

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNAKTİF TAŞIYICI VE KRONİK HEPATİT B'Lİ
HASTALARDA HEPATİT B YÜZEY ANTİJENİNİN
KUANTİFİKASYONU: KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Turgay YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim Halil Bahçecioğlu

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, başta tez danışmanım Prof.Dr.İbrahim Halil Bahçecioğlu olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER, Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN, Dr. Bedrettin ORHAN ve uzmanlık eğitimime katkıda bulunan diğer iç hastalıkları bilim dalları öğretim üyelerine ve ismini tek tek yazamadığım tüm asistan arkadaşlarıma; tezin hazırlanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Mete ÖZCAN'a; tüm uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olup bana destek veren eşim Aslıhan YILMAZ 'a ve çocuklarıma teşekkür ederim.



ÖZET

Hepatit B yüzey antijeni kuantifikasyonu (qHBsAg) basitçe yapılabilir, tekrarlanabilir ve ucuz bir testtir. Özellikle HBV DNA düzeyleri ile birlikte, gerçek inaktif taşıyıcıların tespit edilerek, progressif seyreden HBeAg (-) hastalardan ayırt edilmesi sağlanır. Biz bu çalışmada inaktif taşıyıcı ve KHB'li hasta gruplarında kuantitatif HBsAg titresini ile hastaların HBV DNA düzeyleri, karaciğer fonksiyonları ve karaciğer histopatolojisi ile ilişkisi olup olmadığını araştırarak qHBsAg'nin bu parametrelerin bir göstergesi olup olmayacağını ve bunların yerine kullanılacak bir belirteç olup olmayacağı araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ekim 2013- Haziran 2015 tarihleri arasında yapıldı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine ayaktan başvuran ve daha önce hiç tedavi almamış olan hastalar arasından seçildi. Çalışmaya 142'si inaktif, 165 kronik HBV hastası dahil edildi. Bu hastalarda qHBsAg düzeylerine ABBOTT ARCHITECT İ 1000 SR kitleri kullanılarak, HBV DNA testleri QIAGEN SYSTEM GERMANY cihazında QIASymphony kitleri kullanılarak çalışıldı ve karaciğer biyopsisi ile beraber histopatolojik değerlendirme yapıldı.

İnaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB hastaları HbsAg seviyeleri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. KHB hastaları gruplandırıldığında ortalama qHBsAg HBeAg (+) hastalarında anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların ortalama HbsAg düzeyine göre istatistiki olarak anlamlı bulundu. Ancak anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların HbsAg düzeyi karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı.

İnaktif HBV hastalarının ve anti HBe(+) hastalarının HBsAg düzeylerinin HBV DNA düzeyleri arasında ilişki olmadığı görüldü.

Çalışmamızda HBeAg (+) olan hastalarda qHBsAg ile HBV DNA arasında zayıf negatif bir ilişki mevcuttu.(p: 0,015; r2: -0,388)

Çalışmamızda da HBeAg (+) grup ile anti-HBe (+) grup HAI ortalama değerleri yönüyle karşılaştırıldığında HBeAg (+) grupta ortalama HAI değerleri $8 \pm 2,9$ olup anti-HBe (+) grupta ortalama HAI değeri $7,2 \pm 3,4$ bulundu. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. (p=0,10).

Çalışmamızda HBeAg (+) grup ile anti-HBe (+) grup İSHAK ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığında HBeAg (+) grupta ortalama İSHAK değerleri $2,2 \pm 1,2$ olup anti-HBe (+) grupta ortalama İSHAK değeri 2 ± 1 bulundu. İki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmamız sonuçlarına göre inaktif taşıyıcılı ve kronik hepatit b'li hastaların hepatit b yüzey antijeninin kuantifikasyonu ile klinik ve histopatolojik ilişkilerini öngörmek mümkün değildir. Kantitatif HBsAg'nin gelecek vaad eden özelliklerinin kanıtlanabilmesi için olguların uzun süre takip edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: qHBsAg, HBV DNA, nekroenflamasyon, fibrozis



ABSTRACT

THE QUANTIFICATION OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN IN INACTIVE CARRIERS AND CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS: CLINICAL AND HISTOPATHOLOGIC CORRELATION

Hepatitis B surface antigen quantification (qHBsAg) is a simple, repeatable and cheap test. Especially with the HBV DNA levels, it can identify real inactive carriers and helps us to differentiate from progressive HBeAg (-) patients. In this study we investigated whether there is a relationship between quantitative HBsAg titer and patients HBV DNA levels, liver functions, liver histopathology or not in inactive carriers and CHB patient groups and whether qHBsAg can be a determinant of these parameters and can be an alternative of them.

The study took place at Medical Faculty of Firat University in between October 2013 – June 2015. Patients were selected in treatment naive people who admitted to Gastroenterology outpatient clinic. 142 inactive, 165 chronic HBV patients were included in this study. qHBsAg levels were studied using ABBOTT ARCHITECT I 1000 SR kits, HBV DNA levels were studied in QIAGEN SYSTEM GERMANY device using QIASymphony kits and histopathological evaluations was done with the liver biopsy.

HBsAg levels in inactive HBsAg carriers were insignificant as compared to CHB patients. Among CHB patient groups, mean qHBsAg levels in HBeAg(+) patients were statistically significant as compared to antiHBe (+) and inactive HBV patients. However, when compared, there were no statistical significance in HbsAg levels between anti-Hbe(+) and inactive HBV groups. There was no relation in between HbsAg and HBV DNA levels in inactive HBV and antiHBe (+) patients. In our study, there was a weak negative relationship between qHBsAg and HBV-DNA in HBeAg(+) patients. (p: 0,015; r2: -0,388)

In our study, we compared HbeAg(+) and anti-Hbe(+) groups according to HAI score. Mean HAI values in HbeAg(+) were found $8 \pm 2,9$, in anti-HBeAg(+) were found $7,2 \pm 3,4$. There was no statistical difference between two groups.(p=0.10)

In our study, we compared HbeAg(+) and anti-Hbe(+) groups according to ISHAK score. Mean ISHAK values in HbeAg(+) were found $2,2 \pm 1,2$, in anti- HbeAg(+) 2 ± 1 . There was no statistical difference between two groups.

As a result, according to this study's data, by using HBsAg quantification it is not possible to predict clinical and histopathological relationship between inactive carriers and chronic hepatitis B patients. In order to prove promising properties of quantitative HBsAg, large population, prospective and long term follow up studies are needed.

Key words: qHBsAg, HBV DNA, necroinflammation, fibrosis



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Viroloji	2
1.1.2. S geni	3
1.1.3. C geni	3
1.1.4. X geni	3
1.1.5. P geni	4
1.1.6. HBV Antijen ve Antikorları	4
1.2. Epidemiyoloji	5
1.3. Bulaş Ve Risk Faktörleri	6
1.3.1. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik	7
1.3.2. KHB nin Doğal seyir	7
1.3.2.1. İmmün tolerans dönemi	7
1.3.2.2. İmmün klirens (temizlenme) dönemi (HBeAg + KHB)	8
1.3.2.3. İnaktif taşıyıcılık dönemi	9
1.3.2. 4. Reaktivasyon Faz (HBeAg (-) negatif kronik hepatit)	9
1.3.3. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tanı	10
1.3.4. Kronik HBV Enfeksiyonunda KC Histopatolojisi	13
1.4. Kronik Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları	15
1.5. Antiviral Tedavi Amaçları	17
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	21
3. BULGULAR	22

4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	40
6. ÖZGEÇMİŞ	52



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemi	14
Tablo 2.	Histolojik aktivite indeksine göre kronik hepatit tanımlanması	15
Tablo 3.	HBeAg pozitif Kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması	17
Tablo 4.	HBeAg negatif Kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması	18
Tablo 5.	Tedavi Yanıtı Tanımlamaları	18
Tablo 6.	İnaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB'li olguların dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, qHBsAg düzeylerinin karşılaştırılması	22
Tablo 7.	HBeAg (+) ve HBeAg (-) KHB'li olguların dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, histopatolojik ve qHBsAg düzeylerinin karşılaştırılması	23
Tablo 8.	İnaktif taşıyıcı ve HBeAg (+) KHB'li olguların dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, qHBsAg düzeylerinin karşılaştırılması.	24
Tablo 9.	İnaktif taşıyıcı ve HBeAg (-) KHB'li olguların dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, qHBsAg düzeylerinin karşılaştırılması	25
Tablo 10.	HBeAg (+) olguların HAI gruplarına göre dermografik özellikleri, biyokimyasal ve patolojik parametreleri	29
Tablo 11.	HBeAg (+) olguların ISHAK'a gruplarına göre dermografik özellikleri, biyokimyasal ve patolojik parametreleri	29
Tablo 12.	HBeAg (-) olguların HAI gruplarına göre dermografik özellikleri, biyokimyasal ve patolojik parametreleri	30
Tablo 13.	HBeAg (-) olguların ISHAK gruplarına göre dermografik özellikleri, biyokimyasal ve patolojik parametreleri	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HBV Virionunun Şematik Yapısı	2
Şekil 2. HBV Genomunun şematik görünümü	3
Şekil 3. Kronik hepatit B'nin doğal seyri	10
Şekil 4. Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler	11
Şekil 5. HBe(+) hastaların cinsiyet dağılımı	26
Şekil 6. Anti HBe(+) hastaların cinsiyet dağılımı	26
Şekil 7. İnaktif HBV hastaların cinsiyet dağılımı	27
Şekil 8. Hastaların HBs Ag dağılımı	27
Şekil 9. Hastaların HBs Ag ROC Tablosu	28

KISALTMALAR LİSTESİ

AD	: Anlamalı Değil
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
APASL	: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver
Au	: Avusturalya
AntiHBs	: Hepatit B yüzey antikoru
AntiHBc	: Hepatit B kor antikoru
AntiHBe	: Hepatit B zarf antikoru
Ark	: Arkadaşları
cccDNA	: Covalently closed circular
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EASL	: European Association for the study of the liver
ELISA	: Enzyme linked immüno sorbent assay
G	: Grade
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAI	: Histolojik aktivite indeksi
HBV	: Hepatit B virüsü
HBV DNA	: Hepatit B virus deoksiribonükleik asit
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBxAg	: Hepatit B x antijeni
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HbeAg	: Hepatit B zarf antijeni
HSK	: Hepatoselüler karsinoma
IU	: İnternasyonel ünite
KC	: Karaciğer
KCS	: Karaciğer sirozu
KHB	: Kronik hepatit B

KVY	: Kalıcı Viral Yanıt
LDH	: Laktat dehidrogenaz
Log	: Logaritma
ml	: Mililitre
Mg	: Miligram
N	: Normal
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
PCR	: Polimeraz chain reaction
PEG-IFN	: Pegile İnterferon
pg	: Pikogram
qHBsAg	: HBsAg kantitasyonu
ROC	: Receiver operating characteristic
RNA	: Ribonükleik asit
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
SD	: Standart deviasyon
vb.	: ve benzeri

1. GİRİŞ

Halen tüm dünyada HBV enfeksiyonu en önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünyada yaklaşık 400 Milyon kişi HBV ile enfekte insan bulunmaktadır. Avrupa'da 14 Milyon kişi Hepatit B ile enfekte olup, 36.000 kişi her yıl HBV'ye bağlı nedenlerle kaybedilmektedir. Türkiye'de yaklaşık 3 milyon kişi HBV ile enfektedir. Hastaların ancak %13.5-%15 lik bölümü tedavi imkanına ulaşmaktadır (1).

Hepatit B nedeniyle takip edilen hastaların yaklaşık %20-%40' ında siroz, hepatosellüler karsinom veya dekompanse karaciğer yetmezliği gelişmektedir (2). Kronik hepatitin kesin tanısı histolojik özelliklere dayanır ancak tanı genellikle son zamanlarda geliştirilen kan testlerine ve noninvaziv testlerin sonuçlarına göre de konulabilmektedir (3). Kronik hepatit B tanısından genellikle bireyin serumunda Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) saptanmasıyla şüphe edilir ve serumda HBV DNA, transaminazlar ölçülerek tanı doğrulanır. Tedavi kararı karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler, HBV DNA, transaminazlar ölçülerek verilir. Tedavinin etkinliği de bu parametrelerle takip edilmektedir.

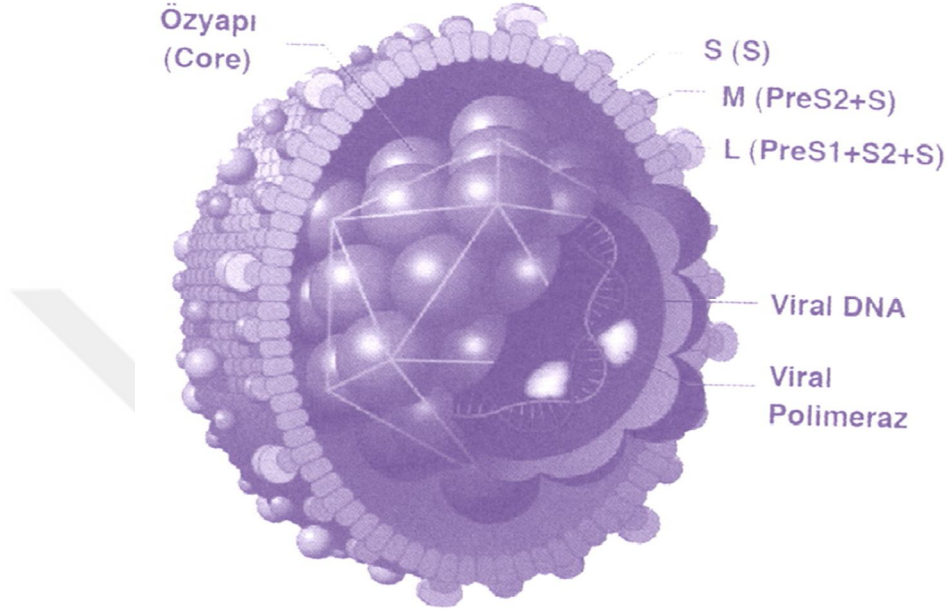
Bu çalışmada, inaktif HBsAg taşıyıcılığı, HBeAg(+) kronik hepatit B ve anti HBeAg (+) kronik hepatit B serum HBsAg miktarı ile hastaların HBV DNA seviyesi, karaciğer histopatolojisi ile ilişkileri araştırılarak serum HBsAg kantitasyonunun (qHBsAg) bu parametrelerin bir göstergesi olup olmayacağı araştırıldı.

1.1. Genel Bilgiler

Hepatit B virüsü (HBV) ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avusturalya (Au) Antijeni "olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskobu görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri "adını almıştır. HBV enfeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane Partikülleri dışında 22 nm'lik sferik ve 22x100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (3, 4). HBV kanatlı ve memelilerde enfeksiyon oluşturan; genom organizasyonu, doku tropizmi ve replikasyon stratejisi açısından birbirine

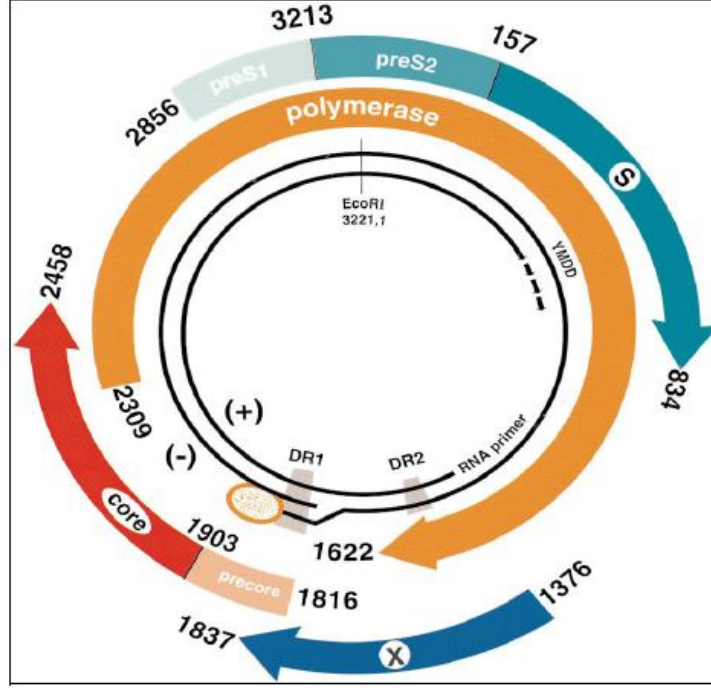
benzerlikler gösteren çeşitli virüslerden oluşan Hepadnaviridea ailesinde sınıflandırılmaktadır ve bu ailenin prototip üyesidir. HBV sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturur (3, 5, 6).

1.1.1. Viroloji



Şekil 1. HBV Virionunun Şematik Yapısı (3)

Hepatit B virüsü zarflı, küçük bir DNA virusudur. Hepadnavirüs ailesinin prototipi orthohepadnavirus genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (hepatotrop) bir virustür ve ikozahedral bir kapsid içinde bulunur. HBV bir DNA virusu olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimini kodlar ve RNA aracılığı ile replike olur. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu özellikleri kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direncini belirler (7). HBV DNA'ya sahiptir. Dört tip geni vardır. Bu genleri kullanarak protein sentezini gerçekleştirir.



Şekil 2. HBV Genomunun şematik görünümü (8)

1.1.2. S geni

Pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini (hepatitis B surface antigen-HBsAg) kodlayan genidir. Önceleri Avustralya (Au) antijeni olarak adlandırılan S proteini, hepatositlerden salınır ve hepatik hasarda önemli rol oynar. HBsAg viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur. HBsAg nükleusta değil konak sitoplazmasında üretilir.

1.1.3. C geni

Cor proteini (HBcAg) ve e antijeni (HBeAg) sentezinden sorumludur. HBcAg, sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. HBcAg hepatosit endoplazmik retikulumunda yapısal değişikliğe uğrayarak HBeAg 'e dönüşür. Bu olay C geninin Pre-C bölgesince sürekli kontrol altında tutulur.

1.1.4. X geni

Hepatit B x antijeni kodlar. Bu antijen hepatosit gen aktivatörü 6 olarak bilinir. Onkojeniteyi potansiyalize eden, hepatoma veya kronikleşme ile ilişkili antijendir (9, 10).

1.1.5. P geni

Deoksiribonükleik asit polimeraz sentezinde görev alır (11-13).

1.1.6. HBV Antijen ve Antikorları

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg): HBsAg, HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir. Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta sonra hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (14).

Hepatit B yüzey antikoru (AntiHBs): HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde antiHBs oluşmamaktadır (15). AntiHBs enfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (16).

Hepatit B kor antijeni (HbcAg): Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (16). İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (15).

Hepatit B kor antikoru (AntiHbc): HbcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir.

Hepatit B zarf antijeni (HbeAg): Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 9-10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (14). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyon varlığının işaretidir (17).

Hepatit B zarf antikoru (AntiHBe): HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HbeAg saptanamaz hale gelince ortaya çıkmaktadır. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (15).

AntiHbc-IgM: Akut enfeksiyonun seyrinde ilk ortaya çıkan antikordur. Anti Hbc-IgG, HBV ile karşılaşıldığının göstergesidir.

HBV DNA: Başlıca b-DNA ve real time PCR yöntemleri ile tayin edilmektedir. Hastanın inaktif taşıyıcı veya kronik hepatit olup olmadığının

ayrımında önemlidir (18). HBV DNA kuantifikasyonu tedavi için hasta seçiminde tedavi monitarizasyonunda, kullanılan ilaca karşı direnç gelişimini saptamada kullanılmaktadır (19, 20).

1.2. Epidemiyoloji

HBV akut/kronik hepatit, siroz ve HCC'nin en önemli etkenlerinden birisidir. HBV dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500.000-1.200.000 ölüme neden olan bir virüstür. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (21-23). HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır:

1. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas (perkütan):

Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Virüs insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilirler (23, 24).

2. Cinsel temas: En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Ayrıca eşleri HBV ile kronik enfekte olanlar, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar, çok eşliler de risk altındadır (23, 24).

3. Enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal): Bulaş; nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Bunlarda enfeksiyon %90 kronikleşir. HBeAg negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (23-25).

4. Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal): Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastalık kontrol merkezi (CDC)'ne 1995'te bildirilen vakaların yaklaşık yarısı HBV bulaşı için riskli olacak bir temaslarının olmadığını belirtmiştir.

Ancak gerçekte bunların yarısında riskli bir temas vardır. Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar virion bulunur.

Tükrük ve semedeki virüs yükü serumdakinden azdır ancak tükrük ve semende sürekli enfeksiyöz virionlar bulunur. Endemik bölgelerde virüsün cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda enfeksiyona neden olabilir. Anneleri HBsAg pozitif çocuklar doğumda enfeksiyonu almadılarsa %40 olasılıkla ilk beş yıl içinde enfekte olabilirler (21, 23-25).

1.3. Bulaş Ve Risk Faktörleri

Bulaş vertikal veya horizontal yolla olmaktadır. HBV, kanda fazla miktarlarda çoğalarak yüksek titrelere ulaşır. Enfekte kanla, parenteral veya mukozal temas yüksek risk teşkil eder. HBsAg (+), HBeAg (-) iken bulaş %1-6 oranında değişirken, HBsAg (+) ve HBeAg (+) olan olgularda bu oran artarak % 22-40' dır (26, 27). Tükrük, nasofarenks sekresyonları, anne sütü, sperm, idrar, servikal sıvılar diğer bulaş yollarıdır (28). İntavenöz ilaç kullanımı ve korunmasız cinsel ilişki ile bulaş ise ABD gibi düşük endemik bölgelerde yaygındır. Afrika, Alaska ve Akdeniz ülkelerinde HBV bulaş yolu horizontal yolla çocukluk döneminde olmaktadır (29).

HBV enfeksiyonu için risk grupları şöyle sıralanabilir:

- 1-Parenteral ilaç kullanıcıları,
- 2-Birden fazla seksüel partnerli insanlar,
- 3-HBsAg pozitif kişilerle cinsel ilişkiye giren kişiler,
- 4-HBV ile enfekte anneden doğan çocuklar,
- 5-Hemodiyaliz hastaları,
- 6-Konjenital koagülasyon defekti olan hastalarda plazmadan elde edilen kan ürünlerinin alınması,
- 7- Sağlık çalışanları,
- 8-HBV' nin endemik olduğu ülkelerde doğan insanlar ve çocukları,
- 9-Akut enfeksiyonu geçiren kişilerin eşleri,
- 10-Mental retarde hastaların bakıldığı bakım evlerinde kalanlar ve bu kurumların çalışanları,
- 11- Mahkumlar (30).

1.3.1.Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik

Hepatit B virüsü varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan daha fazla devam etmesi kronik hepatit B olarak adlandırılır. HBV DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir ($> 10^4$ kopya/ml) olması gereklidir (18).

Kronik Hepatit B'in Tanısal Kriterleri:

- a) HBsAg (+) > 6 ay
- b) Serum HBV DNA > 20.000 IU/ml (10^5 kopya/ml), 2.000-20.000 IU/ml (10^4 - 10^5 kopya /ml gibi, daha düşük değerler sıklıkla HBeAg (-) kronik hepatit B'li hastalarda görülür.)
- c) Sürekli yada aralıklı serum transaminaz yüksekliği.
- d) Karaciğer biyopsisinde orta veya ileri düzeyde nekroinflamatuvar aktivite, fibrozisin varlığının gösterilmesi.

1.3.2.KHB nin Doğal seyir

Kronik hepatit B enfeksiyonunun 4 fazı vardır: Ancak hastaların tümü bu dört aşamanın tamamından geçmeyebilir.

1.3.2.1. İmmün tolerans dönemi

Genellikle vertikal geçişle doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonla oluşmaktadır. Daha nadiren geç çocukluk ve erişkin dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV'ü ile enfekte hepatositlere karşı yetersiz immün yanıt ile karakterizedir. Bu nedenle virüs alabildiğine replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Hepatositlerde hasar olmadığı için transaminaz değerleri normal düzeylerde seyretmektedir. İmmün tolerans döneminde karaciğer biyopsisi yapılması gerekli değildir, fakat yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit gözlenebilir. Bu dönemde enfeksiyona karşı immün yanıt olmadığı için spontan HBeAg serokonversiyonu ihtimali de çok düşük olmaktadır (20 yılda yaklaşık %15). Yaklaşık olarak 10-30 yıl sürmektedir (31-35). HBeAg pozitifliği, yüksek HBV replikasyonu düzeyleri (yüksek serum HBV DNA düzeyleriyle ortaya çıkar), normal

transaminaz düzeyleri, hafif veya sıfır karaciğernekroenflamasyonu ve sıfır ya da yavaş fibrozis progresyonu ile karakterize olur (36, 37).

1.3.2.2. İmmün klirens (temizlenme) dönemi (HBeAg + KHB)

Muhtemelen virüs yapısındaki bazı değişikliklere bağlı ve immün sistem matür hale geldikçe, genellikle adölesan dönem veya erişkin yaşlarda, HBV antijenlerine karşı immün cevap oluşmaya başlar. Sonuçta immün aracılıklı hepatosellüler hasar oluşmaya başlar (38, 39). Hepatosellüler hasara bağlı da transaminaz değerlerinde yükselme olur. Virüs ile enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyinde düşme olur (40). İmmün tolerans döneminden bu döneme geçiş, genellikle yaşamın 2. ya da 3.dekadında olur. HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve karaciğerde aktif inflamasyon ve bazen fibrozis bulguları mevcuttur (41). Hastaların bir kısmı tamamen asemptomatik olabilirken bazı hastalarda sarılık, halsizlik ve dekompanzasyon bulguları gösteren, akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatik ataklar görülebilir (42). Atakların sonucunda, HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitenin remisyona girmesi veya bazılarında sadece serum HBV DNA'sında geçici azalmalar olabilir. Hepatit atakları her zaman HBeAg serokonversiyonu ve serumdan HBV DNA klirensi ile sonuçlanmaz, bu durum abortif immün klirens olarak tanımlanır. Bu hastalar aralıklı HBV DNA kaybı ile birlikte, geçici HBeAg kaybı olmadan, tekrar tekrar bu durumu yaşayabilir ve bu da siroz ve HCC gibi komplikasyonların gelişme riskinin artmasına neden olur (41, 43). Enfeksiyonun alınış yaşı, etnisite ve HBV'ünün genotipine bağlı olarak, bu dönemde değişik oranlarda HBeAg spontan serokonversiyonu oluşur (yaklaşık %10-20/yıl, %70-85/ 10 yıl). İleri yaş, yüksek aminotransferaz seviyeleri (>5 X NÜS) ve bazı HBV genotipleri spontan serokonversiyon olasılığını arttırır (44). Aksine normal veya hafif yüksek ALT seviyelerinde (< 5XNÜS) spontan serokonversiyon oranı < %5'tir (45, 46). Hepatit B virüsü genotip B ile enfekte kişilerde, genotip C'ye sahip olanlara göre serokonversiyon oranı daha yüksektir, daha erken yaşta olmakta, daha iyi bir viral ve biyokimyasal remisyon görülmektedir (47). HBeAg serokonversiyonunu genellikle bir klinik remisyon veya inaktif faz izler. Serum ALT değerinin normal olması, HBV DNA düşüklüğü ve karaciğer histolojisinde iyileşme

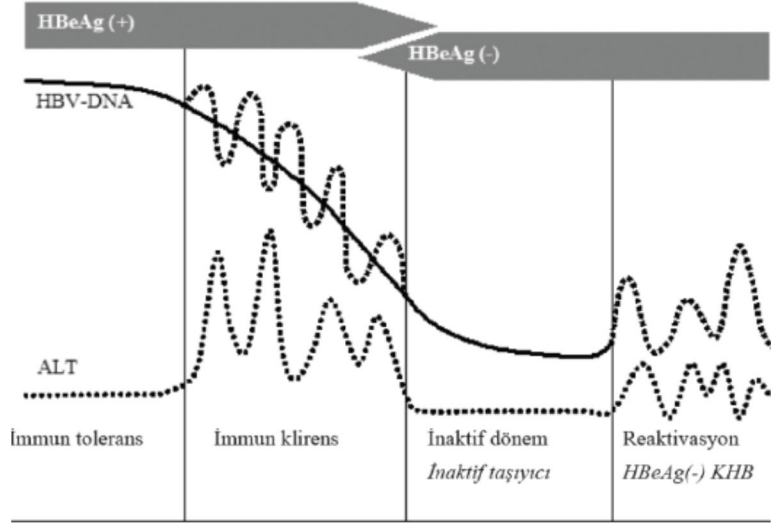
ile karakterizedir (48). HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişilerde ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden risk artmıştır. Hepatitin süresi ve hepatit atak sıklığına bağlı olarak, bu hastaların yaklaşık %12-20'de, 5 yıl içinde siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişebilir (49, 50).

1.3.2.3. İnaktif taşıyıcılık dönemi

Hepatit B zarf antijeni serokonversiyonu, HBeAg negatifliği, düşük HBV DNA değerleri (< 1000 kopya/ml), normal ALT düzeyi ve karaciğer biyopsisinde minimal nekroinflamasyon veya hiç olmaması ile karakterizedir. Bu hastalar seri testler halinde takip edilmelidir. Hastaların % 20' sinde spontan HBe antijeni pozitifliği gerçekleşebilir (37). Diğer taraftan batı ülkelerinde, hastaların yıllık takiplerinde % 0,5- 2' sinde HBsAg' nin kaybolması gözlenebilmektedir (51). Hastaların yaklaşık % 70' i inaktif taşıyıcı olarak kalır. HBeAg serokonversiyonu geliştikten sonraki hastaların % 2-8 'inde siroz veya HCC bildirilmiştir (52). Yıllık HBsAg negatifleşmesi ve antiHBs oluşması % 0.5-0.8' dir (53).

1.3.2. 4. Reaktivasyon Faz (HBeAg (-) negatif kronik hepatit)

Bu faz özellikle Asya veya Güney Avrupa' da, bu virus ile enfekte hastaların kendiliğinden precor veya çekirdek bölgesinde mutasyon gelişerek HBeAg sentezleyememesi ile görülür. Bu nedenle bu hastalarda HBeAg negatiftir. Yüksek ALT düzeyleri, yüksek HBV DNA değerleri, anti HBeAg pozitifliği ve aktif inflamasyon ile uyumlu histopatolojik değişiklikler izlenir (54-56). Bu faza progresyon, spontan olarak ya da inaktif taşıyıcının immün süpresyonu sonucunda gerçekleşir. Bazı hastalar direkt olarak HBeAg pozitif kronik hepatit B' den, HBeAg negatif kronik hepatit B durumuna geçebilirler. HBeAg negatif kronik hepatit B hastaları, Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'da tüm kronik hepatit B hastalarının % 15' ini oluşturmaktadır.



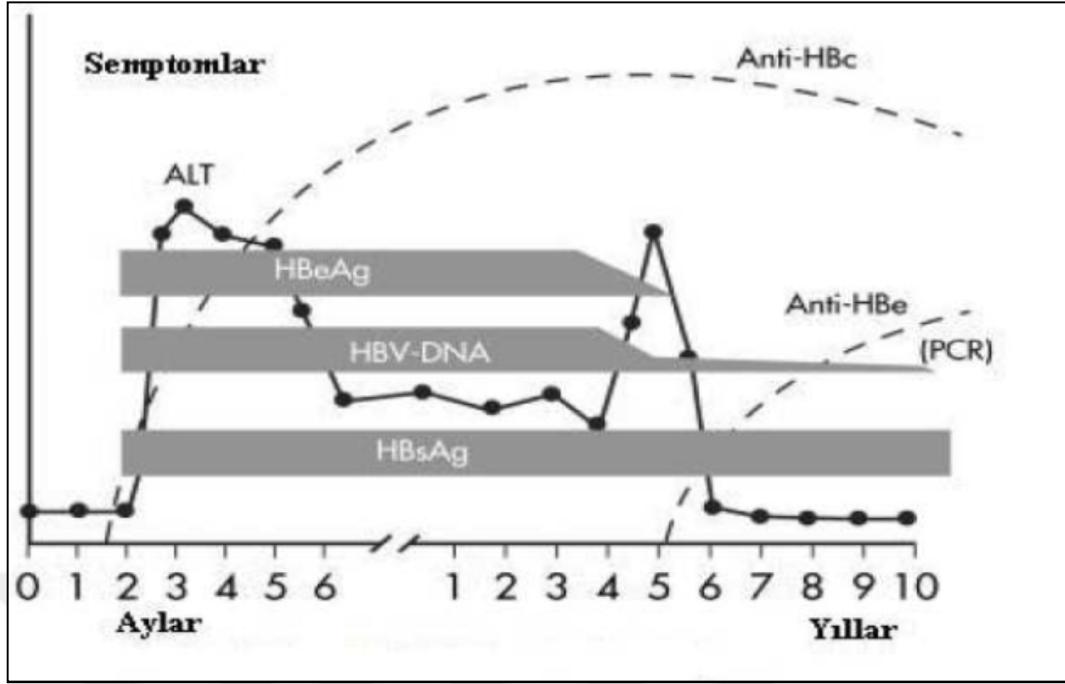
Şekil 3. Kronik hepatit B'nin doğal seyri (57)

1.3.3. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tanı

Kronik hepatit B'nin tanısında, biyokimyasal parametre olarak ALT yüksekliği, serolojik parametre olarak HbeAg ile HBV DNA pozitifliği ve histopatolojik parametre olarak HAI esas kriterleri oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların takip, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde bu kriterler büyük önem taşır (58, 59).

Serolojik tanı: Hepatit B enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğu kanda saptanamaz (60). Viral replikasyonun en hassas göstergesi HBV DNA'dır. HBV DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede (mutant HBV enfeksiyonları) yararlıdır (61).

Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler Şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil 4. Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler (24).

Kronik hepatit B dinamik bir hastalıktır ve hastalar bir fazdan diğer faza gidip gelebilirler, aktif hastalıktan inaktif hastalığa geçebilirler. Aktivasyon periyotları sırasında, HCC veya siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ilerleyici karaciğer hasarı gelişebilir. Böylece, serumda HBsAg varlığı ılımlı, ciddi veya ilerleyici olabilen akut veya kronik hepatit B'yi gösteren sınırlı yorum yapılabilen bulgudur (62).

Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından (genellikle 12-14 haftada ortadan kaybolur) kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir. Hastalarda bazen serumda anti-HBe'nin varlığı aktif viral replikasyonun bittiğini göstermemekte veya bunun aksine HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyon olmayabilmektedir. Dolayısıyla sonuçların yorumlanmasında tek bir göstergeye bağlı kalmanın bazen yanıltıcı neticelere yol açabileceğini unutmamak gerekir (63). HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır (63, 64).

Yüksek viral replikasyon varlığında, komplikasyon riski daha fazladır (54). HBV DNA değerleri < 300 kopya /ml olan hastalarda, siroz gelişme oranı % 4.5 iken, HBV DNA değeri $\geq 10^6$ kopya /ml olan hastalarda bu oran artarak % 36.2' ye çıkmaktadır. Hepatosellüler karsinom gelişme oranı, HBV DNA değeri < 300 kopya/ml olan hastalarda % 1.3 iken, HBV DNA değeri $>10^6$ kopya /ml olan hastalarda % 15' tir (65).

Laboratuvar: Akut hepatit B'de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lökosit sayısı normal, granülositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Total serum bilirubini genellikle 10-14 gün yüksektir ve çoğu hastada 10 mg'ı geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 U/ml'nin üzerindedir ve ALT, AST'dan daha yüksektir. Serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir. Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde uzayabilir. Protrombin zamanınının 17 saniye üzerine uzaması prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği açısından yakın takip gerektirir (66).

Kronik hepatit B'de ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddetde < 100 IU, orta şiddetde 100-400 IU, ağır şiddetde > 400 IU olarak kabul edilebilir (67). ALT enzimi hepatosit içinde sadece sitoplazmada mevcuttur. ALT enzimi karaciğer dışındaki dokularda düşük konsantrasyonda olduğu için yüksek serum ALT seviyelerinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu düşünülmektedir. ALT enzimi genellikle aspartat aminotransferaz (AST) enzimi ile paralel olarak yükselme eğilimindedir. AST'de yükselme olmaksızın ALT'nin hafif veya orta derecede yüksekliği kronik hepatitlerin ve karaciğer yağlanması özelliğidir (68). Kronik hepatitte, hastalığın akut fazının ardından serum ALT seviyeleri düşer ancak normalin üst sınırınının 1 ila 10 katı düzeyinde kalmayı sürdürür (69). Serum ALT düzeyi tedavi adayları hastaların tanımlanması için önemlidir. Yüksek ALT düzeyi antiviral tedaviye yanıt için önemli

bir göstergedir (70, 71). Serum ALT düzeyi kendiliğinden veya antiviral tedavi ile oluşan HBeAg kaybı sırasında veya diğer viral enfeksiyonlar nedeniyle yükselebilir (72). ALT düzeyi normal olan olguların çoğu perinatal yolla enfekte olan çocuk ve genç yetişkinlerdir (73).

1.3.4. Kronik HBV Enfeksiyonunda KC Histopatolojisi

Kronik viral hepatit, hepatotropik virüslerin neden olduğu, tüm karaciğerde iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofisi, regenerasyonu ve fibrozis gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bulgular karaciğerde nekroenflamasyonun (Grading-HAI) ve fibrozisin (staging) derecelendirilmesi ile değerlendirilir (74). İltihabi infiltrasyon ön planda lenfositlerden oluşur. Bunlara plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositler de eşlik edebilirler. Bu hücreler portal bölgelerde, periportal bölgelerde ve lobüllerin içinde yer alırlar (75).

Kronik viral hepatitlerde görülen temel özellikler:

1) Portal inflamasyon: Çoğunluğunu CD4+ T yardımcı hücrelerin oluşturduğu, arada plazma hücrelerinin bulunduğu, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmaktadır (76).

2) İnterface hepatit: Parankim ve portal alana ait bağ doku sınırında hepatositlerin ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik infiltrasyon vardır. Sonuçta hepatositlerde apoptoz gelişir (77).

3) Lobüler hepatit veya konfluent nekroz: Farklı alanlarda, özellikle santral yakın yerleşimli çok sayıda hepatositi etkileyen nekrozdur. Sonucunda köprüleşme nekrozları gelişir (78, 79).

Hepatit B hastalarında, antiHBe oluşumu sırasında, HDV superenfeksiyonu durumunda, ilaç/toksik madde maruziyetinde ve immun yetmezlikli hastalarda da görülebilir (80).

4) Fibrozis: Portal stromanın, perivenüler ve perisellüler bağ dokusunun artışı sonucunda oluşur (81).

Kronik hepatit B'de, hepatositlerin sitoplazmasında ortaya çıkan buzlu cam görünümü en spesifik bulgudur (81). HBsAg'nin, hücre endoplazmik retikulumu içerisinde çoğalması sonucunda oluşmaktadır (82).

Hepatit B tanısında, patolojik olarak aktivite ve fibrozis derecesini gösteren çeşitli skora sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar;

- 1) Knodell skora sistemi,
- 2) Scheuer skora sistemi,
- 3) Metavir skora sistemi,
- 4) Modifiye Knodell (Ishak) skora sistemleridir.

Tablo 1. Modifiye Knodell (Ishak) skora sistemi (83)

A. Peri portal or periseptal interface hepatit (piecemeal nekroz)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç ptortal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal traktın veya septanın %50'inin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz,	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli itim porial alanlar	4
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (F-P)	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda, porto-sentral (F-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodul formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

Tablo 2. Histolojik aktivite indeksine göre kronik hepatit tanımlanması

Histolojik Aktivite indeksi Yeni Tanımlama	
1-3	Minimal Kronik Hepatit
4-8	Hafif Kronik Hepatit
9-12	Orta Kronik Hepatit
13-18	Ağır Kronik Hepatit

Karaciğer biyopsisi hepatit B'li hastaların tedavi algoritmasında önemli bir rol oynar ve hepatik patolojinin değerlendirilmesinde altın bir standarttır. Hepatit B'nin patolojisi çeşitlidir ve enfeksiyonun doğal seyrini yansıtır. Fibröz evre kuşkusuz, kronik hepatit B'deki en önemli histolojik prognostik faktördür. Karaciğer histolojisi, HBeAg negatif hastalarda viral yüklerle korele olabildiği halde HBeAg pozitif hastalarda özellikle de immüntoleran aşamada iseler böyle bir korelasyon söz konusu değildir. Karaciğer viral yükleri serum HBV DNA'dan daha iyi histolojik korelasyon gösterir (84).

1.4. Kronik Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları

Kronik hepatit B virus tedavisi birtakım faktörlerle bağlantılıdır. İlk olarak artmış viral replikasyonun serumda gösterilmesi gereklidir. HBeAg negatif ve HBV DNA miktarı 10^4 kopya/ ml' nin üzerinde olan hastalarda, reaktivasyon aktivitesi ve karaciğer hasarında progresyon, HBV DNA miktarı 10^4 kopya/ ml' nin altında olan hastalara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (85, 86). Aynı zamanda yüksek DNA düzeyleri fibrozis ve inflamasyonda da önemli rol oynamaktadır. Yüksek viral replikasyon varlığında, komplikasyon riski daha fazladır (3). HBV DNA değerleri < 300 kopya /ml olan hastalarda, siroz gelişme oranı % 4.5 iken, HBV DNA değeri $\geq 10^6$ kopya /ml olan hastalarda bu oran artarak % 36.2' ye çıkmaktadır. Hepatosellüler karsinom gelişme oranı, HBV DNA değeri < 300 kopya/ml olan hastalarda % 1.3 iken, HBV DNA değeri $> 10^6$ kopya /ml olan hastalarda % 15' tir. HBV DNA antiviral tedavi etkinliğinin belirlenmesinde önemli bir viral replikasyon belirtecidir. HBeAg negatif veya pozitif olan ve HBV DNA değeri > 20000 IU/ ml üstünde olan hastalarda, serum ALT düzeyinin 3 veya 6 ay içerisinde 2 kez normalin 2 kat üstünde seyretmesi tedavi endikasyonu sayılmaktadır. Diğer taraftan HBeAg negatif veya pozitif, ALT düzeyi normalin 1-2 kat üstünde, HBV DNA değeri 2000-20000IU/ml

olan ve ılımlı nekroinflamatuvar aktivite veya fibrozise sahip kronik hepatit B hastalarında da tedavi endikasyonu mevcuttur (37, 54, 87). Serum HBV DNA değeri düşük fakat ALT değeri yükselmiş hastalarda diğer hepatit nedenleri araştırılmalıdır (84). HBV ile infekte tüm hastalar normal insanlarla karşılaştırıldığında HCC gelişimi açısından daha fazla riske sahiptir. Özellikle yüksek viremi (HBV DNA 10^4 kopya/ml üzerinde ise) durumunda siroz ve HCC gelişimi belirgin olarak artmaktadır (88, 89). Dekompanse sirozu olan hastalarda HBV DNA değerinin 1000 kopya/ml'nin üstünde olması durumunda tedavi önerilmelidir. Replikasyonun supresyonu karaciğer fonksiyonlarında düzelme hastanın hayatta kalma şansında artış sağlar (62, 90, 91).

1-Siroz olmayan hastalarda kime tedavi verilmeli;

HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalardan
 - a. 35 yaş veya üzerinde olanlar,

b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi).Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ; Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir (37, 48, 92, 93).

Alanin aminotransferaz seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (37).

2- Siroz olan hastalarda tedavi;

Dekompanze veya kompanze sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5-6/6 olanlar) hastalarda ölçülebilir HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz. Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur (37, 48, 93).

1.5. Antiviral Tedavi Amaçları

Kronik hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC'ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir. Tedavi, virolojik supresyon sağlamalı, böylece biyokimyasal remisyon, histolojik düzelme ve komplikasyonlardan korumaya neden olmalıdır. Yüksek viral replikasyon varlığında, komplikasyon riski daha fazladır (54). HBV DNA değerleri < 300 kopya /ml olan hastalarda, siroz gelişme oranı % 4.5 iken, HBV DNA değeri $\geq 10^6$ kopya /ml olan hastalarda bu oran artarak % 36.2' ye çıkmaktadır. Hepatosellüler karsinom gelişme oranı, HBV DNA değeri < 300 kopya/ml olan hastalarda % 1.3 iken, HBV DNA değeri $> 10^6$ kopya /ml olan hastalarda % 15' tir (65).

Tablo 3. HBeAg pozitif Kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması (94)

HBV DNA	ALT	STRATEJİ
APASL algoritması:		
>20.000 IU/ml	> 5xNormal ALT düzeyi	Tedavi et
>20.000 IU/ml	2-5xNormal ALT düzeyi	Kalıcı veya şüpheli hepatik dekompanzasyon varsa tedavi et
>20.000 IU/ml	<2xNormal ALT düzeyi	Karaciğer biyopsisinde orta veya daha büyük bir inflamasyon veya fibrozis var ise tedavi et
EASL algoritması:		
>2000 IU/ml	>Normal ALT düzeyi	Semin HBV DNA değeri 2000IU/ml ve/veya serum ALT değerleri normalin üzerinde ise ve karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi aktif nekroinflamasyon ve/veya fibrozis olduğunda tedaviyi düşün
AASLD algoritması:		
>20.000 IU/ml	>2xNormal ALT düzeyi	*3-6 ay boyunca gözlemlen ve spontan HbeAg kaybı olmazsa tedavi et *Kompanse karaciğer ise tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yap *ikterik veya klinik dekompanzasyon var ise
>20.000 IU/ml	<2xNormal ALT düzeyi	Acil tedavi et Karaciğer biyopsisinde orta/ciddi inflamasyon veya önemli fibrozis var ise tedavi düşün

Tablo 4. HBeAg negatif Kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması (94)

HBV DNA	ALT	STRATEJİ
APASL algoritması:		
> 2,000 IU/ml	>2x Normal ALT düzeyi	Kalıcı veya şüpheli hepatik dekompanseasyonu varsa tedavi et
> 2.000 IU/ml	<2x Normal ALT düzeyi	Karaciğer biyopsisinde orta veya daha büyük bir inflamasyon veya fibrozis var ise tedavi et
EASL algoritması:		
> 2.000 IU/ml	> Normal ALT düzeyi	Senin HBV DNA değeri 2000IU/ml ve/veya serum ALT değerleri normalin üzerinde ise ve karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi aktif nekroinflamasyonu ve/veya fibrozis olduğunda tedaviyi düşün
AASLD algoritması:		
> 2,000 IU/ml	>2x Normal ALT düzeyi	Tedavi et
> 2,000 IU/ml	1-2x Normal ALT düzeyi	Karaciğer biyopsisinde orta veya daha büyük bir inflamasyon veya fibrozis var ise tedavi et

Antiviral tedavi sonlanım noktası veya amaç hepatit B ile infekte hastalarda, HBsAg klirensi ve antiHBs oluşumunu sağlamaktır. Tedavi kesimi ile ilgili olarak en önemli belirteçler HBeAg negatifleşmesi, antiHBe oluşumu, HBV DNA negatifleşmesi, ALT normalizasyonu ve nekroinflamatuvar aktivite ile fibroziste azalma olmasıdır (85, 95).

Tablo 5. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları (96, 97)

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleozid analogu tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2.000 IU/ml olması. Nükleozid tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PCR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Senin ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tanı yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonrası Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

1) HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarda, ideal sonlanım noktası AntiHBs serokonversiyonu olsun veya olmasın HBsAg kaybının sürdürülmesidir. Bu durum, kronik hepatit B'nin kesin ve komplet remisyonu ile ilişkilidir ve uzun dönem sonuçları iyileştirmektedir.

2) HBeAg (-) hastalarda (başlangıçta HBeAg pozitif olup devamlı AntiHBe serokonversiyonu olan veya başlangıçta HBeAg negatif hastalar), tedavi ile virolojik ve biyokimyasal yanıtın sürdürülmesi tatminkar bir sonlanım noktasıdır, çünkü düzelmiş prognoz ile ilişki göstermektedir.

3) HBeAg (+) ve Anti-HBe serokonversiyon sağlanamamış hastalarda ve HBeAg (-) hastalarda, uzun dönem antiviral tedavi altında, virolojik remisyonun (duyarlı PCR analizleri ile saptanamaz HBV DNA) devam ettirilmesi diğer arzu edilen sonlanım noktasıdır (98).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ekim 2013- Haziran 2015 tarihleri arasında yapıldı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine ayaktan başvuran ve daha önce hiç tedavi almamış olan hastalar arasından seçildi. Çalışma öncesi İç Hastalıkları A.B.D. ve Tıp Fakültesi Dekanlık lokal etik kurul onayı alınarak yapıldı.Çalışmaya 18 yaş üzeri 307 gönüllü hasta dahil edildi. Hastalar HBsAg, HBV DNA düzeyine ve diğer serolojik markerlarına bakılarak

İnaktif HBsAg Taşıyıcısı tanısı;

- HBsAg(+),
- HBeAg(-), Anti-HBe(+)
- HBV DNA< 2000 IU/ml olması ile konuldu.

Kronik hepatit B tanısı;

- HBsAg(+),
- HBeAg (-) veya (+),
- HBV DNA> 2000 IU/ml olması ile konuldu.

Kronik hepatit B hastaları kendi aralarında

HBeAg(+) KHB;

- HBsAg(+),
- HBeAg (-),
- HBV DNA> 2000 IU/ml olması ile konuldu.

HBeAg(-) KHB;

- HBsAg(+)
- HBeAg(-), Anti-HBe(+)
- HBV DNA> 2000 IU/ml olması ile konuldu.

Biyopsi yapılanlarda histopatolojik şiddet Modifiye Knodell (Ishak) skora göre sınıflandırıldı.

İnaktif taşıyıcı grubu için 142, KHB grubu için 165 hasta çalışmaya alındı.KHB kendi arasında HBeAg (+) ve HBeAg (-) KHB olarak sınıflandırıldı. HBeAg (+) için 39, HBeAg (-) hasta grubu için 126 hasta çalışmaya alındı. HBeAg (+) grupta 31, HBeAg (-) hasta grubu için 80 hastaya biyopsi yapıldı.

2.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Birlikte ko-infeksiyon olması (HIV, Delta infeksiyonu ve HCV)

Dekompanze karaciğer hastalığı bulunanlar.

Kreatinin düzeyi >1.5 mg/dl üzerinde olanlar

18 yaş altı

Gebelik

2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Tüm hastalarda biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri, total protein, üre, kreatinin albumin, total bilirubin, LDH, ALT, AST, ALP ve GGT olarak; SIEMENS ADVIA 2400 otoanalizöründe SIEMENS marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

2.3. Serolojik Parametrelerin Ölçümü

Serolojik olarak; HBsAg, HBeAg, AntiHBe, AntiHBcIg, AntiHBs, antiHCV, antidelta markerlarına Makro Eliza (ABBOTT ARCHITECT İ 1000 SR kitleri kullanılarak) yöntemi ile bakılmıştır. Virolojik olarak ise; HBV DNA testleri real time revers transcriptase PCR (QIAGEN SYSTEM GERMANY cihazında QIASymphony kitleri kullanılarak) metodu ile çalışılmıştır.

2.4. Karaciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi örnekleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Sonuç olarak elde edilen preparatlar ışık mikroskopunda Knodell skorlama sistemine göre değerlendirildi (Tablo 1.)

2.5. İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS 21 istatistik programıyla analiz edildi. Sonuçlar sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları parametrik koşullar sağlandığında T-testi ile analiz edildi. Bazı sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon ve Tukey HSD analizi yapıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan kronik hepatit B enfeksiyonu olan olgunun 142'si inaktif, 165'olgu kronik HBV hastasıydı. Kronik hepatit B'li 165 olgunun 126'sı (%76.3) HBeAg (-) KHB, 39'u (%23.6) HBeAg (+) KHB hastasıydı. HBeAg (+) olan 39 hastanın 31'inde, HBeAg (-) olan 126 olgunun 80'inde KC biyopsisi yapılmıştı. İnaktif HBsAg taşıyıcı grup ile kronik hepatit B'li grubun, dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, qHBsAg düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 6).

Tablo 6. İnaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB'li olguların dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, qHBsAg düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta Özellikleri	İnaktif HBsAg	Kronik hepatit	Total (n: 307)	P Değeri
	Taşıyıcıları (n=142)	B Hastaları (n=165)		
Yaş	42,95±13,57	41,04±13,78	41,75±13,67	AD
AST	27,05±18,35	59,40±232,21	44,34±167,77	AD
ALT	29,97±22,40	74,17±223,48	53,81±162,79	0,014
ALP	75,24±38,10	74,75±29,57	74,99±33,83	AD
GGT	33,03±26,91	40,03±77,81	36,53±52,36	AD
Üre	29,47±7,06	30,28±15,91	29,87±11,48	AD
Kreatinin	0,66±0,17	0,73±0,51	0,69±0,34	AD
Total Protein	7,28±0,54	7,37±0,51	7,32±0,52	AD
Albumin	4,40±0,38	4,37±0,45	4,38±0,41	AD
Total Biluribin	0,73±0,33	0,80±0,88	0,76±0,6	AD
DirektBiluribin	0,24±0,13	0,27±0,52	0,25±0,32	AD
HbsAg	3573,58±3540,83	3556,08±1321,53	3535,31±2585,47	AD
HBV DNA	2767,74±2941,91	2,53x10 ⁸ ±1,4x10 ⁹	1,85x10 ⁸ ±1,15x10 ⁹	0,025

İnaktif HBsAg taşıyıcıları ve KHB olguları karşılaştırıldı. Her iki grup arasında yaş, GGT, ALP, HBsAg, total bilirubin, direk bilirubin, AST, total protein, albumin, üre, kreatinin açısından fark yoktu. İnaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB hastaları ALT yönünden karşılaştırıldığında KHB hastalarına göre anlamlı olarak daha düşüktü. İnaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB hastaları HBV DNA seviyeleri yönünden karşılaştırıldığında KHB hastalarına göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 7. HBeAg (+) ve HBeAg (-) KHB’li olguların dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, histopatolojik ve qHBsAg düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta Özellikleri	HBeAg (+) KHB	HBeAg (-) KHB	P Değeri
	Hastaları (n=39)	Hastaları (n=126)	
Yaş	31,56±11,34	43,55±13,15	0,00
AST	119,76±456,62	40,49±54,85	0,02
ALT	142,17±409,49	53,31±101,25	0,007
ALP	96,00±101,55	73,44±29,43	0,035
GGT	38,71±42,82	39,71±84,13	AD
Üre	30,05±8,89	30,22±17,50	AD
Kreatinin	0,93±1,33	0,73±0,56	AD
Total Protein	7,49±0,59	7,32±0,48	AD
Albumin	4,42±0,45	4,36±0,45	AD
Total Biluribin	1,06±1,43	0,73±0,59	0,032
Direkt Biluribin	0,47±1,04	0,22±0,11	0,003
HbsAg	1805,17±920,29	4028,61±961,21	0,00
HBV DNA	1,15x10 ⁹ ±2,81x10 ⁹	4,9x10 ⁷ ±4,512x10 ⁸	0,00
HAI	8,03±2,97 (n: 31)	7,23±1,92 (n: 80)	AD
ISHAK	2,25±1,21(n: 31)	2,02±1,09 (n: 80)	AD

Kronik hepatit B’li olgular, HBeAg (+) ve HBeAg (-) olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Her iki grup arasında GGT, total protein, albumin, üre, kreatinin histopatolojik incelemede nekroenflamasyon ve fibrozis şiddeti açısından fark yoktu. Yaş, HBeAg (-) olan KHB hastalarında, HBeAg (+) olan KHB hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Her iki grup arasında AST, ALT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin, HBV DNA düzeyleri HBeAg (+) olgularda HBeAg (-) olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti. HBeAg (+) KHB’li hastalarda qHBsAg düzeyleri HBeAg (-) KHB’li hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 8. İnaktif taşıyıcı ve HBeAg (+) KHB’li olguların dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, qHBsAg düzeylerinin karşılaştırılması.

Hasta Özellikleri	İnaktif HBsAg Taşıyıcıları (n=142)	HBeAg (+) KHB Hastaları (n=39)	P Değeri
Yaş	42,95±13,57	31,56±11,34	0,000
AST	27,05±18,35	119,76±456,62	AD
ALT	29,97±22,40	142,17±409,49	0,000
ALP	75,24±38,10	96,00±101,55	AD
GGT	33,03±26,91	38,71±42,82	AD
Üre	29,47±7,06	30,05±8,89	AD
Kreatinin	0,66±0,17	0,93±1,33	AD
Total Protein	7,28±0,54	7,49±0,59	AD
Albumin	4,40±0,38	4,42±0,45	AD
Total Bilirubin	0,73±0,33	1,06±1,43	0,029
Direkt Bilirubin	0,24±0,13	0,47±1,04	0,004
HbsAg	3573,58±3540,83	1805,17±920,29	0,000
HBV DNA	2767,74±2941,91	1,15x10 ⁹ ±2,81x10 ⁹	0,000
HAI	0 (n: 0)	8,03±2,97 (n: 31)	
ISHAK	0(n: 0)	2,25±1,21(n: 31)	

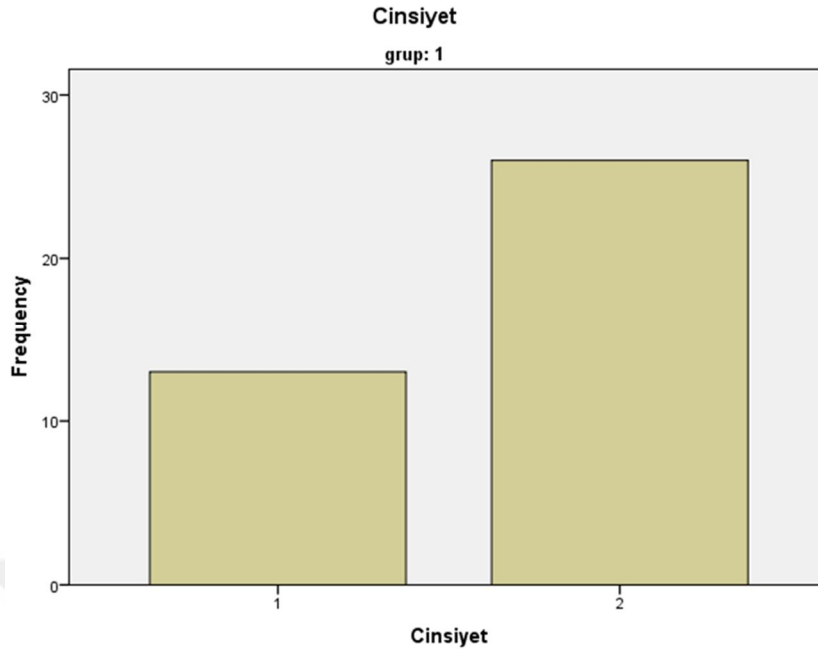
İnaktif HBsAg taşıyıcıları ve HBeAg (+) KHB olguları karşılaştırıldı. Her iki grup arasında, GGT, AST, total protein, albumin, üre, kreatinin açısından fark yoktu. Yaş, inaktif HBsAg taşıyıcısı olan KHB hastalarında, HBeAg (+) olan KHB hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Her iki grup arasında, ALT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin, HBV DNA düzeyleri HBeAg (+) olgularda İnaktif HBsAg taşıyıcılı olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti. HBeAg (+) KHB’li hastalarda qHBsAg düzeyleri inaktif HBsAg taşıyıcı KHB’li hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 9. İnaktif taşıyıcı ve HBeAg (-) KHB'li olguların dermografik özellikleri, laboratuvar özellikleri, viral yükleri, qHBsAg düzeylerinin karşılaştırılması

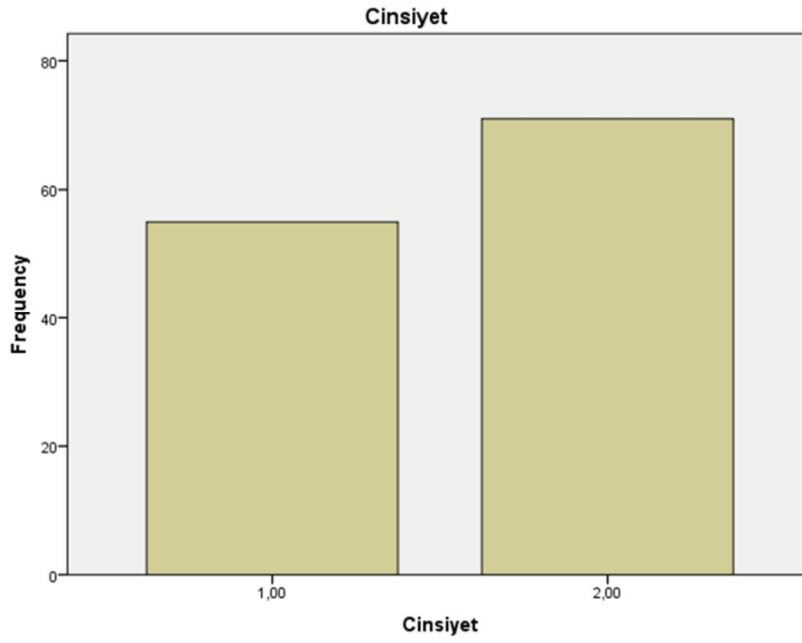
Hasta Özellikleri	İnaktif HBsAg Taşıyıcıları (n=142)	HBeAg (-) KHB Hastaları (n=126)	P Değeri
Yaş	42,95±13,57	43,55±13,15	AD
AST	27,05±18,35	40,49±54,85	AD
ALT	29,97±22,40	53,31±101,25	AD
ALP	75,24±38,10	96,00±101,55	AD
GGT	33,03±26,91	38,71±42,82	AD
Üre	29,47±7,06	30,05±8,89	AD
Kreatinin	0,66±0,17	0,93±1,33	AD
Total Protein	7,28±0,54	7,49±0,59	AD
Albumin	4,40±0,38	4,42±0,45	AD
Total Biluribin	0,73±0,33	1,06±1,43	AD
Direkt Biluribin	0,24±0,13	0,47±1,04	AD
HbsAg	3573,58±3540,83	4028,61±961,21	AD
HBV DNA	2767,74±2941,91	4,9x10 ⁷ ±4,512x10 ⁸	AD
HAI	0 (n: 0)	7,23±1,92 (n: 80)	
ISHAK	0(n: 0)	2,02±1,09 (n: 80)	

İnaktif HBsAg taşıyıcıları ve HBeAg (-) KHB hastaları karşılaştırıldı. Her iki grup arasında, yaş, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albumin, üre, kreatinin, serum HBV DNA'sı, serum qHBsAg düzeyleri açısından fark yoktu.

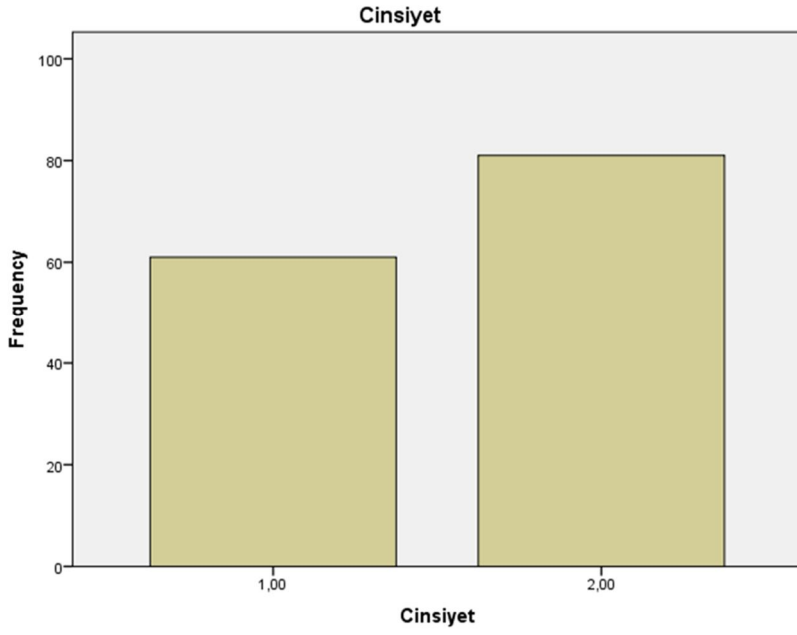
Çalışmamızdaki HBeAg (+) hastaların 26'sı erkek(%66,7), 13'ü kadındır (%33,3). Anti-HBe (+) hastaların 71'i erkek (%56,3), 55'i kadındır(%43,7). İnaktif HBV hastaların 81'i erkek(%57), 61'i kadın(%43) bulundu.



Şekil 5. HBe(+) hastaların cinsiyet dağılımı

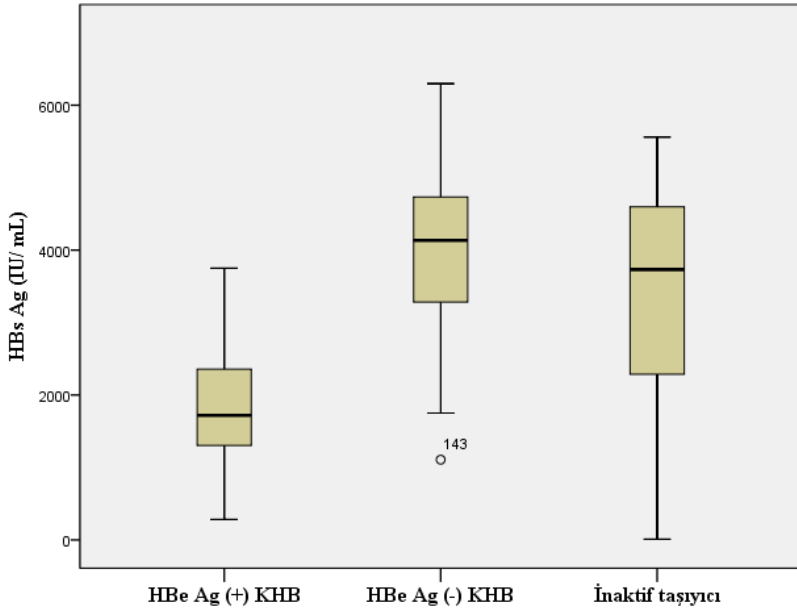


Şekil 6. Anti HBe(+) hastaların cinsiyet dağılımı

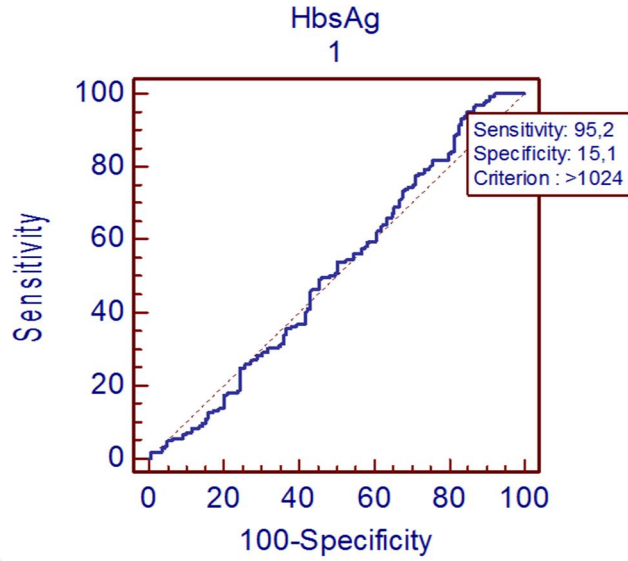


Şekil 7. İnaktif HBV hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışmamızda hastaların ortalama HbsAg değerlerini 3535,3 bulduk. İnaktif HBV hastalardaki ortalama HbsAg değeri 3573±300, HBeAg (+) hastalardaki ortalama HbsAg 1805± 147, anti-HBe (+) hastalarda ortalama HbsAg değeri 4028± 85 bulundu.



Şekil 8. Hastaların HBs Ag dağılımı



Area under the ROC curve (AUC)	0,511
Standard Error	0,0333
95% Confidence Interval	0,454 to 0,569
z statistic	0,341
Significance level P (Area=0.5)	0,7332

Şekil 9. Hastaların HBs Ag ROC Tablosu

Çalışmamızda serum qHBsAg düzeylerinin kc fibrozisine tanı koyma etkinliği araştırıldı. Receiver operating characteristic(ROC) analizi yapıldı. Sonuç olarak qHBsAg düzeylerinin fibrozise tanı koyma etkinliği etkinliği zayıf bulundu [0,733% 95 GA 0,454 -0,569] (Sekil Roc eğrisi). Bu analiz ile qHBsAg'nin cut-off değeri, 1024.0 IU/ml olarak belirlendi. Analizde qHBsAg değeri 1024 IU/ml olduğunda sensitivite %95.2, spesifite %15.1 bulundu.

Çalışmamızda HBeAg (+) grup ile anti-HBe (+) grup HAI ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığında HBeAg (+) grupta ortalama HAI değerleri $8 \pm 2,9$ olup anti-HBe (+) grupta ortalama HAI değeri $7,2 \pm 3,4$ bulundu.

Çalışmamızda HBeAg (+) grup ile anti-HBe (+) grup İSHAK ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığında HBeAg (+) grupta ortalama İSHAK değerleri $2,2 \pm 1,2$ olup anti-HBe (+) grupta ortalama İSHAK değeri $2,0 \pm 1,1$ bulundu.

Hastaların qHBsAg düzeylerinin HBV DNA ile ilişkisi araştırıldı. İnaktif HBV hastalarının ve anti HBe(+) hastalarının HBsAg düzeyleri ile HBV DNA düzeyleri arasında ilişki olmadığı görüldü.

Çalışmamızda HBeAg (+) olan hastalarda qHBsAg ile HBV DNA arasında zayıf negatif bir ilişki mevcuttu.(p: 0,015; r2: -0,388)

Tablo 10. HBeAg (+) olguların HAI gruplarına göre dermografik özellikleri, biyokimyasal ve patolojik parametreleri

	HAI	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	P
					Mean	
HbsAg	1,00	12	1375,5833	564,29384	162,89760	,008
	2,00	19	2103,8421	851,53419	195,35534	
HBVDNA	1,00	12	1,8675E9	3,97845E9	1,14848E9	,109
	2,00	19	3,5051E8	5,33344E8	1,22358E8	

Tablo 11. HBeAg (+) olguların İSHAK'a gruplarına göre dermografik özellikleri, biyokimyasal ve patolojik parametreleri

	İSHAK	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	p
					Mean	
HbsAg	1,00	20	1629,0500	781,14454	174,66923	,079
	2,00	11	2172,6364	822,48784	247,98942	
HBVDNA	1,00	20	1,2481E9	3,15259E9	7,04940E8	,237
	2,00	11	3,7345E8	4,34522E8	1,31013E8	

Çalışmamızda biyopsi yapılan 31 HBeAg (+) hasta grubunu HAI skorlarına göre HAI skoru 0-6 arası grup 1, 7-18 arası grup 2 olarak sınıflandırıldı. Yine aynı grubu İSHAK skorları 0-2 arası grup 1, 2-6 arası grup 2 olarak sınıflandırıldı. Biyopsi sonucu olan HBeAg (+) hastaların HAI grup 1 ve grup 2'nin sırasıyla ortalama HbsAg değerlerini 1375,5±564,2 ve 2103,8±851,5 bulundu. Aynı grupların ortalama HBV DNA düzeylerini sırasıyla 1,8675x10⁹± 3,9784x10⁸ ve 3,5051x10⁸± 5,3334x10⁷ bulundu. Grupların HbsAg değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.(p>0,05).HBV DNA düzeylerini karşılaştırdığımızda da istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.(p>0,05).

Biyopsisi olan HBeAg (+) hastaların İSHAK grup 1 ve grup 2'nin sırasıyla ortalama HbsAg değeri 1629 ±781 ve 2172±822 bulundu. Aynı grupların ortalama HBV DNA düzeylerini sırasıyla 1,2481x10⁹± 3,1525x10⁸ ve 3,7345x10⁸± 4,3452x10⁷ bulundu. Grupların HbsAg değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiki

olarak anlamlı bulunmadı($p>0,05$). HBV DNA düzeylerini karşılaştırdığımızda da istatistiki olarak anlamlı bulunmadı($p>0,05$).

Tablo 12. HBeAg (-) olguların HAI gruplarına göre dermografik özellikleri, biyokimyasal ve patolojik parametreleri

	HAI	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	P
					Mean	
HbsAg	1,00	39	3990,2821	1073,42592	171,88571	,628
	2,00	41	3883,7805	869,11252	135,73257	
HBVDNA	1,00	39	5,1048E6	1,87898E7	3,00877E6	,268
	2,00	41	1,7375E7	6,73119E7	1,05124E7	

Tablo 13. HBeAg (-) olguların İSHAK gruplarına göre dermografik özellikleri, biyokimyasal ve patolojik parametreleri

	İSHAK	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	P
					Mean	
HbsAg	1,00	57	3971,0702	1044,03727	138,28611	,622
	2,00	22	3863,7727	781,09258	166,52950	
HBVDNA	1,00	57	1,5124E6	5,36272E6	7,10309E5	,006
	2,00	22	3,5801E7	9,17271E7	1,95563E7	

Çalışmamızda biyopsisi olan 80 HBeAg (-) hasta grubunu HAI skorlarına göre HAI skoru 0-6 arası grup 1, 7-18 arası grup 2 olarak sınıflandırıldı. Yine aynı grubu İSHAK skorları 0-2 arası grup 1, 2-6 arası grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Biyopsi sonucu olan HBeAg (-) hastaların HAI grup 1 ve grup 2'nin sırasıyla ortalama HbsAg değeri 3990 ± 1073 ve 3883 ± 869 bulundu. Aynı grupların ortalama HBV DNA düzeylerini sırasıyla $5,1048\times 10^6\pm 1,8789\times 10^7$ ve $1,7375\times 10^7\pm 1,0512\times 10^7$ bulundu. Grupların HbsAg değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiki olarak anlamlı bulunamadı($p>0,05$). HBV DNA düzeylerini karşılaştırdığımızda da istatistiki olarak anlamlı bulunmadı($p>0,05$).

Biyopsisi olan HBeAg (-) hastaların İSHAK grup 1 ve grup 2'nin sırasıyla ortalama HbsAg değeri 3971 ± 1044 ve 3863 ± 781 bulundu. Aynı grupların ortalama HBV DNA düzeylerini sırasıyla $1,5124\times 10^6\pm 5,3627\times 10^5$ ve $3,5801\times 10^7\pm 9,1727\times 10^6$ bulundu. Grupların HbsAg değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiki olarak anlamlı bulunamadı.($p>0,05$).HBV DNA düzeylerini karşılaştırdığımızda da istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Hepatit B yüzey antijeni kuantifikasyonu basitçe yapılabilir, tekrarlanabilir ve ucuz bir testtir. Özellikle HBV DNA düzeyleri ile birlikte, gerçek inaktif taşıyıcıların tespit edilerek, progressif seyreden HBeAg (-) hastalardan ayırt edilmesi sağlanır. Biz bu çalışmada inaktif, anti-HBe (+), HBeAg (+) hasta gruplarında kantitatif HBsAg (qHBsAg) titresini ile HBV DNA düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçlanmıştır. Ayrıca karaciğer biyopsisi yapılmış hastalarda qHBsAg düzeyi ile nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) düzeyi covalently closed circular (cccDNA)'nın transkripsiyonel aktivitesini yansıtır. Hepatit B e antijeni (HBeAg (+)) olan hastalarda HBsAg titresini daha yüksek bulunmuştur. Karaciğer fibrozisi ile de ters ilişkili bulunmuştur. Gerçek inaktif taşıyıcıların tespiti önemlidir. Son zamanlarda HBsAg düzeylerinin klinikte inaktif taşıyıcı ve HBeAg (-) kronik hepatit hastaların ayırt edilmesinde önemli olduğu ileri sürülmüştür (99).

HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişimi (HBsAg serokonversiyonu) hepatit B tedavisinin asıl amacıdır. Bu nedenle kantitatif HBsAg HBV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında ve antiviral tedavi sırasında umut verici bir prognostik belirteç olabileceği düşünülmektedir (100, 101).

Hepatit B yüzey antijeni düzeyleri HBV enfeksiyonunun doğal öyküsünde ve genotipe göre anlamlı farklılıklar göstermektedir (102).

Kantitatif HBsAg testi son zamanlarda tedavi öncesi ve tedavinin başlangıcında tedaviye yanıt prediktörü olarak yararlı bir belirteç olarak görülmektedir (103).

Thompson ve ark. (104)'nın yaptığı çalışmada qHBsAg ve kantitatif HBeAg seviyelerinin tedaviye başlama kararının verilmesinde ve tedavinin takibinde kullanılabilir markırlar olarak bulmuşlardır.

Hepatit B yüzey antijeni; sadece akut hepatit B enfeksiyonu tanısında kullanılmakla yetinilmeyen; klinik ve tedavi sonuçlarının da değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir testtir. Hepatit B'li hastalarda HBsAg klirensi daha iyi bir klinik sonuçla ilişkilendirilmiştir (19).

Kronik hepatit B'li hastalarda HBsAg klerensi klinik iyileşme ile birlikte dir. Serokonversiyon olsun veya olmasın viral supresyon ve HBsAg veya HBeAg kaybı antiviral tedavinin başarı ve süresine karar verilmesi hakkında önemli rol oynar (19).

Yuen ve ark. (105) yaptığı bir çalışmada; ortalama yaş HBeAg(+) olanlarda 37,2, anti-HBe (+) olanlarda 45,2 olarak tespit edilmiştir. Her iki grupta da erkek hakimiyeti tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ortalama yaş tüm hastalarda 41,75 iken inaktif HBsAg taşıyıcı olgularda 42,95, KHB olgularında 41,04 olup istatistiki olarak anlamlı değildi. Kronik hepatit b hastaları gruplandırıldığında yaş ortalaması HBeAg(+) olanlarda 31,56 , anti-HBe(+) olanlarda 43,55 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda HBeAg (+) hastaların yaş ortalaması anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların yaş ortalamasından daha düşük olup istatistiki olarak belirgin fark bulunmuştur ($p < 0,01$). HBeAg pozitif hastalar anti-HBe pozitif hastalardan belirgin olarak daha genç yaştakilerden oluşmaktadırlar. Anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların yaş ortalaması açısından bakıldığında istatistiki olarak belirgin fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızdaki HBeAg (+) hastaların 26'sı erkek, 13'ü kadındır. Anti-HBe (+) hastaların 71'i erkek, 55'i kadındır. İnaktif HBV hastaların 81'i erkek, 61'i kadın bulundu. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olarak HBeAg(+) gruptaki hastalar daha genç ve erkek hastalardan oluşmakta idi.

Yalçın ve ark. (58) ALT düzeylerini HBeAg (+) hastalarda 126 IU/L (33-356), anti-HBe (+) hastalarda ise 161,5 IU/L (30-395) bulmuştur. ALT düzeyleri HBeAg(+) hastalarla anti-HBe (+) hastalarda farklı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Yine aynı araştırmacının 354 hasta ile yaptığı diğer bir çalışmada; HBeAg pozitif ve negatif hastaların ALT seviyelerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (57).

Turgut ve ark. (106) HBeAg (+) olgularla karşılaştırıldığında, HBeAg (-) olgularda normal ALT düzeyleri oranı daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Çalışmamızda inaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB hastaların ALT ortalamaları sırasıyla 29,9 ve 74,17 bulunup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında inaktif HBsAg taşıyıcılarının ALT seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. KHB hastaları gruplandırıldığında HBeAg (+) ve anti-HBe (+) hastaların ortalama ALT değerleri sırasıyla 142,1 ve 53,3 bulunmuştur. ALT düzeyleri HBeAg(+)

hastalarla anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastalarına göre daha yüksek ve anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Transaminaz düzeyleri yönünden anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların karşılaştırılmasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çalışmamızda gruplar arasında ALT düzeylerinin çalışmalardan farklı tespit etmiş olmamız HBeAg (+) ve HBeAg (-) dönemlerin her ikisinde de, immün yanıtı da bağlı olarak ALT düzeyinin dalgalı seyir göstermesinden kaynaklanmış olabilir. Çalışma sırasında yaptığımız tek bir ALT ölçümündense seri ölçümler her iki dönemin karakteristik özelliklerini daha net ortaya koyabilir. Bilindiği gibi ALT düzeyi kendiliğinden veya diğer viral enfeksiyonlar nedeniyle yükselebilir. Bu sebepten dolayı seri ölçümlerin yapılması daha anlamlı olabilir.

Son zamanda yapılan bir çalışmada KHB enfeksiyonu olan hastalarda HBsAg kuantifikasyonu (qHBsAg) seviyesi ile klinik ve viral dinamik arasında ilişki araştırılmıştır. 103 HBeAg (+) KHB hasta, 151 HBeAg (-) KHB, 62 immuntoleran ve 218 inaktif HBsAg taşıyıcısı olan 434 KHB enfeksiyonu olan hastalarda qHBsAg seviyelerinin birbirinden anlamlı farklı olduğu saptanmıştır (107). qHBsAg seviyesini HBV DNA miktarı ile kombine değerlendirildiğinde özellikle HBeAg (-) kronik hepatit B ile inaktif HBsAg taşıyıcı grubu birbirinden ayırt etmede kullanılabilecek bir belirteç olduğu kararına varılmıştır (107).

Hepatit B yüzey antijeni düzeyi ölçülerek yapılan bazı çalışmalarda HBeAg (-) hepatit b olgularında HBsAg düzeyleri ile cccDNA veya intrahepatik HBV DNA arasındaki ilişki doğrulanmamıştır (108, 109).

Çalışmaların çoğunda HbsAg düzeyinin HBeAg (+) hasta grubunda HBeAg (-) hasta grubuna kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir (102, 110).

Özgül ve ark. (111) 92 KHB hastası ile yaptıkları çalışmada viral yük HBeAg (+) hasta grubunda yüksek bulunurken, HbsAg seviyesi HBeAg (-) hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Serum HbsAg seviyeleri bağışıklık seviyesi farklı HBeAg (+) KHB hastalarında büyük farklılıklar göstermektedir (112).

Serum HbsAg konak genomuna entegre olmuş HBV DNA molekülünden konak enzimleri kullanılarak ya da transkripsiyonel aktif cccDNA molekülünün translasyonu sonucu üretilmektedir. Chan ve Wong (113) yaptığı çalışmada qHBsAg

düzeyi ile HBV DNA ve cccDNA arasındaki ilişkinin hastalığın fazlara göre değişiklik gösterdiği bildirilmektedir.

Hepatit B zarf antijeni (+) KHB hastalarında düşük HBsAg seviyeleri ileri KC fibrozisini gösterebilir. Precore ve bazal core promoter mutasyonu olan hastalarda HBsAg seviyesinin düşük olduğunu araştırmalar ortaya koymuştur (114).

Fibrozisi olmayan veya hafif düzeyde olan HBeAg (+) hastalarla şiddetli fibrozisi olan HBeAg (+) hastalar karşılaştırıldığında şiddetli fibrozisi olan hastalardan daha düşük HBsAg seviyeleri olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni açık değildir. Bu durum konak immün yanıtın altta yatan hastalık sürecini etkilemeden cevabını artırmasına bağlanabilir. Belkide giderek şiddetini artıran humoral yanıt hastalık boyunca oluşan komplekslere saldırarak testlerde düşüklüğe neden olabilir (115).

Hepatit B progresyonu immün bağımlıdır ve HBsAg düşüşü kür olarak kabul edilir. Daha düşük HBsAg seviyesi daha düşük intrahepatik cccDNA düzeyi ve HBV replikasyonundaki daha iyi immün yanıtı destekler (116).

Asyalı olmayan HBeAg (+) KHB hastaları klasik immuntoleran aşamanın olmaması veya çok kısa olması ile birlikte hayatlarında sonradan enfekte olmalarından dolayı farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (117).

Hepatit B enfeksiyonunda konakçı genomu içindeki viral entegrasyonun enfeksiyonda erken başladığı gözlemlenmiştir. Bu entegrasyon bu yüzden viral yükten bağımsız kalıcı bir HbsAg üretimi şablonu sağlayabilir (118).

Hepatit B zarf antijeni (+) hastalarda HbsAg üretimi HBV DNA ve KC ccc DNA düzeyleri ile koreledir. Ancak HBeAg (-) hastalarda HbsAg üretim ve sekresyonu virion üretiminden bağımsızdır. HBeAg (-) KHB hastalarında biyokimyasal parametrelerde ve HBV DNA seviyelerinde geniş dalgalanmalarla karakterizedir (118).

Hepatit B zarf antijeni (-) KHB doğal hastalık seyri oldukça değişken ve genellikle öngörülemez niteliktedir. Viral replikasyonun ara düzeylerinde HbsAg birleşmesi virionların birleşmesini geçer ve bunun nedeni büyük olasılıkla HBV'nin yaşam döğüsündeki önemsiz unsurlardan biri olan viral entegrasyonun viral replikasyon yokluğunda HbsAg üretmesidir. İntra hepatik HBV DNA düşük

replikasyon esnasında rDNA olarak değil cccDNA olarak ortaya çıkar ve cccDNA'da nispi bir artışa yol açar ve HbsAg üretimine yol açabilir (119).

Kronik hepatit B hastalarını ve inaktif taşıyıcı durumunun ayırt edilmesi HBV DNA<2000 iü/ml eşik değerine dayanmaktadır. Dalgalanan HBV DNA seviyelerinden ötürü HBeAg (-) ve inaktif taşıyıcı olguları ayırt edilmesi zor olmaktadır. Reaktivasyon episodlarında HBV DNA dalgalanmalar gösterirken HBsAg serum seviyeleri daha stabil seyreder (120).

Hepatit B yüzey antijeni konakçı genomuna rastgele entegre olan viral dizilerden de sentezlenebilir. En düşük HBsAg ve HBV DNA düzeylerinin inaktif taşıyıcı durumda ortaya çıktığını ancak seviyelerinin HBeAg (-) KHB reaktivasyon zamanında yüksek seviyelerde olduğu ortaya çıkmıştır. HBV DNA seroklirensi genellikle HBsAg seviyesindeki göze çarpan bir azalmadan önce meydana gelmektedir (121).

Hepatit B yüzey antijeni < 2000 iü/ml HBV DNA< 2000 iü/ml olan hastalar gerçek inaktif taşıyıcı oldukları bulunmuştur. Ancak tek bir qHBsAg ölçümü KHB ve inaktif taşıyıcı ayırımında yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir (122).

Anti- HBeAg (+) KHB olgularda viral yük 2000 iü/ml altına düşebilir. Bu yüzden HBeAg (-) ve inaktif taşıyıcı ayırıcı tanısında seri ALT ve HBV DNA ölçümlerine ihtiyaç vardır. HBsAg yaşla veya hastalığın ilerlemesiyle düşebilir. Bu yüzden inaktif taşıyıcıları belirlemede HBV DNA'da göz önünde bulundurulmalıdır (123).

Farklı HBsAg değerlerinin bir gösterge olarak benzemezliği ve HBsAg ve cccDNA veya serum HBV DNA'nın ilişkisini analiz eden çalışmalardaki tutarsızlık HBV enfeksiyonunun son derece dinamik yapısının yanı sıra HBV genotiplerinin HBsAg düzeyleri üzerine etkisine bağlı olabileceği ifade edilmektedir (124).

Çalışmamızda hastaların ortalama HbsAg değerlerini 3535±31 bulundu. İnaktif HBsAg taşıyıcıların ve KHB hastalarının ortalama HbsAg değerleri sırasıyla 3573,58 ve 3556,08 bulundu. İnaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB hastaları HbsAg seviyeleri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı. KHB hastaları gruplandırıldığında HBeAg (+) hastaların ortalama HbsAg değeri 1805,17, anti-HBe (+) hastaların ortalama HbsAg değeri 4028,61 bulundu. Ortalama qHBsAg seviyesi HBeAg (+) hastalarda anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların ortalama HbsAg

düzeyine göre istatistiki olarak anlamlı düşük bulundu. Ancak anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların HbsAg düzeyi karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda da Özdil ve ark. (111) yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar elde edildi.

Çalışmamızda da farklı HBsAg sonuçları elde etmemiz HBV enfeksiyonunun dinamik yapısına ve hastanın doğal immunitesine bağlı olarak farklı bulunduğunu ve HBeAg (+) hastalarda düşük tespit edilmesine sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle olguların uzun dönemli izlemi yoktur. Özellikle HBeAg (-) ve inaktif taşıyıcı ayırıcı tanısında sadece tek bir HBV DNA seviyesine bakılarak yapıldı. Bu yüzden remisyondaki HBeAg (-) ve inaktif taşıyıcıların ayırımında hatalı sonuçlar alınmış olabilir. HBeAg (-) hastalardaki HBsAg üretim ve sekresyonunun viriondan bağımsız olarak üretilebildiğinden ve mutasyonların HBeAg seroklirensini etkileyerek aşırı HBsAg üretimine sebep olarak HBsAg ortalamasını artmasına sebep olduğu düşünüldü. Bununla beraber inaktif taşıyıcı gruptaki olguların düşük HBV DNA düzeylerine göre yüksek qHBsAg düzeyi olan olguların olması HBV enfeksiyonundaki replikasyonun immün kontrolün HBsAg üretimini bozmadığını düşündürmektedir. Bu durum HBV'nin konak genomuna entegrasyonu ile açıklanabilir. HBV enfeksiyonunun dinamik bir seyir izlemesinden dolayı hastalarda büyük farklılıklar gösterebildiğinden farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenlerin çalışmamızda ki HBsAg seviyelerinin diğer çalışmalardan farklı olarak HBeAg (-) hastalarda daha yüksek çıkmasına sebep olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda serum qHBsAg düzeylerinin KC fibrozisine tanı koyma etkinliği araştırıldı. Sonuç olarak qHBsAg düzeylerinin fibrozise tanı koyma etkinliği etkinliği zayıf bulundu. [0,511 % 95 GA (0,454 -0,569)] (Şekil 12). Bu analiz ile qHBsAg'nin cut-off değeri, 1024.0 IU/ml olarak belirlendi. Analizde qHBsAg değeri 1024 IU/ml olduğunda sensitivite %95.2, spesifite %15.1 bulundu.

Jaroszewicz ve ark.'nın (102) çalışmasında HBV DNA düzeyleri ile serum kantitatif HBsAg düzeylerinin korele olduğu bildirilmiş fakat fazlar kendi içinde değerlendirildiğinde korelasyon gösterilememiştir.

Kim ve ark. (125) yaptığı ve 625 hepatit B'li hastanın alındığı çalışmada HBsAg ile HBV DNA arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Fakat bu ilişki HBeAg negatif hepatit B'li hasta grubunda gösterilememiştir.

Ganji ve ark. (126) yaptığı çalışmada HBeAg negatif genotip D grubu hastalarda HBV DNA ile HBsAg arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda anti-HBe (+) grupta ve inaktif KHB hastalarında qHBsAg ile HBV DNA arasında ilişki saptanamadı.

Ancak HBeAg (+) grupta qHBsAg ile HBV DNA arasında zayıf ters bir ilişki olduğu görüldü. Çalışmamızın sonucu yukarıdaki çalışmaların sonucuyla uyumlu olarak bulundu.

Thompson ve ark. (104) yaptıkları çalışmada HBsAg seviyesi ile KC inflamasyon ve fibrozis arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Anti-HBe (+) hastaların HBsAg düzeylerinin HBV DNA, HAI, İSHAK düzeyleriyle karşılaştırıldığında sırasıyla $p=0,536$, $p=0,454$ ve $p=0,373$ olup HBV DNA, HAI ve İSHAK skoruyla anlamsız bulundu.

Yalçın ve ark. (58) HBV DNA'yı, HBeAg (+) 33 hastada 2852 pg/ml (22-6674) \approx 807116000 kopya/ml, anti-HBe (+) 20 hastada ise 647 pg/ml (24-4157) \approx 183101000 bulmuştur. HBV DNA düzeyi HBeAg (+) grupta, HBeAg (-) gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama HBV DNA düzeyleri $1,8536 \times 10^8 \pm 6,94418 \times 10^7$ bulundu. İnaktif HBsAg taşıyıcıları ile KHB hastaların HBV DNA seviyeleri sırasıyla $2767,74 \pm 277,98$ ve $2,53 \times 10^8 \pm 1,4 \times 10^9$ bulundu ve istatistiksel olarak karşılaştırıldığında inaktif HBsAg taşıyıcılarının HBV DNA seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. KHB hastaları gruplandırıldığında ise HBeAg (+) hastalardaki ortalama HBV DNA değeri $1,15 \times 10^9 \pm 2,81 \times 10^9$, anti-HBe (+) hastalarda ortalama HBV DNA değeri $4,90 \times 10^7 \pm 4,51 \times 10^8$ bulundu. HBeAg (+) hastaların HBV DNA düzeyi ile anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların HBV DNA seviyeleri karşılaştırıldığında sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,000$ olup hastalarınkinden istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu. Ancak anti-HBe (+) ve inaktif HBV hastaların HBV DNA düzeyi karşılaştırıldığında $p=0,936$ olup istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Bu durumun kronik hepatit B enfeksiyonunun dalgalı seyir göstermesinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızdaki mevcut HBV DNA sonuçları Yalçın ve ark. (58) sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Her iki grup bütün olarak dikkate alındığında bu bulgular, kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri boyunca beklenen sonuçları desteklemektedir.

Chen ve ark. (127) yaptığı bir çalışmada serum HBV DNA seviyesi ile enflamasyon ve fibrozis derecesi arasında önemli ölçüde ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada HBV DNA seviyeleri ve histolojik değişimler arasında bir korelasyon ortaya çıkmamıştır. Ayrıca çalışmada yüksek ve düşük HBV DNA seviyesine sahip kronik hepatit B hastalarında önemli ölçüde enflamasyon ve fibrozis tespit edilmiş olup, kronik hepatit B'nin şiddetini değerlendirmek için HBV DNA'nın kusurlu bir gösterge olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda HBeAg (+) hastaların HBV DNA düzeyleriyle HAI ve İSHAK düzeyleriyle karşılaştırıldığında sırasıyla $p=0,435$ ve $p=0,186$ olup anlamsız bulundu.

Bizim çalışmamızda Chen ve ark. (127) yaptığı çalışma sonuçlarıyla benzer olarak serum HBV DNA seviyesi ile enflamasyon ve fibrozis derecesi arasında önemli ölçüde ilişki bulunmamıştır.

Chen ve ark. (128) KHB'li hastalarda yaptığı çalışmada; 228 hastanın toplam %49,2'sinde önemli ölçüde enflamasyon ($\text{grade} \geq 2$) ve %36,4'ünde önemli ölçüde fibroz ($\text{stage} \geq 2$) bulunmuştur.

Peng ve ark. (129) 743 kronik hepatit B'li hasta ile yaptıkları çalışmada, HBeAg negatif grup hastalarında yükselen HBV DNA seviyeleri daha yüksek dereceli enflamasyon ve fibrozis değerleri ile birliktelik göstermiştir. Tersine HBV DNA düzeyindeki azalma HBeAg pozitif hastalarda daha yüksek enflamasyon ve fibrozis değerleriyle ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda da HBeAg (+) grup ile anti-HBe (+) grup HAI ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığında HBeAg (+) grupta ortalama HAI değerleri $8 \pm 2,9$ olup anti-HBe (+) grupta ortalama HAI değeri $7,2 \pm 3,4$ bulundu. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0,10$).

Çalışmamızda HBeAg (+) grup ile anti-HBe (+) grup İSHAK ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığında HBeAg (+) grupta ortalama İSHAK değerleri $2,2 \pm 1,2$ olup anti-HBe (+) grupta ortalama İSHAK değeri 2 ± 1 bulundu. İki grup karşılaştırıldığında İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0,175$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarla uyumlu değildi. Buna çalışmamızda HBeAg (+) gruptaki hasta sayısının anti-HBe (+) gruptan daha az olmasına ve HBeAg (-) hasta grubundaki olguların yüksek HBV DNA seviyelerine bağlı olabileceği düşünöldü. Ancak HBV DNA düzeylerinin belirli aralıklarla ölçömlerinin yapılması ve bu konuda daha fazla çalışma yapılarak HBV DNA'nın kc hasarındaki rolü daha iyi anlaşılabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle, çalışmanın kesitsel olması nedeniyle olguların uzun vadeli izlemi yoktur. Çünkü HBV enfeksiyonu son derece dinamik bir hastalıktır ve uygun bir izlem çok önemlidir. Özellikle HBeAg (-) düşük replikatif fazındaki hasta grubunda HBsAg düzeylerinin dalgalanma olasılığı vardır. Bu yüzden HBsAg'nin eşik değerlerinin standardizasyonu için uzun süreli izlemin yapılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünölebilir. HBV seyirinde oluşan cccDNA gibi intrahepatik virolojik profiller çalışmamızda çalışılmadı.

Çalışmamız sonuçlarına göre inaktif taşıyıcılı ve kronik hepatit b'li hastaların hepatit b yüzey antijeninin kuantifikasyonu ile klinik ve histopatolojik ilişkilerini öngörmek mümkün değildir. Kantitatif HBsAg'nin gelecek vaad eden özelliklerinin kanıtlanabilmesi için olguların uzun süre takip edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünöldü.

5. KAYNAKLAR

1. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği. 2009-2010 yılları arasında hepatitin topluma dayalı prevalansını belirleme çalışması, 2012.
2. Lai CL, Shouval D, Lok AS. Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1863.
3. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B Virusunun (HBV) Moleküler Virolojisi. İçinde, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Ed). *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2007: 96-107.
4. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001: 2923-2970.
5. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000; 64: 51-68.
6. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Acta* 2003; 1614: 89-96.
7. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A, Tangkijvanich P, Komolmit P, Poovorawan Y. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210: 67-78.
8. Hunt C, McGill J, Allen M, Condreay L. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000; 31: 1037-1044.
9. Diamantis ID, McGandy CE, Chen TJ, Liaw YF, Gudat F, Bianchi L. Hepatitis B X-gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992; 15: 400-403.
10. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res* 2004; 106: 199-209.
11. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepatol* 2006; 13: 787-788.
12. Wei Y, Tiollais PK. Molecular biology of hepatitis B virus. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 189-219.

13. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99: 805–810.
14. Serter D. Hepatit virüsü ve viral hepatitler. Serter D (ed). *Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1997: 175-206.
15. Tabak F. Virüs hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak E (editörler). *Günümüzde Virüs Hepatitleri*. 2. Baskı, İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, 1998: 21-30.
16. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds). *Harrisons Principle of Internal Medicine*. 13th edition, New York: McGraw-Hill, 1994: 1458-1478.
17. Özdener H. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; 1: 1-18.
18. İlter T. *Klinik Gastroenteroloji ve Atlas*. İzmir: Güven Kitabevi, 2011; 946-972.
19. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 166-173.
20. Moucari R, Marcellin P. Quantification of hepatitis B surface antigen: a new concept for the management of chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011; 31: 122-128.
21. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 1426-1441.
22. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34: 1-3.
23. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Ed). *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2007; 108-117.
24. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (ed). *Viral Hepatit 2003*: 121-128.

25. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: 64-69.
26. Mast EE, Alter MJ. Prevention of hepatitis B virus infection among health-careworkers. Ellis RE (ed). *Hepatitis B Vaccines in Clinical Practice*. New York: Marcel Dekker, 1993: 295–307.
27. Gerberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med* 1995; 332: 444–451.
28. Kidd LK, Holmberg A, Blackberg J. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* 2006; 64: 352–357.
29. Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course and diagnosis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008; 12: 881-889.
30. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15 th ed. 2004: 1721-1729.
31. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985; 5: 431-434.
32. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC. The significance of spontaneous hepatitis e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995; 22: 1387-1392.
33. Chen M, Sallberg M, Hughes J. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J Virol* 2005; 79: 3016-3027.
34. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH. Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992; 15: 770-776.
35. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988; 8: 374-377.

36. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-1075.
37. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
38. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens: implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992; 89: 87-96.
39. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection: hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. *Gastroenterology* 1987; 92: 220-225.
40. Tedder RS, Ijaz S, Gilbert N. Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2002; 68: 505- 512.
41. Liaw YF, Pao CC, Chu CM. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1-3.
42. Lok AS, Liang RH, Chiu EK. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188.
43. Lok AS, Lai CL. Alpha-fetoprotein monitoring in chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9: 110-115.
44. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbations and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997; 3: 143-154.
45. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 829-835.
46. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: 173-181.

47. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004; 72: 363-369.
48. Liaw YF, Leung N, Kao JH. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology* 2008; 2: 263–283.
49. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 759-768.
50. Fattovich G, Brollo L, Giustina G. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32: 294-298.
51. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 3–8.
52. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522– 1527.
53. Valsamakis A. Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B. *Clinical Microbiology Reviews* 2007; 20: 426-439.
54. George VP, Spilios M, Athanasios JA. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B virus infection. *World journal of Gastroenterology* 2008; 14: 6902–6910.
55. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 130-140.
56. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Viral Hepat J* 2001; 8: 311-321.
57. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu 2007: 79-90.
58. Yalçın K, Değertekin H, Alp MN, Tekeş S, Yıldız F, Kılınç N, Budak T. Tedavi edilmemiş kronik hepatit b'li hastalarda serum HBV DNA düzeylerinin HBeAg/Anti-

- HBe durumu, karaciğer histolojisi, ALT düzeyleri ve yaşla korelasyonu. *T Klin J Gastroenterohepatoloji* 2003; 14: 155-160.
59. Lok AS, Heathcote J, Hoofnagle J. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-1853.
 60. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. Specter S (ed). *Viral Hepatitis: Diagnosis, Therapy and Prevention*. New Jersey: Humana Press, 1999: 193.
 61. Korkutan İ. Kronik Hepatit B'li Çocuklarda İnterlökin-1 Beta, Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, İnterferon-Gama ve Lenfosit Subgruplarının Tayini. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Bölümü, 2006.
 62. Rotman Y, Brown TA, Hoofnagle JH. Evaluation of the Patient with hepatitis B, *Hepatology* 2009; 49: 22-27.
 63. Özsan M. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını 2007; 124-134.
 64. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatol* 2006; 44: 71-76.
 65. Ting TC, Yun FL, Shun SW. Long Term Entecavir Therapy Results in the Reversal of Fibrosis / Cirrhosis and Continued Histological Improvement in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-893.
 66. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis a through. G. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/Management*. 6th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 123-1170.
 67. Sherlock S, Dooley J. Chronic hepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th edition, London: The Blackwellscience, 1997: 303-335.
 68. Günşar F. Karaciğer enzim profilindeki değişikliklerde yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2003; 16: 192-203.

69. Lindsay KL, Hoofnagle JH. Kronik Hepatitler. Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition. (Çeviri: Kocakaya O, Avşar E). İstanbul: Baskı Öncü Basımevi, Güneş Kitabevi, 2006; 917-924.
70. Bonino F, Marcellin P, Lau GK. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg–negative chronic hepatitis B. Gut 2007; 56: 699-705.
71. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. Hepatology 2002; 36: 186-194.
72. Nair S, Perrillo RP. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia? Hepatology 2001; 34: 1021-1026.
73. Balık İ, Tuncer Ertem G. Kronik hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; 1189-1205.
74. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431-435.
75. Çevikbaş U, Güllüoğlu MG. Kronik B Hepatitinin Morfolojik Özellikleri. Çakaloğlu Y, Ökten A (eds). Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2003; 91-97.
76. Baptista A, Bianchi L, De Groote J. The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation. Histopathology 1988; 12: 569-579.
77. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. Am J Clin Pathol 2000; 113: 40-55.
78. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC. Pathology of the liver, 4th. ed. London: Churchill Livingstone, 2002: 313-363.
79. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatology 2000; 31: 241-246.

80. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 2007; 20: 3–14.
81. Ferrell LD, Greenberg MS. Special stains can distinguish hepatic necrosis with regenerative nodules from cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27: 681-686.
82. Alonso-Marti C, Moreno A, Barat A. Co-existence of hepatocyte groundglass inclusions from several causes. *Histopathology* 1990; 16: 304-307.
83. Soyuer I. Kronik Viral Hepatitlerin Patolojisi. İçinde, Tabak F, Balık İ (eds). *Viral Hepatit 2009*, İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd. Şti, 2009: 281-291.
84. Mani H, Kleiner DE. Liver Biopsy Findings in Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 61-71.
85. Buster EH, Van Erpecum KJ, Schalm SW. Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines. *Journal Med* 2008; 7: 292-306.
86. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2261-2267.
87. Liaw YF, Leung N, Guan R. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B. *Liver Int* 2005; 25: 472-489.
88. Iloeje UH, Yang HI, Su J. Risk evaluation of viral load elevation and associated liver disease/cancer in HBV. The REVEAL-HBV study group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678–686.
89. Chen CJ, Yang HI, Su J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
90. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2537–2545.

91. Hui CK, Lie A, Au WY. A longterm follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005; 106: 464-469.
92. Lindh M, Uhnoo I, Blackberg J. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 436-450.
93. Colle I, Adler M, Brenard R. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: belgian association for the study of the liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 389-420.
94. Choi MS, Yoo BC. Management of chronic hepatitis b with nucleoside or nucleotide analogues: a review of current guidelines. *Gut and Liver* 2010; 1: 15-24.
95. Van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ. Durability of HbeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003; 52: 420-424.
96. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
97. Akarca U, Balık İ, Örmeci N. III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: 2011.
98. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2012.
99. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int* 2013; 33: 125-132.
100. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50: 227-242.
101. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, et al. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. *J Viral Hepat* 2008;15: 1-21.

102. Jaroszewicz J, Calle SB, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52: 514-522.
103. Fung J, Lai CL, Yuen MF Hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 717-726.
104. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010; 51: 1933–1944.
105. Yuen MF, Ng IOL, Fan ST, Yuan HJ, Wong DKH, Yuen JCH, et al. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2032-2037.
106. Turgut H, Saçar S, Toprak S, Yalçın A. N, Kaleli İ. HBeAg negatif kronik hepatit B olgularında seroloji ve klinik önemi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9: 24-27.
107. 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: 483–490.
108. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Nastos T, Karayannis P. HBsAg serum levels correlate with total liver HBV DNA but not with cccDNA. *Hepatology* 2008;48: 371.
109. Lu L, Ye DW, Wang YD, Kwok AYK, Wong A, Yueng H, et al. Relationship between HBV cccDNA and HBsAg levels is associated with HBeAg statuses of chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2009; 50: 209-214.
110. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 2007; 12: 73-82.
111. Özdil B, Coşar AM, Akkız H. Negative correlation between viral load and HBsAg levels in chronic HBV infected patients. *Arch Virol* 2009; 154: 1451-1455.

112. Zhang YM, Yang YD, Jia HY, Zeng LY, Yu W, Zhou N, Li LJ. HBsAg levels in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with different immune conditions. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4407-4413.
113. Chan HLY, Wong VWS. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1462-1468.
114. Cheng PN, Tsai HW, Chiu YC, Ho CH, Wu IC, Chang TT. Clinical significance of serum HBsAg levels and association with liver histology in HBeAg positive chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2013; 57: 323-330.
115. Shouval D. 14. Focus: quantitative HBsAg measurement as a new surrogate marker for assessment of hepatic fibrosis in HBeAg+ chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2013; 58: 1063-1104.
116. Luo QZ, Lin L, Gong Z, Mei B, Xu YJ, Huo Z, Yu P. Positive association of major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphism with leukemia susceptibility in the people of Han Nationality of Southern China. *Tissue Antigens* 2011; 78: 178-184.
117. Seto WK, Wong DK, Fung J, Ip PP, Yuen JC, Hung IF, et al. High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7: 43087.
118. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol* 2011; 55: 1121-1131.
119. Seto WK, Wong DK, Fung J, Hung IF, Yuen JC, Tong T, et al. Serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics in hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2012; 7: 119-126.
120. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouénan C, Lada O, Netto-Cardoso AC, Boyer N, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA. *J Clin Virol* 2013; 58: 401-407.

121. Tseng TC¹, 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: 13-21.
122. Sali S, Sharafi H, Alavian SH, Alavian SM, Etesam F, Salimi S, et al. Can serum level of HBsAg differentiate HBeAg-negative chronic hepatitis B from inactive carrier state? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 82: 114-119.
123. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol* 2011; 55: 1121-131.
124. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750–1758.
125. Kim YJ, Cho HC, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, Paik SW. The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2011; 31: 817-823.
126. Ganji A, Esmailzadeh A, Ghafarzadegan K, Helalat H, Rafatpanah H, Mokhtarifar A. Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV. *Hepat Mon* 2011; 11: 342–345.
127. Chen EQ, Huang FJ, He LL, Bai L, Wang LC, Zhou TY, et al. Histological Changes in Chinese Chronic Hepatitis B Patients with ALT Lower Than Two Times Upper Limits of Normal. *Springer Science Dig Dis Sci* 2010; 55: 432-437.
128. Chen EQ, Huang FJ, He LL, Bai L, Wang LC, Zhou TY, et al. Histological Changes in Chinese Chronic Hepatitis B Patients with ALT Lower lower than two times upper limits of normal. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 432-437.
129. Peng J, Luo K, Zhu Y, Guo Y, Zhang L, Hou J. Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e – antigen. *Chinese Medical Journal* 2003; 116: 1312-1317.

6. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılı, Elazığ ili Sivrice ilçesi doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimlerimi Elazığ'da tamamladım. 2002 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Yaklaşık 10 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. Aralık 2011'de Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Evli ve 2 çocuk sahibiyim.

