

Hepatosteatozun Entekavir ve Tenofovir Tedavilerinde Virolojik Yanıt Etkisi

Effect of Hepatosteatoz on the Virological Response in Entecavir and Tenofovir Therapies

Pınar Korkmaz¹ , Neşe Demirtürk² , Ayşe Batirel³ , Necla Tülek⁴ , Müge Özgüler⁵ , Rezan Harman⁶ , Güle Çınar⁷ , Onur Toka⁸ , Gülşen Yörük⁹ , Çiğdem Ataman-Hatipoğlu⁴ , Figen Sarıgül¹⁰ , Fatma Sırmatel¹¹ , Ayfer İmre¹² , Duru Mıstanoğlu-Özatağ¹ , Faruk Karakeçili¹³ , Onur Ural¹⁴ , Şua Sümer¹⁴ , Nazlım Aktuğ-Demir¹⁴ , Ayten Kadanalı¹⁵ , Şenol Çomoğlu¹⁵ , Sengül Üçer¹⁶ , Neşe Saltoğlu¹⁷ , Özgür Günal¹⁸ , Hacer Deniz Özkaya¹⁹ , Ercan Yenilmez²⁰ , Rıza Aytaç Çetinkaya²⁰ , Esmâ Yüksel¹⁹ , İsmail Necati Hakyemez²¹ , Meliha Meriç-Koç²¹ , Günay Tuncer-Ertem⁴ , Zehra Beştepe-Dursun²² , İlhami Çelik²² , Emel Yılmaz²³ , Güliz Evik²⁴ , Ali Kaya²⁴ , Kaya Süer²⁵

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

³İstanbul Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Elazığ Fethi Tekin Şehir Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

⁶Özel Sanı Konukoğlu Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

⁷Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁸Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹⁰Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

¹¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

¹²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

¹³Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

¹⁴Şelçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

¹⁵Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹⁶Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

¹⁷İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹⁸Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

¹⁹Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²⁰İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²¹Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²²Kayseri Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

²³Bursa Uluadağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²⁴Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²⁵Yakın Doğu Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

ORCID iDs of the authors: PK. 0000-0001-5035-5895; N.D. 0000-0002-6186-2494; A.B. 0000-0002-6005-636X; N.T. 0000-0002-3952-4982; M.Ö. 0000-0002-2689-7931; R.H. 0000-0003-4342-6741; G.Ç. 0000-0002-7635-8848; O.T. 0000-0002-4025-4537; G.Y. 0000-0002-0357-5884; Ç.A.H. 0000-0002-1104-8232; F.S. 0000-0001-8646-2203; F.S. 0000-0003-0442-5981; A.İ. 0000-0002-1885-8895; D.M.Ö. 0000-0002-0005-192X; F.K. 0000-0002-7368-7187; O.U. 0000-0003-1355-7572; Ş.S. 0000-0003-3508-7516; N.A.D. 0000-0002-4703-0827; A.K. 0000-0002-3176-2126; Ş.Ç. 0000-0001-8239-2455; S.Ü. 0000-0002-1764-3198; N.S. 0000-0003-4239-9585; Ö.G. 0000-0002-7744-4123; H.D.Ö. 0000-0002-5212-9629; E.Y. 0000-0002-1145-8856; R.A.Ç. 0000-0002-5676-9527; E.Y. 0000-0003-0898-9573; İ.N.H. 0000-0001-6133-9604; M.M.K. 0000-0002-0563-6900; G.T.E. 0000-0001-8760-0030; Z.B.D. 0000-0002-6736-0380; İ.Ç. 0000-0002-2604-3776; E.Y. 0000-0002-3894-1231; G.E. 0000-0003-2125-3536; A.K. 0000-0001-5876-0166; K.S. 0000-0002-2565-3425

Cite this article as: Korkmaz P, Demirtürk N, Batirel A, et al. [Effect of hepatosteatoz on the virological response in entecavir and tenofovir therapies]. *Klinik Derg.* 2019; 32(3): 265-74. Turkish.

XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-16 Mart 2019, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at XXth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (13-16 March 2019, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Pınar Korkmaz, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

E-posta/E-mail: drpinarkor@gmail.com

(Geliş / Received: 21 Nisan / April 2019; Kabul / Accepted: 25 Mayıs / May 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.73

Özet

Amaç: Hem kronik hepatit B (KHB) hem de hepatosteatoz karaciğerde nekroinflamasyona yol açabilir. Bu nedenle hepatosteatozun varlığı antiviral tedavinin etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu çalışmada karaciğer yağlanması KHB’de entekavir (ETV) ve tenofovir (TDF) alan hastalarda virolojik yanıt etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntemler: Çalışma retrospektif olarak planlandı. Yirmi dokuz farklı merkezde, Ocak 2012-Haziran 2017 tarihleri arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniklerinde KHB tanısıyla antiviral tedavi verilen tüm hastalar hastane dosyası kayıtları incelenerek tarandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 1069 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 650’si TDF, 419’u ETV tedavisi almaktaydı. TDF tedavisi alanlarda steatoz olan hastalarda 48. haftada elde edilen virolojik yanıt oranı daha yüksekti ($p=0.029$). ETV tedavisi alan hastalarda steatoz olmayan hastalarda 24. ve 48. haftadaki virolojik yanıt oranı daha yüksekti ($p=0.001$). Hepatosteatozu olan hastalarda TDF ve ETV tedavilerinin etkinliği karşılaştırıldı ve virolojik yanıt yönünden 48. hafta sonunda virolojik yanıtın TDF grubunda yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuçlar: Steatoz, her iki nükleoz(t)id tedavisinin kısa dönemdeki sonuçları bakımından virolojik yanıt üzerinde etkili olsa bile uzun dönemdeki sonuçlar bakımından virolojik yanıtı etkilememektedir.

Klimik Dergisi 2019; 32(3): 265-74.

Anahtar Sözcükler: Yağlı karaciğer, entekavir, tenofovir.

Giriş

Alkolin olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), tüm dünyada görülmektedir ve santral obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi majör risk faktörlerinin yaygın olduğu Batı’nın endüstrileşmiş ülkelerindeki en yaygın karaciğer hastalığıdır. Dünyadaki prevalansı %6-35 arasında değişmektedir (ortalama %20) (1,2). Bazı hastalarda karaciğerde inflamasyon da NAFLD’ye eşlik ederken bazı hastalarda inflamasyon yoktur. NAFLD siroza ilerleyebilir ve kriptojenik sirozun önemli bir nedenidir (2).

Sosyoekonomik gelişmeler ve yaşam tarzında değişiklikler sonucunda NAFLD görülme sıklığı giderek artmaktadır (3). Son çalışmalar, kronik hepatit B (KHB) hastalarında da steatozun yaygın bir bulgu olduğunu ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir (4). KHB hastalarının yaklaşık 1/3’ünde NAFLD bildirilmektedir (5). KHB enfeksiyonunda HBV X proteininin karaciğerde “fatty acid binding” proteinlerinin ekspresyonunu artırarak hepatosteatozu indüklediği belirtilmektedir (4). KHB ve NAFLD’nin patogenezinin karmaşık olması nedeniyle, biri diğerini etkileyebilir ve bu birliktelik yeni patofizyolojik özellikler gösterebilir (3).

Hem KHB hem de hepatosteatoz karaciğerde nekroinflamasyona yol açabilir. Bu nedenle hepatosteatoz antiviral tedavinin etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda KHB’ye eklenen hepatosteatozun antiviral tedaviye olan etkisi değerlendirilmişse de sonuçlar birbiriyle uyumsuzdur (3). Ceylan ve arkadaşları (5)’nin çalışmasında KHB nedeniyle entekavir (ETV) ve tenofovir (TDF) alan hastalarda 24 ve 48. hafta sonu virolojik yanıtlar değerlendirildiğinde hepatosteatozun etkisi gösterilememiştir. Jin ve arkadaşları (6)’nin çalışmasında hepatosteatoz 24, 48 ve 96. haftanın sonunda ETV alan hastalarda tedavi başarısızlığı için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle biz de çalışmamızda

Abstract

Objective: Both chronic hepatitis B (CHB) and hepatosteatoz may lead to necroinflammation in liver. Therefore, the presence of hepatosteatoz might negatively affect the efficacy of antiviral therapy. We aimed to determine the effect of hepatosteatoz on virological response in patients with CHB receiving entecavir (ETV) and tenofovir (TDF) treatment.

Methods: The study was designed retrospectively. All patients receiving antiviral therapy due to CHB in the departments of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of 29 different hospitals between January 2012 and June 2017 were searched by examining medical records.

Results: A total of 1069 patients were included. Six hundred and fifty of the patients had been receiving TDF and 419 of them had been receiving ETV. The rate of virological response obtained at the 48th week of TDF was higher in patients with steatoz ($p=0.029$). Virological response at the 24th week and 48th week of ETV were higher in the patients without steatoz ($p=0.001$). TDF and ETV therapies were compared in the patients with hepatosteatoz and it was found that the virological response at 48th week was higher in the TDF group.

Conclusion: Although steatoz has an effect on virological response in the short-term results of nucleos(t)ide therapy, it does not have any effect on virological response in the long-term results.

Klimik Dergisi 2019; 32(3): 265-74.

Key Words: Fatty liver, entecavir, tenofovir.

karaciğer yağlanması KHB’de ETV ve TDF alan hastalarda virolojik yanıt etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler

Çalışma tasarımı: Çalışma çok merkezli ve retrospektif olarak planlandı. Yirmi dokuz farklı merkezde, Ocak 2012-Haziran 2017 tarihleri arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniklerinde, KHB tanısıyla antiviral tedavi verilen tüm hastalar hastane dosyası kayıtları incelenerek tarandı. Çalışma için lokal etik komitesinden onay alındı. On sekiz yaş üzeri, tedavi naif, tedavi öncesinde karaciğer biyopsisi yapılarak histopatolojik incelemeyle KHB tanısı doğrulanmış ve en az 6 aydır ETV veya TDF alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Karaciğer biyopsisi yapılmadan antiviral tedavi başlanan KHB hastaları; dekompanse siroz, hepatoselüler karsinoma, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjiiti olan hastalar; hepatit C, hepatit D, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit E koinfeksiyonu olan, alkol kullanımı olan, dislipidemi için tedavi alan, gebelik ve/veya emzirme döneminde olan, antiviral tedaviden önceki 6 ay içinde hepatotoksik, steatogenik, antineoplastik, sistemik immünomodülatör ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Antiviral ilaç kullanımı uyumsuzluğu nedeniyle virolojik yanıtı gelişmiş hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik ve laboratuvar verileri: Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKI) değerleri kayıtlardan elde edildi. Laboratuvar incelemelerinde tedavi başlangıcındaki alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamil transferaz (GGT), total bilirübin, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA sonuçları değerlendirildi.

Hepatosteatoz ve virolojik yanıtın tanımlanması: Hastalarda hepatosteatoz varlığı histopatolojik inceleme ya da karaciğer ultrasonu verilerine göre değerlendirildi. Tedavi öncesinde yapılan abdominal ultrasonografik incelemede, karaciğer ekojenitesinde difüz artma (ekojenite dalak veya böbreğe göre artmış), damar yapılarında bulanık görünme ("vascular blurring") ve ultrason sinyalinde azalma saptanan hastalarda hepatosteatoz olduğu kabul edildi. Çalışma retrospektif olduğu ve tüm histopatolojik inceleme sonuçlarında hepatosteatozla ilgili bilgi verilmediği için hepatosteatoz tanısı doku incelemesiyle değerlendirilemedi (7). Virolojik yanıt, tedavi edilen hastalarda serum HBV DNA düzeylerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanamayacak kadar (HBV DNA <10 İÜ/ml) gerilemesi olarak değerlendirildi. Tedavinin 12. haftasında başlangıca göre HBV DNA değerinde <1 log₁₀'dan azalma olması primer yanıt olarak tanımlandı. Tedavi almaktayken, serum HBV DNA'sında saptanan en düşük düzeyle karşılaştırıldığında bir artış olması virolojik "breakthrough" olarak kabul edildi. HBeAg-pozitif hastalarda HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe'nin pozitifleşmesi HBeAg

serokonversiyonu olarak değerlendirildi. HBsAg serokonversiyonu, HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBs'nin ortaya çıkması olarak değerlendirildi (8,9). ALT değerlerinin normal sınırlara dönmesi ALT normalizasyonu olarak tanımlandı.

Histolojik değerlendirme: Karaciğer biyopsisi örnekleri hastanın izleminin yapıldığı merkezdeki patologlar tarafından değerlendirilmişti. Histolojik aktivite indeksi (HAI) skoru ve fibroz skoru ISHAK skorlama sistemine göre yapılan biyopsi örnekleri çalışmaya alındı (10).

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows. Version 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM. Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı aracılığıyla yapıldı. Elde edilen değişkenlerin tedavi yöntemlerine göre, yanıt verme durumuna göre ve steatoz olma durumuna göre farklılıkları incelendi. Tanımlayıcı istatistikler değişkenlerin normal dağılıma uymamasından dolayı ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzdelerle ifade edildi. Çalışmada, kategorik değişkenleri belirlemek için χ^2 testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerde ise farklılıklar Mann-Whitney U testiyle araştırıldı.

Tablo 1. Tenofovir ve Entekavir Alan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Bulguları

Özellik	Tenofovir Grubu Ortanca (Minimum-Maksimum)	Entekavir Grubu Ortanca (Minimum-Maksimum)	p
Yaş (yıl)	42 (18-78)	44 (18-75)	0.024
Erkek hasta (%)	305 (46.9)	176 (42)	0.949
Vücut kitle indeksi	25.7 (15.78-40.9)*	25.65 (15-38.6)	0.866
HBeAg pozitifliği (%)	289 (29.1)	102 (24.3)	0.092
HBV DNA (10 ⁶ İÜ/ml)	2.64 (0-170)	2.07 (0-170)	0.077
Histolojik aktivite indeksi	7 (1-15)	7 (2-16)	0.648
Fibroz	2 (0-6)	2 (0-5)	0.073
Total kolesterol	175 (54-335)	184 (47-368)	0.001
Trigliserid	106 (25-623)	110 (32-1313)	0.09
LDL	102 (25-1335)	110 (35-1586)	0.000
HDL	44 (13-676)	43 (12-506)	0.02
AST	48 (11-742)	44 (10-711)	0.05
ALT	60 (10-985)	60.5 (10-782)	0.394
ALP	76 (16-517)	77 (24-929)	0.956
GGT	32 (6-687)	31 (7-313)	0.485
Total bilirübin	0.7 (0.1-4)	0.6 (0.14-3.09)	0.239
Hepatosteatoz (%)	275 (42.3)	176 (42)	0.949
Steatoz derecesi			
Hafif (%)	175 (63.9)	110 (62.1)	0.351
Orta (%)	91 (33.2)	57 (32.2)	
Şiddetli (%)	8 (2.9)	10 (5.6)	
Tedavi süresi	36.5 (6-108)	34 (6-120)	0.153

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfat, GGT: γ -glutamil transferaz.

Elde edilen farklılıklar virolojik yanıt düzeyini modellemek için kullanıldı ve lojistik regresyon modellemelerinden elde edilen "odds" oranlarıyla yorumlandı. Tüm istatistiksel yorumlamalar %5 anlamlılık düzeyinde (%95 güven aralığında) elde edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 1069 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 650'si TDF, 419'u ETV tedavisi almaktaydı. TDF alan grupta yaş ortalaması 42.18±12.62, ETV alan grupta 43.82±11.97 idi. TDF alan hastaların %42.3'ünde, ETV alan hastaların %42'sinde ultrasonografide hepatosteatoz mevcuttu. Toplam tedavi süresi TDF alanlarda 37.99±21.51 ay iken, ETV grubunda 36.95±23.88 ay idi. ETV grubundaki ortalama yaş TDF grubundaki ortalama yaştan istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0.024$). Diğer değişkenler de incelendiğinde total kolesterol, HDL, LDL ve AST değerleri istatistiksel olarak ETV grubunda daha yüksekti ($p<0.05$). Diğer değişkenler için istatistiksel analizde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). TDF ve ETV alan hastalara ait demografik veriler ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi.

TDF tedavisi alan grupta tedaviye başlamadan önce hepatosteatozu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaş, VKİ, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, GGT, total bilirübin değeri steatozu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). Diğer değişkenlerde istatistiksel olarak farklılık elde edilmedi ($p>0.05$). Benzer

olarak ETV alan grupta da tedaviye başlamadan önce hepatosteatozu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaş, VKİ, HAİ, fibroz, total kolesterol, trigliserid, LDL, ALT değeri steatozu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). Diğer değişkenlerde istatistiksel olarak farklılık elde edilmedi ($p>0.05$). TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda hepatosteatoz varlığına göre demografik değişkenler ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de verildi.

TDF tedavisi alan hastalarda steatoz olup olmama durumuna göre virolojik yanıt, biyokimyasal yanıt ve HBeAg serokonversiyon oranları incelendi. Steatoz olan hastalarda 48. haftada elde edilen virolojik yanıt oranı daha yüksekti ($p=0.029$). Diğer zaman dilimleri için virolojik yanıt verme bakımından istatistiksel olarak farklılık elde edilemedi ($p>0.05$). Steatoz olmayan hastalarda 5. yılda biyokimyasal yanıt verme oranı daha yüksekti ($p=0.031$). Diğer zaman dilimleri için biyokimyasal yanıt bakımından istatistiksel olarak farklılık elde edilemedi ($p>0.05$). Steatoz olan hastalarda 24 haftalık HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu oranı daha yüksekti ($p=0.002$). Diğer zaman dilimlerinde HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu bakımından istatistiksel olarak farklılık elde edilemedi ($p>0.05$).

ETV tedavisi alan hastalarda steatoz olup olmama durumuna göre virolojik yanıt, biyokimyasal yanıt ve HBeAg serokonversiyonu oranları incelendi. Steatoz olmayan hastalarda 24 ve 48. hafta sonu virolojik yanıt oranı daha yüksekti ($p=0.001$). Diğer zaman dilimlerinde virolojik yanıt bakımından istatistiksel olarak farklılık elde edilemedi ($p>0.05$). Stea-

Tablo 2. Tenofovir ve Entekavir Tedavisi Alan Hastalarda Tedaviye Başlamadan Önce Hepatosteatoz Varlığına Göre Demografik Değişkenlerin ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Özellik	Tenofovir Grubu			Entekavir Grubu		
	Steatoz		p	Steatoz		p
	Yok Ortanca (Minimum- Maksimum)	Var Ortanca (Minimum- Maksimum)		Yok Ortanca (Minimum- Maksimum)	Var Ortanca (Minimum- Maksimum)	
Yaş (yıl)	38 (18-78)	44 (18-68)	<0.001	38 (18-73)	44 (22-75)	0.059
HBeAg pozitifliği (%)	115 (30.7)	74 (26.9)	0.336	55 (22.6)	47 (26.7)	0.385
Vücut kitle indeksi	24.2 (15.78-37.7)	27.3 (19.14-40.9)	<0.001	24.2 (15-37.8)	27.3 (19-38.6)	<0.001
HBV DNA (10 ⁶ IU/ml)	2.16 (0-170)	2.78 (0-170)	0.272	2.16 (0-170)	2.78 (0-170)	0.589
Total kolesterol	175 (54-335)	184 (47-368)	<0.001	160 (47-315)	199 (72-368)	<0.001
Trigliserid	106 (25-623)	110 (32-1313)	<0.001	92 (32-623)	133 (34-1313)	<0.001
LDL	102 (25-1335)	110 (35-1586)	<0.001	94 (36-1586)	120 (35-1258)	<0.001
HDL	44 (13-676)	43 (12-506)	0.01	46 (12-506)	42 (21-80)	0.209
AST	48 (11-742)	44 (10-711)	0.059	47 (10-711)	50 (12-269)	0.239
ALT	60 (10-985)	60.5 (10-782)	0.115	57 (10-782)	64 (10-330)	0.024
ALP	76 (16-517)	77 (24-929)	0.218	72 (27-929)	78 (24-511)	0.071
GGT	32 (6-687)	31 (7-313)	0.002	30 (7-313)	33 (9-230)	0.106
Total bilirübin	0.7 (0.1-4)	0.6 (0.14-3.09)	0.019	0.6 (0.14-3.09)	0.7 (0.2-1.8)	0.702

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfat, GGT: γ -glutamyl transferaz.

Tablo 3. Tenofovir ve Entekavir Tedavisi Alan Hastalarda Tedaviye Başlamadan Önce Hepatosteatoz Varlığının Virolojik ve Biyokimyasal Yanıtlara ve HBeAg Serokonversiyonuna Etkisinin Karşılaştırılması

Özellik	Tenofovir Grubu					Entekavir Grubu				
	Steatoz				p	Steatoz				p
	Yok		Var			Yok		Var		
Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
12. hafta										
Virolojik yanıt	170	(54.8)	135	(57)	0.620	127	(59.1)	87	(54.7)	0.459
Biyokimyasal yanıt	227	(71.4)	161	(66.3)	0.198	164	(75.6)	99	(61.59)	0.459
24. hafta										
Virolojik yanıt	245	(70)	191	(73.2)	0.416	188	(83.6)	118	(69.8)	0.001
Biyokimyasal yanıt	292	(84.4)	207	(79.9)	0.161	188	(85.1)	126	(75.9)	0.026
HBeAg serokonversiyonu	5	(4.9)	14	(20.6)	0.002	3		3		-
1. yıl										
Virolojik yanıt	291	(84.1)	235	(90.4)	0.029	195	(92.9)	123	(79.9)	0.001
Biyokimyasal yanıt	296	(86.5)	215	(83.7)	0.352	181	(87.9)	122	(81.3)	0.098
HBeAg serokonversiyonu	6	(7.9)	7	(17.1)	0.215	4		1		-
2. yıl										
Virolojik yanıt	257	(93.1)	187	(94.9)	0.445	151	(95)	106	(92.2)	0.448
Biyokimyasal yanıt	231	(87.2)	160	(82.1)	0.146	142	(92.2)	93	(83)	0.032
HBeAg serokonversiyonu	3	(4.1)	0		-	2		1		-
3. yıl										
Virolojik yanıt	192	(95.5)	128	(95.5)	1.000	101	(96.2)	80	(95.2)	-
Biyokimyasal yanıt	142	(75.5)	89	(70.6)	0.362	73	(80.2)	63	(77.8)	0.711
HBeAg serokonversiyonu	6	(14.3)	0		-	2		1		-
4. yıl										
Virolojik yanıt	132	(93.6)	85	(98.8)	0.094	63	(95.5)	60	(95.2)	-
Biyokimyasal yanıt	108	(81.8)	71	(85.5)	0.575	48	(73.8)	55	(90.2)	0.021
HBeAg serokonversiyonu	-		-		-	2		0		-
5. yıl										
Virolojik yanıt	91	(94.8)	62	(100)	0.157	51	(96.2)	49	(100)	-
Biyokimyasal yanıt	87	(89.7)	53	(76.8)	0.031	38	(82.6)	38	(80.9)	1.000
HBeAg serokonversiyonu	-		-		-	2		0		-

toz olmayan hastalarda 24 ve 96. hafta sonunda biyokimyasal yanıt oranı daha yüksekti ($p<0.05$). Diğer zaman dilimlerinde biyokimyasal yanıt bakımından istatistiksel olarak farklılık elde edilemedi ($p>0.05$). ETV hastalarında yeterli hasta sayısı olmadığından HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu bakımından istatistiksel test yapılamadı (Tablo 3).

Hepatosteatozu olan hastalarda TDF ve ETV tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında; TDF alanlarda erkek cinsiyetin anlamlı olarak fazla olduğu, total bilirübin değerinin de an-

lamlı olarak ETV grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi. Cinsiyet ve total bilirübin değeri haricindeki bazal özellikler yönünden her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4). Hepatosteatozu olan hastalarda TDF ve ETV tedavilerinin etkinliği karşılaştırıldı ve virolojik yanıt yönünden 48. hafta sonunda virolojik yanıtın TDF grubunda ETV grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Diğer zaman dilimlerinde virolojik yanıt yönünden anlamlı bir fark yoktu. Her iki tedavi grubunda biyokimyasal yanıt ve HBeAg sero-

Tablo 4. Antiviral Tedavi Başlamadan Önce Hepatosteatozu Olan Hastalara Ait Demografik Veriler ve Laboratuvar Bulguları

Özellik	Tenofovir Grubu (n=275) Ortanca (Minimum-Maksimum)	Entekavir Grubu (n=176) Ortanca (Minimum-Maksimum)	p
Yaş (yıl)	44 (18-68)	46 (22-71)	0.462
Erkek hasta (%)	118 (42.9)	58 (33.0)	0.038
Vücut kitle indeksi	27.3 (19.14-40.9)	27 (19-38.6)	0.495
HBeAg pozitifliği (%)	74 (26.9)	47 (26.7)	1.000
HBV DNA (10 ⁶ IU/ml)	2.78 (0.002-170)	5.69 (0.002-170)	0.876
Histolojik aktivite indeksi	7 (1-15)	8 (2-15)	0.189
Fibroz	2 (0-6)	2 (0-5)	0.644
Total kolesterol	199 (73-320)	198 (85-368)	0.146
Trigliserid	133 (32-623)	142 (34-425)	0.466
LDL	120 (34-220)	122 (35-248)	0.084
HDL	42 (18-170)	41 (21-80)	0.368
AST	50 (14-253)	46 (12-269)	0.121
ALT	64 (14-515)	67 (13-330)	0.983
ALP	78 (24-178)	80 (24-178)	0.630
GGT	33 (8-263)	32 (9-153)	0.854
Total bilirübin	0.7 (0.1-2)	0.65 (0.23-1.75)	0.028

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: γ -glutamil transferaz.

konversiyonu yönünden de yıllara göre anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 5).

TDF tedavisi alan hastalarda 24. hafta virolojik yanıtı etkileyen faktörler değerlendirildi ve yaş, HBeAg pozitifliği, HBV DNA, HAI, AST ve ALT, yanıtı etkileyen değişkenler olarak tespit edildi. Yapılan çok değişkenli analizde HBeAg pozitifliği ve HBV DNA düzeyi bağımsız değişkenler olarak tespit edildi. ETV tedavisi alan hastalarda 24. hafta virolojik yanıtı etkileyen faktörler değerlendirildi ve hepatosteatoz, HBeAg pozitifliği, HBV DNA, HAI, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, AST, ALT ve ALP, yanıtı etkileyen değişkenler olarak tespit edildi. Yapılan çok değişkenli analizde ise hepatosteatoz, HBeAg pozitifliği, HBV DNA düzeyi bağımsız değişkenler olarak tespit edildi (Tablo 6). TDF tedavisi alan hastalarda 48 hafta sonu virolojik yanıtı etkileyen faktörler değerlendirilmiş ve yaş, hepatosteatoz, HBeAg pozitifliği, HBV DNA, ve ALT, yanıtı etkileyen değişkenler olarak tespit edildi. Yapılan çok değişkenli analizde ise, HBeAg pozitifliği, HBV DNA düzeyi bağımsız değişkenler olarak tespit edildi. ETV tedavisi alan hastalarda 48 hafta sonu virolojik yanıtı etkileyen faktörler değerlendirildi ve VKİ, hepatosteatoz, HBeAg pozitifliği, HBV DNA, HAI, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve ALT yanıtı etkileyen değişkenler olarak tespit edildi. Yapılan çok değişkenli analizde ise yalnızca HBeAg pozitifliği bağımsız değişken olarak tespit edildi (Tablo 7).

İrdeleme

Çalışmamızda KHB hastalarının %42.2'sinde hepatosteatoz saptanmıştır ve bu oran genel popülasyondaki orana

göre yüksektir (%6-35, ortalama %20) (2). KHB hastalarında ise hepatosteatoz görülme oranı %13.6-52.4 arasında bildirilmekte olup, çalışmamızda tespit edilen oran mevcut literatürle uyumlu bulunmuştur (5,6,11-13). Yapılan çalışmalarda KHB hastalarında NAFLD viral faktörlerden ziyade konak faktörleriyle ilişkilendirilmektedir (11-13). Ceylan ve arkadaşları (5)'nin çalışmasında NAFLD olan ve olmayan KHB hastaları karşılaştırılmış ve NAFLD olan KHB hastalarında VKİ, serum kolesterolü ve serum LDL değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Jin ve arkadaşları (6)'nin çalışmasında ise hepatosteatozu olan KHB hastalarında VKİ, obezite görülme oranı, bel-kalça çevresi oranı, normal kilonun üzerinde olma oranı, serum trigliserid ve açlık kan şekeri değerinin hepatosteatozu olmayan gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bir başka çalışmada NAFLD olan KHB hastalarında VKİ, serum GGT, trigliserid ve kolesterol değerlerinin NAFLD olmayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (14). Çalışmamızda benzer olarak TDF tedavisi alan KHB hastalarında ve ETV alan KHB hastalarında hepatosteatozu olanlar hepatosteatozu olmayan grupla karşılaştırılmış ve VKİ, serum kolesterol, trigliserid ve LDL değerlerinin hepatosteatozu olanlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna göre NAFLD ve KHB'nin birlikte bulunduğu hastalarda, HBV enfeksiyonu olmayan NAFLD hastalarında var olan risk faktörlerinin bulunması nedeniyle, hepatosteatoz gelişimi üzerine KHB'nin bir etkisinin olmadığı yorumu yapılabilir. Yine KHB olup hepatosteatoz için diğer risk faktörleri (VKİ, serum kolesterol, trigliserid, LDL yüksekliği) bulunmayan hastalarda NAFLD olmaması bu yorumumuzu desteklemektedir.

Tablo 5. Hepatosteatozu Olan Hastalarda Entekavir ve Tenofovir Tedavilerinin Virolojik ve Biyokimyasal Yanıtlarının ve HBeAg Serokonversiyonu Elde Etme Oranlarının Karşılaştırılması

Özellik	Tenofovir		Entekavir		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
12. hafta					
Virolojik yanıt	135	(56)	87	(56)	0.680
Biyokimyasal yanıt	161	(66)	99	(64)	0.341
24. hafta					
Virolojik yanıt	191	(73)	118	(71)	0.510
Biyokimyasal yanıt	207	(79)	126	(78)	0.336
HBeAg serokonversiyonu	14	(20)	3	(15)	0.062
1. yıl					
Virolojik yanıt	235	(90)	123	(86)	0.004
Biyokimyasal yanıt	215	(83)	122	(82)	0.587
HBeAg serokonversiyonu	7	(17)	1	(11)	0.128
2. yıl					
Virolojik yanıt	187	(94)	106	(93)	0.336
Biyokimyasal yanıt	160	(82)	93	(82)	0.887
HBeAg serokonversiyonu	0	(0)	1	(1)	-
3. yıl					
Virolojik yanıt	128	(95)	80	(95)	1.000
Biyokimyasal yanıt	89	(70)	63	(73)	0.333
HBeAg serokonversiyonu	0	(0)	1	(2)	-
4. yıl					
Virolojik yanıt	85	(98)	60	(97)	0.477
Biyokimyasal yanıt	71	(85)	55	(87)	0.311
5. yıl					
Virolojik yanıt	62	(100)	49	(100)	-
Biyokimyasal yanıt	53	(77)	38	(81)	0.652

Mevcut bulgular, KHB'nin hepatosteatoz üzerine bir etkisinin olmadığını düşündürse de, hepatosteatozun varlığı KHB hastalarında antiviral tedavi yanıtını olumsuz etkileyebilir (15,16). ETV tedavisi güçlü HBV inhibisyonu ve dirence karşı yüksek genetik bariyeri özelliğiyle KHB tedavisinde ilk seçenek monoterapiler içinde yer almaktadır (17). Bazı çalışmalar hepatosit içindeki yağ birikiminin ilaç ve hepatosit arasındaki etkileşim alanını azalttığını göstermiştir. Buna ek olarak steatoz saptanan hepatositlerde hepatik sitokrom aktivitesinin azaldığını ve ilaç metabolizmasını da etkilediğini belirtmektedir (14). ETV alan hastalarda steatozun antiviral tedavi üzerine etkisini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada ETV alan KHB hastalarında 24, 48 ve 96. haftadaki virolojik yanıtın steatozu olan grupta steatozu olmayan gruba göre daha düşük olduğu tespit edilmiş ve steatoz virolojik yanıtı etkileyen bağımsız değişken olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada biyokimyasal yanıt da steato-

zu olan grupta daha düşük bulunmuştur (5). Bir diğer çalışmada, ETV alan KHB hastalarında steatozu olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında virolojik yanıtın steatozu olan grupta daha düşük olmasına rağmen (steatozu olanlarda 24. haftada virolojik yanıt %75, olmayanlarda %90) gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada HBeAg negatifleşmesi ve ALT normalizasyonu yönünden de 12 ve 24. haftada gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (14). Ceylan ve arkadaşları (5)'nin çalışmasında ise ETV alan hastalarda steatoz 24 ve 48. hafta sonundaki virolojik yanıtı etkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise KHB nedeniyle ETV tedavisi alan hastalarda, 24 ve 48. hafta sonunda elde edilen virolojik yanıt oranı steatozu olan grupta olmayan gruba göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Steatoz 24. haftadaki virolojik yanıt üzerine etkili bağımsız değişken olarak tespit edilmiş olup, steatoz varlığında virolojik yanıt oranının 4 kat azaldığı belirlenmiştir. Ancak steatoz 48. hafta sonunda virolojik yanıt üzerine tek değişkenli analizde etkiliyken, çok değişkenli analizde anlamlı bir faktör olarak tespit edilmemiştir. Yine 24. haftada elde edilen biyokimyasal yanıt, steatozu olan grupta daha düşüktür. Sonuç olarak, çalışmamızda steatoz, ETV alan hastalarda özellikle erken dönemdeki virolojik yanıtı azaltan bir faktör olarak tespit edilmiş, uzun dönemde ise virolojik yanıt üzerine etkili bulunmamıştır.

Literatürde steatozun TDF alan hastalardaki virolojik yanıtı etkisini değerlendiren yalnızca bir çalışma saptanmıştır. Bu çalışmada TDF alan KHB hastalarında 24. ve 48. hafta sonundaki virolojik yanıt steatozu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Ancak steatohepatiti olan grupta 24. haftadaki virolojik yanıtın daha iyi olduğu belirtilmektedir (6). Çalışmamızda TDF alan hastalardaki 48. hafta sonu virolojik yanıt steatozu olan grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır; yine 24. hafta sonu HBeAg serokonversiyonu da steatozu olanlarda daha yüksektir. ALT normalizasyonu açısından ise yalnızca 240. hafta sonu steatozu olan grupta anlamlı bir azalma saptanmış, diğer dönemler için anlamlı bir fark saptanmamıştır. Steatoz, TDF alan hastalarda 48. hafta sonu virolojik yanıtı tek değişkenli analizde etkili olsa da, yapılan çok değişkenli analizde bağımsız değişkenler arasında saptanmamıştır. Çalışmamızda steatoz, TDF alan hastalarda yalnızca 48. hafta sonunda virolojik yanıtı artıran bir faktör olarak saptanmıştır. Bu durum NAFLD olan hastalarda hepatosit yüzeyindeki Fas reseptörlerinin ekspresyonunun artmasına bağlı olarak artmış viral klirensle açıklanabilir (18,19). Çalışmamızda ilk kez steatozun TDF alanlarda virolojik yanıtı olumlu yönden etkisinin saptanmış olması nedeniyle sonuçlarımızın başka çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde ETV ve TDF alan KHB hastalarında steatozun tedavi yanıtına olan etkisini karşılaştıran yalnızca bir çalışma tespit edilmiştir. Bu çalışmada steatozu olan toplam 63 KHB hastasında ETV (n=21) ve TDF (n=42) tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmış ve 24. hafta sonunda virolojik yanıt ETV alanlarda anlamlı derecede düşük saptanırken, 48. hafta sonunda virolojik yanıtın her iki tedavi grubu için farklılık göstermediği belirtilmiştir. Yine biyokimyasal yanıt açısından da mevcut tedaviler yönünden fark saptanmamıştır (20). Çalışmamız-

Tablo 6. Tenofovir ve Entekavir Tedavisi Alanların 24. Haftadaki Virolojik Yanıt Verme Durumuna Göre Bazal Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Özellik	Tenofovir Grubu				Entekavir Grubu			
	Virolojik Yanıt		p	%95 GA	Virolojik Yanıt		p	%95 GA
	Yok	Var			Yok	Var		
Yaş	40 (18-78)	42 (19-74)	0.001		45 (24-71)	43 (20-73)	0.659	
Erkek hasta (%)	73 (42)	214 (49)	0.107		29 (33)	123 (40)	0.263	
Vücut kitle indeksi	26 (15-40)	25 (16-37)	0.991		26 (18-38)	25 (15-37)	0.045	
Steatoz (%)	70 (40)	191 (44)	0.416		51 (58)	118 (39)	0.001	0.000 (0.105-0.501)
HBeAg pozitifliği (%)	89 (51)	85 (20)	<0.001	0.000 (0.265-0.662)	47 (53)	48 (16)	<0.001	0.000 (0.087-0.349)
HBV DNA (10 ⁶ İÜ/ml)	20 (0-170)	0 (0-170)	0.000	0.000 (0.982-0.989)	32 (1-170)	0 (0-170)	0.000	0.003 (0.985-0.997)
Histolojik aktivite indeksi	7 (1-13)	7 (2-15)	0.004		8 (3-15)	6 (2-15)	0.000	
Fibroz	2 (0-6)	2 (0-5)	0.708		2 (0-5)	2 (0-5)	0.764	
Total kolesterol	180 (54-296)	175 (68-320)	0.771		193 (103-280)	182 (59-368)	0.019	
Trigliserid	105 (32-623)	107 (25-390)	0.280		138 (44-424)	100 (32-425)	0.038	
LDL	100 (36-211)	102 (25-220)	0.374		122 (43-196)	106 (35-248)	0.002	
HDL	42 (19-103)	45 (18-170)	0.426		38 (20-70)	45 (26-85)	0.029	
AST	55 (18-217)	48 (14-742)	0.000		52 (22-564)	42 (10-440)	0.000	
ALT	84 (14-328)	58 (10-985)	0.000		81 (22-782)	54 (10-628)	0.000	
ALP	76 (24-263)	75 (18-182)	0.458		85 (26-150)	73 (24-186)	0.038	
GGT	33 (9-150)	32 (8-263)	0.968		35 (9-257)	30 (10-211)	0.099	
Total bilirübin	0 (0-2)	0 (0-2)	0.650		0 (0-2)	0 (0-2)	0.343	

GA: güven aralığı, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfat, GGT: γ -glutamil transferaz.

da, steatozu olan KHB hastalarında ETV ile 48. hafta sonunda elde edilen virolojik yanıt TDF'ye göre anlamlı derecede düşük saptanmış, diğer dönemler için anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda steatozu olan toplam 451 hasta değerlendirilmiş ve mevcut tedaviler yönünden uzun dönem (240 hafta) sonuçları karşılaştırılabilir. Bu nedenle çalışmamız steatozu olan KHB hastalarında ETV ve TDF tedavilerini geniş hasta sayısı ve uzun dönem sonuçlarıyla irdeleyen ilk çalışmadır.

ETV ve TDF etkinliği benzer iki antiviral olup genetik bariyerleri yüksektir. İki antiviral tedavi arasında ETV'nin HBV DNA sayısını daha yavaş düşürdüğüne yönelik çalışmalar mevcuttur (21,22). Burada esas nedeni belirlemek zordur. Bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir. Steatozun etkilerden biri olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar söz konusudur. İlk olarak çalışmamızda hepatosteatoz ultrasonografiyle tespit edilmiştir. Doppler ultrasonografisi düşük sensitivite ve yüksek subjektivite nedeniyle hepatosteatozun tanısında bazı kısıtlamaları olmakla beraber, noninvasif bir yöntem olması, kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan

en uygun yöntemlerden biridir (23). İkinci olarak, çalışmamız retrospektif olması ve çok merkezli olması nedeniyle ultrason değerlendirmeleri aynı radyolog tarafından yapılmamıştır. Üçüncü olarak çalışmamızda yalnızca Türk hastalara yer verilmiş olup verilerin diğer etnisiteler için doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda hem ETV hem TDF alan hastalarda steatozun virolojik ve biyokimyasal yanıtta olan etkisi değerlendirilmiş ve geniş bir hasta sayısı ile uzun dönem sonuçlarına ulaşılmıştır. Steatoz, ETV tedavisinde kısa dönem sonuçlarında virolojik yanıtı azaltan bağımsız bir değişken olarak saptanmıştır. TDF alanlarda steatozun olması kısa dönemdeki virolojik yanıtı olumlu yönde etkilemektedir. Steatoz her iki tedavi yöntemi açısından da kısa dönemdeki virolojik yanıtta etki göstermesine rağmen, uzun dönemdeki yanıtı etkilememektedir. ETV ve TDF tedavilerinde kısa dönemde TDF steatozu olanlarda daha başarılı olmakla birlikte, uzun dönem sonuçlarında her iki tedavi yöntemi de benzer etkinlik göstermektedir. Etki mekanizmaları benzer olan iki antiviral tedavide farklı sonuçların elde edilmiş olması da çalışmamızın ilginç bir sonucu olup

Tablo 7. Tenofovir ve Entekavir Tedavisi Alanların Birinci Yıl Sonu Virolojik Yanıt Verme Durumuna Göre Bazal Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Özellik	Tenofovir Grubu				Entekavir Grubu			
	Virolojik Yanıt		p	%95 GA	Virolojik Yanıt		p	%95 GA
	Yok	Var			Yok	Var		
Yaş	34 (19-74)	42 (18-78)	0.000		43 (27-71)	44 (20-73)	0.839	
Erkek hasta (%)	33 (41.3)	248 (41.7)	0.338		18 (38)	125 (39)	0.875	
Vücut kitle indeksi	25 (18-35)	26 (15-40)	0.867		28 (18-38)	25 (15-37)	0.001	
Steatoz (%)	25 (31)	235 (45)	0.029		31 (65)	123 (39)	0.001	
HBeAg pozitifliği (%)	52 (65)	128 (24)	<0.001	0.000 (0.181-0.571)	28 (58)	66 (21)	<0.001	0.002 (0.098-0.600)
HBV DNA (10 ⁶ İÜ/ml)	20 (0-170)	2 (0-170)	0.000	0.000 (0.986-0.994)	19 (1-170)	1 (0-170)	0.000	
Histolojik aktivite indeksi	6 (3-12)	7 (1-15)	0.987		8 (4-13)	7 (2-15)	0.016	
Fibroz	3 (0-6)	2 (0-6)	0.510		2 (0-4)	2 (0-5)	0.170	
Total kolesterol	176 (100-268)	176 (54-320)	0.904		205 (135-261)	182 (59-368)	0.011	
Trigliserid	96 (38-313)	108 (25-623)	0.291		149 (44-424)	108 (32-425)	0.013	
LDL	99 (54-181)	102 (25-220)	0.536		135 (81-196)	108 (35-248)	0.004	
HDL	45 (21-103)	44 (18-170)	0.798		38 (21-69)	44 (20-85)	0.355	
AST	50 (18-150)	51 (14-742)	0.407		47 (22-147)	46 (10-564)	0.260	
ALT	68 (14-263)	65 (10-985)	0.027		69 (22-244)	59 (10-782)	0.014	
ALP	76 (32-127)	76 (18-263)	0.294		84 (27-140)	75 (24-186)	0.360	
GGT	32 (10-150)	33 (8-263)	0.500		31 (9-75)	31 (10-257)	0.496	
Total bilirübin	0 (0-1)	0 (0-2)	0.778		0 (0-2)	0 (0-2)	0.220	

GA: güven aralığı, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfataz, GGT: γ -glutamil transferaz.

bu konu moleküler düzeyde yapılacak yeni çalışmalar için bir esin kaynağı olabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, *et al.* Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9(6): 524-30. [CrossRef]
2. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 21 Nisan 2019]. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?source=search_result&search=nonalcoholic%20hepatos-teatosis&selectedTitle=1~12
3. Zhu Y, Yang Q, Lv F, Yu Y. The effect of hepatosteatoz on response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017: 1096406. [CrossRef]
4. Lin CW, Huang XL, Liu HL, Wang Y. Interactions of hepatitis B virus infection with nonalcoholic fatty liver disease: possible mechanisms and clinical impact. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(12): 3513-24. [CrossRef]
5. Ceylan B, Arslan F, Batirel A, *et al.* Impact of fatty liver on hepatitis B virus replication and virologic response to tenofovir and entecavir. *Turk J Gastroenterol.* 2016; 27(1): 42-6. [CrossRef]
6. Jin X, Chen Y, Yang Y, Li Y, Zheng L, Xu C. Association between hepatic steatosis and entecavir treatment failure in Chinese patients with chronic hepatitis B. *PLoS One.* 2012; 7(3): e34198. [CrossRef]
7. Altıparmak E, Köklü S, Yalınkılıç M, *et al.* Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(20): 3056-9. [CrossRef]
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50(2): 227-42. [CrossRef]
9. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50(3): 661-2. [CrossRef]
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995; 22(6): 696-9. [CrossRef]
11. Poortahmasebi V, Alavian SM, Keyvani H, Norouzi M, Mahmoodi M, Jazayeri SM. Hepatic steatosis: prevalence and host/viral risk factors in Iranian patients with chronic hepatitis B infection. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(9): 3879-84. [CrossRef]
12. Shi JP, Fan JG, Wu R, Gao XQ, Zhang L, Wang H. [Prevalence and risk factors of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2008; 16(7): 519-23. Çince.

13. Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, *et al.* Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21(5): 512-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Liu X, Shen Z, Zhang H, Liang J, Lin H. Interleukin-21 is associated with early antiviral response in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease. *J Interferon Cytokine Res.* 2016; 36(6): 367-73. [\[CrossRef\]](#)
15. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, *et al.* Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007; 27(5): 607-11. [\[CrossRef\]](#)
16. Wang CC, Tseng TC, Kao JH. Hepatitis B virus infection and metabolic syndrome: fact or fiction? *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30(1): 14-20. [\[CrossRef\]](#)
17. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 370-98.
18. Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus (HBV) surface antigen in chronic HBV infection? *Int J Obes (Lond).* 2007; 31(5): 871-5. [\[CrossRef\]](#)
19. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, *et al.* Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2003; 125(2): 437-43. [\[CrossRef\]](#)
20. Dogan Z, Filik L, Ergül B, Sarikaya M. Comparison of first-year results of tenofovir and entecavir treatments of nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients with hepatosteatosis. *Saudi J Gastroenterol.* 2015; 21(6): 396-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Wu IT, Hu TH, Hung CH, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(7): 464-69. [\[CrossRef\]](#)
22. Park JW, Kwak KM, Kim SE, *et al.* Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 39. [\[CrossRef\]](#)
23. Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Hepatic steatosis has no impact on the outcome of treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(5): 513-7. [\[CrossRef\]](#)