

Kronik hepatit B tanılı hastalarda oral antiviral tedavilerin etkinliğinin karşılaştırılması

Comparison of the efficacy of oral antiviral therapies in chronic hepatitis B patients

Adil COŞKUN¹, Serpil KARAMAN², Kıvanç KARAMAN³, M. Hadi YAŞA¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Aydın

² Ayanck Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Sinop

³ Sinop Atatürk Devlet Hastanesi, Acil Servis, Sinop

Giriş ve Amaç: Kronik hepatit B enfeksiyonu dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Bu enfeksiyon, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinoma için etyolojik faktörlerinden biridir. Biz, bu çalışmada, 12 ay boyunca antiviral tedavi alan hastalarda antiviral ilaçların etkinliklerinin karşılaştırılmasını ve tedaviyi etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, gastroenteroloji kliniğinde kronik hepatit B tanısı ile takip edilmekte olan 72 hasta dahil edildi. Tenofovir, lamivudine ve entekavir kullanan hastaların demografik ve laboratuvar verileri hasta kayıtlarından elde edildi. **Bulgular:** Hastaların 43'ü (%59,7) erkek (yaş ortalaması 53,6±10,0 yıl) iken 29'u (%40,3) kadın (yaş ortalaması 53,6±13,3 yıl) idi. 35 (%48,6) hastada tenofovir, 19 (%26,4) hastada lamivudine ve 18 (%25) hastada entekavir kullanım öyküsü vardı. Hastaların 23'ünde (%31,9) HBeAg pozitif ve 49'unda (%68,1) HBeAg negatifti. HBeAg negatif hastaların 6, 9 ve 12. aylardaki tedaviye yanıt oranları, HBeAg pozitif hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; p=0.001, p=0.015, p=0.001). 5 yıllık takipte, hastaların 30'unun (%45,4) tenofovir, 18'nin (%27,3) lamivudine ve 18'nin (%27,3) entekavir aldığı saptandı. 5 yıllık takipte, tenofovir, lamivudine ve entekavir alıp HBV-DNA'sı tekrardan pozitifleşen hasta sayıları sırasıyla 7/30 (%23,3), 5/18 (%27,7) ve 6/18 (%33,3) idi. **Sonuç:** Kronik hepatit B için tedavi oranları hala düşüktür. Bu nedenle, yaşam boyu tedavi devam etmelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, antiviral tedavi, nüks

Background and Aims: Chronic hepatitis B infection is a serious health problem around the world. This infection is an etiological factor in chronic liver disease, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. In this study, we aimed to compare the efficacy of antiviral drugs and determine the factors affecting treatment in patients receiving antiviral treatment for 12 months. **Materials and Methods:** Seventy-two patients diagnosed with chronic hepatitis B who were followed up at the gastroenterology clinic were included in the study. Demographic and laboratory data on patients receiving tenofovir, lamivudine, and entecavir were obtained from patient records. **Results:** Forty-three (59.7%) patients were male (mean age of 53.6±10.0 years), while 29 (40.3%) of them were female (mean age of 53.6±13.3 years). Eighteen (25%) patients had a history of receiving entecavir, 35 (48.6%) had received tenofovir, and 19 (26.4%) had received lamivudine. Twenty-three patients (31.9%) were positive, and 49 patients (68.1%) were negative for HBeAg. Treatment response rates for HBeAg-negative patients at 6, 9, and 12 months were significantly higher than those of the HBeAg-positive patient group (p= 0.001, p= 0.015, p= 0.001, respectively). It was found that 30 patients (45.4%) received tenofovir, 18 (27.3%) received lamivudine, and 18 (27.3%) received entecavir in 5-year follow-up. In 5-year follow-up, the numbers of patients who received tenofovir, lamivudine, and entecavir with HBV-DNA re-positivity were 7/30 (23.3%), 5/18 (27.7%), and 6/18 (33.3%), respectively. **Conclusion:** The cure rate for chronic hepatitis B remains low. For this reason, lifelong treatment should be continued.

Key words: Chronic hepatitis B, antiviral therapy, relapse

GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olup, yaklaşık 400 milyon kişiyi etkileyen ve yılda 1 milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olan kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanserin (HCC) önde gelen nedenidir (1,2). Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünyada ölüm sebepleri arasında 15. sırada yer almaktadır (3). KHB enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya HCC gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmaların

sonuçları, viral replikasyonun, karaciğer hasarının derecesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile antiviral tedaviden beklenen uzun vadeli viral supresyondur (4). Mevcut uygulama kılavuzlarında, KHB'nin birinci basamak tedavisinde tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve entecavir (ETV) önerilmektedir (5-7). Güncel tedavilerle virüsün eradikasyonu ve hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) serokonversiyonu henüz istenilen oranlarda değildir. Relaps ve ilaç direnci, tedavide büyük zorluklar oluşturmaktadır.

İletişim: Adil COŞKUN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Aydın, Türkiye Tel: +90 256 444 12 56
Faks: +90 256 212 01 46 • E-mail: adilcoskun@gmail.com

Geliş Tarihi: 12.06.2017 • **Kabul Tarihi:** 31.07.2017

DOI: 10.17941/agd.336942

Bu çalışmada 12 ay aralıksız antiviral tedavi alan hastalarda, antiviral ilaçların etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanırken, aynı zamanda tedaviyi etkileyen faktörler de ortaya konulmaya çalışıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (No: 2016/888) ve arşiv materyallerinin kullanımı için izin alındı. Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde KHB tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları arşivden temin edildi. Dosyalardan edinilen bilgiler olgu rapor formlarına kaydedildi. Tedavi değişikliği yapılan hastalar, dosyadaki verileri eksik olan veya dosyasına ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza KHB nedeniyle takip ve tedavi edilen 72 hasta alındı. Telbivudin ve adefovir tedavisi alan hasta sayısının az olması ve istatistiksel olarak karşılaştırma yapma olanağı olmaması nedeniyle bu tedavileri kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 43'ü (%59,7) erkek, 29'u (%40,3) kadın idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $53,6 \pm 10,0$ yıl, kadın hastaların yaş ortalaması $53,6 \pm 13,3$ yıl tespit edildi. Hastaların komorbidite durumu, tanı anında yapılan karaciğer biyopsisindeki histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skoru, uygulanan antiviral tedavi, tanı anındaki (tedavi öncesi) HBV-DNA, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gamaglutamil transferaz (GGT), alfa fetoprotein (AFP), total bilirubin (T.Bil), direkt bilirubin (D.Bil), albümin (Alb), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), hemoglobin (Hgb), trombosit (PLT) düzeyleri ile hepatit

B e antijeni (HBeAg) durumu ve tedavinin 3, 6, 9, 12. aylarındaki HBV-DNA düzeyleri olgu rapor formuna kayıt edildi.

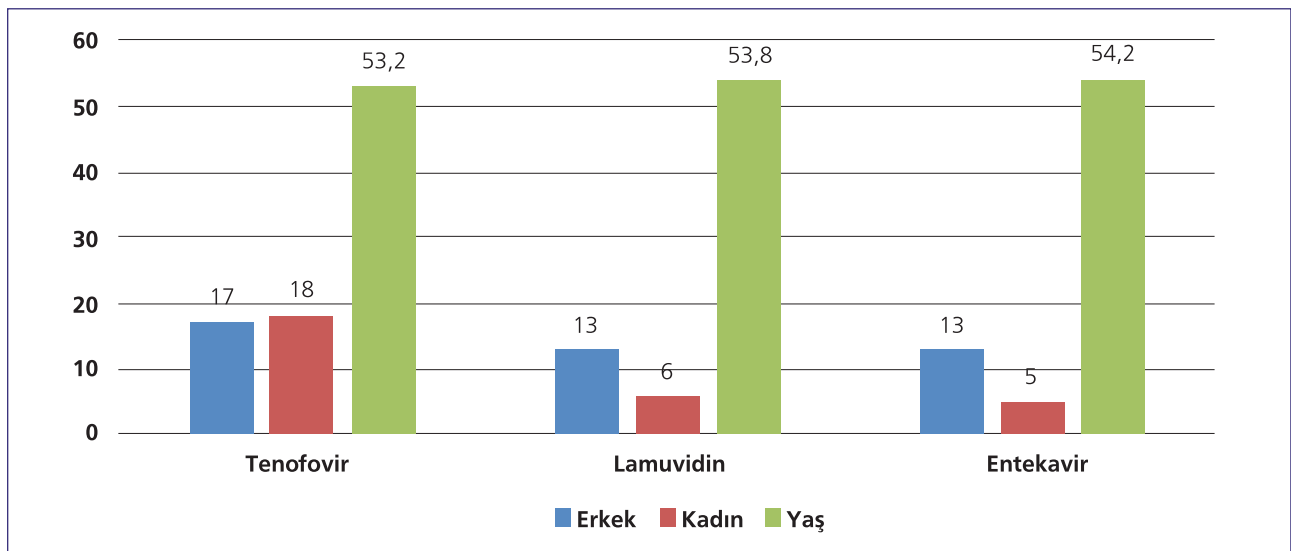
HBV-DNA negatif saptanan hastalarda, ilerleyen dönemde tedavi altındayken HBV-DNA'nın tekrar pozitifleşmesi alevlenme (viral rebound) olarak kabul edildi ve tedavisi 5 yıl devam eden hastalarda tedavi döneminde alevlenme görülüp görülmediği incelendi. Böylece hastaların demografik özelliklerinin incelenmesinin yanısıra kullanılan antiviral tedavilerin etkinlikleri ve tedavi etkinliğini etkileyen klinik ve laboratuvar değişkenler belirlenmeye çalışıldı.

İstatistiksel Yöntem

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan değişkenler için istatistiksel karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda grup sayısı baz alınarak t testi ve ANOVA testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için istatistiksel karşılaştırmalarda grup sayısı baz alınarak Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikleri hem ortalama \pm standart sapma hem de medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler için istatistiksel karşılaştırmalarda ki kare analizinden yararlanıldı ve tanımlayıcı istatistikler frekans (%) olarak gösterildi. $P < 0.05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar uygulanan tedaviye göre gruplandırıldığında 35 (%48,6) hastanın tenofovir, 19 (%26,4) hastanın lamivudin, 18 (%25) hastanın entekavir tedavisi aldığı saptandı.



Grafik 1. Kullanılan tedaviye göre cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması

Hastaların aldıkları tedaviye göre cinsiyet ve yaş ortalamaları Grafik 1'de gösterilmiştir. Tenofovir, lamivudin ve entekavir kullanan hastalar bazal laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında, tedavi grupları arasında sadece başlangıç HBV-DNA düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,003$) (Tablo 1).

Çalışmamız kapsamındaki 6 hastanın tedavi takibine 3 yıl sonrasında devam etmediği, 66'sının 5 yıl boyunca tedavi takibi yapıldığı saptandı. 5 yıllık tedavi takibi yapılan hastalardan 30'u (%45,4) tenofovir, 18'i (%27,3) lamivudin, 18'i (%27,3) entekavir tedavisi almaktaydı.

Tenofovir tedavisi alan grupta 3, 6, 9 ve 12. aylarda HBV-DNA negatiflik oranları sırasıyla 9/35, 20/35, 26/35, 30/35 saptanırken, bu oranların lamivudin grubunda

9/19, 15/19, 16/19, 17/19, entekavir grubunda 8/18, 11/18, 13/18, 15/18 olduğu görüldü (Tablo 2). 5 yıllık tedavi takibi sırasında HBV-DNA düzeyi negatifleştikten sonra tedavi altındayken HBV-DNA'sı tekrar pozitifleşen (alevlenme) hasta sayıları tenofovir, lamivudin ve entekavir için sırasıyla 7/30 (%23,3), 5/18 (%27,7) ve 6/18 (%33,3) olarak saptandı. Alevlenme oranları ve tedaviye yanıt açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 23'ü (%31,9) HBeAg pozitif, 49'u (%68,1) HBeAg negatif idi. İki grup arasında sadece tedavi öncesi HBV-DNA düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). HBeAg pozitif hastaların tedavi öncesi HBV-DNA düzeyleri negatif hastalara oranla

Tablo 1. Tedavi gruplarındaki hastaların bazal laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

		Tenofovir Grubu	Lamivudin Grubu	Entekavir Grubu	P değeri
HAİ ort.		8,0 (7,0-9,0)	8,0 (5,25-10,0)	8,0 (7,0-11,25)	0,837
Fibr. ort.		3,0 (1,0-4,0)	3,0 (2,0-5,0)	3,5 (2,25-5,75)	0,240
HbeAg	Pozitif	13 (%37,1)	2 (%10,5)	8 (%44,4)	0,057
	Negatif	22 (%62,9)	17 (%89,5)	10 (%56,6)	
Ort. Hgb (g/dl)		13,6 ($\pm 1,6$)	14,6 ($\pm 1,6$)	14,2 ($\pm 1,7$)	0,930
Ort. PLT ($10^3/\mu\text{L}$)		161.280 (± 79.654)	204.421 (± 78.591)	191.777 (± 66.245)	0,114
Ort. AST (U/L)		49 (30-97)	41 (26-63)	47 (37-69)	0,217
Ort. ALT (U/L)		71 (32-125)	59 (30-86)	78 (50-137)	0,347
Ort. ALP (U/L)		91 (68-109)	73 (63-99)	74 (60-104)	0,527
Ort. GGT (U/L)		38 (21-52)	38 (28-65)	46 (30-74)	0,495
Ort. T. Bil (mg/dl)		0,56 (0,42-0,70)	0,69 (0,49-0,85)	0,70 (0,44-1,10)	0,376
Ort. D. Bil (mg/dl)		0,25 (0,19-0,30)	0,27 (0,20-0,37)	0,25 (0,20-0,40)	0,720
Ort. Alb. (g/dl)		4,0 (3,7-4,5)	4,2 (4,0-4,8)	4,2 (4,0-4,9)	0,051
Ort. INR		1,0 (0,9-1,2)	1,0 (1,0-1,6)	1,1 (0,9-1,1)	0,845
Ort. AFP (ng/ml)		2,9 (2,1-4,4)	3,7 (2,7-4,4)	4,3 (2,3-5,3)	0,575
Ort. HBV-DNA		5.820.000 (2.110.000-32.695.000)	393.140 (17.500-1x10 ⁶)	8.949.500 (874.050-1x10 ⁷)	0,003

HAİ: Histolik aktivite indeksi, Fibr: Fibrozis skoru, Hgb: Hemoglobin, PLT: Trombosit, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gamaglutamil transferaz, T.BİL: Total bilirübin, D.BİL: Direkt bilirübin, ALB: Albumin, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, AFP: Alfa fetoprotein.

Tablo 2. Hasta gruplarının tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Tenofovir Grubu	Lamivudin Grubu	Entekavir Grubu	P değeri
3. Ay HBV-DNA	Negatif	9 (%25,7)	9 (%47,4)	8 (%44,4)	0,199
	Pozitif	26 (%74,3)	10 (%52,6)	10 (%56,6)	
6. Ay HBV-DNA	Negatif	20 (%57,1)	15 (%78,9)	11 (%61,1)	0,270
	Pozitif	15 (%42,9)	4 (%21,1)	7 (%38,9)	
9. Ay HBV-DNA	Negatif	26 (%74,3)	16 (%84,2)	13 (%72,2)	0,636
	Pozitif	9 (%25,7)	3 (%15,8)	5 (%27,8)	
12. Ay HBV DNA	Negatif	30 (%85,7)	17 (%89,5)	15 (%83,3)	0,861
	Pozitif	5 (%14,3)	2 (%10,5)	3 (%16,7)	

anlamli seviyede yüksekti (Tablo 3). İki hasta grubu tedavinin 3, 6, 9, 12. aylarında HBV-DNA negatiflik oranları bakımından karşılaştırıldı (Tablo 4). HBeAg negatif hasta grubunun 6, 9 ve 12. aylardaki tedaviye yanıt oranları, HBeAg pozitif hasta grubuna oranla anlamli olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.015$, $p=0.001$).

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonunda tam iyileşme, HBV'nin tam eradikasyonu ve HBsAg serokonversiyonu arzu edilen bir sonuç olmasına rağmen, bu durum nadiren görülebilmektedir. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar için tedavinin asıl amacı hastalığın ilerlemesini ve sonuç olarak HCC gelişimini önleyerek, hayatta kalmayı sağlamak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antiviral tedavinin ek diğer amaçları ise anneden çocuğa bulaşmanın, hepatit B reaktivasyonunun ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların önlenmesi ve tedavisidir (7).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisi 1990'lı yılların başında konvansiyonel interferon tedavisi ile başlamış olup, daha sonra ardarda geliştirilen oral antiviraller kullanıma girmiştir. Tüm bu gelişmelere rağmen bugün yine de kronik HBV enfeksiyonunda kürden bahsetmek olanaksızdır. Kullanılan tedavileri düşündüğümüzde KHB günümüzde baskılanabilir bir hastalık konumundadır. HBV için araştırma safhasında olan yeni antiviraller olmakla birlikte günümüzde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı beş oral antiviral ilaç mevcut olup en sık kullanılan lami-

vidin, tenofovir ve entekavirdir. Bizim çalışmamızda da antiviral tedavi alan hastalar geriye dönük incelenmiş ve bu üç antiviral ajanın en sık kullanılan tedaviler oldukları gözlemlenmiştir.

Hastalarımızın tedavi öncesi HBV-DNA düzeylerine bakıldığında lamivudin tedavisi alan hastaların başlangıç ortalama HBV-DNA düzeyi 393.140 IU/ml, tenofovir ve entekavir için sırasıyla 5.820.000 IU/ml ve 8.949.500 IU/ml saptandı (Tablo 1). HBV-DNA düzeyi düşük hastalara antiviral tedavi olarak sıklıkla lamivudin başlandığı görüldü. Bu durumun muhtemel sebebinin ilk dönemlerde SUT'a göre düşük viral yükü olan hastalara sadece lamivudin başlanabiliyor olması olduğunu düşünmekteyiz. Akıncı'nın yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde lamivudin tedavisi başlanan hastaların tedavi başlangıcındaki HBV-DNA düzeyi, tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastalara oranla daha düşük bulunmuştur (8).

Çalışmamızda, aldıkları tedaviye göre sınıflandırılan hastalar tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda HBV-DNA düzeyleri dışında hiçbir veride istatistiksel olarak anlamli fark bulunamadı (Tablo 1). Bu da bize kliniğimizde KHB hastalarına antiviral tedavi seçimi yapılırken göz önünde bulundurulmuş en önemli etkenin HBV-DNA düzeyi olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Yücel'in çalışmasında da lamivudin, entekavir ve tenofovir kullanan hastalar tedavi öncesi HBeAg pozitifliği, ALT düzeyi, HAİ ve fibrozis skoru açısından karşılaştırılmış ve anlamli fark bulunmamıştır

Tablo 3. HBeAg +/- olmasına göre bazal laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
Ort. HAİ	7,6 ($\pm 2,5$)	8,4 ($\pm 2,5$)	0,249
Ort. Fibrozis	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (1,0-5,0)	0,518
Ort. ALT	60 (43-94)	69 (31-137)	0,659
Ort. AFP	2,4 (2,0-5,3)	3,5 (2,7-4,6)	0,422
Ort. HBV-DNA	1×10^8 ($1,8 \times 10^6$ - $1,1 \times 10^8$)	2.110.000 (304.129-13.614.500)	0,001

HAİ: Histolik aktivite indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AFP: Alfa fetoprotein,

Tablo 4. HBeAg +/- olmasına göre tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

		HBeAg (-)	HBeAg (+)	P değeri
3. Ay HBV-DNA	Pozitif	28 (%57,1)	18 (%78,3)	0,140
	Negatif	21 (%42,9)	5 (%21,7)	
6. Ay HBV-DNA	Pozitif	11 (%22,4)	15 (%65,2)	0,001
	Negatif	38 (%77,6)	8 (%34,8)	
9. Ay HBV-DNA	Pozitif	7 (%14,3)	10 (%43,5)	0,015
	Negatif	42 (%85,7)	13 (%56,5)	
12. Ay HBV-DNA	Pozitif	2 (%4,1)	8 (%34,8)	0,001
	Negatif	47 (%95,9)	15 (%65,2)	

(9). Tedavi grupları arasındaki bir diğer karşılaştırma 3. 6. 9. ve 12. aylardaki tedaviye yanıt kriteri olan HBV-DNA düzeyinin negatif seviyeye düşmesi açısından yapıldı. En yüksek negatifleşme oranı lamivudin tedavisi alan grupta saptanmakla birlikte tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 2). Bu konuda literatür incelendiğinde bizim çalışmamız ile benzer şekilde sonuçlar bildiren çalışmaların çoğunlukta olduğu görülmektedir. Başarır ve ark.'nın yaptığı çalışmada; birinci yıl sonunda virolojik yanıt oranları entekavir grubunda %88, tenofovir grubunda %75, lamivudin grubunda %76 saptanmış ve 3 ilaç arasında virolojik yanıt açısından farklılık bulunmamıştır (10). Güzelbulut ve ark. ise birinci yıl yanıtlarının tenofovirde %95, entekavirde %87,5 ile yüksek oranda olduğunu belirtmişlerdir (11). Doğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 48 haftalık tedavi başarısı tenofovir alan grupta %72,3, entekavir alan grupta %69 saptanmıştır (12). Kayaaslan ve ark. HBV DNA düşüşü açısından entekavir ile tenofoviri karşılaştırmışlar ve 1 yıl sonunda entekavirin belirgin şekilde daha fazla bir düşüşe neden olduğunu, ancak düşüş açısından aralarındaki farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (13). Bu çalışmalarda ana kıyaslama entekavir ve tenofovir grupları arasında yapılmış olmakla birlikte ortaya çıkan sonuçlar çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda lamivudin tedavisi alan grupta tedaviye yanıtın yüksek oranda olmasının sebebi başlangıç HBV-DNA düzeylerinin lamivudin tedavisi alan grupta daha düşük olması olabilir.

Tedavi sırasında HBV-DNA düzeyi negatifleşen ancak takibinde, tedavi altındayken HBV-DNA düzeyi tekrar pozitifleşen hastalar alevlenme (viral rebound) olarak değerlendirildi. Tedavi grubuna göre 5 yıllık takipte alevlenme görülme oranları tenofovir, lamivudin ve entekavir gruplarında sırasıyla %23,3, %27,7 ve %33,3 saptandı. En düşük alevlenme görülme oranı lamivudin grubunda, en yüksek oran ise entekavir grubunda görülmekle birlikte tedavi grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Doğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada tenofovir ve entekavir kullanan hasta gruplarında 48 haftalık tedavi sürecinde hiçbir hastada alevlenme görülmediği belirtilmiştir (12). Atay ve ark.'nın 2016 yılında yayınladıkları çalışmada ise 5 yıllık tedavi takibinde alevlenme görülme oranlarının lamivudin için %54, entekavir için %4, tenofovir için %0 olduğunu belirtmişlerdir (14). Alevlenme, kullanılan tedaviye karşı direnç gelişimi ile yakından ilişkilidir. Literatürde 5 yıllık takipte tedaviye direnç oranlarının; tenofovir için %0, entekavir için %1,2, lamivudin için ise %70 oranında olduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda direnç oranlarına bakılmamakla birlikte alevlenme oranlarının tenofovir ve entekavir gruplarında beklenenden yüksek çıkmış olmasının nedeni ilaç uyumsuzluğu olabilir.

Çalışmamıza alınan hastaların 23'ü (%31,9) HBeAg pozitif, 49'u (%68,1) ise HBeAg negatif idi. İki hasta grubu tedavi öncesi karaciğer biyopsi bulguları, ALT ve AFP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Ancak tedavi başlangıcındaki ortalama HBV-DNA düzeyi HBeAg pozitif hastalarda 1×10^8 IU/ml, HBeAg negatif hastalarda ise 2.110.000 IU/ml idi. Beklenildiği üzere HBeAg pozitif hasta grubunda HBV-DNA düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$).

Çalışmamızda HBeAg pozitifliğinin tedaviye verilen cevabı etkileyip etkilemediğini de inceledik. HBeAg negatif hastalarda tedavinin 6, 9 ve 12. aylarındaki HBV-DNA negatiflik oranları HBeAg pozitif hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 4). Chang ve ark. HBeAg pozitif KHB hastalarında 1 yıllık tedavi ile HBV-DNA negatifleşme oranını lamivudin için %36, entekavir için %67 olarak bildirmişlerdir (15). Lai ve ark. ise HBeAg negatif KHB hastalarında 1 yıllık tedavi ile HBV-DNA negatifleşme oranını lamivudin için %72, entekavir için %90 olarak bildirmişlerdir (16). Marcelin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise 1 yıllık tenofovir tedavisi ile HBV-DNA negatifleşme oranı HBeAg pozitif hastalarda %76, HBeAg negatif hastalarda %93 saptanmıştır (17). Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak karşılaştırmalar HBeAg pozitif ve negatif KHB hastalarında antiviral ajanlar arasında yapılmıştır. Bununla birlikte HBeAg pozitif ve negatif hasta gruplarında antiviral tedavilerin başarı oranları ciddi şekilde farklılık göstermektedir. Bu konuda Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) 2012 klavuzunda da çalışmamızda çıkan sonuçları destekler niteliğinde sonuçlar bildirilmiştir. EASL 2012 klavuzunda bir yıllık tedavi sonunda HBV-DNA negatifleşme oranları; lamivudin için HBeAg pozitif hastalarda %40, HBeAg negatif hastalarda %72, entekavir için HBeAg pozitif hastalarda %67, HBeAg negatif hastalarda %90, tenofovir için HBeAg pozitif hastalarda %76, HBeAg negatif hastalarda %93 olarak bildirilmiştir (4).

Dosya ve arşivleme sisteminin düzenli olmaması, hastane otomasyon sisteminde yapılan değişiklikler nedeniyle birçok hastanın verilerine ulaşamaması çalışmamıza alınan hasta sayısının beklenenden düşük olmasına sebep oldu. Çalışmamızda tedavi başarısı için 12 aylık tedavi dönemi değerlendirilmiştir. Daha uzun dönem tedavileri değerlendirmek için daha geniş serili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak kronik HBV tedavisinde kür şansı günümüzde hala çok düşüktür. Tedavinin yaşam boyunca devam etmesi gerekmekte olup, nükslerin önlenmesinde ilaç uyumuna dikkat edilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wells JT, Perrillo R. Hepatitis B. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, (Eds). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Saunders. 2010;1309-31.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
3. 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.
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
5. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531-61.
6. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-83.
7. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; Apr 18. pii: S0168-8278(17)30185-X.
8. Akıncı D. Kronik hepatit B hastalarında oral antiviral ilaçların karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Düzce Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Düzce;2015.
9. Demir YN. Kronik hepatit B hastalarında oral antiviral tedavilerin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD. Mersin;2014.
10. Başarır İ, İlikhan S, Harmandar F, et al. Kronik aktif hepatit B tanılı hastalarımızın tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2013;12:58-65.
11. Güzelbulut F, Ovünç AO, Çetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepato-gastroenterology* 2012;59:477-80.
12. Dogan UB, Kara B. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:247-52.
13. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, et al. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;(17) 30152-3.
14. Atay K, Hatemi İ, Canbakan B, et al. Five-year results of oral antiviral therapy in Hbeag-negative chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2016;27:279-83.
15. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al; BEHoLD A1463022 Study Group. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
16. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al; BEHoLD A1463027 Study Group. Entecavir versus Lamivudine for patients with Hbeag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
17. Marcelin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Adefovir Dipivoxil For Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55.