının yayınladığı 1733 hasta içeren çift kör randomize kontrollü 144 haftalık TAF ve TDF kullanımının etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada TAF kullanan hastaların LDL kolesterol düzeylerinin TDF kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla yükseldiği saptanmıştır(74).Ogawa ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları çok merkezli kohort çalışmasında toplam Entekavir,TDF veya kombine nükleozid analoğu kullanan 371 hastanın tedavisi TAF ile değiştirilmiş.Bu çalışmada TDF'den TAF'a geçen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde LDL kolesterol düzeyinin yükseldiği saptanmıştır(76).Shaheen ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları 348 hasta içeren TDF ile Entekavir'in serum lipoprotein düzeyleri üzerine etkisini araştırdığı retrospektif kohort çalışmalarında Entekavir'in TDF'ye kıyasla LDL kolesterol

düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselttiği saptanmıştır(77). Hong ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı toplam 4124 hastayı içeren retrospektif olarak TDF ve TAF'ın kardiyovasküler etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında TAF'ın TDF'ye kıyasla LDL kolesterol seviyesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla yükselttiği saptanmıştır(75).Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TDF,TAF ve Entekavir'in LDL kolesterol düzeyi üzerine etkisi literatür ile uyumlu idi.

İlaçların HDL kolesterol üzerine etkisini değerlendirdiğimizde ise bizim çalışmamızda TDF kullanan hastaların başlangıç HDL değerine göre 12.ay,24.ay,30.ay 48.ay,96.ay HDL değeri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.Yüz yirminci ay HDL değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı.TAF kullanan hastaların başlangıç HDL değeri ile karşılaştırıldığında 12.ay,24.ay,30.ay ve 48.ay HDL değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Entekavir kullanan hastaların başlangıç HDL değeri ile karşılaştırıldığında 12.ay,24.ay,30.ay ve 48.ay HDL değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ancak 96.ay HDL değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı.Bu üç ilacın 48 aylık kullanımında TDF nin HDL kolesterol düzeyini azalttığı,TAF ve Entekavir'in ise HDL kolesterol düzeyini arttırdığı gözlense de bu üç ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.Entekavir ile TDF'nin 96 aylık kullanımında başlangıç HDL değeri ile 96.ay HDL değeri karşılaştırıldığında Entekavir'in TDF'ye kıyasla HDL kolesterol düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselttiği saptandı.Literatürde Shaheen ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları 348 hasta içeren TDF ile Entekavir'in serum lipoprotein düzeyleri üzerine etkisini araştırdığı retrospektif kohort çalışmalarında TDF'nin Entekavir'e kıyasla HDL kolesterol seviyesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğü saptandı(77).Ogawa ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları çok merkezli kohort çalışmasında Entekavir,TDF veya kombine nükleozid analoğu kullanan 371 hastanın tedavisi TAF ile değiştirilmiş.Bu çalışmada TDF'den TAF'a geçen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde HDL kolesterol düzeyinin yükseldiği saptanmıştır(76). Hong ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı toplam 4124 hastayı içeren retrospektif olarak TDF ve TAF'ın kardiyovasküler etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında

TAF'ın TDF'ye kıyasla HDL kolesterol seviyesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla yükselttiği saptanmıştır(75). Literatürde Arribas ve arkadaşlarının yayınladığı 1733 hasta içeren çift kör randomize kontrollü 144 haftalık TAF ve TDF kullanımının etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada TAF kullanan hastaların HDL kolesterol düzeylerinin TDF kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla yükseldiği saptanmıştır(74).Literatürdeki bu çalışmalar ışığında Entekavir TDF ve TAF'ın HDL kolesterol düzeyi üzerine etkisine dair yaptığımız çalışmamızdaki bulguların bazıları istatistiksel olarak desteklenmese de literatür ile uyumlu bulunmuştur.Bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni olarak çalışmamızdaki TAF ve Entekavir gruplarındaki hasta sayısınız azlığı,HDL kolesterolü etkileyen diyet,spor alkol gibi yaşam tarzı durumu ile çalışmamız ile literatürdeki çalışmalar arasındaki etnik grup ve ırk farklılıkları olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda TDF ve Entekavir'in 12,24,30,48,96 ve 120 aylık ilaç kullanımında açlık kan glukozu üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı.Aynı şekilde TAF'ın 12,24,30 ve 48 aylık kullanımda açlık kan glukozu üzerine istatistikse olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı.48 aylık kullanımda Entekavir ve TAF'ın TDF ye göre açlık kan glukozunu daha fazla yükselttiği saptansa da istatistiksel olarak desteklenmedi yani ilaçların 48 aylık kullanımda açlık kan glukozu üzerindeki etkisinde birbirlerine istatistiksel olarak üstünlüğü saptanmadı.Entekavir ve TDF'nin 96 aylık kullanımda açlık kan glukozu üzerine etkisinde birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük saptanmadı.Literatürde Zhang ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları toplam 2030 hastanın dahil edildiği Entekavir ile TDF'nin metabolik parametreler üzerine yaptığı etkinin karşılatırıldığı çalışmasında Entekavir ile TDF'nin serum glukoz düzeyi üzerine yaptığı etkide istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(78).Squillace ve arkadaşlarının 2020 yaklaşık 190 HIV hastasında TDF içeren tedavi rejimden TAF içeren tedavi rejimine geçen hastalarda metabolik parametrelerin değişimini incelediği çalışmasında serum glukoz seviyesinin TDF den TAF rejimine geçen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği saptanmıştır(79).Çalışmamızda açlık kan glukozu açısından bulduğumuz veriler Zhang ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu iken Squillace ve arkadaşlarının

çalışması ile uyumlu değildi.Çalışmalar arasındaki bu farklılığa açlık kan glukozu üzerine etki edebilecek medikasyon,diyet,spor,alkol ve sigara kullanımı,obezite ve hipertansiyon gibi komorbiditelerin etkisi olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda TDF kullanan hastaların HbA1c değerinin başlangıç ile 12.ay,24.ay,30.ay,48.ay ve 96.ay değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.TAF kullanan hastaların başlangıç HbA1c değerinin 12.ay, 24.ay ve 48.ay HbA1c değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.Entekavir kullanan hastaların HbA1c değerinin başlangıç ile 12.ay ve 24.ay değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.TAF ile TDF nin 48 aylık kullanımında HbA1c değeri üzerine etkisinin birbirleri ile karşılaştırılmasında ise iki ilacın birbirlerine istatistiksel anlamda üstünlüğü saptanmadı.Literatürü incelediğimizde Bosch ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları çalışmasında HIV pozitif hastaların tedavisinde TAF içeren rejimden TDF içeren rejime geçilmiş ve bu hastalar en az 192 hafta takip edilmiş olup çalışmanın sonucunda HbA1c değerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş saptanmıştır(80).Shokoohi ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları Kanada'da HIV pozitif hastalarda TDF içeren tedavi rejiminden TAF içeren tedavi rejimlerine geçen hastaların renal ve metabolik parametrelerinin takip edildiği çalışmasında tedavi rejimi değiştikten sonraki 12.ayda HbA1c düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptanmamıştır(81).Yakut ve arkadaşlarının 265 hastanın dahil olduğu 2023 yılında yayınladıkları Kronik Hepatit B hastalarında nükleotid analoglarının metabolik parametrelerini araştırdıkları çalışmasında Entekavir'in istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TDF ve TAF'a kıyasla HbA1c değerini yükselttiği saptandı(82).Bizim çalışmamızdaki bulgular Shokoohi ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgular ile paralellik gösterirken Yakut ve arkadaşları ile bosch ve arkadaşlarının çalışması ile çelişmektedir.Çalışmalar arasındaki bu çelişkinin bizim çalışmamızın tek merkezli olması,hastaların HbA1c değerini etkileyebilecek anemi,diabetes mellitus gibi durumların çalışma süresinde ortaya çıkabilmesi, yine bu değeri etkileyen alkol,diyet,spor gibi yaşam tarzı değişikliklerinin kişiden kişiye farklılık göstermesi olabilir.

Çalışmamızda entekavir TDF ve TAF'ın ALT yi normal aralığa getirme süresi açısından birbirleri arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktu.HBV DNA'yı

negatifleştirme süresi açısından ise çalışmamızda TDF ile Entekavir'i karşılaştırdığımızda iki ilaç arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamadık.Literatürde Kayaaslan ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları 256 hasta içeren ETV ve TDF nin Kronik Hepatit B hastalarında tedavi etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmasında her iki ilaç arasında ALT'nin normal aralığa gelmesi süresi ve HBV DNA'nın negatifleşme süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır(83).Batırel ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları 190 Kronik Hepatit B hastasını içeren,TDF ve Entekavir'in tedavi etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmasında ALT nin normal aralığa gelme süresi açısından her iki ilaç arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen HBV DNA'yı negatifleştirme süresi TDF tedavisi alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha kısaydı(84).Peng ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları 272 hastayı içeren,Kronik Hepatit B tanılı akut karaciğer yetersizliği ile başvuran hastalarda TAF ve Entekavir'in etkinliğini karşılaştırdığı çalışmasında TAF ve Entekavir'in ALT yi normal aralığa getirme ve HBV DNA'yı negatifleştirme süresi açısından birbirlerine istatistiksel açıdan bir üstünlüğü saptanmamıştır(85).Çalışmamızdaki bulgularımız genel anlamda literatür ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda karaciğer sirozu tanısı ile Entekavir TAF veya TDF başlanan hastaların başlangıç CTP ve MELD skorları ile ilaçları 30.ay,48.ay ve 96.ay kullanımlarındaki CTP ve MELD skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.Literatürde Hossain ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları,32 hasta içeren Kronik Hepatit B zemininde akut yetersizlik tablosundaki hastalarda TDF ve Entekavir'in etkinliğinin incelendiği çalışmasında 90 günlük tedavinin ardından hem Entekavir hem de TDF kullanan hastalarda CTP ve MELD skorlamalarının ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptanmıştır(86).Wu ve arkadaşlarının 2018 yılında Kronik Hepatit B tanılı hastalarda nükleozid analoglarının etkisini inceleyen çalışmalardan yaptığı meta analiz çalışmasında TDF ve Entekavir tedavisinin MELD skorunu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Azalttığı saptanmıştır(87)Çalışmamızda literatürün aksine nükleozid analogları ile CTP ve MELD skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasının

nedeninin çalışmamızdaki hastaların genel itibariyle başlangıç CTP ve MELD skorlarının düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

AASLD'nin 2016 yılındaki rehberinde Kronik Hepatit B tanılı hastalarda hepatosellüler karsinom insidansının %2 ile %5 arasında olduğu belirtilmiştir(30).EASL'nin 2017 tarihli rehberinde de Kronik Hepatit B tanılı hastalarda hepatosellüler karsinom insidansının %2 ile %5 arasında olduğu belirtilmiştir(4).Bizim çalışmamızda da hepatosellüler karsinom gelişme insidansı %2.3 olarak saptanmış olup literatür ile paralellik göstermektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik Hepatit B virüs enfeksiyonu karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gelişimine neden olan ve gelişen tedavi modalitelerine rağmen hala dünyada en sık ölüme yol açan nedenlerden biridir.TAF,TDF ve Entekavir kronik HBV tedavisinde günümüzde ilk tercih edilen ajanlardır.Bu ajanlar karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gelişme insidansını azaltıp hastaların sağkalımını ve yaşam kalitesini arttırmaktadırlar.Bu ilaçlar genel anlamda iyi tolere edilmesine rağmen nefrotoksisite,hiperlipidemi gibi yan etkileri de mevcuttur.Çalışmamızda bu ilaçların 12,24,30,48,96 ve 120 aylık kullanımında bu yan etkiler ve ALT'yi normalleştirme,HBV DNA'yı negatifleştirme süreleri üzerinden birbirlerine üstünlüğünü saptamayı amaçladık.Ayrıca NA tedavisi altında MELD ve CTP skorlarının değişimini saptamayı amaçladık.

Literatürde bu üç ilacın nefrotoksisitesi üzerine yapılan çalışmaların uzun süreli olmadığını gördük,biz bu üç ilacı 48 aylık takip ile nefrotoksisite açısından birbirleri ile karşılaştırdık ve birbirlerine bir üstünlükleri olmadığını saptadık.Çalışmamızda TDF'nin nefrotoksisitesi 12.aydan,TAF'ın nefrotoksisitesi 30.aydan itibaren başlıyor idi.Entekavirin 120 aylık süreçte değişken sonuçlara neden olması nedeniyle nefrotoksik olduğuna dair net bir fikrimiz oluşmadı

Bu üç ilacın lipid parametreleri üzerine etkisini baktığımızda ise TAF'ın trigliserid düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığını gördük Entekavir 96 aylık kullanımda HDL'yi yükseltiyor,TDF 120 aylık kullanımda HDL'yi düşürüyor idi.96 aylık kullanımda Entekavir HDL'yi TDF'ye kıyasla yükseltmişti.

Çalışmamızda TDF,TAF ve Entekavir'in açlık kan glukozu ve HbA1c üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki yapmadığını saptadık.Bu üç ilacın ALT ve HBV DNA'yı negatifleştirme süresi açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığını saptadık.Aynı şekilde bu ilaçların kullanımında 96 aya kadar kullanımında CTP ve MELD skorları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığını saptadık.

Çalışmamız sonuçlarına dayanarak uzun vadede TAF ve TDF 'nin nefrotoksik olduğunu,Entekavir için bunu net olarak söyleyemeyeceğimizi,TAF'ın trigliserid değerini yükseltici etkisi olduğunu söyleyebiliriz.Bu üç ilaç kronik HBV tedavisinde ilk sıra ilaçlar olarak güvenli bir şekilde kullanılabilirler ancak böbrek yetersizliği açısından risk altında olanlara ilk aşamada Entekavirin düşünülmesi gerektiği,hiperlipidemisi olanlarda ise TAF'ın diğer iki ilaca göre ön planda düşünülmemesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKÇA

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures.
2. Zeytunlu M, Uğuz A, Ünalp Ö, Ergün O, Karasu Z, Günşar F, et al. Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege university experience. Turkish Journal of Gastroenterology. 2018 Nov 1;29(6):664–8.
3. Chan HLY, Jia J. Chronic hepatitis B in Asia-new insights from the past decade. Vol. 26, Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). Blackwell Publishing; 2011. p. 131–7.
4. 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. J Hepatol. 2017 Aug 1;67(2):370–98.
5. Liu Z, Zhao Z, Ma X, Liu S, Xin Y. Renal and bone side effects of Entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate in patients with hepatitis B: a network meta-analysis. 2023; Available from: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2788603/v1
6. Sargin ZG, Celik U, Dusunceli I, Ustundag Y. Comparison of the side effects of antivirals in chronic hepatitis B patients: a single-center experience. Acta Gastroenterol Belg. 2022 Oct 1;85(4):587–92.
7. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. Vol. 20, Clinics in Liver Disease. W.B. Saunders; 2016. p. 607–28.
8. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 – Recommendations. Vol. 37, Vaccine. Elsevier Ltd; 2019. p. 223–5.
9. Ozkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2018 Jun 1;8(1):73–4.
10. Tu T, Budzinska MA, Shackel NA, Urban S. HBV DNA integration: Molecular mechanisms and clinical implications. Vol. 9, Viruses. MDPI AG; 2017.
11. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians [Internet]. Available from: www.hepb.org
12. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. Vol. 182, Antiviral Research. Elsevier B.V.; 2020.
13. Pujol FH, Navas MC, Hainaut P, Chemin I. Worldwide genetic diversity of HBV genotypes and risk of hepatocellular carcinoma. Vol. 286, Cancer Letters. Elsevier Ireland Ltd; 2009. p. 80–8.
14. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol [Internet]. 2005;11(13):1976–80. Available from: www.wjgnet.com
15. Leblebicioglu H, Eroglu C, Aribas E, Sirmatel F, Ayaz C, Ozsoy MF, et al. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. Clinical Microbiology and Infection. 2004;10(6):537–41.
16. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection Review [Internet]. Vol. 2, International Journal of Medical Sciences. 2005. Available from: www.medsci.org

17. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: Epidemiology and vaccination. Vol. 28, Epidemiologic Reviews. 2006. p. 112–25.
18. Ansari A, Vincent JP, Moorhouse L, Shimakawa Y, Nayagam S. Risk of early horizontal transmission of hepatitis B virus in children of uninfected mothers in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 2023. Available from: www.thelancet.com/lancetgh
19. LEWELLYS F BARKER, RODERICK MURRAY. barker1972(17.kaynak). 1972;
20. Hoofnagle JH, Dl Bisceglie AM. Serologic Diagnosis of Acute and Chronic Viral Hepatitis. Vol. 11, SEMINARS IN LIVER DISEASE. 1991.
21. Saul Krugman, Lacy R. krugman1979(18.kaynak). THE NEW ENGLAND JOURNAL MEDİCİNE. 1979;
22. Mcmahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute Hepatitis B Virus Infection: Relation of Age to the Clinical Expression of Disease and Subsequent Development of the Carrier State [Internet]. Vol. 151, THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES •. 1985. Available from: http://jid.oxfordjournals.org/
23. Shiffman ML. Management of Acute Hepatitis B. Vol. 14, Clinics in Liver Disease. 2010. p. 75–91.
24. Fitzgerald B, Kenzie WR Mac, Rasmussen SA, Leahy MA, Martinroe JC, Spriggs SR, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. Vol. 67, Recommendations and Reports. 2018.
25. Lok ASF, Lai CL, Lok SF. Hepatology Research Fund (360.041.478) and Wing Lung Bank Medical Research Fund. Vol. 9. 1989.
26. Nevola R, Ruocco R, Criscuolo L, Villani A, Alfano M, Beccia D, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. Vol. 29, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Inc; 2023. p. 1243–60.
27. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Vol. 45, Hepatology. 2007. p. 507–39.
28. Lok ASF, Mcmahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B Viral Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015; Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28280/suppinfo.
29. 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 Apr 1;67(4):1560–99.
30. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B Objectives and Guiding Principles Guiding Principles HHS Public Access. Hepatology. 2016;63(1):261–83.
31. You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). J Clin Transl Hepatol. 2023 Nov 1;11(6):1425–42.
32. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. Vol. 384, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2014. p. 2053–63.

33. H U C ming C, Liaw Y fan, Huanc M ju. The Etiology of Acute Hepatitis Superimposed upon Previously Unrecognized Asymptomatic HBsAg Carriers. Vol. 9. 1989.
34. Wolf Szmuness, Clad E.Stevens. szmuness1982(31.kaynak). 1982;(Hepatitis B Vaccine in Medical Staff of Hemodyalısıs Unıts).
35. Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology. 1994;106(4):1006–15.
36. Lok ASF, Lai CL, Wu PC. Prevalence of Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen in an Area Endemic for Hepatitis B Virus Infection: Implications in Hepatitis B Vaccination Programs. Vol. 8, HEPATOLOGY. 1988.
37. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W, Beasley RP. AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY THE e ANTIGEN AND VERTICAL TRANSMISSION OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN [Internet]. Vol. 105, School of Hygiene and Public Health. 2018. Available from: https://academic.oup.com/aje/article-abstract/105/2/94/164492
38. Okada K, Kamiyama I, Inomata M. okada1976(34.kaynak). N Engl J Med 1976;294(14):746. 1976;(e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants.).
39. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective Study of Asymptomatic HBsAg Carrier Children Infected in the Perinatal Period: Clinical and Liver Histologic Studies. Vol. 8. 1988.
40. Lok ASF, Lai CL, Lok A. A Longitudinal Follow-up of Asymptomatic Hepatitis B Surface Antigen-Positive Chinese Children. Vol. 8. 1988.
41. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Anthony Jones E, Waggoner JG, Buskell Bales Z. Seroconversion from Hepatitis B e Antigen to Antibody in Chronic Type B Hepatitis [Internet]. Available from: http://annals.org/
42. Lee JH, Kim HS. Current laboratory tests for diagnosis of hepatitis B virus infection. Vol. 75, International Journal of Clinical Practice. John Wiley and Sons Inc; 2021.
43. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. Vol. 50, Hepatology. 2009. p. 661–2.
44. Lok J, Agarwal K. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis b: An update. Vol. 13, Viruses. MDPI AG; 2021.
45. Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B. Hepatology. 2009 May;49(SUPPL. 5).
46. Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments. World J Gastroenterol. 2014 May 28;20(20):6262–78.
47. Kumar PN, Patel P. Lamivudine for the treatment of HIV. Vol. 6, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2010. p. 105–14.
48. Palumbo E. Lamivudine for Chronic Hepatitis B: A Brief Review [Internet]. Vol. 12, The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2008. Available from: www.bjid.com.br
49. Nash K. Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B. Vol. 26, Advances in Therapy. 2009. p. 155–69.

50. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis b. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011 Dec;66(12):2715–25.
51. Keam SJ. ADIS DRUG PROFILE. Vol. 67, Drugs. 2007.
52. Dando TM, Plosker GL, Hann HW, Heijtink RA. ADIS DRUG EVALUATION Adefovir Dipivoxil A Review of its Use in Chronic Hepatitis B. Vol. 63, Drugs. 2003.
53. Segovia MC, Chacra W, Gordon SC. Adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B: History and current uses. Vol. 13, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2012. p. 245–54.
54. James Matthews S. Entecavir for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Vol. 28, Clinical Therapeutics. 2006.
55. Scott LJ, Keating GM, Bhally H. Entecavir A Review of its Use in Chronic Hepatitis B.
56. Chien RN, Liaw YF. Current Trend in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. Vol. 14, Viruses. MDPI; 2022.
57. Wassner C, Bradley N, Lee Y. A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide. Vol. 19, Journal of the International Association of Providers of AIDS Care. SAGE Publications Inc.; 2020.
58. Scott LJ, Chan HLY. Tenofovir Alafenamide: A Review in Chronic Hepatitis B. Drugs. 2017 Jun 1;77(9):1017–28.
59. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Vol. 10, Hepatology International. Springer; 2016. p. 1–98.
60. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection. 2015 Nov 1;21(11):1020–6.
61. Illiam W, Ee ML. Review Articles Medical Progress H EPATITIS B V IRUS I NFECTION. Vol. 337, MEDICAL PROGRESS. 1997.
62. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2012 Dec 1;380(9859):2095–128.
63. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: Role of hepatitis B virus genotypes A to J. Vol. 33, Seminars in Liver Disease. 2013. p. 97–102.
64. Yang YM, Choi EJ. Renal safety of tenofovir and/or entecavir in patients with chronic HBV monoinfection. Vol. 13, Therapeutics and Clinical Risk Management. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1273–85.
65. Ueaphongsukkit T, Gatechompol S, Avihingsanon A, Surintrspanont J, Iampenkhae K, Avihingsanon Y, et al. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review. AIDS Res Ther. 2021 Dec 1;18(1).
66. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, 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. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov;1(3):185–95.

67. Novick TK, Choi MJ, Rosenberg AZ, McMahon BA, Fine D, Atta MG. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity in an HIV-positive patient. Medicine (United States). 2017 Sep 1;96(36).
68. Trinh S, Le AK, Chang ET, Hoang J, Jeong D, Chung M, et al. Changes in Renal Function in Patients With Chronic HBV Infection Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate vs Entecavir. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Apr 1;17(5):948-956.e1.
69. Fujii T, Kawasoe K, Ohta A, Nitta K. A case of entecavir-induced Fanconi syndrome. CEN Case Rep. 2019 Nov 1;8(4):256–60.
70. 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 Gastroenterol. 2023 Dec 1;23(1).
71. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, 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 Nov;1(3):196–206.
72. Tao X, Lu Y, Zhou Y, Zhang L, Chen Y. Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 93, International Journal of Infectious Diseases. Elsevier B.V.; 2020. p. 108–17.
73. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide versus maintaining entecavir for chronic hepatitis B. J Med Virol. 2019 Oct 1;91(10):1804–10.
74. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, Mcdonald C, Wohl DA, et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results [Internet]. 2017. Available from: http://links.lww.com/QAI/A986
75. Hong H, Choi WM, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, et al. Cardiovascular risk in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide. Clin Mol Hepatol. 2024 Jan 1;30(1):49–63.
76. Ogawa E, Nakamuta M, Koyanagi T, Ooho A, Furusyo N, Kajiwara E, et al. Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2022 Aug 1;56(4):713–22.
77. Shaheen AA, AlMattooq M, Yazdanfar S, Burak KW, Swain MG, Congly SE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Sep 1;46(6):599–604.
78. Zhang Q, Liang J, Yin J, Jiang Y, Yu N, Liao X, et al. Real-life impact of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir therapy on lipid profile, glucose, and uric acid in chronic hepatitis B patients. J Med Virol. 2022 Nov 13;94(11):5465–74.
79. Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, De Socio GV, Passerini S, Martinelli C, et al. The effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate (Tdf) to tenofovir alafenamide

(taf) on liver enzymes, glucose, and lipid profile. Drug Des Devel Ther. 2020;14:5515–20.
80. Bosch B, Akpomiemie G, Chandiwana N, Sokhela S, Hill A, McCann K, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (FTC) +Dolutegravir (DTG), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)/FTC + DTG, and TDF/FTC/Efavirenz to TDF/Lamivudine/DTG. Clinical Infectious Diseases. 2023 Apr 15;76(8):1492–5.
81. Shokoohi M, Gupta M, Crouzat F, Smith G, Kovacs C, Brunetta J, et al. Changes in renal and metabolic indices after switching from tenofovir disoproxil fumarate– to tenofovir alafenamide–containing ART among individuals with HIV in Canada: A retrospective study. Int J STD AIDS. 2021 Aug 1;32(9):861–71.
82. a.yakut, m.aladag. The relationship between the use of nucleos(t)ide analogs and metabolic parameters in patients with chronic hepatitis B. 2023.
83. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, et al. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018 Feb;42(1):40–7.
84. Batirel A, Guclu E, Arslan F, Kocak F, Karabay O, Ozer S, et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: A multicenter real-life study. International Journal of Infectious Diseases. 2014 Nov 1;28:153–9.
85. Peng W, Gu H, Cheng D, Chen K, Wu C, Jiang C, et al. Tenofovir alafenamide versus entecavir for treating hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: real-world study. Front Microbiol. 2023;14.
86. Hossain SMS, Mahtab MA, Das DC, Noor-E-Alam SM, Mamun AA, Khan MdSI, et al. Comparative role of tenofovir versus entecavir for treating patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure. J Family Med Prim Care. 2021 Jul;10(7):2642–5.
87. Wu J, Yin F, Zhou X. Efficacy of nucleoside analogues for hepatitis B virus-related liver failure: A network meta-analysis. Vol. 68, Acta Pharmaceutica. Hrvatsko Farmaceutsko Drustvo; 2018. p. 19–30.
88. Kohler JJ, Hosseini SH, Green E, Abuin A, Ludaway T, Russ R, Santoianni R, Lewis W. Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters. Lab Invest. 2011 Jun;91(6):852-8. doi: 10.1038/labinvest.2011.48. Epub 2011 Mar 14. PMID: 21403643; PMCID: PMC3103636.