

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tenofovir ve Entekavir Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Tenofovir and Entecavir Treatment Results in Chronic Hepatitis B Infection

Sezai TUNÇ¹ , Muhsin KAYA² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu veya KHB ilişkili kompanse karaciğer sirozu tanısı almış hastalarda, entekavir ve tenofovir tedavilerinin uzun süreli kullanımda virolojik baskılanma, serolojik dönüşüm ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu retrospektif kohort çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı'nda tenofovir veya entekavir tedavisi alan kronik HBV enfeksiyonlu, yalnızca kompanse sirozu olan hastalar da dahil edilmiştir. Karaciğer nakli öyküsü, dekompanse siroz, immünsupresif tedavi, gebelik ve kontrolsüz diyabet dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Klinik ve laboratuvar veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak toplanmıştır. HBV DNA, ALT ve AST düzeyleri düzenli aralıklarla izlenmiş; serolojik belirteçler (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe) ilk yıl üçer aylık aralıklarla ve devamında altı aylık periyotlarla değerlendirilmiştir. Karaciğer biyopsileri, modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemi ile analiz edilmiş, hepatik aktivite indeksi ve fibrozis evresi kaydedilmiştir.

Bulgular: Toplam 400 hasta (234 tenofovir, 166 entekavir) çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar, başlangıç özellikleri açısından benzerdi. Virolojik baskılanma oranları genel olarak iki grupta benzer bulunmuştur. Ancak HBeAg pozitif hastalarda 2. yılda entekavir lehine anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.02$). HBeAg pozitif hastalar arasında ALT normalleşmesi açısından entekavir tenofovir 6. ayda ($p=0.02$) ancak 5. yılda ise tenofovir entekavire göre ($p=0.04$) daha etkili bulunmuştur. HBeAg negatif hastalarda ise 5. yılda ALT normalleşme oranı entekavir grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.007$). Biyokimyasal yanıt açısından ise entekavir grubunda 6. ayda ($p=0.016$) ve 60. ayda ($p=0.045$) ALT düzeylerinde daha belirgin normalleşme izlenmiştir. Serolojik yanıt oranları (HBeAg seroconvertiyonu ve HBsAg kaybı) iki tedavi grubu arasında farklılık göstermemiştir.

Sonuç: Tenofovir ve entekavir, KHB tedavisinde benzer virolojik ve serolojik etkinlik göstermektedir. Bununla birlikte, entekavir özellikle bazı hasta alt gruplarında ve tedavinin belirli dönemlerinde biyokimyasal yanıt açısından üstünlük sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Entekavir, Kronik Hepatit B, Tenofovir

Abstract

Background: The aim of this study is to comparatively evaluate the long-term effects of entecavir and tenofovir treatments on virological suppression, serological response, and biochemical parameters in patients diagnosed with chronic hepatitis B (CHB) infection or CHB-related compensated liver cirrhosis.

Materials and Methods: This retrospective cohort study included patients with chronic HBV infection and compensated cirrhosis who received tenofovir or entecavir therapy at the Department of Gastroenterology, Dicle University Faculty of Medicine Hospital. Patients with a history of liver transplantation, decompensated cirrhosis, use of immunosuppressive therapy, pregnancy, or uncontrolled diabetes were excluded from the study. Clinical and laboratory data were retrospectively collected from patient records. HBV DNA, ALT, and AST levels were monitored at regular intervals. Serological markers (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, and anti-HBe) were assessed quarterly during the first year and every six months thereafter. Liver biopsy specimens were evaluated using the modified Knodell (Ishak) scoring system, and both the hepatic activity index and fibrosis stage were recorded.

Results: A total of 400 patients were included in the study, with 234 receiving tenofovir and 166 receiving entecavir. The two groups were similar in terms of baseline characteristics. Overall, virological suppression rates were comparable between the groups. However, among HBeAg-positive patients, a significant difference favoring entecavir was observed at the second year of treatment ($p=0.02$). Regarding ALT normalization in HBeAg-positive patients, entecavir was more effective than tenofovir at month 6 ($p=0.02$), whereas tenofovir showed greater efficacy at year 5 ($p=0.04$). In HBeAg-negative patients, the ALT normalization rate at year 5 was significantly higher in the entecavir group ($p=0.007$). In terms of biochemical response, ALT normalization was more prominent in the entecavir group at both month 6 ($p=0.016$) and month 60 ($p=0.045$). Serological response rates, including HBeAg seroconversion and HBsAg loss, did not differ significantly between the two treatment groups.

Conclusion: Tenofovir and entecavir demonstrate comparable virological and serological efficacy in the treatment of chronic HBV infection. However, entecavir may offer superior biochemical response in certain patient subgroups and at specific time points during therapy.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Entecavir, Tenofovir

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Sezai TUNÇ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: tuncsezai@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.07.2025

Kabul tarihi / Accepted: 18.08.2025

DOI: 10.35440/hutfd.1732641

Çalışma 2016 yılında tipta uzmanlık tezinden üretilmiştir (tez numarası: 440071).

Giriş

Kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun (HCC) önemli nedenlerinden biri Hepatit B virüsü (HBV)'dür. Akut HBV enfeksiyonu yetişkinlerin çoğunluğu tarafından kontrol altına alınmasına rağmen, 250 milyondan fazla kişi kronik hepatit B'den muzdariptir (1). Her yıl 800.000'den fazla hasta hepatosellüler karsinom da dahil olmak üzere hepatit B komplikasyonları nedeniyle ölmektedir. Dünya Sağlık Örgütü dünya çapında her yıl 1,2 milyon yeni HBV enfeksiyonunun meydana geldiğini tahmin ediyor (2). Erişkinlerin %95'i doğal bağışıklıkla iyileşirken ve yalnızca %5'inde kronik enfeksiyon gelişir. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde ortaya çıkan enfeksiyonların yaklaşık %30-90'ı kronikleşir. Kronik hepatit B olgularının bir bölümünde inaktif taşıyıcılık durumu da gelişebilmektedir (3). Enfeksiyonun edinilme yaşı arttıkça kronikleşme riski azalır. Enfekte annelerden HBV maruziyeti sonrasında yenidoğanlarda kronikleşmeye doğru ilerleme sık görülür. Buna karşılık, kronik hepatit B, virüse ilk kez maruz kalan yetişkinlerin yalnızca %5'inden azında gelişir. Yetişkinlerde cinsel yolla bulaşma en sık görülen bulaşma yoludur. Kan nakli ve enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı HBV enfeksiyonunun diğer önemli kaynaklarıdır (4).

2009 yılında ülkemizde 18 yaş üzeri bireyleri kapsayacak şekilde yürütülen ve hepatit prevalansını belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen ulusal düzeydeki epidemiyolojik çalışmada, hepatit B taşıyıcılığı (HBsAg pozitifliği) oranı %4 olarak tespit edilmiştir. Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde, erkeklerde HBsAg pozitifliği %4,8, anti-HBs pozitifliği %31,7; kadınlarda ise HBsAg pozitifliği %3,2, anti-HBs pozitifliği %32,3 olarak bulunmuştur (5). Ayrıca, ülke genelinde bölgesel farklılıkların mevcut olduğu, özellikle güney ve doğu bölgelerde hepatit B prevalansının daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (6). HBV enfeksiyonunun belirlenmesinde serolojik göstergeler, viral yük düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri ve histopatolojik değerlendirme birlikte dikkate alınarak tanı konulmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda temel tedavi hedefi, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi geri dönüşü olmayan komplikasyonların gelişimini önlemektir. HBV'nin kendisi doğrudan sitopatik etkiye sahip olmamakla birlikte, kohort çalışmaları viral replikasyonun devam etmesinin karaciğer hasarının şiddeti ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, antiviral tedavide esas amaç, kalıcı viral supresyonun sağlanmasıdır.

Güncel kılavuzlar, HBV tedavisi için nükleoz(t)id analoglarının erken kullanımını önermektedir (7-9). Asya Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği'nin kılavuzları, antiviral tedavi için nükleoz(t)idlerin özellikle entekavir ve tenofovir disoproksil fumarat gibi güçlü, düşük dirençli birinci basamak ajanların erken kullanılmasını savunmaktadır (9). Günümüzde, oral nükleoz(t)id analogları entekavir ve tenofovir, HBV tedavisi için en sık reçete edilen anti-virallerdir (10). Tedavi edilen ve tedaviye devam eden hastaların neredeyse tamamı, monoterapinin 6. ayından sonra tespit edilemeyen plazma viremişi elde eder. Ancak, %5'ten azı anti-HBs serokonversiyonuna ulaşır ve viral rebound, ilacın kesilmesinden sonra kuraldır. Bu nedenle, nükleoz(t)id analoglarının ömür boyu devam edilmesi

gerekir (11). Bu araştırmanın amacı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde kronik hepatit B (KHB) ya da KHB'ye bağlı karaciğer sirozu tanısıyla izlenmekte olan ve tenofovir veya entekavir ile tedavi edilen hastalarda, uygulanan anti-viral tedavilerin uzun dönem virolojik, serolojik ve biyokimyasal etkinliğini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu nedeniyle tenofovir veya entekavir tedavisi başlanmış olan hastalar dahil edilmiştir. Hasta verileri, dosya kayıtları geriye dönük olarak incelenerek elde edilmiştir. İnterferon veya başka nükleoz(t)id analogları ile tedavi almış hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. KHB dışında eşlik eden kronik karaciğer hastalığı (HCV, HDV, HIV enfeksiyonları, otoimmün hepatit, metabolik karaciğer hastalıkları, alkol kullanımı) bulunmayan ve yalnızca kompanse sirozu olan hastalar da çalışma grubuna alınmıştır. Karaciğer nakli yapılmış olan, immünsüpresif tedavi kullanan, kontrol altına alınmamış diyabeti olan, gebe veya dekompanse sirozlu bireyler ile tenofovir ve entekavirin kombine verildiği hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sadece entekavir ya da tenofovir monoterapisi uygulanmış toplam 400 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Serolojik testler (HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe) Dicle Üniversitesi Moleküler Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'nda analiz edilmiştir. HBV DNA düzeyleri kantitatif PCR yöntemiyle IU/ml biriminde ölçülmüştür. ALT, AST, total bilirubin, GGT ve ALP gibi biyokimyasal parametreler Dicle Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıç, 3., 6., 9. ve 12. ay ile devamında 6 ay aralıklarla HBV DNA, ALT ve AST düzeyleri takip edilmiştir. HBsAg, Anti-HBs, HBeAg ve Anti-HBe düzeyleri başlangıç, 6. ay, 12. ay ve sonrasında yıllık olarak; ALP, GGT ve total bilirubin düzeyleri ise başlangıç, 6. ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Karaciğer biyopsileri modifiye Knodell (İshak) skora sistemi ile analiz edilerek hepatik aktivite indeksi (grade) ve fibrozis (stage) düzeyleri kaydedilmiştir.

İstatistiksel İnceleme

Hastaların verileri, tıbbi kayıtların retrospektif incelenmesiyle elde edildikten sonra Microsoft Excel yazılımına kaydedilmiştir. Sayısal veriler daha sonra SPSS 18.0 yazılımına aktarılmış ve istatistiksel analizler bu program aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde sunulmuştur. Normal dağılım göstermeyen ya da geniş varyasyona sahip olan veriler ise medyan (minimum–maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir.

Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hasta gruplarının karşılaştırılmasında dağılım özelliğine göre farklı testler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik Mann-Whitney U testi

uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında ise Student's t testi tercih edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farkların değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmada, Ocak 2009 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda entekavir veya tenofovir tedavisi almakta olan toplam 400 KHB hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedavi grupları incelendiğinde, tenofovir kullanan 234 hastanın %72,6'sı erkek ($n=170$), %27,4'ü kadın ($n=64$); entekavir kullanan 166 hastanın ise %74,1'i erkek ($n=123$), %25,9'u kadın ($n=43$) idi. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,747$). Yaş ortalamaları tenofovir grubunda $44 \pm 14,8$, entekavir grubunda $42,2 \pm 14,5$ yıl olup, yaş açısından da gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,413$).

Tedavi başlangıcında hastaların HBV DNA düzeyleri logIU/mL cinsinden sırasıyla tenofovir grubunda $5,85 \pm 1,96$, entekavir

grubunda $6,1 \pm 1,85$ olarak bulunmuştur ($p=0,167$). Başlangıç ALT düzeyleri tenofovir grubunda ortalama $144,9 \pm 111,4$ U/L (median 130), entekavir grubunda $185,1 \pm 209,1$ U/L (median 117) olup istatistiki fark yoktu ($p=0,578$). AST düzeyleri de benzer şekilde istatistiksel fark göstermemiştir (tenofovir: 75 ± 45 ; entekavir: $173,5 \pm 259$, $p=0,053$). HBeAg pozitifliği oranları da benzerdi (tenofovir %36,3; entekavir %34,7; $p=0,776$). HBsAg düzeyleri COI birimiyle tenofovir grubunda 3001 ± 1463 , entekavir grubunda 3664 ± 564 idi ($p=0,317$). Histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibroz evreleri açısından da iki grup arasında istatistiki fark yoktu (HAI: $p=0,122$; fibroz: $p=0,429$) (Tablo 1'de Tenofovir ve entekavir alan hastaların başlangıç değerleri gösterilmiştir).

Tedavi boyunca HBV DNA'nın belirlenemeyecek seviyelere gerileme oranları incelendiğinde, her iki hasta grubunda da zaman içerisinde kademeli bir artış olduğu görülmüş ve 60. ay sonunda bu oranlar tenofovir grubunda %86'ya, entekavir grubunda ise %93'e ulaşmıştır (Şekil 1).

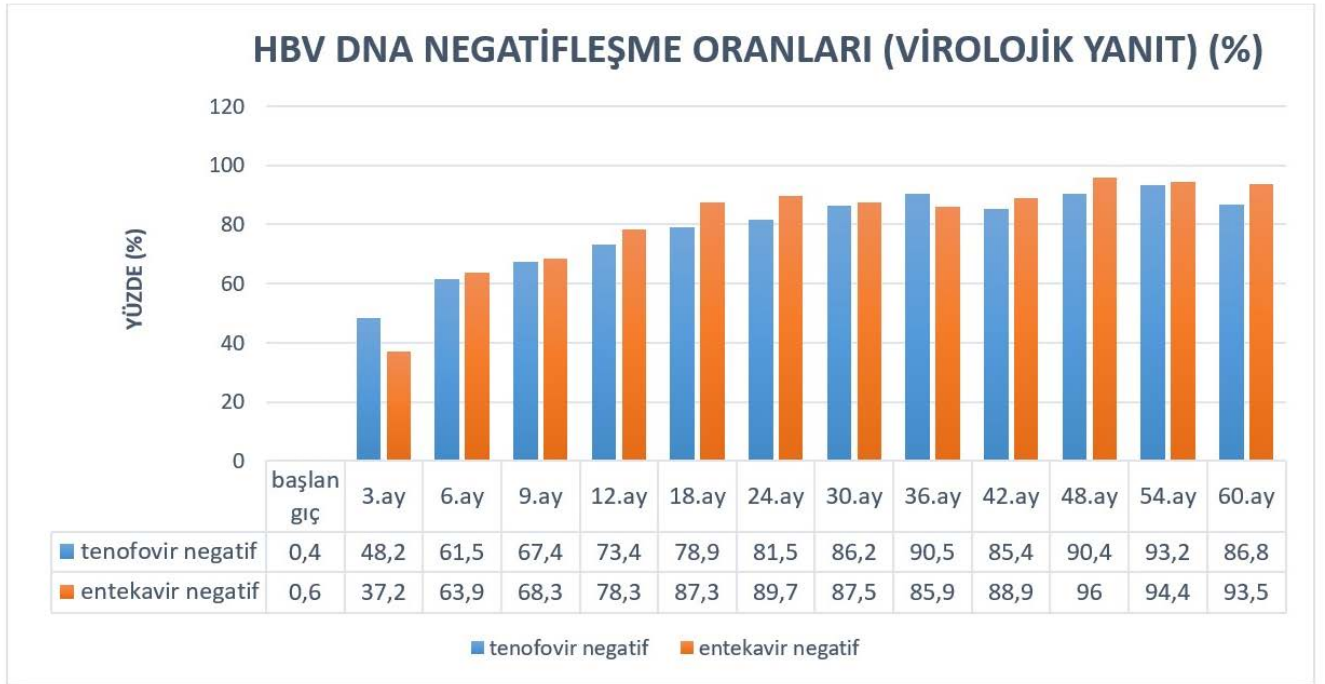
Ancak bu oranlar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. HBeAg durumuna göre HBV DNA negatifleşme oranları benzer şekilde değerlendirilmiş ve detaylı veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Tenofovir ve entekavir alan hastaların başlangıç klinik özellikleri, laboratuvar ve patoloji değerleri

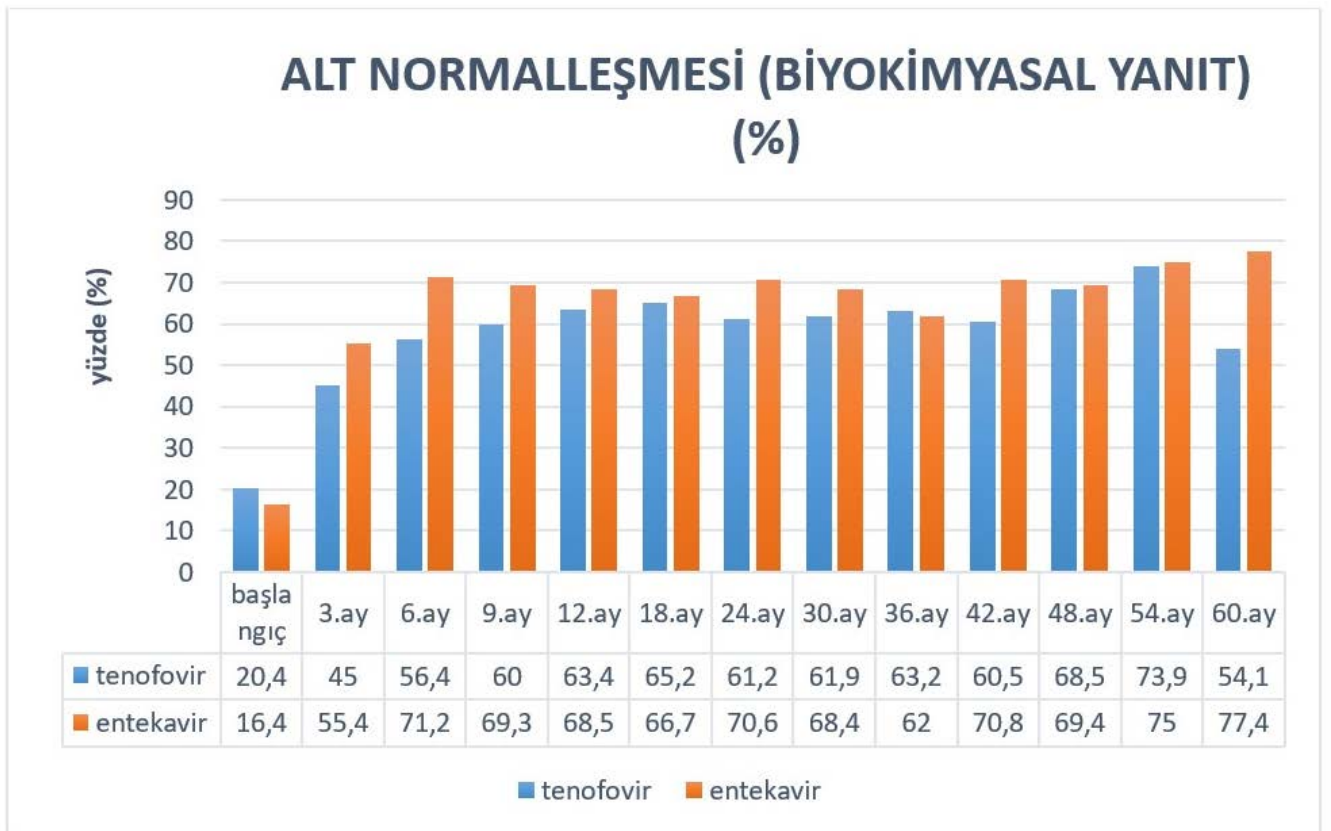
	TENOFOVİR	ENTEKAVİR	P-SKORU
Yaş ortalaması	44±14,8	42,2±14,5	0.41
Cinsiyet(E/K) (kişi sayısı)	170/64	123/43	0.74
HBeAg pozitif (n,%)	74 (%36,3)	42 (%34,7)	0.77
ALT (U/L) (min. ve max.)	144,9±111,4 16-400	185,1±209,1 65-699	0.57
HBV DNA (logIU/ML)	5,85±1,96	6,1±1,85	0.16
HBsAg (COI)	3001±1463	3664±564	0.31
HAI ortalaması (kişi sayısı)	6,6±2,3 (119)	7,2±2,4 (85)	0.12
FİBROZ ortalaması (kişi sayısı)	2,4±1,1 (119)	2,3±0,9 (85)	0.42

ALT düzeylerinin normalleşmesine göre biyokimyasal yanıt oranları karşılaştırıldığında genel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak 6. ayda (tenofovir %56, entekavir %71; $p=0,016$) ve 60. ayda (tenofovir %54, entekavir %77; $p=0,045$) entekavir lehine anlamlı farklılık gözlenmiştir (Şekil 2). HBeAg durumuna göre ALT normalizasyonu oranları Tablo 3'te ayrıntılı verilmiştir.

HBsAg düzeylerinin 5 yıllık izlemdeki ortalama değerleri iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir (Şekil 3). HBsAg kaybı, tenofovir grubunda 2 hastada (%0,8) ve entekavir grubunda 4 hastada (%2,4) gelişmiştir.



Şekil 1. Tenofovir ve entekavir alan hastaların HBV DNA negatifleşmesi (Virolojik yanıt) (%).

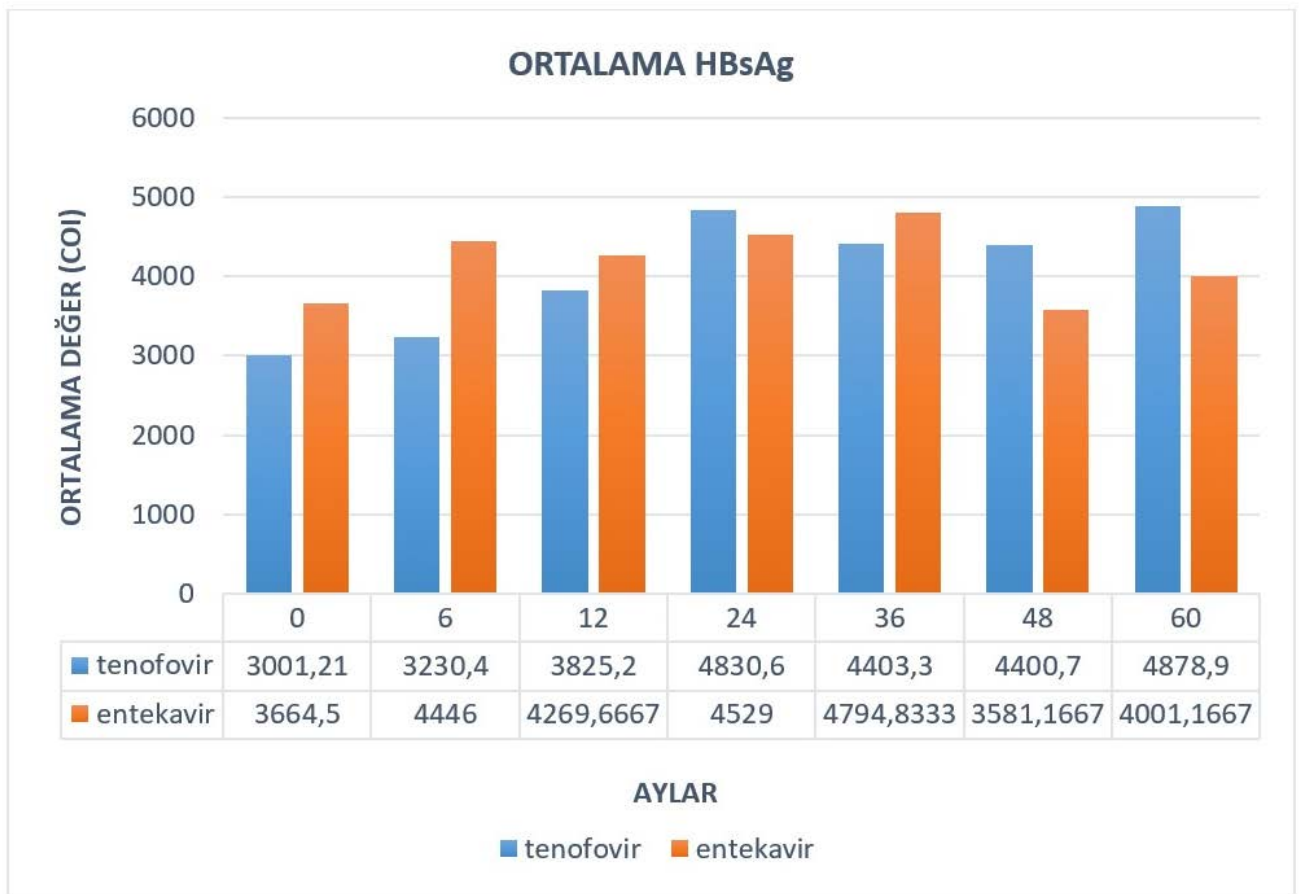


Şekil 2. Tenofovir ve entekavir alan hastaların ALT normalleşme oranları (Biyokimyasal yanıt) (%)

(ALT normal referans aralığı 0-35 U/L alınmıştır)

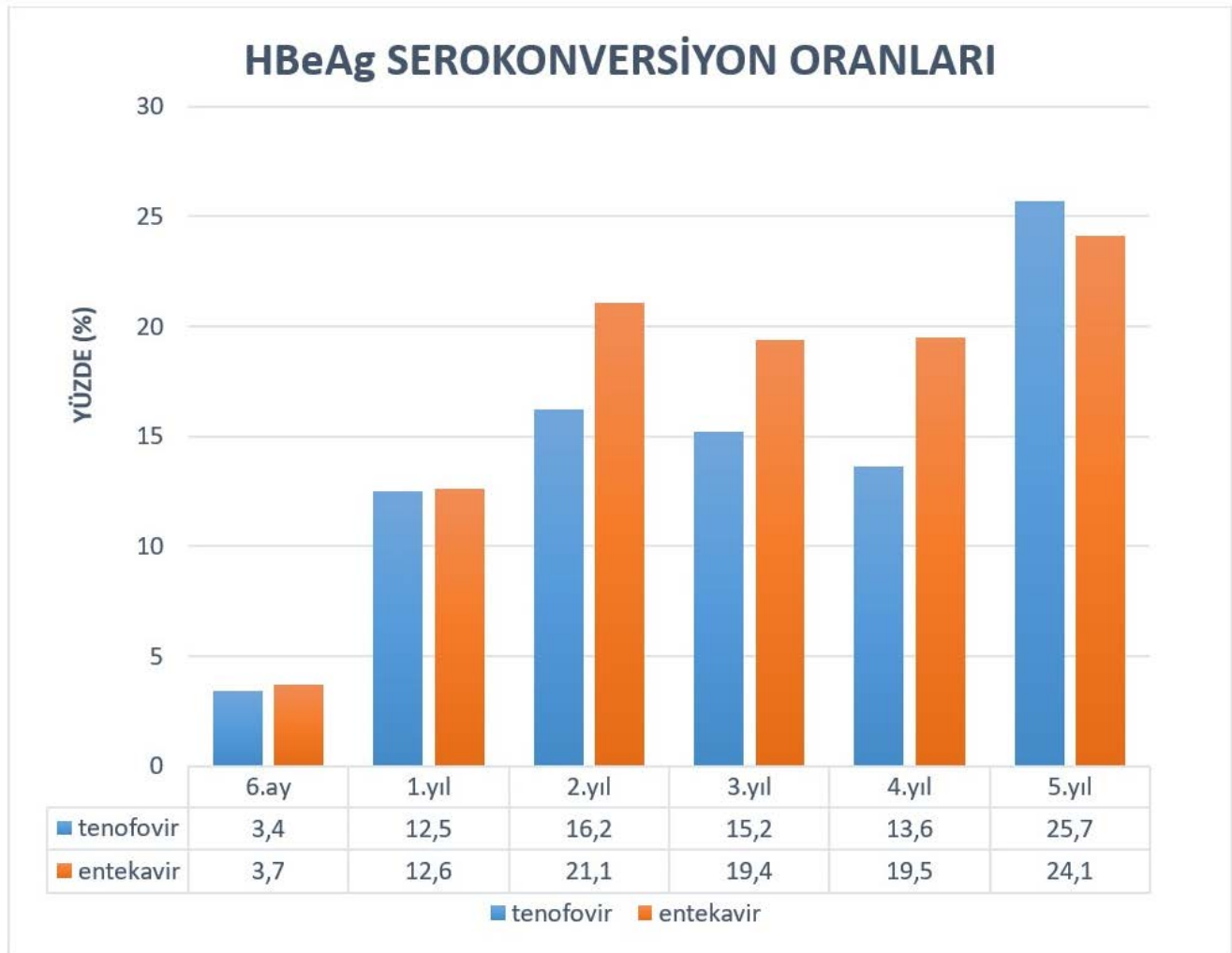
Tablo 2. Tenofovir ve entekavir alan hastaların HBeAg durumuna göre HBV DNA negatifleşme oranları

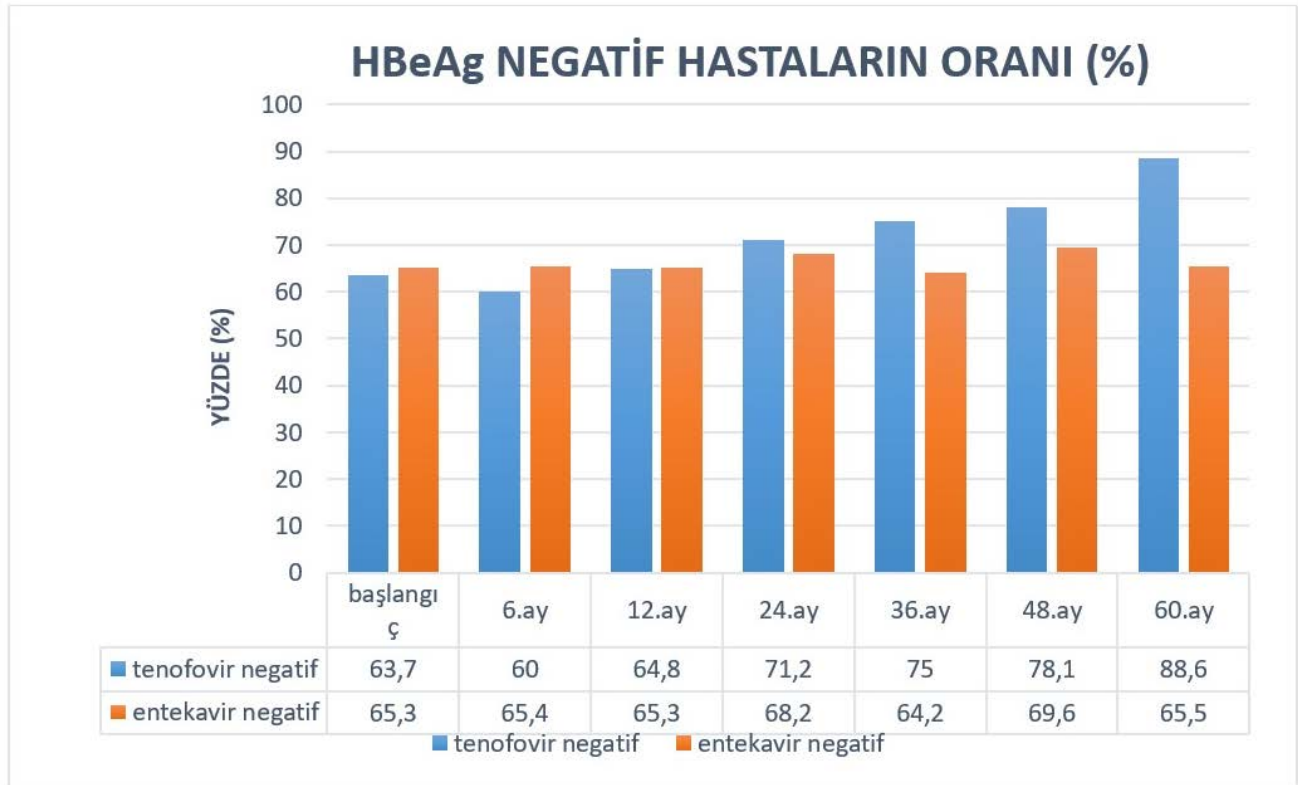
HBVDNA (-) (n,%)	HBeAg (+)			HBeAg (-)		
	Tenofovir	Entekavir	p	Tenofovir	Entekavir	p
BAŞLANGIÇ	%0 0/74	%2,4 1/42	0,18	%0,8 1/130	%0 0/79	0,43
6.AY	%35 20/56	%45 17/37	0,32	%80 65/81	%73 51/69	0,35
1.yıl	%50 25/50	%62 20/32	0,26	%84 76/90	%85 52/61	0,89
2.yıl	%62 20/32	%88 23/26	0,02	%88 70/79	%91 52/57	0,62
3.yıl	%82 19/23	%70 17/24	0,34	%92 62/67	%95 41/43	0,55
4.yıl	%81 13/16	%100 14/14	0,08	%94 52/55	%93 30/32	0,87
5.yıl	%75 3/4	%80 8/10	0,83	%90 27/30	%100 19/19	0,15

**Şekil 3.** Tenofovir ve entekavir alan hastaların ortalama HBsAg değişimi

Tablo 3. Tenofovir ve entekavir alan hastaların HBeAg durumuna göre ALT normalizasyon oranları

ALT Normaliz. (n,%)	HBeAg (+)			HBeAg (-)		
	Tenofovir	Entekavir	p	Tenofovir	Entekavir	p
Başlangıç	%17 13/74	%9 4/42	0,23	%24 31/129	%24 19/79	0,99
6.ay	%46 27/58	%70 26/37	0,02	%59 52/87	%75 52/69	0,04
1.yıl	%54 27/50	%54 18/33	0,96	%67 61/91	%75 45/60	0,29
2.yıl	%62 20/32	%61 16/26	0,94	%59 46/77	%73 42/57	0,09
3.yıl	%47 11/23	%47 11/23	1,00	%69 47/68	%69 30/43	0,94
4.yıl	%75 12/16	%64 9/14	0,52	%66 37/56	%71 23/32	0,57
5.yıl	%75 3/4	%60 6/10	0,59	%51 15/29	%89 17/19	0,007

**Şekil 4.** HBeAg serokonversiyon oranları (Serolojik yanıt) (%)



Şekil 5. HBeAg negatif olan hastaların oranı (%)

Tablo 4. Tenofovir ve entekavir alan hastaların 5 yıllık tedavi sonuçları

	Tenofovir					Entekavir				
	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl
HBV DNA Negatifleşmesi (Virolojik yanıt) (%)	73	81	90	90	86	78	89	85	96	93
ALT Normalleşmesi (Biyokimyasal yanıt) (%)	63	61	63	68	54	68	70	62	69	77
HBeAg serokonversiyonu (Serolojik yanıt) (%)	13	16	15	13	25	12	21	19	19	24
HBsAg kaybı (kişi)	0	0	0	0	2	1	1	2	0	0

HBeAg serokonversiyon oranları incelendiğinde, 5 yıllık süreçte tenofovir grubunda %25,7, entekavir grubunda ise %24,1 oranına ulaşıldığı görülmüş, iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (Şekil 4). HBeAg negatif hasta oranları ise 5. yılda tenofovir grubunda entekavirle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (%88 vs %65; p=0,035) (Şekil 5)

Ayrıca hastaların ortalama ALP, GGT ve total bilirubin düzeyleri başlangıç, 6. ay ve 12. aylarda karşılaştırıldığında, her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada 5 yıllık virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıtlar Tablo 4'te ayrıntılı şekilde sunulmuştur.

Tartışma

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu olan bireylerin yaklaşık %4-6'sında HCC, %30'unda siroz ve %23'ünde ise beş yıl

içinde dekompanse siroz geliştiği bildirilmektedir (12). Güncel bilimsel kanıtlar, HBV enfeksiyonunun tedavisinde en önemli hedefin viral replikasyonun baskılanması olduğunu ortaya koymaktadır. Zira yüksek HBV DNA düzeyleri, siroz ve HCC gelişimiyle güçlü şekilde ilişkilidir (13). Özellikle HBV DNA'nın 2000 IU/ml'nin üzerinde olması, sirotik komplikasyonlar ve HCC gelişimi için bağımsız ve güçlü bir prediktör olarak tanımlanmıştır (14). ALT düzeylerinin normalin üst sınırının bir ila iki katı arasında seyretmesi de, ALT düzeyi normal sınırdan ya da alt seviyelerde olanlara kıyasla daha yüksek oranda siroz ve HCC riskiyle ilişkilidir (15,16). Bu bilgiler ışığında kronik HBV tedavisinin temel amacı; uzun süreli viral süpresyon ve biyokimyasal yanıt sağlanarak, siroz ve HCC gibi ciddi komplikasyonların önlenmesidir.

Birçok çalışma tenofovir ve entekavirin kronik HBV'li hastalarda benzer şekilde etkili olduğunu göstermiş olsa da

(17,18), tenofovirin entekavirden üstün olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (19,20).

Tenofovir ve entekavir tedavilerinin uzun dönem sonuçları ile ilgili çalışmalara bakıldığında;

Wenyuan Song ve arkadaşlarının 2025'te 120 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada; 4, 12, 24 ve 48. haftalarda yüksek viral yüklü HBV hastalarında tenofovirin entekavire göre HBV DNA negatifleşmesi, HBeAg serokonversiyonu ve ALT normalizasyonu açısından daha etkili olduğu belirtilmiştir (21).

Lu Cao ve arkadaşlarının yaptığı 14.208 hasta içeren 14 çalışmanın bir meta-analizinde ise 24 ve 48. haftalarda tenofovir ve entekavir arasında HBV DNA negatifleşmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (22).

Woo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde, HBeAg pozitif ve negatif hastaları içeren 20 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde, HBeAg (+) tedavi-naif hastalarda entekavir ve tenofovir tedavisinin ilk yıl sonunda etkili antiviral ajanlar olduğu, HBeAg (-) tedavi-naif hastalarda ise tenofovirin daha üstün olduğu bildirilmiştir. HBV DNA'nın saptanamaz düzeye inme oranı HBeAg (+) hastalarda 48 hafta sonunda tenofovir için %88, entekavir için %61; ALT normalizasyon oranı tenofovir için %66, entekavir için %70; HBeAg serokonversiyon oranı ise tenofovir için %20, entekavir için %19 olarak saptanmıştır. HBeAg (-) hastalarda ise HBV DNA süpresyonu oranı 1.yıl sonunda tenofovir için %94, entekavir için %88; ALT normalizasyonu entekavirde %76, tenofovirde %73 olarak rapor edilmiştir (23). Yao-Chun Hsu ve arkadaşlarının yaptığı bir uluslararası kohort çalışmada HbsAg seroklirensi açısından tenofovir ve entekavir arasında anlamlı fark saptanmamıştır (24).

Bazı meta-analizlerde, tenofovirin HBV DNA negatifleşmesi konusunda daha etkin olduğu saptanmıştır. Bu meta-analizlerde entekavirin erken evrede daha iyi ALT normalizasyonu sağladığı, ancak uzun vadeli tedavide önemli bir fark olmadığı saptanmış, ayrıca tenofovir ve entekavirin benzer HBeAg serokonversiyonu sağladığı belirtilmiştir (25–27).

Bizim çalışmamızda, ilk yıl sonunda tenofovir kullanan hastalarda HBV DNA saptanamaz düzeye inme oranı %73, ALT normalizasyon oranı %63 olarak belirlenmiştir. Entekavir grubunda ise bu oranlar sırasıyla %78 ve %68 belirlenmiş, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Beş yıllık uzun dönem analizde HBV DNA negatifleşme oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamışken; ALT normalizasyon oranları bakımından 6. ayda entekavir lehine (%71 vs %56; p=0.016) ve 60. ayda yine entekavir lehine (%77 vs %54; p=0.045) anlamlı fark saptanmıştır.

HBsAg kaybı açısından çalışmamız değerlendirildiğinde; tenofovir grubunda %0,8 (2 hasta), entekavir grubunda ise %2,4 (4 hasta) oranında kayıp saptanmıştır. HBsAg kaybı ve HBeAg serokonversiyon açısından iki ilaç arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda HBeAg pozitif hastaların 5 yıllık HBV DNA süpresyon oranları karşılaştırıldığında, yalnızca 2. yılda entekavir grubunda anlamlı üstünlük bulunmuştur (%88 vs %62;

p=0.02). HBeAg negatif hastalarda ise viral süpresyon oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, HBeAg (+) hastalarda entekavirin viral baskılanma açısından daha etkili olabileceğini, HBeAg (-) olgularda ise her iki ajanın etkinliğinin benzer olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ALT normalizasyonu açısından HBeAg (+) hastalarda 6. ayda entekavir (%70 vs %46; p=0.02), 5. yılda ise tenofovir (%75 vs %60; p=0.04) lehine anlamlı fark mevcuttur. HBeAg (-) hastalarda ise 5. yılda entekavir grubunda ALT normalizasyon oranı daha yüksek saptandı (%89 vs %51; p=0.007). Genel olarak değerlendirildiğinde, entekavir tedavisinin HBeAg (+) hastalarda erken dönemde daha etkili olduğu, geç dönemde ise etkinliğin benzer hale geldiği; HBeAg (-) hastalarda ise geç dönemde entekavirin biyokimyasal yanıt açısından daha avantajlı olduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın retrospektif tasarımı ve bazı hastaların takip sürelerinde düzensizlikler olması nedeniyle veri kayıpları yaşanması, çalışmanın önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak, elde edilen veriler; tenofovir ve entekavirin kronik hepatit B tedavisinde benzer düzeyde virolojik ve serolojik etkinlik sağladığını göstermektedir. Ancak, özellikle tedavinin erken döneminde HBeAg pozitif hastalar ile uzun dönem izlemde HBeAg negatif bireyler gibi bazı alt gruplarda, entekavirin biyokimyasal yanıt açısından daha üstün sonuçlar verebildiği gözlemlenmiştir.

Etik onam: 2020 yılı öncesi tıpta uzmanlık tezlerinde retrospektif çalışmalarda etik kurul onay şartı olmadığından etik kurul onayı alınmamıştır. (uzmanlık tez tarihi: 2016; ulusal tez numarası: 440071)

Yazar Katkıları:

Konsept: S.T..

Literatür Tarama: S.T.

Tasarım: S.T., M.K.

Veri toplama: S.T.

Analiz ve yorum: S.T., M.K.

Makale yazımı: S.T.

Eleştirel incelenmesi: M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct;8(10):879-907.
2. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: WHO; 2024.
3. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486-1500.
4. Jeng W.-J., Papatheodoridis G.V., Lok A.S.F. Hepatitis B. *Lancet*. 2023;401:1039–1052.
5. Tozun N, Özdoğan OC, Cakaloglu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca US, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology*, Volume 52, Supplement S1, 697A, 2010.
6. Topçu AW, Söyletir D; Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi: 3. baskı, İstanbul: Hepatit virusları:2008:147.2:1882-1901.
7. Abdelhamed W, El-Kassas M. Hepatitis B virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma: there is still much work to do. *Liver*

- Res. 2024;8:83e90.
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@ easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2023;79: 461e491.
 9. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int.* 2014 Oct;8(4):453-71.
 10. Soriano V, Barreiro P, Cachay E, Kottlil S, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C. Advances in hepatitis B therapeutics. *Ther Adv Infect Dis.* 2020 Oct 15;7:2049936120965027.
 11. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New Approaches to Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):55-69.
 12. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology.* 1995 Jan;21(1):77-82.
 13. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009 May;49(5 Suppl):S72-84.
 14. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006 Jan 4;295(1):65-73.
 15. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut.* 2005 Nov;54(11):1610-4.
 16. Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B- new goals, new treatment. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2488-2491.
 17. Sriprayoon T, Mahidol C, Ungtrakul T, Chun-On P, Soonklang K, Pongpun W, et al. Efficacy and safety of entecavir versus tenofovir treatment in chronic Hepatitis-B patients: A randomized controlled trial. *Hepatol Res.* 2017;47(3):E161-E168.
 18. Jeong S, Shin HP, Kim HI. Real-World Single-Center Comparison of the Safety and Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis-B. *Intervirology.* 2022;65(2):94-103.
 19. Ma X, Liu S, Wang M, Wang Y, Du S, Xin Y, et al. Tenofovir Alafenamide Fumarate, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir: Which is the Most Effective Drug for Chronic Hepatitis-B? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(3):335-344.
 20. Yang S, Ma X, Cai C, Wang H, Xiao F, Yu C. Tenofovir Disoproxil Fumarate Is Superior to Entecavir in Reducing Hepatitis-B Surface Antigen for Chronic Hepatitis-B in China: 2-Year Comprehensive Comparative Result of a Matched Comparative Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:637126.
 21. Song W, Bao J. Tenofovir disoproxil fumarate: safe and effective option for managing high-viral-load chronic hepatitis B. *Am J Transl Res.* 2025 Apr 15;17(4):3228-3234.
 22. Cao L, Li L, Yang L, Zhou N, Zhang Y. Efficacy and safety of tenofovir and entecavir in patients with chronic hepatitis B-related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025 Jan 20;16:1507117.
 23. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DK, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1218-29.
 24. Hsu YC, Jun DW, Peng CY, Yeh ML, Trinh H, Wong GL, et al. Effectiveness of entecavir vs tenofovir disoproxil fumarate for functional cure of chronic hepatitis B in an international cohort. *Hepatol Int.* 2022 Dec;16(6):1297-1307.
 25. Chen M, Wang H, Zheng Q, Zheng X, Fan J, Ding Y, et al. Comparative efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0224773.
 26. Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al. Comparison of efficacy and safety of Tenofovir and Entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and Meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e98865.
 27. Con D, Goodwin T, Majeed A, Roberts S, Kemp W. Comparison of 48-week efficacy of tenofovir vs entecavir for patients with chronic hepatitis B: a network meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2021;28:40-50.