T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İSTANBUL İLİ
FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA KARACİĞER BİYOPSİSİ İLE BİYOMARKERLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. İSMAİL ENGİN

TEZ DANIŞMANLARI
DOÇ. DR. HAYRİYE ESRA ATAOĞLU
UZM. DR. ALİ ERKAN DUMAN

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık hayatına adım atacağım yeni bir başlangıcın mutluluğunu ve heyecanını yaşamaktayım; bu heyecan ve mutlulukta emeği geçen;

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim hayatım boyunca hiçbir zaman desteğinin esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden daima yararlandığım, hekimliği ve insani değerleri ile kendime örnek edindiğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. H.Esra Ataoğlu'na;

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşarak yolumuzu aydınlatan değerli hocam Uzm. Dr. Fuat Şar'a;

Çalışma fırsatı bulduğum kısa sürede bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mustafa Yenigün'e;

Dahiliye Kliniğinin değerli uzmanlarıDr. Mehmet Yamak, Dr. Burcu Hacıoğlu, Dr. Hamide Pişkinpaşa, Dr. Aynur Kabanlı, Dr. Süleyman Ahbab, ve çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim Uzm. Dr. Ali Erkan Duman'a

Bu zorlu süreçte her zaman bana destek olan canım aileme ,

Sabrı ve fedakarlığı ile her zaman yanımda olan, geçirdiğim zorlu ve yorucu günlerin mutlu geçmesini sağlayan, ömrümün sonuna dek en büyük destekçim olacak değerli eşim YILDIZ AKBAL ENGİN'e;

En içten duygularımla teşekkür ediyorum.

Dr. İsmail Engin

TEŞEKKÜR **2**

İÇİNDEKİLER **3**

KISALTMALAR **5**

ÖZET **6**

1. GİRİŞ **7**

2. GENEL BİLGİLER **8**

2.1. Hepatit B virüsü 8

2.1.1. Tarihçe 8

2.1.1. Virüsün Yapısı 8

2.1.3. Genomun Yapısı 8

2.1.4. Virüsün Replikasyonu 10

2.1.5. HBV Genotipleri ve Bulaş Yolları 11

2.1.6. HBV Mutantları 12

2.2. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi 12

2.3. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik 14

2.3.1. Kronik HBV Enfeksiyonu Doğal Seyri 17

2.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Patogenez 18

2.3.3. Kronik HBV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular ve Tanı 19

2.4. Kronik Hepatit B Tedavi Seçenekleri 22

2.5. Karaciğer Biyopsisi 24

2.5. Kronik Hepatitlerde Skorlama 25

3. MATERYAL METOD **27**

3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri 28

3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri 28

3.3. İstatistiksel Metod 28

4. BULGULAR **30**

5. TARTIŞMA **39**

6. SONUÇLAR **42**

KAYNAKLAR **44**

KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
AFP	Alfa Fetoprotein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HAI	Histolojik Aktivite İndeksi
HBc Ag	Hepatit B cor Antigen
HBe Ag	Hepatit B early Antigen
HBs Ag	Hepatit B surface Antigen
HBV	Hepatit B Virusu
HBV DNA	Hepatit B Virusu DNA'sı
HCV	Hepatit C Virusu
HSK	Hepatosellüler Kanser
KHB	Kronik Hepatit B
KHBV	Kronik Hepatit V Virusu
KHC	Kronik Hepatit C
KHCV	Kronik Hepatit C Virusu

ÖZET

Kronik Hepatit B enfeksiyonu ülkemizde kronik hepatitin en sık nedeni olduğu bilinmektedir. Kronik HBV infeksiyonu olan hastaların bir kısmında ilerleyici hastalık görülmekte ve son dönem karaciğer yetmezliği ortaya çıkmaktadır.HBV enfeksiyonu tanısında genellikle ilk olarak HBV serolojik göstergeler ve transaminaz düzeylerinin belirlenmesi ile işe başlanır.Karaciğer biyopsisi; tedavi kararının verilmesi, prognoz,komplikasyonlar,hastalığın derecesini belirlemede elimizdeki en önemli tetkiktir.Ancak karaciğer biyopsisi invazif, maliyetli ve konu ile ilgilenen uzman bir patolog görüşü gerektiren zahmetli bir işlemdir.

Bu çalışmada,kronik hepatit B'li hastalarda biyomarkerlar ile karaciğer histolojisi arasındaki ilişkiyi belirleyerek bu ilişkinin hastalığın klinik seyrinin ve prognozunun tayininde önemi olup olmadığını amaçlandı.Bu amaçla HBV DNA,HBeAg,AST, ALT ,AFP düzeyleri ile karaciğer histolojisi arasındaki ilişki araştırıldı.Çalışmamızda 283 hastanın dosyası incelendi.HBeAg negatif grupta HAİ skor 6 ve üzeri olanların 1-5 arası olanlara göre, fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların 0-1 olanlara göre yaş ortalaması yüksekti (sıraıyla $p<0,001$ $p=0,001$).HBeAg pozitif grupta HAİ ve Fibrozis skor gruplarında yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,060$ $p=1,000$).

HBeAg negatif grupta HAİ skor 6 ve üzeri olanların 1-5 arası olanlara göre, Fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların 0-1 olanlara göre ALT ortalaması yüksek tespit edildi. HBeAg pozitif grupta bu ilişki saptanmadıHBeAg negatif grupta erkek cinsiyette fibrozis skoru ortalaması kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,037$). HBeAg negatif grupta HBV DNA HAİ skor ve Fibrozis skor ile pozitif yönde,HBeAg Pozitif grupta Fibrozis skor HBV DNA ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi ($p=0,013$). HBeAgpozitif grupta HAİ skor ile HBV DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,370$).

1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli nedeni olup ciddi bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık 2 milyara yakın insanın hepatit B virüsü ile karşılaştığı serolojik bulgulardan anlaşılmaktadır. Kronik HBV taşıyıcılarının sayısı günümüzde 350 milyonu geçmiş olup her yıl tahminen 50000 ile 1.2 milyon arasında insan HBV infeksiyonundan ölmektedir.(1-3)

HBV enfeksiyonun klinik seyri akut veya kronik hastalıkta farklılık gösterebilir. Akut hepatitte subklinik, anikterik-ikterik hepatitten fulminana kadar ilerleyen klinik tablolar gelişirken, %5-10 oranında kronikleşme görülür. Kronik hepatitte ise asemptomatik bir taşıyıcıdan kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinoma (HSK)'ya kadar ilerleyen klinik seyir izlenebilmektedir. HSK tüm dünyadaki kanserler arasında 5. sırada yer alır ve her yıl yarım milyon yeni olgu tespit edilmektedir.(4)

Kronik hepatit B tanısından genellikle bireyin serumunda Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) saptanmasıyla şüphe edilir ve serumda HBV‑DNA, transaminazlar ölçülerek tanıdoğrulanır. Kronik hepatit B'li hastaların bir kısmında aynı zamanda yüksek oranda viral replikasyonu gösteren HBeAg de bulunur. Kimi hastalarda aktif karaciğer hastalığıile serumda HbsAg ve yüksek oranda HBV-DNA bulunurken HBeAg saptanamaz. Bu hastalar genellikle HBeAg oluşturmayan ancak etkin bir şekilde replike olan mutant ve patojenik bir HBV barındırmaktadırlar. Kronik hepatit B (KHB) hastalarında tedavi kararı genellikle serum HBV-DNA, alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyon derecesine ve fibrozisin evrelemesine göre verilmektedir.(5-7)

Günümüzdeki klinik uygulamalara göre ilerleyici kronik karaciğer hastalığı tanısı ve tedavisi için karaciğer biyopsisi gereklidir. Karaciğer biyopsisi hastalığın histolojik aktivitesi ve fibrozis evresi hakkında önemli bilgiler vermekte, hastalığın seyri ve tedavi sonucları hakkında önceden tahmin yapabilmemizi sağlamaktadır.(8, 9)

Bu çalışmada amacımız kliniğimizde takip edilen kronik hepatit B'li hastalarda biyomarkerlar ile karaciğer histolojisi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virusu

2.1.1.Tarihçe

HBV, uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti, MS-2 hepatiti ve viral hepatit B diye isimlendirilen enfeksiyon hastalığı etkenidir. Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, hipokrat epidemik (enfeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virusuna bağlı olduğu halde, HBV'nin epidemik bulaşı; kan, kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır(10)

Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özürlü çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır. Blumberg ve arkadaşlarının 1963 yılında Avustralyalı bir yerlinin serumunda günümüzde HBsAg olarak bilinen Avustralya antijenini (Au antijeni) saptamasıyla virus hepatitleri tarihinde yeni bir dönem başlamıştır. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin elektron mikroskobik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş. Sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır(11)

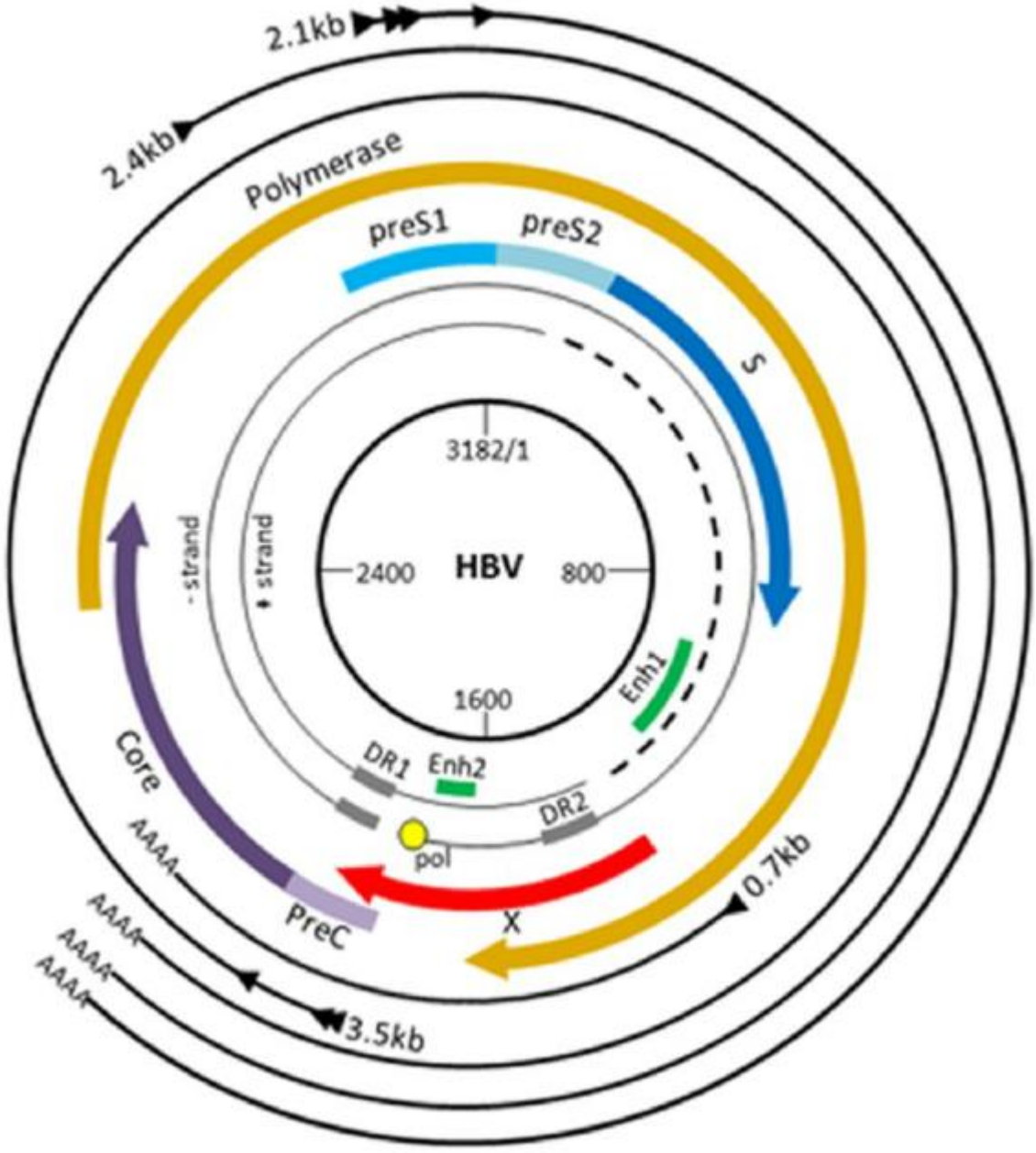
2.1.2. Virüsün Yapısı

HBV, kısmi çift sarmallı, 3,2 kb uzunluğunda, sirküler DNA genomu içeren zarflı bir virustur. DNA virusu olmasına rağmen replikasyonunu reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile RNA üzerinden yapar. Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan virus, sadece şempanze ve insanları enfekte eder. 42 nm çapında, sferik biçimde, zarflı bir virus olup, karaciğerde replike olur. Aynı replikasyon stratejisini kullanan bazı bitki virusları badnaviruslar ve caulimovurislere, hepadnaviruslarla birlikte pararetroviruslar ismi verilmektedir. RNA virusu olan retroviruslar ise ortoretroviruslar olarak adlandırılmaktadır(12-15)

2.1.3. Genomun Yapısı

Sirküler yapıda olup, kısmen çift sarmallı bir DNA taşır.(12)Negatif polariteli iplikçik, tam halka oluşturur. Pozitif polariteli iplikçik ise daha kısa ve değişken özelliktedir. Negatif iplikçiğin ucunda kovalen bağlanmış viral polimeraz ve pozitif ipçiğin ucunda ise RNA bulunur.(16) Virüste revers transkriptaz aktivitesine sahip bir DNA polimeraz mevcuttur. DNA genomu uzun sarmalı üzerinde S, C, X ve P kısaltmaları ile tariflenen, protein kodlayan nükleik asit dizisi tanımlanmıştır.(17) Genomda bulunan S geni; yüzey proteinlerini, C geni; 4 HBcAg ve HBeAg proteinlerini, P geni; DNA polimeraz ve revers transkriptaz aktivitesine sahip viral polimeraz enzimini, X geni; X proteinini kodlar.(18)

Şekil 1. HBV Genomik Organizasyonu ve Sentezlenen RNA'lar(19)



2.1.4. Virüsün Replikasyonu

HBV en küçük genomik yapıya sahip olmasına rağmen kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virustur.(12)HBV'nin plazma yarı ömrü 24 saattir. Hepatositlerde ve lenfositlerde replike olur.(20)

HBV replikasyonu kısaca şu basamakları içerir.

1.Viral bağlanma ve hepatosite giriş

2.Hepatosit stoplazmasında zarf ve kapsidin ayrılması

3.Hepatosit nükleusun da cccDNA' nın sentezi

4.Viral DNA sentezi için gerekli olan genomik ve pregenomik RNA sentezi; viral transkriptlerin oluşturulması

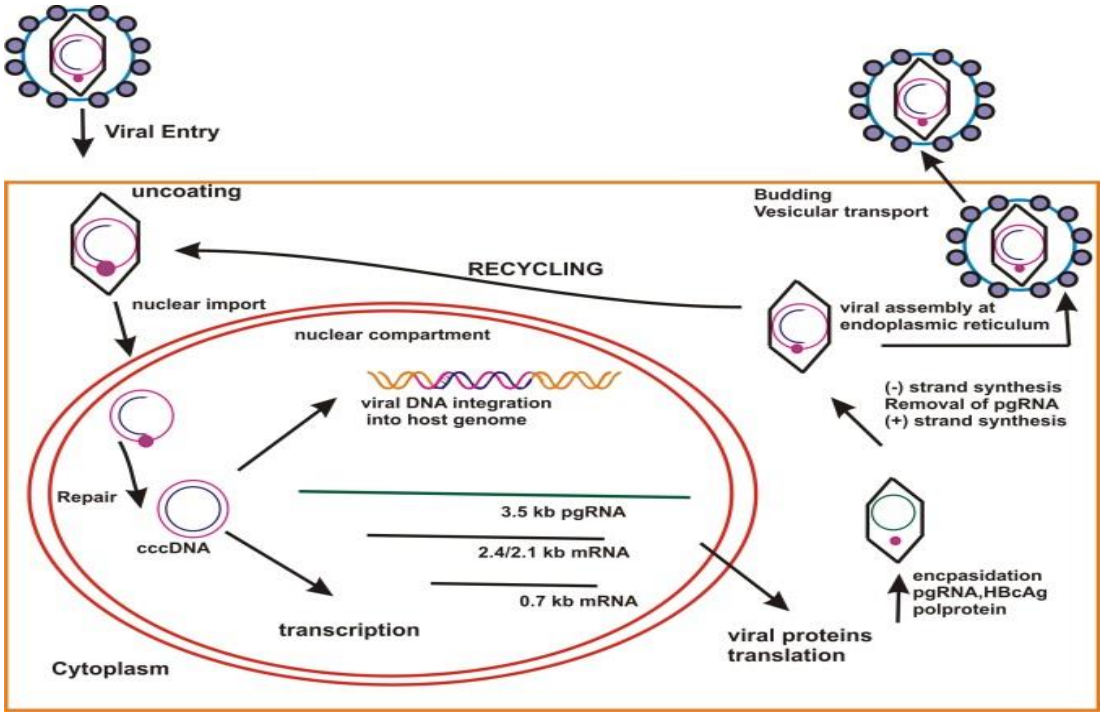
5.Viral trasnkriptlerin translokasyonnu

6.Viral korların oluşturulması ve genomik RNA ' ların paketlenmesi

7.Reverse transkriptase ile DNA zincirlerinin oluşturulması

8.Viral korların zarfla çevrelenerek hücre dışına transportu veya viral korların nükleusa geri taşınması(12)

Şekil 2. HBV 'nin Replikasyon Aşamaları (21)



2.1.5. HBV Genotipleri ve Bulaş Yolları

Farklı coğrafik bölgelere göre hepatit B ‘nin bulaşma şekli değişiklik gösterir.Ancak genellikle bulaşma infekte kan ve vücut sıvıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yenidoğana perinatal-vertikal bulaş ve infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temasla horizontal geçiş şeklinde olmaktadır.(22)Bugün dünya da 400-500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır. Kronik ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan kişilerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada rol oynar. Enfeksiyonun bulaşmasında mevsim ve yaş risk faktörü değildir. Fekal-oral bulaş yoktur. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış mukozoya temas etmesiyle olabilir. Virus geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar.(23)

Perinatal bulaş; anneden bebeğe geçiş uterus içerisinde transplasental doğum sırasında bebek doğum kanalından geçerken kan ve sekresyonların yutulmasıyla doğumda veya doğumdan sonra olabilmektedir.Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğe bulaştırma olasılığı %40-50’dir. Bu oran HBe Ag pozitif annede daha yüksektir.(24)

Horizontal geçiş; çocuklar cilt, mukozal membranlar veya başka çocuklarla yakın temas sonrasında minör yaralanmalarla doku bütünlüğünün bozulması durumunda horizontal olorak hepatit B’yi sonradan kazanabilirler. İlave olarak HBV insan vücudu dışında ve dış ortamda uzun süre canlı kalabilir. HBV ‘nün horizontal bulaşı ev halkının ortak kullandığı kontamine havlu, diş fırçası, jilet, tıraş makinesi, banyo malzemeleri gibi aletlerle ve hatta oyuncaklarla bile mümkün olabilmektedir.(22)

Transfüzyon ile geçiş; ELISA gibi duyarlı bir testle kan ve kan ürünlerinde HBsAg taranmaya ve kan teminin de ücretli veya gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanması, donörlerde rutin HBsAg taranmasıyla hepatit B insidansı önemli ölçüde azalmıştır.(25)

Cinsel yolla bulaş; HBsAg pozitif kişiyle, korunmasız cinsel temas ile olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen bulaş şeklidir.(26)Amerika’da yetişkinler arasında yeni HBV enfeksiyonunun anal yolla bulaşma oranının yaklaşık %39 ve HBV enfeksiyonu bulaşanlar arasında cinsel tercihi erkek-erkeğe seks olanların yaklaşık %24 oranında olduğu tespit edilmiştir.(4)

Paranteral (perkütan) yolla bulaş;genellikle iv ilaç kullananlarda görülmektedir. Dünya’ da her yıl 8-16 milyon kişide kontamine iğnelerle HBV enfeksiyonu gelişmektedir.(27)

Nozokomiyal bulaş; hastane ortamında bulaş genellikle kan yolu ile olmaktadır.Bulaşma daha çok hastadan hastaya veya hastadan sağlık çalışanına kontamine tıbbi aletler, iğne ile olmaktadır.(22)

2.1.6. HBV Mutantları

Kısmen çift sarmallı bir DNA virusu olan HBV, yaşam siklusu sırasında pregenomik RNA'dan revers transkripsyonla DNA'ya dönüşür. Her ne kadar hızlı replikasyon yeteneğine sahip bir virus olarak bilinse de; reverse transkriptaz enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeni ile, bulaşmada nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar meydana gelmekte ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyonel değişimler ortaya çıkmaktadır. Klinik seyir, tedavi ve korunma açısından önemli sorunlar yaratan bu duruma tahmin edilenden daha sık rastlanır. Enfekte bireylerde her yıl HBV'nin tek bir lokusünde 1,4-3,3x10^{-5}mutasyon olabileceği hesaplanmıştır. Genom üzerinde S, preC/C, X, P promotor ve enhancer de ortaya çıkan mutasyonlar; tek bir nokta mutasyon, bir veya daha fazla sayıda nükleotidin silinmesi ve nükleotid sekanslarının yeniden düzenlenmesi şeklindedir.

Aktif bağışık cevap varlığına rağmen, virusta meydana gelen genetik değişiklikler mutant suşun hayatiyetini devam ettirmesine olanak sağlar.

HBsAg ve Anti HBs'nin birlikte pozitif olduğu vakalarda pre S1 veya pre S2 mutantları sıktır. S bölgesindeki mutasyonlar bazı atipik profillere yol açar. Bunlar DNA pozitifliği, HBsAg pozitifliği, HBsAg ve AntiHBs pozitifliği şeklinde görülebilir.(28)

Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon, HbeAg'nin üretilememesi ile karekterize olan stop kodon oluşumudur. Normalde prekor bölgesinde stop kodon bulunmaz ve HBeAg üretilemez. Ancak HbcAg'nin üretimi devam eder. HBeAg sentezleyemeyen mutant suş, muhtemelen konağın sitotoksik cevabından kaçarak hayatiyetini sürdürür ve dominanat hale geçer.(29)

Kor promoter/ enhancer II alanındaki mutasyon, delesyon ve insersiyonlar sonucu HBeAg sentezi iptal olurken kor ve pol proteinlerinin üretimi artmakta ve sonuçta viral partiküller daha fazla oluşmaktadır.(30-32)

HBx mutantları, antiHBc negatif yüksek düzeyde viremik hepatitliler, renal diyalize giren bireyler ve çok kan transfüzyonu yapılan hastalarda da gösterilmiştir.(33, 34)

2.2. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

Tüm dünyada hepatitit B virüs (HBV) enfeksiyonunun serolojik olarak gösterildiği 2 milyardan fazla kişi vardır. Bunların 400 milyonu kronik hepatitit B (KHB) taşıyıcısıdır. Her

yıl 1.2 milyon kişi siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) gibi kronik karaciğer hastalığından ölmektedir.(22)HBV küresel bir sağlık sorunu olup uygulanan aşı programları ile akut hepatit B insidansı azalmaktadır.

HBV enfeksiyonun klinik seyri akut veya kronik hastalıkta farklılık gösterebilir. Akut hepatitte subklinik, anikterik-ikterik hepatitten fulminana kadar ilerleyen klinik tablolar gelişirken, %5-10 oranında kronikleşme görülür. Kronik hepatitte ise asemptomatik bir taşıyıcıdan kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinoma (HSK)'ya kadar ilerleyen klinik seyir izlenebilmektedir. HSK tüm dünyadaki kanserler arasında 5. sırada yer alır ve her yıl yarım milyon yeni olgu tespit edilmektedir.(4)

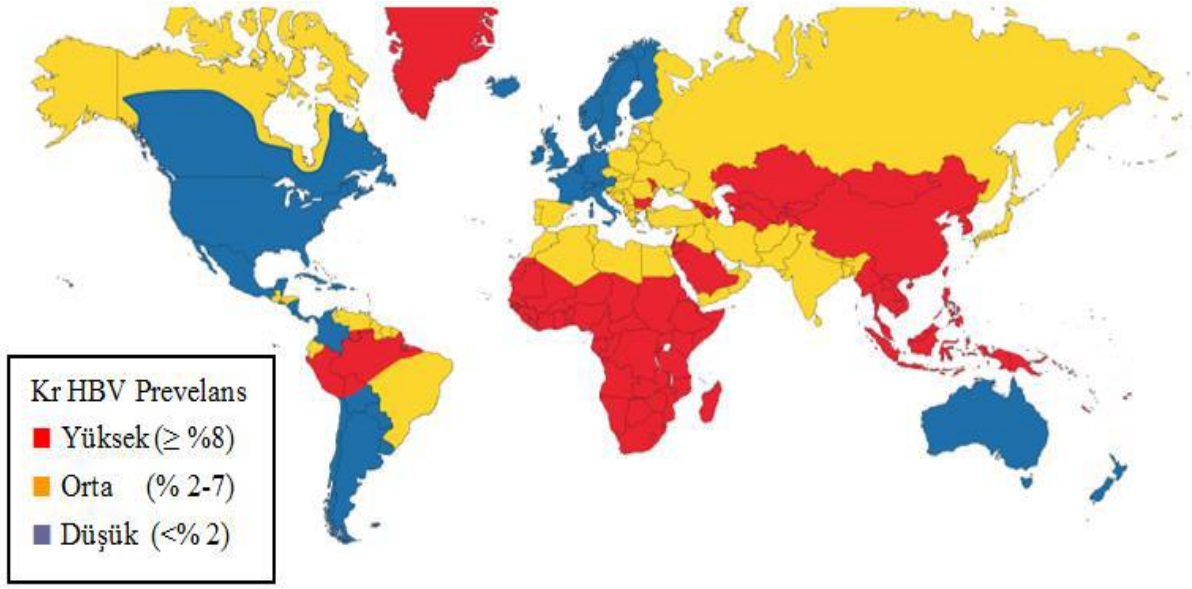
HBV enfeksiyonun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma yolu dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. Buna göre dünya HBsAg ve AntiHBs pozitiflik oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

1- Düşük endemik bölgeler: Toplumda HBsAg pozitifliği %2'nin altında olan Amerika Birleşik Devletleri, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Genellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyon özellikle erişkin çağda kazanılmaktadır.

2- Orta endemik bölgeler: Türkiye'nin dâhil olduğu Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin bulunduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasında değişmektedir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ve horizontaldir.

3- Yüksek endemik bölgeler: HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50'nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV'nin bulaşması çoğunlukla perinatal ve horizontal yolla olmaktadır.(4)

Şekil 3. Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı(35)



Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, ELİSA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3,9-12,5 olarak belirlenmiştir.HBV sıklığı yönünden Türkiye orta endemik bir bölgededir.Güneydoğu Anadolu bölgesinden özellikle Diyarbakır'dan %10'un üzerinde değerler bildirilmektedir. Bu sonuçlar orta bölgede endemik bir ülkede olduğumuzu ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir.(36)

Türkiye'de 1999-2009 yılları arasında yayınlanmış olan HBsAg prevelansı ile ilgili toplam 129 calışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucu Türkiye'de toplumda HbsAg prevalansı%4,5 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 3.3 milyon kronik HBV'li kişi olduğu tahmin edilmiştir. Bölgelere göre bu oran batı bolgelerinde %3,4, İc Anadolu'da %4,8 ve Doğu ve Guneydoğu'da %6,7 olarak hesaplanmıştır.(37)

2.3. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok, konak immun yanıtının rolü vardır. Hepatit B virusunun inkubasyonu alınan virus miktarına ve kişinin immunite durumuna bağlı olarak virus ile karşılaşmayı izleyen 45-180 gun arasındadır.(38)

Akut viral hepatit B'nin klinik seyri inkübasyon dönemi ile başlar. 30-180 gün, ortalama 4-28 haftadır. Hepatitin ortaya çıkması, serumda HBs Ag'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonradır. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir gösterir. Hastalık çocuklar ve gençlerde yetişkinlere göre daha

hafifve asemptomatik seyreder. Akut hepatitin başlangıç semptomları spesifik değildir. Semptomatik hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. HBV'unu almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Halsizlik, yorgunluk tipik semptomlar olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder. Preikterik dönemden önceki bu semptomlar genelde 3-10 gün sürer. Bu dönemde iştahsızlıkla beraber yemeklerden tiksinti, bulantı vardır. Bu dönemden sonra ikterik dönem başlar, sarılık ve koyu renkli idrar çıkışı olur. Semptomlar ilerler, aynı kalır veya hızlıca düzelebilir. Hafif kaşıntı olabilir. İdrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir. Sarılığın süresi 1-3 hafta sürebilir.(39)

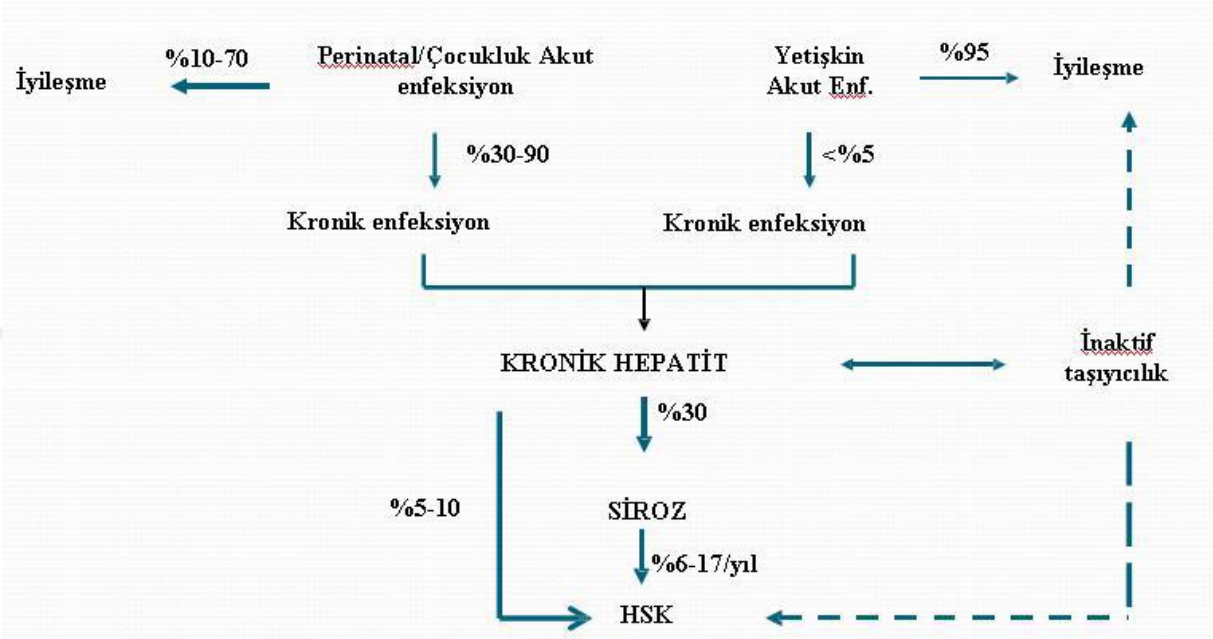
Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetinin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), lenfadenopati (%5) ve splenomegali (%5) saptanabilir. Vaskülit, immünkompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, eritema nodozum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomeni yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanılabilir. Akut HBV infeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu tam olarak iyileşme gösterir.(40, 41)

Akut hepatit B enfeksiyonu seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatitdir. Patogenezinde konağın immünitesi ve precore/core promoter mutasyonlar gibi virüse bağlı pek çok faktörler etkili olmaktadır. Eşlik eden HCV veya HDV enfeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığı artmaktadır. Nadir görülen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flaping tremor, serum transaminaz düzeyinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligoüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir.(42, 43)

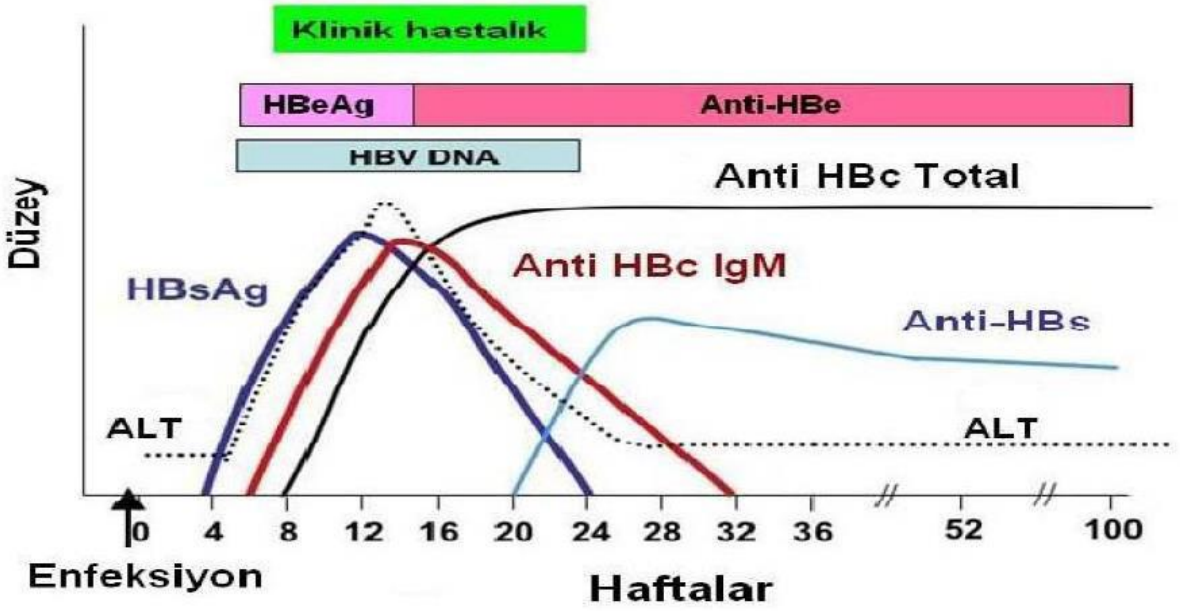
Akut hepatit B enfeksiyonunda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), inkubasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV core antijenine karşı oluşan antikorların (anti-HBc) kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken enfeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virüsün akut enfeksiyonda mililitredeki miktarı 10^{10} viriyon civarında olup oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanır. Bu dönemde hem vertikal hem de horizontal bulaş olasılığı çok yüksek orandadır. Enfeksiyonun klirensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti-HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Viral antijenlerin kaybı ve anti-HBs antikorların görülmesinden sonra dahi kanda düşük düzeyde HBV DNA yıllar boyu saptanabilir. Bu DNA'nın bütün viriyonları ya da

bütün HBV genomu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu enfeksiyon ile sonlanmamıştır.(44)

Şekil 4. Akut HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri



Şekil 5. Akut HBV Enfeksiyonunda Tanısal Göstergeler



2.3.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonun Doğal Seyri

Akut enfeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda HBV'nin bulaşması çoğunlukla perinatal ve horizontal yolla olmaktadır. Yenidoğan ve infant doneminde enfeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. Düşük endemik alanlarda enfeksiyon primer olarak adölesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV enfeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV enfeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder.(45)

Kronik HBV'nin (KHB) ilk evresi hepatitis B e antijenin (HBeAg) pozitif olduğu, yüksek oranda virus replikasyonunun görüldüğü, karaciğerde hasarın minimal olduğu immünotoleran fazdır. Bu fazı, virüs replikasyonununazaldığı ancak histolojik hasarın görülebildiği immünklirens (temizlenme) evresi izler. Bu evrenin sonunda genellikle HbeAg kaybolur ve serumda anti-HBe pozitifleşir (serokonversiyon). Bundan sonra hasta HbeAgnegatif KHB fazına girer. Bu dönem de virüs replikasyonu minimaldir veya tespit edilebilir sınırların altındadır. Bu inaktif taşıyıcı evrenin seyri kişiden kişiye farklılık gösterir ancak genellikle ömür boyu sürer ve nadiren HBsAg seroklirensi ile sonlanabilir. Bu dönemde hastalık klinik olarak belirgin veya silik olabilecek aktivasyonlar gösterebilir ve bu aktivasyon dönemleri ve süregelen düşük seviyede ki yıllardır süren virüs replikasyonu ilerleyici karaciğer hasarına, karaciğer sirozuna ve HCC'ye neden olabilir.(46)

İmmuntolerans Fazı: Bu dönemde hastalar genelde asemptomatiktir. Doğumda ve erken çocuklukta alınan enfeksiyondan sonra ortaya çıkmaktadır. Nadiren geç çocukluk ve erişkin dönemdede görülebilmektedir. Muhtemelen konakçının immun sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immun yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immun tolerans nedeniyle HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immun yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV aşırı replike olmakta, fakat immun yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Transaminaz değerleri bu nedenle normal kalmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Bu faz çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir. Vakaların çoğunda bilinmeyen bir mekanizma ile "İmmun Tolerans Dönemi" sona erer, immun sistem uyarılır ve hastada "İmmunklirens Dönemi" başlar.(46)

İmmun Klirens Fazı: Genellikle adölesan ve erişkin dönmede izlenmektedir. Bu dönemde bilinmeyen nedenlerle immun sistem aniden aktive olur ve HBV ile enfekte hepatositlere karşı bir reaksiyon başlar. Bu faz; hepatit aktivitesinin devamlı olduğu, ALT değerinin üst sınırının 5 katının üzerine kadar yükselme gösterebildiği, akut alevlenmelerle ve bazen hepatik dekompanzasyon ile sonuçlanabilen fazdır.(47) Bazı hastalarda HBe antijeni pozitif olanlarda bu faz fibrozis gelişimi ve siroz ile sonuçlanmaktadır. Ancak çoğu hastada bu dönem HBV DNA'nın kaybolması ve anti-HBe oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Tahmin edilen yıllık spontan HBeAg serokonversiyonu yaş, ALT düzeyi, HBV genotopine bağlı olarak %2-15 olarak belirtilmiştir.(48) Hepatit B virüsü genotip A ve B enfekte hastalarda, genotip C ve D ile enfekte olan hastalara göre daha genç yaşlarda HBeAg serokonversiyonu gözlenmektedir.(49) HBeAg serokonversiyonunu genellikle klinik remisyon veya inaktif faz takip eder. Bu da normal serum ALT, düşük HBV DNA ve karaciğer histolojisindeki iyileşme ile karakterizedir. HBeAg serokonverisyonu gelişmeyen kişiler ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden daha büyük risk altındadır. Bu hastalar yakından takip edilmeli ve tesbit edildiklerinde tedavi edilmelidirler.

İnaktif Taşıyıcılık Fazı: Bu dönemde hastalar HBeAg negatif ve anti-HBe pozitiftir.HBV DNA titresi yalnızca PCR metodu ile saptanacak düzeyde azalmıştır. Serum ALT düzeyi normal seviyeye iner. Karaciğerde nekroinflamasyon resolüsyonu olur. Bu faz ömür boyu devam edebilir. Fakat hastaların bir kısmında spontan yada immunsupresyon ile HBV replikasyon reaktivasyonu gelişir.

Reaktivasyon Fazı: HBe serokonversiyonundan sonra, %1-4 hastada HBeAg pozitif hepatit (HBeAg reversiyonu) ve daha sık olarak "prekor veya bazal kor promoter mutasyonu" (HBeAg negatif kronik hepatit) ile HBV reaktivasyonu geliştiği gözlenmiştir. HBeAg serokonversiyonu sonrası relaps insidansı %2-3 olarak bulunmuştur.(50) Erkek cinsiyet, genotip C, 40 yaş sonrası HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda daha sık relaps olduğu gözlenmiştir.(51) HBeAg'nin erken dönemde serokonversiyonu ve HBeAg pozitif fazın kısa sürmesi uzun dönem remisyon ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarda serum HBV DNA ve ALT düzeyleri yüksektir.Karaciğerde kronik inflamasyon ve fibrozis bulunur.(52, 53)

2.3.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Patogenez

Kronik HBV enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarıçoğu kez immün sistem ve HBV ile enfekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. İnterferon - alfa, beta, -gama; tümör nekrozis faktör (TNF)‑alfa gibi antiviral sitokinler virüsüntemizlenmesinde önemli rol

oynarken, enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerinceortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır.(54, 55)

Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren, fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar; virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca hepatosit kültürlerinde üretilen virüsün hücre canlılığıüzerine etkisi görülmemiştir. HBV enfeksiyonunu doğumda alan yenidoğanlarda yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyon oranına rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Bu durumun aksi, HBV'ye bağlı fulminan hepatitlerde görülmektedir. Bu olgularda düşük virüs düzeyi, fakat yaygın hepatosellüler nekroz vardır. Yenidoğanlarda virüse karşı immün yanıt gözlenmemesinekarşın, fulminan hepatit tablosunda güçlü immün yanıt vardır. İmmün patogenezin rol oynadığı diğer hastalıklar gibi HBV'de de, viral yayılımı belirleyen değişkenlerle immün sistem değişkenleri arasındaki denge hastalığın sonucunu belirlemektedir.(56)

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda periferik sitotoksik T lenfositi yanıtıçoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfositi yanıtıönde olmakta, buna bağlı olarak da virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıta yönlenmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri kronikenfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücresel sitotoksik yanıt virüsütemizlemekte yetersiz kalmaktadır.(54)

HBV enfeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, İnterferon-gama ve TNF-alfa' nın, perforin yada Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır. Virüs replikasyonundaki bu baskılanma tipik olarak T lenfositlerin en yüksek düzeyde infiltrasyonu ve karaciğer hasarının başlamasından daha önce gerçekleşmektedir. Bu veriler, doğal bağışıklığın enfektekişilerdeki viral replikasyonun baskılanmasındaki önemi ve virusa karşı immün yanıttaki rolüne dikkati çekmektedir.(54, 55, 57)

2.3.3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik Bulgular ve Tanı

Çoğu vaka asemptomatiktir. Yorgunluk , halsizlik, iştahsızlık, sağüst kadran ağrısı gibi nonspesifiksemptomlar görülebilir. Siroz gelişimi ve HBV reaktivasyonu gibi durumlarda

belirgin sarılık, karaciğer yetmezliği bulgularına neden olabilir . Fizik bulgular genellikle normaldir. Dekompanse siroz varlığında sarılık, spider anjiomlar, asit, ödem , hepatosplenomegali saptanabilir.Kronik hepatit B enfeksiyonu seyrinde artrit, dermatit, glomerulonefrit, poliarteritisnodosa, kryoglobulinemi, papuler akrodermatit gibi ekstrahepatik sendromlar görülebilir.Bu sendromların viral proteinlerine karşı gelişen immunolojik yanıt sonucu gelişmişoldukları düşünülmektedir. Poliarteritis nodosa kliniği, HBV negatif olan hastalar ile benzerdir. HBV ilişkili poliarterit hastaları antiviral tedaviden fayda görmektedirler. (58)HBV' ye bağlı glomerulonefropatilerin çoğu çocuklarda görülür. Tipik prezentasyonu nefrotik düzeyde proteinüridir. Buvakaların %30-60'ı HBeAg serokonverisyonu ile birlikte remisyona girmektedirler.

Hepatit B virüsünün in vitro olarak hücre kültürlerinde üretilememesi nedeniyle HBV enfeksiyonlarının tanısı temel olarak serolojik ve moleküler yöntemlere dayanmaktadır.

Bu amaçla, virüse ait antijenler ve bunlara karşı konak tarafından oluşturulan antikorlar saptanmaktadır.

HBsAg: HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir. Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilir. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder . (59)

Anti-HBs: HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Anti-HBs pozitifliği, geçirilmiş akut enfeksiyon dışında hepatit B aşısı ile bağışıklama, hepatit B immünoglobulin uygulaması, kan transfüzyonu ve anneden bebeğe pasif geçiş durumlarında da saptanabilmektedir. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra anti-HBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu dönem dikkate alınarak anti-HBc IgM araştırılmazsa tanı gözden kaçabilir. Akut hepatit B geçirenlerin %5-15'inde anti-HBs oluşmamaktadır.(60) Kandaki anti-HBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (61). Anti-HBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler. Serum anti-HBs düzeyinin >10 mIU/ml olması enfeksiyona karşı koruyuculuk sağlamaktadır. Ancak daha düşük düzeylerde de koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir.(61)

HBcAg: Enfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz.(60)

Anti-HBc: HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir. Anti-HBc IgM pozitifliği virüsle yeni karşılaşmayı işaret ettiğinden, akut HBV enfeksiyonu için tanısal değer taşır. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikorları tanıya yardımcıdır.(62) Kronik enfeksiyon sırasında reaktivasyon ile düzeyi artar. Daha sonra anti-HBc IgM, yerini anti-HBc IgG/total antikorlarına bırakmakta ve bu antikorlar da genellikle serumda hayat boyukalmaktadırlar. Bu nedenle anti-HBc IgG pozitifliği anti- HBs varlığı ile birlikte doğal olarak geçirilen enfeksiyona karşı gelişen bağışık yanıtı gösterir.(63)

HBeAg: Hem akut hem de kronik hepatitlerde enfektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir.(59) Serumda HBeAg'nin varlığı, bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme olasılığını artırır.(63)

Anti-HBe: HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HBeAg kaybolduktan kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktatır. Bu serokonversiyon viral replikasyonda azalmayı ve hastalık prognozunun iyiye gittiğini göstermektedir. Anti-HBe saptanan taşıyıcıların enfektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir.

Hepatit B enfeksiyonunun tanısında moleküler yöntemlerin kullanım alanları; kantitatif viral yük testleri, genotiplendirme testleri, ilaç direncinde mutasyon varlığını saptayan testler ve core promotor/precore bölge mutasyon testleri olmak üzere dört amaca yöneliktir.

HBV DNA: Viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV DNA tespit edilmesi viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir.(64)HBV DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonun kanıtı olarak değerlendirilir. HBV DNA, HBV enfeksiyonu tanısında, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede son derece yararlıdır.

HBV genotipleri ile kronik enfeksiyon gelişim riski ve tedaviye yanıt arasında yakın ilişki olduğu bildirilmektedir. Örneğin genotip B ile enfekte olan hastalar, genotip C ile enfekte olanlara göre daha iyi progresyon göstermektedir. Benzer olarak farklı genotiplerin antiviral tedaviye olan yanıtları da farklı olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı moleküler yöntemler ile HBV genotiplendirmesinin yapılması önerilmektedir.(65)

Tedavi alan kronik hepatit B'li hastalarda, antiviral ilaçlara karşı direnç gelişiminin izlenmesinde viral yük takibinin yapılması ve tedaviye yanıtsızlığın olduğu durumlarda

dirence neden olan mutasyonların saptanması için de yine moleküler yöntemlerden yararlanılmaktadır.

Tablo 1. HBV tanı testlerinin yorumu(63)

HBsAg	HBeAg	AntiHBc	AntiHBe	AntiHBs	DNA(IU/ml)	Yorum
+	+	-	-	-	+	Akut enfeksiyon (erken dönem)
+	+	IgM	-	-	+	Akut enfeksiyon
-	-	IgM/IgG	-	-	+/-	Akut enfeksiyon (pencere dönemi)
-	-	IgG	+/-	+	-	Doğal enfeksiyona bağlı bağışıklık
-	-	-	-	+	-	Aşıya bağlı bağışıklık
+	-	IgG	+/-	-	<2000	İnaktif HBV enfeksiyonu
+	+		-		>2000	İmmun tolerans veya erken kronik aktif hepatit
+	-	IgG	+	-	>20000	Kronik enfeksiyon
-	-	IgG	-	-		İzole anti-HBc pozitifliği*

*İzole antiHBc pozitifliğinin olası nedenleri:geçirilmiş doğalenfeksiyon(en sık),düşük düzey kronik enfeksiyon(HBV DNA +),HCV enfeksiyonu,yalancı pozitiflik

2.4. Kronik Hepatit B Tedavi Seçenekleri

Hepatit B tedavisine başlamadan once hastanın hepatit B enfeksiyonu surecinde, yani doğal seyirdeki yeri iyi belirlenmelidir. Bunun icin de HBV DNA duzeyi, ALT duzeyi, HBeAg ve Anti-HBe durumu, karaciğer biyopsisindeki inflamatuvar aktivite ve fibrozis tespit edilmelidir. Genel prensip olarak HBV DNA duzeyi ve ALT duzeyi yuksek hastalar tedavi

almakla beraber, kararsız kalınan hasta gruplarında karaciğer biyopsisi onem kazanmakta ve tedavi kararını belirlemektedir.

HBV'nin doğal seyri için de, özel hasta grupları hariç, bugün için uzerinde tedaviye hemen başlanması ve takip edilmesi gereken hasta grupları; İmmüntoleran faz,inaktif hepatit B hastası tedavi gerekmeyen, HBeAg (+) kronik hepatit B,Anti-Hbe (+) kronik hepatit Btedavi gereken gruplar olarak özetlenebilir.(66)

Günümüzde bu hedeflere ulaşmak icin hepatit B tedavisinde onaylanmış tedavi modalitelerinden ikisi interferon tedavisini (standart ve pegile interferon) diğer beş tanesi de nukleozid/tid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir,tenofovir) tedavilerini icermektedir.(66, 67)Bu ilaclarla hepatit B virus supresyonu etkili bir şekilde sağlanabilmesine rağmen, HbeAg ve HBsAg klirensleri halen daha istenilen seviyelerde değildir.Buna rağmen antiviral tedavi hepatit B'li hastalarda hepatik inflamasyonu azaltır.Fibrozisi ve sirozu bile geri döndürebilmektedir. Bugün icin karaciğer sirozunun geri dönüşümsüz olduğu düşünceleri terkedilmiştir.(68)İlerlemiş karaciğer fibrozisli ve sirozlu hastalarda uygun antiviral tedaviyle hepatikyetmezlik ve hepatosellüler kanser insidansında da azalma kaydedilmiştir.(69, 70)

Nükleozid/tid analoglarının pegileinterferonlarla kombinasyon çalışmalarına eskiden beri ilgi duyulmuş, pegileinterferonların lamivudine ve telbivudin kombinasyonlarıyla denenen tedaviler hayal kırıklığı ile sonuclanmıştır. Fakat pegile interferon Entekavir ve pegileinterferon Tenofovir kombinasyon çalışmalarında sonuclar daha yüz güldürücüdür. Tenofovir ve pegile interferon kombinasyon çalışmalarında ise tek başına tenofovir ve pegile interferon alan hastalara göre48 hafta süreyle pegileintereron ve tenofovir alan hastalarda daha yüksek oranda HBsAg kayıpları sağlanmıştır.(71)

Pegile interferon alfa 2a, daha olumlu farmakokinetik özellikleri ve kullanım kolaylığı nedeniyle geleneksel interferonlara tercih edilmektedir. İnterferonlar hem antiviral hem immünmodülatör özelliklere sahiptir. Viral direnç oluşmasına yol açmazlar ama interferon kullanımında çeşitli yan etkiler gelişebilmektedir.(72, 73)

Nükleozid/tid analogları, doğal nükleozidlerin sentezlenmekte olan HBV DNA'ya bağlanmasını önlemektedir. Bu ajanlar, viral revers transkriptaz ve polimerazın yarışmalı inhibitörleri olarak davranarak, HBV replikasyonunun azalmasını sağlarlar. HBeAg pozitif KHB'de farklı etki güçlerinde olmalarına karşın, mevcut ilaçların hepsinin bir yıllık tedaviden sonra, benzer oranlarda HBeAg serokonversyonuna neden olduğu izlenimi edinilmiştir. iyi Nükleozid/tid analoglarıiyi tolere edilmektedir. Ancak seyrek de olsa ilaca özgü olduğu sanılan yan etkilerle ilişkili bulunmuştur: telbivudin tedavisiyle ilişkili, miyopati ve miyalji,

pegile interferon ve telbivudin kombinasyonları ile periferik nöropati ve adefovir ve tenofovir ile nefrotoksisite bildirilmiştir.(74-76)

2.5.Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, gelişen serolojik ve radyolojik tetkiklere rağmen halen klinikte karaciğer hastalıkları tanısında önemli yere sahiptir. İlk karaciğer biyopsisi 19. Yüzyılın sonlarında Paul Ehrlich tarafından gerçekleştirilmiştir.(77) Kronik viral hepatitlerde fibrozis derecesi ile hastalığın prognozu yakın ilişkilidir. Karaciğer fibrozisinin saptanmasında günümüzde hala en etkin yöntem karaciğer biyopsileridir.(43)

Karaciğer biyopsileri günlük pratikte rutin uygulanan kolay işlemler olmasına rağmen minör ve major komplikasyonların gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Çeşitli görüntüleme yöntemleri eşliğinde ve değişik biyopsi teknikleri ile karaciğer biyopsi yapılabilmektedir.

Perkütan karaciğer biyopsisinin %1-5 arasında komplikasyon riski %0,009 - % 0,01 arasında mortalite riski bulunmaktadır. En sık görülen komplikasyonları , uygulama bölgesindeağrı, hipotansiyon , kanama, enfeksiyon ve safra kesesi perforasyonu, safra peritoniti, geçici bakteriyemi ve pnömotorakstır. Biyopsinin kendisine bağlı en sık mortalite sebebi intraperitoneal kanamadır. Gelişen komplikasyonların yaklaşık %96 ‘sı ise ilk 24 saat içinde gerçekleşmektedir. En az 6 ‑ 24saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması dezavantajlarıdır. Kronikviral hepatitlerde karaciğerin her bölgesi aynışekilde etkilenmediği için tek bir biyopsi örneğinin hastalığın özelliklerini ve fibrozisi her zaman yansıtamadığı düşünülmektedir.(78)Dokunun histopatolojik inceleme için yeterli olması için 15-25 mm uzunluğunda, 1.2-2.0 mm eninde olmalı, minumum 5 portal alan içermeli, subkapsüler bağdoku değerlendirme dışı bırakılmalıdır.(79)Hepatik fibrozis kronik karaciğer hasarına yanıt olarak oluşmaktadır. Yanıt; hepatik lobullerde kollaps, fibröz septa oluşumuve nodül formasyonuna neden olan hepatosit rejenerasyonunu içermektedir. Üretim ve yıkım arasındaki dengesizlik sonucu ekstraselüler matrix komponentlerinde artış meydanagelmekte ve sonuçta siroza ilerlemektedir.

Kronik hepatitlerde tedaviye başlamak için rehberler biyopsi önermektedir.(80) Histolojik sonuçlar, tedavi kararı, interferon dozunun belirlenmesi ve belki de devam eden süreçte tedavi değiştirme imkanı sağlar.(81)

"The American Association for the Study of Liver Disease", "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases", "The Asian Pacific Association for the Study ofthe Liver", "The National Institues of Health" ve diğer gruplar kronik hepatit B, C'de tedavi öncesi biyopsi önermektedirler.(82)

2.6.Kronik Hepatitlerde Skorlama

İlk kez 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır.(83) Bu skorlama günümüze kadar kullanılmaya devam etmiştir. Yıllar içinde çeşitli modifikasyonları yapılmıştır. Scheuer , METAVİR ve Ishak sınıflamalarıyaygın kullanılan diğer sınıflamalardır.(84)Bunlarda temel amaç, karaciğerdeoluşan nekroinflamatuar hasar ve fibrozis için, objektif, karşılaştırılabilir ve tekrarlanabilir,sayısal değerler vermektir. Karaciğer biyopsisi değerlendirilirken grade ve evreleme kullanılır. Grade (Histolojik aktivite); nekroinflamatuar lezyonlar, hepatosellüler hasar,inflamatuar olayın yaygınlığı ve lokalizasyonunu gösterir. Evre ile fibrozisin miktarıtanımlanmaktadır.

Tüm kronik hepatitli hastalarda, karaciğer hasarının şiddetinin ölçülebilir yöntemler ile belirlenmesi; hastalığın takibi, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, hasta gruplarının karşılaştırılması için gereklidir. Günümüzde kullanılan çok sayıda skorlama sistemleri bu gereksinmeleri karşılamak üzere yapılan geniş hasta populasyonlu çalışmalarda istatistik veriler elde edebilmekiçin oluşturulmuş ve kullanılmıştır. Kronik hepatit hastalarında dereceleme ve evreleme öncelikle hastalığın etiyolojisini (viral, otoimmun, ilaç nedeni veya kriptojenik), hastalığın aktivitesini belirten derecelemeyi ve bağ doku artışı ile meydana gelen yapısal değişiklikleri (siroz) belirlemeye çalışmaktadır. Knodell ve arkadaşları ilk kez 1981 yılında asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır.(83)

Tablo 2. Knodell Skorlaması

Periportal +/- köprüleşme nekrozu (piecemeal nekrozu)	Skor
Yok	1
Hafif piecemeal nekrozu	2
Orta derecede piecemeal nekrozu	3
Belirgin piecemeal nekrozu	4
Orta derecede piecemeal nekrozu+köprüleşme nekrozu	5
Şiddetli piecemeal nekrozu+köprüleşme nekrozu	6
Multilobüler nekrozis	10
İnrtalobüler dejenerasyon ve fokal nekrozis	
Yok	0
Hafif (asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu ve /veya lobül veya nodülün 1/3'den az kısmında fokal nekrozlar)	1
Orta derecede(lobül veya nodülün 1/3-2/3 kısmında fokal nekrozlar)	3
Şiddetli (lobül veya nodülün 2/3'ünde fazlasını etkileyen fokal nekrozlar)	4
Portal iltihap	
Yok	0
Hafif (iltihap hücreleri portal alanın 1/3'ünden daha azında belirgin)	1
Orta (iltihap hücreleri portal alanın 1/3 ile 2/3 kısmında belirgin)	3
Şiddetli (iltihap hücreleri portal alanın 2/3'ünden fazlasında belirgin)	4
Fibrozis	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibroz portal genişleme	1
Köprüleşen fibrozis	3
Siroz	4

Bu skorlama günümüze kadar kullanılmaya devam etmiştir. Orjinal Knodell sınıflamasının yıllar içinde çeşitli modifikasyonları yapılmış ve bu modifikasyonlar da yaygın kullanılmıştır. Scheuer, METAVİR ve Ishak sınıflamaları yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır.

Tablo 3. Modifiye Knodall sınıflaması (Ishak), aktivite indeksi

A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddeti, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4

Tablo 4. Modifiye Knodall sınıflaması (Ishak), Kronisite indeksi

	Skor
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

Bu farklı sınıflamalar, kronik viral hepatitler de dahil, tüm hepatitler için geçerlidir. Bunlarda temel amaç karaciğerde oluşan nekroinflamatuar hasar ve fibrozis için objektif, karşılaştırılabilir ve tekrarlanılabilir sayısal değerler vermektir. Karaciğerde meydana gelen hasarı tanımlamak üzere kullanılan derece ile virusun neden olduğu nekroinflamatuar aktivite

tanımlanmaktadır. Evre ile ise fibrozisin miktarı tanımlanmaktadır. Kronik hepatit hastalarında histopatolojik incelemede; hafif veya orta derecede fibrozis tanısı alanlar, orta derecede nekroinflamatuar aktivite tanısı alanların tedaviye daha iyi yanıt verdiği belirtilmektedir.(79) Grade ve evre için farklı sınıflamalarda farklı sayısal değerler bulunmasına karşın, tümünde değerlendirilen hasar bölgeleri birbirine benzemektedir. Histolojik aktivite (grade) bir karaciğer biyopsisinde portal ve lobüler iltihabın varlığı ve şiddetini, lobüler hasarın yoğunluğunu, sınırlayıcı membran hasarının varlığı ve şiddetini göstermektedir.

3.MATERYAL ve METOD

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı 22.02.2017 tarihinde alındı.Çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen Kronik Hepatit B hastalarının dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile oluşturulmuştur. Dosyalardan edinilen bilgiler olgu rapor formlarına kaydedildi. Olgu rapor formunda hastaların isim-soyisim, cinsiyet, yaş, dosya numarası,tanı anıda yapılan karaciğer biyopsisinde HAİ ve fibrozis skoru,HBV DNA, HBe Antijen,AST,ALT,AFP,trombosit sayısı, bilgileri kayıt edildi.

3.1.Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1) 18 yaşından büyük olan hastalar
2) Kronik hepatit B tanısı almış hastalar
3) Karaciğer biyopsisi yapılmış ve HAİ ve fibrozis skorunun belirlenmiş hastalar

3.2.Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1) Kronik hepatit C tanısı olan hastalar
2) 18 yaşından küçük olan hastalar
3) Karaciğer biyopsisi yapılmayan hastalar
4) Karaciğer malignitesi olan hastalar

3.3.İstatistiksel Metod

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları bağımsız iki grupta normal dağılım koşulu sağlandığından Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin gruplarda oranları Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

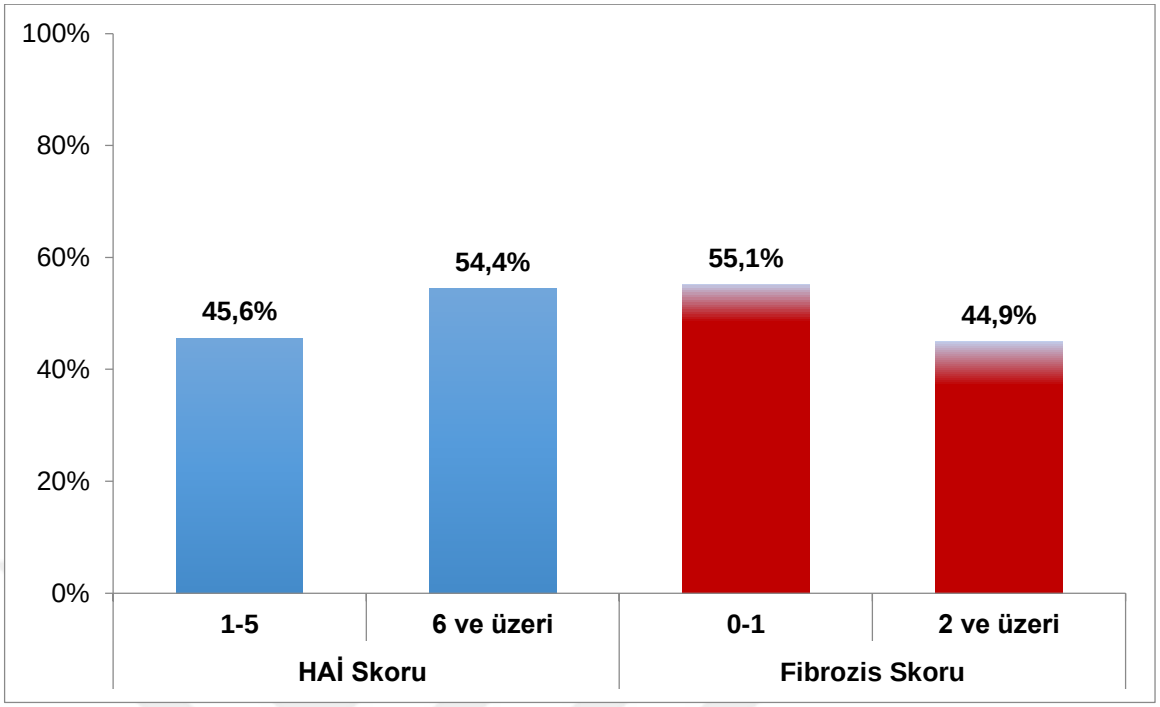
4.BULGULAR

Çalışmamızdaki toplam 283 kronik hepatit hepatit B'li hastanın 176'sını (%62,2) erkek, 107'sini (%37,8) kadın hasta grubu oluşturuyordu. Hastalar 18-82 yaşları arasındaolup ortalama yaş44,8±12,9olarak tespit edildi. Hastaların 41'inde (%14,5) HBeAg pozitif saptandı.Hastaların ALT ortalaması 74,7 olarak tespit edildi ve 108(%38,2) hastanın ALT'si <35 olarak tespit edildi.Hastaların genel özellikleri tablo 5 de özetlenmiştir.

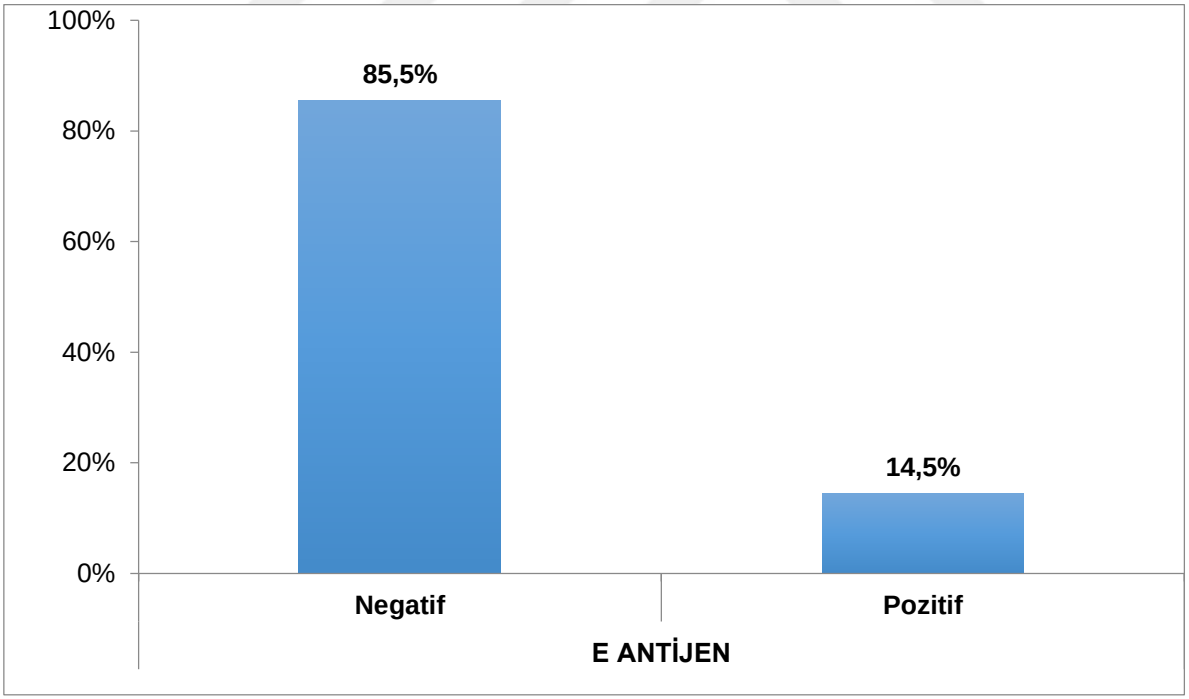
Tablo 5. Hastaların genel özellikleri

Yaş**Ort.±SD / Min-Maks**		**44,8±12,9 / 18-82**
Cinsiyet**n (%)**	Erkek	176 (62,2)
	Kadın	107 (37,8)
HAİ skor kategori **n (%)**	1-5	129 (45,6)
	6 ve üzeri	154 (54,4)
Fibrozis skor kategori **n (%)**	0-1	156 (55,1)
	2 ve üzeri	127 (44,9)
HBeAg n (%)	Negatif	242 (85,5)
	Pozitif	41 (14,5)
HBV DNA (kopya/ml)**Ort.±SD / Min-Maks**		108283233,7±651221067,7 / 0-9070x10^6
HBV DNA kategori **n (%)**	10000-99999	127 (44,9)
	100000-999999	36 (12,7)
	1000000-9999999	46 (16,3)
	10000000 ve üzeri	74 (26,1)
AST **Ort.±SD / Min-Maks**		54,7±50,0 / 12-434
ALT **Ort.±SD / Min-Maks**		74,7±73,7 / 8-412
ALT kategori **n (%)**	35 ve altı	108 (38,2)
	36-52	43 (15,2)
	53-70	36 (12,7)
	71-105	40 (14,1)
	106 ve üstü	56 (19,8)
TROMBOSİT**Ort.±SD / Min-Maks**		216105,3±75877,4 / 1300-504000
AFP**Ort.±SD / Min-Maks**		4,4±9,3 / 1-130

Şekil 6. HAİ skor ve fibrozis dağılımı



Şekil 7.HBeAgpozitif oranı



HBeAgpozitif ve negatif hastaların özellikleri tablo 6 de özetlenmiştirHBeAgpozitif hastaların yaş ortalaması negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi.HBeAg pozitif hastaların HBV DNA ortalamaları HBeAg negatif hastaların

ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.HBeAg pozitif hastaların AST, ALT, trombosit ortalamaları HBeAg negatif hastaların ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Tablo 6. E Antijeni pozitif negatif hastaların özellikleri

		HBeAg		
		Negatif	**Pozitif**	p
YaşOrt.±SD		46,5±11,9	34,6±13,9	<0,001
Cinsiyet n (%)	Erkek	151 (62,4)	25 (61,0)	0,862
	Kadın	91 (37,6)	16 (39,0)	
HAİ skor kategori n (%)	1-5	109 (45,0)	20 (48,8)	0,657
	6 ve üzeri	133 (55,0)	21 (51,2)	
Fibrozis skor kategori n (%)	0-1	134 (55,4)	22 (53,7)	0,838
	2 ve üzeri	108 (44,6)	19 (46,3)	
HBV DNA (kopya/ml)Ort.±SD		14736595,0±54132883,2	660436564,5±1614537890,5	<0,001
HBV DNA kategori n (%)	10000-99999	124 (51,2)	3 (7,3)	<0,001
	100000-999999	34 (14,0)	2 (4,9)	
	1000000-9999999	43 (17,8)	3 (7,3)	
	10000000 ve üzeri	41 (16,9)	33 (80,5)	
AST Ort.±SD		52,6±48,4	67,1±57,7	0,017
ALT Ort.±SD		67,4±67,1	118,2±94,6	<0,001
ALT kategori n (%)	35 ve altı	103 (42,6)	5 (12,2)	<0,001
	36-52	35 (14,5)	8 (19,5)	
	53-70	32 (13,2)	4 (9,8)	
	71-105	33 (13,6)	7 (17,1)	
	106 ve üstü	103 (42,6)	5 (12,2)	
TROMBOSİTOrt.±SD		210515,7±74370,1	249097,6±77207,4	0,005
AFPOrt.±SD		4,6±9,9	3,1±1,9	0,578

HBeAgnegatif grupta yaş HAİ skor ve Fibrozis skor ile pozitif yönde, HBeAgPozitif grupta HAİ skor yaş ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (sırasıyla p<0,001 p<0,001 p=0,009). HBeAgPozitif grupta fibrozis skor ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,370).

Tablo 7.HBeAg,HAİ skor,fibrozis skor ve yaş ilişkisi

		Yaş	
		rho	p
HBeAgNegatif	**HAİ skor**	0,270	<0,001
	Fibrozis skor	0,261	<0,001
HBeAgPozitif	**HAİ skor**	0,404	0,009
	Fibrozis skor	0,144	0,370

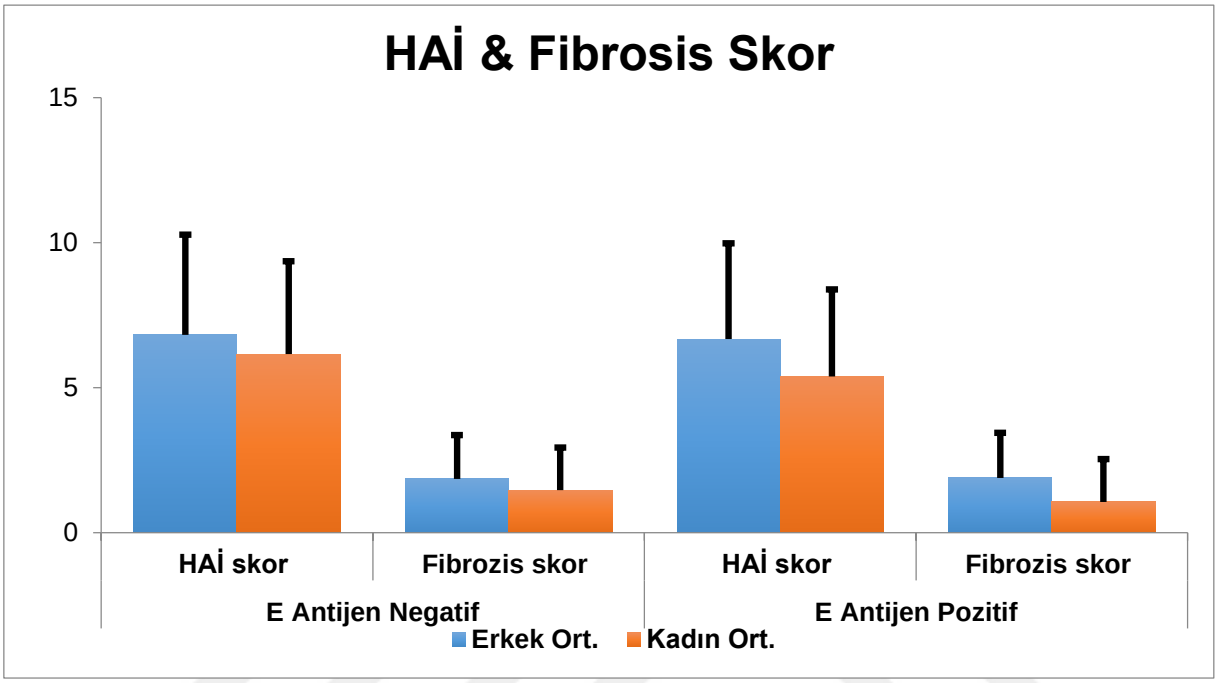
HBeAgnegatif grupta HAİ skor 6 ve üzeri olanların 1-5 arası olanlara göre, fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların 0-1 olanlara göre yaş ortalaması yüksekti (sırasıyla p<0,001 p=0,001).HBeAgpozitif grupta HAİ ve Fibrozis skor gruplarında yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,060 p=1,000).

Tablo 8.HBeAg,HAİ skor,fibrozis skor ve yaş ilişkisi

			Yaş		
			Ort.	SD	p
HBeAgNegatif	**HAİ skor kategori**	1-5	43,4	10,9	<0,001
		6 ve üzeri	49,1	12,1	
	Fibrozis skor kategori	0-1	44,1	11,4	0,001
		2 ve üzeri	49,4	12,0	
HBeAgPozitif	**HAİ skor kategori**	1-5	29,7	8,6	0,060
		6 ve üzeri	39,3	16,3	
	Fibrozis skor kategori	0-1	33,4	11,5	1,000
		2 ve üzeri	36,0	16,4	

HBeAgnegatif grupta erkek cinsiyette fibrozis skoru ortalaması kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,037). Cinsiyet gruplarında HAİ skor ve Fibrosiz skor gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Şekil 8. Cinsiyetler arası HAİ skor ve fibrozis skor farkı



Tablo 9.

			Cinsiyet				
			Erkek		Kadın		
			n	%	n	%	p
HBeAgNegatif	**HAİ skor kategori**	1-5	62	41,1	47	51,6	0,109
		6 ve üzeri	89	58,9	44	48,4	
	Fibrozis skor kategori	0-1	78	51,7	56	61,5	0,134
		2 ve üzeri	73	48,3	35	38,5	
HBeAgPozitif	**HAİ skor kategori**	1-5	11	44,0	9	56,3	0,444
		6 ve üzeri	14	56,0	7	43,8	
	Fibrozis skor kategori	0-1	11	44,0	11	68,8	0,121
		2 ve üzeri	14	56,0	5	31,3	

HBeAgnegatif grupta HBV DNA HAİ skor ve Fibrozis skor ile pozitif yönde,HBeAg Pozitif grupta Fibrozis skor HBV DNA ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (p=0,013). HBeAgpozitif grupta HAİ skor ile HBV DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,370).

Tablo 10.

		HBV DNA	
		rho	p
HBeAgNegatif	**HAİ skor**	0,311	<0,001
	Fibrozis skor	0,229	<0,001
HBeAgPozitif	**HAİ skor**	-0,281	0,075
	Fibrozis skor	-0,385	0,013

HBeAgnegatif grupta HAİ skor 6 ve üzeri olanların 1-5 arası olanlara göre, Fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların 0-1 olanlara göre HBV DNA ortalaması düşüktü (sırasıyla p<0,001 p=0,012). HBeAgpozitif grupta HAİ ve Fibrozis skor gruplarında HBV DNA ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,245 p=0,056).

Tablo 11.

			HBV DNA		
			Ort.	SD	p
HBeAgNegatif	**HAİ skor kategori**	1-5	15018912,1	71749689,4	<0,001
		6 ve üzeri	14505222,3	33734390,0	
	Fibrozis skor kategori	0-1	16379344,4	67598175,7	0,012
		2 ve üzeri	12698368,8	30211617,4	
HBeAgPozitif	**HAİ skor kategori**	1-5	631262961,1	1037780446,8	0,245
		6 ve üzeri	688220948,7	2046622751,5	
	Fibrozis skor kategori	0-1	853051356,7	1952511230,0	0,056
		2 ve üzeri	437408910,3	1116783734,9	

HBV DNA gruplarında HBeAgnegatif veHBeAg pozitif hastalarda HAİ ve Fibrozis skor gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla p<0,001 p=0,032 p=0,037 p=0,024). HBeAg Negatif HBV DNA 100000 üzeri gruplarda HAİ 6 ve üzeri grupların ve Fibrozis 2 ve üzeri grupların oranı yüksek, HBeAgPozitif grupta HBV DNA 100000 üzeri gruplarda HAİ 6 ve üzeri grupların ve Fibrozis 2 ve üzeri grupların oranı düşüktü.

Tablo 12.

			HBV DNA								
			10000-99999		100000-999999		1000000-9999999		10000000 ve üzeri		
			n	%	n	%	n	%	n	%	p
HBeAgNegatif	**HAİ skor kategori**	1-5	72	58,1	17	50,0	9	20,9	11	26,8	<0,001
		6 ve üzeri	52	41,9	17	50,0	34	79,1	30	73,2	
	Fibrozis skor kategori	0-1	78	62,9	20	58,8	20	46,5	16	39,0	0,032
		2 ve üzeri	46	37,1	14	41,2	23	53,5	25	61,0	
HBeAgPozitif	**HAİ skor kategori**	1-5	0	0,0	1	50,0	0	0,0	19	57,6	0,037
		6 ve üzeri	3	100	1	50,0	3	100	14	42,4	
	Fibrozis skor kategori	0-1	0	0,0	0	0,0	1	33,3	21	63,6	0,024
		2 ve üzeri	3	100	2	100	2	66,7	12	36,4	

HBeAgNegatif grupta Fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların AFP ortalaması 0-1 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,022).

Tablo 13.

			AFP		
			Ort.	SD	p
HBeAgNegatif	**HAİ skor kategori**	1-5	3,47	3,45	0,081
		6 ve üzeri	5,52	13,01	
	Fibrozis skor kategori	0-1	3,62	5,31	0,022
		2 ve üzeri	5,78	13,51	
HBeAgPozitif	**HAİ skor kategori**	1-5	2,64	0,97	0,435
		6 ve üzeri	3,44	2,39	
	Fibrozis skor kategori	0-1	2,62	1,39	0,167
		2 ve üzeri	3,62	2,31	
Toplam	**HAİ skor kategori**	1-5	3,36	3,25	0,064
		6 ve üzeri	5,24	12,13	
	Fibrozis skor kategori	0-1	3,49	4,99	0,008
		2 ve üzeri	5,48	12,58	

HBeAgnegatif grupta ALT; HAİ skoru 6 ve üzeri olanların 1-5 arası olanlara göre, Fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların 0-1 olanlara göre ALT ortalaması yüksekti (sırasıyla p<0,001 p<0,001). HBeAgpozitif grupta HAİ ve Fibrozis skor gruplarında ALT ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,100 p=0,071).

Tablo 14.

			ALT		
			Ort.	SD	p
HBeAgNegatif	**HAİ skor kategori**	1-5	48,1	51,3	<0,001
		6 ve üzeri	83,1	74,2	
	Fibrozis skor kategori	0-1	55,7	57,9	<0,001
		2 ve üzeri	81,8	74,7	
HBeAgPozitif	**HAİ skor kategori**	1-5	84,4	52,6	0,100
		6 ve üzeri	150,3	114,2	
	Fibrozis skor kategori	0-1	84,5	52,3	0,071
		2 ve üzeri	157,1	117,1	

HBV DNA gruplarında HBeAgnegatif hastalarda HAİ ve Fibrozis skor gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla p<0,001 p=0,002). ALT 35 ve altı grupta HAİ 6 ve üzeri, Fibrozis 2 ve üzeri grupların oranı yüksekti

Tablo 15.

			ALT										
			35 ve altı		36-52		53-70		71-105		106 ve üstü		
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
HBeAg Negatif	**HAİ skor kategori**	1-5	67	61,5	13	11,9	14	12,8	4	3,7	11	10,1	<0,001
		6 ve üzeri	36	27,1	22	16,5	18	13,5	29	21,8	28	21,1	
	Fibrozis skor kategori	0-1	71	53,0	15	11,2	19	14,2	14	10,4	15	11,2	0,002
		2 ve üzeri	32	29,6	20	18,5	13	12,0	19	17,6	24	22,2	
HBeAg Pozitif	**HAİ skor kategori**	1-5	2	10,0	6	30,0	1	5,0	5	25,0	6	30,0	0,247
		6 ve üzeri	3	14,3	2	9,5	3	14,3	2	9,5	11	52,4	
	Fibrozis skor kategori	0-1	3	13,6	5	22,7	2	9,1	6	27,3	6	27,3	0,255
		2 ve üzeri	2	10,5	3	15,8	2	10,5	1	5,3	11	57,9	

HBeAgnegatif ALT 35 ve altında olan grupta AFP düzeyi Fibrozis skoru ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0,017). AFP düzeyi HAİ skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktu.

Tablo 16.

	AFP	
	rho	p
HAİ SKOR/18	0,139	0,174
FİBROZİS SKOR/6	0,242	0,017

5.TARTIŞMA

Kronik Hepatit B enfeksiyonunun dinamik seyri nedeniyle kronik hepatit B'li hastalarda serum ALT düzeyi, HBV-DNA, karaciğer histolojisi ile klinik seyir arasındaki ilişkinin incelenmesinde ve HBV replikasyonunun tespitinde, prognozun tahmininde serum ALT seviyesinin ve HBV-DNA düzeyinin biyopsi esnasındaki tek birölçümdense, düzenli aralıklarla takibi esastır. Tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedeni olan kronik hepatit B ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzdeki bilgiler ışığında virüsün eradike olması mümkün değildir.

Kronik hepatit B tedavisinde amaç ALT değerlerinin normal değerlere gelmesi,viral replikasyonun baskılanması, HBeAg kaybı ve karaciğer histopatolojisinde düzelmedir.HBV; HCC, siroz ve komplikasyonları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen bir etkendir. HBV enfeksiyonlarının rutin tanısında ilk olarak ve en sık kullanılan yöntemler HBV serolojik belirteçlerinin ve transaminaz düzeylerinin belirlenmesidir. Buna karşın viral replikasyonu göstermede serolojik testlerin zaman zaman yetersiz kaldığı bildirilmekte, testlerin duyarlılık ve özgüllüğüne bağlı olarak olağan dışı tablolar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle günümüzde bu hastalarda olanaklar elverdiği ölçüde moleküler yöntemler ile HBV-DNA araştırılmaktadır.(85)

Karaciğerde fibrozis kronik hasar sonucunda gerçekleşmektedir. Bunun yanında hepatosellüler disfonksiyon ve portal hipertansiyonun patogenezinde de fibrozis doğrudan rol oynamaktadır. Kronik karaciğer hastalığında tedavi kararının verilmesinde, prognoz ve olası komplikasyonların tayininde karaciğerde fibrozisin varlığının ve derecesinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Nekroenflamatuvar aktivite ve fibrozisin gösterilmesinde ise karaciğer biyopsisi halen altın standart olarak görülmektedir. Ancak, karaciğer biyopsisinin invaziv bir işlem olması, en tecrübeli ellerde bile nadir ama ciddi komplikasyonların gelişebilmesi sorun teşkil etmektedir. Bu hastalardatedaviye yanıtın belirlenmesinde biyopsi uygulanımı ise pratik olmayan bir yaklaşımolarak görülmektedir. Tüm bunlara ek olarak perkütan karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesinde incelemeyi yapan patoloğa göre %15 ile %33 arasında değerlendirme farklılıkları da olabilmektedir.(86)

Kronik hepatit B'li hastalarda viral replikasyonun ideal testlerle, doğru bir şekilde tespiti ve takibi, serolojik göstergelerin belirlenmesi, serum ALT düzeylerinin takibi; tanı ve tedavinin izleminde, klinik seyir ve prognozun değerlendirilmesinde,mutant virüs enfeksiyonlarının neden olduğu karışıklıkların giderilmesinde ve karaciğerhasarının tahmininde büyük bir öneme sahiptir. Çalışmamızın amacı tedavi almamışkronik hepatit B'li

hastaların serolojik belirteçleri, serum ALT düzeyleri, HBV-DNA vekaraciğer histolojisi arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla kronik hepatit B'li 283 hastada yaptığımız çalışmada; HBeAgnegatif grupta yaş HAİ skor ve Fibrozis skor ile pozitif yönde, HBeAgPozitif grupta HAİ skor yaş ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (sırasıyla p<0,001 p<0,001 p=0,009). HBeAgPozitif grupta Fibrozis skor ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,370).

HBV DNA düzeylerinin etkisi HBeAg pozitif ve negatif hastalıkta birbirinden farklıdır. HBeAg pozitif hastalarda yüksek HBV DNA düzeyleri ciddi fibrozis ile negatif korelasyon var iken; HBeAg negatif hastalarda fibrozis skoru, yüksek HBV DNA düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır. Bu bulgu HBV DNA'nın fibrozis ile ilişkisinin, hastanın hastalığının fazı ve HBeAg durumuna göre değerlendirilmesi gerektiği gerçeğini ortaya koymaktadır.

Perinatal dönemde kazanılmış kronik HBV, HBeAg durumu, HBV DNA, ALT düzeyleri ve histolojiye göre dört faza ayrılabilir: HBeAg pozitif immün toleran ve immün klirens fazları, HBeAg negatif immun kontrol/rezidüel inaktif faz ve immün kaçış/reaktif immün klirens faz.(87, 88)İmmün toleran fazdaki HBeAg pozitif hastalarda yüksek HBV DNA düzeyleri ile birlikte çok az hepatik inflamasyon ya da fibrozis bulunur.(89-91)İmmün klirens fazda konakçı konakçının virüsü temizleyip hepatositleri uzaklaştırması fibrozisin gelişmesine yol açar.(92). Bizim kohortumuzda da literatürdekine benzer bir şekilde HBV DNA düzeyi ile fibrozis arasında negatif yönde bir ilişki vardı; HBV DNA düzeyi ile inflamasyon arasında bir ilişki gösterilemedi. HBeAg negatif hastalarda HBV DNA düzeyi düşük olanlarda fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların oranı daha düşük olması bu hastaların immün kontrol durumunda olduklarını düşündürebilir. Bu hastalarda karaciğer hasarının belirgin değildir çünkü bu hastalar kısa bir immün klirens fazından sonra geçmiş olabilerler ve aynı zamanda bu fazda fibrozis zaman içinde gerilemiş olabilir.(93)Yüksek HBV DNA düzeyi olan HBeAg negatif hastaların hastalığın immün kaçış fazında oldukları düşünülebilir ve bu hastalarda daha yüksek fibrozis skorlarının olması immün klirens faz boyunca devam eden hasarın kümülatif etkisi ve HBeAg negatif kronik HBV'de inflamasyonun devam etmesi ile açıklanabilir.(90)

HBeAg pozitif hastalarda fibrozis skoru ile HBV DNA düzeyi arasında negatif ilişki mevcuttu. HBV DNA > 100000 kopya / ml olan gruplarda HAI skoru ≥ 6 ve fibrozis skoru ≥ 2 olanların oranı düşüktü. Croagh ve arkadaşları HBeAg pozitif kronik hepatit B'de HBV viral yükündeki azalmanın ciddi karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.(90)Qinxiu ve arkadaşlarının çalışması da onları destekler niteliktedir.(91)Bu

kapsamlı ve tekrarlayan immün aracılı cevabın virüs düzeylerinde düşme ile birlikte karaciğer hasarı oluşturması ile açıklanabilir. Hepatit B virüsü ile infekte hastalarda T hücre aracılı antiviral ve sitolitik ya da nonsitolitik etki hepatik inflamasyona, hepatitin ilerleyişine ve viral yük supresyonunda rol oynar. Zamanla artmış immün reaktivasyon ALT düzeylerinde alevlenmelere ve takiben de serum HBV DNA düzeylerinde düşmeye yol açar.(94)

HBeAg negatif hastaların yaş ortalamasının HBeAg pozitif hastaların yaş ortalamasına göre daha yüksek olduğu görüldü (46,5±11,9 vs 34,6±13,9). Bu beklenen bir durumdur ve literatür ile uyumludur.(90, 95). Uzunlamasına çalışmalarda da gösterildiği üzere yıllar içinde pozitif e antijenin serokenversiyonu sonucu e antijen negatif hastalık gelişir, dolayısıyla da hastaların yıllar içinde yaşlanmış olması beklenir.(96)

Hem HBeAg pozitif hem de HBe Ag negatif grupta HAI skoru ≥6 ve/veya fibrozisi ≥ 2 olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü. Bu farklılık HBe Ag negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı iken HBeAg pozitif grupta anlamlı değildi. Perinatal olarak, doğum sırasında ya da yaşamlarının ilk yıllarında infekte olan kişilerde görece olarak daha uzun bir immün tolerans periyodu ve benzer olarak da daha uzun bir immün klirens dönemi mevcuttur.(96, 97)Yaş arttıkça hastalığa maruziyet süresi arttığı için hasarın da artması doğaldır.

Yalçın ve arkadaşları HBV- DNA'yı, HBeAg pozitif 33 hastada 2852 pg/ml (22-6674) =~807116000 kopya/ml, anti-HBe pozitif 20 hastada ise 647 pg/ml (24-4157)=~183101000 bulmuştur. HBV-DNA düzeyi HBeAg pozitif grupta, HBeAg negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).(98) Çalışmamızda HBeAg pozitif hastaların HBV DNA ortalamaları HBeAg negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki mevcut HBV-DNA sonuçları Yalçın ve arkadaşlarının sonuçlarıile benzerlik göstermektedir. Her iki grup bütün olarak dikkate alındığında bu bulgular kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri boyunca beklenen sonuçları desteklemektedir.

HBeAg negatif HAI skoru 6 ≥ ve fibrozis skoru ≥ 2 olan hastalarda ALT düzeylerinin normal kabul edildiği gruptaki (ALT ≤35) hastaların oranı istatistiksel olarak daha yüksekti. (sırasıyla % 27 ve % 29). Bu bulgu daha önce ALT düzeyleri normal olan HBeAg negatif hasta gruplarında yapılan çalışmalardaki bulguları destekler niteliktedir. Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında ALT düzeyleri normal olan hastaların %30 unda fibrozis skoru 2 ve daha üzerinde saptanmıştı.(95)Örmeci ve arkadaşlarının çalışmasında ALT

düzeyleri normal olan hastaların % 35'inde fibrozis skoru ≥ 2 idi.(99)Dolayısıyla ALT düzeylerinin normal olması tek başına hepatik hasarın olmadığını göstermez.

Yuen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 94 kronik hepatit B hastasının 43'ü (%46) HBeAg pozitif 51'i (%54) anti-HBe pozitif hastalardır. Her iki grupta da erkek hakimiyeti tespit edilmiştir.(100) Benzer şekilde çalışmamızda HBeAg negatif ve pozitif grupta erkeklerin kadınlara oranla daha fazla olduğu görüldü. Croagh ve Qinxiu'nun çalışmalarında da benzer durum söz konusudur.(90, 91)Dünyadaki epidemiyoloji çalışmalarına bakıldığında da kronik HBV'nin erkeklerde kadınlara oranla sık olduğu görülmektedir.(101)Bu durumun makul bir açıklaması olmamakla birlikte muhtemelen erkeklerin risk faktörlerine daha çok maruz kalması ya da kadınların HBV'yi erkeklere göre daha etkin temizlemesi ile açıklanabilir.(102)

Bu çalımanın en büyk limitasyonu retrospektif bir çalışma olması olarak belirtilebilir. Ayrıca klinisyenler yüksek ALT 'yi karaciğer biyopsisi yapmak için bir belirteç olarak kullandıklarından ALT si normal olduğu için biyopsi yapılmamış olan hastalar olabilir .

6.SONUÇLAR

1. HBeAg pozitif olanlarla HBeAg negatif hastalarda ortalama yaş açısından istatistiki olarak belirgin fark vardı. HBeAg negatif hastalar, HbeAg pozitif hastalara göre daha yaşlıydılar.

2.HBeAg pozitif hastaların HBV DNA ortalamaları HBeAg negatif hastaların ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi.

3.Cinsiyete göre HAİ ve fibrozis skorlarının karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.HBeAg pozitif 41 hasta %14,5 oran tespit edilmiş olup,HBeAg pozitifliğinin düşük olması horizontal geçişin bölgemizdeki temel bulaşım yolu olduğu fikrini desteklemektedir.

5. Yaşarttıkça ortalama HAİ ve fibrozis değerlerinde de artma eğilimi saptandı.Sadece HBeAg pozitif grupta fibrozis skor ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

6.HBeAg negatif grupta HBV DNA düzeyi arttıkça HAİ skor ve Fibrozis skor artmakta, HBeAg pozitif grupta; HBV DNA düzeyi arttıkça fibrozis skor artmakta olarak tespit edildi . HBeAg pozitif grupta HAİ skor ile HBV DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

7.HBeAg pozitif grup ileHBeAg negatif grup HAİ skor ortalamalarıve fibrozis skor ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığındaistatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

8.HBeAg pozitif grup ileHBeAg negatif grup ALT ortalamaları ile karşılaştırıldığında; HBeAg pozitif grupta ALT ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi.

9.HBeAg negatif grupta erkek cinsiyette fibrozis skoru ortalaması kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi.

10.HBeAg negatif grupta HAİ skor 6 ve üzeri olanların 1-5 arası olanlara göre, Fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların 0-1 olanlara göre HBV DNA ortalaması düşük tespit edildi.HBeAgpozitif grupta bu ilişki tespit edilmedi.

11.Fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların AFP ortalaması 0-1 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi.

12.HBeAg negatif grupta HAİ skor 6 ve üzeri olanların 1-5 arası olanlara göre, Fibrozis skoru 2 ve üzeri olanların 0-1 olanlara göre ALT ortalaması yüksek tespit edildi. HBeAg pozitif grupta bu ilişki saptanmadı.

13. Hastaların yaş ortalaması düşük olası (44,8±12,9), ülkemizdeki HBV enfeksiyonu açısından ciddi bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

14. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun dinamik seyri nedeniyle kronik hepatit B'li hastalarda serum ALT düzeyi, HBV-DNA, karaciğer histolojisi ile klinik seyir arasındaki ilişkinin incelenmesinde ve HBV replikasyonunun tespitinde, prognozun tahmininde serum ALT seviyesinin ve HBV-DNA düzeyinin biyopsi esnasındaki tek birölçümdense, düzenli aralıklarla takibi esastır.

KAYNAKLAR

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. Journal of hepatology 2006; 45: 529-38.
2. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clinical microbiology reviews 1999; 12: 351-66.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. New England journal of medicine 1997; 337: 1733-45.
4. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell, Douglas and Bennett's Principle and practice of infectious disease 2005; 2: 2059-86.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39: 857-61.
6. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. In: Seminars in liver disease. 2005; Published in 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.; p.3-8.
7. Shindo M, Hamada K, Nishioji K, Muramatsu A, Oda Y, Okuno T. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B. Journal of gastroenterology 2004; 39: 260-7.
8. Mc Gill DB, Rakota J, Zinsmeister AR, Oh B. A 1-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. Gastroenterol 1990; 99: 1396-400.
9. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. The American journal of gastroenterology 2002; 97: 2614-8.
10. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clinical microbiology reviews 1999; 12: 351-66.
11. Tekeli E, Aşısı HB, B'den Korunma H. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit 2003; 1.
12. AKARCA US. Hepatit B Virusu Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics 2010; 3: 16-23.
13. Vyas G, Yen T. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. Specter S (ed). Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention. In: New Jersey: Humana Press; 1999.
14. Gavilanes F, Gonzalez-Ros JM, Peterson DL. Structure of hepatitis B surface antigen. Characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. Journal of biological chemistry 1982; 257: 7770-7.
15. Bouchard MJ, Schneider RJ. The enigmatic X gene of hepatitis B virus. Journal of virology 2004; 78: 12725-34.
16. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology 1993; 104: 955-63.
17. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. In: Seminars in liver disease. 2004; Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.; p.3-10.
18. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiology and Molecular Biology Reviews 2000; 64: 51-68.
19. Minor MM, Slagle BL. Hepatitis B virus HBx protein interactions with the ubiquitin proteasome system. Viruses 2014; 6: 4683-702.
20. Moraes M, Gomes S, Niel C. Sequence analysis of pre-S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D, and F isolated in Brazil. Archives of virology 1996; 141: 1767-73.
21. Jayalakshmi M, Kalyanaraman N, Pitchappan R. Hepatitis B virus genetic diversity: disease pathogenesis. INTECH Open Access Publisher; 2013.
22. YILMAZ H, LEBLEBİCİOĞLU H. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics 2010; 3: 24-38.

23. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. In: Mass Medical Soc; 1995.
24. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W-C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. New England Journal of Medicine 1975; 292: 771-4.
25. Goh K. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 1997; 26: 671-81.
26. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. Jama 1990; 263: 1218-22.
27. Wasley A, Gallagher KM, Grytdal S. Surveillance for acute viral hepatitis, United States, 2006. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
28. Hawkins AE, Gilson RJ, Gilbert N, Wreghitt TG, Gray JJ, Ahlers-de-Boer I, et al. Hepatitis B virus surface mutations associated with infection after liver transplantation. Journal of hepatology 1996; 24: 8-14.
29. Virusunda KKHB. Mutasyon ve Getirdiği Sorunlar. Viral Hepatit Derg 1995; 1: 1-7.
30. Moriyama K, Okamoto H, Tsuda F, Mayumi M. Reduced precore transcription and enhanced core-pregenome transcription of hepatitis B virus DNA after replacement of the precore-core promoter with sequences associated with e antigen-seronegative persistent infections. Virology 1996; 226: 269-80.
31. Moriyama K. Reduced antigen production by hepatitis B virus harbouring nucleotide deletions in the overlapping X gene and precore-core promoter. Journal of general virology 1997; 78: 1479-86.
32. Kurosaki M, Enomoto N, Asahina Y, Sakuma I, Ikeda T, Tozuka S, et al. Mutations in the core promoter region of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B. Journal of medical virology 1996; 49: 115-23.
33. Tennant BC, Mrosovsky N, McLean K, Cote PJ, Korba BE, Engle RE, et al. Hepatocellular carcinoma in Richardson's ground squirrels (Spermophilus richardsonii): evidence for association with hepatitis B–like virus infection. Hepatology 1991; 13: 1215-21.
34. Neurath AR, Kent SB, Parker K, Prince AM, Strick N, Brotman B, et al. Antibodies to a synthetic peptide from the preS 120–145 region of the hepatitis B virus envelope are virus-neutralizing. Vaccine 1986; 4: 35-7.
35. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Int J Med Sci 2005; 2: 50-7.
36. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. European journal of epidemiology 2006; 21: 299-305.
37. Tosun S. Türkiye'de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. Viral Hepatit 2013; 1: 25-80.
38. Bilgiç A. Özacar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2002; 2: 1350-70.
39. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. Principles and practice of infectious diseases 1995; 4: 1406-39.
40. Amarapurkar DN, Amarapurkar A. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Ann Hepatol 2002; 1: 192-5.
41. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic hepatitis B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. Hepatology 1990; 12: 187-92.
42. Sterneck M, Kalinina T, Günther S, Fischer L, Santantonio T, Greten H, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. Hepatology 1998; 28: 1390-7.
43. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral hepatit 2003: 10-45.

44. Prince AM, Lee DH, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. Transfusion 2001; 41: 329-32.
45. Jury TE. EASL INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS B: 13–14 September, 2002 Geneva, Switzerland Consensus statement (Long version). Journal of hepatology 2003; 39: 3-25.
46. DEĞERTEKİN B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics 2010; 3: 45-52.
47. LIAW YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: Implication in anti-hepatitis B virus therapy1. Journal of gastroenterology and hepatology 2003; 18: 246-52.
48. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. Journal of hepatology 2007; 47: 760-7.
49. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. Gastroenterology 2007; 133: 1452-7.
50. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. Hepatology 1985; 5: 431-4.
51. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. Gastroenterology 2007; 133: 1458-65.
52. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshiba M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. Journal of Virology 1994; 68: 8102-10.
53. Lok A, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. Proceedings of the National Academy of Sciences 1994; 91: 4077-81.
54. Ustaçelebi Ş. Ergünay K. Hepatit C virusu Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds), Moleküler, klinik ve tanısal viroloji 2007; 1: 203-9.
55. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284: 825-9.
56. Huang C-F, Lin S-S, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. Cell Mol Immunol 2006; 3: 97-106.
57. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. Virology 2000; 273: 221-7.
58. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis Nodosa Related to Hepatitis B Virus A Prospective Study with Long-Term Observation of 41 Patients. Medicine 1995; 74: 238-53.
59. Serter D. Virüs riketsiya ve klamidya hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri; 1997.
60. Yücel A. arkadaşları: Günümüzde Virus Hepatitleri. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği YayınNo: II 1998; 1: 2.
61. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. Journal of hepatology 2006; 44: S71-S6.
62. Alkan G, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. Viral Hepatit Dergisi 1998; 1: 56-8.
63. SAYINER AA. Hepatit B Tanı Araçları: Seroloji ve Moleküler Yöntemler. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics 2010; 3: 39-44.
64. Foster G, Goldin R, Thomas H. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. Hepatology 1998; 27: 209-12.
65. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2006; 4: 936-62.

66. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014; 12: 16-26.
67. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50: 661-2.
68. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. The Lancet 2013; 381: 468-75.
69. Liaw Y-F, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. New England Journal of Medicine 2004; 351: 1521-31.
70. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. Jama 2006; 295: 65-73.
71. TEDAVİ KHBDM. Kronik Hepatit B Tedavisinde Mevcut Tedavilerle Gelinen Son Durum ve Ufuktaki Yeni Hedefler.
72. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine 2005; 352: 2682-95.
73. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine 2004; 351: 1206-17.
74. Yurdaydin C. Entecavir: a step forward in combating hepatitis B disease. Expert opinion on pharmacotherapy 2008; 9: 3095-109.
75. Marcellin P, Chang TT, Lim SGL, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. Hepatology 2008; 48: 750-8.
76. Szczech LA. Tenofovir nephrotoxicity: focusing research questions and putting them into clinical context. Journal of Infectious Diseases 2008; 197: 7-9.
77. Büyükkaya R, Oktay M, Büyükkaya A, Öztürk B, Özel MA, Beşir FH, et al. Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Ultrasonografi Eşliğinde Kesici İğne İle Yapılan Perkutan Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi.
78. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. World journal of gastroenterology 2007; 13: 525.
79. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatology 2000; 31: 241-6.
80. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clinical chemistry 2004; 50: 1344-55.
81. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. Annals of internal medicine 2000; 133: 665-75.
82. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. Hepatology 2000; 32: 477-81.
83. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431-5.
84. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of hepatology 1995; 22: 696-9.
85. KÜLAH C, CÖMERT F, ÖZLÜ N, EROĞLU Ö, TEKİN İÖ. Hepatit B Virus (HBV) İnfeksiyonunda Serolojik Belirteçler, Transaminaz Düzeyleri Ve HBV DNA'nın Birlikte Değerlendirilmesi. VİRAL HEPATİT DERGİSİ: 111.
86. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. Hepatology 2006; 43.

87. Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). Journal of hepatology 2007; 47: 588-97.
88. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. Liver international 2009; 29: 100-7.
89. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. Hepatology 1988; 8: 374-7.
90. Croagh C, Bell SJ, Slavin J, Kong YX, Chen RY, Locarnini S, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. Liver International 2010; 30: 1115-22.
91. Xie Q, Hu X, Zhang Y, Jiang X, Li X, Li J. Decreasing hepatitis B viral load is associated with a risk of significant liver fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. Journal of medical virology 2014; 86: 1828-37.
92. Liaw Y-F, Chu C-M, Su I-J, Huang M-J, Lin D-Y, Chang-Chien C-S. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1983; 84: 216-9.
93. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 2009; 49.
94. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine 2002; 346: 1706-13.
95. Nguyen MH, Garcia RT, Trinh HN, Lam KD, Weiss G, Nguyen HA, et al. Histological disease in Asian-Americans with chronic hepatitis B, high hepatitis B virus DNA, and normal alanine aminotransferase levels. The American journal of gastroenterology 2009; 104: 2206-13.
96. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen I, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2002; 35: 1522-7.
97. Yuen M, Yuan H, Hui C, Wong DK, Wong W, Chan AO, et al. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. Gut 2003; 52: 416-9.
98. YALÇIN K, DEĞERTEKİN H, ALP MN, TEKEŞ S, YILDIZ F, KILINÇ N, et al. Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B'li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBe Durumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yaşla Korelasyonu. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology 2003; 14: 155-60.
99. Ormeci A, Aydın Y, Sumnu A, Baran B, Soyer OM, Pınarbasi B, et al. Predictors of treatment requirement in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase and high serum HBV DNA levels. International Journal of Infectious Diseases 2016; 52: 68-73.
100. Yuen M-F, Ng IO-L, Fan S-T, Yuan H-J, Wong DK-H, Yuen JC-H, et al. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. The American journal of gastroenterology 2004; 99: 2032-7.
101. Kew M. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. Pathologie Biologie 2010; 58: 273-7.
102. Qamer S, Shahab T, Alam S, Malik A, Afzal K. Age-specific prevalence of hepatitis B surface antigen in pediatric population of Aligarh, North India. Indian journal of pediatrics 2004; 71: 965-7.