T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TENOFOVİR VE ENTEKAVİR MONOTERAPİSİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİK KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Dr. Melike BİLİR BALIKÇI

Danışman: Prof. Dr. Öner SÜZER

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

TIBBİ FARMAKOLOJİ ve KLİNİK FARMAKOLOJİ

DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2020

Bu çalışma 24.07.2020 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Tıbbi Farmokoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Kilinik Farmakoloji Doktora Programı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. Öner SÜZER
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa CerrahpaşaTıp Fakültesi

Prof. Dr. Sibel ÖZYAZGAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ali MERT
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Aydın BARLAS
Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Melike BİLİR BALIKÇI

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BEYAN ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

TABLO LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

KISALTMALAR ..... **ix**

ÖZET ..... **xi**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Kronik Hepatit **4**

2.2. Viral Hepatitler **6**

2.3. Hepatit B Virüsü **6**

2.3.1.Tarihçe 6

2.3.2.Hepatit B Virüs Yapısı 7

2.3.3.Hepatit B Genom Yapısı ve Viral Proteinler 8

2.3.4.Hepatit B Virüsün Genotipleri 10

2.3.5.HBV Mutantları 12

2.4. Epidemiyoloji **13**

2.5. Prevalans **14**

2.6. Bulaşma Yolları **16**

2.7. Risk Faktörleri **18**

2.8. Patogenez **18**

2.9. Hastalığın Karakteristik Histopatolojik Özellikleri 20
2.10. HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablo 23
2.10.1. Akut HBV Enfeksiyonu 23
2.10.2. Kronik HBV Enfeksiyonu 26
2.11. Kronik HBV Enfeksiyonu Tanısı 32
2.11.1. Serolojik Tanı 33
2.11.2. Moleküler Tanı: 34
2.12. Kronik Hepatit B Tedavisi: 39
2.13. Tedavi Yanıt Kriterleri 50
2.14. KHB Enfeksiyonu Tedavisi Sırasında Antiviral Direnç 52
3. GEREÇ VE YÖNTEM 54
4. BULGULAR 56
5. TARTIŞMA 79
6. SONUÇ 86
7. KAYNAKLAR 87
8. ÖZGEÇMİŞ 114

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2-1: Hepatit virüslerinin genel özellikleri (23) 5
Tablo 2-2: HBV genotip ve subtiplerinin coğrafik dağılımı (57,58) 11
Tablo 2-3: Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı (60)..... 15
Tablo 2-4: Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi (HAI) (106) 22
Tablo 2-5: Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi (Fibroz) (106)..... 23
Tablo 2-6: Kronik HBV enfeksiyonunun fazları (7)..... 31
Tablo 2-7: İnfeksiyonun farklı dönemleri boyunca hepatit B virusunun serolojik ve moleküler belirteçlerinin yorumları (157) 32
Tablo 2-8: Hepatit B'de Serolojik Testlerin Yorumlanması (24) 35
Tablo 2-9: Kılavuzlara göre karaciğer biyopsi endikasyonları (9) 36
Tablo 2-10: Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları (173)..... 37
Tablo 2-11: Non-invaziv Biyomarkerlar (178)..... 38
Tablo 2-12: HBeAg (+) kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması (9) . 41
Tablo 2-13: HBeAg (-) kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması (9) .. 42
Tablo 2-14: Sirotik Hastalarda Kronik HBV Tedavisinde AASLD, APASL ve EASL Kılavuzlarının Önerilerinin Karşılaştırılması (181) 43
Tablo 2-15: HBV Genotipleri (A-H) ve Klinik İlişkileri (183-185) 43
Tablo 2-16: İnterferon ile Oral Antiviral Ajanların Kullanımında Avantaj ve Dezavantajları (188) 44
Tablo 2-17: Kronik böbrek yetmezliğinde Lamivudin doz ayarlaması (208) . 46
Tablo 2-18: Kronik böbrek yetmezliğinde tenofovir doz ayarlaması (231) 48
Tablo 2-19: Kronik böbrek yetmezliğinde tenofovir doz ayarlaması (236) 49
Tablo 2-20: Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi (159). 50

Tablo 2-21: Kronik Hepatit B'de tedaviye yanıt için kullanılan tanımlar (18,245) 51
Tablo 2-22: Direnç Tanımları (169) 52
Tablo 4-1: İlaç gruplarına göre yaş ortalamasının karşılaştırılması ve p değeri 56
Tablo 4-2 İlaç gruplarına göre albümin tedavi başlangıç değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri 58
Tablo 4-1: İlaç gruplarına göre bilirübin tedavi başlangıç değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri 58
Tablo 4-4: İlaç gruplarına göre alfa fetoprotein tedavi başlangıç değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri 59
Tablo 4-5: İlaç gruplarına göre tedavi başlangıcındaki protrombin zamanlarının karşılaştırılması ve p değeri 60
Tablo 4-6: İlaç gruplarına göre tedavi sürelerinin karşılaştırılması ve p değeri 60
Tablo 4-7: Tedavi başlangıcındaki ve sonundaki AST değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri 62
Tablo 4-8: Tedavi başlangıcındaki ve sonundaki kreatinin değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri 63
Tablo 4-9: Tedavi başlangıcındaki ve sonundaki trombosit sayısının karşılaştırılması ve p değeri 64
Tablo 4-10: Başlangıç, 3. Ay, 6. Ay, 1. Yıl ve 2. yıl sonu ALT değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri 67
Tablo 4-11: Başlangıç, 3. ay, 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl sonu HBV-DNA değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri 69
Tablo 4-12: İlaç gruplarına göre HBV-DNA negatifleşme sürelerinin karşılaştırılması ve p değeri 70

Tablo 4-13: Siroz olan ve olmayan olguların ilaç gruplarına göre karşılaştırılması ve p değeri 71
Tablo 4-14: Sirozlu olan olguların kullandıkları ilaç gruplarına göre karşılaştırılması ve p değeri 72
Tablo 4-15: İlaç gruplarına göre HSK gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılması 72
Tablo 4-16: İlaç gruplarına göre HSK gelişen ve ölen olguların karşılaştırılması 73
Tablo 4-17: HAV (+) ve HAV (-) olguların ilaç gruplarına göre karşılaştırılması 74
Tablo 4-18: HBeAg (+) ve HBeAg (-) olguların ilaç gruplarına göre karşılaştırılması ve p değeri 75
Tablo 4-19: HBeAg (+) olan olguların kullandıkları ilaç gruplarına göre karşılaştırılması ve p değeri 76
Tablo 4-20: İlaç gruplarına göre HBeAg negatifliği gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılması 76
Tablo 4-21: İlaç gruplarına göre Anti-HBe oluşumunun karşılaştırılması 77
Tablo 4-22: İlaç gruplarına göre HBsAg kaybının karşılaştırılması..... 77
Tablo 4-23: İlaç gruplarına göre yan etkilerin karşılaştırılması..... 78

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2-1: Hepatit B Virüsü ve HBsAg'nin yapısı A, HBV'nin elektron mikroskopi görüntüsü. B, HBV (42 nm)'nün yapısı: Negatif (komplet) iplikçiğin 5' ucunda kovalent bağlı proteini bulunan, kısmen çift sarmallı DNA genomu (24) 8

Şekil 2-2: Hepatit B virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler (24) 9

Şekil 2-3: HBV'nin yaşam döngüsü (24) 10

Şekil 2-4: HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı (51) 11

Şekil 2-5: Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı (60) 14

Şekil 2-6: HBV'ye karşı gelişen hücresel immün cevap (38) 20

Şekil 2-7: Akut HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri (115) 25

Şekil 2-8: Akut HBV Enfeksiyonunda Tanısal Göstergeler (114) 26

Şekil 2-9: Kronik HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri (115) 27

Şekil 2-10: Akut ve Kronik Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri (122) 27

Şekil 2-11: Kronik HBV enfeksiyonunda tanısal belirteçler (156) 30

Şekil 2-12: Kronik HBV enfeksiyonunun seyri (115) 30

Şekil 2-13: Oral Antiviral İlaçlara Direnç Gelişimi (169) 53

Şekil 4-1: Olguların cinsiyete göre dağılımı 57

Şekil 4-2: Olguların siroz olup olmamasına göre dağılımı 70

Şekil 4-3: TDF tedavisi alan olguların yüzde olarak dağılımı 73

Şekil 4-4: ETV tedavisi alan olguların yüzde olarak dağılımı 74

Şekil 4-5: Olguların HBeAg (+) ve HBeAg (-) yüzde olarak dağılımı 75

KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases)

ADV: Adefovir

AFP: Alfa Fetoprotein

ALT: Alanin Aminotransferaz

Anti HBc: HBcAg'ye karşı oluşan antikor

Anti HBe: HBeAg'ye karşı oluşan antikor

Anti HBs: HBsAg'ye karşı oluşan antikor

APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver)

APRI: AST-Trombosit oran indeksi (AST to Platelet Ratio Index)

AST: Aspartat Aminotransferaz

CccDNA: Kovalent bağlı kapalı sirküler DNA

CD8 T: Sitotoksik T hücreleri (Cluster of Differentiation 8+ T)

DNA: Deoksi-ribonükleik asit

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (The European Association for the Study of the Liver)

ETV: Entekavir

FIB-4: Fibroz-4 (Fibrosis 4)

GFR: Glomerüler filtrat

HAI: Histolojik aktivite indeksi

HBcAg: Hepatit B Kor Antijeni

HBeAg: Hepatit B E Antijeni

HBIG: Hepatit B İmmünglobulin

HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HBV: Hepatit B Virüsü

HBx: X proteini

HCV: Hepatit C Virüsü

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HSK: Hepatoselüler Karsinom

INFα: Interferon alfa

IV: İntravenöz

KHB: Kronik Hepatit B

LAM: Lamivudin

MR: Mental Retarde

NA: Nükleozid/Nükleotid Analogları

ORF: Açık Okuma Bölgesi (Open Reading Frame)

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Peg INFα: Pegile Interferon alfa

PLT: Trombosit sayısı

PT: Protrombin Zamanı

RNA: Ribo nükleik asit

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

TAF: Tenofovir Alefenamid

TBV: Telbivudin

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

USG: Ultrasonografi

YMDD: Tirozin- Metionin- Aspartat- Aspartat

ÖZET

Çalışmamızda İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatit Kliniği'nde en az 2 yıldır tenofovir ve entekavir tedavisi alan kronik hepatit B tanısı almış olgular retrospektif olarak incelenerek; hastaların tedaviye yanıtları, ilaçların direnç oranları, antiviral etkinlikleri, güvenilirlikleri, ilaca bağlı yan etkileri ve hastaların ilaca uyumları değerlendirilmiştir.

İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatit Kliniği'ndeki toplam 182 olgunun %66,5'i erkek, %33,5'i kadın, yaş ortalamasının 43,4 (±13,0) olduğu, medyan yaşın da 44 olduğu bulunmuştur.

Tedavi başlamadan önceki parametreler (albümin, bilirubin, protrombin zamanı ve alfa fetoprotein değerleri) birbirine benzer bulunmuştur. Her iki tedavi ile de biyokimyasal yanıt (ALT normalleşmesi) ve virolojik yanıt (HBV-DNA'nın negatifleşmesi) elde edilmiştir.

Her iki tedavi ile sirozlu olan hiçbir hastada dekompansasyon gelişmemiş ve trombosit sayılarının yükseldiği (p=<0,001) görülmüştür.

HBeAg-pozitif hastalarda hem TDF ile (16 hastanın 14'ünde) hem de ETV ile (8 hastanın tamamında), HBeAg negatifliği sağlanmış, sırası ile 12 ve 4 hastada da anti-HBe oluştuğu gözlenmiştir. HBsAg kaybı ise 6 hastada gözlenmiştir.

TDF tedavisi ile ortalama kreatinin düzeylerinde artış gözlenmiş (p=0,017) ve 7 hastada osteoporoz gelişmiştir.

Uzun süreli takip içeren bu gerçek yaşam verisi çalışması, kronik HBV hastalarının çeşitli klinik ve laboratuvar yönleriyle izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: kronik hepatit b, tenofovir, entekavir

ABSTRACT

In our study, we analysed chronic Hepatitits B patients treated with tenofovir and entecavir at least two years retrospectively. We evaluated response to the treatment and resistance rate, antiviral efficiency, side effects, safety of the drugs and compliance of patients were evaluated.

The patients were from Istanbul University-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Medical Faculty Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department Hepatitis Clinics and %66,5 of 182 cases were men, %33,5 were female, with 43,4 (±13,0) average and 44 median age.

The parameters measured before the treatment (albumin, bilirubin, prothrombin time and alpha fetoprotein) were found similar to measurements after treatments. The biochemical response (the normalization of ALT) and the virologic response (negativity of HBV-DNA) were obtained in both treatment.

In both treatments, none of the patients with cirrhosis developed decompensation and the number of platelets did not increase (p=<0,001).

In HBeAg-positive patients, HBeAg negativity was provided with both tenofovir (14 of 16 patients) and entecavir (in all 8 patients) and also the formation of anti-Hbe was observed in 12 and 4 patients respectively. HBsAg loss was observed in 6 patients.

Increased mean creatinine level was observed with TDF treatment (p=0,017) and osteoporosis occurred in 7 patients.

This real-life data study with long-term follow-up reveals the importance of monitoring chronic HBV patients with various clinical and laboratory aspects.

Key Words: chronic hepatitis B, tenofovir, entecavir

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerinden biri HBV enfeksiyonudur (1-3). HBV enfeksiyonu önemli oranda morbitidite ve mortaliteye sebep olduğu için, dünyada hala ciddi bir halk sağlığı sorunudur (4-7). Yaklaşık 2 milyar insanın bu virüsle karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon insanın da Hepatit B virüsü ile kronik olarak enfekte olduğu bilinmektedir (8,9). Dünyada yılda, HBV'ye bağlı 600 binden fazla ölüm görülmektedir (10). Ülkemizde HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %0,8 ile %14,3 arasındadır (11,12). Türkiye'de 20 milyon kişinin HBV ile karşılaştığı, 3,5-4 milyon taşıyıcının olduğu ve 500 bin ila 1 milyon arasında kronik KHB'li hastanın olduğu bilinmektedir (13). Türkiye Hepatit B enfeksiyonu yönünden endemik bir ülkedir. Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında; genel populasyonda hepatit B prevelansının en yüksek olduğu ülkelerden biri de bizim ülkemizdir (14,15).

HBV; vertikal, horizontal, cinsel ve parenteral yollarla bulaşabilmektedir (16). Virüsle temas eden kişilerde akut ya da kronik hepatit tablosu meydana gelebilmektedir. Bu kişilerde asemptomatik enfeksiyon, kronik karaciğer hastalığı veya ciddi fulminan yetersizlik gibi farklı klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (17).

6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği, kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri; alanin aminotransferaz (ALT), HBV deoksiribonükleik asit (DNA) ve HBV e antijeni (HBeAg) testlerinin durumuna göre beş faza ayrılmaktadır. 2017 EASL kılavuzunda kronikleşmenin iki temel özelliği olan "hepatit" ve "enfeksiyon" terimlerinin tanımlamaları esas alınarak, beş faz yeniden isimlendirilmiştir (18):

1. HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu,

2. HBeAg pozitif kronik hepatit B,

3. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu,

4. HBeAg negatif kronik hepatit B

5. HBsAg negatif faz.

Fakat bu yeni isimlendirmeye rağmen, hastalık aktivite markırları ve HBV replikasyon markırlarının anlık değerlendirilmesi; hastaların birçoğunda hastalık fazının değerlendirilmesine imkan sağlayamadığı için ALT, HBV DNA ve HBeAg testlerinin uzun dönemli olarak takip edilmesi gerekmektedir (19).

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar için tedavinin asıl amacı; hastalığın progresyonunu ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişimini önleyerek yaşam kalitesini arttırmak ve beklenen yaşam süresini uzatmaktır. Bir diğer amacı da anneden bebeğe vertikal yolla HBV enfeksiyonunun bulaşmasının ve hepatit B reaktivasyonun engellenmesidir (20).

Hepatit B'nin tedavisinde iki ilaç grubu kullanılmaktadır. Bu ilaç grupları nükleozid/nükleotid [nükleoz(t)id] analogları ve interferon alfa'dır. Günümüzde interferon bazlı tedavinin kullanımı, uygun şartlar varlığında sınırlı hasta popülasyonunda önerilirken, bu hastaların oldukça büyük bir çoğunluğunda yüksek direnç bariyeri olan nükleoz(t)id analoglarının (entekavir, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid) kullanımı önerilmektedir (21).

Bu çalışmada İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatit Kliniği'nde en az 2 yıldır tenofovir ve entekavir tedavisi alan kronik hepatit B olgularının virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıtlarının değerlendirilmesi yapılıp; hastaların tedaviye yanıt, ilaca uyumlarının incelenmesi ve tenofovir ve entekavir ilaç grupları arasında

direnç oranları, antiviral etkinlikleri, güvenilirlikleri, ilaca bağlı yan etkileri açısından farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylelikle iki potent antiviral ilacın karaciğer ALT değerleri ve HBV-DNA düzeyine olan etkilerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Hepatit

Hepatit, hepatoselüler nekrozla giden, tüm hepatositleri etkileyen karaciğerin iltihabi hastalığıdır.

Etiyolojik olarak kronik hepatitler aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- Viral (HBV, HDV, HCV ve diğerleri) kronik hepatitler,
- İmmunolojik nedenli kronik hepatitler (Otoimmün, PBS, PSK vb.),
- İlaç/toksik maddelere bağlı kronik hepatitler (ilaç, alkol),
- Metabolik nedenli kronik hepatitler (Hemakromatozis, Wilson vb.),
- Kriptojenik kronik hepatitler (22).

Tablo 2-1: Hepatit virüslerinin genel özellikleri (23)

	Hepatit A	**Hepatit B**	**Hepatit C**	**Hepatit D**	**Hepatit E**	**Hepatit G**	**TTV**
Sınıf	Picorna Virus	Hepadnavirus	Flavivurus	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Bulaşma Yolu	Fekal/Oral	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral	Parenteral	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal
Klinik	Hafif	Subklinik Ağır	Subklinik	Sıklıkla ağır	Hafif Hamilede ağır	Ağır seyredebilir	?
Kronik Hastalık	Yok	Bebek %90 Yetişkin %5	%80-90	Ko-inf %80 Süperenf <%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mortalite	% 0,1-2,7	% 1-3	% 1-2	Ko-inf <%1 Süperenf >%5	%0,5-4 Gebede %15-21	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Tanı	Anti-HAV IgG ve M	HbsAg Anti-Hbc IgM Anti-Hbc IgG	Anti HCV	Anti-HDV IgM Anti-HDV IgG	Anti-HEV Ig M	HGV-RNA	TTV-DNA
Aşı	Ig İnaktive	HBV aşısı	Yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

2.2. Viral Hepatitler

Viral hepatit, ekstrahepatik bulgulara da sebep olabilen ancak öncelikli olarak karaciğeri tutan bir enfeksiyondur. Viral hepatite sebep olan 5 çeşit virüs vardır. Hepatit A (HAV), Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV), Hepatit D (HDV), Hepatit E (HEV) virüsleridir. Dünyada 500 milyon insanın HBV ve HCV ile enfekte olduğu bilinmekte ve yine HBV ve HCV yılda yaklaşık 1 milyon kişinin de ölümüne sebep olmaktadır (24,25).

2.3. Hepatit B Virüsü

2.3.1. Tarihçe

İlk olarak viral hepatitler M.Ö. 5. yüzyılda tanımlanmıştır. İnsanlarda ilk tanımlanan hepatit virüsü HBV'dir. Tarih boyunca savaşlar sırasında birçok sarılık salgını olmuştur. Kan ve kan ürünlerinin kullanımının yaygın olduğu yerlerde de HBV'nin epidemik bulaşının fazla olduğu görülmüştür (26). İlk kez 1883 yılında, Lurman tarafından, kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu tanımlanmıştır. Bremen'de çiçek aşısı olan 1289 işçinin 191'inde aşı sonrası birkaç hafta ile 8 ay arasındaki zaman dilimi içerisinde sarılık görülmüş, aşı olmayanlarda ise görülmemiştir (27). 1965 yılında Blumberg ve Alter; Avusturalyalı bir lösemi hastasının serumunda, günümüzde HbsAg olarak bilinen "Avusturalya antijeni (Au antijeni)" nin saptamalarıyla Hepatit B yüzey antijeninin varlığını bulmuşlar ve bu buluşlarıyla Nobel ödülünü kazanmışlardır (17,28,29).

1970 yılında ise Dane ve arkadaşları immün elektron mikroskobu kullanarak ilk kez HBV'nin 42 nm çapında, enfektif özelliğe sahip partikülleri tanımlamışlardır. Bu partiküllere de "Dane partikülleri" adını vermişlerdir. Sonraki yıllarda DNA bağımlı DNA polimeraz enzimi, viral DNA ve kor antijeni tanımlanmıştır (30,31).

1981 yılında HBV'den korunmak için plazma kökenli aşılar, 1986 yılından itibaren de rekombinant aşılar kullanılmaya başlanmıştır (32).

2.3.2. Hepatit B Virüs Yapısı

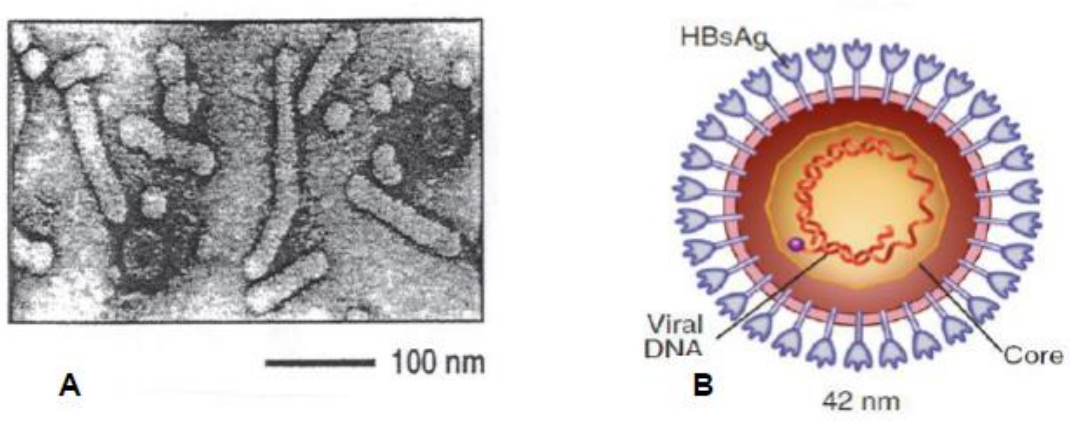
Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinin Ortohepadnavirüs genusunda yer alan, 3200 nükleotidden oluşan, zarflı, 42 nm çapında bir DNA virüsüdür. Zarflı bir virüs olmasına rağmen düşük pH, ısı, eter, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikleri sayesinde kişiden kişiye geçişte dezenfektan direnci ve etkinlik sağlanır (33). HBV sadece şempanze ve insanları enfekte eder. HBV hepatositlere tropizmi sebebiyle karaciğerde replike olarak klinik hepatit tablosu oluşturur (2,5,12,287,34).

Üç çeşit yüzey antijeni (HBsAg), konak hücresinden elde edilen lipid zarf üzerinde bulunmaktadır. Bu antijenler küçük (S), orta (M) ve büyük (L) yüzey antijenleridir. Virüsün 27 nm çapında ikozahedral simetrili kapsidi olup, viral genom, polimeraz enzimi ve çekirdek anjijeni (HBcAg) içerir. Hepatit B virüsü ile enfekte olguların serumlarında elektron mikroskobik incelemeyle büyüklük, miktar ve yapı olarak birbirine benzemeyen üç farklı partikül saptanmıştır (24,28,35,36).

Dane partikülleri enfeksiyöz yapıda, viral DNA genomunun kopyasını içeren, 42 nm (42-47 nm) çapında, tam virion yapısındaki partiküllerdir. Filamentöz (tübüler) ve sferik (küresel) partiküller ise enfeksiyöz olmayan, nükleik asit içermeyen, 22 nm (17-25 nm) çapında partiküllerdir. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz partiküller immünojenik özellikte olup HBsAg yüzey antijenine sahiptirler. Nötralizan antikorlar bu partiküllere karşı sentezlenmektedir. Aşı üretiminde HBsAg içeren, enfeksiyöz olmayan partiküller kullanılmaktadır (28,37,38).

2.3.3. Hepatit B Genom Yapısı ve Viral Proteinler

HBV 3200 baz çifti uzunluğunda, oldukça küçük, %70 çift, %30 tek sarmallı, sirküler yapıdan oluşan zarflı bir DNA virüsüdür. Virüs kapsidi polimeraz enzimini, viral genomu, hepatit B kor antijenini (HBcAg) içermektedir ve ikozahedral simetridedir (24,28,39). (Şekil 2.1) Negatif (komplet) iplikçik viral polimerazı 5′ ucunda bulundurmaktadır. Negatif (komplet) iplikçik üzerinde genetik bilginin tamamı bulunur. Negatif (komplet) iplikçik 4 adet açık okuma çerçevesine (open reading frame: ORF) sahiptir. Bunlar; S, C, P, X gen bölgeleridir. Bu gen bölgeleri sayesinde protein sentez, gerçekleştirilir (6,33,40)



Şekil 2-1: Hepatit B Virüsü ve HBsAg'nin yapısı A, HBV'nin elektron mikroskopi görüntüsü. B, HBV (42 nm)'nün yapısı: Negatif (komplet) iplikçiğin 5′ ucunda kovalent bağlı proteini bulunan, kısmen çift sarmallı DNA genomu (24)

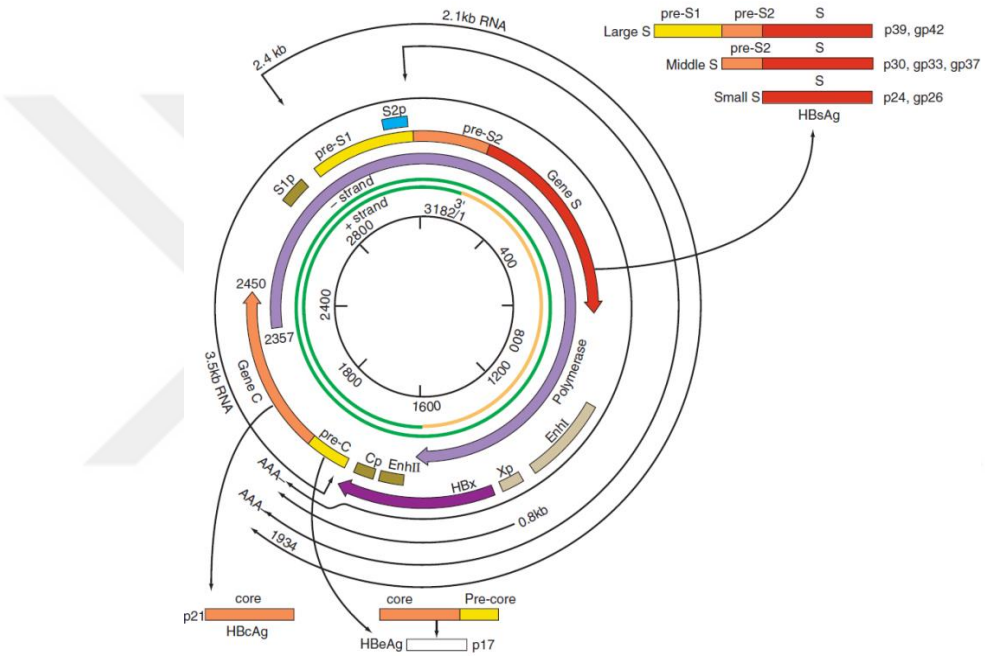
1- S geni: Yüzey antijeninin (HBsAg) sentezlenmesinden sorumlu gendir. Sentezlenen yüzey proteini, virusun hücreye girmesinde rol oynar.

2- C geni: E antijeni (HBeAg) ve cor proteini (HBcAg) sentezinden sorumludur.

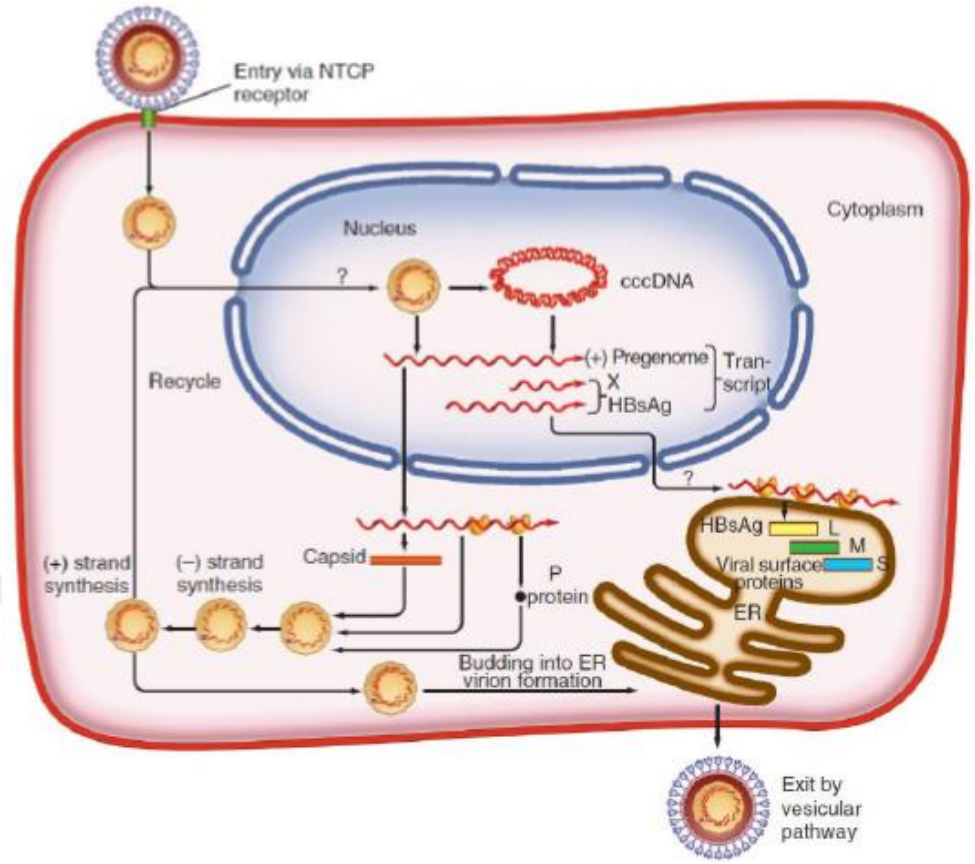
3- P geni: En geniş ORF'dir. DNA polimeraz sentezinde görev alır.

4- X geni: Transkripsiyon, DNA onarımı, sinyal iletimi ve protein yıkım inhibisyonu gibi bir çok fonksiyona sahip X proteinini kodlar. Hepatosellüler karsinom gelişiminde kofaktör olarak görev yapar (41-45).

Proteinler, HBV genomik organizasyonu ve viral transkriptlerin haritası şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2-2: Hepatit B virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler (24)



Şekil 2-3: HBV'nin yaşam döngüsü (24)

2.3.4. Hepatit B Virüsün Genotipleri

HBV' nin genotiplerinin sayısı 10'a (A'dan J'ye) ulaşmıştır. Genotip A, Sahraaltı Afrika, Kuzey Avrupa ve Batı Avrupa; genotip B, Tayvan ve Vietnam; genotip C, Çin, Japonya ve Kore; genotip D, Hindistan, Avrupa, Afrika ve Akdeniz ülkeleri; genotip E, Batı Afrika; genotip F, Orta ve Güney Amerika; genotip G, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD); genotip H, Orta Amerika; genotip I, Vietnam ve Laos; genotip J, Japonya'da saptanmaktadır (11,46-49). Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin tamamına yakınını, genotip D oluşturmaktadır (50,53). A ve B genotipe sahip olgular interferon tedavisine iyi yanıt verirken, C genotipine sahip olgularda HSK riski fazladır (54-56).

Tablo 2-2: HBV genotip ve subtiplerinin coğrafik dağılımı (57,58)

Genotip	Subtip	Coğrafi Dağılım
A	adw2 ayw1	Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Afrika
B	adw2 adr ayr	Endonezya, Çin,Vietnam
C	adw2 adr ayr	Doğu Asya, Kore Çin, Japonya
D	ayw2 ayw3	Akdeniz Bölgesi, Hindistan
E	ayw4	Batı Afrika
F	adw4 adw	Orta ve Güney Amerika, Polinezya
G	adw2	Abd, Avrupa
H	adw3	Orta Amerika



Şekil 2-4: HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı (51)

2.3.5. HBV Mutantları

DNA virüsleri içerisinde mutajenik özelliğe en fazla sahip olan virüs Hepatit B virüsüdür. Bunlardan ilki anormal klinik ve serolojik profil gösteren, Akdeniz ülkelerinde yaşayan hastalarda bulunmuştur. Bu vakalar yüksek bir HBV titresi ve ağır klinik tablo ile giden, anti HBe pozitif, HBeAg negatif olgulardır. Bunlar mutant HBV ile enfekte olan olgulardır. Bu mutasyon precore/core gen mutasyonudur. Precore mutasyonları precore gen bölgesinde translasyonel stop-kodon mutasyonu sonucu meydana gelir. Bu sebeple HBeAg sentezlenemez. Core mutasyon varlığında ise transkripsiyon gerçekleşemeyeceği için HBeAg sentezlenemez (59).

HBsAg'nin mutant aktivitesini kaybetmesi ile oluşan mutasyonlar ise escape mutant form veya zarf bölgesi mutasyonu olarak adlandırılır. Bu sayede HBsAg anti-HBs'nin nötralizan etkisinden kurtulur ve replikasyona devam eder yani anti-HBs tarafından tanınmaz hale gelir. Bu mutasyon aşının geliştirmiş olduğu anti-HBs antikorundan kaçar. Bunlara aynı zamanda "aşı kaçak mutantlar" da denir. Aşılı kişilerde anti-HBs ve HBsAg birlikte görülür. Aşılanmış bazı kişilerin anti-HBs geliştirmiş olmasına rağmen tekrar enfekte olması bu mutasyon nedeniyledir. Karaciğer transplantasyonu uygulanacak hastaların HBIG kullanmalarına rağmen yeniden enfekte olması da bu mutasyon nedeniyledir (60).

YMDD mutasyonu ise polimeraz bölgesinin P geni üzerinde gerçekleşen bir mutasyondur. KHB tedavisi sırasında nükleozit/nükleotid analogları kullanılıyor ise zamanla ilaçların klinik etkinliğinde azalma görülür. Bu mutasyon ilaç direnci açısından büyük bir önemi vardır. Lamivudin kullanan hastaların ilk yılında %14-32, 4. Yılın sonunda %70 direnç görüldüğü saptanmıştır (60,61).

X bölgesi mutasyonu ise HBx fonksiyonunu ve transkripsiyonun kontrolünü etkilemektedir. HBx, serin proteazı inhibe ederek viral transkripsiyonu artırır. Bu mutasyon hepatosellüler karsinom oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (60).

HBV'de oluşabilecek mutasyonlar klinik olarak önemlidir. Bunlar;

- virüsün replikasyonunu arttırabilir,
- virüsün antijenik yapısını değiştirerek, bağışık yanıttan kaçabilmesine yol açabilir,
- virüsün hücreye girişini kolaylaştırabilir,
- antiviral ilaçlara karşı direnç gelişmesine yol açabilir (62-64).

2.4. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaşmış olduğu, HBV enfeksiyonu olgularının sayısının yılda yaklaşık 400 milyon olduğu, 500-700 bin kişinin de HBV'nin yol açtığı hepatosellüler karsinom, siroz, karaciğer yetmezliği gibi hastalıklar sonucu öldüğü bilinmektedir (65,66). Karaciğer sirozu olgularının %57'si ile HSK olgularının ise %78'i HBV enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır (67,68). 2010 yılında yapılan bir çalışmada mortalitenin yaklaşık %50'si HBV'ye bağlı gelişen HSK olarak bulunmuştur (69).

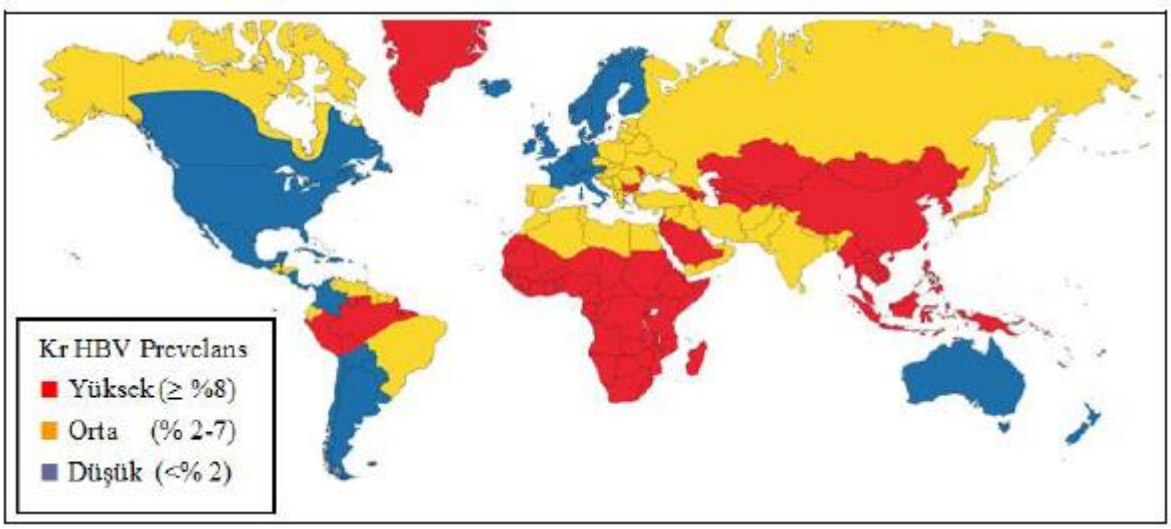
Enfeksiyonu geçirme yaşı arttıkça, enfeksiyonun kronikleşme riski azalır. Yenidoğan-1 yaş arası geçirilen enfeksiyon %90 oranında, 1-5 yaş arasında %30 oranında kronikleşmekte, erişkin yaşlarda ise kronikleşme oranı %5'in altına düşmektedir. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan olguların %30'unda siroz, %23'ünde 5 yıl içerisinde dekompanse siroz ve %4-6'sında HSK gelişir (70,71).

2.5. Prevalans

Düşük endemik bölgeler: HBsAg pozitifliği <%2 olan ülkelerdir. Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey ve Batı Avrupa, Yeni Zellanda ve Avusturalya düşük endemik bölgedeki ülkelerdir. Bu ülkelerde HBV ile karşılaşma riski hayat boyu %20'den azdır. Bu bölgelerde enfeksiyon genellikle cinsel temas yolu ile erişkin çağda kazanılmaktadır.

Orta endemik bölgeler: HBsAg pozitifliği <%2-7 arasındadır. Türkiye'nin dahil olduğu Ortadoğu, Güney ve Orta Amerika, Güneydoğu Avrupa, Orta Asya ülkeleri bu grupta yer alır. Bu ülkelerde HBV ile karşılaşma riski hayat boyu %20-60 arasındadır. Enfeksiyon genellikle genç erişkinlik, ergenlik ve çocukluk döneminde alınır. Perkütanöz ve horizontal başlıca bulaşma yollarıdır.

Yüksek endemik bölgeler: HBsAg pozitifliği >%8 olan ülkelerdir. Afrika, Güneydoğu ve Doğu Asya ülkeleri bu grupta yer alır. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındaki bireylerin %50'sinden fazlası anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. Perinatal ve horizontal başlıca bulaşma yollarıdır (34,72-76).



Şekil 2-5: Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı (60)

Tablo 2-3: Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı (60)

Özellik	Yüksek Endemik	Orta Endemik	Düşük Endemik
HBsAg pozitiflik	≥ %8	%2-7	< %2
Kronik enfeksiyon	% 5-20	% 2-5	% 0,1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı dönem	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin dönem
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Cinsel, perkütan

Ülkemizde HBsAg sıklığı %0.8-5.7 arasında bulunmuştur. Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek HBsAg pozitifliği bulunmaktadır (77,78).

Türk Kızılay'ı Kan Merkezlerinden elde edilen verilere göre; 1985'te ortalama %6.7 HBsAg pozitifliği saptanır iken 1988'de %5.3 oranında, 1992'de %4.7 oranında HBsAg pozitifliği saptanmıştır. 2012'de ise HBsAg pozitifliği oranı %0.6'ya düşmüştür. Bu oran düşüklüğüne, 1997 yılından itibaren HBV taşıyıcısı olabilecek kişilerden kan alımının durdurulmasının sebep olduğu düşünülmektedir (79).

Ortadoğu ülkelerinin çoğunda HbeAg negatiftir. ALT değerleri yüksek ve Hbe antijen negatif hastalarda HBV-DNA 10^4' ün üzerindedir. HbeAg negatif olan hastaların tedavisi daha zordur ve siroz, HSK ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar bu hastalarda daha sık gözlenir (80).

HIV ile enfekte hastalarda, eşcinsel erkeklerde ve IV ilaç bağımlılarında HBV enfeksiyonu, toplumun diğer bireylerinde oranla daha sık görülmektedir (81).

2.6. Bulaşma Yolları

HBV'nin tek bulaşma kaynağı insandır (82). HBV, özellikle hastalığın akut döneminde kanda yüksek titrede bulunmaktadır. Bunun dışında gözyaşı, vajinal sekresyonlar, semen ve tükürük dahil vücut sıvılarında da saptanabilmektedir (83,84).

HBsAg vücut sıvıları içerisinde de tespit edilebilmiş olsa da sadece tükürük, semen ve serumda bulaşıcı olduğu gösterilmiştir (85). HBV cansız yüzeylerde 7 güne kadar yaşayabilir (24).

HBV'nin bulaşmasında yaş ve mevsim faktörleri rol oynamaz. Fekal-oral bulaşım söz konusu olmadığı için gıda ve suyun HBV bulaşmasında bir rolü yoktur. Oral yolla bulaşmasının tek yolu, enfekte kanın, hasarlı mukozaya teması sayesinde olabilir. Virüsün geçişinde mukozası bozulmuş deri ve göz de önemli rol oynar (86).

HBV dört ana yolla bulaşabilir. Bunlar;

1) Perkütan (parenteral) bulaşma: En önemli bulaşma yollarındandır. Enfekte vücut sıvıları ve kan ürünleri ile parenteral temas sonucu gerçekleşir. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu, endoskopi, tatuaj (dövme), akupunktur, hemodiyaliz, IV uyuşturucu kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları sonucu perkütan yolla bulaşma meydana gelebilir (28,85,87).

2) Cinsel yolla bulaşma: HBV vajinal ve seminal sekresyonlarda bulunmaktadır. Mukoza bütünlüğünün bozuk olduğu durumlarda

kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Riskli cinsel ilişki HBV'nin en sık bulaşma yollarından biridir. Homoseksüeller, hayat kadınları, birden fazla partneri olanlar, akut veya kronik HBV'li kişilerin partnerleri riskli grubu oluşturmaktadır (85,88).

3) Perinatal-vertikal bulaşma: Enfekte anneden HBV'nin bebeğe geçişi sonucu meydana gelmektedir. HBV'nin uterus içinden bebeğe geçmesi nadirdir(%5-10). Anneden bebeğe bulaşma en sık doğum eylemi esnasında meydana gelir. Bu da bulaşmanın intrauterin dönemden ziyade perinatal dönemde olduğunu göstermektedir. Anneden bebeğe bulaşma; sezeryan sırasında anne kanı ile temas, plasentada oluşan hasar sonucu maternal dolaşımın, fötal dolaşıma karışması, vajinal kanaldan geçen bebeğin anne kanını yutması, doğumdan sonra bebekte oluşabilecek mukoza ve deri sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması gibi nedenlerle meydana gelir. HBeAg ve HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde risk en yüksektir. Bu bebeklerin %70-90'ı enfekte olup, %90'ı kronikleşir iken, HBsAg pozitif iken HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde geçiş oranı %5-20'dir (89-93).

Anne sütünde de HBsAg gösterilmiştir yani bulaşıcı olabilir ama bu bulaştırıcılık anne sütünün bebeğe verilmesinin kesilmesini zorunlu kılmaz (94).

4) Horizontal bulaşma: Parenteral, parenteral ya da cinsel olmayan yakın temas ile meydana gelen bulaşma şeklidir. En çok aynı ev içinde yaşayan aile içi bireyler arası bulaşmada önemlidir. Düşük sosyoekonomik düzey, toplu yaşam, kötü hijyen şartları bulaşmayı arttırmaktadır. Ülkemizdeki en yaygın bulaşma yolu horizontal bulaşmadır. Yaygın öpüşme alışkanlığı, manikür, pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden kullanılması, ortak jilet, makas, havlu kullanımı bu bulaşın sebeplerindendir (31,85).

Korumasız cinsel ilişki, IV ilaç kullanımı ile ilişkili bulaşma Amerika Birleşik Devletleri gibi düşük endemik bölgelerde yaygın iken, çocukluk döneminde horizontal yolla bulaşma Akdeniz, Alaska ve Afrika ülkelerinde yaygındır (24,83,95).

2.7. Risk Faktörleri

HBV enfeksiyonu için risk faktörleri şunlardır;

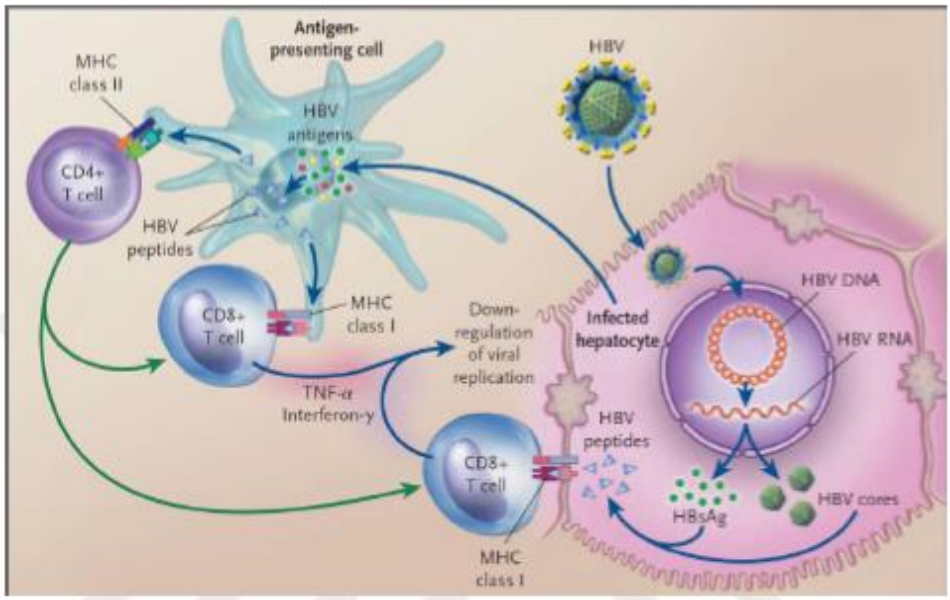
- Parenteral ilaç kullanıcıları,
- Birden fazla seksüel partneri olan insanlar,
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunan, cinsel ilişkiye giren kişiler,
- HBV ile enfekte anneden doğan çocuklar,
- Hemodiyaliz hastaları,
- Enfekte kan ve kan ürünlerinin alınması,
- Sağlık çalışanları,
- HBV'nin endemik olduğu ülkelerde doğanlar ve onların çocukları,
- Akut HBV enfeksiyon geçiren kişilerin eşleri,
- MR hastaların kaldığı bakım evlerinde kalanlar ve bakım evi çalışanları,
- Mahkumlar (96).

2.8. Patogenez

HBV enfeksiyonunda konağın immün yanıtı karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok daha fazla rol oynar. Yenidoğanların bağışıklık sistemi iyi gelişmediğinden, virüse karşı immün yanıt yoktur ve akut hepatit tablosu oluşmaz. Yenidoğanlarda kronik hepatit görülmektedir. Erişkin dönemde ise virüsle karşılaşıldığında, bağışıklık sisteminin güçlü olmasından dolayı yüksek immün yanıt oluşur ve akut hepatit tablosu

görülür. Fulminan hepatitte de yüksek bir immün yanıt vardır, yaygın hepatosellüler nekroz görülmektedir (97,98).

Akut HBV enfeksiyonunda, HBV antijenlerine karşı T hücre ve natural killer (NK) hücre yanıtı görülmektedir. T hücre yanıtı, major doku uygunluk kompleksi ("major histocompatibility complex", MHC) MHC sınıf I'e bağlanan CD8+ sitotoksik T hücreleri ve sınıf II'ye bağlanan CD4+ T yardımcı ("T helper", TH) hücreleri ile oluşmaktadır (99). Kronik HBV enfeksiyonunda ise CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları azalmıştır. Buna rağmen antikor yanıtları güçlüdür. Sitotoksik T hücreleri enfekte hepatositleri ortadan kaldırırken aynı zamanda karaciğer hasarına da neden olarak ALT düzeylerini arttırır. Bu da hastalığın kliniğinin ortaya çıkmasına sebep olur (100). T helper 2 yanıtı ile interlökin 10, interlökin 5, interlökin 4 salgısını başlatarak immün yanıt virüsü sitotoksik T hücreleri yerine humoral yanıta yönlendirir (101). Inflamatuar sitokinler de (IFN-alfa/beta, IFN-gama, TNF-alfa) birkaç yolağı aktive ederek, enfekte hücre yıkımına sebep olmadan viral replikasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Serum ALT düzeylerinin düşmesi ve viral klirens oluşması ile birlikte HBV spesifik antikorlar (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc) gelişmektedir. HBV spesifik bellek T hücreleri ve Anti-HBs enfekte olan bireyi reaktivasyon ve reenfeksiyondan korumaktadır (102). Akut yanıtın yetersiz olduğu durumlarda enfeksiyon kronikleşmektedir (38).



Şekil 2-6: HBV'ye karşı gelişen hücresel immün cevap (38)

1. **Portal inflamasyon:** Mononükleer hücre infiltrasyonu yoğundur. Çoğunluğunu CD4+ T hücreleri oluşturur. Arada plazma hücreleri bulunur.
2. **İnterface hepatit:** Portal alan ve parankime ait bağ doku sınırında lenfohistiositik infiltrasyon beraberinde hepatositlerin ilerleyici hasarı da vardır. Sonuçta hepatositlerde apopitoz gelişir.
3. **Lobüler hepatit/konfluent nekroz:** İnflamasyonla santral ven yakınlarında köprüleşme nekrozları gelişir.
4. **Fibrozis:** Kronik hepatit olgularında bağ doku artışı veya skar öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bu skar dokusu komşu portal alan ile santral ven arasında veya santral ven ile bir başka santral vene doğru uzanarak, devamlı kalabilir (103,104).

2.9. Hastalığın Karakteristik Histopatolojik Özellikleri

Kronik hepatit B'nin karaciğer histopatolojik incelemesinde en karakteristik bulgusu hematoksilen-eozin boyası ile saptanan buzlu cam

tarzında sitoplazma ve kumsu nükleustur. Bazen çevrede bir halo bulunur. HBsAg içeren endoplazmik retikulum varlığı nedeniyle bu değişiklik oluşur. Buzlu cam tarzında sitoplazma kronik B hepatiti için patognomonik değildir. Ancak bu görüntüdeki sitoplazmada, immünhistokimyasal olarak HBsAg'nin saptanması kronik B hepatiti için patognomoniktir. Bir diğer özgün bulgu kumsu nükleustur. Nükleusta HBcAg toplanmasına bağlıdır (105).

Hepatit B takip ve tanısında patolojik olarak aktivite derecesini ve fibrozisi gösteren birçok skorlama sistemi mevcuttur. Bunlar; Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemi, Scheuer skorlama sistemi, Knodell skorlama sistemidir. Günümüzde en yaygın kullanılan sistem Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemidir (106)

Tablo 2-4: Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi (HAI) (106)

A.Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekrozu)	**Skor**
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den azında ve devamlı)	3
Ciddi (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan fazla odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli, tüm portal alanlar	4

Tablo 2-5: Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi (Fibroz) (106)

Fibrozis	Skor
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.10. HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablo

Hepatit B enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan, akut hepatit, kronik hepatit, fulminan hepatit, siroz ve HSK'ye kadar gelişebilen tablolarda karaciğer hastalığına yol açabilmektedir (107).

2.10.1. Akut HBV Enfeksiyonu

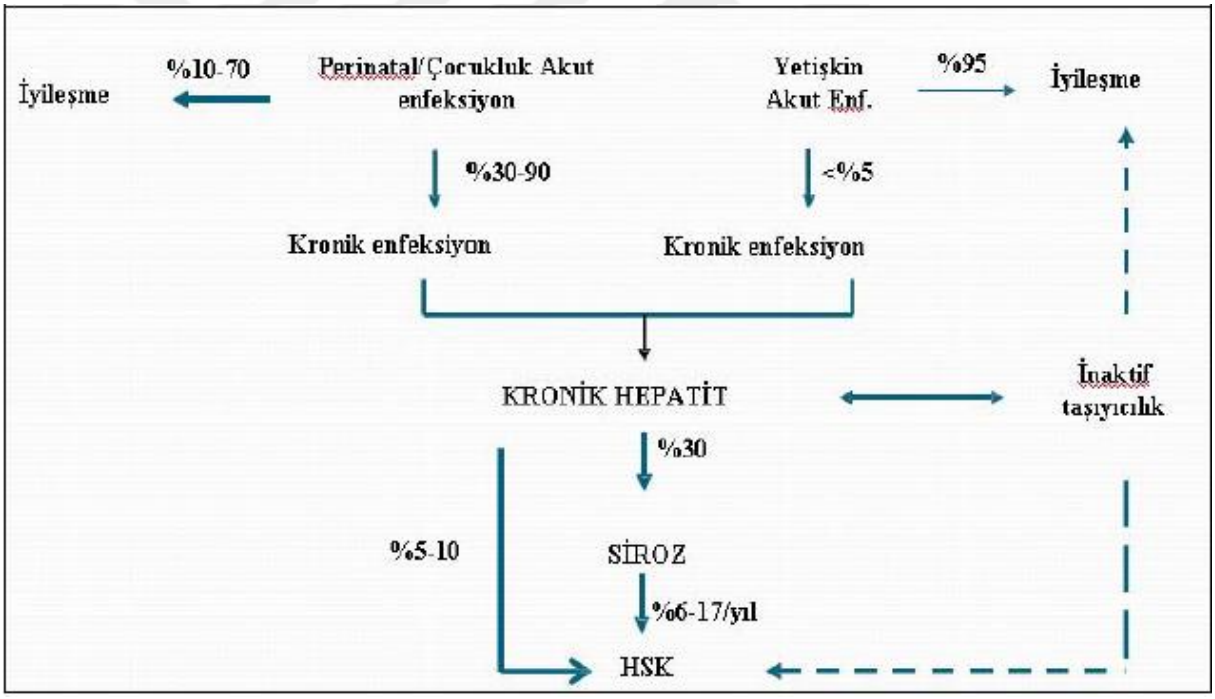
Akut HBV'nin inkübasyon süresi 45-120 gün arasında değişmektedir. Akut HBV enfeksiyonu anikterik (subikterik), ikterik ve nadiren de olsa fulminan hepatite kadar değişebilen tablolar ile karşımıza çıkar (87,108). HBV ile enfekte erişkinlerin yalnızca %5-20 kadarı akut HBV'nin belirtilerini

göstermektedir. Başlangıçta grip benzeri semptomlar (miyalji, baş ağrısı, fotofobi), iştahsızlık, keyifsizlik, yorgunluk gibi semptomlar gözlenir. Sarılık 5 yaşın altındaki çocuklarda %10, 5 yaşından büyük çocuklar ve erişkinlerde %50 oranında görülür. Sarılık belirtisi hastalarda şikayetler oluşmaya başladıktan yaklaşık 10 gün sonra meydana gelir. Hafif hepatomegali, sağ üst kadranda ağrı, sarılık ve düşük dereceli ateş sık karşılaşılan bulgulardır. Serum hastalığına benzer klinik tablo hastaların %10 kadarında gelişmektedir. Artralji ve makulopapüler veya ürtikeryal raşın eşlik ettiği bu klinik tabloda, romatoid faktör pozitifliği de sıklıkla mevcuttur. Nadiren de olsa polinörit, ensefalit, aplastik anemi, plevral efüzyon, perikardit ve miyokardit gelişebilir. Preikterik dönemde, bu semptomlar 3-10 gün kadar sürer. İkterik dönemde semptomlarda sıklıkla düzelme olurken, gayta renginde açılma, idrar renginde koyulaşma, hafif kaşıntı ve sarılık görülebilir. Sarılık 1-3 hafta kadar sürmekte bazen 6 aya kadar görülebilmektedir (109). Fizik muayenede splenomegali (%5), lenfadenopati (%5) ve hepatomegali (%10) da saptanabilir (110). Guillain Barre sendromu, eritema nodozum, Gianotti hastalığı, poliarteritis nodosa, artrit, immün kompleks nefriti, vaskülit gibi ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (111). Erişkinlerde akut HBV enfeksiyonu çoğunlukla tam iyileşme gösterir (112).

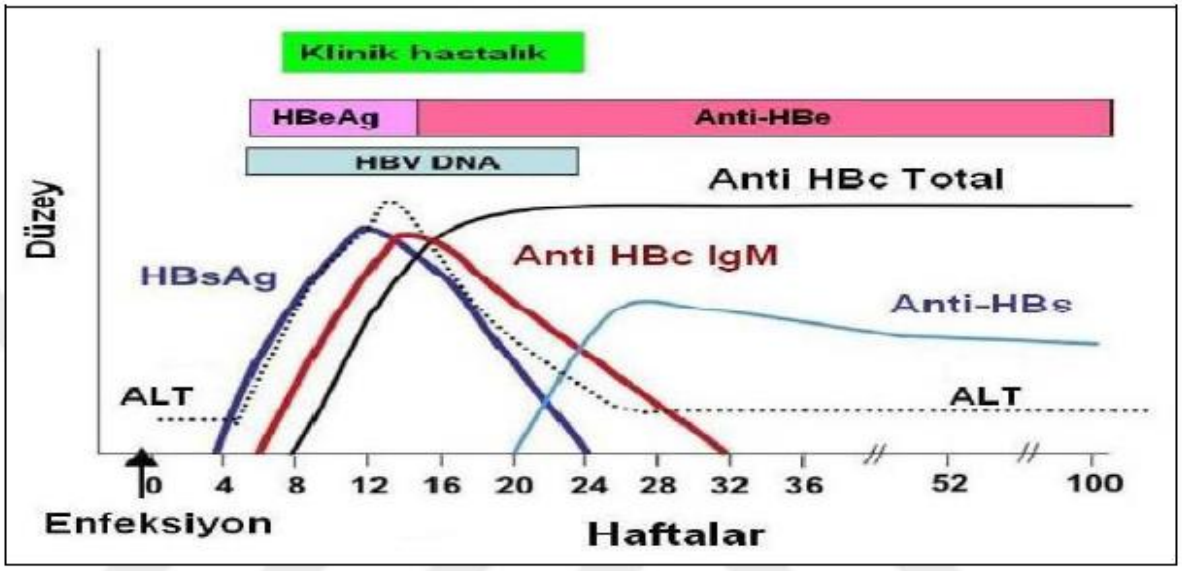
HBV enfeksiyonuna HDV veya HDV enfeksiyonu eşlik ediyor ise fulminan seyir olasılığı artmaktadır. Nadir olarak görülen bu tabloda ensefalopati ve karaciğer yetmezliği ile beraber yüksek mortalite oranı görülebilmektedir. Fizik muayenede flaping tremor, asit gelişimi, dalgınlık hali, uykuya meyil, komaya kadar gidebilen bilinç değişiklikleri, azotemi, oligoüri, protrombin zamanında uzama, serum transaminaz düzeyinde azalma önemli bulgulardandır. Ayrıca hemoroji, lökositoz ve ateş de ortaya çıkabilir (113).

Akut Hepatit B enfeksiyonunda HBsAg kanda belirmeye başlar ardından HBV core antijenine karşı antikorlar (anti-HBc) oluşur. Bu antikorlar IgM tipi antikorlardır. Çoğu olguda HBeAg saptanır. Bu dönemde hem horizontal hem vertikal bulaşma olasılığı çok yüksektir. Enfeksiyonun klirensi ile beraber dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur (114).

Akut Hepatit B enfeksiyonunda vücudun verdiği immün cevap yeterli ise hastalık iyileşir. Yetersiz cevapta hastalık kronikleşir. Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesi HBsAg negatifleşmesi ve akabinde anti-HBs'nin pozitifleşmesi ile sonuçlanır. Enfeksiyonu takip eden 6 ay içerisinde anti-HBs oluşmaz ise olgu kronikleşmiş kabul edilir (115,116).



Şekil 2-7: Akut HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri (115)



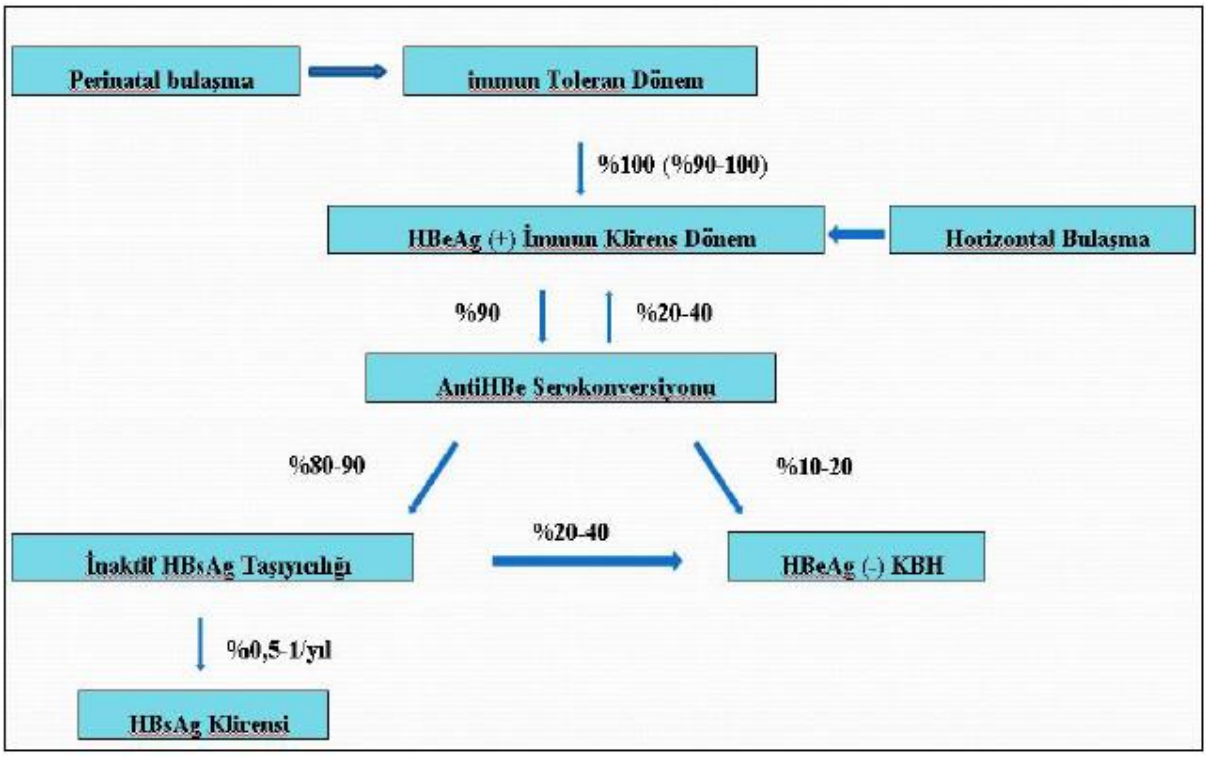
Şekil 2-8: Akut HBV Enfeksiyonunda Tanısal Göstergeler (114)

2.10.2. Kronik HBV Enfeksiyonu

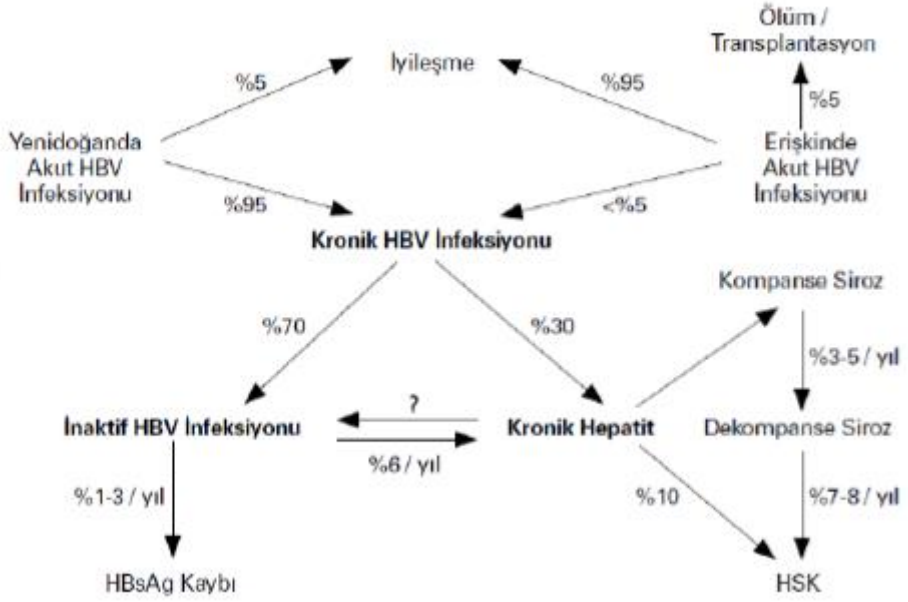
Kronik hepatit B'nin göstergesi akut enfeksiyon sonrasında 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliğidir. Yenidoğan ve infant döneminde enfeksiyon geçirildiğinde kronikleşme oranı %95 iken, neonatal dönem sonrası ilk 6 yaş içerisinde %30 oranında kronikleşme görülür (117). Akut HBV enfeksiyonu sonrası erişkin hastaların %5 ila %10 kadar kısmında kronikleşme gözlenir. Hastaların bir kısmında sadece HBsAg pozitifliği devam eder. Bir kısmında ise HBsAg pozitifliği ile beraber virüs replikasyonu ve karaciğer hasarı da devam eder (118).

Kronik HBV hastaları genellikle asemptomatiktir ve hastalar enfeksiyon geçirdiklerinin farkında değillerdir. Eklem ve kas ağrıları, üst abdominal ağrı, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, halsizlik, yorgunluk, gibi nonspesifik şikayetlere rastlanır. Kas gerginliği, uyku bozuklukları, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, depresyon, endişe hali, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar da görülebilir (119). Asit, splenomegali, spider anjiyom son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır. Poliartralji, ateş,

glomerulonefrit, vaskülitik raş, poliartritis nodoza gibi bulgular da kronik HBV'nin ekstrahepatik bulgularıdır (38,120,121).



Şekil 2-9: Kronik HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri (115)



Şekil 2-10: Akut ve Kronik Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri (122)

Kronik HBV enfeksiyonu karaciğer inflamasyonu varlığı, ALT değeri, HBV-DNA düzeyi ve HBeAg varlığına göre 5 faza ayrılmıştır.

1) **İmmün Toleran Faz:** Kronik HBV enfeksiyonunun birincil fazıdır. Doğumda ya da erken çocukluk döneminde alınan enfeksiyonla ortaya çıkmaktadır. Nadiren geç çocukluk veya erişkin dönemde de görülebilir. Erişkin dönemde karşılaşılmış ise bu evre ya hiç yoktur ya da 2-4 hafta gibi kısa bir dönemdir. Yenidoğanlarda ise bu evre 15-20 yıla kadar sürebilmektedir (115). Yüksek HBV-DNA düzeyi var olmasına rağmen immün yanıt oluşmadığı için, karaciğer hasarı olmaz. Bu sebeple transaminaz değerleri normaldir. HBeAg pozitiftir (44). Bu faz oldukça benign bir fazdır. Karaciğer biyopsisi ve tedavi bu fazda önerilmez (123). Yüksek viremi düzeyleri nedeniyle, olgular yüksek bulaştırıcılığa sahiptir (124). Çok nadir olarak siroz ve HSK oluşumu gözlenir (125,126).

2) **İmmün Klirens Faz:** İmmün yanıtın gelişmesi ile karakterize olan evredir. HBeAg pozitifliği, immün tolerans fazına göre düşük HBV-DNA düzeyleri, artmış transaminaz düzeyleri, immün tolerans fazına göre daha hızlı fibrozis, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu ile karakterizedir 127,128). Karaciğer biyopsisinde belirgin olarak inflamatuar aktiviteye rastlanır (129). Bu faz da genellikle asemptomatiktir. Bu olguların %12-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz ve buna bağlı gelişen ciddi karaciğer yetmezliği görülür (56,84,130-132).

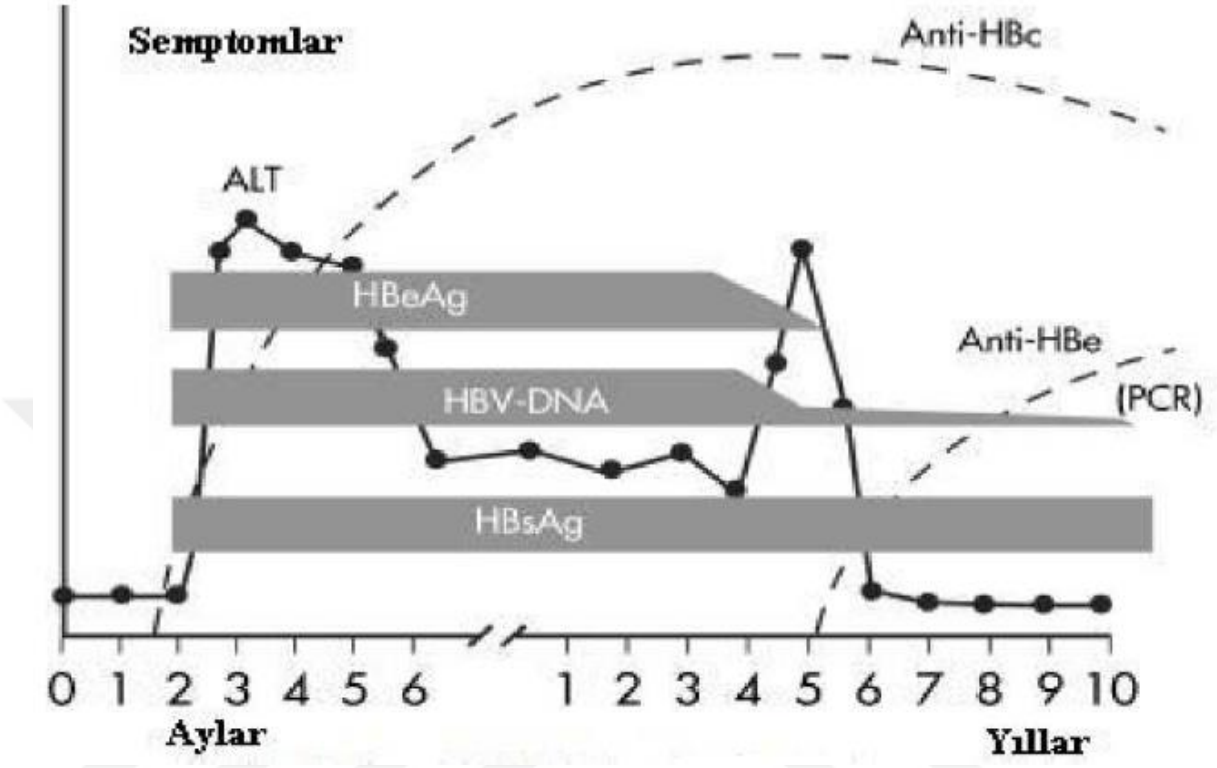
3) **İnaktif Taşıyıcı Faz:** Bu fazda virüs replikasyon hızı düşüktür. HBeAg serokonversiyonu, düşük HBV-DNA değerleri (<1000 kopya/ml), HBeAg negatifliği, normal ALT düzeyi mevcuttur (133-135). Rutin uygulamalarda bu hastalara tedavi veya karaciğer biyopsisi önerilmez (136). Uzun süreli izlemlerde (18 yıl) kalıcı iyileşme oldukça yüksek bulunmuştur. Siroz ve HSK gelişme oranı %2-8 olarak saptanmıştır (137). 50 yaşın

üzerindeki bazı olgularda ciddi karaciğer hasarı olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden aile öyküsü bulunanlarda ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda HSK gelişimi açısından altı ila on iki ayda bir USG yapılması ve AFP düzeylerine bakılması gereklidir (138,139).

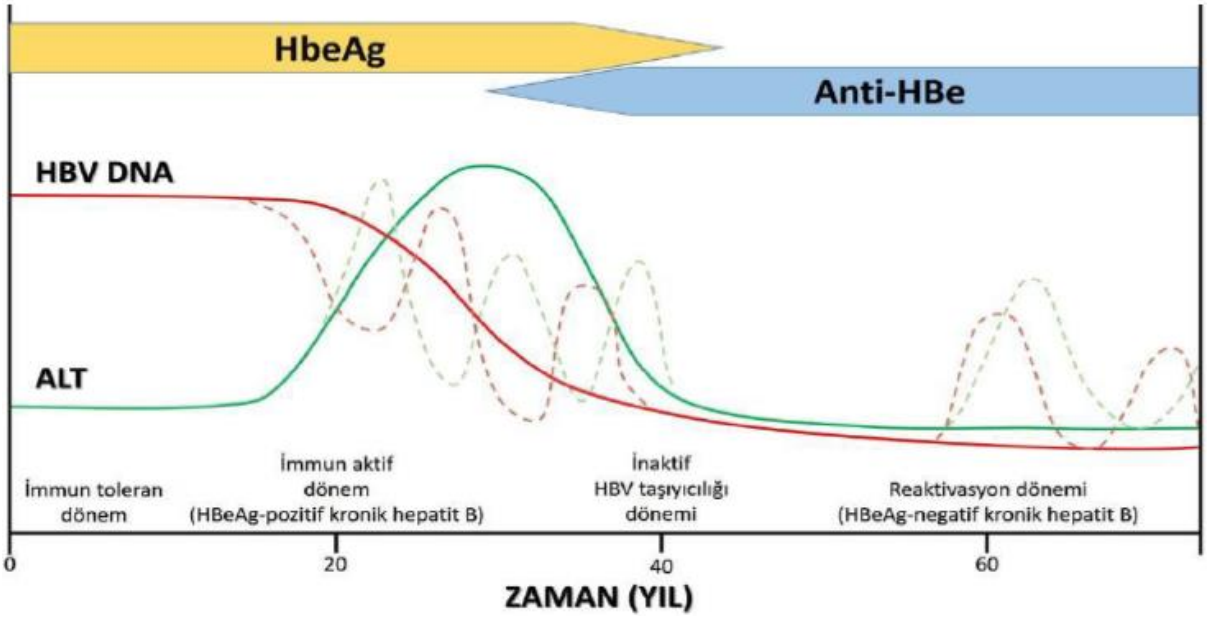
4) Reaktivasyon Fazı (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu): Bu faz özellikle Güney Avrupa ve Asya'da bu virüs ile enfekte hastaların çekirdek veya precor bölgesinde mutasyon gelişmesi sonucu HBeAg sentezleyememesi ile görülür. HBeAg negatiftir. HBV DNA değerleri HBeAg pozitif olgulara göre daha düşüktür (140,141). Yüksek ALT düzeyleri, anti HBeAg pozitifliği, yüksek HBV-DNA düzeyleri ve aktif inslamasyonla uyumlu olan histopatolojik değişiklikler izlenir (140,142). Uzun dönem progrozu HBeAg pozitif hastalara oranla daha kötüdür. Siroz gelişme riski de HBeAg pozitif hastalara oranla iki kat daha fazladır. Uzun süreli remisyon oranı düşüktür. En az bir yıl boyunca 3-4 ayda bir HBV-DNA ve ALT düzeylerinin takip edilmesi gerekir (143,144).

5) Okült (Gizli) HBV Enfeksiyonu: HBsAg negatif iken HBV-DNA'nın pozitif olmasıdır (108). HBV-DNA düzeyleri 200 IU/ml'nin altındadır ve HCV enfeksiyonu ile birlikte görülür. Kanıtlanabilir bir karaciğer rahatsızlığı olmayan seronegatif kişilerde, hemodiyaliz hastaları veya kan vericilerde, interferon tedavisi almış hastalarda, HBV seropozitivitesi kaybolmuş hastalarda, kriptojenik karaciğer sirozlu hastalarda ve HSK'li hastalarda okült hepatit B enfeksiyonu görülür (145-149). Okült HBV enfeksiyonu taşıyan hastalar siroz ve HSK gelişimi açısından büyük risk taşır. Bu hastaların yaşam süreleri kısadır (150,151). Bu enfeksiyonların çoğu agresif tip HBV'nin düşük replikasyonunun sonucu oluşur (152,153). Bu hastalar bilindik HBV enfeksiyonuna sahip hastalar ile aynı şekilde değerlendirilmemelidir (154). Bu hastalarda immünsüpresyon

kullanmak HBV reaksiyonuna yol açabilir (155). Henüz okült HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan bir ilaç bulunmamaktadır (126).



Şekil 2-11: Kronik HBV enfeksiyonunda tanısal belirteçler (156)



Şekil 2-12: Kronik HBV enfeksiyonunun seyri (115)

Tablo 2-6: Kronik HBV enfeksiyonunun fazları (7)

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

* HBV DNA bazı hastalarda 2000-20000 IU/ml arasında olabilir

** Persistan veya aralıklı

Tablo 2-7: İnfeksiyonun farklı dönemleri boyunca hepatit B virusunun serolojik ve moleküler belirteçlerinin yorumları (157)

HepatitB enfeksiyonu evreleri	HBsAg	AntiHBs	HBeAg	AntiHBe	AntiHBc	HBV DNA
Akut enfeksiyon erken dönem	+	–	+	–	Ig M	+
Akut enfeksiyon pencere dönemi	–	–	–	–	Ig M	+/–
Akut enfeksiyon düzelme dönemi	–	+	–	+	Ig G	+/–
Kronik enfeksiyon replikatif dönem	+	–	+	–	IgM,IgG	>100.000 kopya/ml
Kronik enfeksiyon inaktif taşıyıcılık dönemi	+	–	–	+	Ig G	<100.000 kopya/ml
Kronik enfeksiyon reaktivasyon dönemi	+	–	+/–	–	Ig M	>100.000 kopya/ml
Kronik infeksiyon HbeAg(-) (prekor veya kor mutant) dönem	+	–	–	+	Ig G	>100.000 kopya/ml

2.11. Kronik HBV Enfeksiyonu Tanısı

İlk değerlendirme detaylı bir anamnez ile başlanmalıdır. Aşılanma durumu, HSK varlığı, ailede HBV enfeksiyon varlığı, alkol kullanımı ve koenfeksiyonlar açısından risk faktörleri sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ise karaciğer yetmezliği bulguları olan sarılık ve ensefalopati varlığına, portal hipertansiyon bulguları olan karın duvarı kolleteralleri, splenomegali, asit varlığına, siroz bulguları olan testiküler atrofi, flapping tremor, jinekomasti, spider nevus, palmar eritem varlığına dikkatlice bakılmalıdır. Laboratuvar testleri de böbrek fonksiyon testlerini, tam kan sayımını, karaciğer fonksiyon testleri olan PT, albümin, bilirübini, karaciğer enzimlerini (ALT, AST) içermelidir (158). Ayrıca histolojik, virolojik ve biyokimyasal

değerlendirmeler ile beraber HIV, HCV, HDV gibi diğer hepatite sebep olan nedenler de dışlanmalıdır (159).

2.11.1. Serolojik Tanı

HBsAg: Akut Hepatit B enfeksiyonunda kanda ilk olarak HBsAg belirmeye başlar. HBV ile temastan yaklaşık 1-2 hafta sonra kanda saptanır. HBsAg saptandıktan 3-5 hafta sonrasında hastada klinik belirtiler ortaya çıkar. HBsAg pozitifliği kanda ortalama 4-6 ay içerisinde kaybolur. 6 aydan daha uzun süren HBsAg pozitifliği kronik HBV enfeksiyonunu gösterir (160,161).

Anti-HBs: HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. HBV enfeksiyonuna karşı oluşan bağışıklığı göstermektedir. Başarılı bir aşılama sonrası veya akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesi sonrası pozitifleşebilir. Serum Anti-HBs düzeyi >10 IU/ml'nin üzerinde ise enfeksiyona karşı koruyuculuk sağladığını göstermektedir (162).

HBcAg: HBcAg intraselüler antijendir. Karaciğer dokusunda saptanabilir ancak serumda saptanamaz (91).

Anti-HBc: HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HBsAg'nin serumda saptanmasından yaklaşık 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM kanda pozitifleşir. Anti-HBc IgM akut enfeksiyon boyunca kanda saptanabilir. Pencere döneminde anti-HBc IgM pozitif saptanan tek göstergedir (163). Anti-HBc IgM yerini Anti-HBc IgG antikoruna bırakır. Anti-HBc IgG hayat boyu saptanabilir. Anti-HBc IgG pozitifliği doğal yollardan geçirilen enfeksiyona karşı bağışıklık geliştiğini gösterir (28,100).

HBeAg: Hem akut hem kronik enfeksiyonda enfektivite ve yüksek viral replikasyon göstergesidir. HBsAg'yi takiben pozitifleşir. HBsAg'den önce kaybolur (28,160).

Anti-HBe: HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HBeAg kaybolduktan sonra anti-HBe antikorlar ortaya çıkmaktadır. Bu serokonversiyon hastalık prognozunun iyiye gittiğini ve viral replikasyonun azaldığını gösterir (91).7

2.11.2. Moleküler Tanı:

HBV-DNA: Viral replikasyonun en hassas göstergesi HBV-DNA'dır. HBsAg pozitifliğinde PCR ile HBV-DNA tespiti viremi düzeyinin gösterilmesinin en iyi belirtecidir (119). Genotip tayini rutin olarak yapılmamaktadır. Ülkemizdeki nedereyse bütün kronik HBV enfeksiyonuna sahip hastalar genotip D ile enfektedirler (164). HBV-DNA'nın saptanması antiviral ajanlara karşı direnç tespitinde, tedavi izleminde, antiviral tedavi başlanmasında, siroz ve HSK'ye ilerleyip ilerlemediğinin tespitinde, hastalığın prognozunun belirlenmesinde, mutant suşların tespitinde ve replikasyonun gösterilmesinde çok önemlidir (165).

Tablo 2-8: Hepatit B'de Serolojik Testlerin Yorumlanması (24)

Test	Akut Hepatit B	Enfeksiyonla Kazanılmış Bağışıklık	Aşılamayla Kazanılmış Bağışıklık	Aktif Kronik Hepatit B	İnaktif Kronik Hepatit B
HBsAg	+	-	-	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-
HBeAg	+	-	-	±	-
Anti-HBe	-	±	-	±	+
Anti-HBc	+	+	-	+	+
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-
HBV-DNA	+	-	-	+	± (düşük)
ALT	Yüksek	Normal	Normal	Yüksek	Normal

Kronik karaciğer hastalığının prognozunun ve karaciğerin histolojik yapısının değerlendirilmesinde en yetkin ve en eski yöntem karaciğer biyopsisidir (166-168). Karaciğer iğne biyopsisi, siroz tanısının doğrulanmasında, fibrozisin belirlenmesinde ve kronik hepatit B tanısının kesinleştirilmesinde gerekli bir yöntemdir (169). Karaciğer biyopsisi sonrası hastanede 4-6 saat takip edilmek gerekmekte, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekebilmekte, komplikasyonun gelişme riski de hem hastane yatışını hem de maliyeti arttırmaktadır (170-172).

Kronik hepatit B tedavisinde üç klavuzdan faydalanılır: AASLD, APASL ve EPASL.

Tablo 2-9: Kılavuzlara göre karaciğer biyopsi endikasyonları (9)

HbeAg	HBVDNA	ALT	Karaciğer biyopsi endikasyonu
APASL algoritması: Pozitif	>20.000 IU/ml	<2×Normal ALTdüzeyi	Hasta >40 yaş ise biyopsi yap
	> 2,000 IU/ml	<2×Normal ALTdüzeyi	Hasta >40 yaş ise biyopsi yap
Negatif			
EASL algoritması: Pozitif veya negatif	> 2,000 IU/ml	> Normal ALT düzeyi	Biyopsi düşün
AASLD algoritması: Pozitif	>20.000 IU/ml	>2×Normal ALTdüzeyi	*Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi düşün
	>20.000 IU/ml	≤2×Normal ALTdüzeyi	*>40 yaş üstü, ailede HSK öyküsü olan hastalarda biyopsi düşün
	> 2,000 IU/ml	1-2×Normal ALT düzeyi	Biyopsi düşün
Negatif			

Tablo 2-10: Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları (173)

Karaciğer biyopsisinin mutlak kontrendikasyonları	**Karaciğer biyopsisinin rölatif kontrendikasyonları**
• Açıklanamayan kanama • Protrombin zamanı >3 sn veya INR ≥ 1.5 • Trombosit sayısı <60.000/mm3 • Kanama zamanı >10 dk olması • Son 7-10 gün NSAİ kullanımı • Uyumsuz hasta • Kan transfüzyonu imkanının olmaması • Hemanjiom, adenom veya vasküler kökenli tümör varlığı • Perküsyon veya USG ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması • Karaciğer kist hidatik varlığı	• Asit • Periton içi enfeksiyonlar • Sağ plevral bölgede enfeksiyon

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde son yıllarda non-invaziv markerlar kullanılmaktadır. Karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında da büyük ölçüde doğrulukları saptanmıştır (174,175). Karaciğer biyopsisi için kesin endikasyonu olmayan hastalarda non-invaziv testlerin kullanılması fibrozisin değerlendirilmesi açısından yararlıdır (176).

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için iki grup non-invaziv metod kullanılır:

1) Serum biyomarkerları: Periferal kanda ölçülen markerların yalnız veya kombinasyonu,

2) Radyolojik göstergeler: Karaciğerin sertliğinin teknik cihazlarla ölçülmesi [Transient Elastografi (Fibroscan®) (TE), Manyetik Rezonans Elastrografi, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging), gerçek zamanlı elastrografi (RTE)] (177)

Tablo 2-11: Non-invaziv Biyomarkerlar (178)

Direkt Non-invaziv Biyomarkerlar	**İndirekt Biyokimyasal Markerlar**	**Direkt ve İndirekt Testlerin Kombinasyonu**
•Matriks Birikimiyle İlişki •Prokollajen Tip 1 ve Tip 3 •Tip 4 Kollajen •Hyaluronik Asit •Laminin •Matrikste Azalmayla İlişkili •Metalloproteinaz Enzim (MMP) -1 (Kollajenazlar) •MMP-2 (Jelatinaz-A) •MMP-9 (Jelatinaz-B) •TIMP (Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü) •Fibrozisle İlişkili Sitokin Ve Kemokinler •TGF (Transforming Growth Faktör) β1 •TGF-α	•ALT •AST/ALT Oranı •APRI (AST/Trombosit Oranı) •Forns İndeks •PGA İndeks •Fibro Test / Fibrosure •Fibro İndeks •FIB-4 Skoru •FibroQ Test •Steato Test	•Fibrometer Test •Fibrospect II •SHASTA İndeks •Hepascore Model •ELF (Geliştirilmiş Karaciğer Fibrozis Testi)

Non-invaziv belirteçlerin hesaplama formülleri aşağıdaki gibidir:

APRI: ([AST/AST'nin üst referans limit değeri]/Platelet sayısı [109/L])×100.

Forns Index: 7.811-3.131×ln (platelet sayısı)+0.781×In (GGT)+3.467×ln (yaş)-0.014×kolesterol (mg/dL).

FIB-4: Yaş (yıl) X AST (U/L) / [Platelet sayısı (109/L)×(ALT)1/2 (U/L)].

Fibroindex: 1.738-0.064 (platelet sayısı [109/L])+0.005 (AST [IU/L])+0.463 (gamma globulin [g/dL]).

Page B Score (178)

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Platelet (/mm3)
16-29: 0	kadın: 0	≥200,000: 0
30-39: 2	erkek: 6	100,000-199,999: 6
40-49: 4		<100,000: 9
50-59: 6		
60-69: 8		
≥70: 10		

2.12. Kronik Hepatit B Tedavisi:

Kronik hepatit B tedavisinde hedef hastalığın siroza, HSK'ye, son dönem karaciğer hastalığına, ölüme ilerlemesini engellemek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Hedefe ulaşabilmek için öncelikle HBV replikasyonunun sürekli olarak baskılanması gerekir (179). Gebelik, immünsupresif tedavi alımı ve siroz dışında inaktif hepatit B taşıyıcılarında ve immün toleranlarda tedavi önerilmez (180).

Ülkemizde kronik hepatit B tedavisi Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) önerilerine uygun olarak planlanmaktadır. KHB'de güncel SUT kriterleri (79):

1. HBV DNA ≥10.000 kopya/ml, HAI ≥6 veya fibrozis ≥2 tedavi başlama kriterleridir.

2. ALT >2 NÜS (normalin üst sınırı), HBeAg negatif, HBV DNA ≤10^7 kopya/ml veya HBeAg pozitif, HBV DNA ≤10^9 kopya/ml ise INF alfa veya PEGINF alfa ile en fazla 48 hafta tedavi verilebilir.

3. Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.

4. Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24. haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde ise diğer antivirallere geçilebilir.

5. Tenofovir veya entekavir tedavisinin 48. haftasında halen HBV DNA pozitif olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral kombine edilebilir.

6. Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.

7. Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif ve anti HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

Tablo 2-12: HBeAg (+) kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması (9)

HBV-DNA	ALT	STRATEJİ
APASL algoritması: >20.000 IU/ml >20.000 IU/ml >20.000 IU/ml	 > 5×Normal ALT düzeyi 2-5×NormalALT düzeyi <2×Normal ALT düzeyi	 Tedavi et Kalıcı veya şüpheli hepatik dekompansasyon varsa tedavi et Karaciğer biyopsisinde orta veya daha büyük bir imflamasyon veya fibrozis varsa tedavi et
EASL algoritması: >2000 IU/ml	 >Normal ALT düzeyi	 Serum HBV DNA değeri 2000IU/ml ve/veya serum ALT değerleri normalin üzerinde ise ve karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi aktif nekroinflamasyon ve/veya fibrozis olduğunda tedaviyi düşün
AASLD algoritması: >20.000 IU/ml >20.000 IU/ml	 >2×Normal ALT düzeyi ≤2×Normal ALT düzeyi	 *3-6 ay boyunca gözlemle ve spontan HbeAg kaybı olmazsa tedavi et *Kompanse karaciğer ise tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yap *ikterik veya klinik dekompansasyon var ise acil tedavi et Karaciğer biyopsisinde orta/ciddi inflamasyon veya önemli fibrozis var ise tedavi düşün

Tablo 2-13: HBeAg (-) kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması (9)

HBV-DNA	ALT	STRATEJİ
APASL algoritması: **>** 2,000 IU/ml **>** 2,000 IU/ml	>2×Normal ALT düzeyi <2×Normal ALT düzeyi	Kalıcı veya şüpheli hepatik dekompansasyon varsa tedavi et Karaciğer biyopsisinde orta veya daha büyük bir imflamasyon veya fibrozis var ise tedavi et
EASL algoritması: **>** 2,000 IU/ml	> Normal ALT düzeyi	Serum HBV DNA değeri 2000IU/ml ve/veya serum ALT değerleri normalin üzerinde ise ve karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi aktif nekroinflamasyon ve/veya fibrozis olduğunda tedaviyi düşün
AASLD algoritması: **>** 2,000 IU/ml **>** 2,000 IU/ml	>2×Normal ALT düzeyi 1-2×NormalALT düzeyi	Tedavi et Karaciğer biyopsisinde orta veya daha büyük bir imflamasyon veya fibrozis var ise tedavi et

Tablo 2-14: Sirotik Hastalarda Kronik HBV Tedavisinde AASLD, APASL ve EASL Kılavuzlarının Önerilerinin Karşılaştırılması (181)

Siroz	AASLD	APASL	EASL
Kompanse	**HBV DNA >2000 IU/ml** -ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et	**HBV DNA >2000 IU/ml** -ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et	**HBV DNA saptanabilir düzeyde** -ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et
Dekompanse	HBV DNA veya ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et ve karaciğer transplantasyonu için öner	**HBV DNA <2000 IU/ml** **ALT >NÜS** - Tedavi öner -HBV DNA veya ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et ve karaciğer transplantasyonu için öner	HBV DNA veya ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et ve karaciğer transplantasyonu için öner

Ülkemizde neredeyse bütün KHB hastalarında genotip D mevcuttur. Tedavi bakımından en kötü genotip, genotip D'dir (182).

Tablo 2-15: HBV Genotipleri (A-H) ve Klinik İlişkileri (183-185)

Klinik ilişki	Genotip
HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı olasılığı	B<C
İnterferon alfa tedavisine cevap	A>B≥C>D
Karaciğer hastalık aktivitesi ve hastalık ilerlemesi riski	B<C
Kronik karaciğer hastalığına dönüşüm	A<D

KHB tedavisinde nükleozid/nükleotid analogları ve Interferon alfa (INFα) olmak üzere iki farklı ilaç grubu kullanılmaktadır. Nükleozid analogları; lamivudin, telbivudin, entekavir ve nükleotid analogları; adefovir, tenofovirdir. Oral antiviral ajanlar uzun veya kısa dönem tedavide de kullanılabilmektedir (19,186,187). EASL 2017 kılavuzunda, KHB'nin

primer tedavisinde yüksek direnç bariyerine sahip oral antiviral ajanların kullanılması önerilmektedir (7).

Tablo 2-16: İnterferon ile Oral Antiviral Ajanların Kullanımında Avantaj ve Dezavantajları (188)

İlaçlar	Avantajları	Dezavantajları
Peginterferon	Süresi belirli tedavi (12 ay) Direnç yokluğu Daha yüksek HbeAg/HbsAg serokonversiyonu	Cilt altı enjeksiyon Yan etki sıklığı Orta antiviral etki
Nükleozid/Nükleotid analogları	İyi tolerans Oral alım kolaylığı Güçlü antiviral etki	Belirsiz kullanım süresi Direnç varlığı Daha düşük HbeAg/HbsAg serokonversiyonu

Interferon alfa: Pegile INFα (Peg INFα) ve Konvensiyonel INFα olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Genellikle rekombinant INFα moleküllerine, polietilen glikol molekülünün bağlanmasıyla oluşan; plazma yarı ömrünün ve potensin arttığı, toksisite ve yan etkinin azaldığı Peg INFα tercih edilmektedir (189). Uzun süreli ilaç tedavisi almak istemeyen, ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunmayan, yan etkileri tolere edebilecek olan ve genç bireylerin tedavisinde kullanılabilecek bir ajandır (190). Yüksek ALT düzeyi, düşük HBV-DNA düzeyi, HBV genotip A ile enfekte olma, HBeAg pozitifliği ve kadın cinsiyet tedavi cevabını olumlu yönde etkileyen faktörlerdir (191-193).

Oral antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında; Uzun vadede tam serolojik yanıtının daha yüksek olması, tedavi sürelerinin kısa olması ve direnç gelişiminin olmaması interferon rejimlerinin olumlu özellikleridir. Çoğu zaman ise birçok kişide ciddi yan etkilere sebep olmaktadırlar.

Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar ve otoimmün, immünolojik, nöropsikiyatrik, hematolojik sistemi etkileyen yan etkilere sebep olabilmektedir. Ayrıca siroz, portal hipertansiyon gibi hastalığın ileri evrelerinde ve gebelikte kullanılması önerilmemektedir (194-195).

Lamivudin (LAM): KHB enfeksiyonunun tedavisi için, 1998 yılında FDA'dan onay almış ilk nükleozid analoğu lamivudindir (158,196). HBV replikasyonunu etkin bir şekilde bloke etmektedir. Ancak viral mRNA sentezini yürüten ve hücre içinde replike olmayan cccDNA'ya etkisi yoktur (197). HBeAg (+) KHB tedavisinde, birinci yılın sonunda %18-20 oranında HBeAg serokonversiyonu ve HBV-DNA değerinde 4-5 $\log_{10}$ kopya/ml azalma izlenmiştir (198). HBeAg serokonversiyon oranı uzun süreli tedavide artar. Bu oran 2. yılın sonunda %27, 3. yılın sonunda %40, 4. yılın sonunda %47, 5 yıllık tedavi sonunda %35-65'dir (199). ALT değeri başlangıcı göre fazlasıyla yüksek olan hastalarda bu yanıt daha yüksektir (200). Tedaviyi kestikten sonra 5 yıllık relaps oranı %50 olarak gözlenmiştir (201). HBeAg (–) hastaların 1 yıllık tedavi sonrasında %68-96'sında biyokimyasal cevap alınmış, %68-73'ünde ise HBV-DNA 400 kopya/ml'nin altında bulunmuştur (202). Hadriyannis ve ark. 156 HBeAg (–) hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 3. ve 6. ayda HBV-DNA negatifliği tespit edilmiş ve ikinci yılın sonunda pozitif prediktif değer %93.4, dördüncü yılın sonunda %72 olarak belirlenmişir (203). Hastanın aldığı tedavi süresi ve yaşı relaps oranını etkilemektedir (204). Ancak, ilaç kullanımı sırasında oldukça yüksek oranlarda direnç gelişimi görüldüğü için primer tedavi olarak kullanılması önerilmemektedir 11,24). İnaktif hepatit B taşıyıcılarının, kemoterapi gibi immünsüpresif tedavi alması gibi durumlarda ise profilaktik olarak verilmektedir (205,206).

HBV tedavisinde lamivudinin önerilen dozu, oral 100 mg/gün'dür. Pediatrik hastalarda (2-17 yaş) 3 mg/kg/gün (maximum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok alınabilir (207).

Renal yolla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliği varlığında doz ayarlaması yapılmalıdır (208).

Tablo 2-17: Kronik böbrek yetmezliğinde Lamivudin doz ayarlaması (208)

Kreatinin Klirensi (ml/dk)	**İlk doz**	**İdame**
<5	35 mg	10 mg
5-15	35mg	15 mg
15-30	100 mg	25 mg
30-50	100 mg	50 mg
>50	Doz ayarlamasına gerek yok	Doz ayarlamasına gerek yok

Adefovir (ADV): Adefovir diproksil, adenozin monofosfatın nükleotid analoğu olan adefovir'in ön ilacıdır. Aktif formu hem DNA polimerazı hem de reverz kriptazı inhibe eder ve HBV-DNA zincirinin sonlanmasına neden olur (209,210). Hem lamivudine dirençli HBV'ye hem de vahşi tip HBV'ye karşı etkilidir (193). Birinci basamak olarak önerilmez, en az potent olan oral ajandır. Viral supresyonun yavaş olduğu ya da hiç sağlanamadığı, uzun süreli kullanımlarda direnç gelişimine ve nefrotoksisiteye neden olduğu unutulmamalıdır (211). Tenofovirin kullanıma girmesiyle adefovirin primer tedavideki yeri son yıllarda tamamen ortadan kalkmıştır (193,212).

Telbivudin (TBV-LdT): Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analoğu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için

timidin ile yarışmaktadır (213). 2006 yılında KHB tedavisinde kullanımı için onay almıştır. Düşük direnç bariyerine sahiptir. LAM ve ADV'den daha etkili bir ilaçtır (214). Birçok çalışmada böbrek fonksiyonlarında da hafif iyileşmeler sağladığı gösteilmiştir (215,216). Bu olumlu özelliklerine rağmen, yüksek oranda direnç gelişimi görülmektedir (217,218). LtD direnci gelişen kişilerde lamivudine geçilmez (191). Asemptomatik kreatin kinaz yüksekliği, miyopati, kas ağrıları, periferal nöropati yan etkilerindendir. Yan etkileri sebebi ile alternatif olarak kullanımı önerilmektedir (219). Gebelikte TDF'den sonra kullanılabilecek diğer bir güvenilir oral antiviral ajandır (220).

Entekavir (ETV): 2005 yılında KHB tedavisinde kullanımı için FDA onayı almıştır (221). Biyoyararlanımı çok iyidir ve aç karnına alınmalıdır. KHB tedavisinde lamivudin ve entekavir tedavilerinin karşılaştırıldığı 3 geniş çalışma bulunmaktadır (222-224). HBeAg (+) hastalarda 1 yıllık tedavi sonunda HBV-DNA negatifliği %69-82 arasında, HBeAg serokonvensiyonu ise %21 olarak bildirilmektedir (223). ETV'ye karşı gelişen direnç oranı da nükleozid naiv hastalarda 5 yılda %1-2 arasında bildirilmiştir. LtD dirençli hastalarda kullanıldığı zaman ise 1. yıl %6, 2. yıl %14, 3. yıl %30'u aşan direnç görülmüştür (225). Bu farkın nedeni olarak; ETV direnç oluşum aşamasında, ilk önce LtD direnç mutasyonlarının oluşması ve bunu takiben ikincil mutasyonların ortaya çıkmış olması olarak gösterilmiştir (226). Bu sebeple LtD dirençli HBV enfeksiyonu ile enfekte kişilerde ETV direnci gelişme ihtimali yüksek olduğundan ETV kullanılmamalıdır (227).

NA'lar potansiyel mitokondrial toksisiteye sebep olabileceklerinden, FDA NA'ların ürün etiketinde bu uyarı ile ilgili kara kutu içermesini zorunlu kılar. ETV, KHB tedavisinde mitokondrial toksisiteye yol açabilecek en masum antiviral ajandır. Mitokondrial toksisitenin bir sonucu olarak tedavi sırasında laktik asidoz ortaya çıkabilir (228). Bu sebeple hastalar laktik asidoz

riski açısından izlenmeli ve ETV tedavisi, şüpheli laktik asidoz varlığında askıya alınmalıdır (229).

Önerilen dozu 0.5 mg/gün'dür. Karaciğer sirozu olan ve LtD dirençli hastalarda ise 1 mg/gün kullanılması önerilmektedir (230). Tenofovir tedavisine bağlı renal hasar gelişmiş hastalarda, kemik rahatsızlığı olan hastalarda ve 60 yaş üzeri hastalarda öncelikle tercih edilmektedir (18). İdrar yolu ile atılımı gerçekleştiğinden böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılması gereklidir (231).

Tablo 2-18: Kronik böbrek yetmezliğinde tenofovir doz ayarlaması (231)

Kreatinin Klirensi (ml/dk)	**Doz**
>50	300 mg/gün
30-50	300 mg/48 saat
10-30	300 mg/72-96 saat
Hemodiyaliz hastalarında	300 mg/7 gün

Tenofovir (TDF): 2008'de FDA onayını alan tenofovir, adefovir gibi asiklik nükleotid analoğudur. Ancak adefovire göre daha az nefrotoksik olması sebebiyle günde 300 mg kullanılabilir. Bu sebeple adefovirden daha potent bir antiviraldir. Hepadnaviruslar ve retrovirüslere seçici etkinlik göstermektedir. Bu nedenle HIV ile koenfekte hastalarda da etkilidir. KHB'ye bağlı dekompanse siroz gelişen hastalarda da iyi tolere edilir (232).

Şu zamana kadar sadece 1 çalışmada HIV virüsü ile koenfekte olan 2 kişide gelişen mutasyonun tenofovire karşı azalmış duyarlılığa neden olduğu bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ise tenofovire karşı direnç gelişimi saptanmamıştır. Bu yüzden HBV tedavisinde tenofovire karşı direnç olmadığı kabul edilir (233,234).

TDF'nin yan etkileri olarak, kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteomalazi, laktik asidoz, Fanconi sendromu, böbrek yetmezliği, hepatomegali; daha az sıklıkta dispepsi, uykusuzluk, hipofosfatemi, alerjik reaksiyonlar, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, ishal, CPK artışı görülmektedir. TDF kullanan hastalarda, idrar analizinde protein kaybı, serum fosfat düzeylerinde azalma ve serum kreatinin düzeylerinde artış önemli bir nefrotoksisite göstergesi olabilir. Ayrıca hastalara kemik dansite ölçümü yapılarak, kemik yoğunluğunda azalma saptananlara C ve D vitamin desteği sağlamak da uygulanabilecek tedavi yaklaşımlarıdır (235).

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez. %70-80'i böbrek aracılığı ile değişmeden atılır; dolayısı ile GFR < 50 ml/dk ise doz ayarlanması yapılmalıdır (236,237).

Tenofovir diproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) olmak üzere iki ayrı formu bulunmaktadır. TAF'ın TDF'ye göre kemik ve böbrek toksisitesi daha azdır (238). Osteoporozlu, böbrek yetersizliği olan ve 60 yaşın üzerindeki kişilerde TAF kullanımı önerilmektedir. GFR oranı <15 ml/dk olan ve diyalize girmeyen kişilerde ise TAF kullanılmamalıdır (239,240).

Tablo 2-19: Kronik böbrek yetmezliğinde tenofovir doz ayarlaması (236)

Kreatinin Klirensi (ml/dk)	**Doz**
>50	300 mg/gün
30-50	300 mg/48 saat
10-30	300 mg/72-96 saat
Hemodiyaliz hastalarında	300 mg/7 gün

Günümüzde en uygun tedavi seçeneğidir. Kategori B olması nedeniyle, gebelikte TDF kullanımı en uygun seçenektir (241). TAF ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma olmadığından gebelerde kullanılması önerilmez (242).

Tablo 2-20: Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi(159).

İLAÇ	**DOZ**	**SÜRE**
Peginterferon alfa-2a	135-180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir	300 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

2.13. Tedavi Yanıt Kriterleri

Tedaviye yanıt; virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik olarak 4'e ayrılır.

Virolojik yanıt: HBV-DNA düzeylerinin PCR ile saptanamayacak düzeylere inmesidir. İnterferon kullanan hastalarda ise tedavinin 6. ayı ve tedavi sonunda HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olması durumu "virolojik yanıt" olarak tanımlanmaktadır. İnterferon tedavisi ya da oral antiviral tedavisi kesilen hastaların en az 12 aylık takiplerinde HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olması durumu ise "tedavi kesimi sonrası virolojik yanıt" olarak tanımlanmaktadır.

Biyokimyasal yanıt: Tedavi sırasında ALT düzeylerinin normal sınırlara dönmesidir.

Serolojik yanıt: HBeAg pozitif olgularda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.

Histolojik yanıt: Fibrozis skorunda yükselme olmaksızın, nekroinflamatuar aktivite skorlamasında en az 2 puanlık gerileme olmasıdır.

Tam Yanıt: Virolojik ve biyokimyasal yanıt ile birlikte HbsAg'nin kaybolmasıdır (18,243,244).

Tablo 2-21: Kronik Hepatit B'de tedaviye yanıt için kullanılan tanımlar (18,245)

Yanıt	**Tanım**
Primer yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda ise tedavinin 48. haftasında da HBV DNA'nın real time PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olgularda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Virolojik ve biyokimyasal yanıt ile birlikte HbsAg'nin kaybolmasıdır
Tedavi sonu yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

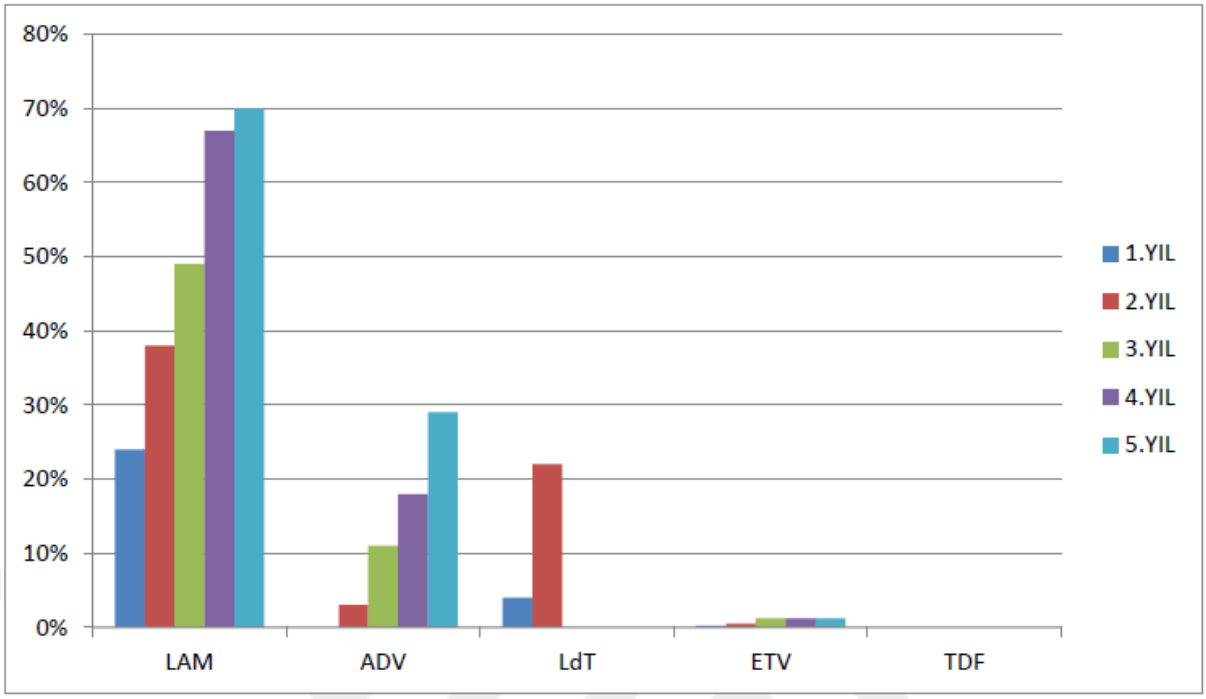
2.14. KHB Enfeksiyonu Tedavisi Sırasında Antiviral Direnç

KHB enfeksiyonunun oral antiviraller ile tedavisinde gelişen ilaç direnci ciddi bir sorundur (246). HBV polimeraz genindeki mutasyonlar ialç direncinin en önemli nedenidir. Bu mutasyonlar ya dirençli HBV varyantlarının azalmış olan replikasyon kapasitesinin artmasına (kompansatuvar mutasyonlar) ya da ilaca yanıtsızlığa (primer ilaç direnci mutasyonları) neden olur (247).

- Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedaviye devam edilirken HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış,
- Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme,
- Klinik kötüleşme: Ciddi alevlenme sonucu ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi,
- HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi durumlarında direnç geliştiğinden şüphelenilmelidir (230).

Tablo 2-22: Direnç Tanımları (169)

Tanım	**Özellik**
Virolojik Kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi.
Genotipik Direnç	Nükloez(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik Direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoğuna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi



Şekil 2-13: Oral Antiviral İlaçlara Direnç Gelişimi (169)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.12.2018 tarih/104440 sayısı ile onaylanmıştır.

Çalışmada İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatit Kliniği'nde en az 2 yıldır tenofovir ve entekavir tedavisi alan kronik hepatit B olgularından hasta alınarak retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılıp; hastaların tedaviye yanıt, direnç oranları, antiviral etkinlikleri, güvenilirlikleri, ilaca bağlı yan etkileri ve hastaların ilaca uyumlarının incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

- Kronik Hepatit B tanısı almış,
- en az 2 yıldır tenofovir veya entekavir ile tedavi edilen,
- 18 yaş üstü hastalar.
- Piyasada 6 farklı firmaya ait entekavir tablet formu ve 17 farklı firmaya ait tenofovir tablet formu bulunmaktadır. Hiçbir ilaç firması ayırt etmeksizin bütün tenofovir ve entekavir tablet formlarını kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- Hepatit C tanısı almış,
- HIV tanısı almış,

- Hamile,
- 18 yaşından küçük,
- yasadışı ilaç kullanımı öyküsü olan,
- organ transplantasyonu olmuş hastalar.

"Yaş, cinsiyet, hastaların tedaviye başlamadan önce ölçülen HBV-DNA düzeyleri, hastaların tedaviye başladıktan sonra 6. aydaki HBV-DNA düzeyleri, hastaların tedaviye başladıktan sonra 12. aydaki HBV-DNA düzeyleri, hastaların tedaviye başladıktan sonra 24. aydaki HBV-DNA düzeyleri, hastaların HBsAg, HBeAg ve ALT düzeyleri, hastalarda ilaca bağlı görülen yan etkiler" parametrelerini içeren bir tez araştırma formu oluşturuldu ve bilgiler tek tek bu forma işlendi.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 21 kullanarak yapıldı. Tanımlayıcı analizlerde veri türüne göre yüzde, ortalama± standart sapma, ortanca, 25-75. çeyreklikler verildi. Sürekli değişkenlerin normaliteleri 50'nin üzerindekilerde Kolmogorov-Smirnov, 50'nin altındakiler Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafiği ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler açısından gruplar arası karşılaştırmalar ki-kare ve yerine göre Fisher'ın kesin testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli verilerde ikiden çok grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. 2 ölçümlü bağımlı değişkenlerin karşılaştırılması normal dağılım gösterenlerde eşleştirilmiş t testi ve normal dağılmayan verilerde Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapıldı. Çoklu ölçümlerin karşılaştırılması normal dağılmayan verilerde Freidman testi ile yapıldı. Anlamlı çıkan grupları belirlemek için post-hoc analizlerle gruplar ikili olarak değerlendirildi. p değeri 0,05'in altı anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatit Kliniği'nde en az 2 yıldır tenofovir ve entekavir tedavisi alan kronik hepatit B enfeksiyonuna sahip, toplam 182 olgunun 18 ila 81 arasında değişen yaşlardaki yaş ortalaması 43,4 (±13,0) olarak bulundu. Medyan yaş 44 olarak saptandı.

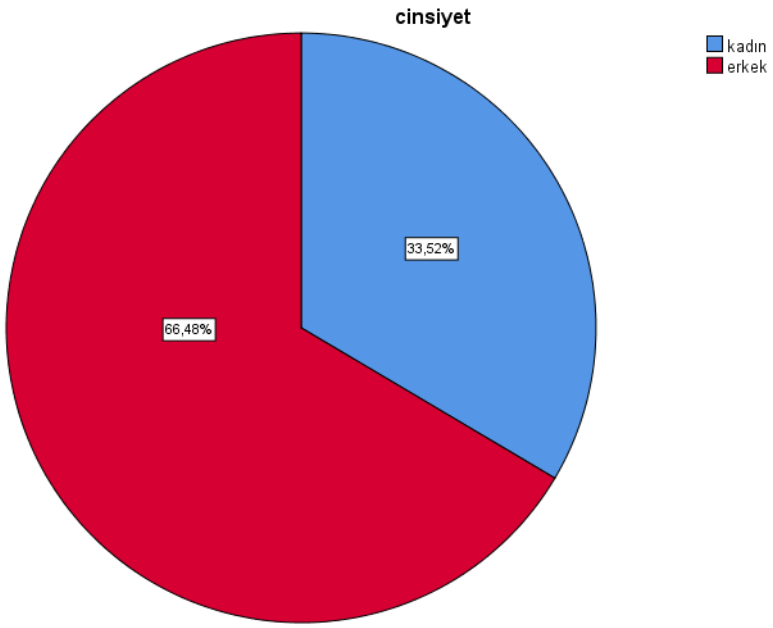
Dört grup hasta tanımlandı; TDF alanlar (TDF), TDF tedavisini takiben ETV tedavisine geçilenler (TDF→ETV), ETV alanlar (ETV), ETV tedavisini takiben TDF tedavisine geçilenler (ETV→TDF).

TDF tedavisi alan olguların yaş ortalaması 42,8 (±12,4), TDF→ETV tedavisi alan olguların yaş ortalaması 44,4 (±10,7), ETV tedavisi alan olguların yaş ortalaması 44,5 (±15,3) ve TDF→ETV tedavisi alan olguların yaş ortalaması 44,7 (±13,8) olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak ilaç grupları arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4-1: İlaç gruplarına göre yaş ortalamasının karşılaştırılması ve p değeri

Grup	**Yaş Ortalaması**
TDF	42,8±12,4
TDF→ETV	44,4±10,7
ETV	44,5±15,3
ETV→TDF	44,7±13,8
p değeri	>0,05

Olguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4-1'de gösterildi. Olguların 61 'i (%33,5) kadın, 121'inin (%66,5) erkek olduğu belirlendi.



Şekil 4-1: Olguların cinsiyete göre dağılımı

TDF tedavisi alan 125 olgunun albümin ortanca değeri 4,2 (3,9-4,5) g/dl, TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun albümin ortanca değeri 4,3 (3,8-4,6) g/dl, ETV tedavisi alan 43 olgunun albümin ortanca değeri 4,3 (3,9-4,5) g/dl, TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun albümin ortanca değeri 4,2 (3,7-4,6) g/dl bulunmuştur. İlaç grupları arasında başlangıç albümin değerleri açısından anlamlı fark mevcut değildir (p=0,992).

Tablo 4-2 İlaç gruplarına göre albümin tedavi başlangıç değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	Albümin
TDF	125	4,2 (3,9-4,5)
TDF→ETV	7	4,3 (3,8-4,6)
ETV	43	4,3 (3,9-4,5)
ETV→TDF	7	4,2 (3,7-4,6)
p değeri		0,992

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur. En alt satırda verilen p değeri grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır.

TDF tedavisi alan 125 olgunun bilirübin ortanca değeri 0,68 (0,5-1) mg/dl, TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun bilirübin ortanca değeri 0,5 (0,4-0,9) mg/dl, ETV tedavisi alan 42 olgunun bilirübin ortanca değeri 0,7 (0,5-1,125) mg/dl, ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun bilirübin ortanca değeri 0,8 (0,7-1,3) mg/dl bulunmuştur. İlaç grupları arasında başlangıç bilirübin değerleri açısından anlamlı fark mevcut değildir (p=0,261).

Tablo 4-3: İlaç gruplarına göre bilirübin tedavi başlangıç değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	Bilirübin
TDF	125	0,68 (0,5-1)
TDF→ETV	7	0,5 (0,4-0,9)
ETV	42	0,7 (0,5-1,125)
ETV→TDF	7	0,8 (0,7-1,3)
p değeri		0,261

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur. En alt satırda verilen p değeri grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır.

TDF tedavisi alan 123 olgunun alfa fetoprotein ortanca değeri 3 (2,1-4,52) ng/ml, TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun alfa fetoprotein ortanca değeri 2,7 (2,5-19) ng/ml, ETV tedavisi alan 43 olgunun alfa fetoprotein ortanca değeri 3,8 (2,4-5) ng/ml, ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun alfa fetoprotein ortanca değeri 2,9 (2-6,4) ng/ml bulunmuştur. İlaç grupları arasında başlangıç alfa fetoprotein değerleri açısından anlamlı fark mevcut değildir (p=0,309).

Tablo 4-4: İlaç gruplarına göre alfa fetoprotein tedavi başlangıç değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	AFP
TDF	123	3 (2,1-4,52)
TDF→ETV	7	2,7 (2,5-19)
ETV	43	3,8 (2,4-5)
ETV→TDF	7	2,9 (2-6,4)
p değeri		0,309

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur. En alt satırda verilen p değeri grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır.

TNF tedavisi alan 123 olgunun protrombin zamanı ortanca değeri 12,4 (11,8-13,2) sn, TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun protrombin zamanı ortanca değeri 11,7 (11,1-13,3) sn, ETV tedavisi alan 42 olgunun protrombin zamanı ortanca değeri 12,9 (12,15-13,65) sn, ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun protrombin zamanı ortanca değeri 11,9 (11,3-13,1) sn bulunmuştur. İlaç grupları arasında başlangıç protrombin zamanları açısından anlamlı fark mevcut değildir (p=0,131).

Tablo 4-5: İlaç gruplarına göre tedavi başlangıcındaki protrombin zamanlarının karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	PT
TDF	123	12,4 (11,8-13,2)
TDF→ETV	7	11,7 (11,1-13,3)
ETV	42	12,9 (12,15-13,65)
ETV→TDF	7	11,9 (11,3-13,1)
p değeri		0,131

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur. En alt satırda verilen p değeri grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır.

TDF tedavisi alan 125 olgunun tedavi süresi ortanca değeri 54 (36-78) ay, TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun tedaci süresi değeri 48 (31-78) ay, ETV tedavisi alan 43 olgunun tedaci süresi ortanca değeri 66 (36-90) ay, ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun tedaci süresi ortanca değeri 60 (36-84) ay bulunmuştur. İlaç grupları arasında tedavi süreleri açısından anlamlı fark mevcut değildir (p=0,745).

Tablo 4-6: İlaç gruplarına göre tedavi sürelerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	Tedavi Süresi-Ay
TDF	125	54 (36-78)
TDF→ETV	7	48 (31-78)
ETV	43	66 (36-90)
ETV→TDF	7	60 (36-84)
p değeri		0,745

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur. En alt satırda verilen p değeri grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır.

182 olgudan 72'sinin (%39,6) tedavi başlangıç AST değerinin normal aralıkta olduğu bulunmuştur. Tedavi başlangıç AST değeri normal aralıkta olan 72 olgunun ve tedavi başlangıç AST değeri yüksek olan 110 olgunun da (%100) TDF ve ETV tedavisi ayırt etmeksizin, tedavi sonundaki AST değerlerinin normal aralıkta olduğu saptanmıştır.

TDF tedavisi alan 125 olgunun tedavi başlangıcındaki AST ortanca değeri 49 (30-79,5) IU/l ve tedavi sonundaki AST ortanca değeri 21 (17-27) IU/l bulunmuştur. TNF tedavisi alanlarda tedavi sonundaki AST değeri, tedavi başlangıcındaki AST değerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun tedavi başlangıcındaki AST ortanca değeri 31 (28-50) IU/l ve tedavi sonundaki AST ortanca değeri 19 (14-30) IU/l bulunmuştur. TDF→ETV tedavisi alanlarda tedavi sonundaki AST değeri, tedavi başlangıcındaki AST değerlerine değerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,027$).

ETV tedavisi alan 43 olgunun tedavi başlangıcındaki AST ortanca değeri 49 (30-93) IU/l ve tedavi sonundaki AST ortanca değeri 19 (16-21) IU/l bulunmuştur. ETV tedavisi alanlarda tedavi sonundaki AST değeri, tedavi başlangıcındaki AST değerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun tedavi başlangıcındaki AST ortanca değeri 67 (52-123) IU/l ve tedavi sonundaki AST ortanca değeri 22 (17-26) IU/l bulunmuştur. ETV→TDF tedavisi alanlarda tedavi sonundaki AST değeri, tedavi başlangıcındaki AST değerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,018$).

Tablo 4-7: Tedavi başlangıcındaki ve sonundaki AST değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	Tedavi Başlangıcı (IU/l)	Tedavi Sonu (IU/l)	p değeri
TDF	125	49 (30-79,5)	21 (17-27)	<0,001
TDF→ETV	7	31 (28-50)	19 (14-30)	0,027
ETV	43	49 (30-93)	19 (16-21)	<0,001
ETV→TDF	7	67 (52-123)	22 (17-26)	0,018

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur. Sütunların sonlarında verilen p değerleri ilk ve son değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçlarıdır.

TDF tedavisi alan 124 olgunun tedavi başlangıcındaki kreatinin ortanca değeri 0,80 (0,70-1) mg/dl ve tedavi sonundaki kreatinin ortanca değeri 0,82 (0,70-1) mg/dl bulunmuştur. TDF tedavisi alanlarda tedavi sonundaki kreatinin değeri, tedavi başlangıcındaki kreatinin değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,017).

TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun tedavi başlangıcındaki kreatinin ortanca değeri 0,80 (0,60-0,90) mg/dl ve tedavi sonundaki kreatinin ortanca değeri 0,95 (0,70-1) mg/dl bulunmuştur. TDF→ETV tedavisi alanlarda tedavi sonundaki kreatinin değeri ile tedavi başlangıcındaki kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,059).

ETV tedavisi alan 43 olgunun tedavi başlangıcındaki kreatinin ortanca değeri 0,80 (0,725-0,90) mg/dl ve tedavi sonundaki kreatinin ortanca değeri 0,80 (0,80-0,95) mg/dl bulunmuştur. ETV tedavisi alanlarda tedavi sonundaki kreatinin değeri ile tedavi başlangıcındaki kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,490).

ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun tedavi başlangıcındaki kreatinin ortanca değeri 0,80 (0,70-0,90) mg/dl ve tedavi sonundaki kreatinin ortanca değeri 0,90 (0,60-0,90) mg/dl bulunmuştur. ETV→TDF tedavisi alanlarda tedavi sonundaki kreatinin değeri ile tedavi başlangıcındaki kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,705).

Tablo 4-8: Tedavi başlangıcındaki ve sonundaki kreatinin değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	Tedavi Başlangıcı (mg/dl)	Tedavi Sonu (mg/dl)	p değeri
TDF	124	0,80 (0,70-1)	0,82 (0,70-1)	0,017
TDF→ETV	7	0,80 (0,60-0,90)	0,95 (0,70-1)	0,059
ETV	43	0,80 (0,725-0,90)	0,80 (0,80-0,95)	0,490
ETV→TDF	7	0,80 (0,70-0,90)	0,90 (0,60-0,90)	0,705

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur. Sütunların sonlarında verilen p değerleri ilk ve son değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçlarıdır.

TDF tedavisi alan 125 olgunun tedavi başlangıcındaki trombosit ortalama sayısı 204312 (±57044) ve tedavi sonundaki trombosit ortalama sayısı 226944 (±60166) olarak bulunmuştur. TDF tedavisi alanlarda tedavi sonundaki trombosit sayısı, tedavi başlangıcındaki trombosit sayısına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).

TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun tedavi başlangıcındaki trombosit ortalama sayısı 193285 (±54905) ve tedavi sonundaki trombosit ortalama sayısı 224000 (±59377) bulunmuştur. TDF→ETV tedavisi alanlarda tedavi sonundaki trombosit sayısı, tedavi başlangıcındaki trombosit sayısına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,029).

ETV tedavisi alan 43 olgunun tedavi başlangıcındaki trombosit ortalama sayısı 182954 (±63003) ve tedavi sonundaki trombosit ortalama sayısı 218861 (±62151) bulunmuştur. ETV tedavisi alanlarda tedavi sonundaki trombosit sayısı, tedavi başlangıcındaki trombosit sayısına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).

ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun tedavi başlangıcındaki trombosit ortalama sayısı 184143 (±58752) ve tedavi sonundaki trombosit ortalama sayısı 200000 (±38022) bulunmuştur. ETV→TDF tedavisi alanlarda tedavi sonundaki trombosit sayısı ile tedavi başlangıcındaki trombosit sayısı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,177).

Tablo 4-9: Tedavi başlangıcındaki ve sonundaki trombosit sayısının karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	Tedavi Başlangıcı	Tedavi Sonu	p değeri
TDF	125	204312 (±57044)	226944 (±60166)	<0,001
TDF→ETV	7	193286 (±54905)	224000 (±59377)	0,029
ETV	43	182954 (±63003)	218861 (±62151)	<0,001
ETV→TDF	7	184143 (±58752)	200000 (±38022)	0,177

* Veriler normal dağıldığı için ortalama±standart sapma değeri verildi. İlk ve son trombosit sayısı arasındaki farklılık eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildi.

TDF tedavisi alan olguların %32,2'sinin (30/93) başlangıç ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu, %30,1'inin (28/93) 3. ayda, %19,4'sinin (18/93) 6. ayda, %8,6'inin (8/93) 1. yılda, %5,4'sinin (5/93) 2. yılda normal ALT aralık değerlerine ulaştığı saptanmıştır.

TDF→ETV tedavisi alan olguların %40'ının (2/5) başlangıç ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu, %20'sinin (1/5) 3. ayda, %40'ünün (2/5) 6. Ayda normal ALT aralık değerlerine ulaştığı saptanmıştır.

ETV tedavisi alan olguların %15,2'sinin (5/33) başlangıç ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu, %63,4'ünün (21/33) 3. ayda, %12,2'sinin (4/33) 6. ayda, %6,1'inin (2/33) 1. yılda, %3'ünün (1/33) 2. yılda normal ALT aralık değerlerine ulaştığı saptanmıştır.

ETV→TDF tedavisi alan olguların %50'sinin (1/2) başlangıç ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu, %50'sinin (1/2) 6. Ayda normal ALT aralık değerlerine ulaştığı saptanmıştır.

2. tedavi yılı sonunda, TDF tedavisi alan olguların %95.7'sinin, TDF→ETV tedavisi alan olguların %100'ünün, ETV tedavisi alan olguların %99,8'inin, ETV→TDF tedavisi alan olguların ise %100'ünün ALT değerlerinin normal aralığa ulaştığı bulunmuştur.

TDF tedavisi alan 93 olgunun tedavi başlangıcındaki ALT değeri 67 (32-130,5) U/L, tedavinin 3. ayındaki ALT değeri 33 (22-49) U/L, tedavinin 6. ayındaki ALT değeri 27 (19-38) U/L, tedavinin 1. yılındaki ALT değeri 25 (19-33) U/L ve tedavinin 2. yılındaki ALT değeri 24 (18-34) U/L olarak bulunmuştur. TDF tedavisi alanlarda 3. ay, 6. ay, 1. Yıl ve 2.yıl sonu ALT değerleri başlangıç ALT değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,001$) 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl sonu ALT değerleri de 3. ay ALT değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$).

TDF→ETV tedavisi alan 5 olgunun tedavi başlangıcındaki ALT değeri 37 (23,5-464,5) U/L, tedavinin 3. ayındaki ALT değeri 28 (18,5-43,5) U/L, tedavinin 6. ayındaki ALT değeri 26 (17-32,5) U/L, tedavinin 1. yılındaki ALT

değeri 25 (17-174) U/L ve tedavinin 2. yılındaki ALT değeri 23 (18,5-38,5) U/L olarak bulunmuştur. TNF→ ENT tedavisi alanlarda başlangıç, 3. ay, 6. ay, 1. yıl ve 2.yıl sonu ALT değerleri arasında anlamlı fark yoktur (p=0,385).

ETV tedavisi alan 33 olgunun tedavi başlangıcındaki ALT değeri 70 (44-124,5) U/L, tedavinin 3. ayındaki ALT değeri 29 (20-41) U/L, tedavinin 6. ayındaki ALT değeri 24 (17-32) U/L, tedavinin 1. yılındaki ALT değeri 21 (14,5-25,5) U/L ve tedavinin 2. yılındaki ALT değeri 20 (15-31,5) U/L olarak bulunmuştur. ETV tedavisi alanlarda 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl sonu ALT değerleri başlangıç ALT değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,001). 3. ay ALT değeri de, başlangıç ALT değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,01) 6. ay ALT değeri, 3. ay ALT değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05).

ETV→TDF tedavisi alan 2 olgunun tedavi başlangıcındaki ALT değeri 76 (19,5-99,25) U/L, tedavinin 3. ayındaki ALT değeri 38,5 (16,5-46) U/L, tedavinin 6. ayındaki ALT değeri 20,5 (13,5-22) U/L, tedavinin 1. yılındaki ALT değeri 17 (12-18,25) U/L ve tedavinin 2. yılındaki ALT değeri 19,5 (13,5-20,5) U/L olarak bulunmuştur. ENT→TNF tedavisi alanlarda başlangıç, 3. ay, 6. ay, 1. Yıl ve 2. yıl sonu ALT değerleri arasında anlamlı fark yoktur. (p=0,155)

Tablo 4-10: Başlangıç, 3. Ay, 6. Ay, 1. Yıl ve 2. yıl sonu ALT değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	Başlangıç (U/L)	3. Ay (U/L)	6. Ay (U/L)	1. Yıl (U/L)	2.yıl (U/L)	p değeri
TDF	93	67 (32-130,5)	33 (22-49) ***	27 (19-38) *** ###	25 (19-33) *** ###	24 (18-34) *** ###	<0,001
TDF→ETV	5	37 (23,5-464,5)	28 (18,5-43,5)	26 (17-32,5)	25 (17-174)	23 (18,5-38,5)	0,385
ETV	33	70 (44-124,5)	29 (20-41) **	24 (17-32) ***	21 (14,5-25,5) *** #	20 (15-31,5) ***	<0,001
ETV→TDF	2	76 (19,5-99,25)	38,5 (16,5-46)	20,5 (13,5-22)	17 (12-18,25)	19,5 (13,5-20,5)	0,155

Post hoc değerlendirmelerde. * Başlangıç ile anlamlı fark; # 3. Ay ile anlamlı fark; † 6. Ay ile anlamlı fark; ‡ 1. yıl ile anlamlı fark. Bir sembol: p<0,05; iki sembol p<0,01; üç sembol p<0,001.

TDF tedavisi alan 125 olgunun tedavi başlangıcındaki HBV-DNA değeri 1 090 000 (10 275-11 950 000) kopya/ml, tedavinin 6. ayındaki HBV-DNA değeri 0 (0-193) kopya/ml, tedavinin 1. yılındaki HBV-DNA değeri 0 (0-32) kopya/ml ve tedavinin 2. yılındaki HBV-DNA değeri 0 (0-0) kopya/ml olarak bulunmuştur. TDF tedavisi alanlarda 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl sonu HBV-DNA değerleri başlangıç HBV-DNA değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,001) 1. yıl HBV-DNA değeri, 6. ay HBV-DNA değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p<0,05) 2. yıl HBV-DNA değeri de 6. ay HBV-DNA değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,001).

TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun tedavi başlangıcındaki HBV-DNA değeri 2 080 000 (17 200-150 000 000) kopya/ml, tedavinin 6. ayındaki HBV-DNA değeri 51 (0-131) kopya/ml, tedavinin 1. yılındaki HBV-DNA değeri 0 (0-130) kopya/ml ve tedavinin 2. yılındaki HBV-DNA değeri 0 (0-0) kopya/ml olarak bulunmuştur. TDF→ETV tedavisi alanlarda 2. yıl HBV-DNA değeri de başlangıç HBV-DNA değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$).

ETV tedavisi alan 42 olgunun tedavi başlangıcındaki HBV-DNA değeri 6 925 000 (1 715 577,75 - 27 093 992) kopya/ml, tedavinin 6. ayındaki HBV-DNA değeri 0 (0-105,5) kopya/ml, tedavinin 1. yılındaki HBV-DNA değeri 0 (0-0) kopya/ml ve tedavinin 2. yılındaki HBV-DNA değeri 0 (0-0) kopya/ml olarak bulunmuştur. ETV tedavisi alanlarda 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl sonu HBV-DNA değerleri başlangıç HBV-DNA değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$).

ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun tedavi başlangıcındaki HBV-DNA değeri 3800000 (2846-17800000) kopya/ml, tedavinin 6. ayındaki HBV-DNA değeri 19 (0-2540,5) kopya/ml, tedavinin 1. yılındaki HBV-DNA değeri 0 (0-0) kopya/ml ve tedavinin 2. yılındaki HBV-DNA değeri 0 (0-0) kopya/ml olarak bulunmuştur. ETV→TDF tedavisi alanlarda 1. yıl ve 2. yıl sonu HBV-DNA değerleri başlangıç HBV-DNA değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4-11: Başlangıç, 3. ay, 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl sonu HBV-DNA değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	Başlangıç (kopya/ml)	6. Ay (kopya/ml)	1. Yıl (kopya/ml)	2.yıl (kopya/ml)	p değeri
TDF	125	1090000 (10275-11950000)	0 (0-193) ***	0 (0-32) *** †	0 (0-0) *** †††	<0,001
TDF→ETV	7	2080000 (17200-150000000)	51 (0-131)	0 (0-130)	0 (0-0) **	<0,01
ETV	42	6925000 (1715577,75-27093992)	0 (0-105,5) ***	0 (0-0) ***	0 (0-0) ***	<0,001
ETV→TDF	7	3800000 (2846-17800000)	19 (0-2540,5)	0 (0-0) *	0 (0-0) *	<0,05

Post hoc değerlendirmelerde. * Başlangıç ile anlamlı fark; # 3. ay ile anlamlı fark; † 6. ay ile anlamlı fark; ‡ 1. yıl ile anlamlı fark. Bir sembol: p<0,05; iki sembol p<0,01; üç sembol p<0,001.

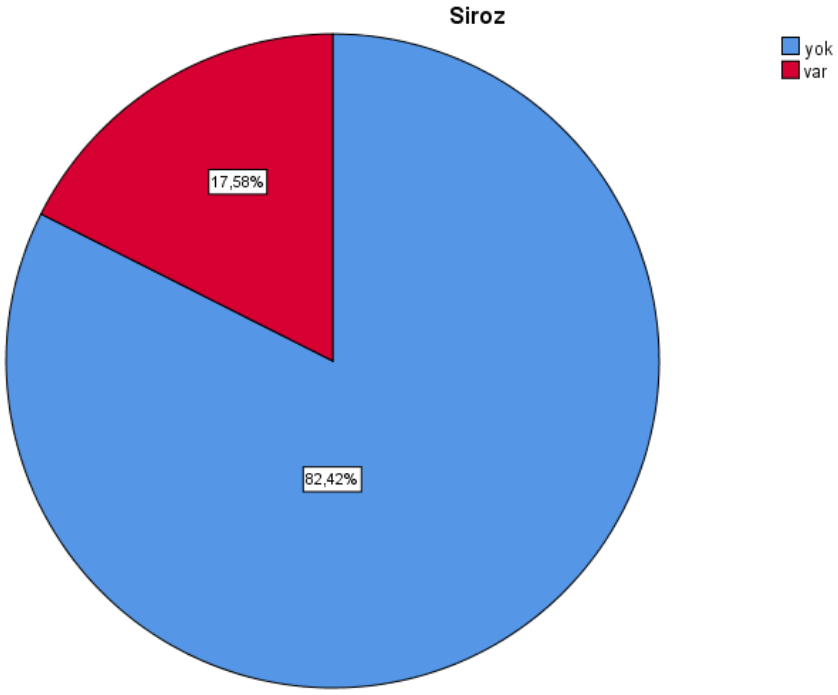
TDF tedavisi alan 122 olgunun HBV-DNA negatifleşme süresi ortanca değeri 9 (6-15) ay, TDF→ETV tedavisi alan 7 olgunun HBV-DNA negatifleşme süresi değeri 11 (3-16) ay, ETV tedavisi alan 42 olgunun HBV-DNA negatifleşme süresi ortanca değeri 6 (5-12) ay, ETV→TDF tedavisi alan 7 olgunun HBV-DNA negatifleşme süresi ortanca değeri 8 (6-38) ay bulunmuştur. İlaç grupları arasında HBV-DNA negatifleşme süreleri açısından anlamlı fark mevcut değildir (p=0,746).

Tablo 4-12: İlaç gruplarına göre HBV-DNA negatifleşme sürelerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grup	n	HBV-DNA Negatifleşme Zamanı-Ay
TDF	122	9 (6-15)
TDF→ETV	7	11 (3-16)
ETV	42	6 (5-12)
ETV→TDF	7	8 (6-38)
p değeri		0,746

* Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur. En alt satırda verilen p değeri grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır.

Çalışmada yer alan olguların 32'sinde (%17,6) siroz olduğu, 150'sinde (%82,4) ise siroz olmadığı belirlendi.



Şekil 4-2: Olguların siroz olup olmamasına göre dağılımı

TDF kullanım oranı sirozu olanlarda %53,1 (17/32), olmayanlarda %72 (108/150), TDF→ETV kullanım oranı sirozu olanlarda %6,3 (2/32), olmayanlarda %3,3 (5/150), ETV kullanım oranı sirozu olanlarda %34,4 (11/32), olmayanlarda %21,3 (32/150) ve ETV→TDF kullanım oranı sirozu olanlarda %6,3 (2/32), olmayanlarda %3,3 (5/150) olduğu görüldü. Sirozlu olan ve olmayan olguların aldıkları tedaviler arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p=0,066).

Tablo 4-13: Siroz olan ve olmayan olguların ilaç gruplarına göre karşılaştırılması ve p değeri

Grup	Siroz var	Siroz yok	p değeri
TDF	17 (%53,1)	108 (%72)	0,066
TDF→ETV	2 (%6,3)	5 (%3,3)	
ETV	11 (%34,4)	32 (%21,3)	
ETV→TDF	2 (%6,3)	5 (%3,3)	
n	32 (%100)	150 (%100)	

Sirozlu olan olgularda tedavileri değerlendirebilmek adına, p değerini hesaplamak için TDF→ETV ve ETV→TDF tedavisi alan olguların sayısı yeterli olmadığından, TDF ve TDF→ETV, ETV ve ETV→TF tedavisi alan olguların sayısı iki ayrı grupta birleştirilmiş ve ki-kare testi iki ayrı grup üzerinden yapılmıştır. Bu analiz sonucu; sirozlu olan olguların 17+2=19'una (%59,4) TDF tedavisi verilirken, 11+2=13'üne (%40,6) ETV tedavisi verildiği görüldü. Sirozu olan olguların aldıkları tedaviler arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,289).

Tablo 4-14: Sirozlu olan olguların kullandıkları ilaç gruplarına göre karşılaştırılması ve p değeri

Grup	Siroz var	p değeri
TDF+(TDF→ETV)	19 (%59,4)	0,289
ETV+(ETV→TDF)	13 (%40,6)	
n	32 (%100)	

Çalışmada yer alan ve sirozu olan 32 olgunun hiçbirinde (%0) dekompansasyon gelişmediği görüldü.

182 olgunun 5'inde (%2,73) tedavi sırasında hepatoselüler karsinom geliştiği saptandı. HSK gelişen 1 olgunun tedavinin başında siroz olduğu görüldü. TDF kullanan 125 olgudan 4'ünde (%3,2) HSK geliştiği, ETV kullanan 43 olgudan 1'inde (%2,33) HSK geliştiği saptandı.

Tablo 4-15: İlaç gruplarına göre HSK gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılması

Grup	n	HSK gelişen	HSK gelişmeyen
TDF	125 (%100)	4 (%3,2)	121 (%96,8)
TDF→ETV	7 (%100)	0	7 (%100)
ETV	43 (%100)	1 (%2,33)	42 (%97,67)
ETV→TDF	7 (%100)	0	7 (%100)

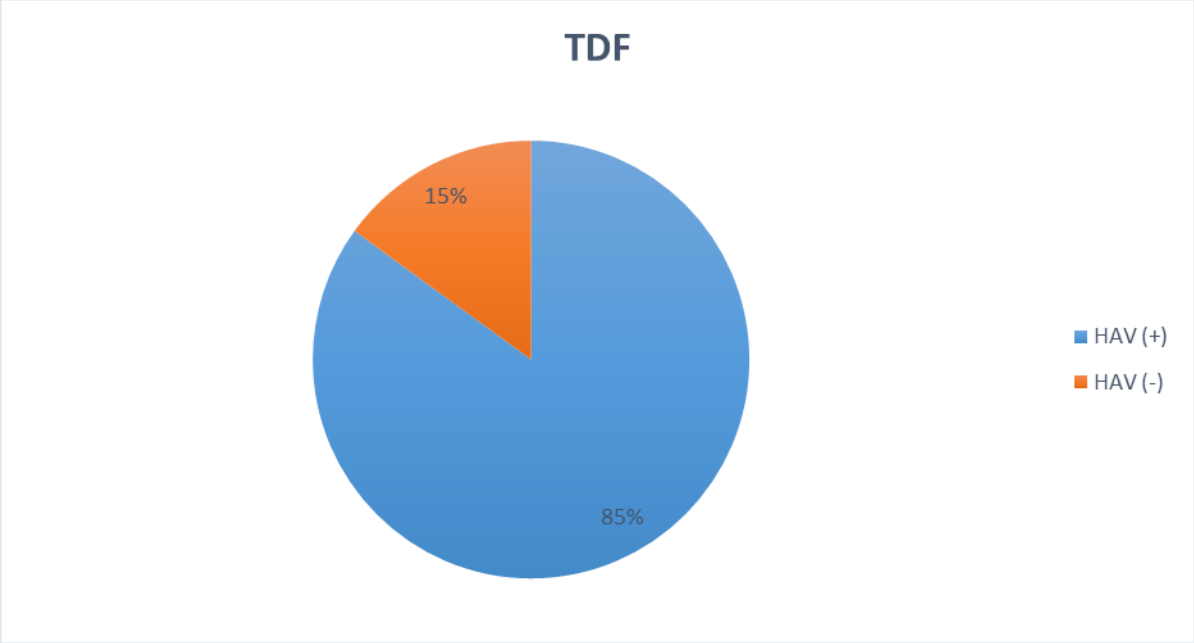
HSK gelişme süresi 2 olguda 5, bir olguda 7, 1 olguda 8 ve 1 olguda da 9 yıl olduğu belirlendi.

HSK gelişen 5 olgunun 4'ünün (%80) TDF, 1'inin (%20) ise ETV tedavisi gördüğü belirlendi. HSK gelişen 5 olgunun 4'ünün öldüğü saptandı. Ölenlerin 3'ünün TDF, 1'inin ETV tedavisi aldığı görüldü.

Tablo 4-16: İlaç gruplarına göre HSK gelişen ve ölen olguların karşılaştırılması

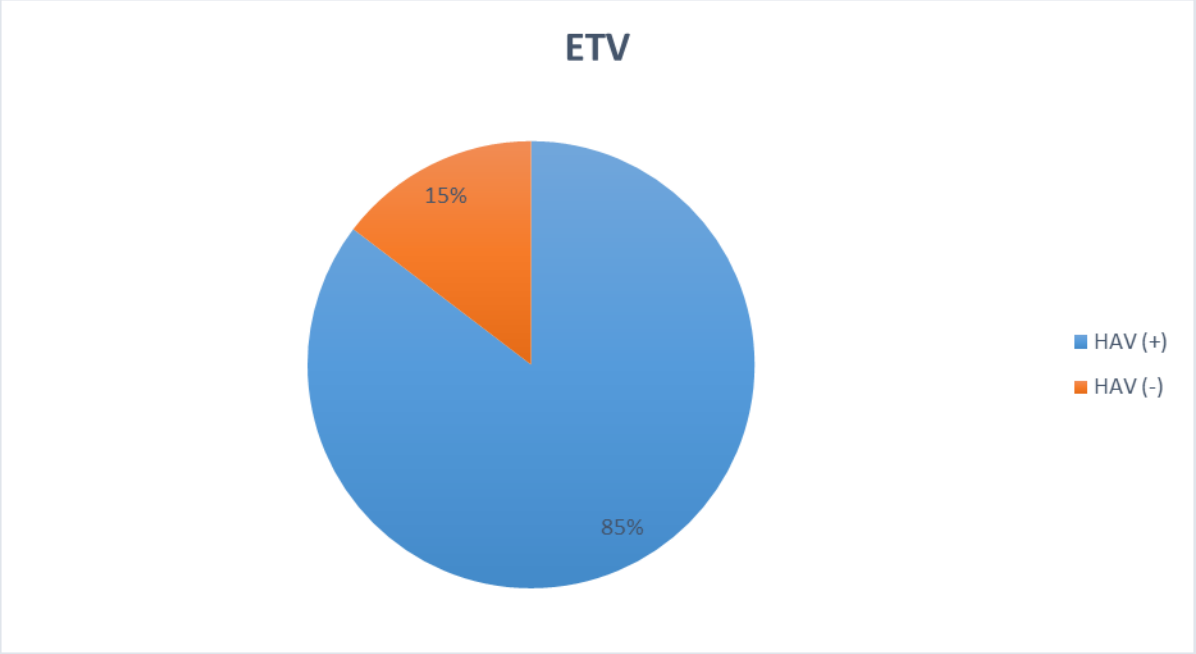
Grup	HSK, n (%)	Ölüm, n (%)
TDF	4 (%80)	3 (%75)
TDF→ETV	0	0
ETV	1 (%20)	1 (%100)
ETV→TDF	0	0
n	5 (%100)	4 (%100)

TDF tedavisi alan olguların 102'sinin (%85) HAV (+), 18'inin (%15) HAV (-) olduğu saptandı.



Şekil 4-3: TDF tedavisi alan olguların yüzde olarak dağılımı

ETV tedavisi alan olguların 35'inin (%85) HAV (+), 6'sının (%15) HAV (-) olduğu saptandı.

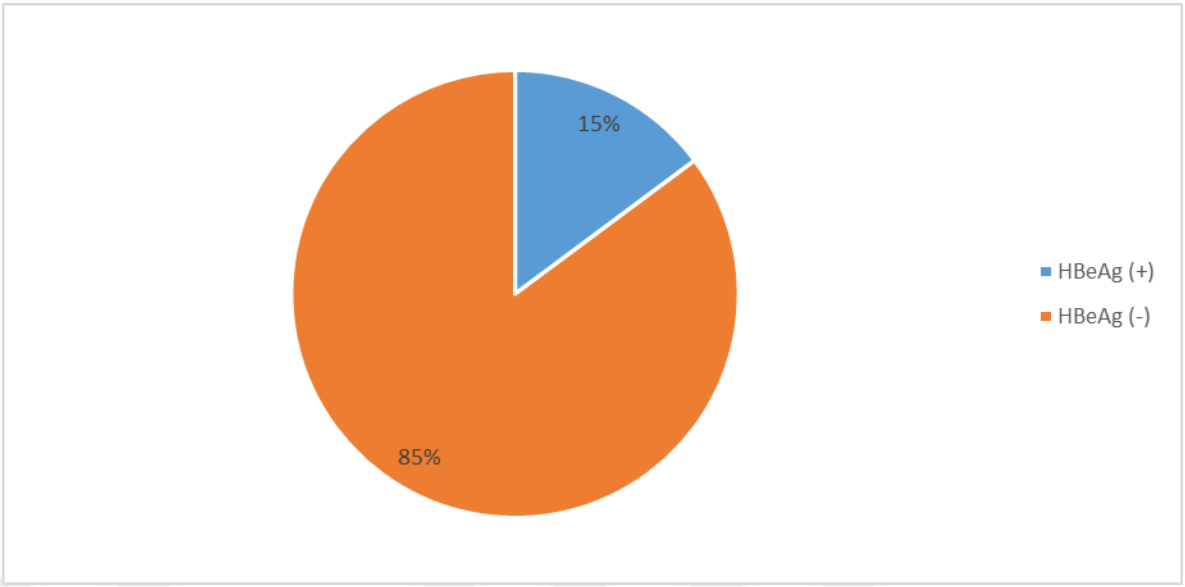


Şekil 4-4: ETV tedavisi alan olguların yüzde olarak dağılımı

Tablo 4-17: HAV (+) ve HAV (-) olguların ilaç gruplarına göre karşılaştırılması

Grup	HAV (+)	HAV (-)	n
TDF +(TDF→ETV)	102 (%85)	18 (%15)	120 (%100)
ETV+(ETV→TDF)	35 (%85)	6 (%15)	41 (%100)

Olguların 27'sinin (%14,8) HBeAg (+), 155'inin HBeAg (-) (%85,2) olduğu belirlendi.



Şekil 4-5: Olguların HBeAg (+) ve HBeAg (-) yüzde olarak dağılımı

TDF kullanım oranı HBeAg (+) olanlarda %59,3 (16/27), HBeAg (-) olanlarda %70,3 (109/155), TDF→ETV kullanım oranı HBeAg (+) olanlarda %0 (0/27), HBeAg (-) olanlarda %4,5 (7/155), ETV kullanım oranı HBeAg (+) olanlarda %37 (10/27), HBeAg (-) olanlarda %21,3 (33/155) ve ETV→TDF kullanım oranı HBeAg (+) olanlarda %3,7 (1/27), HBeAg (-) olanlarda %3,9 (6/155) olduğu görüldü. HBeAg (+) ve HBeAg (-) olguların aldıkları tedaviler arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p=0,094).

Tablo 4-18: HBeAg (+) ve HBeAg (-) olguların ilaç gruplarına göre karşılaştırılması ve p değeri

Grup	HBeAg (+)	HBeAg (-)	p değeri
TDF	16 (%59,3)	109 (%70,3)	0,094
TDF→ETV	0	7 (%4,5)	
ETV	10 (%37)	33 (%21,3)	
ETV→TDF	1 (%3,7)	6 (%3,9)	
n	27 (%100)	155 (%100)	

HBeAg (+) olan olgularda tedavileri değerlendirebilmek adına, p değerini hesaplamak için TDF→ETV ve ETV→TDF tedavisi alan olguların sayısı yeterli olmadığından, TDF ve TDF→ETV, ETV ve ETV→TDF tedavisi alan olguların sayısı iki ayrı grupta birleştirilmiş ve kikare testi iki ayrı grup üzerinden yapılmıştır. Bu analiz sonucu; HBeAg (+)'liği olan olguların 16+0=16'sına (%59,3) TDF tedavisi verilirken, 10+1=11'ine (%40,7) ETV tedavisi verildiği görüldü. HBeAg (+)'liği olan olguların aldıkları tedaviler arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0,336).

Tablo 4-19: HBeAg (+) olan olguların kullandıkları ilaç gruplarına göre karşılaştırılması ve p değeri

Grup	HBeAg (+)	p değeri
TDF+(TDF→ETV)	16 (%59,2)	0,336
ETV+(ETV→TDF)	11 (%25,5)	
n	27 (%100)	

HBeAg'si pozitif olan 27 hastanın 23'ünde (%85.2) HBeAg negativitesi geliştiği, 2'sinde (%7,4) HBeAg negatifliği gelişmediği, 2'sinde (%7,4) HBeAg negatifliği gelişip gelişmediğinin bilinmediği saptanmıştır.

Tablo 4-20: İlaç gruplarına göre HBeAg negatifliği gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılması

Grup	HBeAg (+) n	HBeAg negatifliği gelişen	HBeAg negatifliği gelişmeyen
TDF	16	14	2
TDF→ETV	0	0	0
ETV	8	8	0
ETV→TDF	1	1	0

HBeAg'si pozitiften negatife dönmüş olan 23 olgunun HBeAg negatifleşme süresi ortanca değeri 24 ay (13-54) olarak bulundu.

HBeAg'si pozitif olan 27 hastanın 16'sında (%59,3) Anti-HBe oluştuğu belirlendi. Anti-HBe oluşan 16 olgunun 12'sinin TDF, 4'ünün ETV tedavisi aldığı saptandı. Anti-HBe oluşan 16 olgunun antikor oluşma süresi ortanca değeri 16,50 (1,50-57) ay olarak bulundu.

Tablo 4-21: İlaç gruplarına göre Anti-HBe oluşumunun karşılaştırılması

Grup	Anti-HBe oluşumu
TDF	12
TDF→ETV	0
ETV	4
ETV→TDF	0

182 olgunun 6'sında HBsAg kaybı görüldüğü, bunların 4'ünün (%66,6) TDF, 1'inin (%16,7) ETV, 1'inin (%16,7) de ETV→TDF tedavisi aldığı saptandı. HBsAg kaybı görülen 6 hastanın HBsAg kaybolma zamanı ortalaması 92,83 (± 63,60) ay olarak bulundu.

Tablo 4-22: İlaç gruplarına göre HBsAg kaybının karşılaştırılması

Grup	HBsAg kaybı
TDF	4 (%66,6)
TDF→ETV	0 (%0)
ETV	1 (%16,7)
ETV→TDF	1 (%16,7)
n	6 (%100)

HBsAg kaybı görülen 6 hastanın 2'sinde anti-HBs oluşumu görüldüğü, bu hastaların ikisinin de TDF tedavisi aldığı saptandı. Anti-HBs oluşum süresi birinde 84 diğerinde 108 ay olduğu belirlendi.

182 olgunun 11'inde (%6) yan etki geliştiği görüldü. 11 olgunun 7'sinde yan etki olarak osteoporoz görüldüğü saptanmıştır. Osteoporoz gelişen olguların 2'si TDF tedavisine devam ederken 5'inin TDF'den ETV'ye geçiş yaptığı görülmüştür. Şiddetli baş ağrısı sebebiyle 1 hasta entekavirden tenofovire, böbrek yetmezliği saptanan ve bulantı kusma görülen birer hasta tenofovirden entekavire tedavisi değiştirildiği saptanmıştır. TDF tedavisi sırasında impotans oluşan 1 hastanın ise TDF tedavisine devam ettiği görülmüştür. Yan etki olmamasına karşın entekavirden tenofovir tedavisine geçiş yapan hastaların 1'inin gebe olduğu, 5'inin tedaviye uymadığı anlaşılmıştır.

Tablo 4-23: İlaç gruplarına göre yan etkilerin karşılaştırılması

Grup	n	Osteoporoz	Baş ağrısı	Böbrek Yetmezliği	Bulantı Kusma	Impotans
TDF	125	2				1
TDF→ETV	7	5		1	1	
ETV	43					
ETV→TDF	7		1			

5. TARTIŞMA

Her yıl yaklaşık 780 000 insan HBV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir. 2010 yılında yapılan bir çalışmada HBV'ye bağlı gelişen HSK, mortalitenin yaklaşık %50 sebebi olarak bulunmuştur. (17,66,248,249)

Kronik HBV infeksiyonu ile enfekte olanların, %30'unda siroz, % 23'ünde 5 yıl içerisinde dekompanse siroz ve % 4-6'sında HSK gelişir (70). Kronik HBV enfeksiyonunun, yüksek endemik ülkeler başta olmak üzere, tüm dünyayı etkileyen bu morbiditesi ve mortalitesini kontrol etmek için en önemli adım, HBV aşısı olmuştur. Mevcut hastaların tedavisi ise, hem hastalığı kontrol altına almış, uzun dönem komplikasyonlar olan dekompansasyon, siroz ve HSK gelişim hızlarını düşürmüş hem de virüsün bulaşma hızını azaltmıştır. İnterferon tedavisi ile ilişkili yan etkiler, lamivudin ve telbivudin ile ilişkili direnç sorunları, tedavinin uzun süreli ve sürdürülebilir viral baskılama hedeflerini zorlamıştır. Ancak ETV ve TDF ile hem interferon ile görülen yan etkiler görülmemiş, hem de lamivudin ve telbivudin tedavisinde ortaya çıkan antiviral direnç sorunu ortadan kalkmıştır.

Çalışmamızda İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatit Kliniği'nde en az 2 yıldır tenofovir ve entekavir tedavisi alan kronik hepatit B olgularından hastalar alınarak retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Entekavir ve tenofovir grupları, tedavi sırasında yapılan tetkikler ile değerlendirilerek, HBV DNA saptanamayacak

düzeye inme - negatifleşme süre (ay) ortalaması, 6-12-24. aylara göre HBV DNA düzeyleri, ALT normalleşme süre (ay) ortalaması, 3-6-12-24. aylara göre ALT düzeyleri, tedavi başlangıç ve tedavi sonu AST, kreatinin ve trombosit değerleri, HBsAg kaybı, Anti-HBs oluşumu, HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda serokonversiyon gelişimi ve gelişme zamanı ortalaması, anti HBe oluşumu, HSK gelişimi, klinik yan etki gelişimi ve gelişim zamanları açısından karşılaştırılmıştır.

Hastaların epidemiyolojik verileri incelendiğinde; çoğunluğunun (%66,5) erkek cinsiyette oldukları görülmüştü. Yaş ortalaması 43,35 (±13,02) iken medyan yaş 44 idi. Sun ve arkadaşlarının Şangay-Çin'de Ocak 2011-Aralık 2016 arasında 6688 KHB olgusu ile yaptıkları çalışmada da erkek cinsiyet oranının %66,1 ve ortalama yaşın da 43,2 (±14,6) olduğu (250), ülkemizde de Kayaaslan ve arkadaşlarının 6 farklı merkezdeki 252 KHB olgusu ile yaptıkları çalışmada da erkek cinsiyet oranının %66, ortanca yaşın da 43 olduğu belirlendi. (251). Yapılan bu çalışmalar ile çalışmamızdaki yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımının benzer olduğu görülmüştür.

ALT değeri normalin üst sınırından bir veya iki kat daha yüksek olan hastalarda, ALT değeri normalin üst sınırına yakın veya üst sınırının yarısının altında seyreden hastalara göre daha fazla siroz ve HSK gelişim riski görülmektedir (252,253). Bu çalışmada, tedavi başında normalin üzerinde olan ortalama ALT değerlerinin (TDF alanlarda 67 IU/l, ETV alanlarda 70 IU/l) ve ortalama AST değerlerinin (her iki ilacı alanlarda da 49 IU/l) tedavinin 3. ayı ile birlikte normal değerlere indiği, biyokimyasal yanıt sağlandığı görülmüştür. Bu yanıt, tedavinin devamı sırasında korunmuştur.

Kronik hepatit B tedavisinin amacı, HBV-DNA supresyonu sağlanarak, HBV-DNA'nın ölçülemez düzeyde tutulması ve mümkünse

HBsAg kaybı ve serokonversiyonunun da sağlanmasıdır. Böylece kronik hepatit B'ye bağlı gelişebilecek siroz ve HSK gibi komplikasyonların gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır (254,255). Mevcut kohorttaki TDF ve ETV alan hastaların tedavi öncesinde 6 log-kopya olan viral yükleri, tedavi ile 6. ayda belirgin düşüş göstermiş ve bu düşüş, 1. yıl ve 2. yılda da devam etmiştir. TDF ile ortalama 9 ayda, ETV ile 6 ayda HBV-DNA negatifliği elde edilmiştir. Bu sonuçlar, hem TDF'nin hem de ETV'nin hızlı, etkili ve sürdürülebilir bir viral sağlandığını göstermektedir.

Günümüzde KHB tedavisinde, nükleoz(t)id analogları ve interferonlar kullanılmaktadır. Nükleoz(t)id analogları içerisinde, tenofovir ve entekavir, yüksek genetik bariyerleri ile düşük direnç oranları olması ve güçlü viral süpresif etkileri nedeniyle, tedavide ilk tercih edilen ilaçlardır (256-258).

KHB tanılı hastaların tedavi sürecindeki takiplerinde, geçmiş dönemlerde oldukça sık karşılaşılan antivirallere karşı direnç, günümüzde entekavir, TDF ve TAF kullanımı ile oldukça azalmıştır. Park JW. ve arkadaşlarının, Ocak 2011-Aralık 2014 yılları arasında, Kore'deki 4 tane 3. Basamak üniversite hastanesinde, tedavilerinde ETV ve TDF kullanılan, en az 12 ay takipli 345 KHB hastası ile yaptıkları çalışmada; entekavir kullanan 200 hastanın, moleküler yöntemlerle kanıtlanmış entekavir direnci 2 (%1) olguda tespit edilmiştir (259). Tenney JD. ve arkadaşlarının İngiltere Wallingford Bristol - Myers Squibb Farmasötik Araştırma Enstitüsü'nde, tedavilerinde entekavir kullanılan, 663 KHB hastası ile yaptıkları çalışmanın 5. yıl sonu tedavi değerlendirmelerinde; %0,8 oranında virolojik kaçış, %1,2 oranında da direnç tespit edilmiştir (260). Bizim çalışmamızda ise entekavir tedavisi alan hiçbir hastada direnç gelişimi saptanmadı. Ancak hastaların hiçbirine moleküler yöntemlerle direnç analizi yapılmadı. Dolayısıyla moleküler düzeyde saptanabilecek bir direnç söz konusu ise de

çalışmamızda moleküler yöntemler kullanılmadığından bu saptanmadı. Ayrıca Tenney DJ. ve arkadaşlarının lamivudin direnç mutasyonu olan hastaların entekavir tedavisi ile takip edildiği çalışmada 4. yılın sonundaki entekavir direnç oranı %39 olarak görülmüş (226) ve Dr. Özdemir'in İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda en az 3 yıl takipli, 200 KHB hastası ile yaptığı tez çalışmasında entekavire karşı direnç görülen 2 olgunun önceden lamivudin tedavisi aldığı görülmüştür. (261**)** Bizim çalışmamızda KHB hastalarında kullanılan ilk ilaç entekavir ya da tenofovir olduğundan entekavire karşı direnç oluşmaması beklenen bir sonuçtur.

Günümüzde TDF'ye karşı direnç gelişmediği kabul edilmektedir. Sadece Sheldon J. Ve arkadaşlarının İspanya, Madrid Carlos Ill Hastanesinde, TDF tedavisi alan, en az 12 ay takipli HIV ile koenfekte 43 KHB hastası ile yaptıkları çalışmada; bu 43 hastanın tedavi öncesinde ve tedavi sırasında HBV-DNA polimeraz genlerine sekans analizi yapılmış ve 12 aydan uzun süredir TDF tedavisi almasına rağmen saptanabilir viral yükü olan 2 hastada HBV-DNA polimerazın katalitik bölgesinin distal ucunda in vitro TDF duyarlılığını azaltan bir mutasyon olduğu tespit edilmiştir (233). Yapılan başka hiçbir çalışmada tenofovir direncini destekleyen bir bulgu olmamıştır. Park JW. ve arkadaşlarının, Ocak 2011-Aralık 2014 yılları arasında, Kore'deki 4 tane 3. Basamak üniversite hastanesinde, tedavilerinde ETV ve TDF kullanılan, en az 12 ay takipli 345 KHB hastası ile yaptıkları çalışmada; tenofovir kullanan 145 hastanın, moleküler yöntemlerle kanıtlanmış tenofovir direncinin olmadığı (259), Marcellin P. ve arkadaşlarının tenofovir kullanan 641 KHB hastası ile çok merkezli yaptıkları çalışmanın 8. yıl sonu tedavi değerlendirmelerinde tenofovir direncinin görülmediği (262), Heatcote EJ ve arkadaşlarının tenofovir kullanan KHB

hastaları ile çok merkezli yaptıkları çalışmanın 3. yıl sonu tedavi değerlendirmelerinde tenofovir direncinin görülmediği (263), ve yine Buti M. Ve arkadaşlarının tenofovir kullanan KHB hastaları ile çok merkezli yaptıkları çalışmanın 7. yıl sonu tedavi değerlendirmelerinde de tenofovir direncinin görülmediği tespit edilmiştir (234). Bizim çalışmamız da dünyadaki literatür çalışmaları ile paralellik göstererek tenofovir tedavisi alan hiçbir hastada direnç gelişmediği görülmüştür.

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinin hedeflerinden biri, serolojik yanıt (HBeAg pozitif hastalarda, "HBeAg kaybı" ve "anti-HBe oluşumu" ile birlikte "HBsAg'nin kaybı" ve "anti-HBs oluşumu") elde etmektir. Interferon tedavisi ile daha yüksek oranda elde edilen bu yanıt, nüklez(t)id analogları ile daha seyrek görülmektedir. Bu çalışmada yaklaşık 2 yıllık bir tedavi altında, TDF verilen 16 HBeAg-pozitif hastanın 14'ünde ve ETV verilen 8 hastanın tamamında HBeAg negatifliği sağlanmıştır. Anti-HBe oluşumu ise TDF alan bu 14 hastanın 12'sinde ve ETV alan 8 hastanın 4'ünde gerçekleşmiştir. TDF ve ETV, HBeAg kaybı ve anti-HBe oluşumu açısından etkili bir serolojik yanıt sağlamıştır. HBsAg kaybı ise ortalama 93 aylık bir tedavi ile TDF alan 4 hastada, ETV alan 1 hastada ve ETV→TDF alan 1 hastada sağlanmıştır (6/182, %3,3). HBV, konak genomuna entegre olduğundan ve cccDNA olarak hepatositlerde çok uzun süre kalabildiğinden, virüsün konaktan (kendiliğinden ya da tedavi ile) uzaklaştırılması (kür) mümkün gözükmemektedir (264). Buna karşılık, antiviral tedavinin amacı, "kür" sağlamak olmasa da HBV-DNA negatifliği ve HBsAg'nin kaybolmasını sağlamaktır. Bu durum, "fonksiyonel kür" olarak adlandırılır. (265). Hastalarımızın 6'sında, TDF ve ETV ile fonksiyonel kür sağlanmıştır. Bu hastaların 2'sinde anti-HBs oluştuğu da gözlenmiştir.

TDF ve ETV ile sirozun ve HSK gelişmesinin azaldığı gösterilmiştir (266). Özellikle HSK gelişiminin önlenmesi açısından TDF, ETV'den daha etkili gibi gözükmektedir. (267-269). Mevcut çalışma dizaynı ve gücü, bu etkileri gösterecek ve karşılaştıracak nitelikte değildir. Ancak çalışmada 32 (%17) sirotik hasta mevcuttur ve tedavi ile trombosit sayıları hem TDF hem de ETV tedavileri ile anlamlı derecede yükselmiştir. Bu sonuç, siroz bulgularının tedavi ile gerilediğinin dolaylı bir bulgusu olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda TDV ve ETV tedavisi alan olguların %85'inin HAV (+), %15'inin ise HAV (-) olduğu görülmüştür. HAV enfeksiyonu ülkemizde sıklıkla çocuk yaşlarda geçirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, kronik HBV enfeksiyonu geçiren hastalarda HAV süperenfeksiyonu gelişmesi halinde izole akut HAV enfeksiyonlu hastalara kıyasla morbidite ve mortaliteninin arttığı desteklenmektedir (270-272). Dolayısıyla HBV ile enfekte erişkin hastaların, HAV serolojisi açısından taranması ve seronegatif bulunan hastaların da aşılanması önerilmektedir (273).

Nükleoz(t)id analogları, yan etkilerinin az olması ve bu nedenle uzun süreli kullanıma uygun olmaları yönüyle interferondan ayrışmaktadır. Ancak TDF tedavisinin uzun süreli kullanımı, renal yan etkiler ve osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, ETV kullanan sirotik hastalarda laktik asidoz bildirilmiştir (274). Çalışmamızda yer alan, sirotik olan ve olmayan hasta grubunda ETV kullanımı ile laktik asidoz gelişmemiştir. Ancak TDF kullanan 7 hastada osteoporoz gelişmiştir. ETV kullanan 50 hastanın ise hiçbirinde osteoporoz gelişmemiştir. Hastaların ortalama kreatinin düzeyi, TDF kullanımı ile hafif, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Bu bulgular, TDF'nin renal yan etkisini ve osteoporoz artırma riskini doğrulamıştır. TDF'nin biyokimyasal, virolojik ve serolojik yanıt elde

etmedeki avantajları yanında bu yan etki dezavantajlarının gidermek, TAF kullanımı ile mümkün olabilir. TDF'den çok daha tenofovir içeren TAF'ın, TDF kadar etkili olduğu ve bu yan etkilere daha az eşlik ettiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (239,275-278).

6. SONUÇ

HBV enfeksiyonu, özellikle yüksek endemik ülkeleri etkilemekle birlikte, tüm dünyada halk sağlığını tehdit etmektedir. Akut HBV enfeksiyonu yanında kronik HBV enfeksiyonu ve komplikasyonları (dekompansasyon, siroz, HSK) önemli morbiditeye ve mortaliyete sahiptir. Kronik HBV tedavisinden nükleoz(t)id analogları, özellikle TDF ve ETV, etkililik ve güvenlik açısından, uzun süreli kullanıma uygun gözükmektedir.

İki yıl ve daha uzun süreli TDF ve ETV kullanan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, etkinlik ve güvenlik, gerçek yaşam ölçeğinde değerlendirilmiştir. Üçte ikisi erkek olan 182 hasta, TDF (n=125), TDF→ETV (n=7), ETV (n=43) ve ETV→TDF (n=7) ile tedavi edilmiştir. Tedavi başlamadan önceki parametreler (yaş, cinsiyet, albümin, bilirubin ve protrombin zamanı değerleri) birbirine benzer bulunmuştur. Tedavi ile her iki tedavi ile de biyokimyasal yanıt (ALT normalleşmesi) ve virolojik yanıt (HBV-DNA'nın negatifleşmesi) elde edilmiştir. HBeAg-pozitif hastalarda hem TDF ile (16 hastanın 14'ünde) hem de ETV ile (8 hastanın tamamında), HBeAg negatifliği sağlanmış, sırası ile 12 ve 4 hastada da anti-HBe oluştuğu gözlenmiştir. HBsAg kaybı ise 6 hastada gözlenmiştir. TDF tedavisi ile ortalama kreatinin düzeylerinde artış gözlenmiş ve 7 hastada osteoporoz gelişmiştir.

TDF ve ETV, kronik HBV tedavisinde sürdürülebilir viral baskılanma sağlamış ve hastalığın komplikasyonlarının ortaya çıkma riskini azaltmıştır. TDF ile ortaya çıkan renal yan etki ve artmış osteoporoz riski, TAF kullanımı ile giderilebilir. Uzun süreli takip içeren bu gerçek yaşam verisi çalışması, kronik HBV hastalarının çeşitli klinik ve laboratuvar yönleriyle izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. Journal of hepatology. 2003;39:50-8.

2. Pahsa A. Yeni Hepatit Virusleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editorler). Viral Hepatit 2005 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası, 2005: 22-42.

3. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006;354(17):1863.

4. Ustaçelebi Ş. Ergünay K. Hepatit B virüsünün moleküler virolojisi. Viral Hepatit. 2007;200.

5. Lee WM. Hepatitis B virus infection. New England journal of medicine. 1997;337(24):1733-45.

6. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology. 2009; 49(S5): p. 13–21.

7. Lampertico P., et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2017; 67(2): p. 370-398.

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

9. Choi MS, Yoo BC. Management of Chronic Hepatitis B with Nucleoside or Nucleotide Analogues: A Reviev of Current Guidelines. Gut and Liver 2010;1:15-24.

10. World Health Organization. Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: Mar-15; 2015.

11. Akhan S., et al. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi. 2014; 27(1): p. 2-18.

12. Ozacar T. Hepatit B Virusu, in İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı, A.W. Topçu, G. Soyletir, M. Doğanay, Editors. 2008: p. 1882-1905.

13. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca US, et al., editors. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. Hepatology; 2010: wiley-blackwell commerce place, 350 main st, malden 02148 ma usa.

14. Türkiye Hepatit B Yol Haritası Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Yayını 2012, 1-38.

15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infektion. J. Hepatology 2012: 57; 167-188.

16. Ağca H. Hepatit B virüs Serolojisi. Edt; Altındiş M, Tabak F; Hepatit Mikrobiyolojisi, İstanbul Tıp Kitabevi 2015; 76-82.

17. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004;11(2):97–107.

18. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370–398.

19. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–185.

20. Dünya Sağlık Örgütü, Küresel Hepatit B Raporu 2017. https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/ Erişim tarihi: 02.04.2020

21. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. Virol J 2013;10:239.

22. International Working Party. Terminology of Chronic Hepatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 181-9.

23. Kurt H. Hepatit B Virus İnfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003. l.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129-134.

24. Thio C.L. and C. Hawkins. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition, Eighth Edition. 2015. p. 1815-1839.

25. Pawlotsky J-M. Chronic Viral and Autoimmune Hepatitis Goldman-Cecil Medicine, Twenty-Fifth Edition. 2015. p. 1000-1006.

26. Mahoney Fj. Updale on diagnosis, management and prevention of hepatitis Bvirus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351-66.

27. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 3 rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204-31 57.

28. Ozacar T., Sayıner A. Hepatit B Virusu, in Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 4. Baskı, A.W. Topcu, G. Soyletir, and M. Doganay, Editors. 2017. p. 1670-1686.

29. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003;125(6):1714–22.

30. Kao J-H., Chen D-S. Global control of hepatitis B virus infection. The Lancet Infectious Diseases. 2002. 2(7): p. 395-403.

31. Kıyan M. Hepatit B Virusu. Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı. İstanbul: Karakter color AŞ. 2003: 86-120.

32. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000- Summary of a workshop. Gastroenterology, 2001;120: 1828-1853.

33. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, et al. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. Tohoku J Exp Med 2006;210:67-78.

34. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M (Eds) İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700.

35. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Pields BN, Knipe DM (Eds.}. Fundamenial Virology. 2 nd ed. New York, Ravent Press Lığ, 1991: 989-1021.

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

37. Ganem D., Schneider RJ. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. Fields Virology. 2001; 2: p. 2923-2969.

38. Ganem D., Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. New England Journal of Medicine. 2004; 350(11): p. 1118-1129.

39. Trépo C., et al. Hepatitis B virus infection. The Lancet. 2014; 384(9959): p. 2053-2063.

40. Akarca U. S. Hepatit B virusu mutasyonları. Viral Hepatit Slayt Seti. http://www.vhsd.org/slayt_seti/hepatit_b.htm Erişim tarihi: 02.04.2020.

41. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: Current epidemiology in the Americas and implications for management. J Viral Hepatol 2006;13:787–7.

42. Wei Y, Tiollais PK. Molecular biology of hepatitis B virus. Clin Liver Dis 1999;3:189–219.

43. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill Am, et al. Viral Dynamics in hepatitis B virüs infection. Proc Natl Acad Sci USA 93:4398,1996.

44. Birengel S. Tekeli E., Kronik Hepatit B' de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Ozellikler, Tanımlamalar. Koksal İ, Leblebicioğlu H.(Ed'ler) Kronik hepatitlerin tedavisinde guncel yaklaşımlar (s.11-22). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007.

45. İnan N., Tabak F. Hepatitis B virus: Biology and life cycle. 2015; 21(1): p.1-7.

46. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann H, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology. 2003;124(1):105-17.

47. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2010;52(3):886-93.49-82.

48. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management: Elsevier Health Sciences; 2015.

49. Bissel D. Hepatic fibrosis and cirrhosis. Hepatology: a textbook of liver disease. 1996;196:506-25.)---(Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. World Journal of Gastroenterology. 2014; 20(18): p. 5427-5434.

50. Bozdayı A, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz A, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. Archives of virology. 2004;149(11):2115-29.

51. Arikan A., Sanlidag T. Hepatit B Virusunun Moleküler Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi. 2016; 29(2): p. 56-59.

52. Leblebicioglu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. Clin Microbiol Infect. 2004; 10: 537-41.

53. Özdemir FT, Duman D, Ertem D, ve ark. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. The Turkish Journal of Gastroenterology 2005;4:183-187.

54. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. Gastroenterology 2003;125(2):444–45.

55. Chan HL, Hui AY, Wong ML, et al. Genotype C hepatitis B infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. Gut 2004;53:1494–1498.

56. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology 2002;122:1756–1762.

57. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. World J Gastroenterol 2007; 13: 14-21.

58. Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. Vaccine 2005; 23: 2409-23.

59. Arslan U, Tuncer İ, Fındık D ve ark. HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif kronik hepatit B olgularında prekor/Kor bölge mutasyonlarının ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi. İnfek Derg 2008; 22: 123-29.

60. Özacar T. Hepatit B virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1882-901.)

61. Gupta S, Altice FL. Hepatitis B Virus Infection in US Correctional Facilities: A Review of Diagnosis, Management, and Public Health Implications Journal of Urban Health 2009;2:263-279.

62. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit 2007. 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 96-107.

63. Thomas HC, Carman WF. Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. Gastroenterol Clin North Am. 1994; 23(3):499-514.

64. Bertoletti A, Sette A, Chisari FV, Penna A, Levrero M, De Carli M, Fiaccadori F, Ferrari C. Natural variants of cytotoxic epitopes are T cell receptor antogonists for cytotoxic T cells. Nature. 1994; 369(6479):407-10.

65. Specialist Panel on Chronic Hepatitis B in the Middle East. A review of chronichepatitis B epidemiology and management issues in selected countries in the Middle East. Journal of Viral Hepatitis 2012;19: 9–22 37.

66. WHO.HepatitisB.Factsheet204.2015.www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en.

67. Badur S, Akgün A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. J Clin Virol 2001; 21: 229–37.

68. But DYK, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis related hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2008; 14: 1652-6.7

69. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, 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. Lancet 2012; 380:2095-128.

70. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carsinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology 1995; 21: 77-82.

71. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y. Sağlıker, Çev. Ed.). İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 11(2) s; 172.

72. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (Eds.). Manual of Clinical Microbiology. 6. Ed., Washington DC: ASM Pres; 1995: 1035-1044.

73. Korkutan İ. (2006). Kronik hepatit B'li çocuklarda interlökin-1, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.

74. Qirbi N, Hall AJ. Epidemiology oh hepatitis B virus infection in the Middle East.East Mediterr Health J 2001;7:1034-1045.

75. Aksoy F. Karaciğerin Histolojisi. Patoloji Bülteni. 249: p. 153-155.

76. Moreira RK., Washigton K. Inflammatory and Infectious Diseases of the Liver, in Gastrointestinal and Liver Pathology, Second Edition. Christine A. Lacobuzio-Donahue EM, editor. 2012. p. 591-625.

77. European Centre for Disease prevention and Control (ECDC): Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010.

78. Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, et al. Prevalence of hepatitis B infection in the south eastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 15–19.

79. Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Derg. 2014;27(Suppl 1):2-18.

80. Saikia N, Talukdar R, Mazumder S, et al. Management patients with HbeAg negative hepatitis B. Postgrad Med J 2007;83:32–39.

81. Van Houdt R., et al. Unexpectedly high proportion of drug users and men having sex with men who develop chronic hepatitis B infection. Journal of Hepatology. 2012; 57(3): p. 529-33.

82. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi (Bir meta analiz) Kılıçturgay K.(Ed.). Viral Hepatit 98. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. Ankara 1998; 1-40.

83. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. Journal of Viral Hepatitis. 2004; 11(2): p. 97-107.

84. Kidd LK, Holmberg A, Blackberg J, et al. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. J Hosp Infect 2006; 64:352–357.

85. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. Journal of Hepatology. 2003; 39: p. 64-69.

86. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, (Ed.). Viral Hepatit 2003. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-134.

87. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1350-1370.

88. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.1.

89. Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. Journal of gastroenterology and hepatology. 2000; (s2): p. E11-E15.

90. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19(6): 610-619.

91. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yucel A, Tabak E (editorler). Gunumuzde virus hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: 21-30.

92. Mast EE, Alter MJ. Prevention of hepatitis B virus infection among health-care workers. In: Ellis RE, editor. Hepatitis B Vaccines in Clinical Practice. New York: Marcel Dekker 1993;295–307.

93. Gerberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. N Engl J Med 1995;332:444–451.

94. Saveci E. (2006). Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlıfosterk Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.)

95. Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatit B virus infection: Understanding its epidemiology, course and diagnosis, Cleveland Clinic Journal of Medicine 2008;12:881-889.

96. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison' s Prensiples of internal medicine 15 th ed. 2004:1721-1729.

97. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. New England Journal of Medicine. 2008; 359(14): p. 1486-500.

98. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.

99. Chisari FV., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. Annual Review of Immunology. 1995;13(1): p. 29-60.

100. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). Harrisons Principle of Internal Medicine. 13 th edition. New York: McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478.

101. Locarnini S, Lee JY. Hepatitis B virus: pathogenesis, viral intermediates and viral replication. Clin Liver Dis 2004; 8:301-20.

102. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbation and remissions in chronic HBV infection. Viral Hepatitis Rev 1997;3:143-15.

103. Ishak KG.Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. Am J Clin Pathol 2000;113:40-55.

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

105. Hadziyannis S, Gerber MA, Vissoulis C, Popper H. Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. Arch Pathol. 1973; 96: 327-30.

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

107. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. Liver International. 2009;29(s1):100-7.

108. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12(1):16-26.

109. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. Gastroenterology 1990;99:805–810.

110. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. Hepatology 1990; 12: 187-92.

111. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Ann Hepatol 2002; 1: 192-5.

112. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. Hepatology. 1998;28: 1390-7.

113. Kurt H. Hepatit B virus enfeksiyonu . Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatit 2003. Ankara, viral hepatitle savaşım derneği 2003; 129-34.

114. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. İnfectivity of blood from BCR-positive, HBsAg negative anti-HBs-pasitive cases of resolved hepatitis B infection Tranfusion 2001; 41: 329-32.

115. Değertekin B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics. 2010;3(1):45-52.

116. Villar LM., et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. World Journal of Virology. 2015; 4(4): p. 323.

117. EASL International consensus conference on hepatitis B. J Hepatol 2003; 39: 3-25.

118. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. Viral Hepatit. 2003;1:316-28.

119. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes asignificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. Hepatology 1998; 27: 209-12.

120. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitapevi Yayınları, 2002: 16-23.

121. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. Dig Dis Sci 1994; 39: 1281- 7.

122. Santantonio TA., Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. World Journal of Hepatology. 2014; 6(5): p. 284.

123. Croagh C, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. World J Gastroenterol. 2014;20(30):10395-404.

124. Kantarçeken B. Kronik hepatit B doğal seyir. In: Tabak F, Tosun S (eds). Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 1-23.

125. Valsamakis A. Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B. Clinical Microbiology Reviews 2007;20(3): 426-439.

126. George VP, Spilios M, Athanasios JA. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B virus infection. World journal of Gastroenterology 2008; 14(45): 6902–6910.

127. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Acute and chronic hepatitis B – Diagnostic tests. In Hepatology 2009; 113-8.

128. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection inadults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J. Gastroenterol. Hepatol 2000;15(Suppl.):E25–E30.

129. Akçam FZ., (2003). Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted, 12 (6), 211-214.

130. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virüs infection: an update for clinicians. Mayo Clin Proc 2007;82:967–97.

131. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. Gastroenterology 2003;125(2):444–451.

132. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003; 23: 47-58.

133. Huang MA, Lok AS. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. Clinics in liver disease. 2003;7(3):521-36.

134. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-539.

135. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. Semin Liver Dis 2005;25(suppl 1):3–8.

136. Andreani T. HBV-carriers: When is monitoring and surveillance sufficient? (point of view). Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 2011; 35: 813-18.

137. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversionin patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2002;35:1522–1527.

138. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. Journal of hepatology. 2007;47(6):760-7.

139. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. Gastroenterology. 2008;134(5):1376-84.

140. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B natural history and treatment. Semin Liver Dis 2006; 26: 130–41.

141. Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 569-74.

142. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. J Viral Hepat J 2001;8: 311-32.

143. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. Hepatology, 2001; 34: 617-624.

144. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAgnegative chronic hepatitis B. Semin Liver Dis. 2003; 23: 81-88.

145. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: Clinically significant or purely "occult"? Hepatology 2001;34:194–203.

146. Chemin I, Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections. J Clin Virol 2005; 34(Suppl. 1):S15–S21.) Gregorek H, Dzierzanowska-Fangrat K, Woynarowski M, et al. Persistence of HBV-DNA in children with chronic hepatitis B who seroconverted to anti-HBs antibodies after interferon-alpha therapy: Correlation with specific IgG subclass responses to HBsAg. J Hepatol 2005;42:486–490.

147. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. HepatologyN2004; 40:1072–1077.

148. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. J Hepatol 2005;42:480–485.

149. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis 2002;2:479–486.

150. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. N Engl J Med 1999; 341: 22-6.

151. Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. J Hepatol 2013; 59: 696-700.

152. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology 2000; 31:488– 495.

153. Mason AL, Xu L, Guo L, et al. Molecular basis for persistent hepatitis B virüs infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. Hepatology 1998;27:1736–1742.

154. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2007; 46: 160-70.

155. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005; 16(2): 65-72.

156. Piccini J, Nilsson KR. The Johns Hopkins Hospital: The Osler Medical Handbook. Second Edition, 2006:1005-1032.

157. Servos JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. Infect Dis Clin N Am 2006;20:47-61.

158. Buster EH, Van Erpecum KJ, Schalm SW, et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines. The journal of Medicine 2008;7:292-306.

159. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63(1):261-83.

160. Serter D. Hepatit Virusu ve Viral Hepatitler. Serter D (editor).Virus riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: 175-206.

161. Lee JM., Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. World Journal of Gastroenterology. 2011; 17(3): p. 283-289.

162. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. J Hepat 2006; 44: 71-6.

163. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit on tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. Viral Hepatit Dergisi 1998; (1): 56-58.

164. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an Update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(8): 936-62.

165. Vivekanandan P., Singh OV. Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2010; 10(7): p. 921-935.

166. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981;1(5):431-5.

167. Standish R, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, Dhillon A. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. Gut. 2006;55(4):569-78.

168. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. Journal of hepatology. 1991;13(3):372-4.53.)---(Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. World journal of gastroenterology. 2006;12(23):3682.

169. Hepatit Tkv, Rehberi Tvt, 2015.

170. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology. 2008;5(2):95-106.

171. Pinzani M. Noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis: a window open on the future? Hepatology. 2011;54(4):1476-7.

172. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. The American journal of gastroenterology. 2002;97(10):2614-8.

173. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? Annals of Internal Medicine. 1993;118(2):150-3.

174. Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2011;25(2):291-303.

175. Chi H, Verveer C, Hansen B, Zondervan P, Janssen H, de Knegt R. 1050 Exclusion of the percutaneus liver biopsy from the management of chronic hepatits B and C patients: Are essential secondary diagnoses being missed? Journal of hepatology. 2012;56:S411-S2.

176. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? Gut. 2010;59(7):861-6.

177. Giada S. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. World journal of gastroenterology. 2009(18):2190.

178. Fallatah HI. Noninvasive biomarkers of liver fibrosis: an overview. Advances in Hepatology. 2014;2014.

179. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004; 351:1521–1531.

180. Liaw YF, Kajo JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ et al. Asian-Pacific concensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update, Hepatology International 2012; 6(3):531-561.

181. Norah A. Terrault, Natalie H. Bzowej, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, and M. Hassan Murad. Chronic Hepatitis B: AASLD Practice Guidelines Hepatology 2016; 1-23.

182. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virüs genotypes in the United States: results of a nationwide study. Gastroenterology. 2003; 125: 444-451.

183. Chan HL, Hui AY, Wong ML, at al. Gnotype C hepatitis B virus infection is associadet with an increased risk of hepatocellular carcinoma. Gut. 2004; 53: 1494-1498.

184. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alfa-2b for HBeAg pozitive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 297-303.

185. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combinatıon with lamivudine for HBeAg pozitive chronin hepatitis B: a randomised trial. Lancet. 2005; 365: 123-129.

186. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018; 67:1560.

187. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. Gastroenterology 2007; 132(4): 1574-85.

188. Di Bisceglie A, Lai CL, Gane E, et al. Telbivudine GLOBE trial: Maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside treated hepatitis B patients. Hepatology 2006;44(Suppl.1):230A-1A.

189. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013;59:814–29.

190. 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: 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1–98.

191. Köksal İ. Kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı. In: Tabak F, Tosun S (eds). Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 247-53.

192. Yenice N, Mehtap Ö, Arıcan N, Gökden Y. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006; 5: 31-5.

193. Yamazhan T. Kronik hepatit B tedavisinde güncel durum. Ankem Derg 2011; 25: 234-7.

194. O'Brien C, Moonka D, Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S. Viral Hepatitis – Diagnosis, Therapy, and Prevention. New Jersey: Humana Press, 1999;251.

195. Viral Hepatit B Tanı ve Tedavi Rehberi Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2011;158.

196. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al. International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. Gut 2000;46:562-568.

197. Jarvis B, Faulds D. Lamivudine: a review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. Drugs 1999; 58(1): 101-41.

198. Chien RN. On-treatment monitoring of chronic hepatitis B virus infection: An Asian–Pacific perspective. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2010;25:852–857.

199. Chien RN, Liaw YF. Nucleos(t)ide analogues for hepatitis B virus: Strategies for long-term success. Best Pract Res. Clin. Gastroenterology, 2008;22:1081–92.

200. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues Hepatol Int 2008;2:163–178.

201. Chan HL, Wang H, Niu J, et al. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: A double-blind, placebo-controlled trial. Antivir Ther. 2007;12(3):345–53.

202. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351(12):1206-17.

203. Hadziyannis AS, Mitsoula PV, Hadziyannis SJ. Prediction of long-term maintenance of virologic response during lamivudine treatment in HBeAgnegative chronic hepatitis B. Hepatology 2007;46(Suppl. 1):667A.

204. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: Response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. Intervirology 2005;48(6):341–9.

205. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: Adecision analysis model. Hepatology 2007;46(4):1049–56.

206. Li YH, He YF, Jiang WQ, et al. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. Cancer 2006;106(6):1320–5.

207. Pungpapong S, Kım W. R, Poterucha J. J. Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. Mayo Clin Proc. 2007;82: 967-975.

208. Genç HS. Kronik hepatit B hastalarında lamivudin ve adefovir dipivoksil tedavilerinin etkinlikleri ve güvenilirlikleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Samsun 2009.

209. İlter T. ve ark. Klinik gastroenteroloji ve atlas cilt 1, İzmir Güven Kitabevi, 2011; 946972, 1055-1058.

210. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2006;44(2):283-90.

211. Guan R., Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. International Journal of Hepatology. 2011; 2011.

212. Hepatit B'de KİK. genel tedavi yaklaşımı. Viral Hepatit. 2013:257-64.

213. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, N Engl J Med.2007;357(25):2576-88.

214. Hsu CW, Chao YC, Lee CM, Chang TT, Chen YC. Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at Week 24. BMC gastroenterology. 2012;12(1):1.

215. WuX, Cai S, Li Z, et al. Potencial effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis. Virol J. 2016;13:64. Published 2016 April 9.

216. Gane EJ, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2014 Jan;146(1):138-146.

217. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2007;357:2576-2588.

218. Wong GL Seto WK Wong VW Yuen MF Chan HL.Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(6):730-737.

219. Ambang T., et al. Clinicopathological features of telbivudine-associated myopathy. PloS One. 2016;11(9): e0162760.

220. Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Liver International. 2011;31(5):676-84.

221. Khungar V, Han SH: A Systematic Review of Side Effects of Nucleoside and Nucleotide Drugs Used for Treatment of Chronic Hepatitis B. Curr Hepatitis Rep 2010;9:75–90.

222. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2006;130(7):2039-49.

223. Chang TT, Gish RG, Man R, et al. A comparation of entecavir and lamivudine for HbeAg positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354(10):1001-10.

224. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus 1amivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354(10):1011-20.

225. S. James Matthews. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Clinical Therapeutics 2006;28:184-203.

226. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3498-3507.

227. Manne V, Gochanour E, Kowdley KV. Current perspectives into the evaluation and management of hepatitis B: a review. Hepatobiliary Surg Nutr. 2019;8(4):361-369.

228. Kayaaslan B., Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. World Journal of Hepatology. 2017; 9(5): p. 227-241.

229. Terrault NA., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016; 63(1): p. 261-283.

230. Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. Hepatology 2009;50: 661-662.

231. Fontana RJ. Side effects of long term oral antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology 2009;49:185-195.

232. Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. Future Virol 2003;3:207-220.

233. Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. Antivir Ther 2005;10:727-734.

234. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. Digestive diseases and sciences. 2015;60(5):1457-64.

235. Öncül O. Kronik Hepatit Tedavisinde Yan Etki Yönetimi. Edt; Güner R, Tabak F, Viral Hepatit 2018, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2018; 231-251.

236. Eroğlu C. Hepatit B Virüsünde Antiviral Direnç (Tanımlar, Mekanizmalar, Sıklık) Köksal G, Leblebicioğlu H (ed) Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Ankara, 2009;134-150.

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

238. Sauvage AS., et al. [Update in HIV therapy: tenofovir alafenamide]. Revue Medicale Suisse. 2016;12(527): p. 1367-1369.

239. Fong TL, Lee BT, Tien A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. J Viral Hepat. 2019 May;26(5):561-567.

240. Clinical Review Report: Tenofovir Alafenamide (Vemlidy): (Gilead Sciences Canada, Inc.): Indication: Treatment of chronic hepatitis B in adults with compensated liver disease [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Apr.

241. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5- year open-label follow-up study. The Lancet. 2013;381(9865):468-75.

242. Lok ASF. Hepatitis B virüs: Overview of management, Edt; Esteban R, Mitty J. https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management. Son erişim tarihi: 02.04.2020.

243. Balık İ., Kronik Viral Hepatitler, in Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 4. Baskı, A.W. Topcu, G. Soyletir, and M. Doganay, Editors. 2017. p. 1090-1099.

244. Sarin S., et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatology International. 2016; 10(1): p.1-98.

245. 3.Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, VHSD,2011,Ankara.

246. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. Journal of hepatology. 2006;44(3):593-606.

247. Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, Edgtton K, Zhuang H, Locarnini SA, et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. Virology. 2002;293(2):305-13.

248. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003; 362: 2089-94.

249. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. Clin Liver Dis 2007; 11: 761-95.

250. Sun Y, Zhang Y, Xu Y, et al. Real-world study on clinical outcomes of nucleos(t)ide analogues antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. Epidemiol Infect. 2019;147-193.

251. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, 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;42(1):40-47.

252. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. Gut 2005;54:1610-4.

253. Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B- new goals, new treatment. N Engl J Med 2008; 359(23): 2488-2491.

254. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, et al. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. Hepatology 2009;49:S72-84.

255. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65-73.

256. Wong VW-S, Sung JJ-Y. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: Are we doing any good to patients? Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009;64(2):223-6.

257. Gish RG. Hepatitis B treatment: Current best practices, avoiding resistance. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009; 76(3): 14-9.

258. Kim W, Benson JT, Hindman A. Decline in need for liver transplantation for end stage liver disease secondary to hepatitis B in the US. 58th Annual Meeting of the American Association fort h Study of Liver Diseases 2007; Abs:12.

259. Park JW, Kwak KM, Kim SE, at al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment- naive chronic hepatitis B patients. BMC Gastroenterol. 2017;17(1):39. Published 2017 Mar 9.

260. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology. 2009;49(5):1503-1514.

261. Özdemir YE. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların Uzun Dönem Takibi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, 2020.

262. Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, et al. Long-Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection Is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with No Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials. Hepatology. 2014;60:313A-317A.

263. Hetcote EJ, Marcellin P, Buti M, et. Al. Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2011;140:132-143.

264. Xia Y, Guo H. Hepatitis B Virus cccDNA: Formation, Regulation and Therapeutic Potential [published online ahead of print, 2020 May 22]. Antiviral Res. 2020;104824. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104824.

265. Lee HM, Banini BA. Updates on Chronic HBV: Current Challenges and Future Goals. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(2):271-291. doi:10.1007/s11938-019-00236-3.

266. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2017;42:168-175. doi:10.1016/j.intimp.2016.11.022.

267. Zhang Z, Zhou Y, Yang J, Hu K, Huang Y. The effectiveness of TDF versus ETV on incidence of HCC in CHB patients: a meta analysis. BMC Cancer. 2019;19(1):511. Published 2019 May 29.

268. Yip TC, Wong VW, Chan HL, Tse YK, Lui GC, Wong GL. Tenofovir Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma Than Entecavir in Patients With Chronic HBV Infection in China. Gastroenterology. 2020;158(1):215-225.e6.

269. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 11]. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;S1542-3565(20)30642-X. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.008.

270. Keeffe EB, is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver disease? Am J Gastroenterol 1995; 90: 201-205.

271. Reiss G, Keeffe EB. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol 2004; 19: 715-772.

272. Keeffe E. Hepatitis A in patients with chronic liver disease- severity of ilness and prevention with vaccination. J Viral Hepat 2000; 7:15-17.

273. Türkoğlu E, Demirtürk N. Hepatit B Virusu ile İnfekte Hastalarda Hepatit A Serolojisinin Araştırılması. Bakırköy Tıp Dergisi, Cilt 11, Sayı 3, 2015.

274. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(1):16-34. doi:10.1111/apt.13659.

275. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Biochem Pharmacol. 2016;119:1-7. doi:10.1016/j.bcp.2016.04.015.

276. Childs-Kean LM, Egelund EF, Jourjy J. Tenofovir Alafenamide for the Treatment of Chronic Hepatitis B Monoinfection. Pharmacotherapy. 2018;38(10):1051-1057. doi:10.1002/phar.2174.

277. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2018;68(4):672-681. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.039.

278. Seto WK, Asahina Y, Brown TT, et al. Improved Bone Safety of Tenofovir Alafenamide Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate Over 2 Years in Patients With Chronic HBV Infection [published online ahead of print, 2018 Jun 20]. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;S1542-3565(18)30633-5. doi:10.1016/j.cgh.2018.06.023.

İÜC Tarih ve Sayı: 05/12/2018-104440

BE6P00CJM

T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Doktora Öğrencisi
Araş.Gör.Dr.Melike Bilir
BALIKÇI'nın etik kurul kararı
A-03

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :26.10.2018 tarih, 23439131-604.01.02-82767 sayılı yazı

Anabilim Dalımız öğretim üyesi **Prof.Dr.Öner SÜZER**'in danışmanlığında **Doktora Öğrencisi Melike Bilir BALIKÇI'nın** yürütücülüğünde **"Kronik Hepatit B Hastalarında Tenofovir ve Entekavir Monoterapisinin Etkinlik ve Güvenlik Karşılaştırılması"** başlıklı (RETROSPEKTİF) Doktora Tezi hakkında ilgi yazımız ve ekleri 04 Aralık 2018 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK
Bölüm Başkanı V.

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak İçin:http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE6P00CJM

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

u belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- Adı-Soyadı: Melike Bilir Balıkçı
- Doğum yeri ve tarihi: İstanbul, 1989
- Uyruğu: T.C.
- Medeni durumu: Evli
- Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi:

- İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Doktora Programı- 2013-2020
- İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü Tıp Bilimleri Doktora Programı- 2013-2019
- İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi-2007-2013

III – Doktora Tezi:

- Bilir Balıkçı M. Tıbbi Uygulama Hatası İddialarında Ölümle Sonuçlanan ve Sonuçlanmayan Olguların Karşılaştırılması. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp Ve Adli Bilimler Enstitüsü, İstanbul, 2019.

IV - Ünvanları: Dr. (MD-PhD)

V - Mesleki Deneyimi:

- İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü Tıp Bilimleri Araştırma Görevlisi 2014-2020

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- Karadayi B., Bilir M., Öner D., Buldu M., Çakir İ., Çetin G., "Parke Üzerindeki Kılların Tespitinde ForenscopeMultispectral® Görüntüleme Sistemi'nin Değerlendirilmesi", 13. Adli Bilimler Kongresi, Muğla, Türkiye, 27-30 Eylül 2017, ss.1-1

- Bilir M., Çetin G., "Ekip Halinde Yürütülen Tıbbi Uygulamalarda Sorumluluğun Belirlenmesinde Güven İlkesi", 14. Adli Bilimler Kongresi, İzmir, Türkiye, 11-14 Mayıs 2017, ss.1-1

- Buldu M., Bilir M., Öner D., Karadayi B., Çakir İ., Çetin G., et al., "Forensic Toxicology in Turkey", European Academy of Forensic Science, Prag, Çek Cum., 6-11 Eylül 2015, pp.1-1

- Karadayi B., Öner D., Bilir M., Buldu M., Çakir İ., Çetin G., "Identifying and Viewing Hair on Parquet Flooring", European Academy of Forensic Science, Prag, Çek Cum., 6-11 Eylül 2015, pp.1-1

- Bilir M., Çetin G., "Organization of Forensic Sciences And Expertness in Turkey", Balkan Academy of Forensıc Science, Alexandroupoli, Yunanistan, 18-21 Haziran 2014, pp.1-1

VII- Bilimsel Etkinlikleri

- Project-System Of Complex Analyses New Methods, Instrumentation and Ideas For Analysis and Microscopy in Forensic Science, Çek Cumhuriyeti/Prag, Kasım 2019
- 14. Adli Bilimler Kongresi, İzmir, Mayıs 2017
- 13. Adli Bilimler Kongresi, Muğla, Nisan 2016
- 17. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Antalya, Ekim 2015
- European Academy Of Forensic Science, Çek Cumhuriyeti/Prag,Eylül 2015
- European Respiratory Society, Amsterdam, Eylül 2015
- Balkan Academy Of Forensıc Science, Alexandroupoli, Haziran 2014

VIII- Katıldığı Seminerler ve Kurslar

- İleri Düzey Adli Belge İnceleme Eğitimi, İstanbul, 29 Eylül - 01 Ekim 2017
- Temel Düzey Adli Belge İnceleme Eğitimi-II, İzmir, 09-10 Mayıs 2017
- Temel Düzey Adli Belge İnceleme Eğitimi-I, , Muğla, 27-28 Nisan 2016
- Proje Yazma ve Yürütme Eğitimi-İSTKA-2014

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TENOFOVİR VE ENTEKAVİR MONOTERAPİSİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİK KARŞILAŞTIRILMASI

Yazar Melike Bilir Balikçi

Gönderim Tarihi: 29-Haz-2020 09:41AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1351215700
Dosya adı: P_S_N_N_ETK_NL_K_VE_G_VENL_K_KAR_ILA_TIRILMASI-d_n_t_r_ld_1.pdf (1.43M)
Kelime sayısı: 16291
Karakter sayısı: 106256

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TENOFOVİR VE ENTEKAVİR MONOTERAPİSİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİK KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%3	%2	%0	%2
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	openaccess.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
2	www.mikrobiyolbul.org İnternet Kaynağı	<%1
3	maylaabroad.com İnternet Kaynağı	<%1
4	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
6	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<%1
8	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1