T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN FARKLI EVRELERİNDE KANTİTATİF HBSAG DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİMLER

DR. MERVE KILIÇ TEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN FARKLI EVRELERİNDE KANTİTATİF HBsAg DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİMLER

DR. MERVE KILIÇ TEKİN

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. MUSTAFA YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk gününden bu yana bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, etik ve insani değerleri ile örnek aldığım saygıdeğer hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan, ilgi ve desteklerini esirgemeyen, pandeminin zorlu sürecini birlikte geçirdiğimiz sayın hocalarım Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU ve Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ'e,

Yoğun tez sürecinde her aşamada sabırla destek veren çok sevdiğim abim Uz. Dr. Serkan SÜRME'ye ve tecrübelerini bizimle paylaşan çok sevdiğim ablalarım Uz. Dr. Esra ZERDALİ, Uz. Dr. İnci YILMAZ NAKİR, Uz. Dr. Meltem YAZLA, Uz. Dr. Betül ÇOPUR ve Uz. Dr. Gülşah TUNÇER'e,

Laboratuvar rotasyonum boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim Mikrobiyoloji Uzmanımız Uz. Dr. Hatice ERDOĞAN'a,

Zorlu pandemi günlerinde birbirimize destek olduğumuz, birlikte mesai yaptığımız, gelecek yıllar için güzel dostluklar biriktirdiğim tüm sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kocaman bir aile olmamızda her birinin katkıları olan sevgili hemşire, sekreter, laborant ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca koşulsuz desteği ile bugüne gelmemde katkıları olan canım annem, babam ve abilerime,

Her zaman yanımda olan arkadaş gibi büyüdüğüm biricik kız kardeşim Defne KILIÇ'a,

Yaşamın her anında desteğini hissettiğim sevgili eşim Uz. Dr. Oğuzhan TEKİN'e ve varlığı ile hayatımıza renk katan sevgili kızım Ece'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **I**
İÇİNDEKİLER ..... **II**
KISALTMALAR ..... **III**
TABLOLAR ..... **V**
ŞEKİLLER ..... **VI**
ÖZET ..... **VIII**
ABSTRACT ..... **IX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ 4
2.2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı 5
2.1.2. Viral Genom Yapısı 6
2.1.3. Replikasyonu 10
2.1.4. Subtip ve Genotipler 10
2.1.5. Epidemiyoloji 11
2.1.6. Kronik Hepatit B Bulaş Yolları 12
2.1.7. Patogenez 13
2.1.8. Kronik Hepatit B Enjeksiyonu ve Doğal Seyir 14
2.1.9. Kronik Hepatit B Tanısı 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM **16**
3.1. ETİK KURUL 16
3.3. TANIMLAR VE REFERANS ARALIKLARI 17
3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER 18
4. BULGULAR **20**
5. TARTIŞMA **38**
6. SONUÇ **48**
7. KAYNAKLAR **50**

KISALTMALAR

AASLD **:** Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases)

ABD **:** Amerika Birleşik Devletleri

AFP **:** Alfa-feta protein

ALT **:** Alanin aminotransferaz

Anti HBc **:** HBcAg'ye karşı antikor

Anti HBe **:** HBeAg'ye karşı antikor

Anti HBs **:** HBsAg'ye karşı antikor

Anti-HCV **:** Hepatit C virüsü antikoru

APASL **:** Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver)

AST **:** Aspartat aminotransferaz

cccDNA **:** Kovalent bağlı kapalı sirküler DNA

CTL **:** Sitotoksik T lenfosit

CMIA **:** Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Test

ÇAG **:** Çeyrekler arası genişlik

DNA **:** Deoksi-ribonükleik asit

DSÖ **:** Dünya Sağlık Örgütü

EAA **:** Eğri altında kalan alan

EASL **:** Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (The European Association for Study of the Liver)

HAI **:** Histolojik aktivite indeksi

HBcAg **:** Hepatit B çekirdek (kor) antijenini

HBeAg **:** Hepatit B zarf (e) antijeni

HBsAg **:** Hepatit B yüzey antijeni

HBV **:** Hepatit B virüsü

HBx **:** X proteini

HCV **:** Hepatit C virüsü

HIV **:** İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HSK **:** Hepatosellüler karsinom

IFNα **:** Interferon alfa

KHB **:** Kronik Hepatit B

L-HBsAg **:** Büyük Hepatit B yüzey antijeni

M-HBsAg **:** Orta Hepatit B yüzey antijen

NK **:** Doğal öldürücü

Nm **:** Nanometre

ORF **:** Açık Okuma Bölgesi (Open Reading Frame)

Peg IFNα **:** Pegile IFN alfa

pgRNA **:** Pregenomik RNA

PT **:** Protrombin zamanı

PZR **:** Polimeraz zincir reaksiyonu

qHBsAg **:** kantitatif HBsAg

rcDNA **:** Gevşek sirküler DNA

RNA **:** Ribonükleik asit

ROC **:** Alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic)

S-HBsAg **:** Küçük Hepatit B yüzey antijeni

SBÜ **:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SPSS **:** Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket (Statistical Package for Social Sciences)

T.Bil **:** Total bilirubin

µL **:** Mikrolitre

TABLOLAR

Sayfa No:

Tablo 1: Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri 15

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve karaciğer biyopsi bulguları 21

Tablo 3:EASL sınıflamasına göre hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması 22

Tablo 4: Hasta gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırıldığı alt grup analizleri 22

Tablo 5: Kantitatif HBsAg düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyonu 24

Tablo 6: Fibrozis 2 ve üzeri hastalarda hasta sayısı ilişkisi 32

Tablo 7:HAİ 6 ve üzeri hastalarda hasta sayısı ilişkisi 33

Tablo 8:HAİ 9 ve üzeri hastalarda hasta sayısı ilişkisi 34

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 1: Elektron mikroskobunda sırasıyla "Dane partikülü ", "Filamentli partikül" ve "Küresel partikül " görüntüsü 6

Şekil 2: Hepatit B virüs yapısı 7

Şekil 3:HBV genomunun organizasyonu 8

Şekil 4: Hastalığın genotip ve subgenotiplerinin coğrafik bölgelere göre dağılımı ... 11

Şekil 5: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile yaş arasındaki korelasyon eğrisi 25

Şekil 6: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile ALT arasındaki korelasyon eğrisi..... 25

Şekil 7: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile AST arasındaki korelasyon eğrisi..... 26

Şekil 8: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile albumin arasındaki korelasyon eğrisi . 26

Şekil 9: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile PTZ arasındaki korelasyon eğrisi 27

Şekil 10: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile AFP arasındaki korelasyon eğrisi 27

Şekil 11: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile HBV DNA arasındaki korelasyon eğrisi 28

Şekil 12:HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile yaş arasındaki korelasyon eğrisi . 28

Şekil 13:HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile total protein arasındaki korelasyon eğrisi 29

Şekil 14:HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile albumin arasındaki korelasyon eğrisi 29

Şekil 15:HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile HBV DNA arasındaki korelasyon eğrisi 30

Şekil 16:HBeAg (-) hasta grubunda qHBsAg ile yaş arasındaki korelasyon eğrisi .. 30

Şekil 17:HBeAg (-) hasta grubunda qHBsAg ile ALT arasındaki korelasyon eğrisi 31

Şekil 18:HBeAg (-) hasta grubunda qHBsAg ile HBV DNA arasındaki korelasyon eğrisi 31

Şekil 19: qHBsAg'nin Fibroz 2 ve üzerini tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi..... 32

Şekil 20:qHBsAg'nin HAI 6 ve üzerini tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi..... 33

Şekil 21:qHBsAg'nin HAI 9 ve üzerini tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi..... 34

Şekil 22:qHBsAg'nin kronik hepatiti tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi..... 35

Şekil 23:qHBsAg'nin HBV DNA>2.000 IU/mL'yi tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi..... 36

Şekil 24:qHBsAg'nin HBV DNA>20.000 IU/mL'yi tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi..... 37

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Hepatit B enfeksiyonunun farklı evrelerinde kantitatif HBsAg (qHBsAg) düzeyindeki farklılıkların incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 2020 yılı Temmuz-Aralık döneminde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen, HBsAg pozitif olan ve daha önce tedavi almamış 183 hasta dahil edildi. Hastalar, EASL (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) 2017 Hepatit Sınıflamasına göre dört gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 183 hastanın %54,1'i erkek olup, tüm hastaların yaş ortalaması 40 yıldı. Toplam hasta grubunda HBsAg ortancası 2.155 IU/mL (çeyrekler arası aralık: 625-12.759) olarak bulundu. qHBsAg dört grubu da birbirinden ayırt etmede etkili ancak, HBeAg (+) hastalarda kronik enfeksiyon ve hepatiti ayırt etmede etkisiz bulundu. Korelasyon analizinde HBsAg kantitasyonu ile yaş, ALT, AST ve HBV DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. qHBsAg'nin kronik hepatiti tahmin etme gücünü değerlendiren ROC (Alıcı İşletim Karakteristiği) analizinde, eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu, qHBsAg'nin en uygun kesim noktası ise 3.081 IU/mL saptandı. qHBsAg'nin kronik hepatiti tahmin etmede %95 özgüllük için sınır değeri ise 38.641 IU/mL saptandı. HBV DNA >2.000 IU/mL olan ve HBV DNA >20.000 IU/mL olan hastaları tahmin etme gücünü değerlendirmek için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu, kesim noktaları ise sırasıyla 1.924 IU/mL ve 3.081 IU/mL saptandı. HBV DNA 2.000-20.000 IU/mL arasını tahmin etme gücü ise yetersiz bulundu.

Sonuç: Kantitatif HBsAg, kronik hepatitin farklı evrelerini ayırt etmede kullanılabilecek kolay uygulanabilir ve göreceli olarak ucuz bir testtir. Böylece qHBsAg, hepatit B hastalarının progresif karaciğer hasarına gidiş açısından düşük ya da yüksek riskli olarak değerlendirilmesi ve hastalara uygun zamanda tedavi planlanmasına yardımcı olabilir. Kronik hepatit hastalarında qHBsAg >38.000 IU/mL olması halinde karaciğer biyopsisi yapılmadan tedavi başlanması düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: HBeAg, HBV DNA, kronik hepatit B, qHBsAg

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to examine the differences in quantitative HBsAg (qHBsAg) levels in different stages of hepatitis B infection.

Patients and Method: In this cross-sectional study, 183 patients who applied to Haseki Training and Research Hospital Infectious Diseases Outpatient Clinic in July-December 2020, were positive for HBsAg and did not receive any treatment before, were included. Patients were divided into groups according to the EASL (European Association for Liver Research) 2017 Hepatitis Classification.

Results: A total of 183 patients were included. Of these, 54.1% were male, and the mean age was 40 years. The median qHBsAg level was 2,155 IU/mL (interquartile range: 625-12.759). qHBsAg was effective in distinguishing all four groups from each other, but was ineffective in distinguishing chronic infection and hepatitis in HBeAg (+) patients. In the correlation analysis, a statistically significant correlation was found between qHBsAg with age, ALT, AST and HBV DNA. In the ROC (Recipient Operating Characteristic) analysis evaluating the predictive power of qHBsAg for chronic hepatitis, the area under the curve was found to be statistically significant, and the optimal cut-off value for qHBsAg was found to be 3,081 IU/mL. The cut-off value for 95% specificity of qHBsAg in predicting chronic hepatitis was 38,641 IU/mL. In the ROC analysis performed to evaluate the predictive power of qHBsAg for patients with HBV DNA >2,000 IU/mL and HBV DNA >20,000 IU/mL, the area under the curve was found to be statistically significant, with cut-off points of 1,924 IU/mL and 3,081 IU/mL, respectively. The predictive power of qHBsAg for HBV DNA between 2,000-20,000 IU/mL was found insufficient.

Conclusion: Quantitative HBsAg is an easily applicable and relatively inexpensive test for distinguishing different stages of chronic hepatitis. Thus, qHBsAg may help to evaluate hepatitis B patients as low or high risk for progressive liver damage and to plan treatment at most appropriate time. In patients with HBV DNA >2,000 IU/mL, initiation of treatment may be considered without liver biopsy when qHBsAg is >38,000 IU/mL.

Key words: HBeAg, HBV DNA, chronic hepatitis B, qHBsAg

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), karaciğer hastalıklarının özellikle hepatitin başlıca nedenidir (1). Kronik hepatit ise, karaciğerde farklı derecelerde inflamasyona neden olarak, siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişiminde rol oynayabilir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Hepatit Raporu, dünya çapında 257 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğunu ve her yıl tahmini 700,000 kişinin Hepatit B ve komplikasyonlarından öldüğünü belirtmektedir (3).

Hepatit B tanısı ile ilgili en önemli ilerleme HBV'nin yüzey antijeni olan HBsAg (hepatit B yüzey antijeni)'nin keşfidir (4). Böylelikle virüsün yapısı ve kanda virüse verilen yanıt incelenmeye başlanmıştır. Hepatit B virüsü *Hepadnaviridae* ailesinden ve ortohepadnavirüs genusundan 10 farklı genotipi belirlenmiş, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV, çekirdek ve yüzey olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu bölümler, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg) içerir. Bu antijenlere yanıt olarak, hastanın bağışıklık sistemi tarafından geliştirilen antikorlar hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs) ve hepatit B çekirdek antikorudur (AntiHBc). Bu antijenler ve antikorlar ayrıca hepatit B belirteci olarak da adlandırılır. Hepatit B konusunda antijen ve antikor bilgilerindeki gelişmelerle birlikte kan testleri ile hepatit B tanıları doğrulanmaya başlamıştır (5).

HBV'nin kuluçka süresi 30 ile 180 gün arasındadır, ortalama 75 gündür. Virüs, enfeksiyondan 30 ile 60 gün sonra kanda tespit edilebilir. Hepatit B ile enfekte olan çoğu kişi herhangi bir semptom ve bulguya sahip değildir (5). En yaygın hepatit B semptomları arasında; ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, idrar renginin koyulaşması, gözlerde sararma, deri döküntüleri ve eklem ağrısı bulunmaktadır (6).

HBV enfeksiyonu akut ve kronik olmak üzere iki farklı şekilde ortaya çıkabilir. Akut hepatit B, hasta HBV ile enfekte olduktan sonraki ilk altı ay içinde gelişir ve geçici bir hastalıktır. Bazı hastalar akut sürecin sonunda iyileşir. Virüsle bir kez enfekte olan ve akut süreçte iyileşen hastalar doğal bağışıklık kazanır. Hasta ilk altı ayda virüse karşı bağışıklık kazanamazsa uzun süreli enfeksiyon nedeniyle

karaciğer hasarı gelişir (7). Bu durum kronik hepatit B (KHB) olarak adlandırılır ve ömür boyu sürer. KHB, siroz ve karaciğer kanseri gibi mortalite ve morbiditesi yüksek çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (8).

KHB enfeksiyonlarında HBeAg (çözünür nükleokapsid protein) varlığı, HBV DNA düzeyi, ALT değerleri ve karaciğerde inflamasyonun varlığına göre hastalığın evrelendirilmesi yapılır (9). Kronik hepatitB enfeksiyonu olan her hastada kronik hepatit yoktur. Bu nedenle hastaları kronik hepatit B ve kronik HBV infeksiyonu olarak incelemek tedavi yaklaşımı ve izlem açısından daha kolay olacaktır (10).

Hepatit B virüsü kişiden kişiye kan, kan plazması, tükürük, idrar, dışkı, sperm ve vajinal sekresyon ile bulaşır. Orta Avrupa'da yetişkinlerde en yaygın enfeksiyon yolu, enfekte kişilerle cinsel ilişkidir. Yüksek prevalanslı bölgelerde en yaygın bulaş yolu perinatal geçiştir. Düşük prevalanslı bölgelerde ise başlıca bulaş yolu cinsel temas ve damar içi madde kullanımıdır (5).

Hepatit B virüsü tanı tetsleri arasında HBsAg, Anti HBs, Anti HBc IgG, Anti HBc IgM, HBeAg, Anti HBe, HBV DNA, HBV genotip tayini ve HBsAg kantitasyonu yer almaktadır. Serolojik tanıda en sık kullanılan yöntem ELISA (Enzyme Linked Immunosorbant Assay) dır. Özgül antijen-antikor reaksiyonunu göstermek amacıyla enzimle işaretli konjugat ve enzim substratı kullanılarak reaksiyonun renklendirilmesi esasına dayanmaktadır.

HBsAg, hepatosit çekirdeğindeki viral cccDNA (kovalent bağlı sirküler DNA)'nın transkripsiyonu sonucu oluşan iki farklı mRNA translasyonu ile sentezlenir. HBV tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlardan (revers traskriptaz inhibitörleri) etkilenmemektedir. HBsAg miktarının enfekte hücre havuzunun bir göstergesi olduğu düşünülmekte, antijen miktarının azalmasının immün yanıta bağlı enfeksiyon kontrolünün indirekt bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (10).

Günümüzde HBsAg kantitasyonu standardize edilmiştir, böylece kullanım alanı artmıştır. HBsAg kantitasyonu KHB enfeksiyonunun evrelemesinde, takibinde, tedaviye başlama ve kesme kararlarının verilmesinde, komplikasyonların ön görülmesinde yol gösterici olabilecek değerli bir parametredir (10-12).

Çalışmamıza S.B.Ü Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine 2020 yılı Temmuz-Aralık döneminde başvuran, en az 1 yıldır HBsAg pozitifliği olan ve tedavi almamış hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda birincil olarak hepatit B enfeksiyonunun farklı evrelerinde kantitatif HBsAg (qHBsAg) düzeyindeki değişimleri incelemek amaçlanmıştır. Ek olarak qHBsAg ile test edilen parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastaların klinik evrelendirilmesinde EASL (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) 2017 hepatit sınıflaması kullanılmıştır (10).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür (5). Retrovirüslere benzer özellik gösterir. En önemli özelliklerinden biri, virüsün enfekte ettiği hepatositlerde kalıcılığıdır (13). Hepatotropik bir virüstür ve karaciğer hasarı, enfekte olmuş karaciğer hücrelerinin bağışıklık aracılı öldürülmesi yoluyla meydana gelir (14).

Hepatit B virüsü ayrıca, HSK geliştirme riski yüksek olan bir onkojenik virüstür. HBV'nin HBsAg olarak isimlendirilen yüzey antijeni altında HBeAg ve HBcAg gibi yapılar bulunmaktadır. Dolayısıyla virüs, HBsAg'nin bir dış zarf bileşeni ve hepatit B çekirdek antijeninin bir iç nükleokapsid bileşeni ile 42 nm çapında, çift kabuklu bir partikül olarak serumda dolaşır (15). HBeAg, HBsAg ve HBcAg'den farklı olarak partikül değildir, bunun yerine serumda çözünür bir protein olarak saptanabilir (16). HBV'nin genotipleri son iki tanımlanan genotiple birlikte 10'u (A'dan J'ye) bulmuştur. Coğrafi bölgeler ve etnik kökenlere göre genotip farklılığı görülebilir (17).

Genotip C ve F ile enfekte kişilerde (genotip B veya D ile karşılaştırıldığında) ve Güney Afrika'da bulunan genotip A'nın belirli alt tipleriyle enfekte olanlarda daha yüksek HSK oranları bulunmuştur. Antiviral tedavi farklı genotipteki hepatit B virüslerine eşit derecede etkilidir ve HBV aşısı tüm genotiplere karşı koruyucudur. HBeAg sentezini önleyen çekirdek öncesi bölgede doğal olarak oluşan bir dizi mutasyon, HBeAg-negatif KHB tanılı hastalarda tanımlanmıştır (18). HBV genotipi, precore mutasyonların prevalansını etkiler, ancak bu mutasyonun karaciğer hastalığında fonksiyonel rolü açık değildir (19). Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin neredeyse tamamı genotip D'dir (20,21).

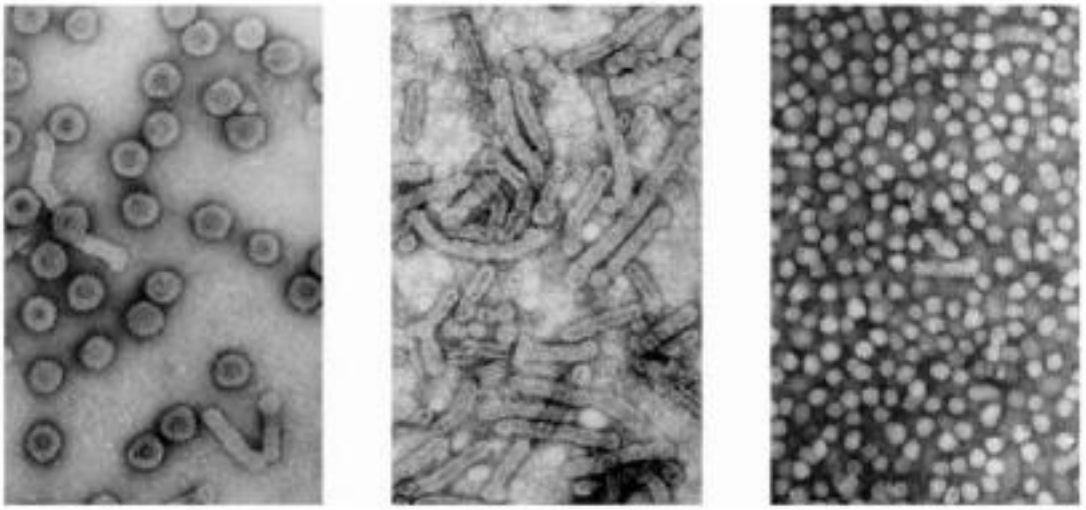
Epidemik sarılık terimi ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmıştır. Tarih boyunca sarılık salgınları görülmüş olup, özellikle 19. ve 20. yüzyıllardaki savaşlarda salgınlar daha sık görülmüştür. 1965 yılında, Blumberg ve Alter'in

Avusturalya kökenli bir hastanın serumunda HBV yüzey antijenini bulup "Avustralya antijeni" (sonrasında HBsAg olarak isimlendirilmiştir) olarak adlandırılmasıyla HBV'nin kan yoluyla bulaşan sarılık etkeni olduğu ortaya çıkmıştır. HBsAg, günümüzde de hastalığın tanısında kullanılan en basit ve en uygun tarama testi olarak yerini korumakta, ayrıca hepatit B aşılarında da immunojen olarak kullanılmaktadır. Akut ve kronik hepatit B'den korunmanın en iyi yolu aşı ile bağışıklık oluşumudur. HBV için 1982 yılından bu yana etkin aşılama yapılmaktadır (22). Ülkemizde de 1998 yılından itibaren hepatit B aşılaması, rutin çocuk aşılama programına dahil edilmiştir.

2.2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı

Dane partikülü (42 nm), küresel (20 nm) ve filamentli (22 nm) partiküller, HBV ile enfekte hastaların serumunda elektron mikroskobu ile gözlenen üç farklı viral yapıdır (13).

Enfekte olguların serumlarında elektron mikroskopisi ile üç farklı partikülün varlığı gösterilmiştir. Tanımlayan araştırmacıya ithafen 'Dane partikülü' olarak bilinen enfeksiyöz virüs partikülleri, 42-44 nm çapında, viral DNA genomunun bir kopyasını içeren, küresel yapılardır (23). Buna ek olarak bulunan, 22 nm çapında küresel ve aynı çapta ancak farklı uzunluklarda olan filamentöz subviral partiküller, hepatosit membranlarından edinilen konak kökenli lipidler ile üç çeşit hepatit B yüzey antijen polipeptidinden oluşurlar ve viral nükleik asit içermezler. Dolayısıyla enfeksiyöz değildirler. Bu partiküllerin hepsinin dış yüzeyinde HBsAg eksprese edilmektedir (8).

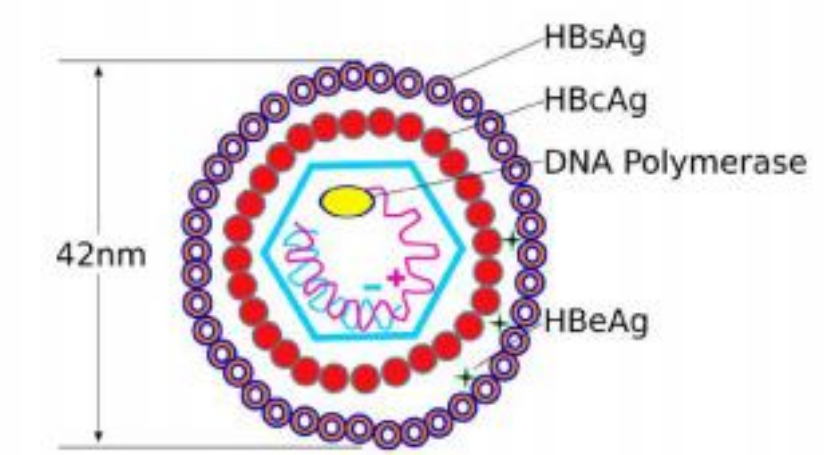


Şekil 1: Elektron mikroskobunda sırasıyla “Dane partikülü ”, “Filamentli partikül” ve “Küresel partikül ” görüntüsü (24)

Birleştirilmiş HBcAg, HBsAg içeren bir lipit zarfı ile kaplı nükleokapsid oluşturur (13).Viral enfektivite için lipid zarfın kolesterolden zengin bileşimi gereklidir (25). Nükleokapsidin endoplazmik retikulumdan tomurcuklanması sırasında, nükleokapsid üç farklı L (büyük), M (orta) ve S (küçük) yüzey glikoproteininin sıralı ve yoğunlaştırılmış düzenlemesini indükler (24,25). Serumdaki S HBsAg’nin 6 aydan uzun süre kalıcılığı genellikle kronik enfeksiyon olarak kabul edilir ve çoğu ticari kit S HBsAg’yi saptamak için tasarlanmıştır (24).

2.1.2. Viral Genom Yapısı

Hepatit B virüsünün nükleokapsid yapısı 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda ve kısmen çift sarmallı gevşetilmiş dairesel DNA (rcDNA) molekülü ile HBV genomu içerir (25). Nükleokapsid, ikozahedral bir yapıda 27 nm çapında 240 viral kapsid proteinin bileşimi ile oluşturulur ve viral genom DNA’sının tek kopyasını ve negatif zincirin 5 'ucuna kovalent olarak bağlanmış viral polimeraz enzimini içerir (26). HBV genomunun en önemli özelliklerinden biri, iki zincirin asimetrik yapısıdır. Negatif zincir genomun gerçek uzunluğunu gösterirken, tamamlayıcı pozitif zincirin uzunluğu değişebilir (27).



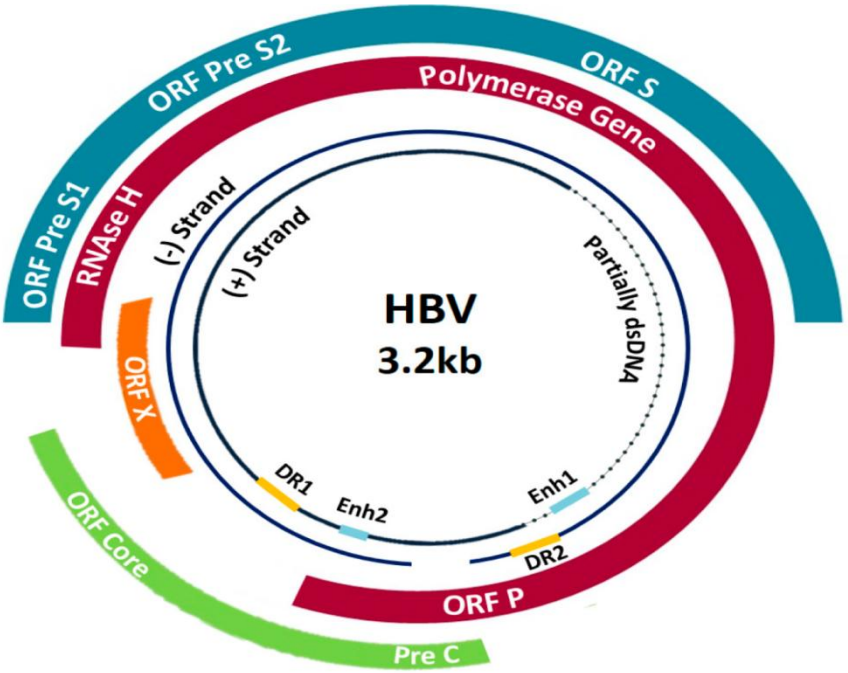
Şekil 2: Hepatit B virüs yapısı (28)

Viral genom, dört farklı protein S, C, P ve X kodlaması için örtüşen ve açık okuma bölgesi (ORF) içerir. Kodlama bölgelerinin örtüşen yapısı, HBV genomunun % 150 verimlilikle kullanılmasını kolaylaştırır (29).

4 ORF bölgesinin ve kodlanan proteinlerin özeti aşağıda verilmiştir:

PreS1 / PreS2 ve S geni (3 zarf proteini, yani L-, M- ve S için kodlar), ön çekirdek / çekirdek gen (nükleokapsid protein kodları; HBcAg ve yapısal olarak salgılanmamış protein; HBeAg) Polimeraz geni (ters transkriptaz, RNAaz H ve terminal protein alanları) X geni (küçük düzenleyici X proteini için kodlar) (29).

S ve C genlerinin tek bir ORF'si vardır. Ancak farklı başlangıç kodonlarına sahip oldukları için fonksiyonel olarak farklı gen ürünlerini sentezlerler (27). S ve C ORF'ler, sırasıyla 5'in sonunda preS (preS1 ve preS2) ve preC bölgelerine uzanır. Örtüşen bölgelerde 4 promoter (preC / C, preS1 / S ve X) ve 2 güçlendirici olan regülatörler vardır. Bunlar farklı kodonlarda transkribe edilen 7 farklı proteinin uçları bağlanmamış en az 5 farklı mRNA tarafından ekspresyonuna izin verir (30). Direkt tekrar 1 (DR1) ve DR2 olarak adlandırılan 11 bps'lik iki tekrar eden bölge, negatif ve pozitif zincirlerin 5 'uçlarında bulunur ve viral DNA replikasyonunda kritik bir rol oynarlar (31). Enh1 ve Enh2 olarak gösterilen iki güçlendirici, viral gen ürünlerinin karaciğere özgü ekspresyonlarını sağlar (13). mRNA'lar uzunluklarına göre 3,5 kbs (uzun ön çekirdek ve pregenomik mRNA), 2,4 kbs (L yüzey mRNA), 2,1 kb (M ve S yüzey mRNAs), 0,7 kbs (X mRNA) olarak tanımlanır (27).



Şekil 3: HBV genomunun organizasyonu (32)

Viral yüzey antijen proteinlerini kodlayan S ORF bölgesi yapısal ve işlevsel olarak 3 farklı AUG başlangıç kodonu ile preS1, preS2 ve S bölgelerine bölünmüştür (2). Reseptör bağlanmasında temel görevi üstlenen L HBsAg; preS1, preS2 ve S alanlarını içeren preS1 mRNA translasyonu sonucunda sentezlenir. M ve S HBsAg proteinleri ise, preS2 / S mRNA ve S mRNA çevirilerinin sonuçları olarak sentezlenir (31,33).

Hepatit B yüzey antijeni, HBV viriyonunun glikolize edilmiş zarf proteinidir. Olgun viriyonlarda HBsAg varlığı gibi, HBV taşıyıcıları da serumlarında belirli miktarlarda enfeksiyöz olmayan küresel ve tübüler yapıda HBsAg içerir. Bu subviral partiküller, olgun viriyonlara kıyasla çok daha fazla (100-100.000 kat) salgılanır (33). Dane partiküllerinden binlerce kat daha fazla olan küresel ve tübüler partikül sentezinin bağışıklık sistemi için bir tehlike olabileceği ve kronik enfeksiyona neden olabildiği bildirilmiştir (22,27).

Hepatit B yüzey antijeni, tesadüfen konakçı hücre genomuna entegre edilmiş viral dizilerden sentezlenir. HBV DNA miktarı sadece viral replikasyonu göstermekle kalmaz, aynı zamanda HBV DNA seviyesinden farklı tamamlayıcı bilgiler sağlar. HBsAg sadece cccDNA'nın mRNA'sının çevrilmesi ile oluşmaz. Aynı

zamanda entegre DNA'dan da üretilir (31).

S, M ve L zarf proteinleri, aynı C-terminal alanını paylaşan farklı transmembran anahtarlardır, ancak S proteini için uygun olan farklı N-terminal alanlarıdır (34). S bölgesi, virüs bağlanması ve enfektivite için kritik olan S proteinini kodlar (31).

C ORF bölgesi, pre-core veya core bölgelerde translasyonun başlamasına göre HBcAg ve HBeAg'yi kodlayan pre-core ve core bölgelere sahiptir. Çekirdek proteinin kendine özgü bir kendine bağlanma özelliği vardır ve kapsid benzeri bir yapı oluşturur ve RNA bağlama aktivitesine sahip C-terminali arginin açısından zengindir ve ayrıca temel aminoasit kümelerine sahiptir (31).

Precore-core protein için precore ORF kodlarının posttranslasyonel modifikasyonla HBeAg sekresyonuna neden olurken, pregenomik mRNA, core ve polimeraz sekresyonuna da neden olur (27,31). Viral replikasyon için gereksiz olmasına rağmen, HBeAg, kalıcı enfeksiyon gelişimi için immün toleransta rol oynayabilir. HBeAg düzeyi, doğal seyrinde kendi kendine veya tedavi sırasında azalırsa, yüksek replikatif durumdan düşük replikatif faza geçişin bir işareti olabilir (27).

P ORF bölgesi, büyük bir protein olan ve dört fonksiyonel alana bölünmüş olan polimeraz için kodlar (13). Aynı zamanda, pregenomik mRNA, ters transkriptaz ile virüs replikasyonu için sentezlenen soy viral DNA genomu için bir kalıp görevi görür. HBV polimeraz, kapsüllemede, negatif DNA zincir sentezinin başlangıcında, ters transkripsiyonda ve pregenomik RNA yıkımında etkili olan çok işlevli bir enzimdir (31).

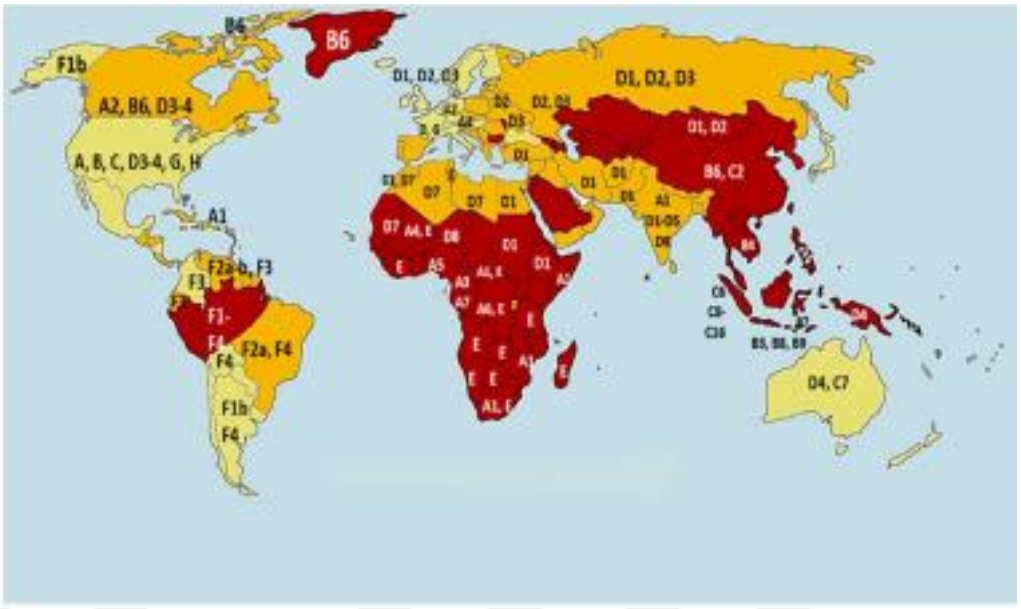
X ORF bölgesi, X mRNA çevirisinin sonucu olarak HBxAg proteinini kodlar. HBx proteini, sinyal verme, transkripsiyon aktivasyonu, DNA onarımı ve protein degradasyonunun inhibisyonu dahil olmak üzere HBV replikasyonunda rol oynar (13,31). Ek olarak, HBxAg'nin in vivo üretken HBV enfeksiyonu için gerekli olduğu ve HBV'nin onkojenik potansiyeline katkıda bulunduğu bildirilmiştir (13).

2.1.3. Replikasyonu

Hepatit B virüsü HBsAg yardımı ile hedef hücresi olan hepatositlere tutunur. Hepatosit içerisine sodyum taurokolat polipeptid isimli reseptör yardımıyla girer (34). Hepatosit sitoplazmasında çeşitli enzimatik reaksiyonlarla nükleokapsid parçalanır. Polimeraz enzimi ve viral DNA hepatosit çekirdeğine taşınır ve cccDNA meydana gelir. cccDNA konak hücrede enfeksiyonun başladığını gösteren genom replikasyonunun en önemli basamağıdır (7). cccDNA konak hücrenin kromatinine katılır ve epizomal kromatinli bir yapı oluşur. Böylece HBV'nin hepatositlerde kalıcılığında ve reaktivasyonunda önemli rol alır (35). Ayrıca bu yapı transkripsiyon kalıbı olarak kullanılır ve viral RNA molekülleri ile farklı viral proteinler üretilir (36). Sitoplazmaya salınan pregenomik RNA'nın enkapsidasyonunun ardından revers transkripsiyon ile viral DNA sentezi olur. Viral kapsidler oluştuktan sonra endoplazmik retikuluma giderek zarflanır ve HBs antijenini edinir. Oluşan 42 nm boyutundaki Dane partikülü konak hücre membranından tomurcuklanarak ortama salınır (37).

2.1.4. Subtip ve Genotipler

Günümüzde tanımlanan A-J arası 10 farklı HBV genotipi bulunmuştur (38). Bu genotipler coğrafik bölgelere göre belirgin farklılık göstermekle beraber; hastalığın virülans şiddeti, klinik seyiri, tedavi yanıtları gibi birçok faktörü etkilemektedir. Akut hepatit B enfeksiyonu sonrası kronikleşme en sık A ve D genotipinde gözlenirken, kronik enfeksiyonu olan kişilerde siroz ve HSK gibi komplikasyonların gelişimi en sık C genotipinde gözlenmektedir (39). Genotipik özellik tedaviye yanıtı da etkiler. Örneğin, interferon tedavisine genotip A ve B'nin genotip C ve D'ye kıyasla daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. Bununla beraber, genotip A1, C ve belki D genotipinin A2, B1 ve B6 alt genotiplere kıyasla daha yüksek oranda siroz ve hepatosellüler kanser riski taşıdığı bildirilmiştir (40). Türkiye'de en sık rastlanan genotipin D genotip ve subtip olarak da D1 subtipi olduğu saptanmıştır (38).



Şekil 4: Hastalığın genotip ve subgenotiplerinin coğrafik bölgelere göre dağılımı (42)

2.1.5. Epidemiyoloji

Hepatit Benfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. 1982'den beri HBV'ye karşıkarşı %90-100 koruma sağlayan bir aşı mevcuttur. Ancak halen dünyada HBV ile enfekte olmuş 2 milyardan fazla kişi olduğu ve bu kişilerin 350 milyonunun kronik olarak enfekte olduğu bilinmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin yaklaşık %15-25'i siroz veya karaciğer kanserinden hayatını kaybetmektedir (41).

Küresel olarak herkes hepatit B'ye yakalanma riski altındadır. Virüs, HBV'nin orada ne kadar endemik olduğuna bağlı olarak coğrafi bölgeler ve ülkeler arasında bulaştırıcılık açısından farklılık gösterir. Düşük düzeyde endemik bölgelerde, virüsün damar içi uyuşturucu kullanımı, yüksek riskli cinsel davranış ve kan ürünleri alma gibi horizontal yollarla bulaşması daha yaygındır (41). Düşük-orta düzeyde endemik bölgeler (% 2 -% 4,99) Doğu Akdeniz ve Avrupa bölgelerini içerir. Amerika ve Batı Avrupa bölgeleri düşük endemisite olarak kabul edilir ve HBsAg prevalansı genellikle % 2'den azdır. Hepatit B prevalansı, yüksek-orta ile yüksek endemik ülkeler olarak kabul edilen Sahra altı Afrika ve Batı Pasifik bölgelerinde en yüksektir (% 5 - ≥ % 8 yaygınlık) ve prevalans tahminleri bazı ülkelerde % 15'i aşmaktadır (42). Türkiye'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada,

hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliğinin sıklığı %4 olarak bulunmuştur (43).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 1,4 milyon kişi kronik olarak HBV ile enfektedir. 1974-2008 yılları arasında KHB'nin orta veya yüksek prevalanslı ülkelerinde doğan 17,6 milyon insanın ABD'ye göç etmesi nedeniyle, ülkede KHB yükü artmıştır. Tahmini olarak KHB vakalarının yarısından fazlasının Filipinler, Çin ve Vietnam gibi ülkelerden Batı Pasifik bölgesinden olduğu belirtilmiştir (44).

Sistematik bir incelemeye göre, Doğu Asya, Pasifik ve Sahra Altı Afrika'dan gelen göçmenler, KHB'nin % 10,3-11,3 oranında yüksek bir seroprevalansını temsil etmektedir. Doğu Avrupa, Orta Afrika ve Güney Asya'dan gelen göçmenler orta derecede seroprevalans olarak belirtilmiştir. Karayipler, Latin Amerika, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'dan gelen göçmenler arasında KHB'nin seroprevalansı düşüktür (45). Mülteciler ve sığınmacılar, göçmenlere kıyasla daha yüksek KHB seroprevalansına sahiptir (46). Türkiye ise hepatit B açısından orta endemik kabul edilmektedir (47).

2.1.6. Kronik Hepatit B Bulaş Yolları

Hepatit B virüsünün bilinen dört önemli bulaş yolu vardır.

a. Anneden bebeğe bulaşma: Perinatal bulaş, hemen hemen tüm dünyada HBsAg pozitif olan annelerden doğan bebeklerde doğum sırasında meydana gelir, bununla birlikte bazen kanlarında çok yüksek viral yüke sahip annelerin bebeklerine intrauterin bulaş görülebilir. Perinatal dönmede enfekte olan bebeklerde kronik HBV gelişme riski tahmini % 90'dır (48).

Enfekte annelerin bir çoğu, özellikle de HBeAg seropozitif olanlar, profilaksi almadığı taktirde enfeksiyonu bebeklerine doğum sırasında veya doğumdan kısa bir süre sonra bulaştırabilirler (49). Anneden bebeğe bulaş farklı şekillerde olabilir. Bunlardan ilki gebelik esnasında plasental olarak geçiştir. Bir diğer bulaş şekli doğum sırasında bebeğin maternal servikal sekresyonlara ve virüsü içeren anne kanına maruz kalması sonucu meydana gelmektedir (50). HBV uterusta fetüsü enfekte edebilmesine rağmen, bu olay yaygın görülmemektedir ve genellikle

antepartum kanama ve plasenta yırtığı ile ilişkilidir (51).

b. Horizontal bulaş: Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, kalabalık bir ev ortamında bütünlüğü bozulmuş deri ve mukozaların kan içeren sekresyonlar ve/veya tükürükle teması en olası bulaş yolu olarak düşünülmektedir.

c. Cinsel temasla bulaş: Genital sekresyonlarda kandan daha az miktarda virüs bulunmasına rağmen mukozalardan girişi daha kolay olması sebebiyle cinsel temasla HBV bulaşabilir(52).

d. Perkütan -parenteral bulaş: Hepatit B virüsü ile kontamine olmuş, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, kesici delici alet yaralanması, hemodiyaliz, akupunktur ve dövme sonrası HBV bulaşı bu gruba örnek verilebilir (53).

2.1.7. Patogenez

Hepatit B enfeksiyonu karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok, konak immün yanıtının rol oynadığı bir enfeksiyondur. HBV, farklı tablolar ile karşımıza çıkabilir. Nekroinflamasyonla seyreden HBV, immün yetmezliği olmayan yetişkinlerin çoğunda kendini sınırlar. HBV'nin eliminasyonunda immünolojik belirleyiciler tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hem hücresel hem de hümoral immün yanıtın önemli olduğu söylenmektedir (54,55).

Virüsün direkt sitopatik etkisi yoktur. Bunun göstergesi ise yüksek düzeyde replikasyon göstermekte olup karaciğer enzim düzeyleri ve histopatolojisi normal olan kronik HBV taşıyıcılarının var olmasıdır. HBV'nin klirensi ve karaciğer hasarı özgül immün yanıtlara bağlıdır. Bu yanıttan özellikle konak savunmasında bulunan virüs spesifik T hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Akut enfeksiyonda yardımcı T hücreleri (CD4)+ ve sitotoksik T hücreleri (CD8)+ yanıtı görülmektedir. Virüsün yok edilemediği kronik enfeksiyonlarda bu yanıt belirgin olarak azalmıştır (56).

Akut HBV enfeksiyonunda etkin bir immün yanıtın başlaması için tip 1 interferon alfa/beta (IFN-α/β) salınımı gereklidir. HBV DNA seviyesi sitokinler ile düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri karaciğere göç eder. Bunun sonucunda hepatit gelişir. Enfekte hepatositlerin CD8+ T lenfositler

tarafından temizlemesi ile alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği görülür ve sonrasında antikor yanıtı gelişir. Bellek hücrelerinin oluşması ile reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenir. Bununla birlikte akut yanıtta yetersizlik olursa kronikleşme gerçekleşir ve enflamatuvar yanıtın zayıf olması nedeniyle hepatik fibrozis başlar. Akut enfeksiyon kendini sınırlarsa ALT yüksekliğini izleyen dönemde HBcAg, HBeAg ve HBsAg'ye karşı güçlü CD4+ T hücre yanıtları gelişir (5,57). İyileşen akut HBV enfeksiyonunda tip 1, kronikleşen enfeksiyonda tip 2 sitokin yanıtları görülmektedir. Sınırlı akut HBV enfeksiyonunda güçlü, poliklonal HBV spesifik CD8+ T hücre yanıtı da saptanmıştır. Bu yanıt virüsün temizlenmesinde önemli rol oynar. Ancak virüsün karaciğerden temizlenmesinde "core promoter" i inhibe eden IFN-α, IFN-β, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) gibi sitokinler görev alır. Kronik HBV enfeksiyonunda sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtları periferde zayıf olmasına rağmen karaciğerde devam etmektedir. Portal aralıklarda ve bazı hepatik lobüllerde CD8+ T hücrelerin çoğunlukla olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ile hepatosit nekrozu görülür. Bu yanıt karaciğer hasarına neden olur. CTL'ler, enfekte hepatositle karşılaşınca apopitotik sinyal gönderir. Bu apopitotik hepatositler biyopsisinde "Councilman cisimcikleri" olarak isimlendirilir. CTL'ler sitokinler aracılığıyla bölgeye makrofaj ve natural killer (NK) hücrelerini çağırır. Bunun sonucunda HBsAg fazla miktarda eksprese eden olgularda fulminan hepatit gelişir (1,4).

2.1.8. Kronik Hepatit B Enjeksiyonu ve Doğal Seyir

Akut HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı enfeksiyonun alındığı yaşa ve konakçının immun durumuna göre değişiklik gösterir. Yenidoğanların %95'i, 1-5 yaş arasındaki çocukların %20–30'u ve yetişkinlerin % 5'inden azında akut hastalık sonrası kronik enfeksiyon formu gelişir (58).

Kronik hepatit B enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir. Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, ALT değerleri, karaciğerde inflamasyonun varlığı veya yokluğu dikkate alınarak beş aşamaya ayrılmıştır (59).

Tablo 1: Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri (10).

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kr. Enfeksiyon	Kr. Hepatit	Kr. Enfeksiyon	Kr. Hepatit
HBsAg	Yüksek	Orta/yüksek	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4-10^7IU/mL	<2,000 IU/mL	>2,000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek*
Karaciğer Hasarı	Yok/ minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi

*:Genellikle yüksek, ancak dalgalama gösterebilir.

2.1.9. Kronik Hepatit B Tanısı

Serolojik belirteçler, akut ve kronik enfeksiyonları teşhis etmek ve ayırt etmek için kullanılabilir. Ticari olarak temin edilebilen serolojik testler HBsAg, HBeAg, HBV yüzey antikoru (anti-HBs), anti-HBc, HBV e antikoru (anti-HBe) ve HBV DNA'yı tespit eder (60).

Kronik HBV enfeksiyonu, HBsAg'nin en az 6 ay arayla 2 kez saptanması olarak tanımlanır. HBV enfeksiyonu riski taşıyan bireyler (% 2 HBV enfeksiyonu prevalansına sahip popülasyonlar) HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc varlığı açısından serolojik testlerle taranmalı ve bağışık değilse bir aşı önerilmelidir. HBV enfeksiyonundan iyileşen bireyler arasında, %80'i anti-HBs ve hepsi anti-HBc geliştirmektedir (60). Bu nedenle, anti-HBc testi, daha önce enfekte olmuş olabilecek kişileri belirlemek için önemlidir (61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan, Helsinki bildirgesine uygun olarak 08.07.2020 tarih ve 2020-111 numaralı karar numarası ile onay almıştır. Ayrıca çalışmamız S.B.Ü Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu (TUEK) tarafından proje kapsamında desteklenmiştir (protokol no:126, tarih: 20.04.2020). Tüm hastalar, Helsinki Deklarasyonu'nda ifade edilen ilkelere göre çalışmaya yazılı onay verdi.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Bu kesitsel çalışmaya 2020 yılı Temmuz-Aralık döneminde S.B.Ü Sultangazi Haseki E.A.H Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran en az 1 yıldır HBsAg pozitifliği olan ve daha önce tedavi almamış 183 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1-18 yaş ve üzeri olması

2-Bilinen en az 1 yıldır HBsAg pozitifliği olması

3-Daha önce hiç HBV'ye yönelik tedavi verilmemiş olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1-HIV, HCV ve HDV ile koenfeksiyon varlığı

2-Hastada hepatosellüler kanser varlığı

3-Alkolik hepatit düşündürtecek bulgu varlığı

4-Çalışmaya katılmak için hasta tarafından yazılı onam verilmemiş olması

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrol edilen parametreler: yaş, cinsiyet, HBsAg, HBeAg, Anti HBe, anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV, HBV DNA düzeyi, biyokimyasal değerler (ALT, AST, total bilirubin, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, albumin, globulin, alfa feto protein), hemogram, protrombin zamanı ve INR değerleri, karaciğer biyopsisi ve karın ultrasonografi (USG) bulguları olarak belirlendi. Ayrıca, son 1 sene içerisinde karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastaların biyopsi bulguları (fibrozis ve histolojik aktivite indeksi) kaydedildi.

Hastalar EASL 2017 sınıflamasına göre HBeAg (+) kronik enfeksiyon (HBV DNA>10^7 IU/mL, ALT normal), HBeAg (+) kronik hepatit (HBV DNA 10^4-10^7 IU/mL IU/mL, ALT yüksek), HBeAg (-) kronik enfeksiyon (HBV DNA < 2.000 IU/mL, ALT normal), HBeAg (-) kronik hepatit (HBV DNA > 2.000 IU/mL, ALT yüksek) olarak dört grupta incelendi (10). ALT için normalin üst sınırı (NÜS) klavuza uygun olarak 40 IU/L olarak kabul edildi. Gruplar arasında qHBsAg düzeyi ile tetkik edilen parametreler arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

3.3. TANIMLAR VE REFERANS ARALIKLARI

Bu çalışmadaki hastalara ait serum üre, serum kreatinin, AST, ALT gibi biyokimyasal analizler Sağlık Bilimler Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, biyokimya laboratuvarı Beckman AU2700 otoanalizör cihazlarına aplike edilmiş kitler kullanılarak ölçüldü.

Serolojik ve virolojik testler; Sağlık Bilimler Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mikrobiyoloji laboratuvarlarında Abbott Architect İ-2000 cihazı ve Architect Alinity kitiyle çalışıldı.

HBsAg kantitasyonu için hastalardan alınan kan örneği 5.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri -40 C°'de saklandı. Çalışmanın yapılacağı gün üretici talimatlarına uygun şekilde oda sıcaklığına getirildikten sonra kantitatif HBsAg düzeyi Elecsys HBsAg II (Roche Diagnostics, Indianapolis, ABD) kiti kullanılarak CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) tekniğiyle çalışıldı. Ölçüm aralığının altındaki değerler < 20 IU/mL, üzerindeki değerler >52,000 IU/mL olarak bildirildiği için >52,000 IU/mL değerleri

için talimatlara uygun olarak 1:100 veya 1:400 oranında seyreltme yapıldı.

Karaciğer biyopsi örnekleri Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü tarafından Modifiye Knodell skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Modifiye İshak skorlama sistemine göre rapor edilen biyopsi sonuçlarına göre fibroz evresi F0-F1 hafif fibroz, F2-F3 orta düzeyde fibroz, ≥F4 ise ağır fibroz olarak kabul edildi. Karaciğer inflamasyonun skorlanmasında ise histolojik aktivite indeksi (HAİ) 1-3 minimal inflamasyon, HAİ 4-8 hafif inflamasyon, HAİ 9-12 orta şiddette inflamasyon, HAİ ≥13 ise ağır şiddette inflamasyon kabul edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca, %25 ve %75 çeyrekler arası aralık olarak verildi. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişkenler, gruplarda normal dağılım koşulu sağlamadığından Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapılıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon analizi ile parametrik test koşulu sağlanamadığında Spearman Korelasyon Analizi (Spearsman's Rho testi) ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Korelasyon analizi ile incelemede r değeri; < 0,2 ise çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok, 0,2-0,4 arasında ise zayıf korelasyon, 0,4-0,6 arasında ise orta şiddette korelasyon, 0,6-0,8 arasında ise yüksek korelasyon, > 0,8 ise çok yüksek korelasyon olduğu kabul edildi. Ayrıca korelasyon katsayısı olan r değeri -1 ile +1 arasındaki değerlerine göre pozitif yönlü ya da negatif yönlü korelasyon olarak yorumlandı. *p* değeri < 0,05 ise istatiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Riskli grubu belirlemede etkili olabileceği klinik olarak öngörülen qHBsAg değişkeninin tanısal performansını saptamak amacıyla HAİ sınıflaması, fibrozis sınıflaması, kronik hepatit sınıflaması referans alınarak ROC analizi yapıldı ve ROC

grafikleri çizildi. Eğri altında kalan alan (EAA) ve bu alanının %95 güven aralıkları belirlendi. Yapılan analizler sonucunda EAA > 0.500 olan değişkenlerin riskli grubu belirlemede belirli bir duyarlılığı/seçiciliği olduğu sonucuna varıldı, bu değişkenler için riskli grubu belirleme duyarlılık ve özgüllük değerlerine ek olarak pozitif tahmin değeri ile negatif tahmin değeri de hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza S.B.Ü. Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinden takipli en az 1 yıl boyunca HBsAg pozitif olan ve hiç tedavi almamış 183 hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastaların 84 (%45,9)'ü kadın, 99 (%54,1)'u erkekti. Hastaların ortanca yaşı 40 (çeyrekler arası genişlik 30-48) yıl idi.

Hastaların 77'sine son 1 yıl içinde karaciğer iğne biyopsisi yapılmıştı. Biyopsisi olan hastalardan fibrozisi 0-2 arasında olan 64 (%83,1), fibroz 3-4 olan 13 (%16,9) kişi vardı. Hastaların hiç birinde fibroz 5 ya da 6 saptanmadı. HAI 0-6 arasında olan 58 (%75,3), HAI > 6 olan 19 (%24,7) kişi vardı.

Toplam 183 hastanın 179'una hepatobiliyer ultrasonografi yapıldı. Toplam 56 hastada hepatosteatoz saptandı. Hepatosteatoz gruplamasına göre grade-1 olan hasta sayısı 38 (%67,9) iken, grade-2 olan hasta sayısı 18 (%32,1) idi.

Hepatit sınıflamasına göre hastaların 13 (%7,1)'ü HBeAg (+) kronik enfeksiyon, 40 (%21,9)'ı HBeAg (+) kronik hepatit, 96 (%52,5)'sı HBeAg (-) kronik enfeksiyon, 34 (%18,6)'ü HBeAg (-) kronik hepatit grubundaydı.

Hastaların demografik özellikleri ve temel test sonuçları Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve karaciğer biyopsi bulguları

Özellik	Sayı (%)	Ortanca (ÇAG)
Cinsiyet		
Kadın	84 (%45,9)	
Erkek	99 (%54,1)	
Yaş (yıl)		40 (30-48)
ALT (IU/L)		28 (19-49)
AST (IU/L)		26 (20-38)
Total Bilirubin (mg/dl)		0,50 (0,40-0,70)
Direkt Bilirubin (mg/dl)		0,10 (0,10-0,14)
Total protein (g/dl)		72,2 (70-75,8)
Albumin (g/dl)		42 (40-45)
İNR		1 (0,90-1)
Protrombin zamanı (sn)		11,2 (11-12)
AFP (IU/mL)		2,83 (1,9-4)
HBeAg		
Pozitif	53 (%29,0)	
Negatif	130 (%71,0)	
HBV DNA (IU/mL)		5.271 (623-444.240)
qHBsAg (IU/mL)		2.155 (625,1-12.759)
Biyopside Fibrozis		
0-2	57 (%74,0)	
≥2	20 (%26,0)	
Biyopside HAİ		
0-6	48 (%62,3)	
≥ 6	29 (%37,7)	
Hepatosteatoz		
Grade-1	38 (%67,9)	
Grade-2	18 (%32,1)	
HBeAg + Kr. Enfeksiyon	13 (%7,1)	
HBeAg + Kr. Hepatit	40 (%21,9)	
HBeAg – Kr. Enfeksiyon	96 (%52,5)	
HBeAg – Kr. Hepatit	34 (%18,6)	

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; INR: International normalized ratio (Uluslararası Standardize Oran); AFP: Alfa fetoprotein; HAİ: Histolojik aktivite indeksi

Hasta gruplarının cinsiyet, yaş, ALT, AST, total bilirubin, total protein, albumin, İNR, AFP, HBV DNA, qHBsAg, fibrozis, HAİ skoru ve hepatosteatoz gibi klinik ve demografik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 3'te, bu özellikler açısından Bonferroni düzeltmesine göre yapılan alt grup analizleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 3: EASL sınıflamasına göre hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	HBeAg + Kr Enfeksiyon (n=13)	HBeAg + Kr Hepatit (n=40)	HBeAg – Kr Enfeksiyon (n=96)	HBeAg – Kr Hepatit (n=34)	*p* değeri
Cinsiyet					
Kadın n(%)	10 (%76,9)	15 (%37,5)	51 (%53,1)	8 (%23,5)	0,002
Erkek n(%)	3 (%23,1)	25 (%62,5)	45 (%46,9)	26 (%76,5)	
Yaş (yıl)					
Ortanca	26	31	42	40	<0,001
ÇAG	20-31	27-47	37,25-50,75	32-47,25	
ALT IU/L					
Ortanca	23	62,5	20	43,5	<0,001
ÇAG	17-29,5	43,5-93,5	16,25-26	33,75-85,75	
AST IU/L					
Ortanca	24	43,5	20	36,5	<0,001
ÇAG	19-27,5	30,25-62	18-25,75	27-56	
Tot.bilirubin (mg/dl)					
Ortanca	0,45	0,535	0,5	0,625	0,002
ÇAG	0,325-0,525	0,4925-0,7875	0,4-0,7	0,5-0,9	
Total protein (g/dl)					
Ortanca	74,7	72	72,25	72,95	0,205
ÇAG	68,7-75,9	67,9-75	69,525-75,175	71-77,05	
Albumin (g/dl)					
Ortanca	41	40,5	43	44	<0,001
ÇAG	40-43,5	37-43	41-45	42-46,25	
İNR					
Ortanca	0,9	0,995	0,9	1	0,048
ÇAG	0,9-1	0,9-1,1	0,9-1	0,975-1	
Protromin zamanı (sn)					
Ortanca	11,2	11,15	11,2	11,3	0,197
ÇAG	11,15-12,55	11-12,175	10,9-11,875	11-12,025	
AFP (IU/mL)					
Ortanca	3,41	3,275	2,525	2,575	0,092
ÇAG	1,33-3,815	2,555-4,5375	1,9-3,645	1,875-4,17	
HBV DNA (IU/mL)					
Ortanca	146.861	20.000.000	739,5	36,557	<0,001
ÇAG	3.464-92.645.057	182.179,8-486.041	107-2.921	11.893,25-758.476,5	
qHBsAg (IU/mL)					
Ortanca	37.510	20.717	874,1	2.506,5	<0,001
ÇAG	24.742,5-170,410	11.789,5-143,825	275,325-2.172,25	1082,75-6.708,75	

Biyopside Fibrozis					
0-1	5 (62,5)	15 (60,0)	23 (95,8)	14 (70,0)	0,027
≥2	3 (37,5)	10 (40,0)	1 (4,2)	6 (30,0)	
Biyopside HAİ					
0-5	3 (37,5)	14 (56,0)	19 (79,2)	12 (60,0)	0,140
≥ 6	5 (62,5)	11 (44,0)	5 (20,8)	8 (40,0)	
Hepatosteatoz					
Grade-1	2 (%100)	6 (%50,0)	25 (%71,4)	5 (%71,4)	0,447
Grade-2	0 (%0,0)	6 (%50,0)	10 (%28,6)	2 (%28,6)	

AST: Aspartat transaminaz; ALT: Alanin transaminaz; INR: İnternational Normalized Ratio (Uluslararası Standardize Oran) ; PTZ: Protrombin Zamanı; AFP: Alfa Fetoprotein; ÇAG: Çeyrekler arası aralık; Aralık: en düşük ve en yüksek değer

Tablo 4: Hasta gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırıldığı alt grup analizleri

	Hbeag+ Kr Enfeksiyon Vs.			**Hbeag+ Kr Hepatit Vs.**		**Hbeag- Kr Enfeksiyon Vs.**
	Hbeag+ Kr Hepatit	**Hbeag- Kr Enfeksiyon**	**Hbeag- Kr Hepatit**	**Hbeag- Kr Enfeksiyon**	**Hbeag- Kr Hepatit**	**Hbeag- Kr Hepatit**
Özellik	*p*	*p*	*p*	*p*	*p*	*p*
Cinsiyet	0,031	0,185	0,002	0,097	0,196	0,002
Yaş (yıl)	0,006	<0,001	0,001	0,001	0,252	0,084
ALT (IU/L)	<0,001	0,381	<0,001	<0,001	0,045	<0,001
AST (IU/L)	<0,001	0,209	<0,001	<0,001	0,237	<0,001
Tot. Bil. (mg/dl)	0,014	0,225	0,006	0,056	0,198	0,003
Direkt. Bil. (mg/dl)	0,061	0,268	0,026	0,057	0,153	0,001
Albumin (g/dl)	0,355	0,187	0,019	0,001	<0,001	0,047
INR	0,338	0,728	0,200	0,053	0,649	0,013
HBV DNA (IU/mL)	0,077	<0,001	0,739	<0,001	<0,001	<0,001
qHBsAg (IU/mL)	0,148	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001

Bonferroni düzeltmesi $p<0,0083$ (p değerinin anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesine göre değerlendirilmiştir)

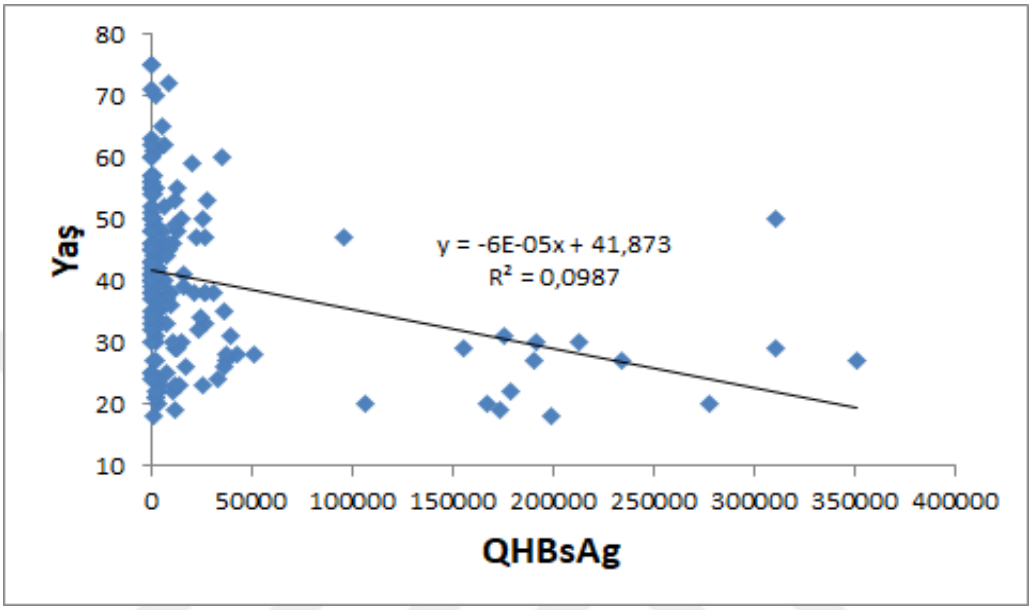
Korelasyon analizinde qHBsAg ile toplam hasta grubunda yaş, ALT, AST, albümin, PTZ, AFP ve HBV DNA arasında; HBeAg (+) hastalarda yaş, total protein, albümin ve HBV DNA arasında; HBeAg (-) hastalarda yaş, ALT ve HBV DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 5).

Toplam hasta grubunda ve HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile HBV DNA arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (r=0,626, p<0,001, r=0,602, p<0,001). HBeAg (-) hastalarda qHBsAg ile HBV DNA arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulundu (r=0,375, p<0,001). Total hasta grubu, HBeAg (+) ve HBeAg (-) hasta grubunda HBV DNA değeri arttıkça qHBsAg değeri artış göstermekteydi (Tablo 5).

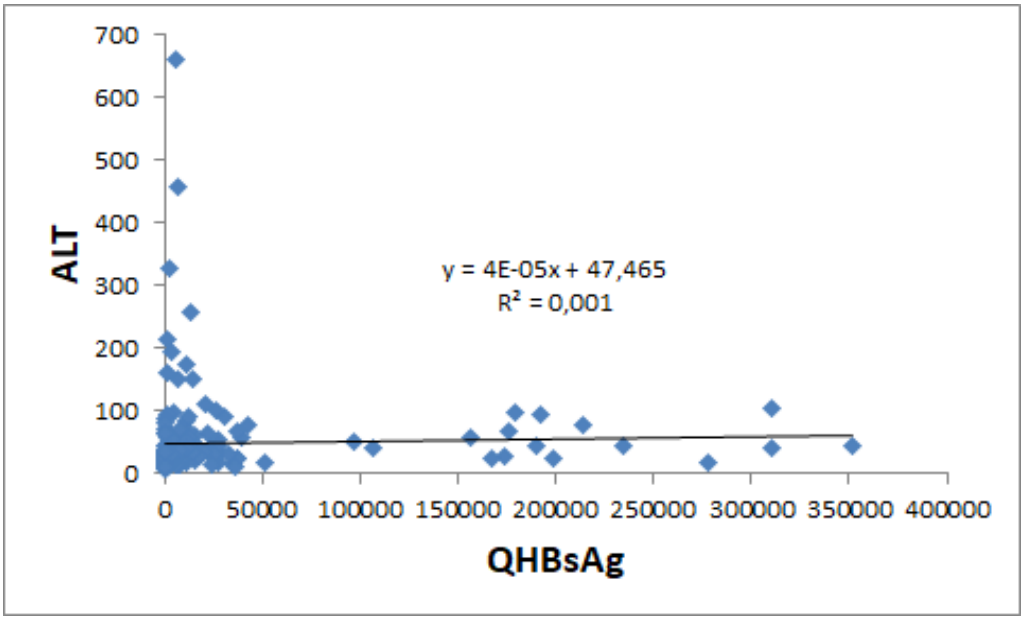
Tablo 5: Kantitatif HBsAg düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyonu

Özellik	**Toplam**		**HBeAg Pozitif**		**HBeAg Negatif**	
	qHBsAg		**qHBsAg**		**qHBsAg**	
	r	*p*	r	*p*	r	*p*
Yaş	-0,397	<0,001	-0,342	0,012	-0,259	0,003
ALT	0,386	<0,001	-0,213	0,125	0,236	0,007
AST	0,354	<0,001	-0,208	0,135	0,151	0,086
Total bil.	0,050	0,503	-0,216	0,120	0,120	0,172
Direk bil.	-0,001	0,988	-0,221	0,112	0,038	0,670
Total prot.	0,021	0,780	0,300	0,029	0,060	0,498
Albumin	-0,158	0,032	0,315	0,022	-0,011	0,905
INR	0,106	0,153	-0,133	0,341	0,119	0,177
PTZ	0,152	0,040	-0,115	0,411	0,120	0,172
AFP	0,155	0,036	0,058	0,681	0,110	0,212
HBV DNA	0,626	<0,001	0,602	<0,001	0,375	<0,001

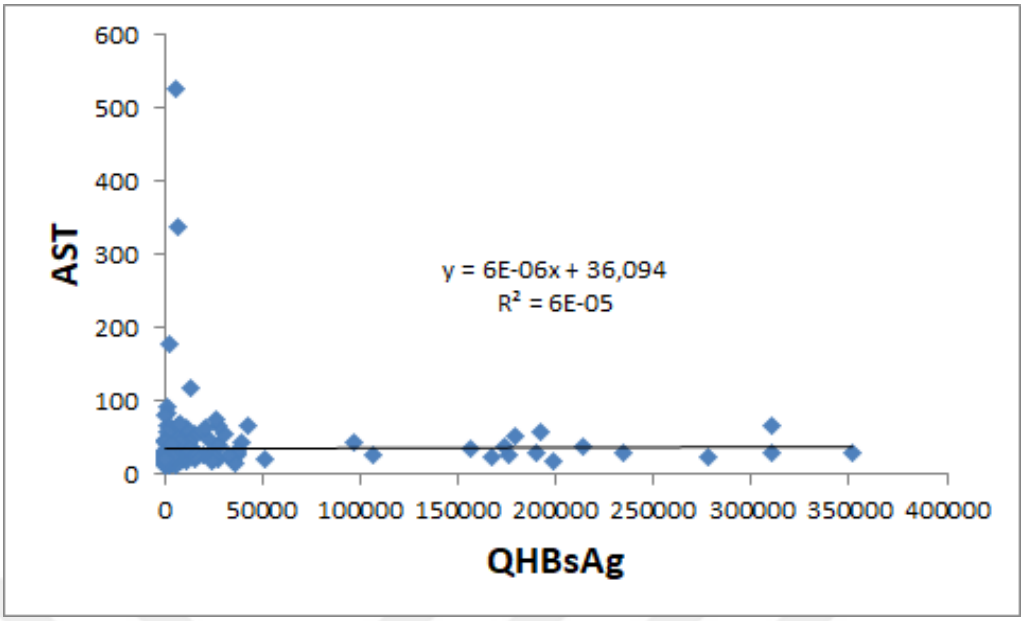
Farklı hasta gruplarında qHBsAg ile hastaların çeşitli klinik ve demografik özellikleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı, istatistiksel olarak anlamlı bulunan korelasyon analizi grafikleri Şekil 5-11 (toplam hasta grubu), Şekil 12-15 (HBeAg + grup) ve Şekil 16-18 (HBeAg – grup)'de gösterilmiştir.



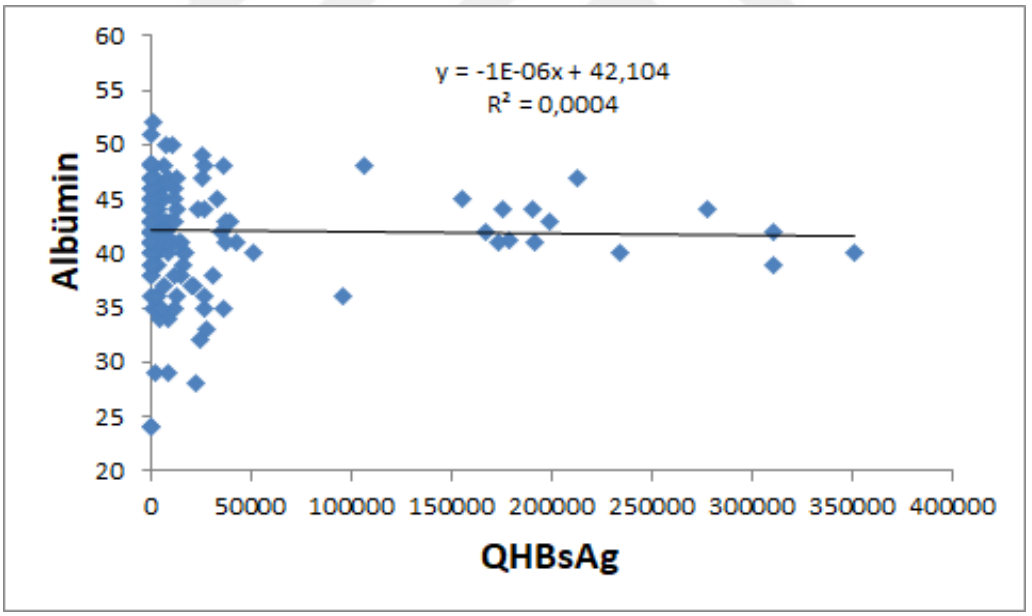
Şekil 5: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile yaş arasındaki korelasyon eğrisi



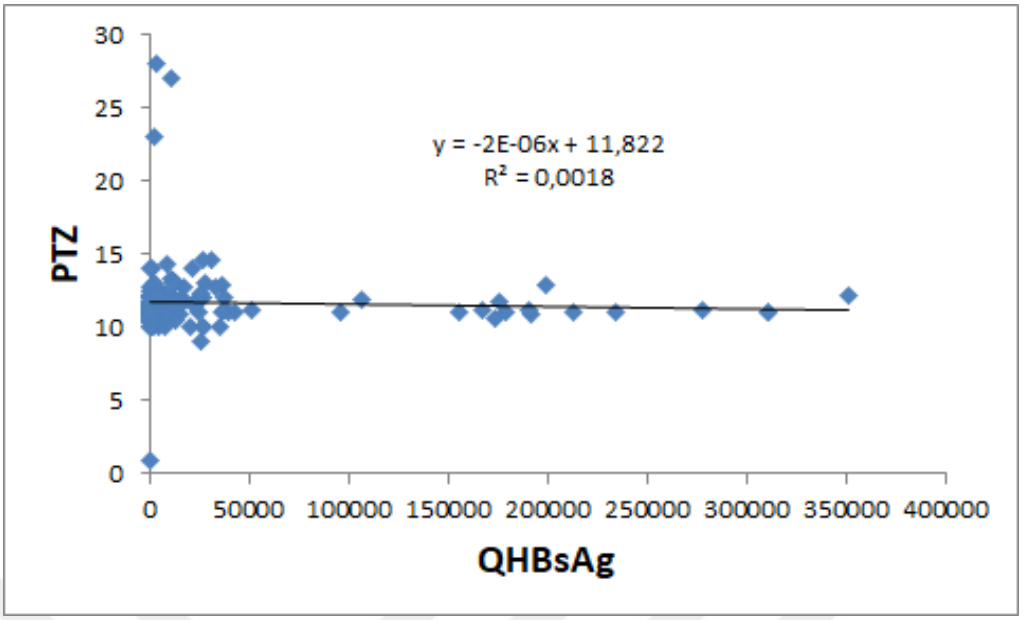
Şekil 6: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile ALT arasındaki korelasyon eğrisi



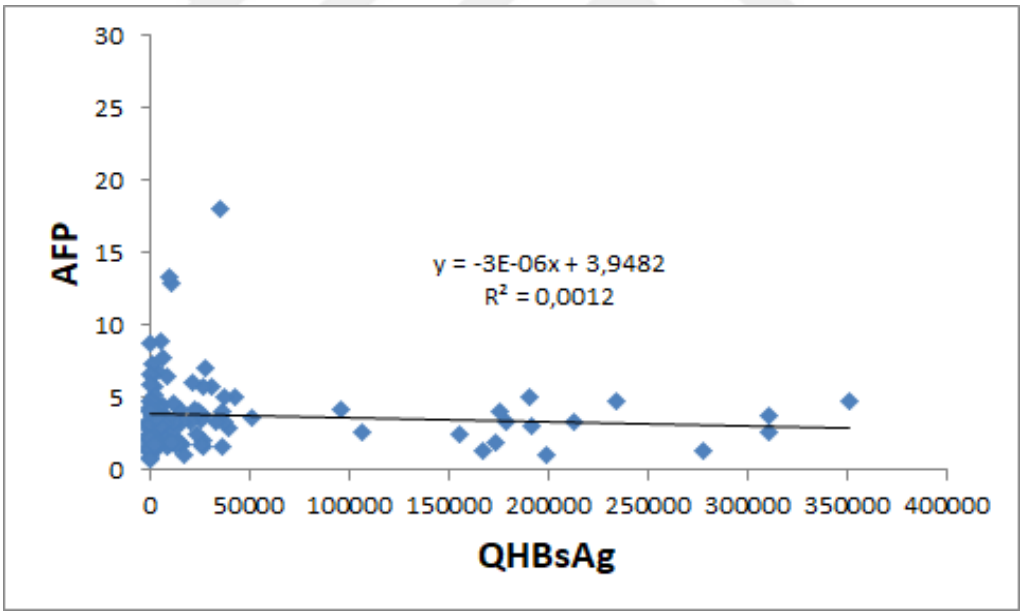
Şekil 7: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile AST arasındaki korelasyon eğrisi



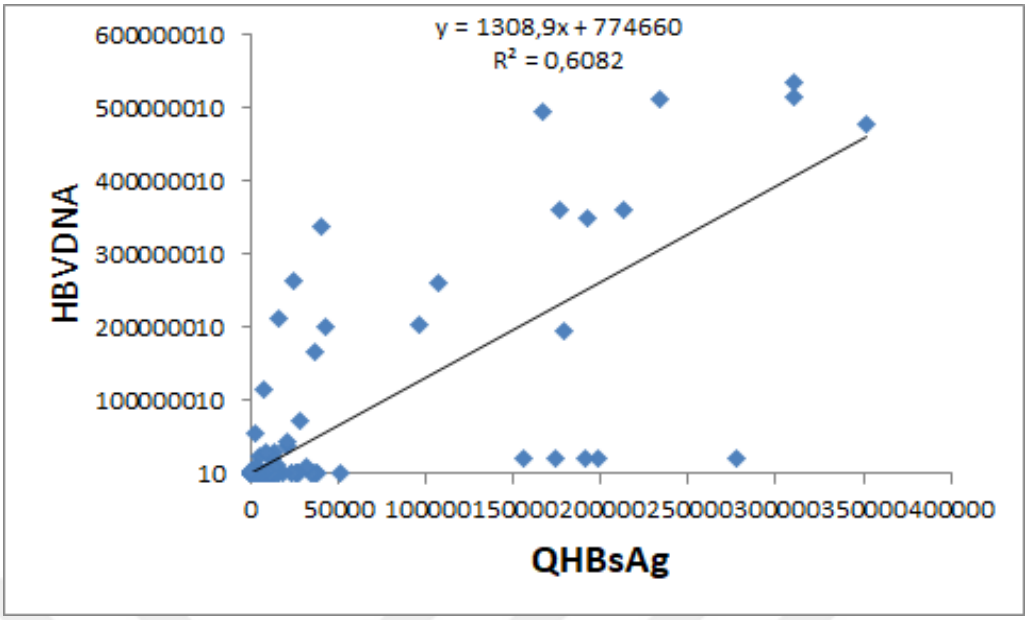
Şekil 8: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile albumin arasındaki korelasyon eğrisi



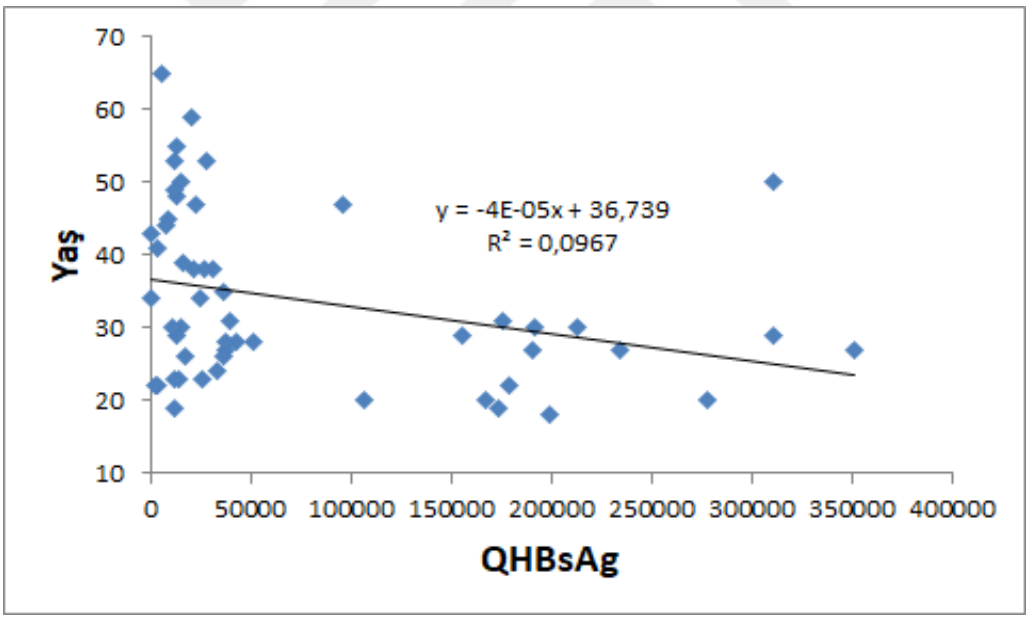
Şekil 9: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile PTZ arasındaki korelasyon eğrisi



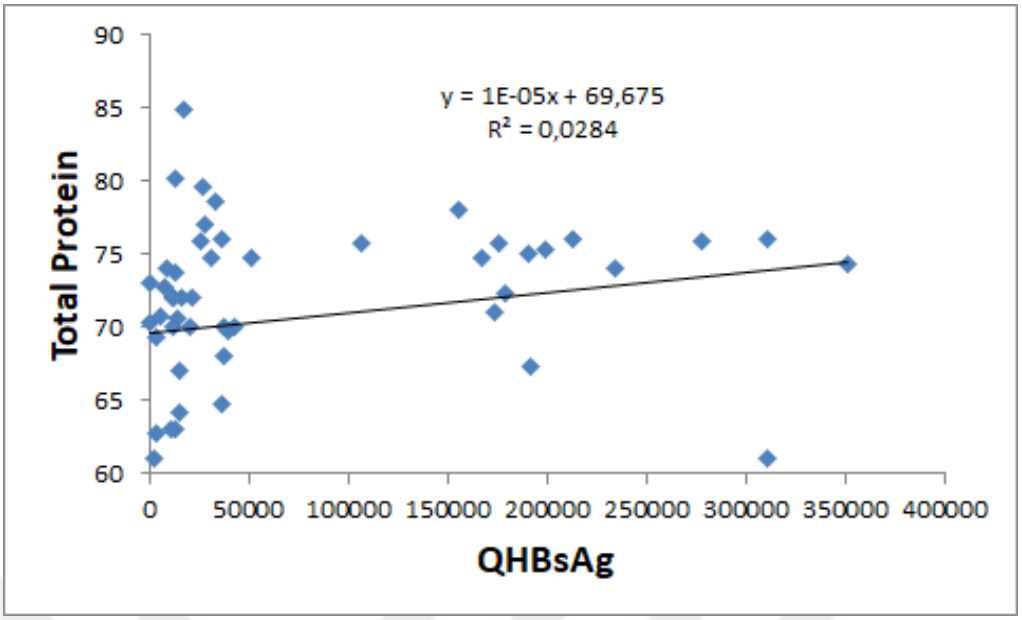
Şekil 10: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile AFP arasındaki korelasyon eğrisi



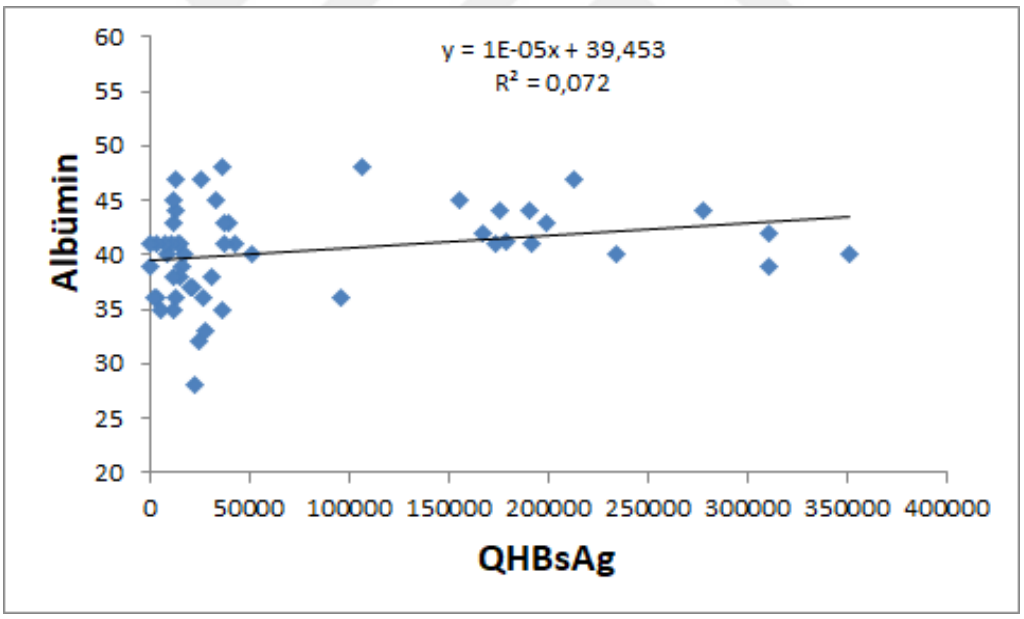
Şekil 11: Toplam hasta grubunda qHBsAg ile HBV DNA arasındaki korelasyon eğrisi



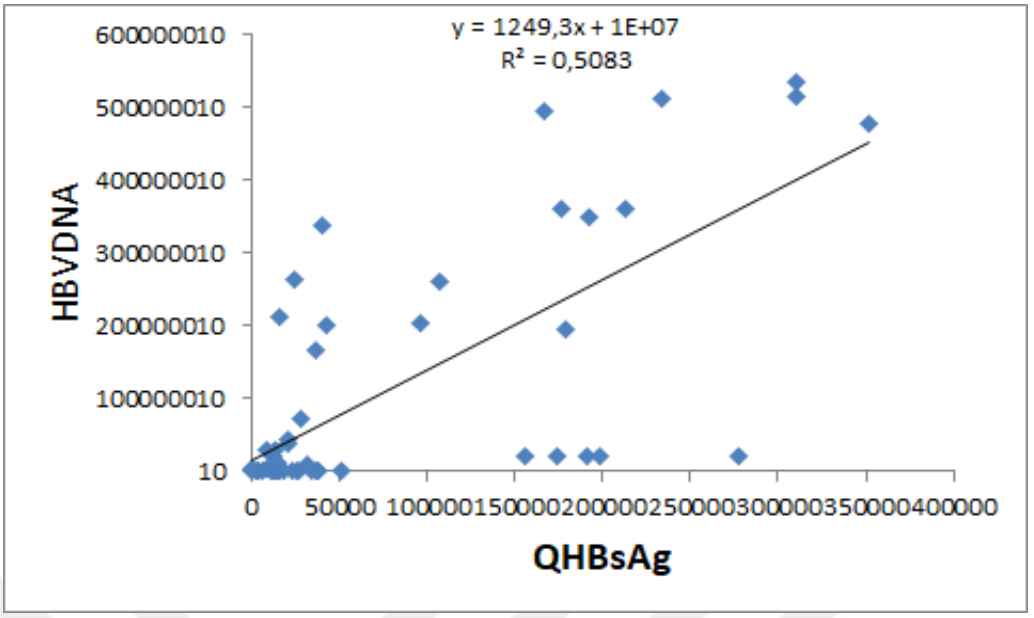
Şekil 12: HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile yaş arasındaki korelasyon eğrisi



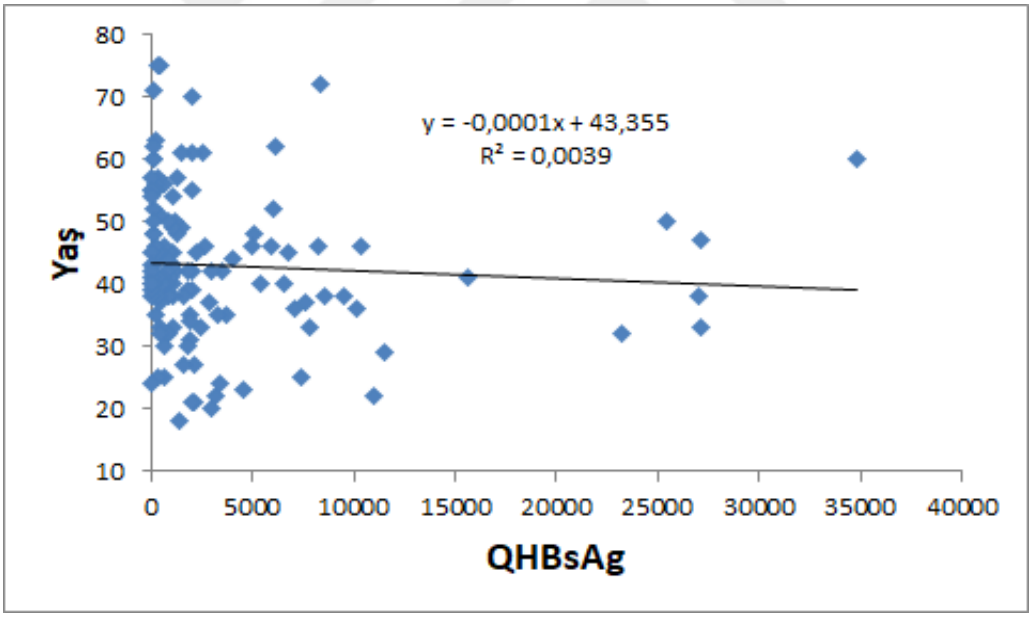
Şekil 13: HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile total protein arasındaki korelasyon eğrisi



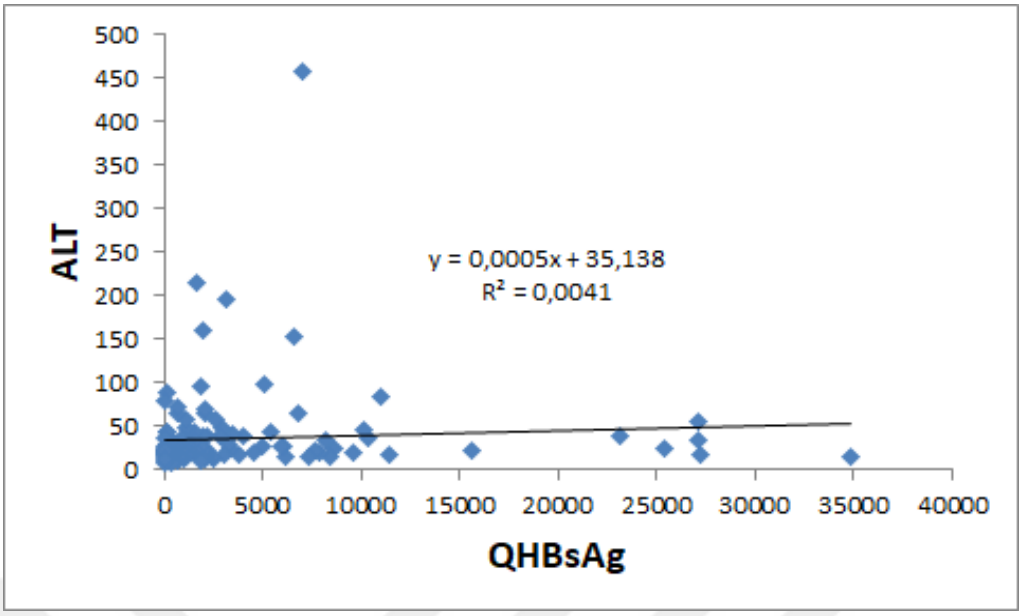
Şekil 14: HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile albumin arasındaki korelasyon eğrisi



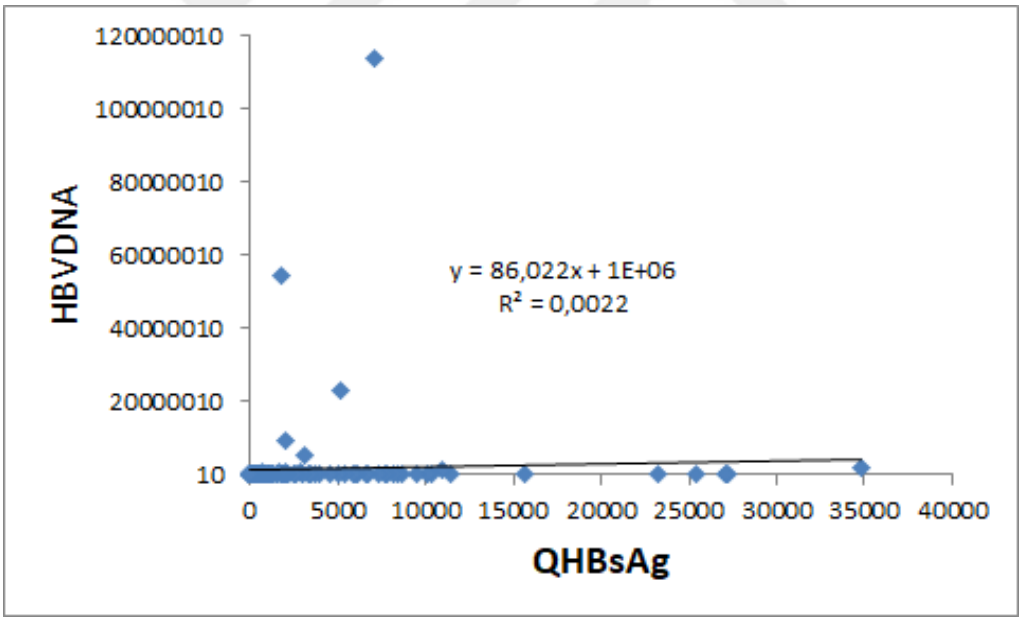
Şekil 15: HBeAg (+) hasta grubunda qHBsAg ile HBV DNA arasındaki korelasyon eğrisi



Şekil 16: HBeAg (-) hasta grubunda qHBsAg ile yaş arasındaki korelasyon eğrisi

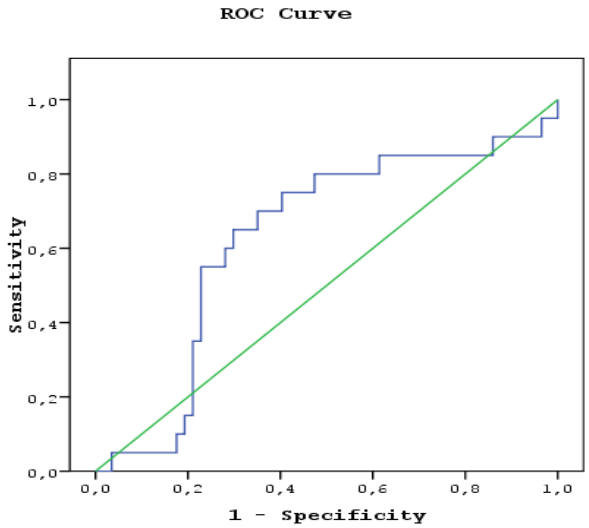


Şekil 17: HBeAg (-) hasta grubunda qHBsAg ile ALT arasındaki korelasyon eğrisi



Şekil 18: HBeAg (-) hasta grubunda qHBsAg ile HBV DNA arasındaki korelasyon eğrisi

Biyopsi sonucu olan hastalarda qHBsAg'nin fibroz ve HAİ'yi ayrı ayrı tahmin etme gücü ROC eğrisi ile hesaplandı. Fibrozis ≥2'yi tahmin etme gücünün değerlendirildiği ROC analizinde, qHBsAg'nin fibrozisi değerlendirmede yetersiz olduğu saptandı (p > 0,086).



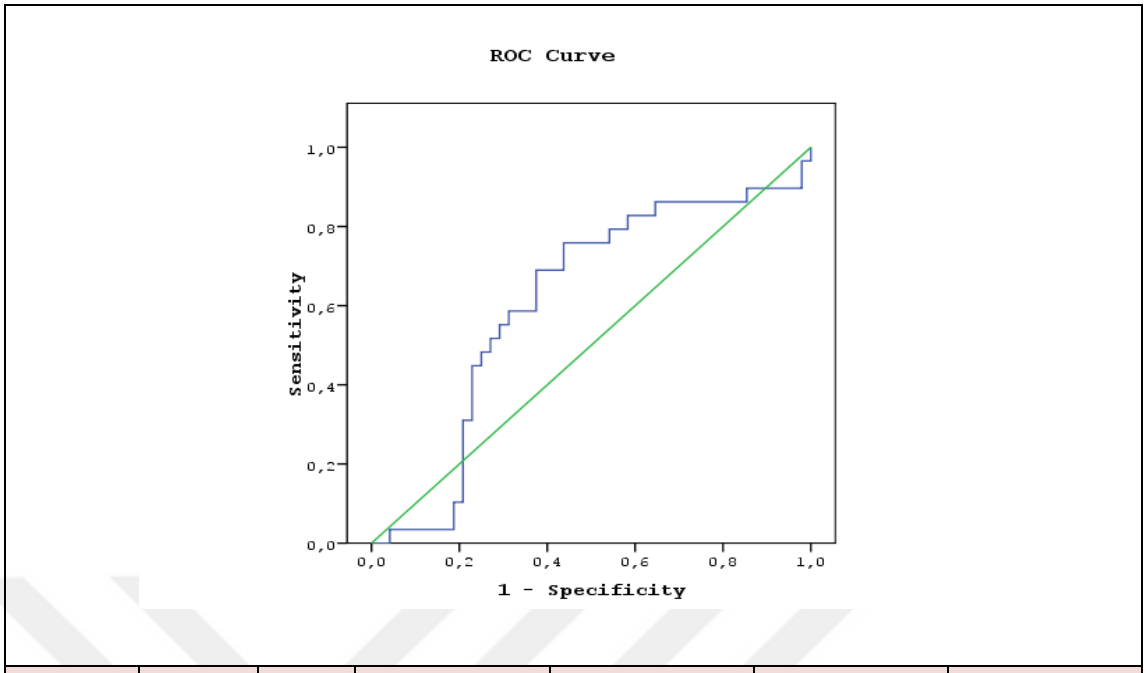
EAA	Standart hata	*p* değeri	%95 G.A.	Duyarlılık	Özgüllük	Sınır Değer (IU/mL)
0,630	0,074	0,086	0,486-0,774	%70	%69	8.250

Şekil 19: qHBsAg'nin Fibroz 2 ve üzerini tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi

Tablo 6: Fibrozis 2 ve üzeri hastalarda hasta sayısı ilişkisi

Fibrozis 2 ve üzeri	Hasta sayısı
Pozitif	20
Negatif	57
Biyopsisi olmayan	106

Hastalarda HAİ ≥6'yı tahmin etme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde qHBsAg sonucu eğri altında kalan alanın (EAA=0,611) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,105$).



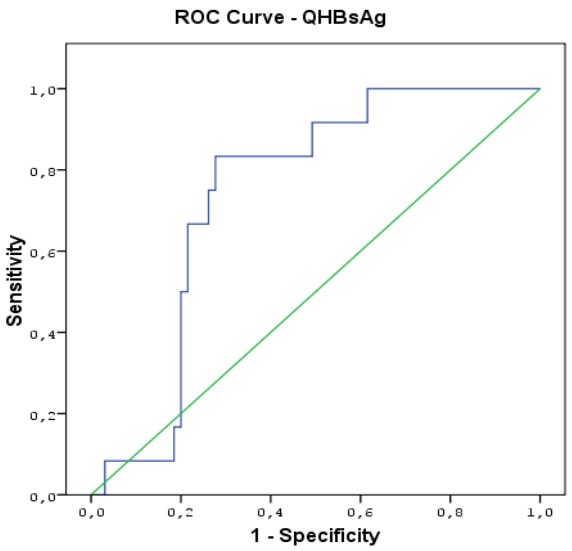
EAA	Standart hata	*p* değeri	%95 GA	Duyarlılık	Özgüllük	Sınır Değer (IU/mL)
0,611	0,068	0,105	0,478-0,743	0,690	0,625	6.914

Şekil 20: qHBsAg'nin HAI 6 ve üzerini tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi

Tablo 7: HAİ 6 ve üzeri hastalarda hasta sayısı ilişkisi

HAİ 6 ve üzeri	Hasta sayısı
Pozitif	29
Negatif	48
Biyopsi olmayan	106

Hastalarda HAI ≥9'u tahmin etme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda ise qHBsAg sonucu eğri altında kalan alanın (EAA=0,742) ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p = 0,008).



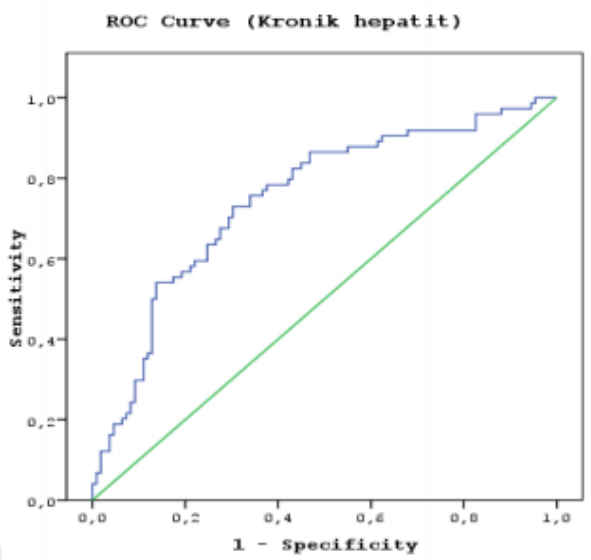
EAA	Standart hata	*p* değeri	%95 G.A.	Duyarlılık	Özgüllük	Sınır Değer (IU/mL)
0,742	0,061	0,008	0,623-0,862	%83	%72	14.809,5

Şekil 21: qHBsAg'nin HAI 9 ve üzerini tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi

Tablo 8: HAİ 9 ve üzeri hastalarda hasta sayısı ilişkisi

HAİ 9 ve üzeri	Hasta sayısı
Pozitif	10
Negatif	67
Biyopsi olmayan	106

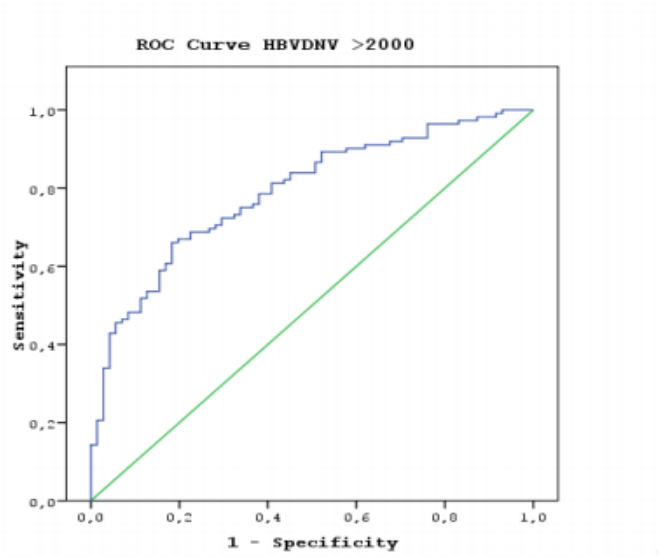
Hastalarda kronik hepatiti tahmin etmek için yapılan ROC analizinde qHBsAg sonucu eğri altında kalan alanın (EAA=0,749) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0,001). Kronik hepatitin belirlenmesinde qHBsAg değişkeninin optimal kesim noktası 3.081 IU/mL olarak tespit edildi. qHBsAg ≤ 3.081 IU/mL için duyarlılık %70,3 özgüllük %70,6 olarak hesaplandı. Kronik hepatiti tanımada %95 özgüllük için sınır değer 38,641 IU/mL, bu değer için duyarlılık ise %18 saptandı.



EAA	Standart hata	p değeri	%95 G.A	Duyarlılık	Özgüllük	Sınır Değer (IU/mL)
0,749	0,037	0,000	0,676-0,822	%70,3	%70,6	3.081

Şekil 22: qHBsAg'nin kronik hepatiti tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi

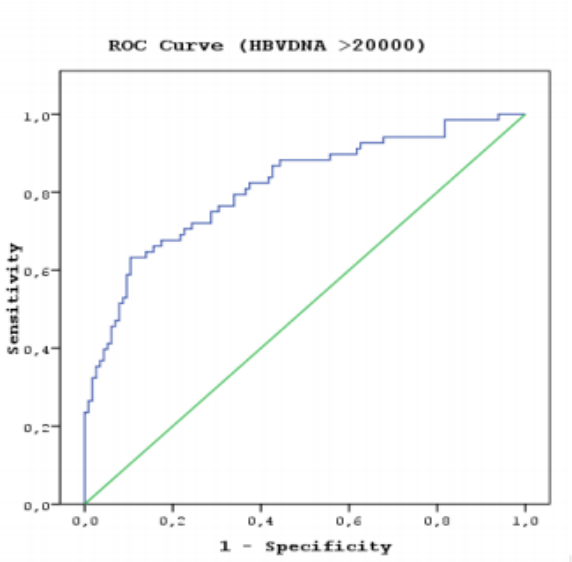
Hastalarda HBV DNA >2.000 IU/mL'yi tahmin etme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde, qHBsAg değerlendirme sonucu için eğri altında kalan alan (EAA= 0,790) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). HBV DNA >2.000 IU/mL referans alınarak, qHBsAg değişkenine ait kesim noktası 1.924,5 olarak tespit edildi. qHBsAg ≥1.924,5 için duyarlılık %72,3 özgüllük %70,4 olarak elde edildi.



EAA	Standart hata	*p* değeri	%95 G.A	Duyarlılık	Özgüllük	Sınır Değer (IU/mL)
0,790	0,033	0,000	0,725-0,855	%72	%70	1.924,5

Şekil 23: qHBsAg'nin HBV DNA>2.000 IU/mL'yi tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi

Hastalarda HBV DNA >20.000 IU/mL'yi tahmin etme gücünü değerlendirmek için yapılan ROC analizinde; qHBsAg değerlendirme sonucu için eğri altında kalan alan (EAA=0,814) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). HBV DNA >20.000 IU/mL referans alınarak, qHBsAg değişkenine ait kesim noktası 3.081 IU/ML olarak tespit edilmiştir. qHBsAg ≥3.081 için duyarlılık %75, özgüllük %71,3 olarak elde edilmiştir.



EAA	Standart hata	p değeri	%95 G.A	Duyarlılık	Özgüllük	Sınır Değer
0,814	0,034	0,000	0,748-0,880	%75	%71	3.081 IU/mL

Şekil 24:qHBsAg'nin HBV DNA>20.000 IU/mL'yi tahmin etme gücünün ROC eğrisi ile incelenmesi

qHBsAg'nin HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml arasını tahmin etmede anlamlı bir kesim değeri saptanamadı (EAA = 0,475, *p* = 0,615).

5. TARTIŞMA

Hastaların epidemiyolojik verileri incelendiğinde ortanca yaş 40 (30-48) yıl ve %54,1'i erkekti. HBeAg (+) kronik enfeksiyon 13 kişi, HBeAg (+) kronik hepatit 40 kişi, HBeAg (-) kronik enfeksiyon 96 kişi, HBeAg (-) kronik hepatit tanısı ile 34 kişi değerlendirilmiştir. Çalışmada yer alan hastaların önemli bir kısmını HBeAg (-) kronik enfeksiyon hastaları oluşturmaktaydı.

Son yıllarda HBV alanındaki çalışmalarda, HBV DNA negatif olsa bile viral aktivite ve replikasyonun devam edebildiği ve bu aktivasyonun HBsAg'nin kantitatif olarak ölçümü ile gösterilebileceği gerçeği ortaya çıkmıştır. HBsAg, hepatosit çekirdeğindeki viral cccDNA'nın transkripsiyonu sonucu oluşan iki farklı mRNA translasyonu ile sentezlenir ve HBV tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlardan (revers traskriptaz inhibitörleri) etkilenmemektedir. HBsAg miktarının enfekte hücre havuzunun bir göstergesi olduğu düşünülmekte, antijen miktarının azalmasının immünyanıta bağlı enfeksiyon kontrolünün indirekt bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (62). HBsAg, HBV ile enfekte hepatositler tarafından tübüler formlar veya küresel partiküller halinde dolaşıma salgılanır. Böylece qHBsAg düzeyi, hepatosit içerisindeki cccDNA ve entegre DNA'nın transkripsiyonel aktivitesinin miktarını gösterir (63). Buna dayanarak, qHBsAg düzeyinin KHB hastalarının tanı ve tedavi yönetiminde yardımcı bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Buna ek olarak EASL ve AASLD rehberlerinde, tedavi kesim kararının en önemli belirleyicisinin HBsAg kaybı olduğu belirtilmektedir. Karaciğer hastalığının evresine, hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik göstermesiyle birlikte yıllık ortalama %0,4-2,3 oranında HBsAg kaybı olmaktadır (64-67). Bunu sağlamak genelde güçtür ve uzun süreli tedavi gerektirir. qHBsAg düzeyi izleminin, hastalığın doğal seyrinde HBsAg kaybını işaret eden bir prediktif değer olup olmadığı sorusuna çok sayıda çalışma ile cevap aranmıştır. qHBsAg düzeylerinin tedavi öncesinde düşük seviyede olması (<1.000 IU/mL) ve tedavinin erken döneminde düşüş göstermesi (örneğin 1-2 logIU/mL) HBsAg kaybının gelişmesi için yol gösterici olduğu sonucuna varılmış, ancak sınır değer net olarak belirlenmememiş. Ayrıca

HBsAg kantitatif değeri de, HBeAg pozitifliği, HBV DNA yüksekliği, genotip gibi hastalığın prognozunu etkileyen prediktif faktörlerden biridir. Bir çok çalışmada HBeAg negatif KHB hastalarında, kantitatif HBsAg seviyesinin >1000 IU/mL olması hastalığın ilerlemesi ve HSK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (66,67).

HBsAg kantitasyonu ile ilgili yapılan birçok çalışma, qHBsAg ölçümünün hastalığın doğal seyrinde farklılık gösterebilen dinamik bir parametre olduğunu vurgulamaktadır (68,69). Bununla birlikte, qHBsAg'nin hastalığın ciddiyetini belirleme, tedaviye uyumu değerlendirme ve tedaviyi kesme kararında referans olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (70-73). Böylece qHBsAg'nin hasta takibinde kullanabilir güvenilir bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza tedavi naif 183 kronik hepatit B hastası dahil edilmiştir. EASL 2017 hepatit sınıflamasına göre hepatit B'nin dört farklı kronik evresinde qHBsAg düzeyindeki farklılıklar incelenmiştir. Korelasyon analizleri değerlendirildiğinde qHBsAg ile ALT, HBV DNA ve karaciğer biyopsi bulgusu olan HAİ arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmış olup, tedavi başlama kararında ve hasta takibinde qHBsAg kullanımının etkili olacağı sonucuna varılmıştır.

Tedavi alan hastalarda fonksiyonel kür denilebilmesi ve tedavi kesilebilmesi için HBsAg seroklirensi ve anti-HBs oluşumu nihai hedef olarak görülmektedir. Bu nedenle HBsAg düzeyinin kantitatif ölçümü hasta takibinde önemli rol alır (72). HBsAg seroklirensi tedavi takibinde kullanılan HBsAg titresindeki düşüş (özellikle HBsAg <10 IU/mL) ve spontan HBsAg kaybını öngörmede önemli bir parametredir. Diğer belirteçler ise ileri yaş, düşük ALT, yüksek trombosit ve lökosit sayısı olarak belirtilmektedir (74).

Kantitatif HBsAg'nin kronik enfeksiyon ve hepatit ayrımında kullanılabilir olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (68,69). Brunetto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genotip D hastalarında aktif ve inaktif hepatit B'yi ayırt etmek için, 1000 IU/mL'lik bir qHBsAg değerinin uygun bir sınır değer olduğunu göstermiştir (75). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak qHBsAg 1000 IU/mL için kronik hepatiti tahmin etmede duyarlılık %86,5, özgüllük %45,9 olarak hesaplandı ve qHBsAg 1.000 IU/mL kesim noktasında duyarlılık yüksek olmasına rağmen

özgüllüğün düştüğü gözlendi. Çalışmamızda kronik hepatit referans alınarak yapılan ROC analizinde qHBsAg sonucu eğri altında kalan alan (EAA=0,749) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,001). Kronik hepatitin belirlenmesinde qHBsAg değişkeninin kesim noktası 3.081 IU/mL olarak tespit edildi ve bu kesim noktasında duyarlılık %70,3, özgüllük %70,6 olarak hesaplandı. qHBsAg'nin kronik hepatiti tanımada %95 özgüllük için sınır değer ise 38.641 IU/mL olarak belirlendi. Bu ve üzeri qHBsAg düzeylerinde yüksek özgüllük değerleri nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmadan antiviral tedavi başlanması düşünülebilir.

Chan ve arkadaşlarının hazırladığı bir derlemede incelenen çalışmalarda serum HBsAg düzeyinin, HBeAg (+) hastalarda, HBeAg (-) hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. HBeAg (-) hastalarda HBV DNA'sı düşük (<2.000 IU/ml) hastalardan genotip D hasta grubunda qHBsAg < 1.000 IU/ml ve genotip B/C hasta grubunda qHBsAg <100 IU/ml olan hastalar inaktif taşıyıcılık durumu ile ilişkili bulunmuştur (76). Bizim çalışmamızda da bu sonuca benzer şekilde qHBsAg düzeyinin HBeAg (+) hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. qHBsAg'nin HBeAg (+) kronik enfeksiyon grubunda ortanca değeri 37.510 IU/mL, HBeAg (+) kronik hepatit ortanca değeri 20.717 IU/ml, HBeAg (-) kronik enfeksiyon grubunda 874 IU/mL, HBeAg (-) kronik hepatit grubunda 2.506 IU/mL saptanmıştır.

Türkiye'den Yıldız Kaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBV DNA 2.000-20.000 IU/mL olan HBeAg (-) hepatit B hastalarında kronik enfeksiyon ve kronik hepatiti ayırmada qHBsAg'nin rolü incelenmiş. Çalışmaya 79 HBeAg (-) KHB hastası dahil edilmiş. Hastalar HBV DNA <2.000 IU/mL, 2.000-20.000 IU/mL arası ve >20.000 IU/mL olarak 3 farklı gruba ayrılmış. qHBsAg ile HBV DNA, ALT, HAI ve fibrozis skoru arasında pozitif korelasyon saptanmış. Kronik enfeksiyonu kronik hepatitten ayırt etmek için qHBsAg'nin kesim noktası 4.425 IU/ml olarak belirlenmiş. %95'lik test özgüllüğü ile kronik enfeksiyon ve kronik hepatit tanısı için kantitatif HBsAg eşik değerleri sırasıyla 1.026 IU/ml ve 20.346 IU/ml bulunmuş. Böylece qHBsAg düzeyi >20.000 IU/mL düzeyinde kronik hepatiti saptamada yüksek özgüllük nedeniyle biyopsi yapmaya gerek kalmadan antiviral tedavi başlanabilecek gruba işaret edilmiş (69). Bizim çalışmamızda ise qHBsAg'nin HBV DNA>2.000 IU/mL üzerini tahmin etmede kesim noktası 1.924I U/mL, HBV DNA >20.000 IU/mL üzerini tahmin etmede kesim noktası 3.081 IU/mL saptandı. HBV

DNA 2.000-20.000 IU/ml arasını tahmin etmede anlamlı bir kesim değeri saptanmadı. Yine çalışmamızda qHBsAg'nin kronik hepatiti tahmin etme gücünü değerlendiren ROC analizinde, eğri altında kalan alanın (EAA=0,749) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0,001). Kronik hepatitin belirlenmesinde qHBsAg değişkeninin kesim noktası 3.081 IU/mL, qHBsAg ≥ 3.081 için duyarlılık %70,3, özgüllük %70,6 olarak hesaplandı. qHBsAg'nin kronik hepatiti tanımada %95 özgüllük için sınır değeri ise 38.641 IU/mL, bu özgüllük değerinde duyarlılık ise %18 saptandı.

Görüldüğü gibi qHBsAg dinamizmi nedeniyle hastalığın farklı evrelerinde farklı qHBsAg sonuçları saptandı. Çin'de yapılan, hepatit B'nin farklı evrelerinde olan 623 kişinin incelendiği çalışmada hastalar 5 fazda incelenmiş. Hastalığın doğal seyrinde qHBsAg düzeyindeki farklılıklar ele alınmış. Çalışmada, KHB'nin her fazında ortanca qHBsAg düzeyleri farklı tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p<0,001); HBsAg titreleri immün toleran grupta en yüksek, inaktif taşıyıcı grupta ise en düşük bulunmuş. Ayrıca serum HBsAg düzeyi immün klirens fazında HBV DNA ile pozitif yönlü, güçlü korelasyon göstermiş (r=0,683, p<0,001) (77). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak dört grupta da qHBsAg ortanca değerleri farklı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,001) ayrıca benzer şekilde ortanca değeri HBeAg (+) kronik enfeksiyon grubunda en yüksek ve HBeAg (-) kronik enfeksiyon grubunda en düşük görülmüştür. Çalışmamızda yine bu çalışmaya benzer şekilde toplam hasta grubu (r=0,626, p<0,001), HBeAg (+) hasta grubunda (r=0,602, p<0,001) ve HBeAg (-) hasta grubunda (r=0,375, p<0,001) qHBsAg ile HBV DNA arasında değişen derecelerde pozitif yönlü korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu yönüyle qHBsAg, hastalığın doğal seyrinde hastalığın evresi ile ilgili fikir verebilir.

Hepatit B hastalarında fibrozis sağkalımın en önemli belirleyicisidir. Hepatit B virüsü ile enfekte her hasta fibrozis yönünden değerlendirilmeli ve riskli hastalara tedavi için öncelik verilmelidir. Güncel klavuzlarda, HBeAg pozitif veya negatif kronik hepatit B olan ve HBV DNA 2.000 IU/ mL'den fazla, ALT normalin üst sınırının üzerinde veya en azından orta derecede karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozisi ile tanımlanan aktif hastalığı olan tüm hastalar tedavi için aday

gösterilmektedir (10,62). Ayrıca ekstrahepatik HBV ile ilişkili belirtileri olan hastalar da tedavi için adaydır (78). Karaciğerde fibrozis ve HAİ'yi tahmin etmek için yapılmış birçok çalışma vardır. 2019 yılında yayınlanan Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kantitatif HBsAg'nin HBeAg (-) KHB hastalarında fibrozisi tahmin etmede yardımcı olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya tedavi almayan 6 aydan uzun süredir HBsAg pozitif ve HBeAg (-) 75 hasta dahil edilmiş. Hastalar HBV DNA <2.000 IU/Ml, 2.000-20.000 IU/Ml ve >20.000 IU/ml olarak üç gruba ayrılmış. Hastaların qHBsAg ölçümü yapılmış ve hepsine karaciğer biyopsisi yapılmış. Karaciğerdeki histolojik aktivite ve fibrozu göstermede invaziv olmayan bir biyobelirteç olarak qHBsAg'nin değerlendirilmesi amaçlanmış. Biyopsi sonuçları patolog tarafından METAVİR skoruna göre raporlanmış. qHBsAg için 1.000 IU/ mL'lik bir sınır değerin, karaciğerde anlamlı fibroz (F 2 ve üzeri) ve anlamlı histolojik aktivitesi (A 2 ve üzeri) olan hastaları diğerlerinden ayırt edebilme özelliği incelenmiş. Çalışma sonucuna göre HBeAg (-) hepatit B hastalarında qHBsAg düzeyinin fibroz 2-4 arasını, yani belirgin fibrozisi tahmin etmede güvenilir olmadığı saptanmış (EAA=0,601,*p*=0,161), belirgin inflamasyonu olan hastalar ile hafif inflamasyonu olan hastralar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (*p*=0,018). Ayrıca çalışmada HBV DNA <2.000 IU/ml ile 2.000-20.000 IU/ml arasında qHBsAg açısından istatistiksel olarak fark saptanmamış ancak HBV DNA >20.000 IU/ml olan grupla ve diğer iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış (p = 0,001) (79). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, fibrozis ≥2 referans alınarak yapılan ROC analizinde qHBsAg sonucu eğri altında kalan alanın (EAA= 0,630) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (*p*=0,086). Ek olarak bizim çalışmamızda qHBsAg ileHAİ ≥6 arasındaki ilişki ROC analizinde değerlendirildiğinde eğri altında kalan alanın (EAA=0,611) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (*p*=0,105) sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda ayrıca HAI≥9 referans alınarak yapılan ROC analizinde qHBsAg sonucu eğri altında kalan alanın (EAA=0,742) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (*p*=0,008). HAİ≥9'u tahmin etme gücünü değerlendirmek için yapılan ROC analizinde qHBsAg değişkeninin kesim noktası 14.809 olarak tespit edildi. qHBsAg ≤14.809 için duyarlılık %83,3 özgüllük %72,3 olarak hesaplandı. Ayrıca pozitif tahmin değeri %35,7, negatif tahmin değeri %95,9, doğru bilirlik ise %74,0 olarak elde edildi. Günümüzde

karaciğerde hastalık aktivitesini ve fibrozisi göstermek için altın standart halen karaciğer biyopsisidir. Ancak invaziv olması ve kolaylıkla uygulanaması nedeniyle non-invaziv fibrozis testlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Çalışmamızda ve birçok çalışmada görüldüğü qHBsAg düzeyi biyopsi yapılmamış ya da yapılamamış hastalarda hastalık aktivasyonu hakkında bilgi verebilmektedir. Ancak mevcut literatür bilgileri ile qHBsAg'nin anlamlı fibrozisi değerlendirmede yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu nedenle anlamlı fibrozisi göstermek için karaciğer biyopsisine alternatif olarak non-invaziv fibrozis testlerinin (elastografi vs.) kullanımı düşünülebilir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada qHBsAg'nin karaciğer hasarının evresini tahmin etmede yararlı olduğu gösterilmiştir (33,62). Bir çalışmada ALT, HBV DNA ve HAİ skorları ile qHBsAg düzeyleri arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon bulunmuş (68). Çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi tüm hasta grubunda HBsAg kantitasyonu ile ALT (p<0,001) ve HBV DNA (p<0,001) arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar qHBsAg'nin de ALT ve HBV DNA gibi progresif karaciğer hasarına gidişi için düşük ya da yüksek riskli olarak değerlendirmemizi sağlayabilir ve hastalara uygun zamanda tedavi planlamamız için hekimlere yön verebilir.

HBeAg (-) kronik hepatit hasta grubu, hastalık sırasında geçici remisyonlarla birlikte HBV DNA ve transaminazların aralıklı dalgalanma gösterdiği, bu nedenle tanıda zorlanılan heterojen bir grubu temsil eder (10). Kronik hepatit B'nin her iki formu, HBeAg negatif kronik hepatitli hastalar ve hastaların inaktif taşıyıcıları, benzer laboratuvar ve serolojik özelliklere sahiptir ve ayırt edilmesi her zaman kolay değildir (82). Hastalarda yüksek serum HBV DNA düzeyi ilerleyici karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Serum HBV DNA düzeyleri hepatit B hastalarında hastalığı evreleme, tedavi endikasyonunu belirleme ve tedavi takibinde önemli rol alır (10). HBeAg (-) kronik hepatit B hastalarının tedavi edilip edilmeyeceği ve ne zaman tedavi edileceğine dair belirsizlikler devam etmektedir. Bu grubun tedavisine yönelik güncel klavuzlarda kanıta dayalı öneriler yer almaktadır (10,62,81). 2019 yılında yayınlanan Dimzova ve arkadaşlarının Makedonya Cumhuriyeti Üsküp'te yaptığı bir çalışmada, Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde Kasım 2016 - Ocak 2018 tarihleri

arasında takipli 109 HBeAg (-) KHB hastası incelenmiş. Çalışmaya HBsAg en az 6 aydır HBsApozitif, ancak HBeAg (-) , anti-HBe (+) ve serumda saptanabilir HBV DNA bulunanlar dahil edilmiş. Hastaların 53'ü HBeAg (-) kronik hepatit,56'sı HBeAg (-) kronik enfeksiyon grubunda yer almış. EASL 2017 hepatit sınıflamasına göre ALT normal sınırlarda ve HBV DNA<2.000 IU/ml olan hastalar HBeAg (-) kronik enfeksiyon ve ALT normalin üzerindeyse ve HBV DNA >2.000 IU/ml olanlar HBeAg (-) kronik hepatit olarak sınıflanmış. Hastalar serolojik, biyokimyasal testler ve ultrasonografi ile değerlendirilmiş. ALT, AST, qHBsAg ve HBV DNA arasında korelasyonu belirlemek için çoklu regresyon (R/p) analizi yapılmış (82). Literatürde HBeAg (-) kronik hepatitin erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmesine rağmen, HBeAg (-) kronik enfeksiyon ile HBeAg(-) kronik hepatitli hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir anlamlılık olmadığı gösterilmiştir (83,84). Bizim çalışmamızda ise HBeAg (-) kronik enfeksiyon ve HBeAg (-) kronik hepatit grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p = 0,002). Ayrıca bu kohort çalışmasında HBeAg (-) kronik hepatit grubunda HBeAg (-) kronik enfeksiyon grubuna göre ALT ve AST anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yine bu çalışmaya benzer şekilde her iki grup arasında ALT (p<0.001) ile AST (p<0.001) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi. Ayrıca bu kohortta HBeAg (+) kronik hepatit grubunda, HBeAg (-) kronik enfeksiyon grubuna göre daha yüksek qHBsAg düzeyleri saptanmış. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmış olup, bulgularımız mevcut literatür verileriyle uyumludur (85). Buradan çıkarımla ve daha önce de belirtildiği gibi, viral yükün değerlendirilmesi tedavi kararı için tek başına yeterli bir kriter değildir. Bu nedenle hastalarda tedavi kararı verilirken fibroz, HAI, hastanın yaşı, ailede HSK gelişimi gibi diğer faktörler de dikkate alınmalıdır. Güncel uluslararası kılavuzlar ayrıca, hastalığın evresinin belirlenmesi ve enfekte hastanın daha iyi yönetimi için transaminazların ve HBV DNA'nın tekrarlanan ölçümleri ile çoklu klinik uygulamalara duyulan ihtiyaca işaret etmektedir. Böylece hastaların tek seferlik bakılan belirteçleri ile değil, seri takibi ve ek faktörlerle değerlendirilmesi önerilmektedir (10,62,81). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda hepatit B'nin neden olduğu kronik hastalığın dinamizmi nedeniyle tüm hepatit B hastaları klinik, serolojik, biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik yöntemlerle dikkatli bir şekilde

değerlendirilmelidir. Kime, ne zaman tedavi verilmesi gerektiği kararı ancak bu şekilde mümkündür. Tedavinin doğru hastaya, doğru zamanda başlanması KHB'nin uzun dönem komplikasyonlarından hastaları koruyacak ve bu hastaların genel morbidite ve mortalitesini azaltacaktır. Ayrıca gereksiz tedavi, yan etki ve ek maliyetin önüne geçilmiş olacaktır.

Türkiye'de 2020'de yayınlanmış Tatar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavi almamış 123 kronik hepatit B hastasında qHBsAg düzeyinin karaciğer biyopsi zamanını tahmin etmedeki rolü incelenmiş. Çalışmaya tedavi almamış 123 hasta dahil edilmiş. 119 hastada HBeAg (-), 4 hastada HBeAg (+) saptanmış. Çalışmaya, yalnızca altı aydan uzun süredir serumda HBsAg pozitifliği olan, HBeAg durumu ve HBsAg kantitatif düzeyi bilinen hastalar dahil edilmiş. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, kronik hepatit C koenfeksiyonu, hepatit D virüsü süperenfeksiyonu veya HIV koenfeksiyonu olan, 16 yaşın altında ve KHB tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmış. qHBsAg düzeyleri ile HBV DNA, a-fetoprotein, fibrozis evresi ve histolojik aktivite indeksi arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Hastalar ortanca HBV DNA düzeyi < 2.000 IU/ml ve ≥ 2.000 IU/ml olmak üzere ve İshak skorlama sistemine göre karaciğer fibrozu ve nekroinflamasyon sırasıyla ≤2 ve >2 ve ≤6 ve >6 olarak sınıflandırılmış. Korelasyon analizi ile değerlendirmede, HBsAg titresi ile HBV DNA arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş (r=0,330, *p*=0,001). Ancak, qHBsAg titresi ile karaciğer nekroinflamasyonu (r=0,003,*p*=0,975) veya fibrozisinin (r=0,036, *p*=0,699) evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış (86). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler şekilde qHBsAg ile HBV DNA arasında tüm hastalarda (*p*<0,001), HBeAg (+) hastalarda (*p*<0,001) ve HBeAg (-) hastalarda (*p*<0,001) pozitif korelasyon bulundu. qHBsAg ile HAİ ≥6 (*p*=0,105) ve fibroz ≥2 (*p*=0,086) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki benzeri birçok çalışma da bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir (79,85,87).

Tedavinin başlatılması, serum HBV DNA'sı, aminotransferaz seviyeleri ve karaciğer nekroinflamatuar veya fibrozunun evresine bağlıdır. Ayrıca yaş, ailede HSK hikayesi veya siroz öyküsü ve ekstrahepatik semptomlar da dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, mevcut kılavuzlar sadece orta veya şiddetli karaciğer hastalığı olan

hastaların tedavi edilmesini önermektedir (10).

Kronik hepatit B'de hepatosteatozun klinik önemi ve hastalık seyrine etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (88). Altıparmak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 164 tedavi naif hepatit B hastasında karaciğer yağlanmasında viral yük ve konakçı faktörleri incelenmiş. Hastalar karaciğer biyopsi bulgularına göre hepatosteatoz olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış. 64 hastada hepatosteatoz saptanmış,100 hastada saptanmamış. Gruplar cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALP, GGT), kolesterol, trigliserit, HBeAg, viral yük ve histolojik bulgular açısından karşılaştırılmış. Şiddetli steatozlu grupta VKİ, hafif steatozlu gruptan anlamlı olarak daha yüksek (p<0,05) saptanmış, Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış (p >0,05). Kronik hepatit B'de steatoz, virüslerin etkisinden ziyade konağın metabolik faktörlerinin bir sonucu olduğu çıkarımı yapılmış. Steatoz, karaciğer hasarının histolojik göstergeleri olarak kabul edilen HAI ve fibroz derecesi ile ilgisiz saptanmış (89). 2017 yılında yayınlanan bir meta analizde ise hepatit B hastalarında hepatosteatozun antiviral tedaviye yanıt üzerindeki etkileri araştırılmış ve 8 prospektif kohort çalışması retrospektif olarak incelenmiş. 688 KHB ve 399 KHB ve değişik derecelerde hepatosteatozlu hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Tüm hastalara en az 1 yıl boyunca nükleoz(t)id analogları veya pegile interferon verilmiş. Hastaların antiviral tedavi sonrası 48. ve 96. haftada virolojik ve biyokimyasal yanıtları değerlendirilmiş. Hepatosteatozlu KHB olan grupta daha düşük biyokimyasal (p<0,002) ve virolojik yanıt (p<0,006) saptanmış. Hastaların bir kısmı doopler usg ile geri kalanı ise histopatolojik tanı ile hepatosteatoz tanısı almış. Sonuç olarak hepatosteatoz tanısı özellikle ultrasonografi ile konduğunda ve nükleotid analogları ile tedavi edildiğinde antiviral tedavi etkinliğinin düştüğü görülmüş (90). Bizim çalışmamızda karaciğer ultrasonografisine göre 38 hastada grade-1, 18 hastada grade-2 hepatosteatoz olmak üzere 56 hastada hepatosteatoz saptandı. Hastalarda hepatosteatoz etiyolojisi araştırılmamıştı. Dört grup arasında hepatosteatoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Henüz hepatosteatozun hastalığın seyri üzerinde etkisi netlik kazanmamış olsa da, hepatosteatozun hastalık seyrini ve tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği çalışmalar olması nedeniyle, hepatosetatozlu hastalar bu açıdan değerlendirilmeli ve konunun uzmanı hekimlere yönlendirilmelidir.

Atef ve arkadaşlarının Mısır'da yaptığı bir çalışmada kan donörlerinde HBsAg (-) grupta az da olsa HBV DNA pozitifliği olması nedeniyle, donörlerin sadece kalitatif HBsAg ile değil, ek olarak nükleik asit amplifikasyon aestleri (NAAT) ile taramalarının yapılması önerilmiş (91). Bu ve benzeri çalışmalardan çıkarımla kalitatif HBsAg'nin S/CO (signal to cut off) değerine bağlı olarak yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar verebileceği akılda tutulmalıdır. Kalitatif yöntemle HBsAg negatif saptanan hastalarda serumda ölçülebilir düzeyde HBV DNA bulunabilir ve NAAT yapılmadıkça bu hastalar gözden kaçabilir. Kalitatif HBsAg'nin tarama amaçlı kullanımı ne kadar kabul görse de kan donörlerinde okült hepatit vakalarının gözden kaçırılmaması için NAAT erişimi olmayan yerlerde tarama amaçlı qHBsAg kullanımı gündeme gelebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olması, hasta sayısının az olması, karaciğer iğne biyopsi sonuçlarının son 1 yıla ait olması ve diğer tetkiklerle eş zamanlı yapılmamış olması, yüksek maliyet nedeniyle hastalarda genotip tayini yapılamamış olması, qHBsAg ölçümlerinin tek ölçüme dayalı olması ve seri takiplerde bakılamamasıdır.

6. SONUÇ

Kronik hepatit B, farklı şekillerde ortaya çıkabilen, uzun dönemde artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkili bir halk sağlığı sorunudur. HBV'ye karşı etkili bir aşı olmasına rağmen, yeterli bağışıklama yapılamaması nedeniyle HBV enfeksiyonu günümüzde halen önemini korumaktadır.

Hepatit B virüsü ile enfekte olan ve tedavi verilen hastalarda nihai hedef HBsAg kaybıdır. KHB'nin geniş klinik, serolojik ve biyokimyasal yelpazesi nedeniyle tedavi başlanması ve tedavi sonlanımı için keskin sınırlar yoktur.

Kantitatif HBsAg, KHB enfeksiyonunun evrelemesinde, takibinde, tedaviye başlama ve kesme kararlarının verilmesinde, komplikasyonların öngörülmesinde yol gösterici olabilecek değerli bir parametredir.

Çalışmamızda korelasyon analizinde hem HBeAg (+) hem de HBeAg (-) hasta grubunda qHBsAg ile yaş ve HBV DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Her iki grupta yaş ile negatif yönlü, HBV DNA ile pozitif yönlü ilişki saptandı. HBV DNA arttıkça qHBsAg'nin de arttığı gözlendi.

Çalışmamız sonucunda qHBsAg'nin fibrozis 2 ve üzeri ve HAİ 6 ve üzerini tahmin etmede anlamlı olmadığını, HAİ 9 ve üzerini saptamada anlamlı olduğu saptanmıştı. Biyopsi bulgularımız qHBsAg ile eş zamanlı olmasa da mevcut literatür ile uyumlu görünmektedir. Orta ve ağır histolojik aktiviteyi tahmin etmede faydalı olmasına rağmen, anlamlı fibrozisi göstermede yetersiz olduğu gözlendi. Bu nedenle özellikle fibrozis tahmininde karaciğer iğne biyopsisine alternatif olarak non-invaziv fibrozis testlerinin (elastografi vs.) kullanımı yaygınlaştırılabilir.

Hastalarda HBV DNA >2.000 IU/mL'yi tahmin etme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde, qHBsAg değerlendirme sonucu için eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HBV DNA >2.000 IU/mL referans alınarak, qHBsAg değişkenine ait kesim noktası 1.924,5 IU/mL olarak tespit edildi. qHBsAg ≥1.924,5 IU/mL için duyarlılık %72,3, özgüllük %70,4 olarak elde edildi. Yine çalışmamızda HBV DNA >20.000 IU/mL'yi tahmin etme gücünü

değerlendirmek için yapılan ROC analizinde; qHBsAg değerlendirme sonucu için eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HBV DNA >20.000 IU/mL referans alınarak, qHBsAg değişkenine ait kesim noktası 3.081 IU/ML olarak tespit edilmiştir. qHBsAg ≥3.081 için duyarlılık %75, özgüllük %71,3 olarak elde edilmiştir. Ek olarak qHBsAg'nin HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml arasını tahmin etmede anlamlı bir kesim değeri saptanamadı. Bu ara değerleri tanımlayacak sınır değerler daha fazla klinik çalışmayla ve klinik pratikte HBsAg kantitasyonunun kullanımını ile netleşecektir. Bu aralıktaki HBV DNA'ya sahip hastalar ALT dalgalanmaları nedeniyle tedavi endikasyonu açısından gözden kaçırılmamalıdır.

Güncel klavuzlar karaciğerde orta ve ağır hasar olan hasta gruplarının iyi seçilmesi ve antiviral tedavi ile takip edilmesini önermektedir. Genel olarak kabul gören qHBsAg'nin inaktif hepatiti tanımlamada 1.000 IU/mL'lik sınır değeri çalışmamızda kullanıldığında, duyarlılık %86, özgüllük %46 hesaplandı. Bu sınır değerin üzerindeki değerlerde duyarlılık azalırken, özgüllüğün arttığı görülmüştür. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ile kronik hepatiti tahmin etme gücünün değerlendirildiği ROC analizinde, qHBsAg sonucu eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Kronik hepatitin belirlenmesinde qHBsAg değişkeninin kesim noktası 3.081 IU/mL olarak tespit edildi. qHBsAg ≤ 3.081 için duyarlılık %70,3, özgüllük %70,6 olarak hesaplandı. Özgüllüğü ≥ %95 olarak alındığında sınır değer 38.641 IU/mL olarak hesaplandı. Aynı sınır değer için duyarlılık ise %18 hesaplandı. Buradan çıkarımla qHBsAg düzeyi >38.000 IU/mL olan KHB hastalarında karaciğer iğne biyopsisi gibi invaziv yöntemleri kullanmadan antiviral tedavi başlanması düşünülebilir.

Çalışmamız sonucunda qHBsAg'nin hastalığın enfeksiyon/hepatit ayrımına katkısı olabileceğini, ancak histopatolojik ilişkiyi tahmin etmede yetersiz kaldığı görüldü. qHBsAg'nin gelecek vaad eden özelliklerinin kanıtlanması için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması yoktur.

7. KAYNAKLAR

1. Zhang X, Hou J, Lu M. Regulation of hepatitis B virus replication by epigenetic mechanisms and microRNAs. *Front Genet*. 2013;4. doi:10.3389/fgene.2013.00202

2. Schädler S, Hildt E. HBV life cycle: Entry and morphogenesis. *Viruses*. 2009;1(2):185-209. doi:10.3390/v1020185

3. WHO, Epidemiological update: increasing mortality calls for action 03, Global hepatitis report, 2017 (7-20).

4. Amini A, Varsaneux O, Kelly H, Tang W, Chen W, Boeras D,et al. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: A systematic review of the literature and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(Suppl 1). doi:10.1186/s12879-017-2772-3

5. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition 145, 1940-1963.e7

6. Pardee M. Diagnosis and Management of Hepatitis B and C. *Nurs Clin North Am*. 2019;54(2):277-284. doi:10.1016/j.cnur.2019.02.004

7. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther*. 2010;15(SUPPL. 3):3-14. doi:10.3851/IMP1619

8. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-1129. doi:10.1056/nejmra031087

9. Akhan S, Aynıoğlu A, Cağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, *et al*. Kronik Hepatit B Vi rusu İnfeksiyonunun Yonetimi: Turk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Calışma Grubu Uzlaşı Raporu *Klimik Derg*. 2014;27(Özel Sayı 1):2-18.

10. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Maria B,Harry J,George P,et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021

11. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, et al. Quantification of HBsAg in nucleos (t) ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. Journal of Hepatology 2015;62:56 -63.

12. Seto W, Wong DK, Fung J, Huang F, Liu KS, Lai C, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. Clin Microbiol Infect 2014;20:1173–1180.

13. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology*. 2009;49 (SUPPL. 5). doi:10.1002/hep.22881

14. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B Virus Biology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000;64(1):51-68. doi:10.1128/mmbr.64.1.51-68.2000

15. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DKH, Yuen J. C.H, Wong W. M, Chan A.O.O.et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: Therapeutic implications. *Gut*. 2005;54(11):1610-1614. doi:10.1136/gut.2005.065136

16. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of Hepatitis B Virus DNA in Inactive Carriers With Persistently Normal Levels of Alanine Aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):535-540. doi:10.1016/j.cgh.2010.03.006

17. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute vi ral hepatitis-United States, 2006. MMWR Surveill Summ. 2008;57(2):1-4) .

18. Jeong HK, Joon HL, Sang JP, Bae MH, Kim JH, Kim DY, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: A prospective follow-up study. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(82-83):578-581. Accessed June 15, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18613411/

19. World Health Organization, Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, 2015, Geneva, Switzerland

20. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F,Sugauchi F,Mano S,Maeshiro T,et al. A Genetic Variant of Hepatitis B Virus Divergent from Known Human and Ape Genotypes Isolated from a Japanese Patient and Provisionally Assigned to New Genotype J. *J Virol*. 2009;83(20):10538-10547. doi:10.1128/jvi.00462-09

21. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Türkyilmaz A. R, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*. 2004;149(11):2115-2129. doi:10.1007/s00705-004-0363-2

22. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: How it began and where we are now. *Virol J*. 2013;10. doi:10.1186/1743-422X-10-239

23. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):22-38. doi:10.3748/wjg.v13.i1.22

24. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular Virology of Hepatitis B Virus for Clinicians. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):685-706. doi:10.1016/j.cld.2007.08.002

25. Baumert TF, Meredith L, Ni Y, Felmlee DJ, McKeating JA, Urban S. Entry of hepatitis B and C viruses - Recent progress and future impact. *Curr Opin Virol*. 2014;4:58-65. doi:10.1016/j.coviro.2013.12.002

26. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):48-64. doi:10.3748/wjg.v13.i1.48

27. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis*. 2010;14(3):397-408. doi:10.1016/j.cld.2010.05.001

28. Hepatitis B Virus- Structure, Symptoms, Diagnosis, Treatment + more. Accessed June 15, 2021. https://microbiologyinfo.com/hepatitis-b-virus-structure-epidemiology-symptoms-pathogenesis -diagnosis-treatment-and-vaccines/

29. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma: HBV properties and hepatocarcinogenesis - PubMed. Accessed June 15, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22087123/

30. İnan N, Tabak F. Hepatitis B Virus: Biology and Life Cycle. *Viral Hepatit Derg*. 2015;21(1):1-7. doi:10.4274/vhd.36036

31. Ezzikouri S, Ozawa M, Kohara M, Elmdaghri N, Benjelloun S, Tsukiyama-Kohara K. Recent insights into hepatitis B virus-host interactions. *J Med Virol*. 2014;86(6):925-932. doi:10.1002/jmv.23916

32. Al-Sadeq DW, Taleb SA, Zaied RE, Fahad SM,Smatti MK,Rizeq BR,et al. Hepatitis B virus molecular epidemiology, host-virus interaction, coinfection, and laboratory diagnosis in the MENA region: An update. *Pathogens*. 2019;8(2). doi:10.3390/pathogens8020063

33. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: New trick of old dog. *J Gastroenterol*. 2013;48(1):13-21. doi:10.1007/s00535-012-0668-y

34. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;3(1). doi:10.7554/eLife.00049

35. Summers J, Smith PM, Horwich AL. Hepadnavirus envelope proteins regulate covalently closed circular DNA amplification. *J Virol*. 1990;64(6):2819-2824. doi:10.1128/jvi.64.6.2819-2824.1990

36. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA – The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol*. 2016;64(1):S41-S48. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.009

37. Wu TT, Coates L, Aldrics CE, Summers J, Mason WS. In hepatocytes infected with duck hepatitis B virus, the template for viral RNA synthesis is amplified by an intracellular pathway. *Virology*. 1990;175(1):255-261. doi:10.1016/0042-6822(90)90206-7

38. Ozaras R, Inanc Balkan I, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(1):28-37. doi:10.1016/j.clinre.2014.06.005

49. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(SUPPL. 1):123-130. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x

40. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2009;3(2):334-342. doi:10.1007/s12072-008-9112-z

41. World Health Organization (WHO), Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021 .2016 (1-56). http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1

42. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol*. 2012;4(3):74-80. doi:10.4254/wjh.v4.i3.74

43. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O.Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study,Clinical Microbiology and Infection,(2015), 1020-1026,21(11)

44. Paoli J de, Wortmann AC, Klein MG, Pereira V. R. Z. B, Cirolini A. M, Godoy B. A ,et al. HBV epidemiology and genetic diversity in an area of high prevalence of hepatitis B in southern Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2018;22(4):294-304. doi:10.1016/j.bjid.2018.06.006

45. Meireles LC, Marinho RT, Van Damme P. Three decades of hepatitis B control with vaccination. *World J Hepatol*. 2015;7(18):2127-2132. doi:10.4254/wjh.v7.i18.2127

46. Stasi C, Silvestri C, Voller F. Emerging trends in epidemiology of hepatitis b virus infection. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(3):272-276. doi:10.14218/JCTH.2017.00010

47. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi, A. Mithat,Schalm SW,Borsboom GJ,et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011;11. doi:10.1186/1471-2334-11-337

48. Villarejos VM, Visona KA, Gutierrez A, Rodrıguez A. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. N Engl J Med 1974;291:1375–8.

49. McMahon BJ. Two Key Components to Address Chronic Hepatitis B in Children: Detection and Prevention. *J Pediatr*. 2015;167(6):1186-1187. doi:10.1016/j.jpeds.2015.09.015

50. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: An underestimated issue. In: *Liver International*. Vol 29. Liver Int; 2009:133-139. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01933.x

51. Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B - PubMed. Accessed June 15, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15259895/

52. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am*. 1990;74(6):1529-1541. doi:10.1016/S0025-7125(16)30493-X

53. Tülek, N. (2019). Hepatit B İnfeksiyonlarının İmmünopatogenezi. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, *24*(1), 1-10.

54. Özacar T, Sayıner A. Hepatit B Virüsü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyololjisi. . 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 1670-88

55. Tütüncü E. Hepatit Benfeksiyonu immünpatogenezi. In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, editors. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2015. p. 28-40

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. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017;31(15):2035-2052. doi:10.1097/QAD.0000000000001574

58. Beasley RP. Rocks Along the Road to the Control of HBV and HCC. *Ann Epidemiol*. 2009;19(4):231-234. doi:10.1016/j.annepidem.2009.01.017

59. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018;392(10161):2313-2324. doi:10.1016/S0140-6736(18)31865-8

60. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir Ther*. 2010;15(2):133-143. doi:10.3851/IMP1497

61. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR,Richardson P,Thrift A, P.et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;66(2):355-362. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.013

62. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM,Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800

63. Chan HLY, Wong VWS, Tse AML,Tse C.H, Chim A.M. L,Chan H. Y, et al. Serum Hepatitis B Surface Antigen Quantitation Can Reflect Hepatitis B Virus in the Liver and Predict Treatment Response. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1462-1468. doi:10.1016/j.cgh.2007.09.005

64. Chu C-M, Liaw Y-F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: Appreciably high rates during a long-term follow-up. Hepatology. 2007;45(5):1187–92.

65. Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Charles H, Amar P.D, Gunnar N,et al. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int*. 2014;34(7). doi:10.1111/liv.12345

66. Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Lu S-N, Jen C-L, Wang L-Y, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. Gastroenterology. 2010;139(2):474–82.

67. Yıldız Kaya S, Mete B, Kaya A, Balkan II, Saltoglu N, Tabak ÖF. The role of quantitative HBsAg in patients with HBV DNA between 2000–20,000 IU/ml. *Wien Klin Wochenschr*. Published online 2021. doi:10.1007/s00508-021-01854-7

68. Tseng T-C, Liu C-J, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, Chen P-J, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters. Gastroenterology. 2011;141(2):517–25.

69. Buti M, Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Tabernero D, Esteban R. Role of Biomarkers in Guiding Cure of Viral Hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2020;40(1):49-60. doi:10.1055/s-0039-3401031

70. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen–negative patients with a low viral load. Hepatology. 2012;55(1):68–76.

71. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: Useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int*. 2014;34(SUPPL1):97-107. doi:10.1111/liv.12403

72. Cornberg M, Wong VWS, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HLY. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol*. 2017;66(2):398-411. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.009

73. Li M, Zhang L, Lu Y, Qiqi C, Huihui L, Fangfang S,et al. Early Serum HBsAg Kinetics as Predictor of HBsAg Loss in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B after Treatment with Pegylated Interferonα-2a. *Virol Sin*. 2021;36(2):311-320. doi:10.1007/s12250-020-00290-7

74. Han ZG, Qie ZH, Qiao WZ. HBsAg spontaneous seroclearance in a cohort of HBeAg-seronegative patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol*. 2016;88(1):79-85. doi:10.1002/jmv.24311

75. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P,Moriconi F,Ciccorossi P,Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483-490. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.052

76. Chan HLY, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T,Cornberg M,Brunetto M.R, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 - A core group report. *J Hepatol*. 2011;55(5):1121-1131. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.006

77. Zeng LY, Lian JS, Chen JY, Jia H. Y,Zhang Y. M, Xiang D. R, et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: A Chinese perspective study. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9178-9184. doi:10.3748/wjg.v20.i27.9178

78. Asselah T, Loureiro D, Boyer N, Mansouri A. Targets and future direct-acting antiviral approaches to achieve hepatitis B virus cure. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(11):883-892. doi:10.1016/S2468-1253(19)30190-6

79. Loureiro D, Mansouri A, Asselah T. Quantitative HBsAg: Not helpful to evaluate fibrosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Saudi J Gastroenterol*. 2019;25(5):269-271. doi:10.4103/sjg.SJG_445_19

80. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: Pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol*. 2014;61(6):1407-1417. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.033

81. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z,Chan H. L.Y,Chen C. J,et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98. doi:10.1007/s12072-015-9675-4

82. Dimzova M, Bosilkovski M, Kondova-Topuzovska I, Gaseva M,Toshevki B,Petreska B, et al. Characteristics of an outpatient cohort with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(13):2068-2074. doi:10.3889/oamjms.2019.623

83. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(4):628-638. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06695.x

84. Tong MJ, Hsu L, Hsien C, Kao JH, Durazo FA,Saab S,et al. A comparison of hepatitis B viral markers of patients in different clinical stages of chronic infection. *Hepatol Int*. 2010;4(2):516-522. doi:10.1007/s12072-010-9179-1

85. Yang N, Feng J, Zhou T, Li Z,Chen Z,Ming K, et al. Relationship between serum quantitative HBsAg and HBV DNA levels in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. 2018;90(7):1240-1245. doi:10.1002/jmv.25080

86. Tatar B, Acar A, Adar P, Kose S. Role of quantitative hepatitis B surface antigen levels in predicting liver biopsy time in treatment-naive chronic hepatitis B patients. *Clin Exp Hepatol*. 2020;6(1):55-59. doi:10.5114/ceh.2020.93058

87. Ahmed F, Bajaifar M, Ahmed M, Alalwan A,Sanai F,Albeladi K,et al. Quantitative HBsAg levels do not identify hepatic fibrosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Saudi J Gastroenterol*. 2019;25(5): 286-292. doi:10.4103/sjg.SJG_80_19

88. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. Rev Gastroenterol Mex. 2005; 70(Suppl 3): 52-6.

89. Altlparmak E, Köklü S, Yallnklllc M, Yüksel O, Cicek B, KayacetinE, Sahin T. Viral and host causes of fatty liver in chronichepatitis B. World J Gastroenterol 2005; 11(20): 3056-3059

90. Zhu Y,Yang Q, Lv F, Yu Y. The Effect of Hepatosteatosis on Response to Antiviral Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis, Gastroenterology Research and Practice 2017

91. Atef DM, Atef RM. Usefulness of nucleic acid testing among negative HBs Ag blood donors in Egypt. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(4):468-471. Doi:10.1016/j.transci.2019.05.005