

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU İLE
TAKİPLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN HASTALARININ
TAKİBİNDE HEPATOSSELÜLER KARSİNOM GELİŞİM
İNSİDANSININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Haluk Cihad ALBAYRAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ

ANKARA
AĞUSTOS 2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU İLE
TAKİPLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN
HASTALARININ TAKİBİNDE HEPATOSELÜLER
KARSİNOM GELİŞİM İNSİDANSININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Haluk Cihad Albayrak
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ

ANKARA
AĞUSTOS 2023

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Haluk Cihad ALBAYRAK
Baba Adı	Ramazan Hayati
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 2 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav tarihi	01/08/2023

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu İle Takipli Antiviral Tedavi Alan Hastalarının Takibinde Hepatoselüler Karsinom Gelişim İnsidansının Karşılaştırılması

JÜRİ KARARI: İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmakta olan Dr. Haluk Cihad ALBAYRAK 'Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu İle Takipli Antiviral Tedavi Alan Hastalarının Takibinde Hepatoselüler Karsinom Gelişim İnsidansının Karşılaştırılması' isimli tezi komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ

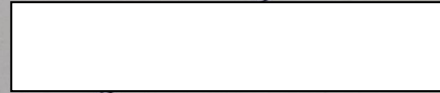


Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK



ÜYE

Prof. Dr. Murat KEKİLLİ



TEŞEKKÜR

Öğrencileri olmaktan her zaman gurur duyduğum, uzmanlık eğitim sürecinde mesleki, bilimsel ve insani olarak bizlere yol gösteren ve başasistanlığım sürecinde yanında çalışmaktan onur ve gurur duyduğum başta Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof. Dr. Yasemin ERTEN olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık tezimi oluşturma sürecinde, sürecin her aşamasında yanımda olan, asistanlık eğitimimde de akademik bilgisi ve tecrübesiyle ile desteğini sürekli hissettiğim, çok değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Ali KARATAŞ'a

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında koşulsuz sevgileriyle yanımda olan, annem Rezan ALBAYRAK ve babam Ramazan Hayati ALBAYRAK'a, desteklerini sürekli yanımda hissettiğim abim Mustafa Furkan ALBAYRAK'a ve kardeşim Ahmet Taha ALBAYRAK'a

Başasistanlık süresince tüm zorlukları beraber atlattığımız Dr. Veysel Baran TOMAR'a, Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı sekreterlerimize ve asistanlık süresince birlikte çalışma şansı elde ettiğim tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Son olarak hayatımın her aşamasında, iyi ve kötü günümde hep yanıbaşımdaya olan sevgili eşim Dr. Merve Nur ALBAYRAK'a ve dünyadaki en büyük mutluluğum olan canım kızım Zeynep Sare'ye teşekkür ederim.

HALUK CİHAD ALBAYRAK

ANKARA-2023

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEPATİT B ENFEKSİYONU	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. HBV Virolojisi ve Yaşam Döngüsü	4
2.1.4. Genotip	5
2.1.5. Hepatit B'nin Doğal Seyri ve Klinik	5
2.1.5.1. Akut Hepatit B enfeksiyonu	5
2.1.5.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu	6
2.1.6. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun tanısı ve başlangıç değerlendirmesi	7
2.1.7. KHB enfeksiyonunun komplikasyonları	8
2.1.8. KHB enfeksiyonunda tedavi	9
2.1.9. Antiviral Direnç	15
2.1.10. KHB Enfeksiyonunda HSK Açısından İzlem	15
2.2. HEPATOSELÜLER KARSİNOM	16
2.2.1. Tanım	16

2.2.2. Epidemiyoloji	16
2.2.3. Risk Faktörleri	17
2.2.4. HSK gelişimine HBV'nin etkisi.....	19
2.2.5. Tanı.....	19
2.2.6. Evreleme ve Tedavi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi	22
3.2. Etik Kurul İzni.....	23
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. KHB enfeksiyonu ile takipli hastaların sosyodemografik ve temel özellikleri	25
4.2. KHB enfeksiyon tedavisi alan hastaların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden karşılaştırılması.....	30
4.3. HSK olan ve olmayan Grupların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması.....	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKÇA	47
8. ÖZET	61
9. ABSTRACT	62
10. EKLER.....	63
11. ÖZGEÇMİŞ	67

KISALTMALAR

HBV	: Hepatit B virüsü
KHB	: Kronik Hepatit B
NA	: Nükleosit/nükleotit analogları
Peg-IFN	: Pegile interferon
ETV	: Entekavir
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
TAF	: Tenofovir alafenamid
rcDNA	: Nükleokapsid gevşemiş sirküler DNA
cccDNA	: Kovalent kapalı dairesel DNA
HAV	: Hepatit A virüsü,
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
HSK	: Hepatoselüler Karsinom
LAM	: Lamivudin
ADV	: Adefovir disoproksil
HBx	: Hepatit B virüsü x geninin
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği
AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
AFP	: Alfa-fetoprotein
BCLC	: Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

TABLÖLAR

Tablo 1. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri	6
Tablo 2. HBV testleri ve anlamları	7
Tablo 3. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) 2017 Kılavuz Önerileri[35]	10
Tablo 4. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) 2018 Kılavuz Önerileri[17].....	11
Tablo 5. HSK riskini artıran HBV ile ilişkili faktörler	18
Tablo 6. Hastaların Yaş Dağılımları	25
Tablo 7. Hastaların Cinsiyet Dağılımları	26
Tablo 8. HSK gelişen hastaların kullandığı antivirallerinin dağılımı	26
Tablo 9. HbeAg pozitif olan hastaların dağılımı.....	28
Tablo 10. HBV takip süresi, HBV DNA negatifleşme süresi ve tanı anı siroz olan hastaların dağılımları.....	28
Tablo 11. İlaç değişikliği yapılan hastaların dağılımları.....	29
Tablo 12. HBV Enfeksiyon Tedavi (TAF, TDF ve ETV) Gruplarının Sosyodemografik ve Temel Özelliklerinin Dağılımı	29
Tablo 13. HBV Enfeksiyon Tedavi (TAF, TDF ve ETV) Gruplarının Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden karşılaştırılması	31
Tablo 14. HSK olan ve olmayan Grupların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması.....	32
Tablo 15. Sirozlu Hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların Sosyo demografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması	33

Tablo 16. Sirozu Olmayan Hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların	
Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması	34
Tablo 17. İlaç Değişikliği Olan Hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların	
Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması	35
Tablo 18. İlaç Değişikliği Olmayan Hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların	
Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması	36
Tablo 19. HSK ile ilişkili faktörlerin Lojistik Regresyon Modeli	37
Tablo 20. HSK ile Kullanılan Antiviral İlaç ilişkisinin Lojistik Regresyon Analizi	
(n=80) PSM (Propensity Score Matching).....	37
Tablo 21. PSM (Propensity Score Matching) Yöntemiye Belirlenen hastalarda,	
HSK Olan ve Olmayan Grupların Eşleştirilen Özellikler ve Antiviral İlaç Yönünden	
Karşılaştırılması	38

ŞEKİLLER

Şekil 1. BCLC evreleme ve tedavi öneriler	21
Şekil 2. TDF ve ETV kullanan hastalarda yıllara göre kümülatif HSK gelişme oranları	27
Şekil 3. İlaç değişikliği olmayan HSK gelişen hastalarda, kullanılan antiviral ilaçların kümülatif HSK insidansı yönünden karşılaştırılması.....	27



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B Virüsü (HBV) akut hepatit, kronik hepatit ve bunun sonucu olarak siroza ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyen karaciğer hastalıklarına neden olan bir virüstür.[1] Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu ise siroz, hepatoselüler karsinom (HSK) ve karaciğerle ilişkili ölümlerin en yaygın nedenlerinden biridir.[2]

KHB enfeksiyonunda kalıcı HBV replikasyonu, siroza ilerleme ve HSK gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle, KHB enfeksiyonunun tedavisinin amacı, HBV replikasyonunun baskılanmasının sağlanması ve sürdürülmesidir.[3]

KHB enfeksiyonu olan hastaları için iki ana tedavi seçeneği vardır: Bunlar nükleosit/nükleotit analogları (NA) ve pegile interferon (peg-IFN)'dur.[4, 5] Günümüzde Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), Entekavir (ETV) ve Tenofovir alafenamide fumarat (TAF) KHB enfeksiyonunda birinci basamak tedavileri olarak kullanılmaktadır.[2, 3, 6]

Uzun süreli takipte ETV, TDF ve TAF ile tedavi çoğu hastada HBV replikasyonunun baskılanmasına neden olur. Bu ilaçların kullanımı ile HSK riski de azalır. Bununla birlikte, antiviral tedaviye rağmen HSK gelişimi görülebilmektedir. HSK antiviral tedavi altındaki hastalarda mortalite için en önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir.[2, 3, 6]

ETV, TDF ve TAF virolojik baskılamayı sağlamada benzer şekilde etkili olsa da HSK riskini azaltmada ETV ve TDF'nin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar arasında bir çelişki vardır. TAF ile ilgili ise çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, KHB enfeksiyon tedavisi için antiviral tedavi alan hastalarda HSK riskini azaltmada ETV ve TDF ve TAF'ın etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B ENFEKSİYONU

2.1.1. Tanım

HBV Hepadnaviridae ailesinde bulunan çift sarmallı DNA virüsüdür.[1]

HBV akut hepatit, kronik hepatit ve bunun sonucu olarak siroza ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyen karaciğer hastalıklarına neden olan bir virüstür.[7] HBV akut hastalık olarak başladıktan sonra kronik bir hastalığa dönüşebilmektedir.[8]

KHB enfeksiyonu anormal serum aminotransferaz düzeylerinin ile birlikte belirli histolojik bulgular ile 6 aydan daha uzun bir süre süren karaciğerin kronik inflamasyonu şeklinde tanımlanmaktadır.[9]

KHB enfeksiyonu, akut hepatit B enfeksiyonunun devamı olabileceği gibi anormal aminotransferaz düzeyleri ile beraber serumda HbsAg varlığının 6 aydan uzun süre gösterilmesiyle de tanı konulabilir.[9]

2.1.2. Epidemiyoloji

KHB enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın kronik viral enfeksiyonlardan birisi olarak görülmektedir ve dünya çapında önemli olarak gösterilen halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. [10, 11]

HBV'nin dünyada 2 milyardan fazla insanı etkilediği bilinmektedir.[12] KHB enfeksiyonunun ise Afrika, Latin Amerika , Asya-Pasifik bölgesinde 350 milyondan fazla insanı etkilediği bilinmektedir.[13]

KHB enfeksiyonunda prevalans coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir.[14] Dünyanın farklı yerlerinde KHB enfeksiyonu prevalansı %0,1-%20 arasında değişmektedir.[15] Türkiye'nin de içinde yer aldığı orta derece endemik olan ülkelerde KHB enfeksiyonu için prevalans %2 - %8 arasında değişmektedir.[16] Türkiye'de yapılan çalışmalarda KHB enfeksiyonu prevalansı %3.5-%5 arasında değişmektedir.[14, 17, 18]

2.1.3. HBV Virolojisi ve Yaşam Döngüsü

HBV, Hepadnaviridae ailesinde Orthohepadnavirus genusunda sınıflandırılan kısmi çift sarmallı bir hepatotropik DNA virüsüdür. [1, 19]

HBV diğer DNA virüslerinin aksine RNA üzerinden replike olabilirler.[20]

HBV konak hepatositlere yüzeyindeki reseptörler aracılığı ile bağlanarak endositoz yolu ile hücre içine alınır. [21, 22] Sitoplazmaya gelen nükleokapsid, mikrotübüllerle birlikte çekirdeğe yönlendirilir ve nükleer gözenek kompleksi yoluyla çekirdeğe aktarılır.[23, 24]

Çekirdeğe gelen nükleokapsid gevşemiş sirküler DNA (rcDNA), kovalent kapalı dairesel DNA (cccDNA) yüksek stabiliteli çift sarmallı dairesel DNA yapısına dönüşür.[25-27]

Şablon olarak cccDNA kullanılarak, farklı uzunluklarda RNA'lar kopyalanır ve cccDNA tüm viral transkripler için şablon görevi görür.[28] Viral kapsidin içinde pregenomik RNA reverse transkripsiyon ile yeni bir rcDNA oluşturur. Böylece cccDNA'nın reaktivasyon durumunda rezervuar olarak görev alabilir.[29]

2.1.4. Genotip

HBV için A'dan J'ye kadar 10 tane genotip tanımlanmıştır.[30] Genotip A, daha çok güney-doğu Afrika'da, kuzey-batı Avrupa'da ve Amerika'daki bazı ülkelerde yaygındır. Genotip B ve C, Güney-doğu Asya, Çin ve Japonya'da yaygın olarak görülmektedir. Genotip D ise Akdeniz havzasında ve Batı, Orta ve Güney Asya'da baskındır. Genotip E ise Batı Afrika yaygın olarak görülmektedir. Genotip F Güney ve Orta Amerika'daki baskın genotiptir. Türkiye'de ise baskın olan genotip D olarak görülmektedir.[31-33]

2.1.5. Hepatit B'nin Doğal Seyri ve Klinik

HBV değişken tablolarda karşımıza çıkabilir. HBV akut hepatit, kronik hepatit ve bunun sonucu olarak siroza ve HSK'a kadar ilerleyen karaciğer hastalıklarına neden olan bir virüstür.[7] HBV akut olarak başlayıp zamanla kronik hastalığa dönüşebilmektedir.[8]

2.1.5.1. Akut Hepatit B enfeksiyonu

HBV'nin kuluçka süresi 28 gün ile 180 gün arasında değişiklik göstermektedir. Kuluçka döneminde hastalar asemptomatik kalır ve HBV'ye maruz kaldıklarının farkında değildir, bu da daha fazla bulaşma riskine katkıda bulunan faktörlerdendir.[34] Akut HBV enfeksiyonunda semptomların ortaya çıkışı ve sonucu enfeksiyon sırasındaki yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir.[10] Bebekler ve çocuklar genellikle asemptomatik izlenirken, yetişkinlerin yaklaşık %70'inde subklinik veya ikterik olmayan hepatit vardır. Aynı zamanda yaklaşık

%30'unda ise ikterik hepatit vardır. Yetişkinlerde ise akut HBV'nin %1'den azı, fulminan hepatite ilerler.[10]

2.1.5.2.Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

KHB enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konak immün yanıtı arasındaki etkileşimi gösteren dinamik bir süreçtir ve HBsAg'nin altı aydan uzun süre kalıcı olması olarak tanımlanan kronik hepatit B'nin beş ayrı fazı vardır (Tablo 1). [35, 36] Bu fazlar HBeAg, alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri, HBV DNA seviyeleri, ve karaciğer inflamasyonu dikkate alınarak düzenlenmiştir.[35] Belirtilen bu fazlar özellikli klinik özelliklere sahip değildirler ve birbirlerinden ayırtedebilmek için serolojik belirteçlerin kullanılması gereklidir.[36]

Tablo 1. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri

HbeAg pozitif			HBeAg negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Orta/yüksek	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	< 2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer hasarı	Yok/minimal	Orta/Ciddi	Yok	Orta Ciddi
Eski isimlendirme	İmmün toleran	HBeAg pozitif İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

2.1.6. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun tanısı ve başlangıç değerlendirmesi

KHB enfeksiyonunun teşhisi, viral antijenlerin ve antikorlar ile beraber biyokimyasal labarotuar değerlerinin yorumlanmasına dayanır (Tablo 2). Bu belirteçler, bağışıklık olan veya olmayan akut, kronik veya geçirilmiş enfeksiyonun varlığını gösterebilir. [37]

Kronik hepatit B enfeksiyonu, 6 ay boyunca Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) varlığı ile tanımlanır. HBsAg'ye antikorların gelişmesiyle birlikte veya gelişmeden HBsAg kaybı, fonksiyonel bir tedavi olarak kabul edilir. [17, 35, 38]

Tablo 2. HBV testleri ve anlamları

Testler	Klinik anlamı
HBsAg	Enfeksiyon için primer belirteçtir. 6 ayın üzerindeki pozitif HBsAg, kronik HBV'yi tanımlar.
Anti-HBs	HBV'ye karşı bağışıklığı tanımlar. 10 IU/mL'nin üzerindeki antikor seviyeleri koruyucudur.
HBeAg	Kronik Hepatit B'de viral replikasyon ve enfektivite belirteci
Anti-HBe	HBeAg negatifliği ve anti-HBe'nin pozitifleşmesi "serokonversiyon" olarak adlandırılır. 40 yaşından sonra serokonversiyon artmış HSK riski ile ilişkilidir, fakat 30 yaşından önce serokonversiyon iyi bir prognostik işarettir.
Anti-HBc IgM	Akut enfeksiyon belirtecidir. Diğer viral belirteçler tespit edilmeden önce pozitif olabilir.
Anti-HBc (toplam veya IgG)	Aktif veya geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir. Anti-HBc IgG'yi yorumlamak için diğer viral belirteçler (HBsAg, anti-HBs ve HBV DNA) gereklidir.
HBV DNA	Enfeksiyonun evresini belirlemede önemlidir ve prognostik değer taşır. Daha yüksek DNA seviyeleri, daha yüksek siroz veya HSK gelişme riski ile ilişkilidir.
ALT	Kronik Hepatit B'de hepatik nekroinflamasyonun varlığını belirlemek için kullanılır. ALT'nin normal değer üzerindeki seviyeleri, karaciğerde bir inflamasyon varlığını gösterir.

KHB enfeksiyonu saptanırsa, enfeksiyonunun evresini, altta yatan karaciğer fibrozunun derecesini ve kronik karaciğer hastalığının eşlik eden nedenlerinin varlığını belirlemek için hastaların öyküsü, fizik muayenesi, serolojik verileri, biyokimyasal testleri ve radyografik görüntülemelerinin kapsamlı bir değerlendirmesi bir araya getirilmelidir.

Bu değerlendirme hastaların alkol kullanımının, metabolik risk faktörlerinin (obezite, diyabet) varlığının ve ailede HSK öyküsünün değerlendirilmesini içerir. Hepatit A virüsü (HAV), hepatit C virüsü (HCV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), ve hepatit D virüsü (HDV) dahil olmak üzere eşlik eden enfeksiyonlar değerlendirilmelidir.[37]

Biyokimyasal testler serum aminotransferazlar (AST, Alanin Aminotransferaz (ALT)), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, albumin, protrombin zamanını içermelidir. Serolojik testlerde ise HbsAg, HBeAg, Anti-Hbs, anti-HBe, Anti-Hbc Total, HBV DNA, Anti Hbc IgM'i içermelidir.[17, 35, 37]

2.1.7. KHB enfeksiyonunun komplikasyonları

KHB enfeksiyonu siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi hayatı tehdit eden önemli komplikasyonlara yol açabilir.[39] KHB enfeksiyonlu hastaların %15 ila %40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK dahil olmak üzere HBV ile ilişkili komplikasyonlar gelişebilir.[40]

HSK gelişimi için en önemli belirleyiciler siroz varlığı, HBV genotipi, HBV DNA düzeyi, ALT ve HBeAg durumu ve ailede HSK öyküsü varlığıdır. Kronik karaciğer hastalığının diğer etiyolojilerinden farklı olarak, HBV ile ilişkili HSK,

karaciğer fibrozunun herhangi bir aşamasında gelişebilir ve ilerlemiş fibroz/siroz gerektirmez.[41, 42]

2.1.8. KHB enfeksiyonunda tedavi

Tedavide amaç

KHB enfeksiyonu hastalarının tedavisinde temel amaç HBV replikasyonunun baskılanmasının sağlanması ile beraber karaciğer hastalığının ilerlemesinin engellenmesi, dolayısıyla siroz , karaciğer yetmezliği ve HSK gelişimini önleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini artırmaktır.[35, 43] Ek tedavi hedefi olarak ise anneden çocuğa HBV bulaşının önlenmesi, HBV reaktivasyonunun önlenmesi ve HBV ilişkili ekstrahepatik belirtilerin önlenmesi ve tedavisi sayılabilir.[35]

KHB enfeksiyonu, mevcut tedavilerle cccDNA'nın hepatosit çekirdeğindeki kalıcılığından dolayı tamamen yok edilememektedir. HBV genomunun konakçı genomuna entegre olmasından dolayı onkogeneze gelişimi tam olarak engellenemez.[44]

Tedavi Endikasyonları

Tedavi endikasyonları genel olarak hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif KHB için benzerlikler göstermektedir ve tedavi ihtiyacını belirlemede kullanılan objektif kriterler serum ALT seviyesi, HBV DNA seviyesi ve karaciğer hastalığının şiddetidir.[35, 45] KHB enfeksiyonu için farklı kılavuzlar benzer önerilerde bulunmaktadır ve bu kılavuz önerileri Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Genel olarak bakıldığında sirozu olan, HBeAg'in negatif ya da pozitif olan HBV DNA düzeyinin >2,000 IU/mL olan, serum ALT'nin normalin üstünde olan, karaciğer biyopsisinde en az orta düzeyde nekroinflamasyon ve/veya orta düzey fibrozis olan hastalar tedavi edilmelidir. HBV DNA düzeyi >20,000 IU/mL olan ve ALT'nin ise normalin üst sınırının 2 kat üstünde olan hastalarda ise karaciğer biyopsisi yapılmadan tedavi başlanabilir. Biyopsi yapılmasına gerek olmadan tedavi başlanan hastalarda fibrozis ve sirozu değerlendirmek için noninvaziv yöntemlerin kullanılması izlemde faydalı olabilir.[17, 35]

Tablo 3. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) 2017 Kılavuz Önerileri[35]

- HBeAg pozitif veya negatif, HBV DNA >2000 IU/mL, ALT>Normalin üst sınırı (NÜS) ve/veya karaciğerde orta dereceli nekroinflamasyonu ya da fibrozis var ise tüm KHB hastaları tedavi edilmelidir.
- Kompanse veya dekompanse sirozu bulunan HBV DNA pozitif olan hastalarda, ALT düzeylerinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir.
- HBV DNA>20000 IU/mL ve ALT>2×NÜS saptanan hastalar fibrozis derecesinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir.
- Otuz yaşından büyük, HBeAg+, persistan şekilde normal ALT ve yüksek HBV DNA düzeyleri olan KHB enfeksiyonu bulunan hastalar karaciğerdeki histolojik lezyonların şiddetinden bağımsız olarak tedavi edilebilir.
- HBeAg+ veya HBeAg-, KHB enfeksiyonunun yanında ekstrahepatik bulgular olan veya HSK ya da sirozla ilgili aile öyküsü bulunan hastalar, tedavi endikasyonları karşılanmasa da tedavi edilebilir.

Tablo 4. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) 2018 Kılavuz Önerileri[17]

	HBV DNA	ALT	Karaciğerin Değerlendirmesi	Öneri
HBeAg-	>2000 IU/mL	> 2x NÜS	Gerek yok	Tedavi Edilmeli
	>2000 IU/mL	>NÜS, <2x NÜS	KC biyopsisi/ Non-invaziv fibrozis testleri	KC’de Orta/ciddi düzey inflamasyon varlığında tedavi edilmeli.
	>2000 IU/mL	Normal	Gerek yok	3 aylık izlem
	≤2000 IU/mL	Normal	Gerek yok	6 aylık izlem
HBeAg+	>20000 IU/mL	> 2x NÜS	Gerek yok	Tedavi Edilmeli
	>20000 IU/mL	>NÜS <2x NÜS	40 yaşından büyük ve ailede HSK öyküsü varsa KC biyopsisi/ Non-invaziv fibrozis testleri	KC’de Orta/ciddi düzey inflamasyon varlığında tedavi edilmeli, İnflamasyon yoksa 3 aylık takip
	>20000 IU/mL	Normal	Gerek yok	6 aylık takip, seçili hastalarda tedavi önerilir;> 40 yaş , HBV DNA>1000000 ve KC’de Orta/ciddi düzey inflamasyon

Tedavide Kullanılan Ajanlar

KHB enfeksiyonu olan hastaları için iki ana tedavi seçeneği vardır: Bunlar NA ve peg-IFN’dur.[4, 5] NA’lar düşük direnç bariyerli ve yüksek direnç bariyerli olarak iki gruba ayrılarak ifade edilebilir. Düşük direnç bariyerli grupta lamivudin (LAM), adefovir disoproksil (ADV), telbivudin yer alırken yüksek direnç bariyerli grupta ise ETV, TDF ve TAF yer alır.[17, 46, 47]

KHB enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antiviraller incelendiğinde mevcut antivirallerin avantajları ve dezavantajları vardır. 2.829 hastanın incelendiği 14 çalışmayı içeren bir meta-analizde, kombine tedavi (peginterferon alfa-2a ve nükleosid/nükleotid analogu) ile tedavi etkinliğinde artış bulmuştur; ancak denemeler arasındaki heterojenlik ve tutarlı kanıt eksikliği nedeniyle güncel kılavuzlar monoterapiyi önermektedir.[4]

NA temelli tedaviler ile IFN temelli tedaviler karşılaştırıldığında NA temelli tedavilerde uygulanabilirliğinin daha kolay ve yan etki profilinin daha güvenilir olması nedeni ile hasta uyumunun daha iyi olduğu görülmüştür.[35] Günümüzde KHB enfeksiyonunun tedavisinde güvenli yan etki profili, uzun süreli antiviral etkinliğinin yüksek olması nedeni ile direnç bariyeri yüksek bir NA'nın tercih edilmesi önerilmektedir.[17, 35, 47]

İnterferonlar

İnterferonlar virüslerin, bakterilerin ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı doğal savunma mekanizmalarından birisidir. IFN'ler, HBV'nin de komponentlerine yanıt olarak immün hücreler tarafından üretilir ve salınır.[48, 49] IFN- α , virüsler ve tümörler üzerinde geniş spektrumlu etkilere sahiptir ve viral replikasyonu baskılayarak bağışıklık sağlanmasına katkıda bulunur. IFN-a'nın antiviral işlevi, bağışıklık hücreleri üzerindeki IFN reseptörlerine bağlanarak, sinyal transkripsiyon yollarını aktive ederek ve interferon ile uyarılan genlerin ekspresyonunu ve ilgili ürün salgısını indükleyerek gerçekleşir.[50] IFN- α bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu hastalıklar arasında renal hücreli karsinom, malign melanom, kaposi sarkomu, saçlı hücreli lösemi, hepatit B ve hepatit C vardır.[51]

Pegile interferon ise rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir sitokin olup, pegile interferon temelli tedavi ile amaç belli bir süre alınan tedavi ile uzun süreli immün yanıt sağlamaktır. Fakat immün yanıtın yüksek değişkenlik göstermesi ve ciddi yan etkilerinin olması bu tedavinin dezavantajlarından sayılmaktadır.[35, 38] Pegile interferonun en önemli dezavantajı yan etkiler sebebi ile tolere

edilebilirliğinin hastalar tarafından az olmasıdır. Yan etkiler arasında grip benzeri semptomlar, yorgunluk, sitopeniler, otoimmün bozukluklar sayılabilir.[17, 52-54]

Nükleozid/Nükleotid Analogları

NA'lar viral polimerazı inhibe ederek HBV'yi hedeflemektedirler. NA'lar ile tedavide Uzun süreli antiviral etki ve güvenli yan etki profili NA'ların önemli avantajlarından sayılmaktadır.[17, 35, 47] Aynı zamanda dekompanse/kompanse karaciğer hastalığı, karaciğer nakili, ekstrahepatik bulguların olması durumunda NA'lar tek seçenek olarak yer almaktadır.[35, 55-57] Bununla birlikte, tedavinin kesilmesinden sonra hepatit B'nin sık tekrarlaması veya yeniden aktivasyonu nedeniyle kullanım süreleri genellikle belirsizdir.[52] ETV, TDF ve TAF daha yüksek antiviral potensleri ve daha düşük direnç oranları nedeniyle tercih edilmektedir.[45]

a) Lamivudin

Sitozin analogudur ve monofosfat formu HBV DNA'ya eklendiğinde zincir sentezinin sonlanması yol açar[58, 59]. Lamivudin'in kullanımının kolay olması, yan etkil profilinin güvenli olması gibi avantajları olmasına rağmen tedaviye hızlı ve yüksek oranda direnç gelişmesi önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.[60, 61] Lamivudin direnci olan hastalarda Entekavir'e direnç gelişimini de kolaylaşmaktadır. Lamivudin direncine genellikle revers transkriptazın C bölgesindeki YMDD motifinde oluşan mutasyonlar sebep olur.[58, 59]

b) Adefovir

Adenozin monofosfat analogu olarak kullanılmaktadır. Lamivudine göre daha geç direnç gelişmesi avantaj olarak gözükse de viral baskılanmanın yavaş olması ve doz bağımlı nefrotoksisite kullanımını sınırlandıran faktörlerdendir.[62]

c)Telbivudin

Telbivudin L-nükleosid analogu olarak kullanılmaktadır. Antiviral etkisinin Lamivudine kıyasla daha iyi olduğu gösterilmiştir.[63] Ancak 3 yıl tedavi alan hastalarda %30'a varan direnç geliştiğinin gösterilmesi[64] ve lamivudin direnci olan hastalarda etkili olmaması dezavantajlarındandır.[58]

d)Entekavir

Entekavir siklopentil guanozin analogudur ve reverstranskriptaz inhibitörü olarak kullanılmaktadır.[59] HBV replikasyonunu selektif olarak inhibe etmektedir. Lamivudine göre daha iyi antiviral etkiye sahiptir.[64] ETV direnci ile ilişkili dört mutasyon tanımlanmıştır olup Bunlar rtS184G, rtI169T, rtS202I ve rtM250V'tir. Entekavire karşı gelişen mutasyonlar lamivudin direnci ile beraber oluşmaktadır.[58]

Entekavir daha önce hiç tedavi görmemiş hastalarda düşük bir direnç oranı göstermiştir fakat lamivudinin ile çapraz direnci olduğu bilinmekte olup [59], entekavir ile tedavi edilen lamivudine dirençli hastaların yaklaşık %9'u 2 yıllık tedaviden sonra entekavire direnç geliştirmektedir.[65]

e) Tenofovir

Tenofovir, HIV ve HBV karşı aktiviteye sahip bir asiklik nükleotit analogudur.[66] Tenofovir, hücre içi metabolizma ile reverz transkriptaz inhibitör özelliğine sahiptir ve aktif metaboliti olan tenofovir difosfata dönüşür. TDF ve TAF, tenofovirin oral biyoyararlanımlı ön ilaç formlarındandır. TDF'nin yüksek antiviral etkinliği ve çok düşük direnç gelişiminin olması avantajlarından sayılsa da uzun süreli kullanımda nefrotoksik ve kemik mineral dansitesini olumsuz etkileri bildirilmiştir.[67, 68] TAF ise plazmada TDF'den daha fazla stabiliteye sahiptir. Bu şekilde daha düşük dozlarda kullanım imkânı sağlamaktadır. TAF'ın TDF'ye kıyasla böbrek fonksiyonlarında ve kemik döngüsünün çeşitli belirteçleri üzerinde üstünlük gösterdiği çalışmalar vardır.[69-72]

2.1.9. Antiviral Direnç

Lamivudin kullanan hastalarda 5.yılda antiviral direncinin %80 olduğu gösterilmiştir.[73, 74] HbeAg negatif olan tedavi alan hastalarının 5 yıllık takiplerinde antiviral direnç oranları; TDF'de %0, Entekavir ise <%1 olarak gösterilmiştir.[46] Adefovir kullananlarda HbeAg negatif ve HbeAg pozitif hastalarda sırası ile %29 ve %42 oranlarında, Telbivudin kullanan hastalarda 2.yılda HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalarda sırasıyla %11 ve %25' oranlarında antiviral direnci gelişmiştir.[74]

2.1.10. KHB Enfeksiyonunda HSK Açısından İzlem

KHB enfeksiyonu dünyadaki HSK vakaların çoğundan sorumlu olan önemli bir etkindir. Virüsün onkojenik doğası, hastalarda siroz yokluğunda bile HSK'ye yol

açmasına neden olabilir, ancak siroz varlığı KHB'li kişilerde HSK riskini önemli ölçüde artırır.[41]

Yüksek HBV DNA seviyeleri ayrıca daha yüksek HSK olasılığı ile ilişkilendirilmiştir.[42] Antiviral tedavi ile viral replikasyonun baskılanması, HSK riskini azaltır, ancak ortadan kaldırmaz.[75]

Bu nedenlerle, KHB ve ek risk faktörleri olanlarda 6 ayda bir abdominal ultrasonografi ile HSK için sürveyans önerilir. Tek başına Alfa-fetoprotein (AFP) ölçümü, HSK sürveyansı için yetersizdir olarak görülmektedir. KHB enfeksiyonu ve sirozu olan tüm hastalar her 6 ayda bir HSK açısından taranmalıdır. Sirozu olmayanlarda, yılda iki kez HSK sürveyansının yapılması gereken yüksek riskli gruplar: 20 yaş üzeri siyah erkekler veya kadınlar, 40 yaş üstü Asyalı erkekler, 50 yaş üzeri Asyalı kadınlar, ailede HSK öyküsü veya HDV koenfeksiyonu olanlardır.[17, 76-79]

2.2. HEPATOSELÜLER KARSİNOM

2.2.1. Tanım

HSK kronik karaciğer hastalığı varlığında, özellikle sirozu veya KHB enfeksiyonu olan hastalarda gelişen karaciğerin primer malign tümörüdür. Karaciğer tümörlerinin yaklaşık yüzde 75'ini HSK oluşturarak kalan olguların çoğunu kolanjiokarsinom oluşturmaktadır.[80]

2.2.2. Epidemiyoloji

Primer karaciğer kanseri, dünyada en sık görülen yedinci kanserdir.[81] Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN verilerine göre HSK, dünyada kansere bağlı

ölümlerin dördüncü nedeni ve ABD’de ise kansere bağlı ölümlerin en hızlı büyüyen nedenidir.[82, 83] HSK’li hastalarında beş yıllık sağkalım %18tir.[84]

HSK vakalarının yüzde 72’sinin Asya’da, yüzde 10’unun Avrupa’da, yüzde 8’inin Afrika’da ve geri kalan vakaların da Güney ve Kuzey Amerikada meydana geldiği varsayılmaktadır.[85-90]

HSK erkeklerde kadınlara göre daha sıktır ve erkek/kadın oranı yaklaşık 3:1’dir.[91-93] Cinsiyet dağılımındaki farklılıklar tam olarak anlaşılmasa da hepatit taşıyıcı durumlarındaki farklılıklar, çevresel toksinlere maruz kalma ve/veya östrojenin interlekin 6’nın inhibisyonu aracılığıyla potansiyel olarak koruyucu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.[94]

HSK insidansı ile yaşın yaklaşık 75 yaşına kadar doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.[95]

2.2.3. Risk Faktörleri

HSK gelişimi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmış olup bunların ortak özellik karaciğer parankim hasarına neden olmasıdır.[96] HSK’lı vakaların çoğunda HBV veya HCV gibi kronik parankim hasarı oluşturan enfeksiyonlar görülmektedir.[96]

Aynı zamanda bazı metabolik faktörlerde artmış HSK ile ilişkili bulunmuştur. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının HSK gelişimi için bir risk faktörü olduğu görülmüştür.[97-100] Aynı zamanda Diyabetes Mellitus ile HSK arasında da ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.[101-105] Bunlarla birlikte obezitenin de HSK için artmış risk faktörü olarak bildirilmiştir.[106, 107]

HSK için bir başka risk faktörü ise alkol kullanımıdır. Alkolün HSK için risk oluşturması doğrudan toksik bir etki ile veya dolaylı şekilde siroz oluşturmaktadır.[108] Sigaranın da HSK için risk faktörü olduğu bilinmektedir.[109, 110]

Dünyaki HSK vakaları incelendiğinde vakaların %50'sinden fazlası kronik HBV'ye ve vakaların %20'si kronik HCV enfeksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.[111] Etiyolojiden bağımsız olarak sirozu olan hastalar HSK gelişimi için riski altındadır. Siroz olan hastaların üçte birinde yaşamları boyunca HSK gelişeceği ve yıllık insidansın %1-%8 arasında olacağı tahmin edilmektedir.[112, 113]

Kronik HBV enfeksiyonunun varlığı HSK riskindeki artış ile ilişkilendirilmiştir.[108, 114-116] Kronik HBV'si olup sirozu olmayan hastalarda da HSK gelişebilirken, HSK gelişen HBV'li hastaların çoğunda siroz olduğu görülmüştür.[117] Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar incelendiğinde yıllık HSK insidansının, sirozu olan hastalarda sirozu olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.[118] Siroz gelişimine ek olarak HSK riskini artıran HBV ile ilişkili başka faktörler de vardır. (Tablo 5)

Tablo 5. HSK riskini artıran HBV ile ilişkili faktörler

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">•Yüksek viral yük (HBV DNA seviyeleri $>10^6$ kopya/mL)[42]•HBsAg pozitifliği (uzamış replikasyon fazının bir göstergesi)[119]•Düşük viral yüklü HBsAg negatif kronik HBV'li hastalarda HBsAg seviyeleri >1000 IU/mL[116, 120, 121]•HBV genotip C[122]•Erkek cinsiyet (HBsAg pozitif olan hastalar için)[119, 123]•Viral koenfeksiyon (HCV veya hepatit D virüsü ile)[124, 125] |
|--|

2.2.4. HSK gelişimine HBV'nin etkisi

HSK gelişiminde genellikle kronik karaciğer hastalığı ve siroz önde gelir, dolayısıyla HBV hem doğrudan hem de dolaylı yollardan HSK gelişiminde etkili olmuştur.[126] Karaciğerin kronik enflamasyonu sürekli hücre ölümünü ve buna bağlı olarak hücre proliferasyonu ile genetik değişikliklerin oluşmasını sağlar ve sonuç olarak HSK riskini artırır.[127]

HBV konakçı DNA hasarına basitleştirilmiş olarak 3 farklı mekanizma ile sebep olur. İlk olarak, HBV DNA'nın konak genomuna entegrasyonunun, kromozom unstabilitesine neden olmasıdır. İkinci mekanizma olarak HBV'nin insersiyonel mutasyonlarının, hücre döngüsü kontrolü, hücresel proliferasyon ve farklılaşma ile ilgili olan genleri aktive etmesi olarak belirtilmiştir ve bu mekanizma, spesifik hücre içi reseptörlerle ilişkilidir. Üçüncü mekanizma ise viral proteinin, özellikle Hepatit B virüsü x geninin (HBx) ekspresyonuna dayanmasıdır. HBx, p53'e bağlanır ve p53 aracılı apoptoz da dahil olmak üzere p53'e bağlı aktiviteleri etkisiz hale getirmektedir.[128-130]

2.2.5. Tanı

HSK tanısı histopatolojik doku incelemesinin zorunlu olmaması bakımından diğer kanserlere benzememektedir. AASLD ve EASL tarafından yayınlanan kılavuzlarda HSK tanısının görüntüleme yöntemleri ile konulabileceği belirtilmiştir.[131, 132]

Tümörün yüksek risk altındaki hastalarda görüntüleme kriterlerini karşıladığı varsayıldığında, biyopsiye nadiren ihtiyaç duyulur. Bu nedenle, sirozlu bir hastada

hemanjiyom ile uyumlu olmayan herhangi bir solid nodül, aksi ispatlanana kadar HSK olarak kabul edilir.[133, 134]

HSK'nın çok fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üzerindeki bu tanısal görüntüleme özellikleri, portal venöz faz veya gecikmiş venöz faz temizlenme ile arteriyel faz artışıdır. Bununla beraber başka türlü açıklanamayan ve belirgin şekilde yükselmiş bir AFP varlığı da tanı için önemlidir.[133, 134]

AASLD ve EASL'ye göre > 1 cm lezyonlar, BT veya MRG ile bu karakteristik özellikleri göstermesi koşuluyla HSK olarak tanı konabilir. Bununla birlikte hem BT hem de MRG bulguları HSK için tanısal olmadığında, karaciğer lezyonlarına yakın takip yapılması gerekmektedir. Atipik görüntüleme özelliklerine sahip lezyonlar ise karaciğer biyopsisi gerektirmektedir.[135, 136]

Kılavuzlar, <1 cm'lik nodüllerin yönetimi konusunda farklılık gösterir; AASLD, iki yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir seri ultrason önerirken, EASL, bir yıl boyunca her 4 ayda bir ultrasonun tekrarlanmasını önermektedir.[137]

2.2.6. Evreleme ve Tedavi

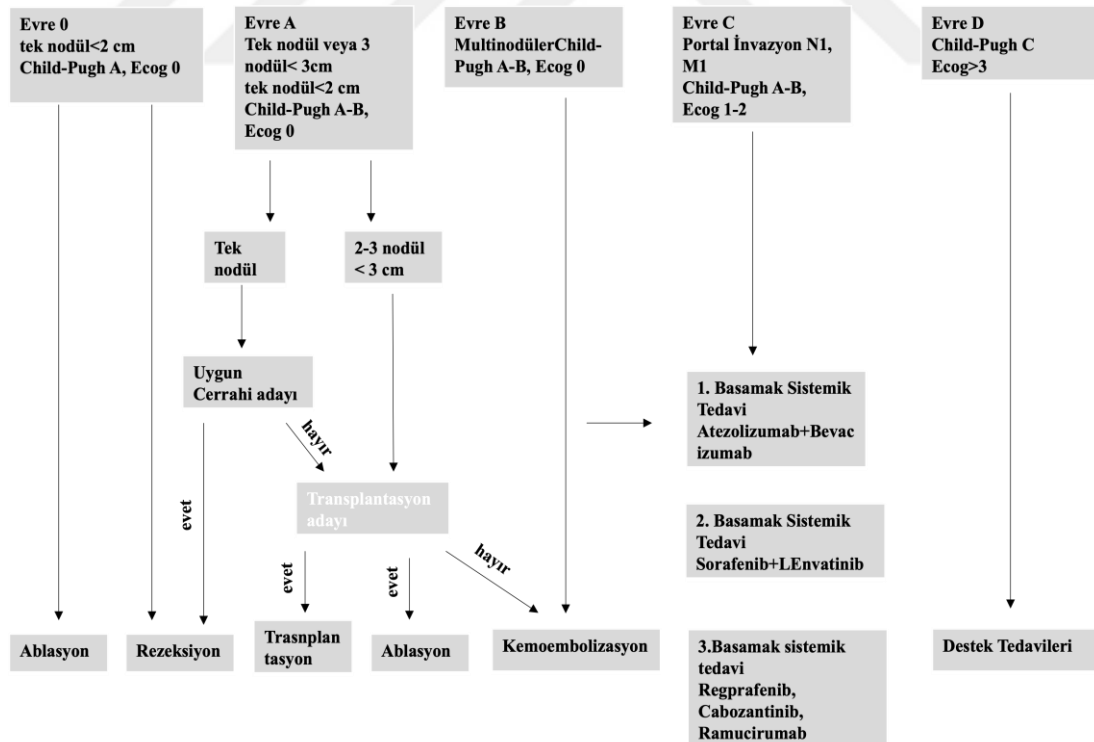
HSKnin doğru evrelenmesi tedavi seçeneklerini ve genel prognozu belirleyen önemli bir faktördür. Birden fazla evreleme sistemi vardır; Yaygın olarak kullanılan iki sistem vardır, TNM ve Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) sistemidir.

Amerikan Kanseri Ortak Komitesi (AJCC)'nin önerisi olan TNM evreleme sistemi yalnızca tümör özelliklerini ve metastazları karakterize ederken ve BCLC evreleme sistemi ise hastanın fonksiyonel durumu, tümör özellikleri ve karaciğer hastalığının şiddetinin değerlendirilmesi gibi faktörleri de kapsamaktadır.[138-140]

BCLC evreleme sistemi, lezyonun boyutuna, hastanın performans durumuna, vasküler invazyona ve ekstrahepatik yayılmaya dayanan beş aşamadan oluşur ve tedavi açısından önerilerde bulunur.[141, 142] (Şekil 2.2.1)

Bunlardan sadece TNM sistemi hem hepatik rezeksiyon hem de transplantasyon için onaylanmış olup ve Amerikan Hepato-Pankreato-Biliyer Derneği tarafından bu terapötik müdahalelerin değerlendirilmesi için TNM tavsiye edilirken, BCLC skorlama sistemi ileri HSK'lı cerrahi olmayan hastalar için tavsiye edilir.[143-145]

AASLD, HSK'nin boyutuna ilişkin risk-fayda değerlendirmelerine dayalı olarak terapötik seçenekleri sınıflandırdığı ve hastaların herhangi bir müdahaleyi tolere edebilecek fonksiyonel ve hepatik fonksiyon rezervlerini değerlendirdiği için, evreleme ve prognoz için BCLC'yi önermektedir.[131, 141]



Şekil 1. BCLC evreleme ve tedavi öneriler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif, arşiv çalışması olup Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na bağlı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na bağlı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında KHB enfeksiyonu ile takipli tüm hastaların verileri incelenmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na bağlı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında herhangi bir nedenle ETV, TDF ve TAF kullanan tüm hastaların verileri incelenmiştir.

ETV, TDF ve TAF kullanan toplam 1386 hasta belirlenmiştir. Aynı zamanda KHB enfeksiyonu ile takipli 658 hasta belirlenmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na bağlı Gastroenteroloji Bilim Dalı takip polikliniğine başvuran, klinik ve laboratuvar bulgular ile beraber KHB enfeksiyonu tanısı ile takipli olan >18yaş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan, karaciğer biyopsisinde steatohepatit bulguları olan, herhangi bir nedenden dolayı profliksi amacı ile ETV, TDF ve TAF kullanan, ETV, TDF ve TAF kullananlarda kendi aralarında ilaç değişikliği yapılmış olan hastalar, HIV, HCV ve HDV koenfeksiyonu olan hastalar ile tedavinin başlangıcından itibaren 12 ay içerisinde HSK gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı klinik ya da biyopsi sonucuna göre konuldu. Aynı zamanda tanı anı karaciğer sirozu tanısı yine klinik ve biyopsi sonuçlarına göre konuldu.

Hastalar poliklinik kontrolleri sırasında KHB enfeksiyonuna ve HSK yönelik tetkikleri yapılmış bireylerden ve Türkiye SGK geri ödeme kriterlerine göre tedaviye başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tedaviye başlama kriterleri, klinik olarak kanıtlanmış sirozu olan hastalarda serum ALT düzeyleri ve HBeAg durumundan bağımsız olarak serum HBV DNA pozitifliği, sirotik olmayan hastalarda HBV DNA ≥ 2000 IU/mL ve histolojik aktivite indeksi (HAI) ≥ 6 veya sirotik olmayan hastalarda serum ALT düzeyleri ve HBeAg durumundan bağımsız olarak karaciğer biyopsisinde fibrozis ≥ 2 olan hastalar olarak belirlendi.

Kronik Hepatit B tedavisi alan hastalarda takip sırasında Hepatoselüler karsinom gelişen hastalar belirlendi. Hepatoselüler karsinom tanısı görüntüleme ya da patoloji sonuçları ile kondu. Tedavinin ilk 12 ayında Hepatoselüler karsinom gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2, 3, 4, 5 ve 10. yıllardaki kümülatif Hepatselüler karsinom insidansları, entekavir ve tenofovir disoproxil fumarat ve tenofovir alafenamid fumarat grupları arasında karşılaştırıldı. HSK ile ilişkili faktörler, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle belirlendi.

3.2. Etik Kurul İzni

Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair

09/01/2023 tarihindeki 10 nolu karar ve 28/04/2023 tarihinde 342 nolu karar ile izin ve onay alınmıştır. (Ek 1)

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır.

Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca, en küçük (minumum), en büyük (maksimum) değerleri kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov veya Shapirowilk testleri ile değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Post Hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Sürekli değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Post Hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

HSK ile ilişkili faktörlerin belirlenmesinde Lojistik regresyon Backward LR yöntemi kullanılmıştır.

HSK gelişen hastalarda, kullanılan antiviral ilaçların (kullanım süresi dikkate alınarak) kümülatif HSK İnsidansı yönünden karşılaştırılmasında Log rank testleri kullanıldı,

$p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.KHB enfeksiyonu ile takipli hastaların sosyodemografik ve temel özellikleri

ETV, TDF ve TAF kullanan toplam 1386 hasta ve KHB enfeksiyonu ile takipli 658 hasta belirlenip verileri incelendi. Çalışmamıza toplam 544 hasta dahil edildi. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan, karaciğer biyopsisinde steatohepatit bulguları olan, herhangi bir nedenden dolayı profilaksi amacı ile ETV, TDF ve TAF kullanan ve tedavinin başlangıcından itibaren 12 ay içerisinde HSK gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamıza dahil olan hastaların yaş ortalaması $57,5 \pm 13,0$ yıl (median=59, minimum=24, maksimum=91) olarak hesaplandı. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların Yaş Dağılımları

	Toplam	KULLANILAN İLAÇLAR		
		TAF	TDF	ETV
	n=544	n=22	n=370	n=152
Yaş (yıl)	$57,5 \pm 13,0$	$53,2 \pm 17,2$	$56,2 \pm 12,9$	$61,3 \pm 11,9$

Hastaların %61,4'ü (n=334) erkek ve %38.6'sı kadındı. (Tablo 7)

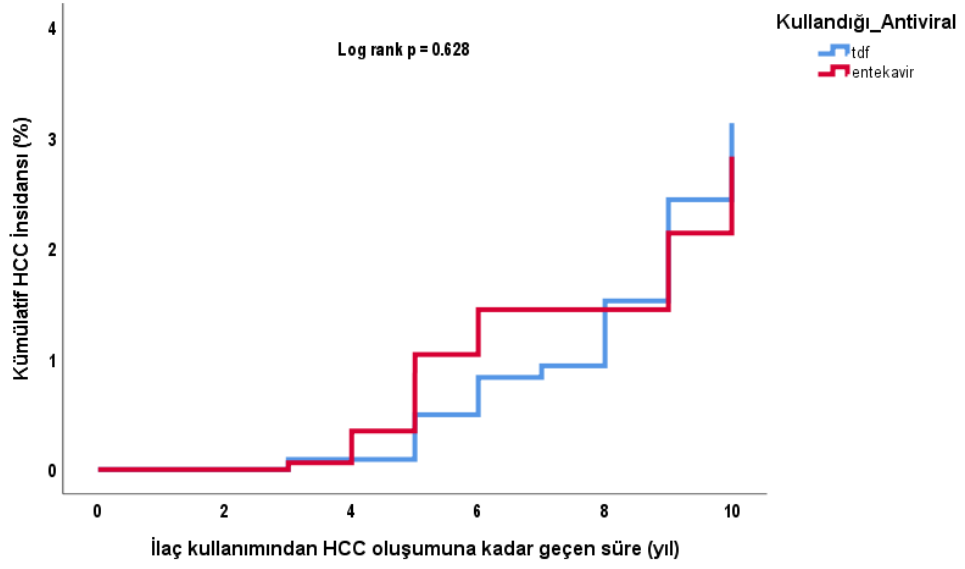
Tablo 7. Hastaların Cinsiyet Dağılımları

	Toplam	KULLANILAN İLAÇLAR		
		TAF	TDF	ETV
	n=544	n=22	n=370	n=152
Cinsiyet, Erkek (%)	334 (61,4)	9 (40,9)	233 (63,0)	92 (60,5)

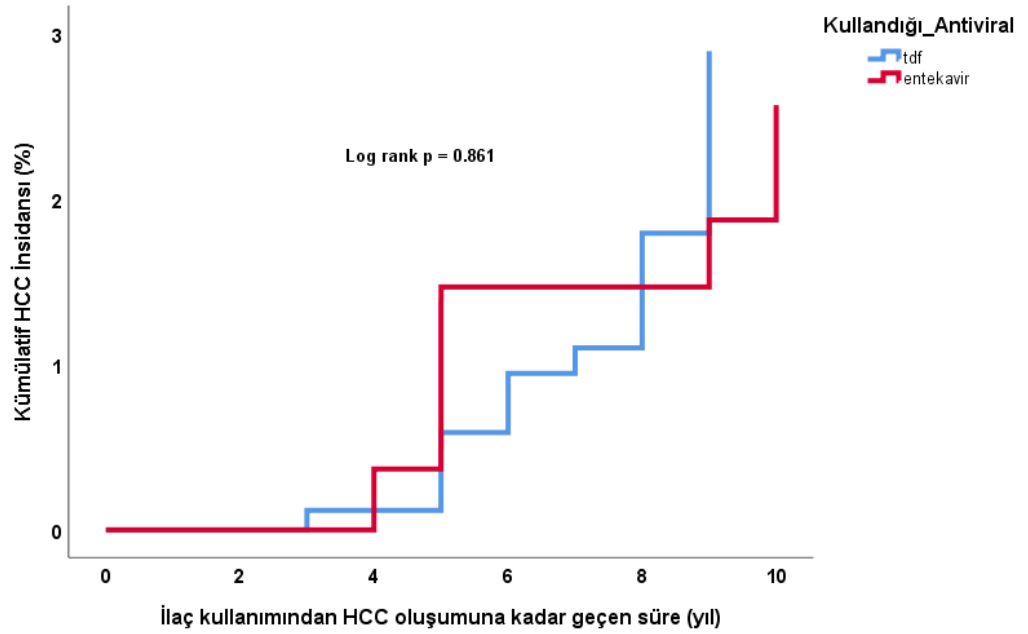
Çalışmamızdaki hastaların %7,4'ünde (n=40) HSK gelişmiştir. HSK gelişen 23 hasta TDF, 17 hasta ETV kullanmaktaydı. TDF kullanan hastaların %6,2'sinde, ETV kullanan hastaların da %11,2'sinde HSK gelişmişti. TAF kullanan hiçbir hastada HSK gelişmemişti. (Tablo 8) Yıllara göre HSK gelişim insidansları TDF ile ETV arasında benzerlik göstermekteydi. (Şekil 2)

Tablo 8. HSK gelişen hastaların kullandığı antivirallerinin dağılımı

	Toplam	KULLANILAN İLAÇLAR		
		TAF	TDF	ETV
	n=544	n=22	n=370	n=152
HSK, n (%)	40 (7,4)	0 (0,0)	23 (6,2)	17 (11,2)



Şekil 2. TDF ve ETV kullanan hastalarda yıllara göre kümülatif HSK gelişme oranları



Şekil 3. İlaç değişikliği olmayan HSK gelişen hastalarda, kullanılan antiviral ilaçların kümülatif HSK insidansı yönünden karşılaştırılması.

Aynı zamanda hastalarının %31,0'inde (n=135) HBe Ag pozitif saptanmıştır.

(Tablo 9)

Tablo 9. HbeAg pozitif olan hastaların dağılımı

Değişkenler	Toplam	KULLANILAN İLAÇLAR		
		TAF	TDF	ETV
	n=544	n=22	n=370	n=152
HBe Ag (+) n (%)	135 (31,0)	12 (57,1)	95 (31,6)	28 (24,6)

Hastaların HBV takip süresi $10,2 \pm 4,1$ yıl olarak saptandı ve takipli hastaların %25,0'ı (n=136) tanı esnasında siroz'u vardı. Hastaların tedavi sırasında da HBV DNA negatifleşme süreleri $15,7 \pm 11,8$ ay olarak saptandı. (Tablo 10)

Tablo 10. HBV takip süresi, HBV DNA negatifleşme süresi ve tanı anı siroz olan hastaların dağılımları

	Toplam	KULLANILAN İLAÇLAR		
		TAF	TDF	ETV
	n=544	n=22	n=370	n=152
HBV takip süresi (yıl)	$10,2 \pm 4,1$	$5,9 \pm 3,5$	$10,3 \pm 3,8$	$10,5 \pm 4,3$
HBV DNA negatifleşme süresi (ay)	$15,7 \pm 11,8$	$11,8 \pm 5,3$	$16,0 \pm 12,8$	$15,5 \pm 9,8$
Tanı esnasında siroz, n (%)	136 (25,0)	7 (31,8)	91 (24,6)	38 (25,0)

Çalışmadaki hastaların %24 ünde HBV tedavisinin takibinde ilaç değişikliği yapılmıştır. (Tablo 11)

Tablo 11. İlaç değişikliği yapılan hastaların dağılımları

Değişkenler	Toplam	KULLANILAN İLAÇLAR		
		TAF	TDF	ETV
	n=544	n=22	n=370	n=152
İlaç değişikliği, n (%)	135 (24,8)	9 (40,9)	101 (27,3)	25 (16,4)

KHB enfeksiyon tedavisi alan hastalarının incelenen verileri tablo 12’te gösterilmiştir.

Tablo 12. HBV Enfeksiyon Tedavi (TAF, TDF ve ETV) Gruplarının Sosyodemografik ve Temel Özelliklerinin Dağılımı

	Toplam	KULLANILAN İLAÇLAR		
		TAF	TDF	ETV
	n=544	n=22	n=370	n=152
HSK oluşum süresi (yıl)	6,5±2,6	-	6,7±2,2	6,3±3,0
HSK Barcelona sınıflaması n (%) 0	4 (10,0)	-	4 (17,4)	-
	19 (47,5)	-	8 (34,8)	11 (64,7)
	2(5,0)	-	2 (8,7)	-
A	-	-	-	-
B				
C	15(37,5)	-	9 (39,1)	6 (35,3)
D				
Fibrozis skoru	2 (2-5)	2 (2-6)	2 (2-5,3)	2(2-5)
Nia skoru	7 (5-9)	6 (5-9)	7 (6-9)	6,5 (5-8,3)
Tanı esnasında siroz, n (%)	136 (25,0)	7 (31,8)	91 (24,6)	38 (25,0)
İlaç kullanma süresi (yıl)	9,1±3,5	3,3±1,1	9,2±3,1	9,6±4,0
İlk kullanılan ilacın süresi (yıl)	7,6±4,0	4,6±2,5	7,4±3,8	8,6±4,4
DM, n (%)	94 (20,8)	3 (13,6)	56 (15,1)	35 (23,0)
HT, n (%)	113 (20,8)	1 ((4,5)	75 (20,3)	37 (24,3)
Hiperlipidemi, n (%)	36 (6,6)	1 (4,5)	19 (5,1)	16 10,5)

4.2. KHB enfeksiyon tedavisi alan hastaların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden karşılaştırılması

HBV enfeksiyon tedavi (TAF, TDF ve ETV) grupları arasında, tanı yaşı ($p<0.001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın TDF ve ETV grubunun karşılaştırılmasından kaynaklandığı bulunmuştur (Tablo 13).

HBV enfeksiyon tedavi (TAF, TDF ve ETV) grupları arasında, HBV takip süresi ($p<0.001$), HBe Ag (+)'liği ($p=0.011$), ilaç kullanma süresi ($p<0.001$) ve ALP ($p=0.036$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın TAF ve TDF grubu ile TAF ve ETV grubu karşılaştırmalarından kaynaklandığı bulunmuştur (Tablo 13).

HBV enfeksiyon tedavi (TAF, TDF ve ETV) grupları arasında AST ($p=0.009$) ve ALT ($p=0.042$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın TAF ve ETV grubunun karşılaştırılmasından kaynaklandığı bulunmuştur (Tablo 13).

HBV enfeksiyon tedavi (TAF, TDF ve ETV) grupları arasında, ilaç değişikliği ($p=0.007$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda farkın TAF ve ETV grubu ile TDF ve ETV grubu karşılaştırmalarından kaynaklandığı bulunmuştur (Tablo 13).

HBV enfeksiyon tedavi (TAF, TDF ve ETV) grupları arasında, ilk kullanılan ilacın süresi ($p<0.001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yapılan ileri ikili karşılaştırmalarda bütün grupların (TAF, TDF ve ETV) birbirinden farklı olduğu bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. HBV Enfeksiyon Tedavi (TAF, TDF ve ETV) Gruplarının Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam n=544	KULLANILAN İLAÇLAR			p
		TAF n=22	TDF n=370	ETV n=152	
Tanı yaşı (yıl) #	47,4±13,2	47,4±18,1	46,0±13,0	51,0±12,4	<0.001 ³
Cinsiyet, Erkek (%)	334 (61,4)	9 (40,9)	233 (63,0)	92 (60,5)	0.115
HSK, n (%)	40 (7,4)	0 (0,0)	23 (6,2)	17 (11,2)	0.057
HSK oluşum süresi (yıl) #	6,4±2,4	-	6,7±2,2	6,0±2,7	0.191
HSK Barcelona sınıflaması n (%)	0	4 (10,0)	-	4 (17,4)	0.097
	A	19 (47,5)	-	8 (34,8)	
	B	2(5,0)	-	2 (8,7)	
	C	-	-	-	
	D	15(37,5)	-	9 (39,1)	
Fibrozis skoru&	2 (2-5)	2 (2-6)	2 (2-5,3)	2(2-5)	0.942
Nia skoru&	7 (5-9)	6 (5-9)	7 (6-9)	6,5 (5-8,3)	0.225
HBV DNA (log IU/mL) #	5,6±1,9	5,0±2,2	5,7±1,9	5,6±1,8	0.334
HBV takip süresi (yıl)#	10,2±4,1	5,9±3,5	10,3±3,8	10,5±4,3	<0.001 ^{1,2}
HBV DNA negatifleşme süresi (ay)#	15,7±11,8	11,8±5,3	16,0±12,8	15,5±9,8	0.437
HBe Ag (+) n (%)	135 (31,0)	12 (57,1)	95 (31,6)	28 (24,6)	0.011 ^{1,2}
Tanı esnasında siroz, n (%)	136 (25,0)	7 (31,8)	91 (24,6)	38 (25,0)	0.749
İlaç değişikliği, n (%)	135 (24,8)	9 (40,9)	101 (27,3)	25 (16,4)	0.007 ^{2,3}
İlaç kullanma süresi (yıl)	9,1±3,5	3,3±1,1	9,2±3,1	9,6±4,0	<0.001 ^{1,2}
İlk kullandığı ilacın süresi (yıl)	7,6±4,0	4,6±2,5	7,4±3,8	8,6±4,4	<0.001 ^{1,2,3}
DM, n (%)	94 (20,8)	3 (13,6)	56 (15,1)	35 (23,0)	0.086
AST (IU/L)&	37 (25-73)	52 (35-99)	39 (25-80)	32 (22-54)	0.009 ²
ALT (IU/L)&	45 (24-97)	59 (34-106)	46 (25-106)	40 (22-69)	0.042 ²
AST/ALT oranı&	0,9 (0,6-1,2)	0,8 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-1,2)	0,9 (0,7-1,1)	0.877
ALP (IU/L)&	84 (67-108)	112 (80-136)	84 (68-106)	81 (65-107)	0.036 ^{1,2}
GGT (IU/L)&	33 (20-64)	55 (19-92)	33 (20-60)	32 (21-67)	0.383
Albümin (g/dL)&	4,2 (3,9-4,6)	4,1(3,3-4,5)	4,2 (3,9-4,6)	4,3 (3,9-4,6)	0.214
Bilüribin (g/dL)&	0,8 (0,6-1,2)	0,8 (0,6-1,4)	0,8 (0,6-1,2)	0,7 (0,5-1,1)	0.218
PT (saniye)&	12,3 (11,4-13,7)	14,1 (11,6-16,1)	12,3 (11,4-13,7)	12,2 (11,5-13,3)	0.111
INR&	1,03 (0,97-1,13)	1,08 (0,97-1,21)	1,03 (0,97-1,13)	1,02 (0,97-1,12)	0.525
AFP (ng/mL)&	3,7 (2,4-5,5)	3,3 (2,4-5,0)	3,6 (2,3-5,7)	4,0 (2,5-5,2)	0.804

Ortalama ± standart sapma & Ortanca (çeyrekler arası aralık) * Ki kare veya Kruskal Wallis H testi

1 : TAF-TDF karşılaştırması, 2: TAF-ETV karşılaştırması, 3:TDF-ETV karşılaştırması

4.3. HSK olan ve olmayan Grupların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması

HSK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında, yaş (p<0.001), tanı yaşı (p<0.001), fibrozis skoru (p<0.001), HBV takip süresi (p=0.001), tanı esnasında siroz

bulunması ($p<0.001$), ilaç kullanma süresi ($p<0.001$), DM bulunması ($p<0.001$), AST/ALT oranı ($p=0.006$), ALP ($p=0.041$), GGT ($p<0.001$), bilirubin ($p=0.036$) ve AFP ($p<0.001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (Tablo 14)

Tablo 14. HSK olan ve olmayan Grupların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması.

Değişkenler	Toplam	HSK		p
		Var	Yok	
	n=544	n=40	n=504	
Tanı yaşı (yıl)#	47,4±13,2	56,3±8,1	46,7±13,3	<0.001
Cinsiyet, Erkek (%)	334 (61,4)	27 (67,5)	307 (60,9)	0.410
Antiviral ilaç, n (%) TAF TDF ETV	22 (4,0)	0 (0,0)	22 (4,4)	0.057
	370 (68,0)	23 (57,5)	347 (68,8)	
	152 (28,0)	17 (42,5)	135 (26,8)	
HSK oluşum süresi (yıl)#	6,4±2,4	6,4±2,4	-	-
HSK Barcelona sınıflaması n (%) 0 A B C D	4 (10,0)	4 (10,0)	-	-
	19 (47,5)	19 (47,5)	-	
	2(5,0)	2(5,0)	-	
	-	-	-	
	15(37,5)	15(37,5)	-	
Fibrozis skoru	2 (2-5)	5 (3-6)	2 (2-5)	<0.001
Nia skoru	7 (5-9)	8 (7-11)	7 (5-9)	0.051
HBV DNA (log IU/mL)	5,6±1,9	6,0±1,5	5,6±1,9	0.292
HBV takip süresi (yıl)	10,2±4,1	12,2±4,0	10,0±4,0	0.001
HBV DNA negatifleşme süresi (ay)	15,7±11,8	18,3±12,1	15,5±11,8	0.040
HBe Ag (+) n (%)	135 (31,0)	11 (31,4)	124 (30,9)	0.950
Tanı esnasında siroz, n (%)	136 (25,0)	23 (57,5)	113 (22,4)	<0.001
İlaç Değişikliği, n (%)	135 (24,8)	9 (22,5)	126 (25,0)	0.725
İlaç kullanma süresi (yıl)	9,1±3,5	11,1±3,3	8,9±3,5	<0.001
İlk kullandığı ilacın süresi (yıl)	7,6±4,0	9,5±4,7	7,5±3,9	0.006
DM, n (%)	94 (20,8)	16 (40,0)	78 (15,5)	<0.001
AST (IU/L)&	37 (25-73)	48 (27-102)	37 (24-72)	0.128
ALT (IU/L)&	45 (24-97)	49 (22-98)	45 (25-96)	0.926
AST/ALT oranı&	0,9 (0,6-1,2)	1,0 (0,8-1,3)	0,8 (0,6-1,1)	0.006
ALP (IU/L)&	84 (67-108)	94 (75-133)	83 (66-106)	0.041
GGT (IU/L)&	33 (20-64)	67 (37-113)	32 (20-60)	<0.001
Albümin (g/dL)&	4,2 (3,9-4,6)	4,2 (3,7-4,5)	4,3 (3,9-4,6)	0.174
Bilirubin (g/dL)&	0,8 (0,6-1,2)	1,0 (0,7-1,5)	0,8 (0,6-1,1)	0.036
PT (saniye)&	12,3 (11,4-13,7)	12,7 (11,5-13,8)	12,3 (11,4-13,7)	0.329
INR&	1,03 (0,97-1,13)	1,04 (1,01-1,15)	1,02 (0,97-1,13)	0.069
AFP (ng/mL)&	3,7 (2,4-5,5)	6,7 (3,8-8,3)	3,6 (2,3-5,2)	<0.001

Ortalama ± standart sapma & Ortanca (çeyrekler arası aralık)

* Ki kare veya Mann Whitney U testi

Sirozlu Hastalarda, HSK olan ve olmayan gruplar arasında, tanı yaşı ($p=0.012$), HBV takip süresi ($p=0.010$), HBV DNA negatifleşme süresi ($p=0.034$), ilaç kullanma süresi ($p=0.009$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. Sirozlu Hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların Sosyo demografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam	HCC		p*
		Var	Yok	
		n=23	n=113	
Tanı yaşı (yıl)#	53,1±10,8	58,0±7,3	52,1±11,2	0.012
Cinsiyet, Erkek n (%)	89 (65,4)	16 (69,6)	73 (64,6)	0.648
Antiviral İlaç, n (%)	TAF	7 (5,1)	0 (0,0)	0.245
	TDF	91 (66,9)	14 (60,9)	
	ETV	38 (27,9)	9 (39,1)	
HSK oluşum süresi (yıl)#	5,5±1,9	5,5±1,9	-	-
HCC Barcelona sınıflaması n (%)	0	2 (8,7)	2 (8,7)	-
	A	8 (34,8)	8 (34,8)	
	B	2 (8,7)	2 (8,7)	
	C	0(0,0)	0(0,0)	
	D	11 (47,8)	11 (47,8)	
HBV DNA (log IU/mL)#	5,4±2,0	5,7±1,3	5,3±2,1	0.600
HBV takip süresi (yıl)#	9,3±3,6	11,4±4,2	8,9±3,4	0.010
HBV DNA negatifleşme süresi (ay)#	14,3±10,9	19,7±13,6	13,2±10,1	0.034
HBe Ag (+) n (%)	30 (28,8)	6 (30,0)	24 (28,6)	1.0
İlaç Değişikliği, n (%)	15 (11,0)	4 (17,4)	11 (9,7)	0.283
İlaç kullanma süresi (yıl)	8,8±3,3	10,5±3,3	8,4±3,2	0.009
İlk kullandığı ilacın süresi (yıl)	8,3±3,6	9,5±4,3	8,0±3,4	0.102
DM, n (%)	38 (27,9)	10 (43,5)	28 (24,8)	0.068
AST (IU/L)&	55 (35-115)	51 (32-118)	55 (36-114)	0.783
ALT (IU/L)&	54 (28-90)	59 (24-98)	54 (28-89)	0.786
AST/ALT oranı&	1,1 (0,8-1,5)	0,9 (0,8-1,3)	1,2 (0,8-1,5)	0.502
ALP (IU/L)&	108 (82-137)	124 (89-155)	104 (80-136)	0.227
GGT (IU/L)&	67 (35-97)	75 (47-146)	61 (31-94)	0.074
Albümin (g/dL)&	3,7 (3,2-4,2)	4,0 (3,4-4,4)	3,6 (3,0-4,1)	0.261
Bilüribin (g/dL)&	1,1 (0,8-1,7)	1,4 (1,0-1,8)	1,1 (0,8-1,7)	0.091
PT (saniye)&	13,6 (12,3-15,6)	12,9 (11,8-13,9)	13,9 (12,4-15,7)	0.092
INR&	1,14 (1,05-1,28)	1,12 (1,02-1,17)	1,15 (1,07-1,30)	0.095
AFP (ng/mL)&	5,2 (3,5-10,0)	7,8 (4,6-12,3)	4,9 (3,4-8,0)	0.077

Ortalama ± standart sapma & Ortanca (çeyrekler arası aralık) * Ki kare, Fisher's Exact veya Mann Whitney U testi

Sirozu Olmayan Hastalarda, HSK olan ve olmayan gruplar arasında, tanı yaşı ($p=0.003$), fibrozis skoru ($p=0.037$), Nia skoru ($p=0.036$), HBV takip süresi

(p=0.002), ilaç kullanma süresi (p=0.002), DM bulunması (p=0.019), HT bulunması (p=0.010), AST/ALT oranı (p=0.026), ALP (p=0.041), GGT (p=0.035) ve AFP (p=0.010) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. Sirozu Olmayan Hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam	HCC		p*
		Var	Yok	
	n=408	n=17	n=391	
Tanı yaşı (yıl)#	45,6±13,4	53,9±8,8	45,2±13,4	0.003
Cinsiyet, Erkek n (%)	245 (60,0)	11 (64,7)	234 (59,8)	0.689
Antiviral İlaç, n (%)	TAF	0 (0,0)	15(3,8)	0.166
	TDF	9 (52,9)	270(69,1)	
	ETV	8 (47,1)	106(27,1)	
HSK oluşum süresi (yıl)#	7,9±2,7	7,9±2,7	-	-
HCC Barcelona sınıflaması n (%)	0	2 (11,8)	2 (11,8)	-
	A	11 (64,7)	11 (64,7)	
	B	0 (0,0)	0 (0,0)	
	C	0 (0,0)	0 (0,0)	
	D	4 (23,5)	4 (23,5)	
Fibrozis skoru &	2 (2-3)	3 (2-4)	2 (2-3)	0.037
Nia skoru &	7 (5-9)	8 (7-11)	7 (5-9)	0.036
HBV DNA (log IU/mL)#	5,7±1,9	6,5±1,6	5,7±1,9	0.134
HBV takip süresi (yıl)#	10,4±4,2	13,4±3,7	10,3±4,1	0.002
HBV DNA negatifleşme süresi (ay)#	16,2±12,0	17,9±9,3	16,1±12,1	0.209
HBe Ag (+) n (%)	105 (31,6)	5 (33,3)	100 (31,5)	1.0
İlaç Değişikliği, n (%)	120 (29,4)	5 (29,4)	115 (29,4)	1.0
İlaç kullanma süresi (yıl)	9,2±3,6	11,9±3,2	9,0±3,5	0.002
İlk kullandığı ilacın süresi (yıl)	7,4±4,1	9,4±5,3	7,3±4,0	0.083
DM, n (%)	56 (13,7)	6 (35,3)	50 (12,8)	0.019
AST (IU/L)&	33 (23-64)	44 (24-81)	33 (23-62)	0.509
ALT (IU/L)&	44 (23-98)	43 (17-101)	44 (24-98)	0.457
AST/ALT oranı&	0,8 (0,6-1,0)	1,0 (0,7-1,3)	0,8 (0,6-1,0)	0.026
ALP (IU/L)&	80 (64-98)	78 (67-85)	81 (64-99)	0.520
GGT (IU/L)&	28 (19-52)	39 (27-70)	27 (19-51)	0.035
Albümin (g/dL)&	4,4 (4,1-4,6)	4,4 (4,1-4,6)	4,3 (4,1-4,6)	0.988
Bilüribin (g/dL)&	0,7 (0,5-1,0)	0,7 (0,4-0,9)	0,7 (0,5-1,0)	0.289
PT (saniye)&	11,9 (11,2-13,0)	12,0 (11,4-13,0)	11,9 (11,2-13,0)	0.430
INR&	1,0 (0,96-1,06)	1,03 (0,98-1,11)	1,0 (0,95-1,06)	0.151
AFP (ng/mL)&	3,3 (2,2 -4,9)	4,7 (3,4-7,6)	3,1 (2,2-4,8)	0.010

Ortalama ± standart sapma & Ortanca (çeyrekler arası aralık) * Ki kare, Fisher's Exact veya Mann Whitney U testi

İlaç değişikliği olan Hastalarda, HSK olan ve olmayan gruplar arasında, tanı yaşı (p=0.006), fibrozis skoru (p=0.008), siroz (p=0.009) ve GGT (p=0.035) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17. İlaç Değişikliği Olan Hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam	HCC		p*
		Var	Yok	
	n=135	n=9	n=126	
Tanı yaşı (yıl)#	44,3±13,5	55,3±8,2	43,5±13,5	0.006
Cinsiyet, Erkek n (%)	86 (63,7)	7 (77,8)	79 (62,7)	0.487
Antiviral İlaç, n (%)	TAF	9 (6,7)	0 (0,0)	0.099
	TDF	101 (74,8)	5 (55,6)	
	ETV	25 (18,5)	4 (44,4)	
HSK oluşum süresi (yıl)#	7,2±2,3	7,2±2,3	-	-
HCC Barcelona sınıflaması n (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	A	6 (66,7)	6 (66,7)	
	B	3 (33,3)	3 (33,3)	
	C	0 (0,0)	0 (0,0)	
	D	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fibrozis skoru &	2 (2-3)	5 (2-6)	2 (2-3)	0.008
Nia skoru &	7 (5-9)	10 (7-11)	7 (5-9)	0.156
HBV DNA (log IU/mL)#	5,6±1,7	6,0±1,6	5,6±1,7	0.540
HBV takip süresi (yıl)#	13,3±3,2	14,7±3,5	13,2±3,2	0.197
HBV DNA negatifleşme süresi (ay)#	17,3±11,0	15,0±6,3	17,5±11,3	0.908
HBe Ag (+) n (%)	25 (25,3)	0 (0,0)	25 (27,5)	0.196
Tanı esnasında siroz, n (%)	15 (11,1)	4(44,4)	11(8,7)	0.009
İlaç kullanma süresi (yıl)	9,6±3,3	11,6±2,1	9,5±3,3	0.051
İlk kullandığı ilacın süresi (yıl)	3,8±2,6	4,0±3,9	3,8±2,5	0.544
DM, n (%)	19 (14,1)	2 (22,2)	17 (13,5)	0.614
AST (IU/L)&	31 (21-51)	74 (25-108)	31 (21-48)	0.088
ALT (IU/L)&	44 (24-90)	129 (24-172)	44 (24-78)	0.153
AST/ALT oranı&	0,7 (0,6-1,0)	0,8 (0,7-1,1)	0,7 (0,6-1,0)	0.705
ALP (IU/L)&	79 (63-98)	78 (63-101)	79 (64-98)	0.842
GGT (IU/L)&	24 (19-42)	74 (39-118)	23 (19-37)	0.003
Albümin (g/dL)&	4,4 (4,1-4,7)	4,4 (4,0-4,6)	4,5 (4,1-4,7)	0.407
Bilüribin (g/dL)&	0,8 (0,5-1,1)	0,9 (0,4-1,5)	0,8 (0,5-1,1)	0.554
PT (saniye)&	11,5 (11,1-12,6)	11,5 (11,4-13,1)	11,5 (10,9-12,5)	0.324
INR&	0,99 (0,93-1,05)	0,99 (0,98-1,11)	0,98 (0,93-1,05)	0.324
AFP (ng/mL)&	3,0 (2,1-4,9)	3,3 (2,8-7,0)	2,9 (2,1-4,9)	0.246

Ortalama ± standart sapma & Ortanca (çeyrekler arası aralık) * Ki kare, Fisher's Exact veya Mann Whitney U testi

İlaç değişikliği olmayan hastalarda HSK olan ve olmayan gruplar arasında, tanı yaşı (p<0.001), fibrozis skoru (p<0.001), HBV takip süresi (p=0.001), HBV DNA negatifleşme süresi (p=0.021), tanı esnasında siroz bulunması (p<0.001), ilaç kullanma süresi (p=0.001), ilk kullandığı ilacın süresi (p=0.001), DM bulunması (p<0.001), AST/ALT oranı (p=0.003), ALP (p=0.028), GGT (p=0.004), bilüribin (p=0.040) ve AFP (p<0.001) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. İlaç Değişikliği Olmayan Hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların Sosyodemografik ve Temel Özellikler Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam	HCC		p*
		Var	Yok	
		n=31	n=378	
Tanı yaşı (yıl)#	48,5±12,9	56,5±8,2	47,8±13,0	<0.001
Cinsiyet, Erkek (%)	248 (60,6)	20 (64,5)	228 (60,3)	0.646
Antiviral İlaç, n (%)	TAF	13 (3,2)	-	0.266
	TDF	269 (65,8)	18 (58,1)	
	ETV	127 (31,1)	114 (30,2)	
HSK oluşum süresi (yıl)#	6,3±2,6	6,3±2,6	-	-
HCC Barcelona sınıflaması n (%)	0	4 (12,9)	4 (12,9)	-
	A	13 (41,9)	13 (41,9)	
	B	2 (6,5)	2 (6,5)	
	C	0 (0,0)	0 (0,0)	
	D	12 (38,7)	12 (38,7)	
Fibrozis skoru &	3 (2-6)	6 (3-6)	3 (2-6)	<0.001
Nia skoru &	7 (5-9)	8 (6-11)	7 (5-9)	0.147
HBV DNA (log IU/mL)#	5,6±2,0	6,0±1,5	5,6±2,0	0.429
HBV takip süresi (yıl)#	9,1±3,8	11,5±3,9	8,9±3,7	0.001
HBV DNA negatifleşme süresi (ay)#	15,3±12,0	20,0±12,8	14,9±11,9	0.021
HBe Ag (+) n (%)	110 (32,6)	11 (40,7)	99 (31,9)	0.349
Tanı esnasında siroz, n (%)	121 (29,6)	19 (61,3)	102 (27,0)	<0.001
İlaç kullanma süresi (yıl)	8,9±3,6	11,0±3,6	8,7±3,5	0.001
DM, n (%)	75 (18,3)	14 (45,2)	61 (16,1)	<0.001
AST (IU/L)&	40 (26-79)	44 (27-91)	39 (26-78)	0.448
ALT (IU/L)&	45 (24-98)	45 (22-79)	45 (25-106)	0.444
AST/ALT oranı&	0,9 (0,7-1,2)	1,1 (0,9-1,4)	0,9 (0,6-1,2)	0.003
ALP (IU/L)&	86 (70-110)	107 (77-149)	85 (69-109)	0.028
GGT (IU/L)&	36 (22-70)	61 (35-116)	34 (21-67)	0.004
Albümin (g/dL)&	4,2 (3,8-4,5)	4,1 (3,4-4,5)	4,2 (3,9-4,5)	0.201
Bilüribin (g/dL)&	0,8 (0,6-1,2)	1,0 (0,8-1,5)	0,8 (0,6-1,1)	0.040
PT (saniye)&	12,5 (11,5-14,0)	12,9 (12,0-14,0)	12,5 (11,5-14,0)	0.379
INR&	1,03 (0,98-1,14)	1,06 (1,02-1,15)	1,03 (0,97-1,14)	0.079
AFP (ng/mL)&	4,0 (2,5-6,0)	7,5 (4,7-9,1)	3,8 (2,4-5,4)	<0.001

Ortalama ± standart sapma & Ortanca (çeyrekler arası aralık) * Ki kare, Fisher's Exact veya Mann Whitney U testi

HSK ile ilişkili faktörlerin Lojistik Regresyon analizi sonucunda, Tanı yaşı

OR= 1,089 (1.003 – 1.183), Fibrozis skoru OR= 2,176 (1.282 – 3.695) ve ilaç

kullanma süresi OR= 1,302 (1.036 – 1.637) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü

olarak bulunmuştur. (Tablo 16)

Tablo 19. HSK ile ilişkili faktörlerin Lojistik Regresyon Modeli

Değişken	Multivariate Analysis		
	OR	%95 G.A	p
Tanı Yaşı	1,089	1,003 – 1,183	0,042
Fibrozis skoru	2,176	1,282 – 3,695	0.004
İlaç kullanma süresi	1,302	1,036 – 1,637	0.024

*Aday Değişkenler: Yaş ≥ 50 , tanı yaşı, kullandığı antiviral, fibrozis skoru, Nia skoru, HbvDNA negatifleşme süresi, tanı anı siroz, ilaç kullanma süresi, ilk kullandığı ilaç süresi, DM, HT

Tablo 20. HSK ile Kullanılan Antiviral İlaç ilişkisinin Lojistik Regresyon Analizi (n=80) PSM (Propensity Score Matching)

Model	Değişken		Multivariate Analysis		
			OR	%95 G.A	p
Ayarlanmamış (Adjust edilmemiş)	ETV	TDF	0,706	0276-1,804	0,467
		TAF	-	-	0,999
PSM* ile ayarlanmış (Adjust edilmiş)	ETV	TDF	0707	0,275 – 1,816	0,471
		TAF	-	-	0,999

* PSM (Propensity Score Matching): Yaş, cinsiyet, Fibrosiz skoru, DM, İlaç kullanma süresi, HBV takip süresi, Tanı anı siroz ve ilaç değişikliği yönünden gruplar eşleştirilmiştir.

Tablo 21. PSM (Propensity Score Matching) Yöntemiye Belirlenen hastalarda, HSK Olan ve Olmayan Grupların Eşleştirilen Özellikler ve Antiviral İlaç Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam	HCC		p*
		Var	Yok	
	n=80	n=40	n=40	
Yaş (yıl) #	69,4±7,5	69,1±6,4	69,8±8,6	0,889
Cinsiyet, Erkek n (%)	54 (67,5)	27 (67,5)	27 (67,5)	1,0
Fibrozis skoru &	5 (3-6)	6 (3-6)	4,5 (3-6)	0,446
DM, n (%)	29 (36,3)	16 (40,0)	13 (32,5)	0,485
İlaç kullanma süresi (yıl)#	10,7±3,6	11,1±3,3	10,3±3,9	0,496
HBV takip süresi (yıl)#	12,1±4,0	12,2±4,0	12,0±4,0	0,904
Tanı esnasında siroz, n (%)	42 (52,5)	23 (57,5)	19 (47,5)	0,370
İlaç Değişikliği, n (%)	24 (30,0)	9 (22,5)	15 (37,5)	0,143
Antiviral İlaç, n (%)	5 (6,3)	0 (0,0)	5 (12,5)	0.053
TAF	46 (57,5)	23 (57,5)	23(57,5)	
TDF	29 (36,3)	17 (42,5)	12 (30,0)	
ETV				

5. TARTIŞMA

Primer karaciğer kanseri, dünyada en sık görülen yedinci kanserdir [81] ve Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN verilerine göre HSK, dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedeni ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ise kansere bağlı ölümlerin en hızlı büyüyen nedenidir.[82, 83]

HSK gelişimi için risk faktörlerine bakıldığında HBV ve HCV gibi parankim hasarı yapan enfeksiyonlar dışında önemli risk faktörlerini Diyabetes Mellitus, Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, alkol, aflatotoksin gibi çevresel etkenler ile siroz yapan diğer karaciğer hastalıkları oluşturur.[146]

KHB enfeksiyonu dünya çapında 350 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ve HSK için en baskın risk faktörüdür.[147]

KHB tedavisinde kullanılan NA'lar viral replikasyonu inhibe ederek ve fibrozisi önleyerek KHB enfeksiyonlu hastalarda HSK riskini azaltır.[42, 148, 149]

TDF, TAF ve ETV dirence karşı yüksek genetik bariyerlere sahip olan NA'ları olarak sınıflandırılmaktadır ve her üçü de hastalığın ilerlemesi açısından daha yüksek risk taşıyan KHB enfeksiyonlu hastaların tedavisinde birinci basamak ajanlar olarak kılavuzlar tarafından tavsiye edilmektedir.[17, 38, 150-152]

Bununla birlikte, TDF ve ETV'nin HSK'yi önlemedeki karşılaştırmalı etkinliği tartışma konusu olmaya devam etmektedir. [153] TAF'ın KHB enfeksiyonu tedavisinde yeni kullanılması nedeni ile TAF ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

TDF ile ETV'nin KHB enfeksiyonlu hastalarda HSK gelişim riskleri karşılaştıran çalışmalar ve meta-analizler vardır.[154-159]

Biz bu çalışmada KHB enfeksiyonu ile takip edilen ve TDF, TAF ve ETV kullanan hastalarda HSK gelişim insidanlarını karşılaştırdık ve hastaların HSK riskini azaltmada ETV ve TDF ve TAF'ın etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Bununla beraber hastaların takibinde HSK gelişimi açısından ek risk faktörlerini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda hem daha önce tedavi almamış olup TDF, ETV ve TAF kullanan KHB hastaları, hem de daha önce farklı bir tedavi almış olup herhangi bir nedenden dolayı ilaç değişikliği ile TDF, ETV ve TAF'a geçiş yapılan hastalar vardı.

Çalışmamızda ETV kullanan hastalarda daha sık HSK geliştiği görülse de yaptığımız ileri analizlerde HSK gelişimi açısından TDF, ETV ve TAF arasında fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızda daha önce farklı bir tedavi almış olup şuanda TDF, ETV ve TAF kullanan hastaların takibinde HSK gelişim riski açısından fark yoktu. Aynı zamanda daha önce hiç tedavi almamış olup şuanda TDF, ETV ve TAF kullanan hastaların takibinde de HSK gelişim riski açısından da fark yoktu.

Çalışmamızda tanı anında sirozu olan hastalarda TDF, ETV ve TAF kullanan hastaların takibinde HSK gelişimi riski açısından fark yoktu. Yine tanı anı sirozu olmayan grupta da TDF, ETV ve TAF arasında HSK gelişim riski açısından fark yoktu.

TDF - ETV , TAF - TDF ve TAF - ETV için de yapılan ikili ileri analizlerde de ilaçlar arasında HSK gelişimi açısından fark yoktu.

Çalışmamızdaki TAF kullanan hiçbir hastada HSK gelişmemişti. Fakat bu durumun TAF kullanımının yeni olmasından kaynaklanan takip süresinin kısa ve hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda her ne kadar ETV kullanan hastalarda daha fazla HSK geliştiği görülse de yıllara göre bakılan kümülatif insidans oranın benzer olduğu görülmektedir.

Farklı coğrafyalarda TDF ve ETV'nin HSK gelişimi açısından karşılaştırıldığı çalışmalar vardır. Araştırmaların daha çok KHB enfeksiyon oranın daha fazla olduğu Asya ülkelerinde olduğu görülmektedir.

Hsu ve ark'ın yaptığı 6 ülkeden 19 merkezin dahil edildiği toplam 5537 hastayı içeren meta-analizin düzeltilmemiş analizinde ETV ile tedavi edilen hastalarda TDF ile tedavi edilen hastalara göre daha sık HSK geliştiği görülmüş fakat sonrasında yapılan çok değişkenli analiz ve PS eşleştirmeli analizler ile beraber HSK riski açısından fark olmadığı görülmüştü. [160] Benzer şekilde, diğer çalışmalar da TDF'nin düşük HSK riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir.[161-163]

Bizim çalışmamızda da sonuçlar Hsu ve ark'larının yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermekteydi.

Buna karşılık, Choi ve ark. Kore'de yaptığı toplam 24156 hastayı içeren çalışmada HSK riskini azaltmada TDF'nin ETV'den üstün olduğunu gösterdi. Yıllık HSK insidansları TDF ile tedavi edilen hastalarda ETV ile tedavi edilen hastalardakinden daha düşüktü. Çok değişkenli analizde ise, TDF daha düşük HSK riski ile ilişkilendirilmişti.[6] Çin'de yapılan 29.350 hastayı içeren başka bir çalışmada, TDF, ETV'den daha düşük HSK riski ile ilişkilendirildi.[164]

Zhang Z ve ark. tarafından yapılan ve 3698 hastayı içeren meta-analizde ise, ETV ile tedavi edilen hastalara kıyasla TDF ile tedavi edilen hastalarda HSK riski daha düşüktü.[154]

Bu çalışmalar daha önce belirttiğimiz gibi Asya ülkelerinde yapılan çalışmalar olup bu ülkelerde hastalar genelde genotip B ve C ile enfektidir.[165]

Su ve ark.'nın Asyalı hastaları hariç tuttuğu ülke çapında 3287 hastayı içeren ABD çalışmasında, HSK riski ETV ve TDF grupları arasında farklı değildi. Ancak çalışmadaki hastaların %12,8'inde HCV ve %8,8'inde HIV koenfeksiyonu vardı. [166] Papatheodoridis GV ve ark.'nın yaptığı genotip A ve D'nin baskın olduğu Avrupa'dan[165] 1666 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise ETV ile TDF, HSK riski açısından farklılık göstermemiştir.[167]

Türkiye'de ise baskın olan genotip D olarak görülmektedir.[31-33, 168] İdilman ve ark.'larının Türkiyede yaptığı çok merkezli 355 hastayı içeren çalışmada ETV ve TDF'nin HSK riskini azaltma açısından farklı olmadığını göstermiştir.[169] Aynı zamanda Güzelbulut ve ark.'larının yaptığı başka 607 hastanın dahil olduğu çalışmada da ETV ve TDF'nin HSK riskini azaltmasında fark olmadığını göstermiştir.[2]

Bizim çalışmamızda daha çok genotip D ile enfekte olan Türkiye'de yapılmış ve gerçek yaşam verilerini gösteren bir çalışmadır. Çalışmamızdaki hastalardan HBV genotipi çalışılmamış olup, Türkiye'de yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulmuştur. TAF'ın kullanıma yeni girmesi ile beraber daha önce HSK gelişimi açısından diğer ilaçlarla karşılaştırması yoktur. Çalışmamızda 22 TAF kullanan hastanın hiç birinde takip süresinde HSK gelişimi olmadı. TAF ile ilgili verileri daha net ortaya koyabilmemiz için bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Farklı coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda ilaçlar arasında HSK gelişim yönünden farklılıkların olduğu görülmektedir. Genotip A ve D'nin baskın olduğu

Avrupa ülkelerinden hastaların olduğu çalışmada fark olmadığı görülmüştü, bununla beraber genotip D'nin baskın olduğu Türkiye'de yapılan çalışmalarda da TDF ve ETV'nin HSK gelişim riski açısından fark olmadığı gösterilmişti. Fakat daha çok genotip B ve C'nin baskın olduğu ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda TDF'nin ETV'ye göre daha düşük HSK gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterilmişti. Bu faktörler bize ilaçların etki mekanizmaları ile beraber HBV virüs genotipinin HSK gelişiminde bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

HSK risk faktörleri incelendiğinde HSK insidansı ile yaşı doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir[95] ve çalışmamızda yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde hastalar HSK risk faktörleri açısından incelendiğinde HSK gelişen grubun, HSK gelişmeyen gruba göre yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bilgi literatür ile uyumluydu.

Hastalarda kronik hepatit varlığının uzun sürmesi HSK gelişimi açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir.[170] Çalışmamızda da hem tek değişkenli analizlerde hem de çok değişkenli analizlerde HSK gelişen grubun, HSK gelişmeyen gruba göre daha uzun süre KHB enfeksiyonu ile takip edildiği görüldü. ($p=0.001$)

HSK gelişimi için risk faktörleri incelendiğinde herhangi bir nedene bağlı siroz varlığı hepatoselüler karsinom riskini artırmaktadır.[84]Bizim çalışmamızda da bu literatür bilgisi ile uyumluydu. Hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizlerde HSK gelişen grubun, HSK gelişmeyen gruba göre daha yüksek fibroz skoru olduğu ve tanı anında sirozu olan hastalarda daha sık HSK geliştiği görülmüştü. ($p<0.001$)

Çalışmamızda baktığımız bir diğer HSK için risk faktörü açısından anlamlı çıkan faktör HSK gelişen grubun, HSK gelişmeyen gruba göre daha fazla DM tanısının olmasıydı. Yine bu bulgu da literatür bilgisi ile uyumluydu.[170-172]

AST/ALT oranının siroz varlığı için prediktif bir değere sahip olduğu ve etiyolojiden bağımsız olarak karaciğer hastalıklarının evresi ile iyi bir korelasyona sahip olduğu bilinmektedir.[173-176] Bizim çalışmamızın tek değişkenli analizlerinde de HSK gelişen grupta HSK gelişmeyen gruba göre AST/ALT oranı yüksek olarak görüldü. ($p=0.006$)

Çalışmamızda ayrıca tek değişkenli analizlerde ALP ($p=0.041$), GGT ($p<0.001$), bilirubin ($p=0.036$) ve AFP ($p<0.001$) seviyelerinin HSK gelişimi yönünden anlamlı fark olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz bu çalışmada KHB enfeksiyonu ile takip edilen ve TDF, TAF ve ETV kullanan hastalarda HSK gelişim insidanlarını karşılaştırmayı ve hastalardaki HSK gelişim risk faktörlerini göstermeyi amaçladık.

HSK gelişim riskini azaltmada TDF ve ETV'yi karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttu. Bu çalışmalar daha çok KHB enfeksiyonun daha yaygın olduğu Asya ülkelerinde yapılmıştı. Ancak Türkiye de bu konuda yapılan çalışmaların azlığı nedeni ile bu ilaçların HSK riskini azaltmasındaki etkinliği ile ilgili sınırlı veriye sahiptik.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 544 hastanın 370'i TDF, 152'si ETV ve 22'si TAF kullanmaktaydı.

Takipte toplam 40 hastada HSK gelişmişti. TAF kullanan hiçbir hastada HSK gelişmemişti. ETV kullanan 17 hastada (%11.2), TDF kullanan 23 hastada (%6.2) HSK gelişmişti. ETV kullanan hastalarda daha sık HSK gelişmesine rağmen yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde ETV, TDF ve TAF arasında hem üçlü hem de ikili karşılaştırmalarında HSK gelişim riskini azaltma açısından fark olmadığı gösterildi.

Çalışmaya daha önce herhangi bir antiviral tedavi alan hastalar da dahil edilmişti. Çalışmamız ilaç değişikliği yapılan grupla yapılmayan grup arasında da HSK gelişim riski açısından fark olmadığını gösterdi. Hem ilaç değişikliği yapılan grupta hem de ilaç değişikliği yapılmayan ilk defa TAF, TDF, ETV kullanan grupta HSK gelişimi açısından benzer risk vardı.

TAF'ın kullanının yeni olması ile beraber bu ilacı kullanan hastaların takip süresinin kısa olması nedeniyle ilacın etkinliğini daha iyi göstermek için daha uzun takip sürelerine ihtiyacımız olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda TAF ile ilgili HSK gelişim riski açısından çalışma olmaması nedeni ile de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizlerde yaşı büyük olan, KHB enfeksiyonu ile takip edilme süresi uzun olan, tanı anı fibrozis skoru yüksek olan, tanı anı sirozu olan , AST/ALT oranının 1'e yakın ve üzerinde olan , DM'i olan ve tanı anı AFP yüksekliği olan hastaların daha yüksek HSK gelişim riski olduğunu gösterdi.

Çok değişkenli analizlerde ise hastanın yaşının yüksek olması, tanı anı fibrozis skorunun yüksek olması ve KHB enfeksiyonu takip süresinin uzun olmasının yüksek HSK gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterildi.

Sonuç olarak KHB enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda HSK gelişimi açısından takip edilmesi önemlidir. ETV kullanan hastalarda daha fazla HSK geliştiği görülse de TAF ve TDF'den daha yüksek risk ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Tanı yaşı büyük olan AST/ALT oranının 1'e yakın veya yüksek olan, tanı anı fibrozis skoru yüksek ve sirozu olan hastalarda HSK gelişimi açısından daha yakın izlem yapılması önemlidir.

7. KAYNAKÇA

1. Yuen, M.F., et al., *Hepatitis B virus infection*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18035.
2. Guzelbulut, F., et al., *Comparison of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in Reducing Hepatocellular Carcinoma Risk in Chronic Hepatitis B Patients: A Real-Life Study in Turkey*. Turk J Gastroenterol, 2021. **32**(4): p. 412-421.
3. Tan, D.J.H., et al., *Risk of Hepatocellular Carcinoma With Tenofovir vs Entecavir Treatment for Chronic Hepatitis B Virus: A Reconstructed Individual Patient Data Meta-analysis*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(6): p. e2219407.
4. Kim, V., et al., *Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis*. J Viral Hepat, 2016. **23**(3): p. 154-69.
5. Viganò, M., et al., *Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon?* Liver Int, 2018. **38 Suppl 1**: p. 79-83.
6. Choi, J., et al., *Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated With Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: A Korean Nationwide Cohort Study*. JAMA Oncol, 2019. **5**(1): p. 30-36.
7. Liang, T.J., *Hepatitis B: the virus and disease*. Hepatology, 2009. **49**(5 Suppl): p. S13-21.
8. Puro, V., et al., *European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus*. Euro Surveill, 2005. **10**(10): p. 260-4.
9. Burns, G.S. and A.J. Thompson, *Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014. **4**(12): p. a024935.
10. Trepo, C., H.L. Chan, and A. Lok, *Hepatitis B virus infection*. Lancet, 2014. **384**(9959): p. 2053-63.
11. Schweitzer, A., et al., *Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013*. Lancet, 2015. **386**(10003): p. 1546-55.
12. Liaw, Y.F. and C.M. Chu, *Hepatitis B virus infection*. Lancet, 2009. **373**(9663): p. 582-92.
13. Shi, Y.W., R.X. Yang, and J.G. Fan, *Chronic hepatitis B infection with concomitant hepatic steatosis: Current evidence and opinion*. World J Gastroenterol, 2021. **27**(26): p. 3971-3983.

14. Tozun, N., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21**(11): p. 1020-6.
15. Lok, A.S. and B.J. McMahon, *Chronic hepatitis B: update 2009*. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 661-2.
16. Gurol, E., et al., *Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey*. Eur J Epidemiol, 2006. **21**(4): p. 299-305.
17. Terrault, N.A., et al., *Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance*. Hepatology, 2018. **67**(4): p. 1560-1599.
18. Toy, M., et al., *Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review*. BMC Infect Dis, 2011. **11**: p. 337.
19. Rajoriya, N., et al., *How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach?* J Hepatol, 2017. **67**(6): p. 1281-1297.
20. Beck, J. and M. Nassal, *Hepatitis B virus replication*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(1): p. 48-64.
21. Hao, X., et al., *Single-particle tracking of hepatitis B virus-like vesicle entry into cells*. Small, 2011. **7**(9): p. 1212-8.
22. Yamada, M., et al., *Hepatitis B virus envelope L protein-derived bio-nanocapsules: mechanisms of cellular attachment and entry into human hepatic cells*. J Control Release, 2012. **160**(2): p. 322-9.
23. Rabe, B., et al., *Nuclear import of hepatitis B virus capsids and release of the viral genome*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(17): p. 9849-54.
24. Kann, M., et al., *Phosphorylation-dependent binding of hepatitis B virus core particles to the nuclear pore complex*. J Cell Biol, 1999. **145**(1): p. 45-55.
25. Gerlich, W.H. and W.S. Robinson, *Hepatitis B virus contains protein attached to the 5' terminus of its complete DNA strand*. Cell, 1980. **21**(3): p. 801-9.
26. Guo, H., et al., *Characterization of the intracellular deproteinized relaxed circular DNA of hepatitis B virus: an intermediate of covalently closed circular DNA formation*. J Virol, 2007. **81**(22): p. 12472-84.
27. Molnar-Kimber, K.L., et al., *Protein covalently bound to minus-strand DNA intermediates of duck hepatitis B virus*. J Virol, 1983. **45**(1): p. 165-72.

28. Rall, L.B., et al., *Transcription of hepatitis B virus by RNA polymerase II*. Mol Cell Biol, 1983. **3**(10): p. 1766-73.
29. Tang, L.S.Y., et al., *Chronic Hepatitis B Infection: A Review*. Jama, 2018. **319**(17): p. 1802-1813.
30. Norder, H., A.M. Couroucé, and L.O. Magnius, *Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes*. Virology, 1994. **198**(2): p. 489-503.
31. Liu, Z., et al., *Distribution of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2021. **100**(50): p. e27941.
32. Croagh, C.M., P.V. Desmond, and S.J. Bell, *Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance*. World J Hepatol, 2015. **7**(3): p. 289-303.
33. Wai, C.T., et al., *HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C*. Hepatology, 2002. **36**(6): p. 1425-30.
34. Beasley, R.P., et al., *Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine*. Lancet, 1983. **2**(8359): p. 1099-102.
35. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. J Hepatol, 2017. **67**(2): p. 370-398.
36. Wilkins, T., R. Sams, and M. Carpenter, *Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment*. Am Fam Physician, 2019. **99**(5): p. 314-323.
37. Block, P.D. and J.K. Lim, *Chronic Hepatitis B Virus: What an Internist Needs to Know: Serologic Diagnosis, Treatment Options, and Hepatitis B Virus Reactivation*. Med Clin North Am, 2023. **107**(3): p. 435-447.
38. Sarin, S.K., et al., *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*. Hepatol Int, 2016. **10**(1): p. 1-98.
39. Zoulim, F. and R. Perrillo, *Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy*. J Hepatol, 2008. **48 Suppl 1**: p. S2-19.
40. Lok, A.S. and B.J. McMahon, *Chronic hepatitis B*. Hepatology, 2007. **45**(2): p. 507-39.
41. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S35-50.

42. Chen, C.J., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*. *Jama*, 2006. **295**(1): p. 65-73.
43. Keeffe, E.B., et al., *A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(12): p. 1315-41; quiz 1286.
44. Pollicino, T., C. Saitta, and G. Raimondo, *Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus*. *Carcinogenesis*, 2011. **32**(8): p. 1122-32.
45. Ghany, M.G., *Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017. **31**(3): p. 299-309.
46. *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. *J Hepatol*, 2012. **57**(1): p. 167-85.
47. Lok, A.S., et al., *Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis*. *Hepatology*, 2016. **63**(1): p. 284-306.
48. Lee, S. and M.T. Baldrige, *Interferon-Lambda: A Potent Regulator of Intestinal Viral Infections*. *Front Immunol*, 2017. **8**: p. 749.
49. Meng, Z., Y. Chen, and M. Lu, *Advances in Targeting the Innate and Adaptive Immune Systems to Cure Chronic Hepatitis B Virus Infection*. *Front Immunol*, 2019. **10**: p. 3127.
50. Liu, S.Y., et al., *Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol*. *Immunity*, 2013. **38**(1): p. 92-105.
51. Mandac, J.C., et al., *The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification*. *Hepatology*, 2006. **43**(4): p. 661-72.
52. Arends, J.E., et al., *New Viral and Immunological Targets for Hepatitis B Treatment and Cure: A Review*. *Infect Dis Ther*, 2017. **6**(4): p. 461-476.
53. Marcellin, P., et al., *Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a*. *Gastroenterology*, 2009. **136**(7): p. 2169-2179.e1-4.
54. Li, W.C., et al., *Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials*. *BMC Infect Dis*, 2011. **11**: p. 165.

55. Mazzaro, C., et al., *Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC*. Dig Liver Dis, 2016. **48**(7): p. 780-4.
56. Boglione, L., et al., *Telbivudine in the treatment of hepatitis B-associated cryoglobulinemia*. J Clin Virol, 2013. **56**(2): p. 167-9.
57. Singal, A.K. and R.J. Fontana, *Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(6): p. 674-89.
58. F  rir, G., et al., *Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infections: the past, the present and the future*. Rev Med Virol, 2008. **18**(1): p. 19-34.
59. Inada, M. and O. Yokosuka, *Current antiviral therapies for chronic hepatitis B*. Hepatol Res, 2008. **38**(6): p. 535-42.
60. Schalm, S.W., et al., *Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial*. Gut, 2000. **46**(4): p. 562-8.
61. Rosenberg, P.M. and J.L. Dienstag, *Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection*. Clinics in liver disease, 1999. **3**(2): p. 349-361.
62. Craxi, A. and C. Yurdaydin, *From viral pathobiology to the treatment of hepatitis B virus infection EASL Monothematic Conference (Istanbul, Turkey, October 6-8, 2005)*. J Hepatol, 2006. **44**(6): p. 1186-95.
63. Lai, C.L., et al., *A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2005. **129**(2): p. 528-36.
64. Fung, J., et al., *Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(12): p. 2715-25.
65. Ishikawa, T. and S. Kakumu, *Combination therapy with lamivudine and HB vaccine on chronic hepatitis B*. Hepatol Res, 2007. **37**(s1): p. S62-6.
66. Delaney, W.E.t., et al., *Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(7): p. 2471-7.
67. Buti, M., et al., *Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(5): p. 1457-64.

68. Fung, S., et al., *Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(4): p. 980-8.
69. Buti, M., et al., *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016. **1**(3): p. 196-206.
70. Kyrana, E. and A. Dhawan, *Minimal hepatic encephalopathy in children, uncommon or unrecognised? Time to act*. *J Hepatol*, 2017. **66**(3): p. 478-479.
71. Chan, H.L., et al., *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016. **1**(3): p. 185-195.
72. Brunetto, M., et al., *A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B: efficacy and safety results at week 96*. *Journal of Hepatology*, 2017. **1**(66): p. S25-S26.
73. Zoulim, F. and S. Locarnini, *Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(5): p. 1593-608.e1-2.
74. Gish, R., et al., *Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance*. *Lancet Infect Dis*, 2012. **12**(4): p. 341-53.
75. Lok, A.S., *Does antiviral therapy for hepatitis B and C prevent hepatocellular carcinoma?* *J Gastroenterol Hepatol*, 2011. **26**(2): p. 221-7.
76. Yu, M.-W., et al., *Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study*. *Gastroenterology*, 2017. **153**(4): p. 1006-1017.e5.
77. Chan, A.W., et al., *Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017. **32**(3): p. 667-676.
78. Huang, Y.T., et al., *Mediation Analysis of Hepatitis B and C in Relation to Hepatocellular Carcinoma Risk*. *Epidemiology*, 2016. **27**(1): p. 14-20.
79. Ioannou, G.N., et al., *The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection*. *Hepatology*, 2013. **57**(1): p. 249-57.

80. McGlynn, K.A., J.L. Petrick, and H.B. El-Serag, *Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma*. Hepatology, 2021. **73 Suppl 1**(Suppl 1): p. 4-13.
81. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
82. Llovet, J.M., et al., *Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference*. Hepatology, 2021. **73 Suppl 1**: p. 158-191.
83. Kanwal, F. and A.G. Singal, *Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction*. Gastroenterology, 2019. **157**(1): p. 54-64.
84. Villanueva, A., *Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **380**(15): p. 1450-1462.
85. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2023*. CA Cancer J Clin, 2023. **73**(1): p. 17-48.
86. Hashim, D., et al., *The global decrease in cancer mortality: trends and disparities*. Ann Oncol, 2016. **27**(5): p. 926-33.
87. Tapper, E.B. and N.D. Parikh, *Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study*. Bmj, 2018. **362**: p. k2817.
88. Kulik, L. and H.B. El-Serag, *Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2019. **156**(2): p. 477-491.e1.
89. Cronin, K.A., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics*. Cancer, 2022. **128**(24): p. 4251-4284.
90. Lee, Y.T., et al., *The Mortality and Overall Survival Trends of Primary Liver Cancer in the United States*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(11): p. 1531-1541.
91. Singal, A.G., P. Lampertico, and P. Nahon, *Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends*. J Hepatol, 2020. **72**(2): p. 250-261.
92. Tapper, E.B. and S.K. Asrani, *The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care*. J Hepatol, 2020. **73**(2): p. 441-445.
93. Mehta, N., et al., *Surveillance and Monitoring of Hepatocellular Carcinoma During the COVID-19 Pandemic*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. **19**(8): p. 1520-1530.
94. Naugler, W.E., et al., *Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production*. Science, 2007. **317**(5834): p. 121-4.
95. Petrick, J.L., et al., *International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012*. International journal of cancer, 2020. **147**(2): p. 317-330.

96. Massarweh, N.N. and H.B. El-Serag, *Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. Cancer Control, 2017. **24**(3): p. 1073274817729245.
97. Mittal, S., et al., *Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(1): p. 124-31.e1.
98. Yasui, K., et al., *Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(5): p. 428-33; quiz e50.
99. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
100. Younossi, Z., et al., *Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. **17**(4): p. 748-755.e3.
101. El-Serag, H.B., T. Tran, and J.E. Everhart, *Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. **126**(2): p. 460-8.
102. Jee, S.H., et al., *Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women*. Jama, 2005. **293**(2): p. 194-202.
103. Inoue, M., et al., *Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan*. Arch Intern Med, 2006. **166**(17): p. 1871-7.
104. Lai, S.W., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(1): p. 46-52.
105. Salmon, D., et al., *Insulin resistance is associated with a higher risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HIV/HCV-co-infected patients: results from ANRS CO13 HEPAVIH*. J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 862-8.
106. Ohki, T., et al., *Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(4): p. 459-64.
107. Loomba, R., et al., *Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study*. Am J Epidemiol, 2013. **177**(4): p. 333-42.

108. Tsukuma, H., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease*. N Engl J Med, 1993. **328**(25): p. 1797-801.
109. Trichopoulos, D., et al., *Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(22): p. 1686-95.
110. Lee, Y.C., et al., *Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer*. Int J Epidemiol, 2009. **38**(6): p. 1497-511.
111. Maucort-Boulch, D., et al., *Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide*. Int J Cancer, 2018. **142**(12): p. 2471-2477.
112. Sangiovanni, A., et al., *The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients*. Hepatology, 2006. **43**(6): p. 1303-10.
113. Ioannou, G.N., et al., *Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(8): p. 938-45, 945.e1-4.
114. Sherman, M., K.M. Peltekian, and C. Lee, *Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population*. Hepatology, 1995. **22**(2): p. 432-8.
115. Villeneuve, J.P., et al., *A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal*. Gastroenterology, 1994. **106**(4): p. 1000-5.
116. Chen, J.D., et al., *Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death*. Gastroenterology, 2010. **138**(5): p. 1747-54.
117. Beasley, R.P., *Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma*. Cancer, 1988. **61**(10): p. 1942-56.
118. Thiele, M., et al., *Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses*. PLoS One, 2014. **9**(9): p. e107177.
119. Yang, H.I., et al., *Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 168-74.
120. Tseng, T.C., et al., *High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load*. Gastroenterology, 2012. **142**(5): p. 1140-1149.e3; quiz e13-4.

121. Tseng, T.C., et al., *Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads*. Hepatology, 2013. **57**(2): p. 441-50.
122. Yu, M.W., et al., *Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(4): p. 265-72.
123. Huang, Y.T., et al., *Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C*. J Clin Oncol, 2011. **29**(27): p. 3643-50.
124. Benvegnù, L., et al., *Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study*. Cancer, 1994. **74**(9): p. 2442-8.
125. Fattovich, G., et al., *Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep)*. Gut, 2000. **46**(3): p. 420-6.
126. Cougot, D., C. Neuveut, and M.A. Buendia, *HBV induced carcinogenesis*. Journal of Clinical Virology, 2005. **34**: p. S75-S78.
127. Nakamoto, Y., et al., *Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma*. The Journal of experimental medicine, 1998. **188**(2): p. 341-350.
128. Oyagbemi, A.A., O.I. Azeez, and A.B. Saba, *Hepatocellular carcinoma and the underlying mechanisms*. Afr Health Sci, 2010. **10**(1): p. 93-8.
129. Liu, Z.M., et al., *Hepatitis B virus infection contributes to oxidative stress in a population exposed to aflatoxin B1 and high-risk for hepatocellular carcinoma*. Cancer Lett, 2008. **263**(2): p. 212-22.
130. Wu, H.C., et al., *Urinary 15-F2t-isoprostane, aflatoxin B1 exposure and hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in Taiwan*. Carcinogenesis, 2008. **29**(5): p. 971-6.
131. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
132. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2018. **69**(1): p. 182-236.
133. Barr, D.C. and H.K. Hussain, *MR imaging in cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2014. **22**(3): p. 315-35.

134. Willatt, J.M., et al., *MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies*. Radiology, 2008. **247**(2): p. 311-30.
135. Borzio, M., et al., *Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development*. J Hepatol, 2003. **39**(2): p. 208-14.
136. Sato, T., et al., *Natural history of large regenerative nodules and dysplastic nodules in liver cirrhosis: 28-year follow-up study*. Hepatol Int, 2015. **9**(2): p. 330-6.
137. Hartke, J., M. Johnson, and M. Ghabril, *The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Semin Diagn Pathol, 2017. **34**(2): p. 153-159.
138. *Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators*. Hepatology, 2000. **31**(4): p. 840-5.
139. Llovet, J.M., C. Brú, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 329-38.
140. Vauthey, J.N., et al., *Simplified staging for hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(6): p. 1527-36.
141. Llovet, J.M., et al., *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(10): p. 698-711.
142. Reig, M., et al., *BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update*. J Hepatol, 2022. **76**(3): p. 681-693.
143. Vauthey, J.N., et al., *Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement*. HPB (Oxford), 2010. **12**(5): p. 289-99.
144. Vauthey, J.N., et al., *Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment*. J Am Coll Surg, 2007. **204**(5): p. 1016-27; discussion 1027-8.
145. Lei, H.J., et al., *Prognostic value and clinical relevance of the 6th Edition 2002 American Joint Committee on Cancer staging system in patients with resectable hepatocellular carcinoma*. J Am Coll Surg, 2006. **203**(4): p. 426-35.
146. Yang, J.D., et al., *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(10): p. 589-604.
147. *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet, 2020. **396**(10258): p. 1204-1222.

148. Udompap, P. and W.R. Kim, *Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Suppressed Viral Replication: Changes in Risk Over Time*. Clin Liver Dis (Hoboken), 2020. **15**(2): p. 85-90.
149. Huang, D.Q. and S.G. Lim, *Hepatitis B: Who to treat? A critical review of international guidelines*. Liver Int, 2020. **40 Suppl 1**: p. 5-14.
150. Papatheodoridis, G.V., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy*. J Hepatol, 2015. **62**(4): p. 956-67.
151. Varbobitis, I. and G.V. Papatheodoridis, *The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy*. Clin Mol Hepatol, 2016. **22**(3): p. 319-326.
152. Seto, W.K., et al., *Effects of nucleoside analogue prescription for hepatitis B on the incidence of liver cancer in Hong Kong: a territory-wide ecological study*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **45**(4): p. 501-509.
153. Choi, W.M., et al., *Methodological challenges of performing meta-analyses to compare the risk of hepatocellular carcinoma between chronic hepatitis B treatments*. J Hepatol, 2022. **76**(1): p. 186-194.
154. Zhang, Z., et al., *The effectiveness of TDF versus ETV on incidence of HCC in CHB patients: a meta analysis*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 511.
155. Choi, W.M., J. Choi, and Y.S. Lim, *Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. **19**(2): p. 246-258.e9.
156. Cheung, K.S., et al., *Entecavir vs Tenofovir in Hepatocellular Carcinoma Prevention in Chronic Hepatitis B Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Clin Transl Gastroenterol, 2020. **11**(10): p. e00236.
157. Dave, S., et al., *Comparative Effectiveness of Entecavir Versus Tenofovir for Preventing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Hepatology, 2021. **73**(1): p. 68-78.
158. Li, M., et al., *Tenofovir versus entecavir in lowering the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B: a critical systematic review and meta-analysis*. Hepatol Int, 2020. **14**(1): p. 105-114.

159. Tseng, C.H., et al., *Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020. **5**(12): p. 1039-1052.
160. Hsu, Y.C., et al., *Tenofovir Versus Entecavir for Hepatocellular Carcinoma Prevention in an International Consortium of Chronic Hepatitis B*. *Am J Gastroenterol*, 2020. **115**(2): p. 271-280.
161. Lee, S.W., et al., *Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis*. *Gut*, 2020. **69**(7): p. 1301-1308.
162. Kim, S.U., et al., *A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South Korea*. *J Hepatol*, 2019. **71**(3): p. 456-464.
163. Kim, B.G., et al., *Mortality, liver transplantation and hepatic complications in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B treated with entecavir vs tenofovir*. *J Viral Hepat*, 2018. **25**(12): p. 1565-1575.
164. Yip, T.C., et al., *Tenofovir Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma Than Entecavir in Patients With Chronic HBV Infection in China*. *Gastroenterology*, 2020. **158**(1): p. 215-225.e6.
165. Sunbul, M., *Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(18): p. 5427-34.
166. Su, F., K. Berry, and G.N. Ioannou, *No difference in hepatocellular carcinoma risk between chronic hepatitis B patients treated with entecavir versus tenofovir*. *Gut*, 2021. **70**(2): p. 370-378.
167. Papatheodoridis, G.V., et al., *Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir*. *J Hepatol*, 2015. **62**(2): p. 363-70.
168. Bozdayi, A.M., et al., *Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients*. *Arch Virol*, 2004. **149**(11): p. 2115-29.
169. Idilman, R., et al., *Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting*. *J Viral Hepat*, 2015. **22**(5): p. 504-10.

170. Yang, J.D., et al., *Diabetes Mellitus Heightens the Risk of Hepatocellular Carcinoma Except in Patients With Hepatitis C Cirrhosis*. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(11): p. 1573-1580.
171. El-Serag, H.B., H. Hampel, and F. Javadi, *The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(3): p. 369-80.
172. Huang, S.F., et al., *Metabolic risk factors are associated with non-hepatitis B non-hepatitis C hepatocellular carcinoma in Taiwan, an endemic area of chronic hepatitis B*. Hepatol Commun, 2018. **2**(6): p. 747-759.
173. Williams, A.L. and J.H. Hoofnagle, *Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis*. Gastroenterology, 1988. **95**(3): p. 734-9.
174. Ustündag, Y., et al., *The utility of AST/ALT ratio as a non-invasive demonstration of the degree of liver fibrosis in chronic HCV patients on long-term haemodialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(10): p. 1716-7.
175. Park, G.J., et al., *Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis?* J Gastroenterol Hepatol, 2000. **15**(4): p. 386-90.
176. Nyblom, H., H. Nordlinder, and R. Olsson, *High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis*. Liver Int, 2007. **27**(5): p. 694-9.

8. ÖZET

KHB enfeksiyonu dünya çapında 350 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ve HSK için en baskın risk faktörüdür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre HSK, dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir. KHB tedavisinde kullanılan NA'lar viral replikasyonu inhibe ederek ve fibrozisi önleyerek KHB enfeksiyonlu hastalarda HSK riskini azaltır. TDF, TAF ve ETV KHB enfeksiyonunda birinci tercih olarak kullanılan ilaçlardır. Farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalarda TDF ve ETV arasında HSK gelişimi açısından farklı sonuçlar mevcuttur. Biz de bu çalışmayla Türkiye'deki KHB enfeksiyonu ile takip edilen ve TDF, TAF ve ETV kullanan hastalarda HSK gelişim insidanslarını karşılaştırmayı ve hastalardaki HSK gelişim risk faktörlerini göstermeyi amaçladık.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji bölümünde takipli 544 hasta dahil edildi. Hastaların 370'i TDF, 152'si ETV ve 22'si TAF kullanmaktaydı. 15 yıllık takipte toplam 40 hastada HSK gelişmişti. Verilen incelendiğinde ETV kullanan hastalarda daha sık HSK gelişmesine rağmen yapılan çok değişkenli analizlerde ETV, TDF ve TAF arasında hem üçlü hem de ikili karşılaştırmalarında HSK gelişim riskini azaltma açısından fark olmadığı gösterildi.

Sonuç olarak HSK gelişim için risk faktörü fazla olan KHB tedavisi alan hastalar için yakın takip önerilmektedir. TAF kullanımının yeni olması nedeni ile daha çok hasta ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Hepatoselüler Karsinom, Entekavir, Tenofovir Disoproksil Fumarat, Tenofovir Alafenamid

9. ABSTRACT

Hepatitis B (CHB) infection affects more than 350 million people worldwide and is the dominant risk factor for hepatocellular carcinoma (HCC). According to the World Health Organization data, HCC is the fourth leading cause of cancer-related deaths worldwide. Nucleos(t)ide analogs (NA) used in the treatment of CHB reduce the risk of HCC development in patients with CHB infection by inhibiting viral replication and preventing fibrosis. TDF, TAF, and ETV are the first-choice drugs used for CHB infection. Different studies conducted in various geographical regions have shown different results regarding HCC development between TDF and ETV. With this study, we aimed to compare the incidence of HCC development in patients with CHB infection who were followed in Turkey and using TDF, TAF, and ETV, and to demonstrate the risk factors for HCC development in these patients.

A total of 544 patients were included in the study from the Gastroenterology Department of Gazi University. Among the patients included in the study, 370 were using TDF, 152 were using ETV, and 22 were using TAF. During the 15-year follow-up, a total of 40 patients developed HSK. Although HSK development was more frequent in patients using ETV, multivariate analyses showed no difference in reducing the risk of HCC development among ETV, TDF, and TAF in both triple and pairwise comparisons. As a result, patients receiving CHB treatment with a higher risk of HCC development should be closely monitored. Due to the relatively new usage of TAF, more patients and longer follow-up studies are needed.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Hepatocellular Carcinoma, Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, Tenofovir Alafenamide

10. EKLER

Etik Kurul Onay Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI		Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu						
	AÇIK ADRES		Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara						
	TELEFON		0312 202 69 58						
	FAKS		0312 202 46 73						
	E-POSTA		tipetikkurul@gazi.edu.tr						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kronik Hepatit B Virüs enfeksiyonu ile takipli antiviral tedavi alan hastalarının takibinde hepatoselüler karsinom gelişim insidansının karşılaştırılması						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. İbrahim DOĞAN						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ		İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF						
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık tezi						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Ver. No	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		26.12.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ								
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 010		Toplantı tarihi: 09.01.2023						
			Kronik Hepatit B Virüs enfeksiyonu ile takipli antiviral tedavi alan hastalarının takibinde hepatoselüler karsinom gelişim insidansının karşılaştırılması başlıklı başvuru belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliği Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI			Prof. Dr Ebru ARHAN						
Unvanı/Adı/Soyadı		Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım		
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN		Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.		Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE		Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE		Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ. Bil Üniv Ankara Eğt Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☒
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birli. ve Dış İliş. Gn. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Hepatit B Virüs enfeksiyonu ile takipli antiviral tedavi alan hastalarının takibinde hepatoselüler karsinom gelişim insidansının karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.12.2022	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ			☐		
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU			☐		
	DİĞER			☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 342	Toplantı tarihi: 24.04.2023
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 09.01.2023 tarihli toplantıda 10 sayı ile uygun bulunmuştur. Proje yürütücüsünün 22.03.2023 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde; 1-Gazi Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.İbrahim Doğan'ın 26 Ocak 2023 tarihinde emekli olması nedeniyle tez danışmanlığını yürüttüğü Araştırma Görevlisi Dr. Haluk Cihad Albayrak'ın 22 Şubat 2023 tarihli Anabilim Dalı Akademik Kurul Kararı ile yeni <u>tez danışmanının Dr.Öğr.Üyesi Ali Karataş olarak değiştirildiğini ve Araş. Gör. Dr. Veyssel Baran Tomar'ın projeye yardımcı araştırmacı olarak eklendiğini</u> beyan eden araştırıcı bildirimi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

Toplantı tarihi:03.04.2023

**KARAR
BİLGİLERİ****Karar No:**

Ekler:

Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (27.03.2023 tarih ve imzalı)

Ek 2-İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'nın Etik Kurul Başkanlığı'na durum bildirir dilekçesi (27.03.2023 tarih ve imzalı)

Ek 3- Güncellenmiş Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Başvuru Formu (28.03.2023 tarih ve imzalı)

Ek 4- İç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurul Kararı (22.02.2023 tarih ve imzalı)

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASIİlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu**BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI**

Prof. Dr Ebru ARHAN

	Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		
Pro		Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
Do	ÖZTÜRK FİNCAN	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
Pro	DİNÇEL	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
Pro	NOĞLU	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
Pro	RGÜN	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E	
Pro	ENTOĞLU	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E	
Pro		Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
Pro	MAN HATİPOĞLU	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Üniv Ankara Eğt Araşt.Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
Pro	ĞDU	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
Di	K	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E	
Di	ENDUR	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E	
Di	Çİ ERTEK	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
Ö	ZBAŞ	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
A		Hukukçu	Ankara 1.Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	
N		Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E	

11. ÖZGEÇMİŞ

Ad : Haluk Cihad

Soyadı : ALBAYRAK

Doğum Yeri ve Tarihi :

Eğitimi (Tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Ankara Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi- Acil Durum ve Afet Yönetimi
(2022-Halen)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi (2019-
Halen)

Orhangazi İlçe Sağlık Müdürlüğü / BURSA, Pratisyen Hekim (2018-2019)

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (2012-2018)

Yabancı Dili: İngilizce