

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2010-2020 Yılları Arasında Başvuran Kronik Hepatit B Tanısı ile Tedavi Alan Hastaların Tedavi Etkinliği ve Yan Etkileri Bakımından Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Who Applied to Gaziantep University Faculty of Medicine Hospital Between 2010-2020 and Received Treatment with a Diagnosis of Chronic Hepatitis B, in Terms of Treatment Efficacy and Side Effects

Kübra KOÇAK¹, Murat Taner GÜLŞEN², Mustafa NAMIDURU³

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık problemlerinden biridir. Çalışmamızda hastanemize 2010-2020 yılları arasında başvuran ve kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan hastaların tedavi yanıtlarını virolojik, serolojik, biyokimyasal tedavi yanıtlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza kronik hepatit B tanısı ile takip edilen 412 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, karaciğer biyopsisinde fibrozis ve histolojik aktivite indeksi (HAI) sonuçları, uygulanan antiviral tedavi türü, tedavi öncesi ve tedavinin 6. 12. ve 24. aylarındaki laboratuvar sonuçları hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi.

Bulgular: Toplam 412 hastanın 236'sı erkek (%57,28), 176'sının kadın (%42,72) olduğu tespit edildi ve hastaların yaş ortalaması 44,04±12,49 idi. Ortalama fibrozis skoru 2,68±0,93, ortalama HAI 5,09±2,16 olarak tespit edildi. Tedavi öncesi 316 (%77,1) hastada HBeAg negatif, 94 (%22,9) hastada ise pozitif saptandı. HBeAg pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında HBV DNA, ALT, AST değerleri ve HAI skorları HBeAg pozitif hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. AFP ve INR değerleri ile fibrozis skorları arasında anlamlı bir fark yoktu. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve Entecavir (ETV) etkinlik ve yan etki bakımından karşılaştırıldığında; viral süpresyon, erken dönemde TDF grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. ALT normalizasyonu ise 6. ve 12. aylarda ETV grubunda anlamlı olarak daha fazla iken, 24. ayda her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastalar kreatinin değişimi konusunda karşılaştırıldığında ise 6. ayda her iki grup arasında bir fark saptanmazken, 12. ve 24. aylarda TDF grubunda ETV grubuna göre anlamlı bir artış görülmüştür (12. ve 24. aylar sırasıyla; p=0,001, p=0,001).

Sonuç: Sonuç olarak hızlı virolojik yanıt istenen hastalarda TDF tedavisi en etkin tedavi olarak dikkat çekmekteyken, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise mümkün olduğu kadar alternatif tedavilerin tercih edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ALT, Entecavir, HBeAg, Kronik Hepatit B, Tedavi, Tenofovir Disoproksil Fumarat

Abstract

Objective: Chronic hepatitis B infection is one of the important health problems in our country as well as all over the world. In our retrospective study, we aimed to investigate the treatment responses of patients who applied to our hospital between 2010-2020 and received treatment for chronic hepatitis B infection in terms of virological, serological, biochemical.

Material and Methods: Our study included 412 patients who were followed up with the diagnosis of chronic hepatitis B. Gender, age, biopsy results, type of antiviral treatment administered, laboratory results before treatment and at the 6th, 12th and 24th months of treatment were recorded via the hospital automation system.

Results: Total of the 412 patients, 236 (57.28%) were male, 176 (42.72%) were female, and the mean age of the patients was 44.04±12.49. The mean fibrosis score of the patients was 2.68±0.93, and the mean histological activity index (HAI) was 5.09±2.16. It was found that 316 (77.1%) patients were negative for HBeAg and 94 (22.9%) patients were positive before treatment. Viral suppression was significantly greater in the early tenofovir disoproxil fumarate (TDF) group. In addition, the creatinine levels of the patients who received tenofovir treatment were found to be significantly higher at the 12th and 24th months compared to the Entecavir (ETV) group. When the patients were compared regarding creatinine change, no difference was detected between the two groups at the 6th month, while a significant increase was observed in the TDF group compared to the ETV group at the 12th and 24th months (12th and 24th months, respectively; p=0.001, p=0.001).

Conclusion: As a result, while TDF treatment is the most effective treatment in patients with rapid virology response, alternative treatments should be preferred as much as possible in patients with impaired renal function.

Keywords: ALT, Chronic Hepatitis B, Entecavir, HBeAg, Tenofovir Disoproxil Fumarate, Treatment

Yazışma Adresi: Kübra KOÇAK, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Telefon: +90 543 331 67 51 **e-mail:** kubrakocak01@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3336-9392, 0000-0002-8531-9402, 0000-0001-9890-7142

Geliş tarihi: 19.12.2023

Kabul tarihi: 24.02.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1354210

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesine ait küçük, zarflı bir DNA virüsüdür ve hepatotropiktir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonları ülkelerin aşılama politikalarına ve yoğun yaşanan göçlere bağlı olarak epidemiyolojik değişiklikler göstermekle birlikte, dünya genelinde hala önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1). Genel toplumda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği prevalansı %2 ile %20 arasındadır. HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süre devam etmesi sonucu kronik hepatit gelişmektedir (2). KHB tanılı hastalarda serum HBV DNA düzeyinin hastalığın progresyonunda başlıca etken olduğu düşünülmektedir (3). Pegil interferon alfa (PegINF- α) ve oral nükleoz(t)id analogları (NA), KHB tedavisi için onaylı tedaviler olarak kullanılmaktadır (4). Günümüzde KHB enfeksiyonu tedavisinde kullanılan oral NA; lamivudin (LAM), adefovir (ADV), entekavir (ETV), telbivudin (TBV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) dir. NA tedavileri HBV DNA replikasyonunu saptanamayacak düzeylere kadar baskılamasına rağmen, hepatositte HBV nin transkripsiyonunda şablon görevi gören "Covalently Closed Circular DNA" kovalent kapanmış sirküler DNA (cccDNA)'dan dolayı tedavi kesilse de sıklıkla nükle karşılaşılmaktadır (3).

KHB tedavisinin başlıca amacı viral süpresyon, karaciğer inflamasyonunun fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinomaya ilerlemesini durdurma. Bu nedenle yüksek direnç bariyeri özelliğine sahip olan TDF ve ETV tedavileri günümüzde en sık kullanılan ajanlar içerisinde yer alır. Fakat bu ajanların yüksek direnç bariyerlerinin yanında böbrek ve kemik üzerindeki yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır (5).

Bu çalışmamızda KHB enfeksiyonu tedavisi alan hastalarla, tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serolojik, virolojik, biyokimyasal yanıtları ve tedavi sonrası gelişen yan etkileri incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi ve Çalışma Dizayını

Bu çalışmada Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ile İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji kliniklerinde KHB tanısı ile takip edilen ve KHB tedavisi alan 4559 hasta retrospektif olarak incelendi. Daha önce KHB tedavisi almamış (naiv) ve en az 24 ay süreli tedavisini düzenli almış ve tedavinin 6. 12. ve 24. ayında düzenli kontrollerine gelmiş, 18-75 yaş aralığında olan, karaciğer biyopsisi yapılmış 412 hasta saptanarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların KHB

tanısı; HBV serolojisi ve karaciğer histopatoloji bulgularına göre konuldu. Hastaların cinsiyet, yaş, karaciğer biyopsisinde fibrozis ve HAİ sonuçları, uygulanan antiviral tedavi türü, tedavi öncesi ve tedavinin 6. 12. ve 24. aylarındaki AST, ALT, trombosit, INR, kreatinin, üre, AFP ve HBV-DNA düzeyleri, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe durumları hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi.

Hastalar şu kriterler varlığında ise çalışma dışı bırakıldı; 24 aydan daha kısa süre tedavi almış olmak, düzenli kontrollere gelmemiş olmak, anti-TNF, sitotoksik kemoterapi, steroid gibi immün sistemi baskılayan tedavi kullanımına bağlı HBV enfeksiyonunun reaktivasyonunu önlemek için KHB tedavisi alıyor olmak, karaciğer sirozu, INR yüksekliği ve trombosit düşüklüğü nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmamış olması, daha önce tedavi almış olmak, tanı anında hepatoselüler karsinom (HSK) tanısının olması, HIV ve HCV koenfeksiyonu varlığı, tanı anında gebeliğin olması.

İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, 1.çeyreklik (Q1) ve 3. Çeyreklikler (Q3) ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Biyokimyasal ölçümlerin normal dağılım testi Shapiro Wilk testi ile incelenmiş ve değişkenlerin normal dağılıma uymadığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu değişkenlerin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Ayrıca farklı zamanlarda elde edilen kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise McNemar testi ile test edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $P<0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 01.03.2023 tarihli 2021/186 numaralı etik kurul onayı alınmış ve çalışma 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların Tedavi Öncesi Değerlendirilmesi

Çalışmaya, bir üniversite hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerinde 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında KHB tanısı konulmuş, karaciğer biyopsisi yapılmış, daha önce herhangi bir tedavi almamış, 24 ay boyunca kontrollerine düzenli gelmiş ve tedaviyi düzenli kullanmış 412 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik verileri incelendiğinde; 236 (%57,28) hastanın erkek, 176 (%42,72) hastanın kadın olduğu tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması $44,04 \pm 12,49$ yıldır, en küçük hasta yaşı 18, en büyük hasta yaşı 75'tir. İncelenen hastaların 411'i Türkiye Cumhuriyeti, biri Suriye vatandaşıdır.

İrdelenen hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde; TDF alan 178 (%43,2), ETV tedavisi alan 200 (%48,54), LAM tedavisi alan 18 (%4,37), PegINF- α tedavisi alan 13 (%3,16), TBV alan 3 (%0,73) hasta vardı. Tedavi öncesinde HBeAg pozitif olan hastaların ortanca HBV-DNA düzeyi 82.000.000 (522.000-170.000.000) (IU/ml) iken HBeAg negatif olan hastaların ortalama HBV-DNA düzeyi 46.000 (8.675-579.000) (IU/ml) olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında HBeAg pozitif hastalarda HBV-DNA düzeyi HBeAg negatif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,001$). Aynı iki grupta biyokimyasal parametreler incelendiğinde HBeAg pozitif grupta ALT ve AST ortanca değerleri sırasıyla 62 (35-118) (U/L) ve 41 (27-71) (U/L) iken, HBeAg negatif grupta ise sırasıyla 38 (22-73) (U/L) ve 30 (21-52) (U/L) olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ALT ve AST değerleri HBeAg pozitif grupta negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,001$, $p=0,001$). Her iki grupta AFP ve INR başlangıç değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde ortalama HAI ve fibrozis skorları, tedavi öncesi HBeAg pozitif hastalarda sırasıyla 6 ± 2 ve 3 ± 1 olarak bulunurken, HBeAg negatif hastalarda ise 5 ± 2 ve 3 ± 1 olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında HBeAg pozitif hastalarda HAI anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0,01$), fibrozis skorlamasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,83$) (Tablo 1).

Hastaların Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi

Tedavi seçenekleri içerisinde en fazla hasta sayısına sahip 2 grup olan TDF ve ETV grubundaki hastalar karşılaştırıldığında HBV DNA düzeyleri 6. ve 12. aylarda TDF grubunda ETV grubuna göre daha anlamlı olarak daha fazla gerilemiştir (Sırasıyla; $p=0,027$, $p=0,001$). 24. ay sonuçları değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,126$).

TDF ve ETV grubu ALT düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında ETV grubunda TDF grubuna göre 6. ve 12. aylarda anlamlı olarak daha fazla gerileme görülürken, 24. ayda ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (Sırasıyla, $p=0,025$, $p=0,006$, $p=0,083$). AST düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında ise 6. 12. ve 24. aylarda ETV grubunda TDF grubuna göre anlamlı bir gerileme izlendi (Sırasıyla; $p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,003$).

Tablo 1. Tedavi öncesi HBeAg pozitif ve negatif olan hastaların karşılaştırılması

	HBeAg (+) n (%):94 (%22,9)	HBeAg (-) n (%):316 (%77,1)	P
HBV DNA (IU/ml) Median (IQR)	82.000.000 (522.000-170.000.000)	46.000 (8.675-579.000)	0,001*
Yaş Ort \pm SS	40 \pm 12	45 \pm 14	0,001*
ALT (U/L) Median (IQR)	62 (35-118)	38 (22-73)	0,001*
AST (U/L) Median (IQR)	41 (27-71)	30 (21-52)	0,001*
AFP (IU/mL) Median (IQR)	2,74 (1,85-3,64)	2,92 (1,96-4,00)	0,27
INR Ort \pm SS	1,05 \pm 0,08	1,05 \pm 0,08	0,24
HAI Ort \pm SS	6 \pm 2	5 \pm 2	0,013*
Fibrozis Ort \pm SS	3 \pm 1	3 \pm 1	0,83

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, IQR: inter quartile range, HAI: histolojik aktivite indeksi

TDF ve ETV alan hastalar kreatinin değişimi konusunda karşılaştırıldığında ise 6. ayda her iki grup arasında bir fark saptanmazken, 12. ve 24. aylarda TDF grubunda ETV grubuna göre anlamlı bir artış görülmüştür (12. ve 24. aylar sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$).

TDF ve ETV alan hastalar INR ve AFP değerlerindeki değişim açısından karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında her üç dönemde de anlamlı bir fark saptanmadı. TDF ve ETV alan hastaların virolojik ve biyokimyasal değerler arasındaki değişim **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu, asemptomatik taşıyıcılıktan siroz, hepatik dekompanseasyon ve HSK gelişimine kadar olan çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların tedavisinin amacı uzun dönemde ortaya çıkabilecek olan komplikasyonların önüne geçmektir (6). Güncel tedaviler değerlendirildiğinde; günümüzde ETV ve TDF ilk seçenek tedaviler arasında yer almaktadır. Güncel rehberler doğrultusunda mevcut tedavilerin seçilmesinin en önemli sebebi olarak yüksek direnç bariyeri ve güçlü viral süpresyon sağlaması olarak görülmektedir (7). Çalışmamıza dahil edilen hastalar incelendiğinde de en çok tercih edilen tedavilerin ETV ve TDF olduğu görüldü [sırasıyla; $n:200$ (%48,5) ve $n:178$ (%43,2)].

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBeAg'nin pozitif saptanması viral replikasyonun sürdüğünü ve bulaştırıcılığın fazla olduğunu gösterir. HBeAg pozitifliğinin uzun süre devamı halinde karaciğer hastalığının

daha ağır seyredebileceğini öngörmektedir (8). HBeAg pozitif ve negatif hastaların karşılaştırıldığı Fouad ve ark. (9)'larının yaptığı bir çalışmada ise kronik HBV enfeksiyonu olan 121 hasta, biyokimyasal ve virolojik tetkikler bakımından değerlendirilmiş. HBeAg pozitif hastaların HBeAg negatif hastalara göre anlamlı olarak daha genç oldukları ve ALT ve HBV DNA düzeylerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da HBeAg pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak HBV DNA ve ALT düzeyleri pozitif olan grupta daha yüksek bulunurken, yine HBeAg pozitif olan gruptaki hastaların diğer gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha genç olduğu tespit edildi. Bu sonuç HBeAg pozitif hastalarda yüksek viral replikasyon olmasına bağlı olarak karaciğerdeki nekroinflamasyonun artışı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Kronik HBV ile infekte hastalarda değerlendirilen ALT, virüs ile enfekte hepatositlere karşı gelişen konak cevabını yansıtan bir biyobelirteçtir. ALT normalizasyonu genellikle virolojik cevabın ardından gerçekleşir ve karaciğer hasarının göstergesidir (10). ETV ve TDF arasındaki etki ve güvenirliliğin irdelendiği bir meta-analizde 3. ay takiplerinde TDF kullanan hastalarda ALT normalizasyonu ETV grubuna göre anlamlı olarak daha fazla iken, 6. ay takiplerinde bu durum ETV grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmış. 12 ve 24. ay takiplerinde ise her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış (11).

Tedaviler arasındaki biyokimyasal yanıtlar değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda literatürün aksine 6. ve 12. aylarda ALT normalizasyonu ETV grubunda

Tablo 2. TDF ve entekavir alan hastaların virolojik ve biyokimyasal değerler arasındaki değişim

		TDF (n:178)	ETV (n:200)	P
HBV DNA (IU/ml) OrtSS	6. ay	2604,18±18836,67	10586,06±134555,40	0,027*
	12. ay	37,06± 466,88	74,92±609,10	0,001*
	24. ay	0,24±2,22	3±25,55	0,126
ALT (U/L) Median (IQR)	6. ay	25 (20-35)	23 (18-30)	0,025*
	12. ay	24 (18-31)	21 (17-26)	0,006*
	24. ay	22 (18-31)	21 (17-28)	0,083
AST (U/L) Median (IQR)	6. ay	25 (21-30)	22 (19-28)	0,005*
	12. ay	24 (20-30)	21 (18-26)	0,001*
	24. ay	23 (20-28)	22 (18-25)	0,003*
Kreatinin (mg/dL) Median (IQR)	6. ay	0,78 (0,63-0,88)	0,72 (0,65-0,83)	0,150
	12. ay	0,80 (0,67-0,91)	0,72 (0,62-0,82)	0,001*
	24. ay	0,81 (0,67-0,92)	0,70 (0,62-0,81)	0,001*

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, IQR: inter quartile range

TDF grubuna göre daha yüksekti, ancak 24. ay takiplerinde ise her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Batirel ve ark.'larının yaptığı çok merkezli bir çalışmada 105 ETV ve 90 TDF tedavisi kullanan hastaların virolojik sonuçları 3, 6, 12 ve 24. aylarda değerlendirilmiş. Viral süpresyon bakımından yapılan karşılaştırılarda TDF grubundaki hastalarda 12. ve 18. aylarda ETV grubuna göre anlamlı olarak daha fazla viral süpresyon sağlanırken, diğer aylardaki takiplerde anlamlı bir fark saptanmamış (7). Ceylan ve ark.'larının yaptığı benzer başka bir çalışmada ise ETV tedavisi altındaki hastalarda 3. ay takiplerinde viral süpresyon TDF grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, diğer aylardaki takiplerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış (12). Bizim çalışmamızda ise hastaların 6. ve 12. ay takiplerinde viral süpresyon TDF grubunda anlamlı olarak daha fazla görülürken, 24. ay takiplerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

TDF ilişkili nefrotoksitesi primer olarak proksimal tübül hasarının sonucudur. Yapılan bir çalışmada TDF'e bağlı nefrotoksiste gelişmesi nedeniyle biyopsi yapılan 43 hastadan 33'ünde ciddi akut tübül nekroz olduğu görülmüş (13). Jung ve ark.'nın yaptığı ve TDF tedavisi alan, kronik HBV enfeksiyonu tanısı olan 110 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise, hastalar böbrek fonksiyonları açısından 12, 24, 48, 72 ve 96. haftalarda incelenmiş. Hastaların kreatinin düzeylerinde bir önceki inceleme haftasına göre anlamlı olarak artış olduğu tespit edilmiş (12. hafta +0.08, $p<0,01$; 24. hafta +0.10, $p<0,01$; 48. hafta +0.13, $p<0,01$; 72. hafta +0.14 $p<0,01$; 96. hafta +0.17, $p<0,01$) (14).

Literatürde de belirtilen birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da TDF tedavisi altında olan hastalarda ETV tedavisine göre böbrek fonksiyon bozukluğu anlamlı oranda daha fazla görülmüştür. Bu nedenle TDF tedavisi altındaki hastalar böbrek fonksiyonları bakımından yakın takip edilmelidir. EASL kılavuzunda böbrek fonksiyonları bozulan hastalarda TDF tedavisinin tenofovir alafenamid (TAF) tedavisi ile değiştirilmesi önerilmiştir (1).

Sonuç olarak, kronik HBV enfeksiyonu insidansı doğru ve düzenli yapılan aşılama programları ile her geçen gün azalsa da halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu durumda asemptomatik hastalıktan siroz ve HSK gelişimi ve sonrasında ölüme kadar ilerleyen bir spektrum çizen hastaların tedavisi daha da önemli bir hale gelmiştir. Çalışmamız ile birlikte son 10 yılda oral anti viral ajanların Peg-INF- α tedavisine göre daha fazla tercih edildiğini tespit ettik. Bu tedavi seçenekleri içerisinde direnç bariyeri yüksek olan TDF ve ETV'nin öncelikli tercih edildiğini saptadık.

TDF tedavisi alan hastalarda erken dönemde hızlı virolojik cevap sağlanırken, hızlı viral süpresyonun sağlanması amaçlanan hastalarda ilk sırada tercih edilecek tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir. Yan etkiler bakımından değerlendirildiğinde TDF alan hastaların kreatinin düzeylerinde, takiplerinin 12. ve 24. aylarında gerçekleşen artış, bizleri özellikle renal yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna ulaştırmıştır. Son dönemde böbrek fonksiyonları bakımından daha güvenli olduğu düşünülen tedavi seçeneği olan TAF tedavisi son rehberlerde önerilmektedir. Bizim çalışmamızda ise çalışmanın planlandığı dönemde, TAF tedavisi Türkiye' de geri ödeme kapsamında olmadığından bu tedavi seçeneğini kullanan hastamız ve verimiz bulunmamaktaydı. Bu sebeple TDF, kronik HBV tedavisinde etkili ve hızlı virolojik yanıt sağlamada en etkili tedaviyken böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ise mümkün olduğu kadar alternatif tedavilerin tercih edilmesi gerekmektedir.

Etik onay: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 01.03.2023 tarihli 2021/186 numaralı etik kurul onayı alınmış ve çalışma 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papathodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370-98.
- Lin CL, Kao JH. novel therapies for hepatitis B virus cure—advances and perspectives. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(3):213-22.
- Tseng T-C, Kao J-H. Elimination of hepatitis B: is it a mission possible? *BMC medicine*. 2017;15(1):1-5.
- Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ*. 2015;351.
- Köksal İ. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Güncel Tedavisi. In: Güner R, Tabak F, editors. *Viral Hepatit 2018*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. p. 185-201.
- Seto W-K, Lai C-L, Ip PPC, Fung J, Wong DK-H, Yuen JC-H, et al. A Large Population Histology Study Showing the Lack of Association between ALT Elevation and Significant Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *PLOS ONE*. 2012;7(2):e32622.
- Batirel A, Guclu E, Arslan F, Kocak F, Karabay O, Ozer S, et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;28:153-9.

8. Özacar T, Sayiner A. HEPATİT B VİRÜSÜ. In: Wilke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 2. 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.
9. Fouad R, Musa S, Sabry D, Salama A, Alem SA, Atef M, et al. Analysis of clinical and virologic features in Hepatitis B e Antigen (HbeAg)-negative and HbeAg-positive Egyptian chronic hepatitis B patients. *African Health Sciences*. 2020;20(2):649-55.
10. Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(6):1-8.
11. 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. *International Immunopharmacology*. 2017;42:168-75.
12. Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, Eren G, Tozalgan U, Muderrisoglu C, et al. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(18):2467-73.
13. Sise ME, Hirsch JS, Canetta PA, Herlitz L, Mohan S. Nonalbumin proteinuria predominates in biopsy-proven tenofovir nephrotoxicity. *Aids*. 2015;29(8):941-6.
14. Jung WJ, Jang JY, Park WY, Jeong SW, Lee HJ, Park SJ, et al. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9756.