T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI KONULAN DELTA NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORAL MEDİKAL TEDAVİNİN KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNE VE NONİNVAZİV FİBROZİS SKORLARINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Hazal LEVENT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI KONULAN DELTA NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORAL MEDİKAL TEDAVİNİN KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNE VE NONİNVAZİV FİBROZİS SKORLARINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Hazal LEVENT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif YORULMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, sabrı ve teşvik edici yaklaşımıyla bu süreci benim için çok daha anlamlı kılan değerli danışmanım Prof. Dr. Elif YORULMAZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca her zaman bilimselliğe teşvik eden yaklaşımı, akademik duruşu ve mesleki etik anlayışıyla bizlere örnek olan; tüm iyi niyeti ve kapsayıcı tavrıyla herkese içtenlikle yaklaşan, tez sürecimde de yol gösterici katkılarıyla bana güç veren eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Klinik eğitimimiz sürecinde eski eğitim sorumlumuz olarak görev yapan; idealist ve gerçek bir eğitimci kimliğiyle bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, mesleki ve akademik anlamda kendime güvenmemde önemli katkıları bulunan, her zaman bizlerin arkasında durarak desteğini hissettiren ve bu yönüyle üzerimde kıymetli bir yeri olan çok değerli hocam Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle katkı sağlayan, her biri mesleki gelişimimde önemli yere sahip olan Doç. Dr. Bennur ATAY, Doç. Dr. Emel SAĞLAM, Doç. Dr. Ayfer SERİN, Prof. Dr. Selma ALAGÖZ ve Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimleriyle bizlere katkı sağlayan, hekimlik yolculuğumda önemli izler bırakan Uzm. Dr. Aytekin GÜVEN, Uzm. Dr. Mevlüt Tamer DİNCER, Uzm. Dr. Ahmet MURT ve birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm değerli uzman hekimlere teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimlerim sırasında bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan, hekimlik bakış açımın şekillenmesinde emeği bulunan sevgili hocalarım Prof. Dr. Cemal BES ve Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a teşekkür ederim.

Her türlü sorun ve ihtiyacımızla yakından ilgilenen, yalnızca bir klinik sorumlusu değil aynı zamanda bizler için bir rehber ve her zaman yanımızda olan sevgili “ablamız” Uzm. Dr. Ceren GÜR’e desteği, anlayışı ve emeği için içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde tezimi adeta kendi tezi gibi sahiplenerek her aşamasında yanımda olan Dr. Tansu KARDAŞ ve asistanlık yolculuğumun her anını birlikte paylaştığım Dr. Ayça ÇINAR başta olmak üzere; sürecin tüm acı tatlı anlarını birlikte yaşadığımız tüm eşkıdemlerime ve asistan arkadaşlarıma samimi destekleri, dayanışmaları ve dostlukları için teşekkür ederim.

Üniversite hayatım boyunca birlikte büyüdüğüm, hekimlik yolunda pek çok şeyi birlikte öğrenip paylaştığım, her zaman yanımda hissettiğim sevgili dostlarım Dr. Dilan ATALAY ve Dr. Özlem KÜÇÜKOĞLU’na hayatıma kattıkları anlam için teşekkür ederim.

Çocukluğumun ve gençliğimin birlikte geçtiği, hayatımın farklı dönemlerinde desteğini her zaman hissettiğim Dr. Sena YÜCE ve Dt. Fatma VARDAR’a da teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde sevgi ve desteklerini hissettiren, varlıklarıyla bana güç veren sevgili kardeşlerim Yusuf, Enes ve Zehra’ya; her zaman yanımda olan, desteğini ve sevgisini esirgemeyen kuzenim Ebrar’a teşekkür ederim.

Son olarak, bugünlere gelmemi sağlayan, her koşulda yanımda olan, sabırları, emekleri ve sevgileriyle bana güç veren, hayatımdaki en büyük destekçilerim olan canım annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hazal LEVENT

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ 3

2.1.1. Epidemiyoloji 3

2.1.2. Bulaş Yolları 4

2.1.3. Seroloji 4

2.1.4. Patogenez 5

2.1.5. Klinik Bulgular 5

2.1.5.1. Akut Hepatit Enfeksiyonu 6

2.1.5.2. Kronik Hepatit Enfeksiyonu 6

2.1.6. Tanı 8

2.1.6.1. Serolojik ve Moleküler Tanı Yöntemleri 8

2.1.6.2. Karaciğer Fibrozisi 10

2.1.7. Kronik Hepatit B Tedavisi 12

2.1.7.1. Interferon (IFN) ve PegileInterferon (Peg IFN) 12

2.1.7.2. Antiviral ilaçlar (Nükleozid analogları) 12

2.2. NONİNVAZİV KARACİĞER TESTLERİ 15

2.2.1. Aspartat Aminotransferaz–Trombosit Oranı İndeksi (APRI) 16

2.2.2. Fibrozis-4 İndeksi (FIB-4) 16

2.3. KARDİYOMETABOLİK RİSK VE ATEROJENİK İNDEKSLER 17

2.3.1. Kardiyometabolik Riskin Temel Bileşenleri 17

2.3.2. Aterojenik ve Kardiyometabolik İndeksler 18

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 20

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE ÇALIŞMA İLKELERİ 20

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ 20

3.3. KLİNİK, ANTROPOMETRİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELER 21

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 22

4. BULGULAR 23

5. TARTIŞMA 34

6. SONUÇ 40

7. KAYNAKÇA 41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC : Aterojenik Katsayı

AFP : Alfa-Fetoprotein

AIP : Plazmanın Aterojenik İndeksi

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

APRI : Aspartat Aminotransferaz–Trombosit Oranı İndeksi

AST : Aspartat Aminotransferaz

Anti-HBc : Hepatit B Core Antijenine Karşı Antikor

Anti-HBe : Hepatit B e Antijenine Karşı Antikor

Anti-HB : Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Antikor

CRR-I : Castelli Risk Oranı-I

DNA : Deoksiribonükleik Asit

eGFR : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

ELISA : Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test

ETV : Entekavir

FIB-4 : Fibrozis-4 İndeksi

GGT : Gama-Glutamil Transferaz

HAİ : Histolojik Aktivite İndeksi

HBV : Hepatit B Virüsü

HBcAg : Hepatit B Core Antijeni

HBeAg : Hepatit B e Antijeni

HBsAg : Hepatit B Yüzey Antijeni

HCC : Hepatoselüler Karsinom

HCV : Hepatit C Virüsü

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

IFN : İnterferon

IgG : İmmünoglobulin G

IgM : İmmünoglobulin M

KHB : Kronik Hepatit B

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

PZ : Protrombin Zamanı

Peg IFN : Pegile İnterferon

RNA : Ribonükleik Asit

SPSS : Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi

TAF : Tenofovir Alafenamid

TDF : Tenofovir Disoproksil Fumarat

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Akut ve kronik HBV enfeksiyonunun fazlarının belirlenmesinde kullanılan tanısal testler..... 8

Tablo 2: Ishakskorlama sistemine göre karaciğer fibrozisinin evrelendirilmesi..... 11

Tablo 3: Ishakskorlama sistemi: histolojik aktivite indeksi (HAI)..... 11

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü Rehberine Göre APRI ve FIB-4 için Anlamlı Fibrozis ve Siroz Eşik Değerleri 17

Tablo 5: Hepatit B Tanılı Hastaların Bazal Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (n=64)..... 23

Tablo 6: Tedavi Gruplarının Bazal Özelliklerinin Karşılaştırılması (n=64)..... 25

Tablo 7: Tedavi Gruplarına ve Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası 6. Ay Değişimlerinin Değerlendirlmesi (n=64) 26

Tablo 8: Tedavi Gruplarına ve Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası 12. Ay Değişimlerinin Değerlendirilmesi (n=64) 28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: APRI skorlamasının zaman içindeki değişimi..... 30

Şekil 2: FIB-4 skorlamasının zaman içindeki değişimi..... 30

Şekil 3: AIP indeksinin zaman içindeki değişimi 31

Şekil 4: CRR-I indeksinin zaman içindeki değişimi 31

Şekil 5: QC indeksinin zaman içindeki değişimi..... 32

Şekil 6: HBV DNA düzeylerinin başlangıç, 6. ay ve 12. ayda değişimi 33

Şekil 7: AFP düzeylerinin başlangıç, 6. ay ve 12. ayda değişimi 33

YENİ TANI KONULAN DELTA NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORAL MEDİKAL TEDAVİNİN KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNE VE NONİNVAZİV FİBROZİS SKORLARINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik hepatit B (KHB), dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyebilen ve siroz, hepatoselüler karsinom gibi hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Güncel klinik yaklaşımında, antiviral tedavi ile viral replikasyonun baskılanması ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması hedeflenmektedir. Entekavir ve tenofovir disoproksil, bu amaçla yaygın olarak kullanılan ve uzun süreli güvenilirliği kanıtlanmış nükleozid analoglarıdır. Son yıllarda, antiviral tedavi altındaki KHB hastalarında yalnızca virolojik yanıt değil, aynı zamanda tedavinin sistemik etkileri de değer kazanmaya başlamıştır. Özellikle insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi gibi kardiyometabolik bozuklukların, karaciğer fibrozisi ve yağlanma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak entekavir ve tenofovir tedavilerinin bu parametreler üzerindeki etkilerini izleyen karşılaştırmalı prospektif çalışmalar henüz sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, delta hepatit negatif kronik hepatit B hastalarında entekavir ve tenofovir disporoksil tedavisinin 6. ve 12. aylardaki; kardiyometabolik risk faktörleri ve noninvaziv fibrozis skorları [Aspartat aminotransferaz / trombosit oranı indeksi (APRI), Fibrozis-4 indeksi (FIB-4)] açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya entekavir ve tenofovir disoproksil (TDF) tedavisi başlanan 64 hasta alındı. Hastaların demografik bilgileri kayıt edildi. Bel çevresi, vucut kitle indeksi (VKI), karaciğer enzimleri, lipid profili, açlık glukozu ve insülin düzeyleri tedavi başlangıcında, 6. ve 12. aylarda kaydedildi. Aterojenik indeksler [Aterojenik plazma indeksi (AIP), Castelli Risk Oranı-1(CRR-1), Aterojenik katsayı (AC)] ve noninvaziv fibrozis skorları (APRI ve FIB-4) skorları hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 64 hasta dahil edildi. Tedavinin 6. ve 12. ayında entekavir ve tenofovir grubunda APRI skorunda anlamlı azalma saptandı. FIB-4 skorunda her iki grupta 6. ayda değişiklik olmazken, 12. ayda anlamlı dercede azalma

saptandı. Kardiyometabolik parametreler açısından, 6. ayda entekavir grubunda CRR-I ve AC değerlerinde artış saptanırken, TDF grubunda anlamlı değişim izlenmedi. Lipid profili değerlendirildiğinde, 6. ayda TDF grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiş, ancak bu etki 12. ayda saptanmamıştır. .Entekavir grubunda ise 12. ayda trigliserid düzeylerinde grup içi anlamlı artış saptanmıştır. Glukoz metabolizması ve insülin düzeyleri açısından her iki grupta da takip süresince anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. On ikinci ayda bel çevresi entekavir grubunda artış gösterirken VKI TDF grubunda artış göstermiştir.

Sonuç: KHB hastalarında entekavir ve TDF tedavileri, non-invaziv fibrozis skorlarında iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Kardiyometabolik risk indekslerindeki değişimler tedavi türüne ve takip süresine göre farklılık göstermektedir. Bu bulgular, antiviral tedavinin virolojik etkinliğinin yanı sıra kardiyometabolik etkilerinin de uzun dönem izlemlerde dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: APRI, entekavir, FIB-4, kardiyometabolik risk, kronik hepatit B, tenofovir disoproksil

EVALUATION OF THE EFFECTS OF ORAL MEDICAL THERAPY ON CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND NON-INVASIVE FIBROSIS SCORES IN NEWLY DIAGNOSED DELTA-NEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

ABSTRACT

Introduction and Objective: Chronic hepatitis B (CHB) is a major public health problem affecting millions of individuals worldwide and may lead to life-threatening outcomes such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The current clinical approach aims to suppress viral replication and halt disease progression through antiviral therapy. Entecavir and tenofovir disoproxil are nucleos(t)ide analogues that are widely used for this purpose and have well-established long-term safety profiles. In recent years, increasing attention has been paid not only to the virological response but also to the systemic effects of antiviral therapy in patients with CHB. In particular, cardiometabolic disturbances such as insulin resistance, abdominal obesity, and dyslipidemia have been shown to be associated with hepatic steatosis and fibrosis. However, prospective comparative studies evaluating the effects of entecavir and tenofovir therapy on these parameters remain limited. The aim of this study was to compare the effects of entecavir and tenofovir disoproxil treatment at the 6th and 12th months in patients with delta hepatitis–negative chronic hepatitis B in terms of cardiometabolic risk factors and non-invasive fibrosis scores [Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) and Fibrosis-4 Index (FIB-4)].

Materials and Methods: A total of 64 patients who initiated treatment with entecavir or tenofovir disoproxil (TDF) were included in the study. Demographic characteristics of the patients were recorded. Waist circumference, body mass index (BMI), liver enzyme levels, lipid profile, fasting glucose, and insulin levels were assessed at baseline and at the 6th and 12th months of treatment. Atherogenic indices [Atherogenic Index of Plasma(AIP), Castelli Risk Ratio-1(CRR-1), and Atherogenic Coefficient(AC)] and non-invasive fibrosis scores (APRI and FIB-4) were calculated. Pre- and post-treatment values were compared both within and between treatment groups.

Results: A total of 64 patients were included in the study. At the 6-month follow-up, a statistically significant reduction in APRI scores was observed in both treatment groups troughout follow-up whereas no significant change was detected in FIB-4 scores. At the 12-month evaluation, both APRI and FIB-4 scores showed a significant with in-group decrease in both groups. Regarding cardiometabolic parameters, an increase in CRR-I and AC values was observed in the entecavir group at the 6-month follow-up, while no significant change was detected in the TDF group. Evaluation of the lipid profile revealed a significant reduction in total cholesteroland LDL cholesterol levels in the TDF group at 6 months; however, this effect lost statistical significance at the 12-month follow-up. In contrast, a significant with in-group increase in triglyceride levels was observed in the entecavir group at 12 months.No significant changes were observed in glucose metabolism or insulin levels in either group through out the follow-upperiod.

Conclusion: In patients with chronic hepatitis B, treatment with entecavir and tenofovir disoproxil was associated with improvement in non-invasive fibrosis scores. Tenofovir disoproxil therapy demonstrated a more pronounced lipid-lowering effect during the early treatment period; however, this effect diminished over the long term. In contrast, entecavir therapy was associated with an increase in triglyceride levels during long-term follow-up. Changes in cardiometabolic risk indices varied according to the type of antiviral therapy and the duration of follow-up. These findings suggest that, in addition to virological efficacy, the cardiometabolic effects of antiviral treatment should also be taken into consideration during long-term follow-up.

Keywords: APRI, cardiometabolic risk, Chronichepatitis B, entecavir, FIB-4 tenofovirdisoproxil

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, akut ve kronik enfeksiyonlardan siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar uzanan geniş bir klinik spektrumda seyredebilir. Hepadnaviridae ailesine ait küçük, çift iplikli bir DNA virüsü olan HBV, replikasyon döngüsünde RNA ara ürünü bulundurması nedeniyle retrovirüslere benzer özellik göstermekte ve konak genomuna entegre olabilmektedir. Bu özellik, virüsün kalıcı hale gelmesine yol açarak tedavi ve eradikasyon süreçlerini güçleştirmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, immün yanıt ve viral yük arasındaki denge ile yakından ilişkilidir. Hastaların çoğunda enfeksiyon hafif seyirli iken, bir kısmında progresif fibrozis, siroz ve HCC gelişebilmektedir (1).

Karaciğer fibrozisinin erken dönemde saptanması, prognozun belirlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir. Karaciğer biyopsisi fibrozisin değerlendirilmesinde uzun yıllardır altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, invaziv bir işlem olması, komplikasyon riski, yüksek maliyet ve örnekleme hataları nedeniyle klinik uygulamalarda sınırlılıklara sahiptir. Bu nedenlerle noninvaziv yöntemlerin geliştirilmesine olan ilgi artmıştır. Aspartat aminotransferaz–trombosit oranı indeksi (APRI) ve Fibrozis-4 indeksi (FIB-4) gibi biyokimyasal temelli noninvaziv skorlar; kolay erişilebilirlikleri, düşük maliyetleri ve güvenilirlikleri sayesinde klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. APRI skorunun ≥1.5 olması ileri fibrozis, ≥2 olması siroz olasılığını düşündürürken; FIB-4 skorunun ≥3.25 olması belirgin fibroz varlığını desteklemektedir (2,3). Bu skorların hasta takibine entegrasyonu, biyopsi ihtiyacını azaltan önemli bir klinik gelişme sağlamaktadır.

Hepatit B Virüsü enfeksiyonunun doğal seyrini yalnızca viral replikasyon değil, eşlik eden kardiyometabolik risk faktörleri de etkilemektedir. Vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık glukozu, trigliserid ve HDL düzeyleri gibi parametreler, karaciğer hastalığının progresyonunda belirleyici rol oynamaktadır. Kardiyometabolik disfonksiyonun varlığı, HBV enfeksiyonunda fibrozis ilerlemesini hızlandırarak klinik gidişi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (4). Dolayısıyla, kronik HBV hastalarının

prognoz değerlendirmesi yapılırken yalnızca viral parametrelerin değil, kardiyometabolik profilin de dikkate alınması önem arz etmektedir.

Delta negatif kronik HBV hastalarının tedavisinde günümüzde entekavir ve tenofovir disoproksil (TDF) ilk basamak oral antiviral ajanlar olarak önerilmektedir. Yüksek antiviral etkinlikleri ve güvenilir yan etki profilleri nedeniyle bu ilaçlar, klinik uygulamada yaygın olarak tercih edilmektedir. Ayrıca, bu ajanların viral replikasyonu baskılamanın yanı sıra fibrozis progresyonunu yavaşlatma ve kardiyometabolik parametrelerde iyileşme sağlama potansiyeli olduğu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, söz konusu etkilerin daha güçlü kanıtlarla desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (5).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızın amacı, delta negatif kronik HBV hastalarında entekavir ve TDF tedavisinin 6. ve 12. aylarda noninvaziv fibrozis skorları (APRI, FIB-4) ile kardiyometabolik risk faktörleri [Vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık glukozu, lipid profili, kan basıncı, Aterojenik plazma indeksi (AIP), Castelli Risk Oranı-1(CRR-1), Aterojenik katsayı (AC)] üzerine etkilerini değerlendirmektir. Böylece, antiviral tedavinin yalnızca viral supresyon değil, aynı zamanda fibrozis progresyonu ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerine olası katkılarının ortaya konulması ve hasta yönetiminde daha bütüncül bir yaklaşım geliştirilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

2.1.1. Epidemiyoloji

Kronik Hepatit B (KHB), 2019 yılı verilerine göre yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon ve 820.000 ölüme yol açmış, toplamda 296 milyon bireyi etkileyen bir hastalık olup; başlıca siroz ve HCC gelişimine neden olarak küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (6).Azalan prevalansa rağmen, hepatit B virüsüne (HBV) bağlı ölümlerin 2030 yılına kadar 17 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (7).

Kronik HBV enfeksiyonunun prevalansı belirgin coğrafi farklılıklar göstermekte olup, en yüksek oranlar Sahra Altı Afrika, Doğu Asya ve Pasifik Adaları'nda rapor edilmiştir. Avrupa'da ise özellikle Doğu ve Güneydoğu Avrupa ülkeleri orta düzeyde prevalans ile en çok etkilenen bölgeler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, küreselleşme, göç ve mülteci hareketleri gibi dinamikler, Avrupa'daki HBV enfeksiyonunun insidans ve prevalansını sürekli olarak etkilemeye devam etmektedir (8).

Yüksek endemisite bölgelerinde HBV enfeksiyonunun yaygınlığına en çok katkıda bulunan faktör, doğum sırasında veya yakın temas aracılığıyla anneden çocuğa gerçekleşen dikey bulaştır. Bununla birlikte, HBV; perinatal yolla, cinsel temasla, kontamine iğne veya enjeksiyon ekipmanlarının paylaşımıyla ve enfekte kan maruziyetiyle de bulaşabilmektedir. Evrensel aşı programlarının hayata geçirilmesi, özellikle doğumda ve çocukluk çağında uygulanan aşılamaların yaygınlaştığı ülkelerde, hastalığın epidemiyolojisini belirgin biçimde değiştirmiştir. Bu strateji, kronik HBV enfeksiyonunun ve buna bağlı komplikasyonların prevalansını azaltmada etkili olduğu gösterilmiş bir yaklaşımdır (9).

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, enfeksiyonun alındığı yaşa göre farklılık göstermektedir. Yenidoğan döneminde veya yaşamın ilk yılında edinilen enfeksiyonlarda kronikleşme oranı %90'ın üzerinde iken, 1–5 yaş arasında bu oran yaklaşık %30'a, erişkinlerde ise %5 düzeyine inmektedir. Kronik HBV

enfeksiyonu bulunan bireylerin yaklaşık %4–6'sında hepatoselüler karsinom, %30'unda siroz ve %23'ünde ise beş yıl içinde dekompanse siroz geliştiği bildirilmektedir (10).

2.1.2. Bulaş Yolları

Hepatit B virüsü (HBV) başlıca dört yolla bulaşmaktadır: enfekte kan ya da vücut sıvılarıyla doğrudan temas sonucu perkütan geçiş, cinsel temas yoluyla bulaş, enfekte anneden yenidoğana perinatal (vertikal) geçiş ve enfekte bireylerle yakın ancak cinsel olmayan temas sonucu gelişen horizontal bulaş (11).

- **Cinsel Yolla Bulaş:** HBV enfeksiyonu bulunan bir partnerle cinsel ilişki, virüsün yayılmasında en sık görülen yollardan biridir.
- **Vertikal (Anneden Bebeğe) Bulaş:** HBV taşıyıcısı annelerden doğan bebekler, doğum sırasında virüs ile enfekte olabilmektedir.
- **Parenteral Yolla Bulaş:** İğne ve şırıngaların ortak kullanımı ya da paylaşımı sonucunda HBV bulaşabilmekte olup, bu durum özellikle intravenöz madde kullanıcılarında sık görülmektedir.
- **Horizontal Bulaş ve Diğer Yollar:** HBV taşıyıcısı bireylerin kanı veya açık yaraları ile doğrudan temas, enfeksiyonun yayılmasına yol açabilir. Ayrıca enfekte kişilerin kullandığı iğneler, kesici aletler veya diş fırçası, jilet gibi mukozayı ya da cildi zedeleyebilecek eşyaların paylaşımı da bulaş riski oluşturmaktadır (12)

2.1.3. Seroloji

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun serolojik tanısında HBsAg**,** Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBeve Anti-HBc (IgM ve IgG) gibi belirteçler kullanılmaktadır. Serumda HBsAg'nin varlığı**,** aktif HBV enfeksiyonunun en önemli göstergesi olup, genellikle enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile saptanır. Tanı, HBsAg pozitifliğine dayanmakla birlikte; enfeksiyonun evresi ve aktivitesini belirlemek amacıyla Alanin Aminotransaminaz (ALT) düzeyi, HBV DNA miktarı, Anti-HBcIgG, HBeAg durumu ve karaciğer fibrozisinin derecesi de değerlendirilmelidir (13).

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri oldukça değişkendir. Akut enfeksiyon bazı bireylerde tamamen iyileşirken, bazılarında kronikleşerek farklı evrelerde ilerler. Klinik tablo asemptomatikten ikterik veya fulminan hepatite kadar değişebilir. Hastalığın gidişini yaş, bağışıklık durumu, cinsiyet ve viral faktörler etkiler. Serumda HBsAg'nin altı aydan uzun süre pozitif kalması kronik hepatit B olarak tanımlanır. Kronikleşme oranı erişkinlerde yaklaşık %5, perinatal bulaşta %90, 1–5 yaş arası çocuklarda ise %20–50 düzeyindedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yıllık yaklaşık %2–10'unda siroz gelişmektedir. Siroz tanısı alanların ise yaklaşık %4'ünde hepatik dekompansasyon, %5–10'unda karaciğer nakli gereksinimi ve %2'sinde HCC ortaya çıkabilmektedir (14).

2.1.4. Patogenez

Viral hepatitin patogenezi esas olarak virüs ile konak bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlere bağlıdır (15). Karaciğer hasarı, doğrudan viral sitopatik etkilerden çok, bağışıklık yanıtının enfekte hepatositleri ortadan kaldırma girişimleri sonucu ortaya çıkar (16). Sitotoksik T lenfositleri ve sitokinler, hepatosit apoptozu ve inflamasyona neden olarak fibrozis ve siroz gelişimini hızlandırır (17). HBV, bağışıklıktan kaçmak amacıyla yüksek miktarda subviral partikül üretir (18). Kronik enfeksiyonlarda devam eden inflamasyon ve hepatosit yenilenmesi, fibrozisin ilerlemesine ve nihayetinde HCC gelişme riskinin artmasına yol açar (19).

2.1.5. Klinik Bulgular

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri ve patogenezine ilişkin mekanizmaların iyi anlaşılması, hastaların tedavi ve izlemine yönelik kararların verilmesinde kritik öneme sahiptir. Hastalığın seyri ve prognozu, virüsün özellikleri, hepatositlerle etkileşimi ve konağın bağışıklık yanıtına bağlı olarak değişmektedir. Enfeksiyonun alındığı yaştaki immün yanıt belirleyici olup, erişkinlerde immün sistemin kompetan olması sayesinde olguların %90'ından fazlasında HBV elimine edilerek tam iyileşme sağlanır. Buna karşın yenidoğan ve çocuklarda immün toleransın baskın olması, virüsün immün sistem tarafından erken tanınıp temizlenmesini engelleyerek yetersiz yanıt oluşmasına yol açar ve bu durum çoğunlukla enfeksiyonun kronikleşmesiyle sonuçlanır (20).

2.1.5.1. Akut Hepatit Enfeksiyonu

Akut hepatit B olgularının yaklaşık %70'i asemptomatik, hafif veya subklinik seyretmektedir (21). Yetişkin hastaların %30–50'sinde ikterik hepatit tablosu görülürken, yenidoğan ve çocuklarda genellikle anikterik veya subklinik seyir izlenir (20). Klinik semptomlar diğer viral hepatitlere benzer şekilde halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma ve sağ üst kadran ağrısıdır; fizik muayenede hepatomegali, sarılık ve ikterik skleralar dikkat çekebilir (22). Laboratuvar bulgularında HBsAg, HBV DNA, ALT ve Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış saptanır; ALT genellikle AST'den yüksektir ve 1000–2000 IU/L'ye ulaşabilir. Sarılık ve semptomlar çoğunlukla 1–3 ay içinde geriler, ancak bazı hastalarda transaminazlar normale dönse dahi yorgunluk devam edebilir. Anikterik seyreden olgularda protrombin zamanı (PZ), hastalık progresyonunun önemli bir göstergesidir(23). Akut hepatit B sonrası genellikle anti-HBs gelişimiyle ömür boyu bağışıklık kazanılırken, bazı hastalarda enfeksiyon kronikleşebilir. Fulminan hepatit gelişme oranı %0,1–0,5 arasındadır(24). Serum ALT düzeylerinin altı aydan uzun süre yüksek seyretmesi kronik hepatit B'ye ilerleyişin bir göstergesi olabilir (25). İyileşen hastalarda HBV DNA, HBsAg ve anti-HBcIgM kaybolur, anti-HBs'nin oluşumu ise bağışıklığın kazanıldığını gösterir (26).

2.1.5.2. Kronik Hepatit Enfeksiyonu

Akut Hepatit B enfeksiyonundan sonra hepatit B yüzey antijeninin altı aydan daha uzun süre pozitif olarak saptanması, enfeksiyonun kronikleştiğini göstermekte olup bu durum kronik Hepatit B olarak tanımlanmaktadır.

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların büyük bir kısmı asemptomatik seyir göstermekle birlikte, bazı olgularda yorgunluk gibi özgül olmayan yakınmalar ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanı sıra, bazı hastalarda akut hepatiti taklit eden ya da karaciğer yetmezliği tablosu ile seyreden enfeksiyon alevlenmeleri görülebilir. Fizik muayene çoğu hastada normal olmakla birlikte, kronik karaciğer hastalığına ait bulgular saptanabilir. Dekompanse siroz gelişmiş olgularda sarılık, splenomegali, asit, periferik ödem ve hepatik ensefalopati gibi klinik belirtiler izlenebilir. Hastaların önemli bir bölümünde serum AST ve ALT düzeylerinde hafif veya orta derecede yükselme saptanırken, bazı olgularda laboratuvar testleri normal sınırlarda olabilir. Enfeksiyon alevlenmeleri sırasında serum ALT düzeyleri normal üst sınırın 50 katına

kadar yükselebilir ve alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri 1000 ng/mL'ye ulaşabilir. Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı gelişen karaciğer sirozu, HCC için başlıca risk faktörlerinden biridir (27).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri; klinik, virolojik ve immünolojik özelliklere göre tanımlanan dört temel fazdan oluşmaktadır: immüntoleran faz, HBeAg pozitif immün aktif faz, inaktif faz ve HBeAg negatif immün aktif faz. İmmüntoleran faz, HBeAg pozitifliği ile birlikte normal ALT düzeyleri ve genellikle 20.000 IU/mL'nin üzerinde seyreden yüksek HBV DNA düzeyleri ile karakterizedir. İmmün aktif fazlar, HBeAg pozitif veya HBeAg negatif kronik hepatit olarak adlandırılmakta olup, aralıklı ya da sürekli ALT yüksekliği, aktif hepatik inflamasyon bulguları ve çoğunlukla 2.000 IU/mL'nin üzerinde HBV DNA düzeyleri ile tanımlanır. İnaktif fazda ise HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği ile birlikte, eşlik eden başka bir karaciğer hastalığı bulunmaması koşuluyla normal ALT düzeyleri ve genellikle 2.000 IU/mL'nin altında ya da saptanamayacak düzeyde düşük HBV DNA seviyeleri izlenir. Her hastanın tüm bu fazlardan sırasıyla geçmesi zorunlu olmadığı gibi, her fazda HBV'ye karşı gelişen immün yanıtlar da tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, bu faz sınıflaması kronik HBV enfeksiyonunun izlenmesi ve yönetimine yönelik klinik karar süreçlerinde önemli katkı sağlamaktadır (28).

Tablo 1: Akut ve kronik HBV enfeksiyonunun fazlarının belirlenmesinde kullanılan tanısal testler (29)

Klinik Faz / Yorum	HBsAg	HBeAg	Anti-HBcIgM	Total Anti-HBc	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
Akut HBV – Erken dönem	+	+	+	+	-	Yüksek	Yüksek
Akut HBV – Pencere dönemi	-	+	+	+	+	-	Yüksek
Akut HBV – İyileşme dönemi	+	+	+	+	+	+	Yüksek
Kronik HBV – İmmüntoleran faz	+	+	-	+	-	$>10^7$ IU/mL	Normal
Kronik HBV – İmmün aktif (HBeAg +)	+	+	-	+	-	$<10^5$ IU/mL	Yüksek
İmmün kontrol fazı	+	-	-	+	+	2–2.000 IU/mL	Normal
İmmün aktif (HBeAg −)	+	-	-	+	+	>2.000 IU/mL	Yüksek
İnaktif kronik HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	+	<2.000 IU/mL	Normal

2.1.6. Tanı

Hepatit B enfeksiyonunun tanısı, serolojik ve moleküler tanı yöntemleri kullanılarak konulmaktadır. Serolojik testler, HBV'ye özgü antijen ve antikorların hasta serumunda gösterilmesine dayanmakta olup enfeksiyonun tanısında en sık başvurulan yöntemler arasında yer almaktadır. Bu serolojik belirteçler, enfeksiyonun hangi evrede bulunduğunun belirlenmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda bu göstergeler doğrultusunda hastalar kronik dönemde izlenmekte ve elde edilen bulgular, antiviral tedaviye başlanmasına yönelik klinik karar sürecine rehberlik etmektedir (30).

2.1.6.1. Serolojik ve Moleküler Tanı Yöntemleri

Akut hepatit B enfeksiyonunda serumda saptanan ilk serolojik belirteç HBsAg'dir. Maruziyetten yaklaşık 1–10 hafta sonra, klinik semptomların ortaya çıkmasından ise ortalama 3–5 hafta önce HBsAg pozitifliği gelişir. HBsAg genellikle 4–6 ay içerisinde serumdan kaybolur ve bunu takiben, enfeksiyondan yaklaşık 8 ay

sonra anti-HBs pozitifliği ortaya çıkar. HBsAg'nin serumda altı aydan daha uzun süre saptanması ise kronik HBV enfeksiyonu varlığını düşündürür (31).

Tetkiklerden Anti-HBs, HBV'ye karşı gelişen nötralizan bir antikor olup enfeksiyona karşı bağışıklığın göstergesi olarak kabul edilir. Akut HBV enfeksiyonunun iyileşme döneminde ya da başarılı bir aşılama sonrasında serumda pozitif hale gelebilir. İzole anti-HBs pozitifliği, bireyin aşı ile bağışıklık kazandığını göstermektedir. Aşılama sonrası ölçülen anti-HBs düzeylerinin 10 IU/mL'nin üzerinde olması, koruyucu bağışıklık geliştiğini ifade eder (31).

Hücre içi yerleşimli bir antijen olan HBcAg, serumda serolojik yöntemlerle saptanamaz. Buna karşılık, HBV enfeksiyonu sırasında oluşan anti-HBc antikorları serumda tespit edilebilir. Anti-HBc'nin IgM izotipi, özellikle akut enfeksiyon döneminde ortaya çıkmakta olup enfeksiyondan yaklaşık 9. haftadan 21. haftaya kadar serumda saptanabilmektedir. Pencere döneminde pozitif olarak saptanabilen tek serolojik belirteç anti-HBcIgM'dir. Bu antikor akut enfeksiyon sonrası iki yıla kadar pozitifliğini sürdürebilir ve hastalığın reaktivasyon dönemlerinde yeniden pozitifleşebilir. Anti-HBcIgM pozitifliğini takiben anti-HBcIgG gelişir; nekahat döneminde en yüksek düzeyine ulaşır ve yaşam boyu serumda saptanabilir düzeyde kalır (31).

Kronik HBV enfeksiyonunda artmış viral replikasyonun ve yüksek enfektivitenin göstergesi olarak HbeAg'i kabul edilir. Akut enfeksiyon sırasında HBsAg pozitifliğini takiben serumda saptanır ve çoğu olguda HBsAg'den daha önce kaybolur. Kronik HBV enfeksiyonunda ise antiviral tedavinin temel hedeflerinden biri HBeAg serokonversiyonunun sağlanmasıdır. HBeAg'ye karşı gelişen antikorlar (anti-HBe), erken nekahat döneminde HBeAg'nin kaybolmasını izleyerek hemen ya da genellikle 1–2 hafta içerisinde ortaya çıkar (31).

Serolojik göstergeler, okült (gizli) HBV enfeksiyonu veya mutant virüs enfeksiyonlarında yetersiz kalabilmektedir, bu durumlarda HBV-DNA araştırılmalıdır. Moleküler yöntemlerle HBV-DNA'nın saptanması ve kantitifikasyonu; replikasyonun gösterilmesinde, mutant suşların tespitinde, hastalığın prognozunu, siroz ve HCC'ye

ilerleme riskini tespit etmede, antiviral tedavi başlanmasında, tedavinin izleminde ve antiviral ajanlara karşı direnç tespitinde önemlidir (32).

2.1.6.2. Karaciğer Fibrozisi

Kronik karaciğer hastalığında histolojik skorlama sistemleri; hastalığın ilerleyişini tanımlamak ve öngörmek, prognozu belirlemek, tedavi stratejilerini yönlendirmek ve klinik çalışmalarda standardizasyon sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Histopatolojik açıdan kronik hepatit B, hücresel infiltrasyon, rejenerasyon, atrofi, hepatosit ölümü ve fibrozisin birlikte izlendiği bir süreç olarak tanımlanır. Kronik hepatit B'de saptanan temel histopatolojik bulgular arasında portal inflamasyon, interface hepatit, lobüler hepatit, konfluent nekroz ve fibrozis yer almaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda hepatosit sitoplazmasında görülen buzlu cam görünümü, hastalığa özgü en önemli histopatolojik belirteçlerden biridir. Bu görünüm, HBsAg'nin hepatositlerin endoplazmik retikulumunda birikmesi ve çoğalması sonucunda ortaya çıkmaktadır (33).

Hepatit B enfeksiyonunun tanı ve değerlendirilmesinde, karaciğer dokusunda fibrozis ve nekroinflamatuar aktivitenin derecesini ortaya koymaya yönelik çeşitli histopatolojik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler arasında Knodell, Scheuer, Metavir ve ModifiyeKnodell (Ishak) skorlama sistemleri yer almaktadır. Klinik uygulamada ve bilimsel çalışmalarda en sık tercih edilen yöntem ModifiyeKnodell (Ishak) skorlama sistemidir. Bu sistemde "derece" kavramı, virüsün neden olduğu nekroinflamatuar aktivitenin şiddetini tanımlarken; "evre" ise karaciğerdeki fibrozis düzeyini ifade etmektedir (33).

Ishak skorlama sistemi, altı fibrozis derecesi içeren Knodell skorunun modifiye edilmiş bir formudur. Dört evreli klasik Knodell skorlama sistemi ile karşılaştırıldığında, fibrozis düzeyindeki daha küçük ve kademeli değişikliklerin daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (33). Tablo 2 ve 3'de Ishak skorlama evrelendirmesi ve Histolojik aktivite indeksi (HAİ) gösterilmiştir.

Tablo 2: Ishakskorlama sistemine göre karaciğer fibrozisinin evrelendirilmesi (33)

Değişiklik	**Skor**
Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibroz genişleme ± septa	1
Çoğu portal alanda fibroz genişleme ± septa	2
Porto-portal köprüleşenfibrozis	3
Porto-santral köprüleşenfibrozis	4
İnkomplet siroz	5
Siroz	6

Tablo 3: Ishakskorlama sistemi: histolojik aktivite indeksi (HAI) (33)

Histolojik bulgu	**Skor**
A. Periportal veya periseptalinterface hepatit (piecemeal nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Ciddi (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokalkonfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir porto-santral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve porto-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokalinflamasyon	
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, tümü portal alanlar	4

2.1.7. Kronik Hepatit B Tedavisi

2.1.7.1. Interferon (IFN) ve PegileInterferon (Peg IFN)

Interferonlar (IFN), antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkilere sahip sitokinlerdir. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilk ajan, 1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan alfa interferondur. IFN-alfa ve IFN-beta ağırlıklı olarak antiviral etki gösterirken, IFN-gamma daha belirgin immünomodülatör özelliklere sahip olup antiviral etkinliği görece daha sınırlıdır. Günümüzde kronik HBV tedavisinde interferonlar rutin kullanımda yer almamakla birlikte, uygun hasta gruplarında endikasyon varlığında pegile interferon (PegIFN) tercih edilebilmektedir (34)Pegile interferon alfa formülasyonları arasında pegile interferon alfa-2a ve pegile interferon alfa-2b yer almaktadır. Bu ajanlar haftada bir kez olmak üzere subkutan yolla uygulanmakta ve tedavi süresi genellikle 48 hafta olarak planlanmaktadır. Pegile interferon tedavisi sırasında sitopeni, depresyon, uykusuzluk ve tiroid otoantikorlarının indüksiyonu gibi çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Güncel antiviral tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında, HBsAg ve HBeAg kaybı oranlarının daha düşük olması ve hepatosellüler karsinom ile siroz gelişimini azaltmadaki etkinliğinin sınırlı kalması nedeniyle günümüzde daha az tercih edilmektedir (34).

2.1.7.2. Antiviral ilaçlar (Nükleozid analogları)

Lamivudin, telbivudin, adefovir, entakavir (ETV), tenofovir disoproksilfumarat (TDF) ve tenofovir alafenamiddir (TAF). Bu ilaçlardan lamivudin, adefovir ve telbivudin yüksek direnç gelişme riski nedeni ile günümüzde pek tercih edilmemektedirler, ETV için direnç gelişme oranı %0,5 iken tenefovirde bu oran sıfırdır (35).

Lamivudin:

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmak üzere 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan bir nükleozid analoğudur. Standart dozda günde 100 mg oral yolla uygulanmaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, özellikle kreatinin klirensinin 50 mL/dk'nın altında olduğu durumlarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Ancak

lamivudinin düşük genetik bariyere sahip olması nedeniyle antiviral ajanlar arasında direnç gelişim oranı en yüksek ilaçlardan biri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde kronik HBV tedavisinde kullanımı büyük ölçüde azalmış olup, yalnızca sınırlı durumlarda tercih edilmektedir (36).

Telbivudin:

Telbivudin,2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi için ruhsat alarak klinik kullanıma girmiş bir nükleozid analoğudur. Hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, lamivudine kıyasla daha güçlü antiviral etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, lamivudine dirençli HBV suşlarının telbivudine karşı da çapraz direnç geliştirebildiği bilinmektedir. Telbivudinin önerilen günlük dozu 600 mg olup oral yolla uygulanır; kreatinin klirensinin 50 mL/dk'nın altında olduğu hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Genel olarak iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte, yan etki profili lamivudine benzerlik göstermektedir. En sık bildirilen yan etkiler arasında halsizlik, baş ağrısı, farenjit ve karın ağrısı yer almaktadır (36).

Adefovir:

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörüdür. Adefovirin, perioral etkili ön ilacı olan adefovir dipivoksil 2002'de kronik HBV tedavisinde lisans almış ikinci antiviral ilaçtır. Erişkin dozu 10 mg/gün'dür. Adefovir tübüler toksiteye neden olduğu bilinen nefrotoksik bir ilaçtır ancak daha önce yapılan çalışmalarda tavsiye edilen dozda kullanıldığında böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmemiştir. Lamivudine dirençli HBV hastalarının tedavisinde, tercihen diğer nükleozid analoğu ile kombinasyon halinde kullanılabilir (37,38).

Entekavir:

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında, Türkiye'de ise 2007 yılında ruhsat alarak kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde klinik kullanıma girmiş bir nükleozid analoğudur. 2-deoksiguanozinin karbosiklik bir türevi olan entekavir, konak hücrede bulunan selüler kinazlar aracılığıyla üç aşamalı fosforilasyon sonrası aktif metaboliti olan entekavir trifosfat formuna dönüşmektedir. İlacın yarılanma ömrü

yaklaşık 15 saat olup bu özellik lamivudin ile benzerlik göstermektedir. Entekavir, HBV replikasyonunu diğer nükleozid ve nükleotid analoglarından farklı olarak üç ayrı basamakta inhibe etmektedir. Bu üçlü inhibisyon mekanizması, HBV DNA düzeylerinde yüksek oranda baskılanma sağlamış olup, in vitro çalışmalarda entekavirin; lamivudin ve adefovire kıyasla daha güçlü antiviral etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(39).

Entekavirin biyoyararlanımı yüksek olmakla birlikte, gıda alımı ilacın emilimini geciktirebildiğinden aç karnına kullanılması önerilmektedir. Nükleozid-naif hastalarda onaylanan entekavir dozu oral yolla günde 0,5 mg iken, lamivudine dirençli hastalarda önerilen günlük doz 1,0 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan olgularda, özellikle kreatinin klirensinin 50 mL/dk'nın altında olduğu durumlarda renal doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Entekavir tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi ve bulantıdır. Daha nadir olarak laktik asidoz, hematüri, glikozüri ve serum lipaz düzeylerinde artış görülebilmektedir. Bu nedenle entekavir kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik parametrelerin düzenli aralıklarla izlenmesi önerilmektedir (40).

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF):

İlk olarak 2001 yılında HIV enfeksiyonunun tedavisi için endikasyon almış, 2008 yılında ise hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de Türkiye'de kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde ruhsatlandırılarak klinik kullanıma girmiştir. Adefovir benzeri bir asiklik nükleozid analoğu olan TDF, retrovirüsler ve hepadnavirüslere karşı seçici antiviral etkinlik göstermektedir. Bu özelliği sayesinde HIV ile ko-enfekte hastalarda da etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir. TDF, 245 mg tenofovir disoproksile eşdeğer olacak şekilde tabletler halinde mevcuttur ve aç ya da tok karnına alınabilmektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır. İlacın yaklaşık %70–80'inin değişmeden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon yoluyla böbrekler aracılığıyla atılması nedeniyle, kreatinin klirensinin 50 mL/dk'nın altında olduğu hastalarda renal doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (41).

Tenofovir disoproksil kullanımı sırasında böbrek fonksiyonlarında bozulma ve osteomalaziye ilerleyebilen hipofosfatemi gelişimi bildirilmektedir. TDF, insan mitokondriyal DNA polimerazını inhibe edebilmekte, hücresel antioksidan sistemleri etkileyerek özellikle renal tübüler hücrelerde mitokondriyal hasara yol açabilmektedir. Tübüler disfonksiyon da TDF'ye bağlı böbrek hasarının önemli mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir. Literatürde TDF tedavisi sırasında bildirilen diğer yan etkiler arasında halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, kas ağrıları, baş ağrısı, iştahsızlık, ALT düzeylerinde yükselme ve trombositopeni yer almaktadır (42).

Tenofovir alafenamid fumarat (TAF):

Tenofovir alafenamid fumarat 2015 yılında yetişkinlerde HIV enfeksiyonunun tedavisi için onay almıştır. TAF, TDF'ye benzer şekilde, HBV pregenomik RNA'sının HBV DNA'sına ters transkripsiyonunu inhibe eden bir nükleozid analoğudur ve tenofovirin yeni nesil bir ön ilacı olarak geliştirilmiştir. HIV tedavisinde kombine rejimlerin bir parçası olarak kullanılırken, kronik HBV enfeksiyonunda günlük 25 mg dozda monoterapi şeklinde uygulanmaktadır. İlacın renal atılım oranının yaklaşık %1 olması nedeniyle renal doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. TDF ile karşılaştırıldığında, TAF daha düşük plazma konsantrasyonlarında 5–6 kat daha yüksek intrasellüler tenofovir düzeylerine ulaşabilmekte ve bu sayede yüksek doz TDF ile benzer terapötik etkinlik sağlayabilmektedir. Günlük dozunun düşük olması ve sistemik maruziyetin daha az olması nedeniyle, TAF tedavisi renal ve kemik toksisitesi açısından TDF'ye kıyasla daha avantajlı bir güvenlilik profiline sahiptir (43).

2.2. NONİNVAZİV KARACİĞER TESTLERİ

Karaciğer fibrozisinin dolaylı belirteçleri, periferik kanda ölçülebilen biyokimyasal parametrelerden oluşmaktadır. Bu belirteçler, karaciğer hasarının dolaylı bir göstergesi olup fibrozisin evresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermektedir. Karaciğer fibrozisinin doğrudan belirteçleri fibrogenez sürecini yansıtırken, dolaylı belirteçler; uygulaması kolay, erişilebilir ve pratik olmaları nedeniyle klinik değerlendirmede sık tercih edilmektedir (44). Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde basit biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, noninvaziv ve düşük maliyetli olmaları nedeniyle klinik açıdan cazip bir yaklaşım sunmaktadır. Bu testlerin belirli aralıklarla

tekrarlanabilmesi, hastaların uzun dönem izleminde önemli avantaj sağlamaktadır. Bu kapsamda en sık kullanılan dolaylı fibrozis belirteçleri arasında APRI ve FIB-4 indeksleri yer almaktadır (45).

2.2.1. Aspartat Aminotransferaz–Trombosit Oranı İndeksi (APRI)

Aspartat aminotransferaz–trombosit oranı indeksi (APRI), karaciğer fibrozisi ve sirozun değerlendirilmesinde kabul edilebilir düzeyde tanısal doğruluğa sahip, uygulanması kolay dolaylı fibrozis belirteçlerinden biridir. APRI skoru aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır:

$$\text{APRI} = (\text{AST düzeyi}/\text{AST üstsınırı})/\text{trombosit sayısı } (10^9/\text{L}) \times 100 \quad (46)$$

Dünya Sağlık Örgütü'nün HBV ve Hepatit C virüsü (HCV) kılavuzlarında, anlamlı fibrozisin (METAVIR evre F2 ve üzeri) saptanmasında APRI için 0,5–1,5 aralığı, sirozun (METAVIR evre F4) belirlenmesinde ise 1–2 aralığı kesme değeri olarak önerilmektedir (47,48).

2.2.2. Fibrozis-4 İndeksi (FIB-4)

Fibrozis-4 (FIB-4) İndeksi, kronik karaciğer hastalığı bulunan bireylerde karaciğer fibrozisinin derecesini değerlendirmek amacıyla önerilen noninvaziv bir skorlama yöntemidir. Bu indeks aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır:

FIB-4= [yaş (yıl) x AST(IU/L) / (trombosit sayısı (109 /L) x √ALT (IU/L))] (49).

Dünya Sağlık Örgütü'nün HBV ve HCV kılavuzlarında, FIB-4 indeksi için 1,45–3,25 aralığındaki değerler fibrozis açısından belirsiz olarak kabul edilirken, 3,25'in üzerindeki değerler yüksek olasılıkla siroz varlığı ile ilişkilendirilmektedir (47,48).

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü Rehberine Göre APRI ve FIB-4 için Anlamlı Fibrozis ve Siroz Eşik Değerleri (50)

	Anlamlı Fibrozis Yok	**Anlamlı Fibrozis Var**	**Siroz Yok**	**Siroz Var**
APRI	<0.5	>1.5	<1	>2
FIB-4	<1.45	>3.25	-	-
Tahmini METAVIR Fibrozis Evresi	F0-F1	F2-F4	F0- F3	F4

2.3. KARDİYOMETABOLİK RİSK VE ATEROJENİK İNDEKSLER

Kardiyometabolik risk; obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimine olan katkısını ifade eden çok boyutlu bir kavramdır. Bu risk profili, yalnızca tek tek biyokimyasal parametreler ile değil, bu parametreler arasındaki ilişkileri yansıtan bileşik göstergeler ile daha doğru şekilde değerlendirilebilmektedir (51).

2.3.1. Kardiyometabolik Riskin Temel Bileşenleri

Antropometrik Ölçümler

Vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi, özellikle visseral yağlanmanın göstergeleri olup insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık riski ile yakından ilişkilidir. Bel çevresi artışı, subkutan yağlanmadan bağımsız olarak metabolik sendrom ve ateroskleroz gelişimi açısından daha güçlü bir belirteç olarak kabul edilmektedir (52).

Glisemik Parametreler

Açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri, glukoz metabolizmasının değerlendirilmesinde temel parametrelerdir. İnsülin direnci, kardiyometabolik riskin merkezinde yer almakta ve dislipidemi, hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu ile birlikte aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır (52).

Hemodinamik Parametreler

Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından bağımsız risk faktörleridir. Hipertansiyon, metabolik sendromun temel bileşenlerinden biri olup kardiyometabolik risk değerlendirmesinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (53).

Lipid Profili

Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri, ateroskleroz gelişiminde temel rol oynayan lipid parametreleridir. LDL kolesterol aterojenik etki gösterirken, HDL kolesterol anti-aterojenik özellikleri ile kardiyovasküler riskten koruyucu rol oynamaktadır. Trigliserid yüksekliği ise küçük ve yoğun LDL partiküllerinin artışı ile ilişkilidir (54).

Ürik Asit

Ürik asit; oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olup artmış düzeyleri metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski ile bağlantılı bulunmuştur (55).

2.3.2. Aterojenik ve Kardiyometabolik İndeksler

Kardiyometabolik risk değerlendirmesinde klasik lipid parametreleri (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid) tek başına kullanıldığında, aterojenik lipoprotein dağılımını ve gerçek kardiyovasküler riski her zaman yeterli düzeyde yansıtmayabilir. Bu nedenle lipid fraksiyonları arasındaki oranlara dayanan aterojenik ve kardiyometabolik indeksler geliştirilmiştir.

Bu indeksler, aterojenik lipoproteinler ile anti-aterojenik HDL kolesterol arasındaki dengeyi yansıtarak, subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler riskin daha bütüncül değerlendirilmesine olanak sağlar (56).

Aterojenik İndeks (AIP): Aterojenik indeks (Atherogenic Index of Plasma, AIP), trigliserid ile HDL kolesterol arasındaki ilişkinin logaritmik ifadesi olup şu şekilde tanımlanır:

$$AIP = \log_{10} (\text{Trigliserid} / \text{HDL kolesterol})$$

Küçük ve yoğun LDL partiküllerinin varlığını dolaylı olarak yansıtan güçlü bir göstergedir. Yüksek AIP değerleri, aterojenik dislipidemi, insülin direnci, metabolik sendrom ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Bu nedenle AIP, klasik lipid parametrelerine ek olarak kardiyometabolik riskin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (56).

Castelli Risk İndeksi-I (CRR-I): Castelli Risk İndeksi-I, total kolesterolün HDL kolesterole oranı olarak tanımlanır:

CRR-I = Total kolesterol / HDL kolesterol

Bu indeks, aterojenik ve koruyucu lipoproteinler arasındaki dengeyi yansıtır. CRR-I değerinin artması, koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkilidir. Framingham çalışmaları başta olmak üzere birçok epidemiyolojik çalışmada, kolesterol oranlarının mutlak lipid düzeylerine kıyasla kardiyovasküler risk öngörüsünde daha güçlü olabileceği gösterilmiştir (54)

Kolesterol Oranı (AC – Atherogenic Coefficient)

Kolesterol oranı veya aterojenik katsayı (Atherogenic Coefficient, AC), non-HDL kolesterol yükünü yansıtan bir parametre olup şu şekilde hesaplanır:

AC = (Total kolesterol − HDL kolesterol) / HDL kolesterol

Aterojenik lipoproteinlerin HDL kolesterole oranını göstererek toplam aterojenik yük hakkında bilgi verir. Artmış AC değerleri, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (57).

Aterojenik ve kardiyometabolik indeksler; obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların kardiyovasküler risk üzerindeki birleşik etkisini daha iyi yansıtmaktadır. Bu nedenle, kardiyometabolik risk değerlendirmesinde klasik lipid profiline ek olarak AIP, CRR-I ve AC gibi oranların birlikte kullanılması önerilmektedir (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE ÇALIŞMA İLKELERİ

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkeler ve İyi Klinik Uygulamalar rehberine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma için Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/03/2025 tarihli ve E-10840098-202.3.02-1896 sayılı karar ile etik onay alınmıştır. Tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma, kronik hepatit B tanısı almış ve antiviral tedavi endikasyonu bulunan hastalarda entekavir ve TDF tedavilerinin klinik, laboratuvar, non-invaziv fibrozis skorları ve kardiyometabolik parametreler üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla prospektif, karşılaştırmalı ve gözlemsel olarak planlanmıştır.

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde yürütülmüş olup, antiviral tedavi başlanan hastalar 12 ay süreyle prospektif olarak izlenmiştir.

Başlangıçta antiviral tedavi endikasyonu bulunan toplam 71 hasta değerlendirmeye alınmıştır. İzlem sürecinde; bir hastada takip sırasında siroz gelişmesi, bir hastada meme kanseri tanısı konulması, bir hastanın tedaviye uyumsuz olması ve dört hastanın takiplerine düzenli olarak gelmemesi nedeniyle toplam yedi hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve analizler bu hasta grubu üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Hastalar aldıkları antiviral tedaviye göre iki gruba ayrılmıştır: entekavir tedavisi alan 32 hasta ve tenofovir tedavisi alan 32 hasta. Tüm hastalar tedavi öncesi, tedavinin 6. ayı ve 12. ayında klinik ve laboratuvar parametreler açısından değerlendirilmiştir.

3.3. KLİNİK, ANTROPOMETRİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELER

Hastaların demografik özellikleri, klinik öyküleri ve eşlik eden hastalıkları hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Boy ve kilo ölçümleri ayakkabısız ve hafif giysilerle yapılmış, vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Bel çevresi ölçümü, hasta ayakta dururken, kostal ark ile krista iliaka arasındaki en dar noktadan yapılmıştır.

Kan basıncı ölçümleri, hastalar en az 10 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, uygun manşon kullanılarak yapılmış; sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kaydedilmiştir.

Laboratuvar analizleri için hastalardan en az 12 saatlik gece açlığını takiben venöz kan örnekleri elde edilmiştir. HBV DNA düzeyleri, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında elektro kemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak ölçülmüş ve analizler Roche Cobas e602 cihazı (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir. Açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, AST, ALT, ALP, GGT, hemoglobin, trombosit, kreatinin, ürik asit, AFP, HBsAg, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe ölçümleri ise Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında Mindray BS-2000M ve Hitachi-Cobas 8000 analizörleri kullanılarak yapılmış olup, tüm testler üretici firmaların önerdiği kalite kontrol ve kalibrasyon standartlarına uygun şekilde yürütülmüştür.

Non-invaziv fibrozis değerlendirmesi için APRI ve FIB-4 skorları hesaplanmıştır; $\text{APRI} = (\text{AST düzeyi}/\text{AST üstsınırı})/\text{trombosit sayısı}\ (10^9/\text{L}) \times 100$; $\text{FIB} - 4 = (\text{yaş} \times \text{AST})/(\text{trombosit sayısı}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}})$.

Kardiyometabolik risk değerlendirmesinde aterojenik indeksler kullanılmış olup, AIP $\log_{10}(\text{TG}/\text{HDL})$, Castelli Risk Oranı-I $\text{total kolesterol}/\text{HDL kolesterol}$ ve aterojenik katsayı $(\text{total kolesterol} - \text{HDL kolesterol})/\text{HDL kolesterol}$ formülleri ile hesaplanmıştır.

Serolojik değerlendirmelerde HBsAg, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe düzeyleri tedavi öncesi, 6. ay ve 12. ayda kaydedilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS version 25 Statistics yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (%25–%75 çeyreklikler) olarak, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

İki bağımsız tedavi grubunun bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılmasında Student's t testi veya Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay ve 12. ay ölçümlerinin grup içi karşılaştırmalarında Eşleştirilmiş t testi veya Wilcoxon İşaretli Sıralar testi uygulanmıştır.

Non-invaziv fibrozis skorları (APRI ve FIB-4) ile kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiş ve korelasyon katsayıları raporlanmıştır. Serolojik parametrelerin grup içi değişimlerinde McNemar testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde iki yönlü $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Medikal tedavi endikasyonu olup tedavisi başlanan Hepatit B tanılı hastalarda, uygulanan tedavilerin noninvaziv fibrozis skoru ve kardiyo metabolik risk faktörleri üzerine etkisinin değerlendirileceği Prospektif Randomize Aktif Kontrollü Tedavi Çalışması Araştırma Tasarımına Göre;

Entekavir tedavi uygulanan hasta grubu ve TDF tedavisi uygulanan hasta grupları arası noninvaziv fibrozis skoru ortalamaları arasında 0.5 klinik etki büyüklüğünde (cohen'sd)(ref), yapılabilecek tip I hata maksimum %5 ve minimum %80 güç ile Entekavir tedavi uygulanan ve TDF tedavisi uygulanan iki grupta 32, toplamda 64 hepatit B tanılı hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 5: Hepatit B Tanılı Hastaların Bazal Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (n=64)

Özellikler		**Ortalama±Std. Sapma**	**Medyan (Min-Max)**
Yaş(yıl)		42.6±11.4	43(20-77)
VKI (kg/m²)		30.02±6.8	29.3(15.63-48.05)
Bel çevresi (cm)		94.75±14.85	95.5(60-125)
		n(sayı)	**Yüzde (%)**
Cinsiyet	Kadın	35	54.7
	Erkek	29	45.3
Sigara Kullanım	Yok	36	56.3
	Var	24	37.5
	Bırakmış	4	6.3
Alkol Kullanım	Yok	61	95.3
	Var	3	4.7
Aile HBV Öyküsü	Yok	12	18.8
	Var	52	81.3
Ek Kronik Hastalık	Yok	35	54.7
	Var	29	45.3
Uygulanan Tedavi	Tenofovir	32	50
	Entekavir	32	50
		Ortalama±Std. Sapma	**Medyan (Min-Max)**
Sistolik Kan Basıncı		123.59±23.13	120(90-210)
Diyastolik Kan Basıncı		78.08±13.01	80(50-120)
Açlık kan şekeri (AKŞ)		117.32±40.28	98(58-546)
Kreatinin		0.85±0.19	0.85(0.50-1.70)
Fosfor		3.31±0.1	3.2(2-5)
Ürik asit		4.93±1.28	5(2-8)
ALT		51.45±51.90	31.5(7-250)
AST		36.78±29.92	28(11-172)
ALP		75.02±18.12	73.5(36-119)
GGT		34.08±34.41	25(7-246)
Trombosit (PLT)		208383.33±63733.45	203000(16000-380000)

Özellikler		Ortalama±Std. Sapma	Medyan (Min-Max)
Hemoglobin (Hgb)		14.04±1.56	14(9.5-17)
Trigliserid		128.25±114.28	96(50-784)
Total kolesterol		189.25±42.31	182(75-330)
HDL kolesterol		53.02±14.29	51(23-95)
LDL kolesterol		115.32±39.57	109.5(24-260)
İnsülin		14.72±14.71	11(2-100)
Alfa-fetoprotein (AFP)		6.75±10.15	4(1-72)
APRI		0.63±0.61	0.44(0.16-3.58)
FIB-4		1.27±0.84	1.1(0.33-5.56)
HBV DNA (kantitatif, log10 IU/mL)		5.51±1.55	5.05(3.30-9)
AIP		0.33±0.32	0.29(-0.15 1.32)
CRR-I		3.85±1.26	3.59(1.63-6.78)
AC		2.85±1.26	2.59(0.63-5.78)
		n (sayı)	**yüzde (%)**
HBsAg	Negatif	-	-
	Pozitif	64	100
Anti-HBs	Negatif	61	95.3
	Pozitif	3	4.7
HBeAg	Negatif	53	2.8
	Pozitif	11	17.2
Anti-HBe	Negatif	6	9.4
	Pozitif	58	90.6

Çalışmaya toplam 64 kronik Hepatit Btanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 42.6±11.4 yıl olup, %54.7'si kadın idi. Ortalama VKİ 30.02±6.8kg/m², bel çevresi 94.75±14.85 cm olarak saptandı.

Tüm hastalar HBsAg pozitif**,** çoğunluğu HBeAg negatif (%82.8) ve Anti-HBe pozitif (%90.6) olarak saptandı.

Tablo 6: Tedavi Gruplarının Bazal Özelliklerinin Karşılaştırılması (n=64)

		Entekavir n=32	**Tenofovir n=32**	
Özellikler		**Ortalama±Std. Sapma/ Medyan(Q1-Q3)**	**Ortalama±Std. Sapma/ Medyan(Q1-Q3)**	**p-değeri**
Yaş(yıl)		43.8±9.5	41.4±12.4	0.39*
		n (%)	**n (%)**	
Cinsiyet	Kadın	15(46.9)	20(62.5)	0.32†
	Erkek	17(53.1)	12(37.5)	
Sigara Kullanım	Yok	18(56.3)	18(56.3)	0.58†
	Var	11(34.4)	13(40.6)	
	Bırakmış	3(9.4)	1(3.1)	
Alkol Kullanım	Yok	29(90.6)	32(100)	0.24†
	Var	3(9.4)	0(0)	
Aile HBV Öyküsü	Yok	7(21.9)	5(15.6)	0.52†
	Var	25(78.1)	27(84.4)	
Ek Kronik Hastalık	Yok	17(53.1)	18(56.3)	0.80†
	Var	15(46.9)	14(43.8)	
		Ortalama±Std. Sapma/ Medyan (Q1-Q3)	**Ortalama±Std. Sapma/ Medyan (Q1-Q3)**	
ALT		30.5(20.25-47.75)	32(18.5-62.75)	0.63‡
AST		26(18-36)	29(18.25-42.75)	0.47‡
ALP		76±18.26	73.47±17.45	0.57*
GGT		23.5(17-37.5)	25.5(17.75-38)	0.87‡
Trombosit (PLT)		203000(169250-246000)	215000(173000-262000)	0.79‡
Hemoglobin (Hgb)		14.15±1.65	14±1.46	0.69*

*Student'sttest, †Ki-kare test,‡Mann-Whitney U test, Q1-Q3: %25-%75 çeyreklik, p<0.05 anlamlı

Hastaların 32'si entekavir, 32'si TDF tedavisi almaktaydı. İki tedavi grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı, sigara ve alkol kullanımı, ailede HBV öyküsü ve ek kronik hastalık varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Bazal laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ALT, AST, Alkalen fosfataz (ALP), Gammaglutamil transferaz (GGT), trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri açısından entekavir ve tenofovir grupları arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 7: Tedavi Gruplarına ve Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası 6. Ay Değişimlerinin Değerlendirlmesi (n=64)

		Entekavir n=32 Ortalama			Tenofovir n=32 Ortalama	
Özellikler	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası 6.ay**	**P değeri**	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası 6.ay**	**P değeri**
VKI (kg/m²)	29.49	25.93	0.10‡	30.57	25.64	0.12‡
Bel çevresi (cm)	94.06	97.58	0.15‡	95.43	92.86	**0.04‡**
Açlık kan şekeri (AKŞ)	116.75	109.92	0.87‡	118.03	104.6	0.44‡
Sistolik Kan Basıncı	128.16	120.38	0.07‡	119.5	114.2	0.54
Diyastolik Kan Basıncı	81.13	78.08	0.35‡	75.	76.2	0.06‡
İnsülin	10	11	0.17§	11.5	14.5	0.79§
Ürik asit	5.23	5.51	0.4‡	4.71	4.37	0.33‡
Fosfor	3.27	3.26	0.94‡	3.38	3.51	0.48‡
Kreatinin	0.89	0.91	0.31‡	0.99	0.86	**0.007‡**
Total kolesterol	193.91	194.36	0.66‡	181.09	175.45	**0.01‡**
Trigliserid	92	106.5	0.72§	99	106	0.69§
HDL kolesterol	55.03	51.19	0.09‡	48.88	49.29	0.14‡
LDL kolesterol	117.56	120.45	0.35‡	110.65	103.75	**0.04‡**
ALT	30.5	22	**0.004§**	32	27	0.08§
AST	26	22	**0.01§**	29	25	0.06§
AIP	0.21	0.30	0.37§	0.33	0.38	0.93§
CRR-I	3.69	4.01	**0.04‡**	4.01	3.73	0.32‡
AC	2.69	3.02	**0.04‡**	3.01	2.73	0.32‡
APRI	0.43	0.35	**0.01§**	0.44	0.42	**0.02§**
FIB-4	1.24	1.27	0.40‡	1.26	1.11	0.07‡
HBV DNA (kantitatif, log10 IU/mL)	5.14	2.86	**<0.001‡**	5.89	2.78	**<0.001‡**
Alfa-fetoprotein (AFP)	4.5	3	**0.005§**	4	3	0.27§
			Entekavir n (%)	**Tenofovir n (%)**		
HBsAg						
Tedavi öncesi	Negatif		-	-		-
	Pozitif		32(100)	32(100)		
Tedavi Sonrası 6.ay	Negatif		-	0(0)		
	Pozitif		25(100)	24(100)		
Anti-HBs						
Tedavi öncesi	Negatif		30(93.8)	31(96.9)		
	Pozitif		2(6.3)	1(3.1)		
Tedavi Sonrası 6.ay	Negatif		23(92)	24(100)		
	Pozitif		2(8)	0(0)		
HBeAg						
Tedavi öncesi	Negatif		29(90.6)	24(75)		
	Pozitif		3(9.4)	8(25)		
Tedavi Sonrası 6.ay	Negatif		23(92)	19(79.2)		
	Pozitif		2(8)	5(20.8)		
Anti-HBe						
Tedavi öncesi	Negatif		1(3.1)	5(15.6)		
	Pozitif		31(96.9)	27(84.4)		
Tedavi Sonrası 6.ay	Negatif		2(8)	3(12.5)		
	Pozitif		23(92)	21(87.5)		

*Student's t test, †Mann-Whitney U test, ‡ Paired t testi, §WilcoxonSigned-Rank Testi, ǁKi-kare test,Q1-Q3: %25-%75 çeyreklik, p<0.05 istatistiksel anlamlı

Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde, VKI açısından tedavi öncesi ve 6. Ayda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bel çevresi açısından Entekavir grubunda anlamlı değişim izlenmezken, Tenofovir grubunda 6. Ayda düşüş görülmüştür.

Glisemik parametreler ve kan basıncı ölçümleri değerlendirildiğinde, açlık kan şekeri, insülin ve kan basınçları değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde, kreatinin düzeyleri Tenofovir grubunda tedavi sonrası 6. ayda kreatinin düzeylerinde azalma görülmüştür. Ürik asit düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir.

Lipid profili değerlendirildiğinde, tenofovir grubunda tedavi sonrası 6. ayda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri açısından ise tedavi sonrası 6. ayda anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Karaciğer enzimleri değerlendirildiğinde, Entekavir grubunda ALT ve AST düzeylerinde tedavi sonrası 6. ayda azalma saptanırken, Tenofovir grubunda bu azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Non-invaziv fibrozis indeksleri değerlendirildiğinde, APRI skorunda her iki grupta da tedavi sonrası 6. ayda anlamlı azalma saptanmıştır**.** FIB-4 skorunda ise her iki grupta anlamlı bir değişim izlenmemiştir.

Kardiyometabolik indeksler incelendiğinde, CRR-I ve AC değerlerinde Entekavir grubunda tedavi sonrası 6. ayda anlamlı artış saptanırken, Tenofovir grubunda bu indeksler açısından anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. AIP değeri açısından ise her iki grupta tedavi sonrası 6. ayda anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Virolojik yanıt değerlendirildiğinde, HBV DNA düzeyleri her iki grupta da tedavi sonrası 6. ayda belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. AFP düzeyinde Entekavir grubunda anlamlı azalma saptanırken, Tenofovir grubunda anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Serolojik belirteçler (HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe) açısından 6. ayda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8: Tedavi Gruplarına ve Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası 12. Ay Değişimlerinin Değerlendirilmesi (n=64)

	Entekavir n=32 Ortalama			Tenofovir n=32 Ortalama		
Özellikler	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası 12.ay**	**P değeri**	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası 12.ay**	**P değeri**
VKI (kg/m²)	29.49	29.62	0.42‡	30.57	31.04	**0.004‡**
Bel çevresi (cm)	94.06	95.26	**0.04‡**	95.43	95.88	0.12‡
Açlık kan şekeri (AKŞ)	116.75	105.06	0.28‡	118.03	106.91	0.12‡
Sistolik Kan Basıncı	128.16	124.06	0.24‡	119.5	119.22	0.88‡
Diyastolik Kan Basıncı	81.13	79.37	0.42‡	75	76.47	0.30‡
İnsülin	10	11	0.18§	11.5	11	0.83§
Ürik asit	5.23	5.21	0.84‡	4.71	4.99	0.07‡
Fosfor	3.27	3.16	0.62‡	3.38	3.32	0.91‡
Kreatinin	0.89	0.93	0.14‡	0.99	0.87	0.52‡
Total kolesterol	193.91	187.26	0.66‡	181.09	186.48	0.77‡
Trigliserid	92	101	**0.03§**	99	109	0.73§
HDL kolesterol	55.03	53.61	0.30‡	48.88	47.38	0.37‡
LDL kolesterol	117.56	112.19	0.88‡	110.65	115.42	0.79‡
ALT	30.5	22	**<0.001§**	32	23	**0.003§**
AST	26	19.5	**<0.001§**	29	22.5	**0.001§**
AIP	0.21	0.24	**0.02§**	0.33	0.36	0.66§
CRR-I	3.69	3.71	0.33‡	4.01	4.25	0.55‡
AC	2.69	2.71	0.33‡	3.01	3.26	0.55‡
APRI	0.43	0.31	**<0.001§**	0.44	0.29	**<0.001§**
FIB-4	1.24	1.12	**0.03‡**	1.26	0.98	**0.005‡**
HBV DNA (kantitatif, log10 IU/mL)	5.14	1.62	**<0.001‡**	5.89	1.67	**<0.001‡**
Alfa-fetoprotein (AFP)	4.5	3	**0.02§**	4	3	0.21§

		Entekavir n (%)	Tenofovir n (%)	
HBsAg				
Tedavi öncesi	Negatif	-	-	-
	Pozitif	32(100)	32(100)	
Tedavi Sonrası 12.ay	Negatif	-	-	-
	Pozitif	32(100)	32(100)	
Anti-HBs				
Tedavi öncesi	Negatif	30(93.8)	31(96.9)	0.99‖
	Pozitif	2(6.3)	1(3.1)	
Tedavi Sonrası 12.ay	Negatif	32(100)	31(96.9)	0.99‖
	Pozitif	0(0)	1(3.1)	
HBeAg				
Tedavi öncesi	Negatif	29(90.6)	24(75)	0.10‖
	Pozitif	3(9.4)	8(25)	
Tedavi Sonrası 12.ay	Negatif	30(93.8)	29(90.6)	0.99‖
	Pozitif	2(6.3)	3(9.4)	
Anti-HBe				
Tedavi öncesi	Negatif	1(3.1)	5(15.6)	0.20‖
	Pozitif	31(96.9)	27(84.4)	
Tedavi Sonrası 12.ay	Negatif	1(3.1)	4(12.5)	0.67‖
	Pozitif	31(96.9)	28(87.5)	

*Student's t test,†Mann-Whitney U test,‡ Paired t testi, §WilcoxonSigned-Rank Testi,‖Ki-kare test, Q1-Q3: %25-%75 çeyreklik, p<0.05 istatistiksel anlamlı

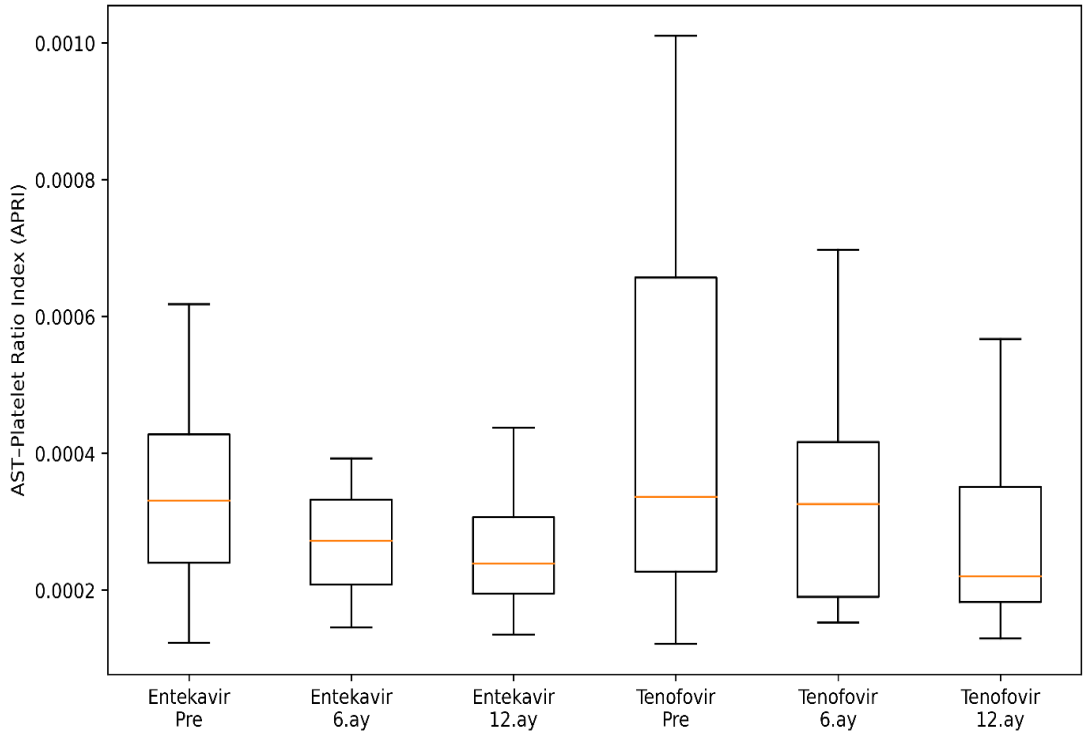
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. ay verileri değerlendirildiğinde, VKİ açısından entekavir grubunda anlamlı bir değişim izlenmezken, tenofovir grubunda 12. ayda VKİ değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bel çevresi ölçümleri incelendiğinde, entekavir grubunda tedavi sonrası 12. ayda anlamlı artış saptanırken, tenofovir grubunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Açlık kan şekeri, insülin, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri incelendiğinde, her iki grupta da tedavi öncesi ve 12. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

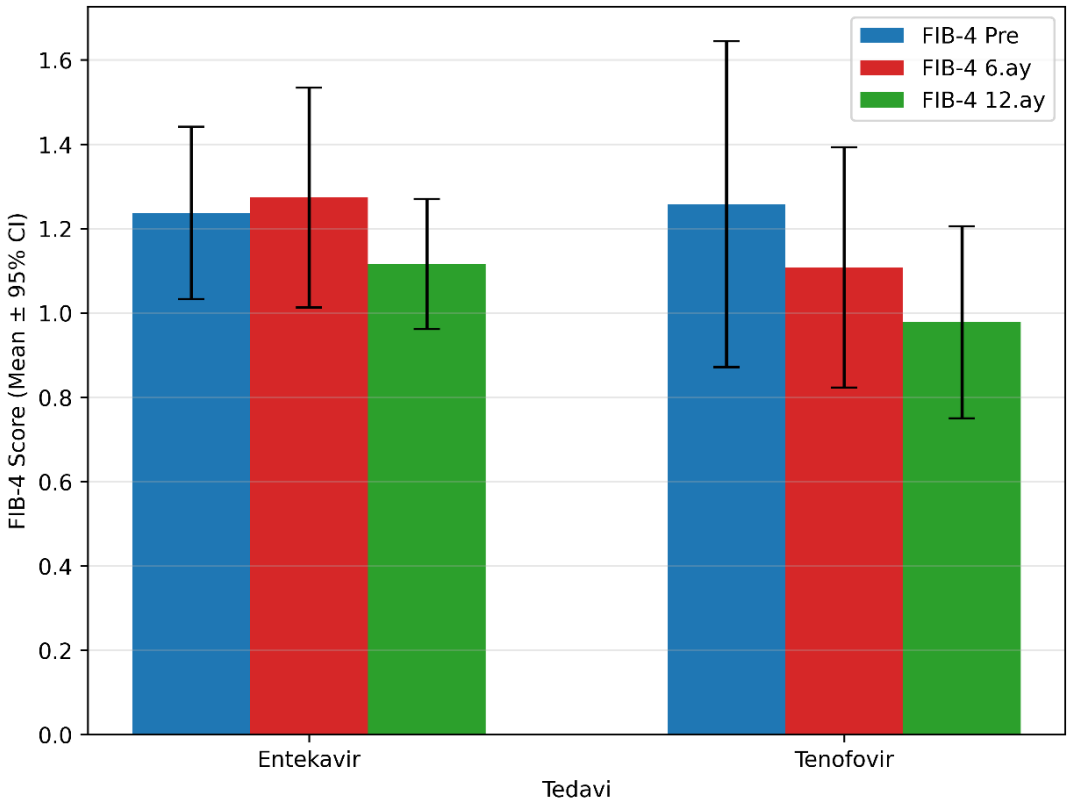
Lipid profili değerlendirildiğinde, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Trigliserid düzeyleri açısından entekavir grubunda tedavi sonrası 12. ayda anlamlı artış saptanırken, tenofovir grubunda anlamlı değişim izlenmemiştir.

Karaciğer enzimleri incelendiğinde, ALT ve AST düzeylerinde her iki grupta da tedavi sonrası 12. ayda anlamlı azalma saptanmıştır.

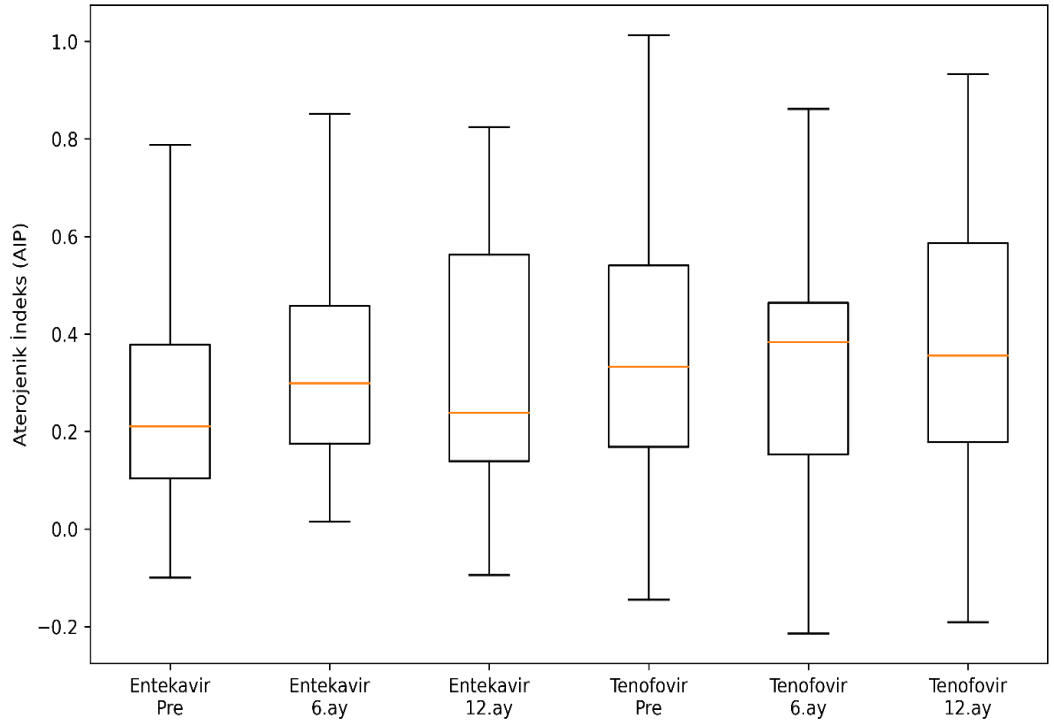
Non-invaziv fibrozis indeksleri değerlendirildiğinde, her iki grupta da tedavi sonrası 12. ayda APRI ve FIB-4'te anlamlı azalma saptanmıştır. Kardiyometabolik indeksler incelendiğinde, AIP değerlerinde entekavir grubunda tedavi sonrası 12. ayda anlamlı artış izlenirken, tenofovir grubunda anlamlı değişim saptanmamıştır. CRR-I ve AC indeksleri açısından ise her iki grupta da tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. ay karşılaştırmalarında anlamlı değişiklik izlenmemiştir. APRI ve FIB-4 skorlamasının zaman içindeki değişimi Şekil 1 ve Şekil 2'te; AIP, CRR-I ve QC indekslerinin değişimi ise Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'de gösterilmiştir.



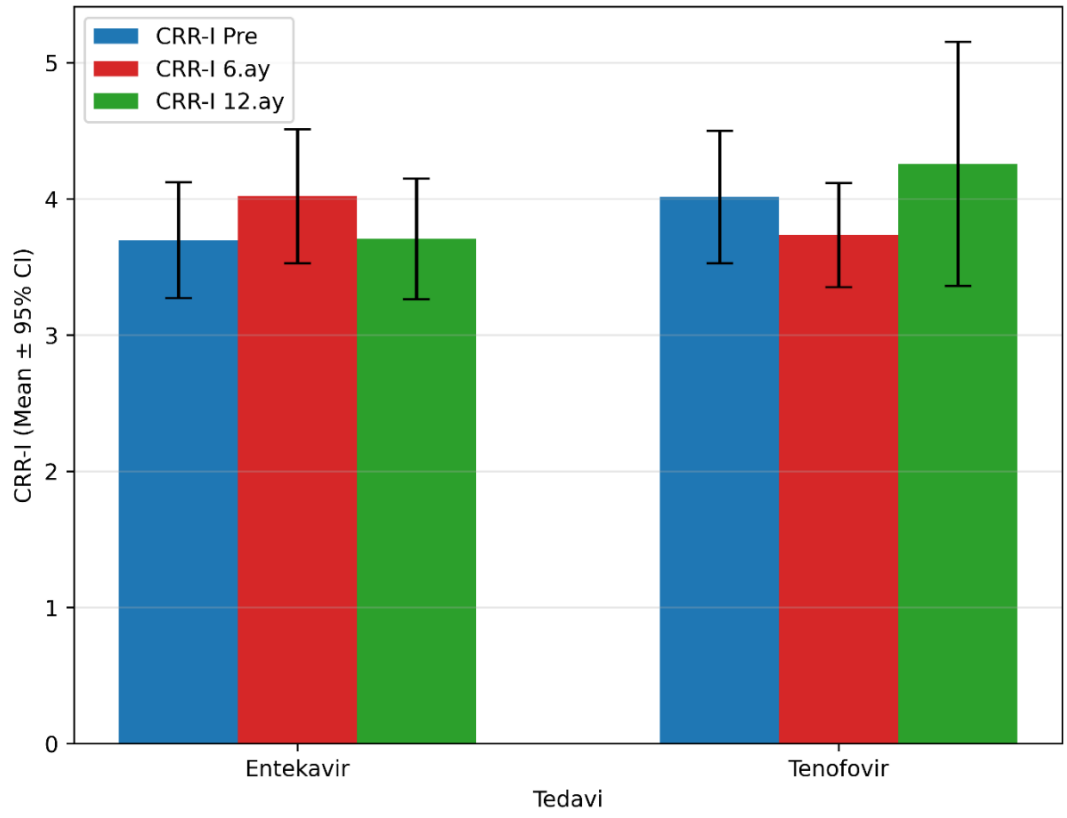
Şekil 1: APRI skorlamasının zaman içindeki değişimi



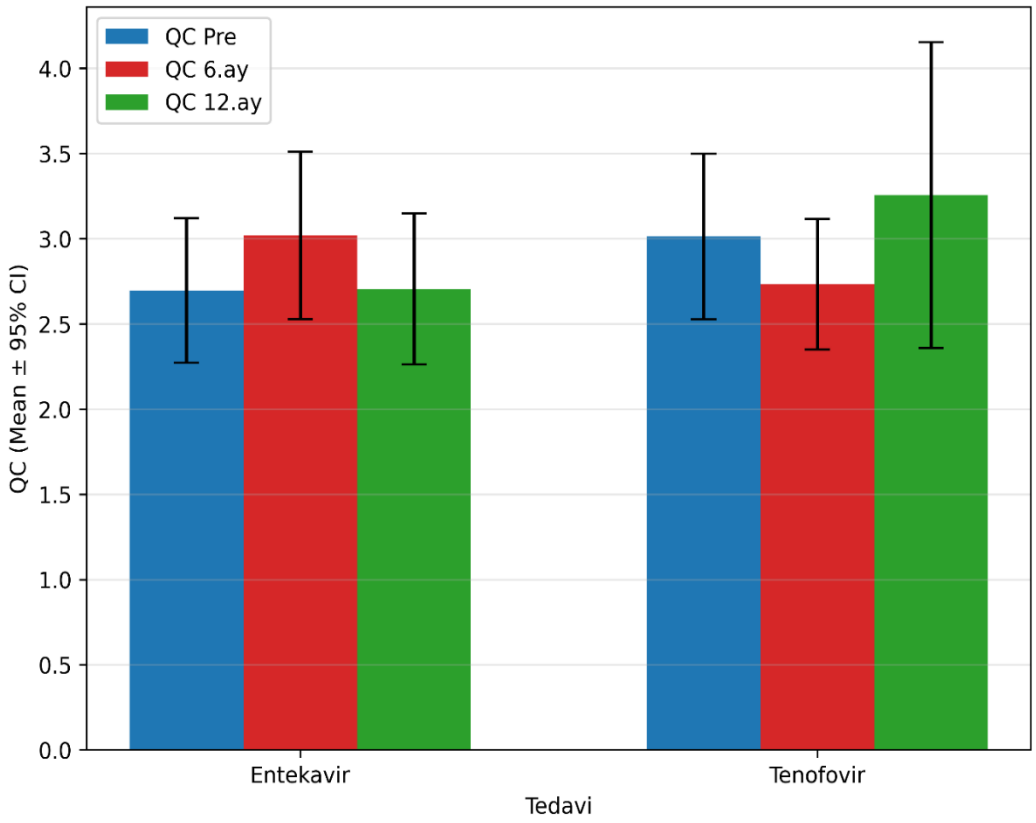
Şekil 2: FIB-4 skorlamasının zaman içindeki değişimi



Şekil 3: AIP indeksinin zaman içindeki değişimi

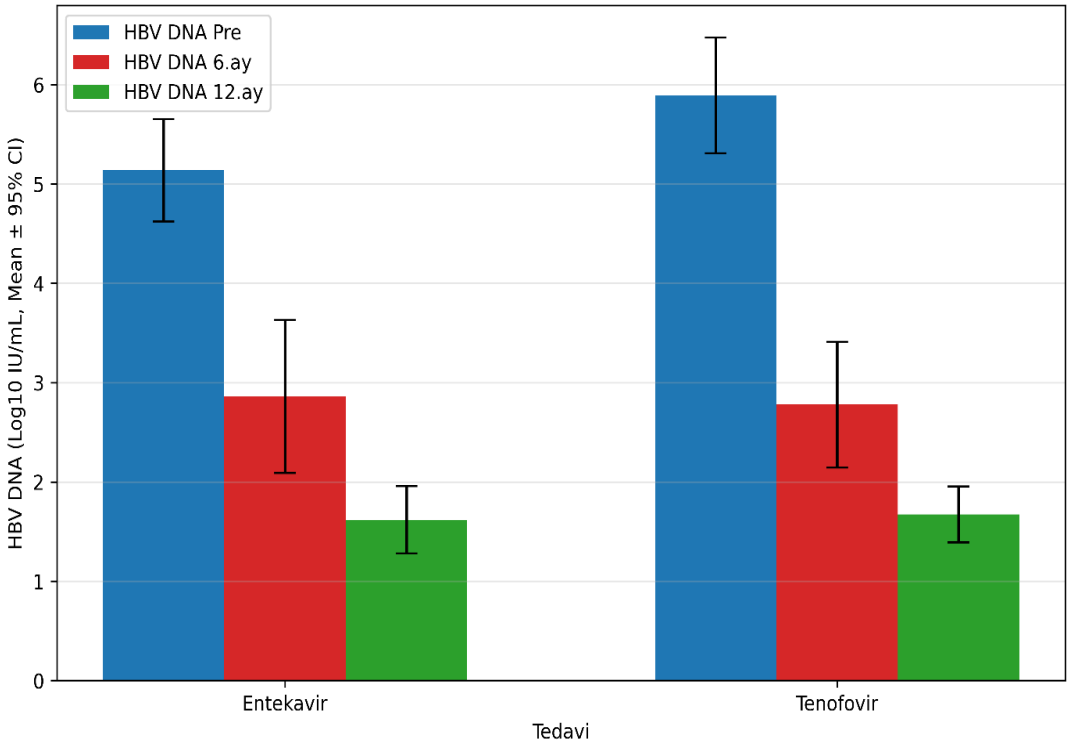


Şekil 4: CRR-I indeksinin zaman içindeki değişimi

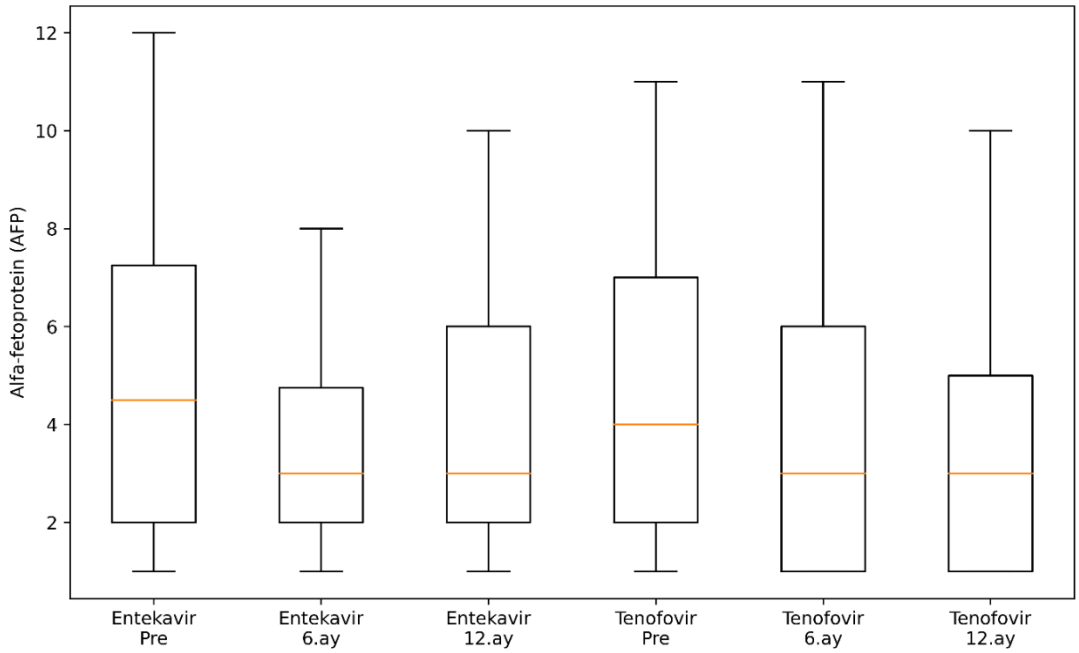


Şekil 5: QC indeksinin zaman içindeki değişimi

Virolojik yanıt değerlendirildiğinde, HBV DNA düzeylerinde her iki grupta da tedavi sonrası 12. ayda ileri derecede anlamlı azalma izlenmiştir. AFP düzeylerinde entekavir grubunda tedavi sonrası 12. ayda anlamlı azalma saptanırken, tenofovir grubunda AFP düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiştir. Serolojik belirteçler (HBsAg, Anti-HBs, HBeAg ve Anti-HBe) açısından tedavi sonrası 12. ayda tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. HBV DNA ve AFP düzeylerinin takip dönemlerindeki seyri Şekil 6 ve şekil 7'da gösterilmiştir. Tablo 8'de tedavi öncesi ve 12.aya göre değişimler tedavi gruplarına göre gösterilmiştir.



Şekil 6: HBV DNA düzeylerinin başlangıç, 6. ay ve 12. ayda değişimi



Şekil 7: AFP düzeylerinin başlangıç, 6. ay ve 12. ayda değişimi

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay ve 12. aydaki serolojik değerlendirmede, HBsAg, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe açısından her iki tedavi grubunda da anlamlı bir değişim izlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda entekavir ve TDF tedavisi alan hastalarda non-invaziv fibrozis indeksleri ve antropometrik parametreler birlikte değerlendirildiğinde, zamana bağlı farklı yanıt paternleri saptanmıştır. APRI skorunun hem 6. hem de 12. ayda her iki tedavi grubunda da anlamlı olarak azalması, antiviral tedavi ile hepatik inflamasyonun erken dönemde baskılandığını düşündürmektedir. Buna karşılık FIB-4 skorunda 6. ayda anlamlı değişim izlenmezken, 12. ayda her iki grupta da anlamlı azalma saptanmıştır. Bu durum, APRI'nin tedaviye erken yanıtı yansıtan daha duyarlı bir indeks olduğunu, FIB-4 skorundaki değişimin ise daha uzun süreli izlem gerektirdiğini düşündürmektedir. Literatürde, Liu ve arkadaşları HBeAg-negatif, tedavi-naif kronik hepatit B hastalarında entekavir tedavisinin uzun dönem etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, APRI skorunun özellikle tedavinin erken dönemlerinde anlamlı olarak azaldığını, FIB-4 skorunda ise daha geç dönemlerde belirgin düşüş izlendiğini bildirmiştir (58). Benzer şekilde Vo ve arkadaşlarının entekavir ve tenofovir disoproksil fumarat tedavisini karşılaştırdıkları retrospektif kohort çalışmalarında, her iki tedavi grubunda da APRI ve FIB-4 skorlarında azalma izlendiği, ancak bu değişimin tedavi süresi ve biyokimyasal yanıt paternine bağlı olarak farklılık gösterebildiği raporlanmıştır (59). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada Okan ve arkadaşları, lamivudin, entekavir ve tenofovir kullanan hastalarda birinci yıl sonunda APRI ve FIB-4 skorlarında anlamlı azalma saptandığını, ancak takip süresi uzadıkça FIB-4 skorundaki değişimin plato eğilimi gösterebildiğini bildirmiştir (60). Bu literatür bulguları, çalışmamızda APRI skorundaki erken dönemdeki anlamlı azalmanın tedavi yanıtını yansıttığını, FIB-4 skorundaki değişimin ise daha uzun süreli izlem ile ortaya çıktığını desteklemektedir. Dolayısıyla FIB-4 indeksinin kısa dönem izlemde sınırlı değişim göstermesi beklenen bir durum olup, fibrozis değerlendirmesinde takip süresinin dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda glukoz metabolizması değerlendirildiğinde, açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri açısından tüm takip dönemlerinde iki grup arasında anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu bulgular, Çin'de yapılan kronik hepatit B hastalarında entekavir ve TDF'nin metabolik etkilerini inceledikleri bir çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (61)İnsülin direncinin, hepatik inflamasyon ve sitokin salınımı ile ilişkili

olduğu; antiviral tedavi ile viral baskılanmanın sağlanmasının inflamatuvar yükü azaltarak glukoz metabolizması üzerindeki olası olumsuz etkileri sınırlayabileceği bildirilmektedir.

Lipid profili açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda tedavinin 6. ayında tenofovir grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde literatürle uyumlu olarak anlamlı azalma izlenmiştir. Buna karşın 12. ay değerlendirmelerinde çalışmamızda tenofovir grubunda bu azalma istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir. Entekavir grubunda ise 12. ayda trigliserid düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tenofovir tedavisinin lipid profili üzerinde daha belirgin düşürücü etki gösterebildiği, entekavir tedavisinde ise lipid parametrelerinin daha stabil seyrettiği bildirilmiştir (61) Çalışmamızda tenofovir grubunda lipid düşüşünün özellikle 6. ayda belirgin olup 12. ayda istatistiksel anlamlılığını kaybetmesi; takip süresinin sınırlı olması, hasta sayısının görece azlığı ve başlangıç lipid düzeylerindeki heterojenite ile ilişkili olabilir. Entekavir grubunda trigliserid düzeylerinde gözlenen artış ise, literatürde sınırlı sayıda çalışmada bildirilen ve antiviral tedaviye eşlik eden metabolik değişikliklerle ilişkili olabilecek bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri açısından literatürde farklı sonuçlar bildirilmiş olup, yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde TDF kullanan hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin entekavir kullanan hastalara kıyasla daha düşük seyrettiği, trigliserid düzeylerinde ise belirgin bir artış izlenmediği rapor edilmiştir(62). Bu bulgular, TDF'nin kardiyovasküler risk açısından daha avantajlı bir lipid profili ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar; hasta popülasyonlarının özellikleri, diyet ve yaşam tarzı faktörleri ile eşlik eden metabolik risklerin yeterince kontrol edilememiş olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda tenofovir tedavisinin lipid profili üzerindeki olumlu etkilerinin 6. ayda daha belirgin olduğu, 12. ayda ise bu etkinin zayıfladığı; entekavir tedavisinde ise özellikle trigliserid düzeylerinde artış eğilimi olabileceği görülmüştür. Bu bulgular, antiviral tedavinin metabolik etkilerinin zamanla değişebileceğini ve hasta bazlı değerlendirme yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Ürik asit düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda entekavir ve tenofovir gruplarında takiplerde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Bu bulgu, Zhang ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur ve her iki antiviral ajanın ürik asit metabolizması üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir (61)Ayrıca, Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kronik hepatit B hastalarında entekavir ve TDF tedavilerinin renal fonksiyon parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kreatinin ve ürik asit düzeylerinde tedaviye bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamış, entekavir grubunda eGFR değerlerinde artış eğilimi izlenirken TDF grubunda renal fonksiyon göstergeleri stabil seyrettiği bildirilmiştir (63) Çalışmamızda bu bulgulara ek olarak, tenofovir grubunda tedavinin 6. ayında serum kreatinin düzeylerinde grup içi anlamlı bir azalma saptanmış, ancak entekavir grubunda ve tenofovir grubunun 12. ay değerlendirmelerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bu geçici kreatinin düşüşü, erken dönemde viral baskılanma ve inflamasyonun azalmasına bağlı hemodinamik veya fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, uzun dönem izlemlerde kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemesi, nükleozid analoglarının kısa ve orta dönemde renal fonksiyonlar üzerinde belirgin olumsuz bir etki oluşturmadığını desteklemektedir.

Yip ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kronik hepatit B hastalarında TDF veya entekavir tedavisinden TAF'a geçiş sonrası vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresinde artışlar bildirilmiş ve bu durum TDF'nin metabolik parametreler üzerindeki baskılayıcı etkisinin ortadan kalkması ile ilişkilendirilmiştir (64) Çalışmamızda ise tedavinin 6. ayında bel çevresinde yalnızca tenofovir grubunda anlamlı azalma izlenirken, vücut kitle indeksi her iki grupta da değişmemiştir. Bu durum, TDF tedavisinin erken dönemde abdominal yağlanma üzerine baskılayıcı bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte 12. ay değerlendirmelerinde bel çevresinde entekavir grubunda, vücut kitle indeksinde ise tenofovir grubunda anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgular, antiviral tedavinin antropometrik parametreler üzerindeki etkilerinin zamana bağlı olarak değişebileceğini ve özellikle TDF'nin erken dönemdeki metabolik etkilerinin uzun dönemde azalabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla çalışmamızın bulguları, Yip ve arkadaşlarının TDF'nin metabolik

parametreler üzerindeki baskılayıcı etkisine ilişkin hipotezini dolaylı olarak destekler niteliktedir.

Çalışmamızda da her iki tedavi grubunda ALT ve AST düzeylerinde 6. ve 12. aylarda azalma gözlenmiş olup, bu durum antiviral tedaviye bağlı biyokimyasal yanıtı ve hepatik inflamasyonun baskılanmasını yansıtmaktadır. Benzer şekilde Uzak Doğu'da 2021 yılında yapılan bir çalışmada da,entekavir ve tenofovir tedavisi alan hastalarda ALT ve AST düzeylerinde tedavi ile birlikte belirgin azalma izlenmiştir(65).

Çalışmamızda hem entekavir hem de tenofovir tedavisi ile HBV-DNA düzeylerinde 6. ve 12. aylarda belirgin azalma izlenmiştir. Bu bulgular, tedavi-naif kronik hepatit B hastalarında tenofovir ve entekavirin HBV-DNA baskılanması açısından benzer etkinliğe sahip olduğunu bildiren önceki çalışmalarla uyumludur. Literatürde yer alan prospektif çalışmalarda, her iki ajanla da tedavinin erken döneminde HBV-DNA düzeylerinde hızlı ve belirgin düşüş sağlandığı, tedavi süresi uzadıkça saptanamaz HBV-DNA oranlarının arttığı gösterilmiştir(66). Bizim çalışmamızda da HBV-DNA baskılanmasının her iki grupta benzer seyretmesi, mevcut kılavuzlarda entekavir ve tenofovir'in birinci basamak tedavi seçenekleri olarak eşdeğer kabul edilmesini desteklemektedir.

Çalışmamızda AFP düzeyleri değerlendirildiğinde, tedavinin 6. ayında hem entekavir hem de tenofovir grubunda AFP değerlerinde azalma izlenmiştir. Ancak 12. ay değerlendirmelerinde AFP düzeylerindeki azalmanın yalnızca entekavir grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Literatürde antiviral tedavi ile AFP düzeylerinde azalma olduğu bildirilmekle birlikte, entekavir ve tenofovir arasında AFP değişimi açısından net bir üstünlük gösterilememiştir. Özellikle entekavir tedavisi ile AFP düzeylerinde zamanla belirginleşen düşüşlerin hepatik inflamasyonun baskılanması ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (67). Çalışmamızda tenofovir grubunda 12. ayda AFP azalmasının istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması; hasta sayısının sınırlı olması, başlangıç AFP düzeylerinin düşük seyretmesi ve bireysel biyolojik değişkenliklerle ilişkili olabilir. Bu bulgular, AFP'deki azalmanın tedavi tipinden ziyade antiviral tedaviye bağlı biyokimyasal yanıt ve inflamasyon kontrolü ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda serolojik yanıtlar değerlendirildiğinde, entekavir ve tenofovir grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Shahzil ve arkadaşları, nükleozid analogları ile tedavi sırasında serolojik yanıtların sınırlı olduğu ve entekavir ile tenofovir arasında HBeAg serokonversiyonu veya HBsAg kaybı açısından belirgin bir üstünlük gösterilemediği bildirilmektedir(68). Bu durum, antiviral tedavilerin temel etkisinin viral replikasyonun baskılanması ve biyokimyasal yanıt üzerinde yoğunlaştığını, serolojik yanıtların ise genellikle daha uzun süreli izlem gerektirdiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda serolojik parametrelerde anlamlı değişim izlenmemesi, takip süresinin 6–12 ay ile sınırlı olması ve serokonversiyon oranlarının genel olarak düşük seyretmesi ile ilişkili olabilir.

Literatürde kronik hepatit B hastalarında antiviral tedavi sürecinde aterojenik indekslerin (AIP, CRR ve AC) değişimini doğrudan değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mevcut yayınların büyük bir kısmı lipid profili parametrelerine odaklanmakta, aterojenik indeksler ise çoğunlukla ikincil veya dolaylı olarak yorumlanmaktadır. Bu nedenle, entekavir ve tenofovir tedavilerinin aterojenik indeksler üzerindeki etkilerini 6. ay ve 12. ay izlemle değerlendiren çalışmamız, literatürdeki nadir çalışmalardandır. Çalışmamızda entekavir grubunda 6. ayda CRR ve AC değerlerinde, 12. ayda ise AIP değerinde istatistik anlamlı artış saptanmasına karşın, tenofovir grubunda bu indekslerde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Bu bulgular, antiviral tedavilerin lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin kullanılan ilaca ve izlem süresine bağlı olarak farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Aterojenik indekslerin, tek tek lipid parametrelerine kıyasla kardiyometabolik riski daha bütüncül yansıtması nedeniyle, kronik hepatit B tedavisi sırasında bu indekslerin izlenmesi klinik açıdan değerli olabilir. Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, bu indeksleri sistematik ve karşılaştırmalı şekilde değerlendirmesi olup, elde edilen veriler gelecekte yapılacak prospektif ve uzun dönemli çalışmalar için önemli bir referans oluşturabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Bununla birlikte, her iki tedavi grubunda hasta sayılarının eşit olması ve hastaların prospektif olarak izlenmiş olması bu

kısıtlılığı kısmen azaltmaktadır. İkinci olarak, takip süresinin 12 ay ile sınırlı olması, özellikle non-invaziv fibrozis skorları ve aterojenik indekslerde uzun dönem değişimlerin değerlendirilmesini güçleştirmiştir. FIB-4 gibi yaş ve trombosit sayısı gibi daha stabil parametreleri içeren indekslerde anlamlı değişimlerin saptanamamış olması, daha uzun süreli izlem gereksinimini düşündürmektedir. Üçüncü olarak, çalışmada diyet, fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi metabolik parametreleri etkileyebilecek faktörler standartlaştırılamamış ve ayrıntılı olarak değerlendirilememiştir. Bu durum, özellikle lipid profili ve vücut kompozisyonu üzerindeki değişimlerin yorumlanmasını kısıtlamaktadır. Son olarak, aterojenik indeksler (AIP, CRR-I ve AC) üzerine kronik hepatit B tedavisi bağlamında yapılmış çalışmaların literatürde sınırlı olması, bulgularımızın karşılaştırılabileceği referans çalışmaların azlığına neden olmuştur. Ancak bu durum, çalışmamızın bu alandaki bilgi boşluğunu doldurmaya katkı sağlayan özgün yönlerinden biri olarak da değerlendirilebilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, entekavir ve TDF tedavisi alan KHB hastalarında APRI skorunun her iki tedavi grubunda hem 6. hem de 12. ayda anlamlı olarak azaldığı, FIB-4 skorunda ise 6. ayda anlamlı değişim izlenmezken 12. ayda her iki grupta da anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, antiviral tedavi ile hepatik inflamasyonun baskılanmasına paralel olarak fibrozisle ilişkili göstergelerde iyileşme sağlandığını düşündürmektedir.

Kardiyometabolik risk faktörlerinden glukoz, HDL, kan basıncı parametrelerinde entekavir ve TDF grubunda 6. Ve 12. Ay ölçümlerinde fark olmadığı görülmüştür. Trigliserid düzeylerinde entekavir grubunda 12. ayda anlamlı artış saptanmıştır. Bel çevresi ölçümlerinde 6. ayda TDF grubunda azalma izlenirken, entekavir grubunda 12. ayda artış görülmüştür. Yeni çalışmalarda olan aterojenik indeksler açısından entekavir grubunda 6. ayda CRR-I ve AC, 12. ayda ise AIP değerlerinde artış gözlenirken, tenofovir grubunda bu indekslerde anlamlı bir değişim izlenmemiştir.

Sonuç olarak, entekavir ve TDF tedavileri kronik hepatit B hastalarında etkin viral baskılama ve fibrozis göstergelerinde iyileşme sağlarken, kardiyometabolik ve yeni aterojenik indeksler üzerindeki etkileri 6. ve 12. aylarda tedavi türüne göre farklılık göstermiştir. Bu nedenle antiviral tedavi sürecinde virolojik yanıtın yanı sıra metabolik ve kardiyovasküler risk göstergelerinin de birlikte izlenmesi önem taşımaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Aug 21];67(4):1560–99. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.29800

2. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 Aug 21];38(2):518–26. Available from: /doi/pdf/10.1053/jhep.2003.50346

3. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2025 Aug 21];43(6):1317–25. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002%2Fhep.21178

4. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Aug 21];73(1):202–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827820302014

5. 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. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Aug 21];19(2):246-258.e9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S154235652030642X

6. Hepatit B [Internet]. [cited 2025 Aug 21]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b

7. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Aug 21];16(12):1399–408. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27638356/

8. Sharma S, Carballo M, Feld JJ, Janssen HLA. Immigration and viral hepatitis. J Hepatol [Internet]. 2015 [cited 2025 Aug 21];63(2):515–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25962882/

9. Razavi-Shearer DM, Gamkrelidze I, Pan CQ, Jia J, Berg T, Gray RT, et al. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Aug 21];8(10):879–907. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2468125323001978

10. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western european patients with cirrhosis type B. Hepatology [Internet]. 1995 Jan [cited 2025 Aug 21];21(1):77–82. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/1995/01000/occurrence_of_hepatocellular_carcinoma_and.13.aspx

11. Hill C, McKinney E, Lowndes CM, Munro H, Murphy G, Parry J V., et al. Epidemiology of herpes simplex virus types 2 and 1 amongst men who have sex with men attending sexual health clinics in England and Wales: implications for HIV prevention and management. Euro Surveill. 2009;14(47).

12. Ansari A, Vincent JP, Moorhouse L, Shimakawa Y, Nayagam S. Risk of early horizontal transmission of hepatitis B virus in children of uninfected mothers in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Aug 21];11(5):e715–28. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2214109X23001316

13. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatology International 2012 6:3 [Internet]. 2012 May 17 [cited 2025 Aug 21];6(3):531–61. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-012-9365-4

14. El Kitabı Editörler Özlem Kandemir K, Danalıoğlu A. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel.

15. Corazza N, Badmann A, Lauer C. Immune cell-mediated liver injury. Semin Immunopathol [Internet]. 2009 Jul [cited 2025 Aug 22];31(2):267–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19533131/

16. Oh IS, Park SH. Immune-mediated Liver Injury in Hepatitis B Virus Infection. Immune Netw [Internet]. 2015 [cited 2025 Aug 22];15(4):191. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330805/

17. Kisseleva T, Brenner DA. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) [Internet]. 2006 [cited 2025 Aug 22];21(SUPPL. 3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16958681/

18. Kuipery A, Gehring AJ, Isogawa M. Mechanisms of HBV immune evasion. Antiviral Res [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Aug 22];179:104816. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354220302308

19. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: Role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. J Viral Hepat [Internet]. 2004 Sep [cited 2025 Aug 22];11(5):383–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15357643/

20. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. In: Liver International. 2009. p. 100–7.

21. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. Hepatology [Internet]. 2009 May 1 [cited 2025 Aug 22];49(SUPPL. 5):S13–21. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.22881

22. Chang MH. Hepatitis B virus infection. Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2025 Aug 22];12(3):160–7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1744165X07000145

23. Lee WM. Hepatitis B Virus Infection. New England Journal of Medicine [Internet]. 1997 Dec 11 [cited 2025 Aug 22];337(24):1733–45. Available from: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199712113372406

24. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. J Hepatol [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2025 Aug 22];39(SUPPL. 1):50–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827803001399

25. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 2014 Aug 28 [cited 2025 Aug 22];2:1815-1839.e7. Available from: https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/hepatitis-b-virus-and-hepatitis-delta-virus-5

26. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari F V. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. Nat Med [Internet]. 1996 Oct [cited 2025 Aug 22];2(10):1104–8. Available from: https://www.nature.com/articles/nm1096-1104

27. ASF Lok, RHS Liang, EKW Chiu ve diğerleri, "Sitotoksik Tedavi Alan Hastalarda Hepatit B Virüsü Replikasyonunun Yeniden Aktifleşmesi. Prospektif Bir Çalışmanın Raporu", Gastroenteroloji, Cilt 100, Sayı 1, 1991, s. 182-188. - Kaynaklar - Bilimsel Araştırma… [Internet]. [cited 2025 Dec 28]. Available from: https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=271721

28. Lok ASF, Mcmahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Dec 28];63(1):284–306. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/01000/antiviral_therapy_for_chronic_hepatitis_b_viral.33.aspx

29. Hermann A, Wennmann DO, Gromnitza S, Edeling M, Van Marck V, Sudol M, et al. WW and C2 domain–containing proteins regulate hepatic cell differentiation and tumorigenesis through the hippo signaling pathway. Hepatology [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Dec 28];67(4):1546–59. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2018/04000/ww_and_c2_domain_containing_proteins_regulate.38.aspx

30. Demirtürk N, Köse A, Ural O, Asan A, Barut Ş, Sümer Ş, et al. Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu-2023 Güncellemesi Management of Chronic Hepatitis B Infection: A Consensus Report of the Study Group for Vira….

31. Bilgiç A, Özacar T., Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 2002nd ed. 2002. 1350–1370 p.

32. Vivekanandan P, Singh OV. Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 Dec 29];10(7):921–35. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/erm.10.75

33. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol [Internet]. 1995 [cited 2025 Dec 30];22(6):696–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560864/

34. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. JAMA [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Dec 30];319(17):1802–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715359/

35. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Dec 30];67(2):370–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875/

36. Üniversitesi Tıp Fakültesi E, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı E. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM Tansu YAMAZHAN. ANKEM Derg. 2011;25(2):234–7.

37. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med [Internet]. 2008 Dec 4 [cited 2025 Dec 30];359(23):2442–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052126/

38. Shin JH, Kwon HJ, Jang HR, Lee JE, Gwak GY, Huh W, et al. Risk Factors for Renal Functional Decline in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Oral Antiviral Agents. Medicine [Internet]. 2016 [cited 2025 Dec 30];95(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735542/

39. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. Medicine [Internet]. 1995 [cited 2025 Dec 30];74(5):238–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7565065/

40. Lok ASF, Mcmahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Dec 30];63(1):284–306. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566246/

41. Van Bömmel F, Wünsche T, Schormann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. Hepatology [Internet]. 2002 [cited 2025 Dec 30];36(2):507–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12143063/

42. Asci Z, Tünay H, Demirtürk N. Tenofovir disoproksil fumarata bağlı nadir bir yan etki: Kaşıntı. KLIMIK Derg. 2015 Dec 1;28(3):126–8.

43. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Dec 30];63(1):261–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566064/

44. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. World J Gastroenterol [Internet]. 2009 May 14 [cited 2026 Jan 1];15(18):2190–203. Available from: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v15/i18/2190.htm

45. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Bayrak M, Aktas B, Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease. Hepat Mon [Internet]. 2011 Feb [cited 2026 Jan 1];11(2):103. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3206675/

46. Leung DH, Khan M, Minard CG, Guffey D, Ramm LE, Clouston AD, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. Hepatology [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2026 Jan 1];62(5):1576–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223427/

47. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection – Summary of Recommendations. 2017 [cited 2026 Jan 1]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442285/

48. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection . 2015;134.

49. Yong SH, Leem AY, Kim YS, Park MS, Chang J, Kim SU, et al. Hepatic Fibrosis Assessed Using Fibrosis-4 Index Is Predictive of All-Cause Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 1];15:831–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368029/

50. Viral Hepatit Enfeksiyonunun Önlenmesi ve Kontrolü: Küresel Eylem Çerçevesi [Internet]. [cited 2026 Jan 2]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/prevention-and-control-of-viral-hepatitis-infection-framework-for-global-action

51. Gaggini M, Gorini F, Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol 24, Page 75 [Internet]. 2022 Dec 21 [cited 2026 Jan 1];24(1):75. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/75/htm

52. Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E, et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. J Lipid Res [Internet]. 2013 Oct [cited 2026 Jan 1];54(10):2795–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863983/

53. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2026 Jan 1];39(33):3021–104. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/

54. Muntner P, Lee F, Astor BC. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. Am J Med Sci [Internet]. 2011 Mar [cited 2026 Jan 1];341(3):173–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042169

55. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. New England Journal of Medicine [Internet]. 2008 Oct 23 [cited 2026 Jan 1];359(17):1811–21. Available from: /doi/pdf/10.1056/NEJMra0800885?download=true

56. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate inapob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). Clin Biochem [Internet]. 2001 [cited 2026 Jan 1];34(7):583–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11738396/

57. Gaggini M, Gorini F, Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2026 Jan 1];24(1):75. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9820080/

58. Liu R, Guo J, Lu Y, Zhang L, Shen G, Wu S, et al. Changes in APRI and FIB-4 in HBeAg-negative treatment-naive chronic hepatitis B patients with significant liver histological lesions receiving 5-year entecavir therapy. Clinical and Experimental Medicine 2019 19:3 [Internet]. 2019 May 20 [cited 2026 Jan 2];19(3):309–20. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10238-019-00560-z

59. Vo TD, Nguyen HNG, Phan ST. Comparative Efficacy and Renal Safety of Entecavir and Tenofovir Disoproxil Fumarate in the Treatment of Chronic Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study From Vietnam. Pharmacol Res Perspect [Internet]. 2025 Oct 1 [cited 2026 Jan 2];13(5):e70177. Available from: /doi/pdf/10.1002/prp2.70177

60. Okan HD, Karabay O, Guclu E, Inci MB, Ogutlu A. Comparison of patients using lamivudine, entecavir, and tenofovir according to liver fibrosis markers fibrosis-4 and aspartate aminotransferase-To-platelet ratio index scores. Indian J Pharmacol [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2026 Jan 2];55(1):14–20. Available from: https://journals.lww.com/iphr/fulltext/2023/55010/comparison_of_patients_using_lamivudine,.3.aspx

61. Zhang Q, Liang J, Yin J, Jiang Y, Yu N, Liao X, et al. Real-life impact of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir therapy on lipid profile, glucose, and uric acid in chronic hepatitis B patients. J Med Virol. 2022 Nov 1;94(11):5465–74.

62. Hwang EG, Jung EA, Yoo JJ, Kim SG, Kim YS. Risk of dyslipidemia in chronic hepatitis B patients taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis. Hepatology International 2023 17:4 [Internet]. 2023 Apr 26 [cited 2026 Jan 3];17(4):860–9. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-023-10528-7

63. Li Y, Li YW, Gao Y. Effect of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamideantiviral Therapy on Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients: A Real-World Retrospective Study. Int J Gen Med [Internet]. 2025 Feb [cited 2026 Jan 3];Volume 18:1143–53. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/IJGM.S497550

64. Cheng PN, Feng IC, Chen JJ, Kuo HT, Lee PL, Yu ML, et al. Body weight increase and metabolic derangements after tenofovir disoproxil fumarate switch to tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2024 Jan 1;59(2):230–8.

65. Li J, Hu C, Chen Y, Zhang R, Fu S, Zhou M, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B. BMC Infectious Diseases 2021 21:1 [Internet]. 2021 Jun 14 [cited 2026 Jan 3];21(1):567-. Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-021-06237-x

66. Koike K, Suyama K, Ito H, Itoh H, Sugiura W. Randomized prospective study showing the non-inferiority of tenofovir to entecavir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. Hepatology Research. 2018 Jan 1;48(1):59–68.

67. Kronik Hepatit B Hastasında Entecavir Tedavisi Sonrasında Alfa-Fetoprotein Düzeyinde Dramatik Azalma [Internet]. [cited 2026 Jan 3]. Available from: https://www.jscimedcentral.com/jounal-article-info/JSM-Gastroenterology-and-Hepatology/Dramatic-Reduction-of-the-Alpha-Fetoprotein-Level-after-Entecavir-Treatment-of-a-Patient-with-Chronic-Hepatitis-B-39?utm_source=chatgpt.com

68. Shahzil M, Chaudhary AJ, Kashif T, Qureshi AA, Muhammad A, Khan F, et al. Switching to Tenofovir Therapy Versus Continuation of Entecavir for Patients With Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. JGH Open [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2026 Jan 3];8(11):e70055. Available from: /doi/pdf/10.1002/jgh3.70055