



Kronik Hepatit B Hastalarında Lamivudin ve Telbivudin Tedavilerinin Karşılaştırılması Comparison of Lamivudine and Telbivudine Treatments in Chronic Hepatitis B Patients

İD Sibel Gürbüz¹, İD Oğuzhan Bol², İD İlhami Çelik³

¹ T.C. Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik hepatit B enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Tedavide kullanılan antiviraller ile siroz ve hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonların gelişmesinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmada lamivudin veya telbivudin kullanan hastalarda antiviral tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal etkinliğini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma tezdin üretilmiştir. Çalışma için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulu'ndan onay alınmıştır (07.04.2014 tarih ve 28 nolu karar, Sayı: 52332816/7375) Çalışmaya 48 hafta süresince lamivudin kullanan 57, telbivudin kullanan 60 naif kronik hepatit B hastası dahil edildi. Hastaların tedavi sonrasında alanin aminotransferaz (ALT) değerleri, Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit (HBV DNA) düzeyleri ve serokonversiyon durumları değerlendirildi. Oral antiviral tedavilerin 12, 24 ve 48 haftalık kullanımı sonrasında elde edilen veriler analiz edildi.

Bulgular: Lamivudin veya telbivudin kullanan hastaların tamamında, bazal değerlere kıyasla, tedavilerin 12., 24. ve 48. haftalarında ALT değerlerinde azalma, HBV DNA'da negatifleşme tespit edildi. Tedavilerin 48. haftasında HBV DNA negatifleşme yüzdesi, telbivudin tedavisi alan grupta daha yüksekti ($p<0,05$). İki ilaç arasında ALT normalleşmesi açısından fark yoktu.

Sonuç: Lamivudin veya telbivudin tedavileri ile HBV DNA negatifleşmesi ve ALT normalizasyonu sağlanabilmektedir. Ancak kronik hepatit B tedavisinde direnç önemli bir sorundur ve uzun dönemde direnç gelişebilmektedir. Direnç gelişiminin erken saptanması için tedavi alan hastalar yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, lamivudin, telbivudin

ABSTRACT

Aim: Chronic hepatitis B infection is a global public health issue. The aim of antiviral treatments is to prevent the development of complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In this study, we evaluated the efficacy of antiviral therapies in terms of virological, serological, and biochemical outcomes in patients treated with lamivudine or telbivudine.

Materials and Methods: The study included 57 naive chronic hepatitis B patients treated with lamivudine for 48 weeks and 60 patients treated with telbivudine. The patients alanine aminotransferase (ALT) levels, Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV DNA) levels, and seroconversion status were evaluated after treatment. Data obtained from the oral antiviral treatments at 12, 24, and 48 weeks were compared.

Results: In all patients using lamivudine or telbivudine, a decrease in ALT values and negativity in HBV DNA were detected in the 12th, 24th and 48th weeks of treatment compared to baseline values. At week 48, the rate of HBV DNA negativity was higher in the telbivudine group ($p<0.05$). There was no difference between the two drugs in terms of normalizing ALT levels.

Conclusion: Both lamivudine and telbivudine treatments can achieve HBV DNA negativity and ALT normalization. However, resistance is a significant issue in chronic hepatitis B treatment and can develop in the long term. Patients undergoing treatment should be closely monitored for the early detection of drug resistance development.

Keywords: Chronic Hepatitis B, lamivudine, telbivudine

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Sibel Gürbüz. T.C. Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye, **Email:** dr.sibelgurbuz@hotmail.com

Cite this article as: Gürbüz S, Bol O, Çelik İ. Comparison of Lamivudine and Telbivudine Treatments in Chronic Hepatitis B Patients. JAMER 2024;9(3):93-97.

Geliş Tarihi: 11.11.2024
Kabul Tarihi: 10.12.2024
Online Yayın: 31.12.2024

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu küresel olarak birçok kişiyi etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada, 2022 yılında 254 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonuyla yaşadığı ve Hepatit B'nin, çoğunluğu siroz ve HCC olmak üzere yaklaşık 1,1 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin %4,6 olduğu ve yaklaşık 3,3 milyon kişinin kronik enfekte olduğu bildirilmiştir (2).

HBV hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olabilir. Kronik HBV enfeksiyonu genellikle, yüksek saptanan karaciğer fonksiyon testleri sonrası yapılan tetkiklerde tesadüfen ya da HBV açısından yüksek riskli kişilerde tarama sonrası saptanır. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir veya halsizlik gibi nonspesifik semptomlar mevcuttur (3). Kronik enfeksiyon, HBsAg'nin altı aydan uzun süre kanda saptanması ile tanımlanır (4). HBV enfeksiyonu ve ilişkili hastalıkların tanısı için klinik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir (5).

Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde siroz ve HCC gelişebilir (6,7). Bu risk serum Hepatit B virus deoksiribonükleik asit (HBV DNA) düzeyi, enfeksiyon süresi, fibroz ve inflamasyon derecesi ile ilişkilidir (8). Kronik HBV enfeksiyonunda en iyi tedavi hedefi HBsAg serokonversiyonunu sağlamak olsa da bu nadiren elde edilmektedir. Viral replikasyonun uzun vadeli ve etkili bir şekilde baskılanması, genel olarak Alanin aminotransferaz (ALT) normalleşmesi, inflamasyon ve fibrozisin histolojik iyileşmesi ve komplikasyonların azalması ile ilişkilidir (4,9,10). Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde nükleozid ve nükleotid analogları kullanılmakta olup, tedavinin amacı kalıcı viral supresyon sağlanarak siroz ve HCC gibi komplikasyonların oluşmasını engellemektir.

Bu çalışmada, Kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla kliniğimizde takip ve tedavi edilen, daha önce antiviral tedavi kullanmamış (naif) lamivudin veya telbivudin kullanan hastalarda antiviral tedavilerin biyokimyasal, serolojik ve virolojik etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya üçüncü basamak bir hastanenin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla takip ve tedavi edilen; daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış, 18 yaş ve üzeri, tanı anında HBV DNA değerleri ≥ 104 kopya/mL olan, karaciğer histolojisi Ishak evre ≥ 2 ile histolojik aktivite indeksi (HAI) ≥ 6 olan, en az altı ay boyunca lamivudin veya telbivudin kullanan hastalar dahil edildi.

Bu kriterleri karşılayan, 48 hafta süresince lamivudin (100 mg/gün) kullanan 57 ve telbivudin (600 mg/gün) kullanan 60 naif hasta çalışmaya alındı. Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı dekompanse karaciğer hastalığı olan, ayrıca Hepatit B haricinde kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek hastalıkları (Hepatit C Virüs, Hepatit D Virüs, otoimmün hepatit, alkol kullanımı, metabolik karaciğer hastalığı) bulunan ve ilaç uyumu kötü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon kurulundan 07.04.2014 tarih ve 28 nolu kararı ile onay alınmıştır. Hastaların başlangıç ve izlemde 12. hafta, 24. hafta ve 48. hafta HBsAg, HBV DNA, HBeAg (Hepatit B 'e' antijen), AntiHBe (Anti Hepatit B 'e' antijen), AntiHBs (Anti Hepatit B 's' antijen) ve ALT değerleri kaydedildi. Başlangıç değerleri, antiviral tedavi sonrasında elde edilen veriler ile karşılaştırılarak ALT değeri normalleşen hastaların yüzdesi ile HBV DNA değeri negatifleşen hastaların yüzdesi belirlendi. Hastaların tanı anındaki verileri ile antiviral kullanımı sonrasındaki değerlendirmelerinde; biyokimyasal iyileşme kriteri olarak ALT değerinin <40 U/L olması, virolojik iyileşme kriteri olarak HBV DNA değerinin <20 IU/mL olması kabul edildi (4).

İstatistiksel Analiz

SPSS 20 for Windows paket programı ile yapıldı. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi, kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık derecesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve başlangıç verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Tedavi öncesi tüm hastalar HBsAg 'pozitif', antiHBs 'negatif', HBeAg 'negatif', antiHBe 'pozitif'di. İki tedavi grubunda yaş, cinsiyet, başlangıç ALT ve HBV DNA değerleri, HAI ve fibrozis değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Table 1. Lamivudin ve telbivudin gruplarının demografik özellikleri ve başlangıç değerleri

| | Lamivudin | Telbivudin | p |
|--|-----------------|-----------------|-------|
| n | 57 | 60 | |
| Yaş (ortalama \pm ss) | 45,07 \pm 9,6 | 41,6 \pm 10,8 | >0,05 |
| Cinsiyet (Erkek/Kadın) | 30/27 | 29/31 | >0,05 |
| ALT (U/L) (ortalama \pm ss) | 46,6 \pm 36,9 | 40,1 \pm 30,5 | >0,05 |
| HBV DNA (log ₁₀ kopya/mL) (ortalama \pm ss) | 5,5 \pm 0,9 | 5,3 \pm 0,8 | >0,05 |
| HAI (ortalama \pm ss) | 6,4 \pm 1,7 | 5,7 \pm 1,4 | >0,05 |
| Fibrozis (ortalama \pm ss) | 2,6 \pm 0,9 | 2,5 \pm 0,9 | >0,05 |

ALT: alanin aminotransferaz, **HBV DNA:** hepatit B virüs deoksiribonükleik asit,

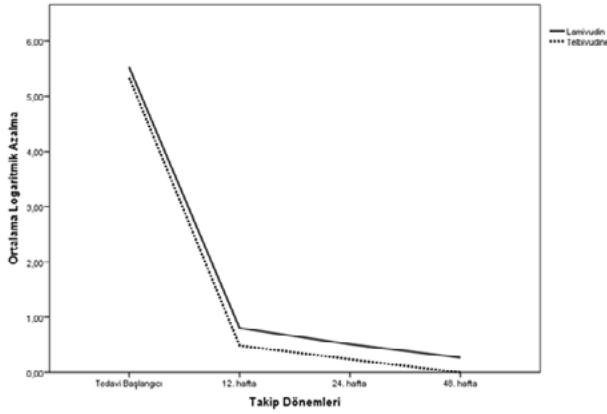
HAI: histolojik aktivite indeksi

Her iki tedavi grubunda bulunan hastaların takipleri süresince HBV DNA düzeyleri Tablo 2’de sunulmuştur. Hastaların HBV DNA seyirleri karşılaştırıldığında; 12. ve 24. haftada HBV DNA değerleri arasında istatistiksel fark saptanmazken, 48. haftada HBV DNA baskılanması açısından telbivudin grubu ile lamivudin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$). Lamivudin ve telbivudin tedavisi alan gruplarda 48 hafta süresince HBV DNA düzeylerindeki azalma Şekil 1’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tedavi gruplarında HBV DNA değerleri (log10 kopya/mL) (ortalama±ss)

| | Lamivudin | Telbivudin | p |
|-----------|-----------|------------|------|
| Başlangıç | 5,52±0,9 | 5,34±0,8 | 0,25 |
| 12.hafta | 0,83±1,3 | 0,48±1,0 | 0,18 |
| 24.hafta | 0,50±1,1 | 0,23±0,8 | 0,08 |
| 48.hafta | 0,26±0,9 | 0,00±0,0 | 0,01 |

HBV DNA: hepatit B virüs deoksiribonükleik asit,



Şekil 1. Tedavi gruplarının takip dönemlerinde HBV DNA düzeylerindeki değişim.

Her iki tedavi grubunda 12., 24. ve 48. haftalarda HBV DNA negatifleşme yüzdeleri Tablo 3’te gösterilmiştir. İzlem süresince HBV DNA negatifleşme yüzdeleri karşılaştırıldığında 24. haftada fark saptanmazken, 48. haftada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HBV DNA negatifleşme yüzdesi 48. haftada, telbivudin alan grupta lamivudin alan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi gruplarında takip zamanlarına göre HBV DNA negatifleşme yüzdeleri.

| | Lamivudin (%) | Telbivudin (%) | p |
|----------|---------------|----------------|-------|
| 12.hafta | 71,9 | 81,7 | >0,05 |
| 24.hafta | 80,7 | 91,7 | >0,05 |
| 48.hafta | 90,7 | 100 | <0,05 |

HBV DNA: hepatit B virüs deoksiribonükleik asit

Lamivudin ve telbivudin tedavi gruplarında başlangıç, 12., 24. ve 48. hafta ortalama ALT değerleri Tablo 4’te ve ALT normalleşme yüzdeleri Tablo 5’te sunulmuştur. Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı bir biyokimyasal iyileşme olduğu saptandı. Tedavi grupları arasında biyokimyasal iyileşme açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4. Lamivudin ve telbivudin gruplarında ALT değerleri (U/L) (ortalama±ss).

| | Lamivudin | Telbivudin | p |
|-----------|------------|------------|-------|
| Başlangıç | 46,6 ±36,9 | 40,1±30,5 | >0,05 |
| 12.hafta | 26,8±16,7 | 26,3±13,7 | >0,05 |
| 24.hafta | 32,1±34,4 | 23,9±12,3 | >0,05 |
| 48.hafta | 24,3±10,2 | 25,1±13,6 | >0,05 |

ALT: alanin aminotransferaz

Tablo 5. Tedavi gruplarında takip zamanlarına göre ALT normalleşme yüzdeleri.

| | Lamivudin (%) | Telbivudin (%) | p |
|----------|---------------|----------------|-------|
| 12.hafta | 89,4 | 90 | >0,05 |
| 24.hafta | 85,9 | 90 | >0,05 |
| 48.hafta | 96,2 | 90 | >0,05 |

ALT: alanin aminotransferaz

Lamivudin veya telbivudin tedavi gruplarında, 48 hafta takipleri boyunca hiçbir hastada HBsAg negatifleşmesi ve antiHBs pozitifleşmesi izlenmedi. Tedavinin 24. haftasında yeterli virolojik yanıt sağlanamadığı için ilaç değişikliğine gidilme sıklıkları lamivudin ve telbivudin gruplarında sırasıyla %5,3 ve %3,3 idi, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Yeterli virolojik yanıt elde edilemediği için 48. haftada ilaç değişikliğine gidilme yüzdesi lamivudin grubunda %9,3 iken, telbivudin grubunda hiçbir hastada ilaç değişikliğine gidilmedi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Lamivudin kullanan hasta grubunda virolojik kırılma (breakthrough) gelişme yüzdeleri, 24. ve 48. haftada sırasıyla %5,2 ve %5,5 bulundu. Telbivudin kullanan grupta ise 24. ve 48. haftada virolojik breakthrough gelişme yüzdesi %5 ve %1,7 saptandı. Lamivudin alan grupta 48. haftada virolojik breakthrough gelişme yüzdesi daha yüksek olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Lamivudin veya telbivudin tedavisi verilen her iki grupta da yan etki nedeniyle herhangi bir hastada ilaç değişikliğine gidilmemiştir.

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozu, siroz, hepatik dekompanseasyon ve HCC gelişebilir, sonunda karaciğer yetmezliği ve diğer komplikasyonlardan ölüm meydana gelebilir (11). Tedavinin uzun vadeli hedefi hepatik dekompanseasyonu önlemek, siroza ve/veya HCC’ye ilerlemeyi azaltmak ve sağ kalımı uzatmak olup, kısa vadeli hedef HBV replikasyonunu kalıcı olarak

baskılamaktır. Bu nedenle, antiviral tedavi kronik HBV enfeksiyonunu kontrol etmede ve hastalığın ilerlemesini önlemede önemli bir yere sahiptir (12,13).

Çalışmamızda kronik hepatit B tanısı ile daha önce herhangi bir tedavi almamış olan, lamivudin veya telbivudin kullanan hastaların bir yıllık takip sonuçları değerlendirilmiştir. Tedavi gruplarında 12. ve 24. haftada HBV DNA değerleri ve HBV DNA negatifleşme yüzdeleri arasında istatistiksel fark saptanmazken, 48. haftada gruplar arasında anlamlı fark vardı. Telbivudin alan grupta 48. haftada tüm hastalarda HBV DNA negatifleşmesi elde edilmiştir. Kronik hepatit B tedavisinde telbivudinin lamivudine kıyasla etkinliği ve güvenliğini değerlendiren, 1370 hastanın dahil edildiği çalışmada telbivudin; serum HBV DNA'sında saptanamayan seviyelere düşüş olan hasta sayısı, HBV DNA değerindeki ortalama düşüş ve ilaca karşı direnç gelişimi açısından lamivudinden üstün bulunmuştur (14). Çalışmanın iki yıllık sonuçlarında da kronik hepatit B'li hastalarda tedavi hedeflerine ulaşmada telbivudinin, lamivudinden üstün olduğu belirtilmiştir (15). Kronik hepatit B tedavisinde lamivudin ile telbivudinin değerlendirildiği ve randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği meta-analizde bir yıllık tedavinin sonunda, telbivudin virolojik yanıtta lamivudinden daha iyiyken, biyokimyasal yanıt, HBeAg serokonversiyonu ve yan etkilerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi iki yıla uzatıldığında, telbivudinin HBeAg serokonversiyonu ve terapötik yanıtta lamivudinden daha üstün olduğu belirtilmiştir. Telbivudinin, kronik hepatit B hastalarında HBV replikasyonunu inhibe etmede ve HBeAg serokonversiyonunu teşvik etmede lamivudinden daha etkili olduğu belirtilmiştir (16).

HBV ile ilişkili dekompanse sirozu olan 130 naif hastanın dahiledildiği, lamivudin ve entekavir ile karşılaştırıldığında telbivudinin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 24 aylık tedaviden sonra, kümülatif virolojik yanıt yüzdeleri telbivudin ve lamivudin gruplarında sırasıyla %83,7 ve %65,3 saptanmıştır. HBV DNA seviyelerindeki azalma, telbivudin grubunda daha yüksek bulunmuş olup ALT normalizasyonu gruplar arasında benzer bulunmuştur (17). Adefovir dipivoksil direnci olan hastaların dahil edildiği ve tedavide lamivudin, telbivudin ve entekavirin maliyet etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada biyokimyasal ve virolojik yanıt açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (18).

Çalışmamızda lamivudin ve telbivudin tedavi gruplarında, ALT değerlerinde başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir biyokimyasal iyileşme olduğu saptandı. Ancak iki grup arasında 12., 24. ve 48. haftada biyokimyasal iyileşme açısından; ALT değerleri ve ALT normalleşme yüzdeleri arasında fark saptanmadı. Telbivudin ve lamivudinin kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde her iki ilacın da ALT'yi tedavi öncesi

düzelere kıyasla önemli ölçüde azalttığı ve telbivudinin, lamivudine kıyasla ALT değerlerini daha fazla düşürdüğü belirtilmiştir (19).

Çalışmamızda 48. haftada virolojik kırılma yüzdeleri; lamivudin kullanan grupta %5,5 ve telbivudin kullanan grupta ise %1,7 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Lamivudin, HBV enfeksiyonunun tedavisinde iyi bir güvenlik profiline sahip olsa da direnç, eşlik eden hepatit alevlenmesi ve karaciğer dekompanseasyonu önemli bir sorundur (20). Telbivudinin direnç oranları daha düşük olup, lamivudinden daha yüksek virolojik yanıt, terapötik yanıt ve HBeAg kaybı oranlarına sahiptir (14,16,21). Kronik hepatit B'ye bağlı dekompanse sirozu olan naif hastalarda telbivudin ve lamivudin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, telbivudin alan grupta viral baskılanma ve ALT normalizasyonu daha yüksek bulunmuştur. Telbivudin alan grupta viral breakthrough daha az görülmesine rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır (22). Çalışmamızda hasta takipleri sırasında virolojik breakthrough ve sonrasında ALT değerlerinde yükselme saptanması direnç gelişimi olasılığını akla getirmiş olsa da mutasyon analizi yapılamadığı için direnç sıklığı belirlenememiştir. Ayrıca virolojik breakthrough sıklıkla tedavinin 12. ayından sonraki dönemde geliştiği için hastaların daha uzun dönem takipleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Lamivudin veya telbivudin tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında, 48 hafta sonunda hem biyokimyasal hem de virolojik yanıt elde edildi. Telbivudin tedavisi alan grupta HBV DNA negatifleşme yüzdeleri daha yüksekti. Ayrıca 48. haftada lamivudin grubunda virolojik breakthrough gelişme yüzdesi daha yüksek saptandı. Kronik hepatit B tedavisinde en önemli sorunlardan biri ilaç direnci olup direncin erkenden saptanabilmesi için tedavi altındaki hastalar yakın takip edilmelidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma tezdin üretilmiştir. Çalışma için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulu'ndan onay alınmıştır (07.04.2014 tarih ve 28 nolu karar, Sayı: 52332816/7375)

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept: S.G., Literatür Tarama: S.G., O.B., Tasarım: S.G., İ.Ç., Veri toplama: S.G., O.B., Analiz ve yorum: S.G., İ.Ç., Makale yazımı: S.G., Eleştirel incelenmesi: İ.Ç

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Hepatitis B. Erişim Adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Erişim tarihi: 9 Haziran 2024

2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1102, Ankara-2018. Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf. Erişim tarihi: 9 Haziran 2024
3. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison' s Principles of İnternal Medicine 15th Edition. 2004:1721-1729
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):167-185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010
5. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology.* 2009 May;49(5 Suppl):S13-21. doi: 10.1002/hep.22881
6. Cadranel JF, Lahmek P, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Fontanges T, et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 15;26(4):565-576. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03400.x
7. Mota A, Areias J, Cardoso MF. Chronic liver disease and cirrhosis among patients with hepatitis B virus infection in northern Portugal with reference to the viral genotypes. *J Med Virol.* 2011 Jan;83(1):71-77. doi: 10.1002/jmv.21939
8. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 7;20(33):11595-11617. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11595
9. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int.* 2012 Jun;6(3):531-561. doi: 10.1007/s12072-012-9365-4
10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009 Sep;50(3):661-662. doi: 10.1002/hep.23190
11. Lok AS. Hepatitis: Long-term therapy of chronic hepatitis B reverses cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr;10(4):199-200. doi: 10.1038/nrgastro.2013.13
12. Liaw YF. Impact of therapy on the outcome of chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2013 Feb;33 Suppl 1:111-5. doi: 10.1111/liv.12057
13. Zheng X, Wang J, Yang D. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in China. *Med Microbiol Immunol.* 2015 Feb;204(1):115-120. doi: 10.1007/s00430-014-0380-z
14. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al; GLOBE Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2576-2588. doi: 10.1056/NEJMoa066422
15. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al; GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009 Feb;136(2):486-495. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.026
16. Jiang H, Wang J, Zhao W. Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Jan;32(1):11-18. doi: 10.1007/s10096-012-1723-6
17. Yue-Meng W, Li YH, Wu HM, Yang J, Xu Y, Yang LH, et al. Telbivudine versus lamivudine and entecavir for treatment-naïve decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Exp Med.* 2017 May;17(2):233-241. doi: 10.1007/s10238-016-0420-7
18. Wang G, Liu Y, Qiu P, Zhou SF, Xu L, Wen P, et al. Cost-effectiveness analysis of lamivudine, telbivudine, and entecavir in treatment of chronic hepatitis B with adefovir dipivoxil resistance. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jun 2;9:2839-2846. doi: 10.2147/DDDT.S73150
19. Dai M, Xiao GM, Wang FL, Zhang JS, Li YM, Yang HZ. Changes in serum alanine aminotransferase levels in telbivudine versus lamivudine treatment for chronic hepatitis B: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2015 Apr;43(2):161-172. doi: 10.1177/0300060514556664
20. Kwak MS, Choi JW, Lee JS, Kim KA, Suh JH, Cho YS, et al. Long-term efficacy of entecavir therapy in chronic hepatitis B patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir. *J Viral Hepat.* 2011 Oct;18(10):e432-438. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01461.x
21. Hou J, Yin YK, Xu D, Tan D, Niu J, Zhou X, et al. Telbivudine versus lamivudine in chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):447-454. doi: 10.1002/hep.22075
22. Chan HL, Chen YC, Gane EJ, Sarin SK, Suh DJ, Piratvisuth T, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2012 Oct;19(10):732-743. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01600.x