



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HBsAg KANTİTATİF DÜZEYİ İLE HEPATİT B'NİN  
KLİNİK-VİROLOJİK-SEROLOJİK DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Emel ASLAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HBsAg KANTİTATİF DÜZEYİ İLE HEPATİT B'NİN  
KLİNİK-VİROLOJİK-SEROLOJİK DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Emel ASLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Reşit MİSTİK

BURSA-2012

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iv
İngilizce Özet.....	vi
Giriş .....	1
Tarihçe .....	1
Sınıflandırma .....	2
Viryon Yapısı .....	3
Genomun Yapısı.....	5
Virüs Replikasyonu.....	6
Subtip ve Genotipler.....	8
Mutant Virüsler.....	9
Precore/core mutasyonları.....	9
S Gen Mutasyonları.....	10
P Gen Mutasyonları.....	10
X Gen Mutasyonları.....	10
Virüsün Stabilitesi.....	10
Patogenez .....	11
Hepatit Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi.....	12
Dünyada HBV Prevalansı.....	14
Türkiye’de HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi.....	15
Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik.....	16
Akut Hepatit Dönemi.....	16
Kronik Hepatit Dönemi.....	18
Kronik Hepatit B’nin Klinik Seyri.....	18
İmmün Toleran Dönem.....	18
İmmün Temizlik (Yanıt) Dönem .....	18
İnaktif Dönem.....	19
Reaktivasyon Dönemi.....	19
Tedavi.....	20
İnterferon.....	20

Nükleot(z)it Analogları.....	21
Lamivudin.....	21
Adefovir.....	22
Entekavir.....	22
Telbivudin.....	23
Tenofovir.....	23
HBV'de Tanı.....	23
Serolojik Tanı Yöntemleri.....	24
Alanin Aminotransferaz.....	26
Moleküler Tanı Yöntemleri.....	26
Real Time PCR.....	26
Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi.....	27
Portal İltihap.....	27
Güve Yeniği Nekrozu.....	28
Lobüler Hepatit.....	28
Fibrozis.....	28
Hepatit B Virüsünün Morfolojik Olarak Gösterilmesi.....	29
Gereç ve Yöntem.....	31
Hasta seçimi.....	31
Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	31
Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Sınıflandırılması.....	31
Biyokimyasal Veriler.....	33
Viral Belirteçler.....	33
Serum HBsAg Kantitasyonu.....	33
Moleküler Testler.....	34
Karaciğer Biyopsi Verileri.....	34
İstatiksel Veriler.....	34
Bulgular.....	36
Hastaların Demografik Özellikleri.....	36
Kantitatif HBsAg Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	43

Kantitatif HBsAg Seviyelerinin HBV-DNA ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon.....	46
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	53
Teşekkür.....	63
Özgeçmiş.....	64

## ÖZET

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun klinik seyrinde HBsAg, HBeAg, anti-HBe ve HBV-DNA en önemli belirteçlerdir. HBsAg, HBV enfeksiyonunun bağışıklık ve taşıyıcılık için ayırt edici özelliğe sahiptir. Bu gün için real-time PCR ile serum HBV-DNA miktarının ölçülmesi kronik hepatit B'de taşıyıcı ve tedavi verilen hastaların antiviral tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. HBsAg kantitatif ölçümü 20 yıl önce tanımlanmasına rağmen ancak son zamanlarda kantitatif güvenilir ELISA yöntemlerindeki gelişme nedeni ile rutinde yaygın kullanıma girmiştir. Son zamanlarda birçok çalışma hepatit B tedavisi sırasında seri alınan kan örneklerindeki HBsAg titrelerinin tedavi sonucunu tahmin etmek için kullanılabileceğini ileri sürmektedir.

Bu çalışma serum HBsAg kantitatif düzeyi ile hepatit B'nin klinik, virolojik ve serolojik durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere planlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01.06.2011 ile 31.12.2011 tarihleri arasında başvurmuş ve HBV-DNA çalışılmak üzere PCR laboratuvarına gelen hastaların arşivlenmiş 240 hasta serumundan kantitatif HBsAg çalışıldı. İnaktif – düşük replikatif ana grupta 101 hasta, bu grubun alt gruplarından HBV-DNA negatif grupta 21, HBV-DNA<2000 İÜ/ml grubunda 49 ve HBV-DNA >2000 İÜ/ml grubunda 31 hasta, HBeAg pozitif hasta grubunda 24, HBeAg negatif hepatit grubunda 33, HBeAg pozitif tedavi alan grupta 26 hasta ve bunun alt gruplarından entekavir alan grupta 14, tenofovir alan grupta 10, lamivudin alan grupta 2 hasta, HBeAg negatif tedavi alan hasta grubunda 56 hasta ve bunun alt gruplarından entekavir alan grupta 16, tenofovir alan grupta 18, lamivudin alan grupta 22 hasta mevcuttu.

Serum HBsAg düzeyleri HBV enfeksiyonunun farklı aşamaları ve tedavi alan gruplar arasında önemli farklılıklar gösterdi ( $p<0.001$ ). İnaktif grup; HBeAg pozitif grup, HBeAg negatif hepatit grubu, HBeAg pozitif tedavi alan ve HBeAg negatif tedavi alan grup ile kendi arasında karşılaştırıldığında

sırası ile  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0,149$  olarak bulundu. HBeAg pozitif grup ile HBeAg negatif hepatit grubu, HBeAg pozitif tedavi alan ve HBeAg negatif tedavi alan grup ile kendi arasında karşılaştırıldığında sırası ile  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  olarak bulundu. Kantitatif HBsAg ile HBV-DNA arasında tüm hastalar ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken ( $p<0,001$ ) gruplar bazında ele alındığında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Anahtar kelimeler:** hepatit B, kantitatif HBsAg, hepatit B doğal seyri

## **SUMMARY**

### **Relationship Between Quantitative HBsAg Levels and Clinical-virological-serological status of Hepatitis B**

HBsAg, HBeAg, Anti-HBe and HBV DNA are the most important markers used during the course of HBV infection. HBsAg antigen is a decisive marker for carrier or immunity of HBV infection. Measuring the level of HBV DNA with real time PCR is used to evaluate the efficacy of antiviral therapy for carriers or patients receiving treatment currently. Although the quantitative measurement of HBsAg has been identified 20 years ago, only recently have entered into the routine use widespreadly because of development of reliable quantitative ELISA methods. Recently many studies propose that the serial measures of HBsAg levels during the treatment can be used to predict the consequence of treatment.

This study is planned to assess the relationship between the clinical, virological and serological status of hepatitis B and the quantitative level of serum HBsAg antigen.

Quantitative HBsAg was studied for 240 patients's serum archived in Uludağ University Medical Faculty Hospital' PCR laboratory between 01.06.2011 and 31.12.2011 who applied for HBV-DNA. Inaktif or low replicative patients group was 101, the subgroups are 21 patients is in HBV DNA negative, 49 patients in HBV DNA <2000 IU/ml and 31 patients in HBV-DNA >2000 IU/ml group; HBeAg positive group 24 patients, HBeAg negative group 33 patients, HBeAg positive receiving treatment 26 patients, and this group's subgroups are 14 patients receiving entecavir, 10 patients receiving tenofovir and 2 patients receiving lamivudin; HBeAg negative receiving treatment 56 patients, this group's subgroups are 16 patients entecavir, 18 patients tenofovir and 22 patients receiving lamivudine,

Serum HBsAg levels showed significant differences between different stages of HBV infection, and the groups received treatment ( $p < 0.001$ ).



Inactive group was compared with HBeAg positive group, HBeAg negative group, HBeAg positive treatment group and HBeAg negative treatment group and  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.149$  was found respectively. HBeAg positive group was compared with HBeAg-negative group, HBeAg positive and HBeAg negative treatment group and  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  was found respectively. When HBsAg and HBV-DNA was compared there was statistically significant relationship ( $p < 0.001$ ) for all patients, but there was no significant association when groups was taken.

**Key words:** hepatitis B, quantitative HBsAg, natural course of hepatitis B.

## GİRİŞ

Dünyada 400 milyon kişiyi ilgilendiren önemli bir sağlık problemi ve en yaygın enfeksiyon hastalıklarından biri olan hepatit B virüsü (HBV); akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomanın önemli sebeplerindendir. Ciddi onkojenik potansiyeli olan bu virüsle enfekte 400 milyonu aşkın sayıda kişi olduğu ve her yıl global olarak izlenen 530.000 hepatoselüler karsinom (HSK) olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Dünyada yılda 1.000.000'a yakın kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (1-3).

### 1. Tarihçe

İnsanlık tarihi kadar eski olan viral hepatitler; ilk kez MÖ. 5. yüzyılda Hipokrat tarafından epidemik salgınlarla tarif edilmiştir. Epidemik sarılığın tarihi Babil Yazıtları (M.Ö. 5. yy) ve Hipokrat'a (M.Ö. 460-375) kadar dayansa da serum hepatitinin tarihi çok daha kısadır. Tarih boyunca birçok hepatit salgını olduğu bilinmekle birlikte bunların çoğunun hepatit A'ya bağlı olduğu düşünülmektedir (4-6).

Hepatit B salgınları kan ve kan ürünlerinin aktif kullanıma girmesi ile gözlemlenmiş ve ilk kez 1883'te Almanya Bremen'de çiçek aşılması sırasında tespit edilmiştir. Lurman'ın insan lenf sıvısı kullanılarak hazırladığı aşı ile denizcilerin yaklaşık dörtte biri sekiz aya kadar olan sürede sarılık hastalığı geçirdiği gösterilmiştir (7). Hepatit ve salgınlarının insan serumlarından hazırlanan sarı humma aşuları ile devam ettiği bildirilmiştir (8).

Antik çağlardan beri bilinen sarılığa virüsün neden olabileceği 1908'de Mc Donald tarafından ifade edilmiş ve 1912'de Cockayne epidemik formu tanımlamış ve 'infeksiyöz hepatit' olarak adlandırmıştır (9). Yirminci yüzyılın başlarında özellikle diyabetikler için insülin enjeksiyonunun başlaması

ve yine zührevi hastalıklardan özellikle sifilizin tedavisinde intramüsküler penisilin tedavisinin kullanılması serum hepatitinin önemi artmıştır (4-6).

Gönüllüler üzerinde 1930 ve 40'lı yıllarda yapılan çalışmalar, viral sarılığın etiolojisinde en az iki etkenin rolü olduğunu ortaya koymuştur. Mac Callum ve Bauer 1947'de infeksiyöz hepatit için hepatit A terimini, serum hepatiti için de hepatit B terimini kullanmışlardır (3,6).

Blumberg ve Alter ilk viral partikülü "Australia Antijeni"ni yani hepatit B yüzey antijenini 1965'te bulmaları ile hepatit B virüsünü tanımlamış ve buluş onlara Nobel ödülünü kazandırmıştır. Daha sonra Dane ve arkadaşları tarafından 1970'de viral partiküllerden ve adına daha sonra 'Dane partikülleri' denen yapıları göstermişlerdir. HBV infeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiş ve sonraki yıllarda virüsün genomik yapısı, replikasyonu ve proteinleri tanımlanmıştır (3,5).

Krugmen 1971'de HBV yüzey antijeni pozitif serumların aşısı olarak kullanılabileceğini göstermiş ve ardından 1972'de Magnus ve Espmark virüsün 'e antijeni'ni tanımlamışlardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSO) "Scientific Group of Viral Hepatitis" adlı çalışma grubu da bu terimleri 1973'te kabul etmiş ve kullanılmaya başlanmıştır (3,5). Bu buluşların son yıllarda giderek ilerlemesi ile HBV'nin moleküler biyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi için çok büyük gelişmelere yol açılmıştır (10).

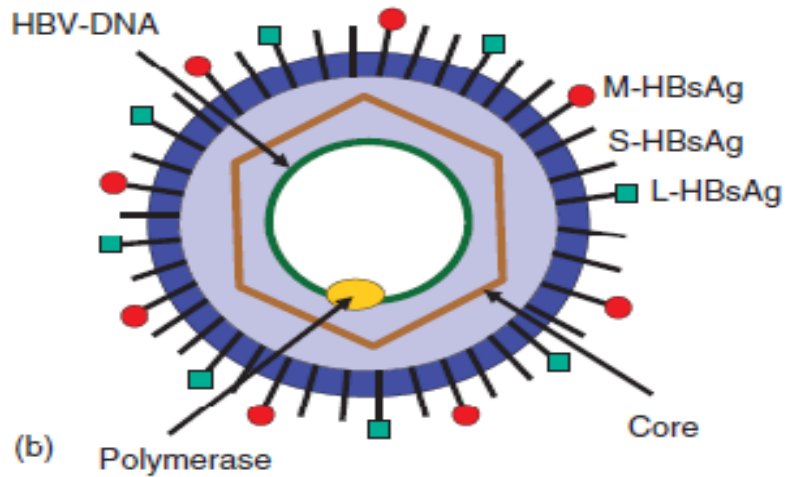
## **2. Sınıflandırma**

HBV kanatlı ve memelilerde enfeksiyon oluşturan; genom organizasyonu, doku tropizmi ve replikasyon stratejisi açısından birbirine benzerlikler gösteren çeşitli virüslerden oluşan Hepadnaviridea (Hepatitis Associated DNA Virus) ailesinde sınıflandırılmaktadır ve bu ailenin prototipidir. HBV sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturur (5,11,12). İnsan patojeni olan HBV ve diğer memeli hepatit etkenleri sekans homolojisi ve benzer genetik yapıları nedeni ile Orthohepadnavirus

cinsinde yer alırlar. Avihepadnavirus cinsindeki virüsler ördek, kaz ve balıkçılları etkiler (13).

### 3. Viryon Yapısı

HBV 42 nm çapında küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Virüsün hepatositlere tropizmi nedeni ile karaciğerde replike olur ve hepatit oluşturur (10). Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve kısmen çift iplikli çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da konak hücreden kazanılmış lipid yapılı zarf yer alır (14). Lipit zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni mevcuttur: Büyük (L), Orta (M) ve Küçük (S). Virüsün gelişimini ya da endoplazmik retikulum ve golgi ara yolları temelli salgısal yollarla taşınmasını sağlayan viral membran, üç viral protein içeren yüzeysel yapıyı oluşturur. Bu proteinler, virüsün endoplazmik retikulum içindeki gelişimi sırasında gerekli olup büyüklüklerine göre, küçük (SHBs/S-HBsAg), orta (MHBs/MHBsAg) ve büyük (LHBs/L-HBsAg) yüzey antijenleri olarak isimlendirilmektedir (15-18). Virüs kapsidi; fosforile olmuş 21 kd'lik çekirdek antijeni-kor antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimini içerir (Şekil-1).



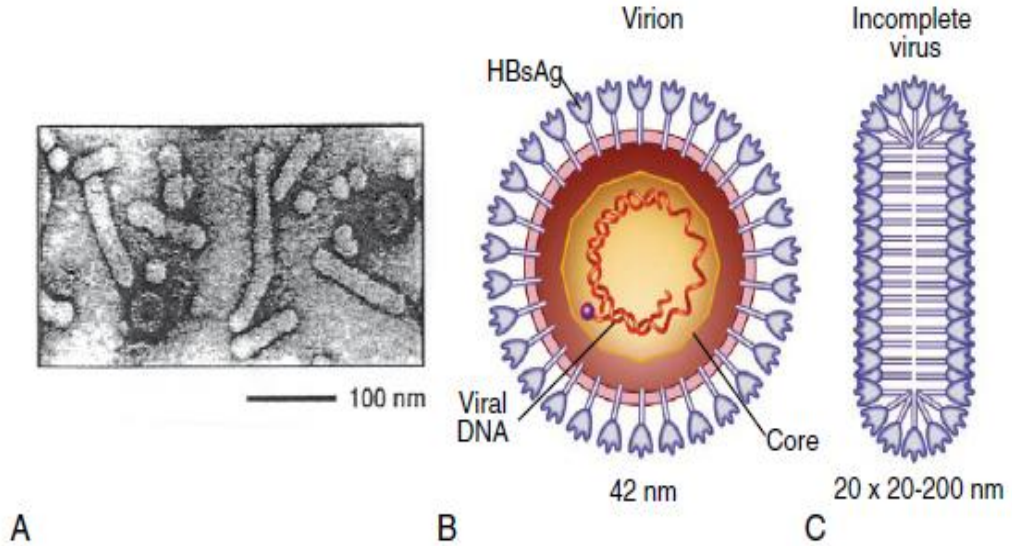
**Şekil-1:** HBV viryonunun yapısı. Viryon ve komponentleri (Kaynak 19'dan alınmıştır).

Enfekte hücrelerden salgılanan HBsAg ve HBcAg antijenlerinin yanı sıra üçüncü bir antijen daha bulunmaktadır, hepatit B e antijeni (HBeAg). Bu antijenin kanda bulunuşu infeksiyöz viryon yapımını gösterir (5,6).

HBV ile enfekte hastaların kanında 3 tip viral partikül gösterilmiştir (Şekil-2).

- 22 nm çapındaki sayıları en fazla olan yuvarlak partiküller,
- Çapı aynı fakat uzunluğu 200 nm kadar olabilen filamentöz partiküller ki; virüs replikasyonu sırasında yuvarlak partiküllerin kandaki konsantrasyonu  $10^{14}$  partikül/ml ye ulaşabilir ve fazla miktarda üretilen HBsAg'yi taşıyan oldukça immunojenik olan bu partiküllere karşı da nötralizan antikorlar sentezlenir (20,21).

- 42 nm çapındaki sferik partikülü 'Dane partikülü'dür. Bu partiküllerden yalnızca Dane partikülü infeksiyözdür ve karaciğerde aktif replikasyonun göstergesidir (22, 10).



**Şekil-2:** HBV ile ilişkili yapılar: A, HBV'nin elektron mikroskopik görüntüsü. B, 'Dane partikülü'. C, 'filamentöz yapılar (Kaynak 13'ten alınmıştır).

Dane partikülü 27 nm'lik iç kor (öz) partikülünü veya nükleokapsidi çevreleyen lipoprotein zarftan oluşur. Nükleokapsidin içinde viral DNA, buna bağlı viral polimeraz ve konak hücre kaynaklı protein kinaz bulunur. Küresel

ve filamentöz partiküller ise yalnızca lipoprotein zarf içerirler ve bunlarda nükleokapsid ve genomik DNA bulunmaz dolayısıyla enfeksiyöz değildirler (23). Bazı kronik enfeksiyon formlarında sadece bu küresel ve filamentöz partiküller bulunabilir (16-18).

#### 4. Genomun Yapısı

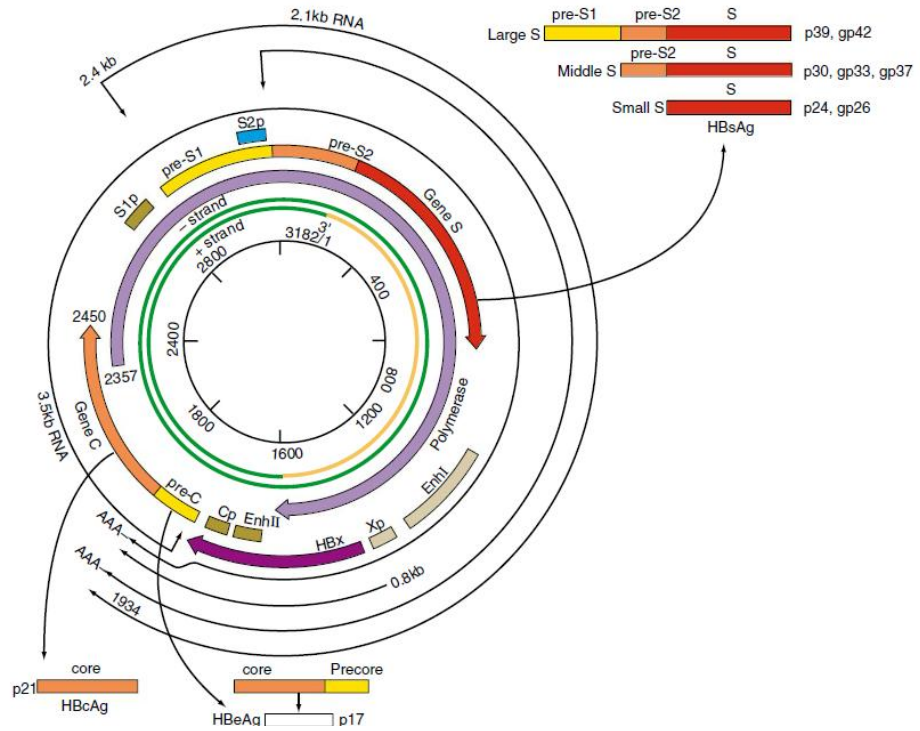
Viral genom 3200 bp uzunluğunda kısmen çift sarmallı çembersel DNA'dan oluşmaktadır. Pozitif polariteli iplikçik (S ya da kısa iplik ) negatif iplikçikten (L ya da uzun iplikçik) daha kısadır ve değişkendir (24). Negatif polariteli uzun iplikçik (negatif iplikçik) ve pozitif polariteli kısa iplikçik (pozitif iplikçik) 5' uçlarında taşıdıkları 224 komplementer bazla bir üst üste binme yaparlar. Bu üst üste binmeler, iplikçiklerin negatif polariteleriyle birlikte, DNA'nın dairesel hal almasına olanak sağlarlar (4-6). Genom içerisindeki proteinleri kodlayan 4 açık okuma alanı (open reading frame: ORF) mevcuttur (Şekil-3). Bunlar;

S geni: Üç çerçeve (frame) başlangıç kodonu olan; pre S1 pre S2 ve S gen bölgelerini içerir. Bu bölgelerin tek ya da ortak gen kodlamaları ile küçük (S), orta (M), büyük (L) olmak üzere üç farklı yüzey antijeni sentezlenir. Bu üç protein viral partikül yüzeyinde farklı oranlarda bulunmakla birlikte her zaman için en fazla yoğunluğa sahip olan S proteinleridir.

C geni: İki çerçeve-içi (in-frame) başlangıç kodonu içermektedir. HBcAg ve pre C ürününü taşıyan HBeAg sentezlenir.

P geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ile RNAz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.

X geni: Transkripsiyonel transaktivatördür. Hepatoselüler karsinomadan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (25-27).



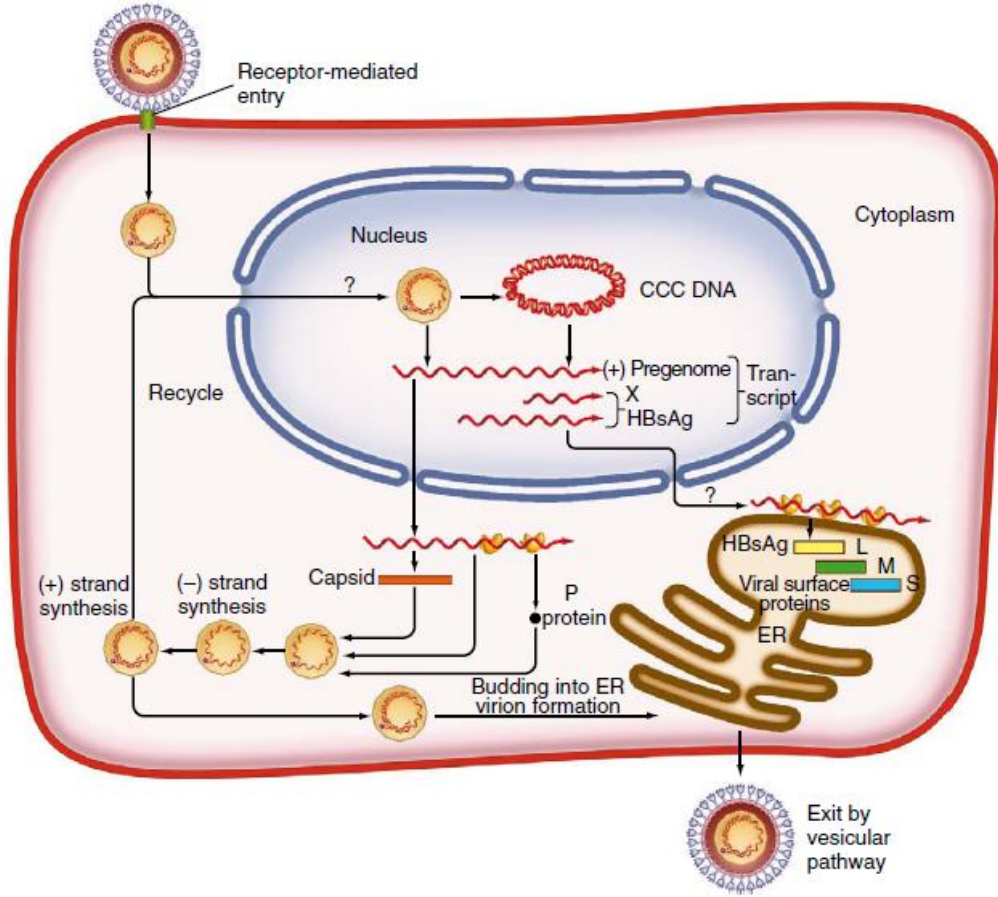
**Şekil-3:** HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar (Kaynak 13'ten alınmıştır).

## 5. Virüs Replikasyonu

Replikasyon kapasitesi günde  $10^{11}$  -  $10^{13}$  virüs salınımı olacak kadar yüksek olan HBV enfeksiyonunda her gün virüsün %50'si yeniden oluşur. HBV viryonunun plazma yarı ömrü 1-3 gün olmasına rağmen enfekte hepatositlerin yarı ömrü 10-100 gün olarak karşımıza çıkar (3,10). HBV'nin bilinen tek replikasyon yeri hepatositler olduğu bilinmekle birlikte safra kanalı epitelyum hücreleri, pankreasın bazı endokrin ve ekzokrin hücreleri, böbrek ve lenfoid dokuda enfeksiyon hedefi olabilir fakat hepatosit dışı replikasyonların patolojide rolü olmadığı düşünülmektedir (28,10).

Replikasyon hepatosite tutunma ile başlar ve serbest virüs salınımına kadar devam eder (Şekil-4). Konak hücreye bağlanmada rol oynayan temel yapılar S gen ürünü olan zarf proteinleridir. Bunlar konakta apolipoprotein H, apolipoproteinin değişmiş sekli, insan serum albümini polimeri, fibronektin ve

interlökin 6 ile etkileşebilmektedirler. Son dönemlerde gp 180 adı verilen bir proteinin de DHBV ile etkileştiği, aynı zamanda 80 kDa'lık bir proteinin de insan HBV'yi bağladığı gösterilmiştir. İnfeksiyöz viryonun hücreye tutunmasının ardından nükleusta çift iplikli viral genom kovalan olarak kapalı çembersel DNA (cccDNA)'ya dönüşür. Nüveler içerisinde negatif iplikçikli bir DNA kopyasının revers transkripsiyonu ile viral polimeraz sentezlenir. Polimeraz pozitif DNA iplikçikliğini sentezlemeye başlar. Ancak süreç tamamlanmaz. Nüveler HBsAg içeren kılıfları kazanarak pre-golgi membranlarından tomurcuklanırlar ve hücreden dışarı çıkabilirler. Alternatif olarak nüveler tekrar nükleusa taşınırlar ve aynı hücrede bir başka replikasyon döngüsüne katılırlar (5,24,29).



**Şekil-4.** HBV replikasyonu (Kaynak 13'ten alınmıştır).



## 6. Subtip ve Genotipler

HBV'nin ortak "a" determinantı taşıyan (S proteini determinantları) dokuz grupta incelenen serotipleri ve A'dan H'ye kadar gruplandırılmış olan sekiz genotipi vardır (Tablo-1).

HBV, HBsAg'nin antijenik determinantlarına göre subtiplere ayrılır. Bütün HBsAg'nin tüm kökenlerinde ortak 'a' determinantından başka d/y ve w/r subdeterminantları tanımlanmıştır. Bu nedenle: adw, ayw, adr, ayr olmak üzere HBsAg'nin 4 fenotipi gösterilmiştir. 'w' determinantının dört ayrı tipinin bulunması ile determinantlar subtipler sekize q determinantının da saptanmasıyla dokuza ulaşmıştır (30).

HBV'nin tüm genom dizisinde %8, S geninde ise %4 ten fazla farklılık taşıyan A'dan H'ye 8 majör genotipi mevcuttur (31). Hem genotiplendirmede hem de serotip belirlenmesinde S geninin dizi analizi belirleyici olmasına genotipler ve serotipler tam olarak birbiri ile örtüşmemekte, serotip benzerlikleri genetik ilişkiyi doğrulamamaktadır. Serolojik subtipler bir veya daha fazla genotipte olabilirler. Farklı genotiplerle ko-enfeksiyon ve genotipler arası rekombinasyon olasılığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (3).

Virüsün coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir. Genotip A; Kuzeybatı Avrupa ve ABD'de yaygın olmakla birlikte tüm dünyada görülür (32). Genotip D; Afrika, Akdeniz bölgesi ve Batı Asya'da, B ve C genotipleri ise Doğu Asya'da saptanmıştır (33). Genotip F; Güney Amerika'da görülen nadir bir genotip iken 2000 yılında tanımlanan genotip G; ABD, Fransa, Almanya ve Meksika'da saptanmıştır (34-37). Genotip H orta ve güney Amerika yerlilerinde izole edilmiştir (38). Ülkemizde en sık genotip D ve subtip ayw2 saptanmıştır (39-41). Genotiplerin coğrafi dağılım dışında klinik seyirde etkilediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (42,43).

**Tablo-1:** HBV genotip ve serotiplerin coğrafi dağılımları\*.

Genotip	Serotip	Coğrafi dağılım
A	adw2	Kuzeybatı Avrupa, ABD, Sahra-altı Afrika, Doğu
	ayw1b	Afrika, Japonya, Filipinler
	ayw2	Orta Afrika, Kenya
	adw4 b	Güney Afrika, Malawi, Venezuela
B	adw2	Endonezya, Çin, Japonya
	ayw1	Güneydoğu Asya, Vietnam,
	adr b	Endonezya, Filipinler, Brezilya, Venezuela
C	adrq+	Kore, Çin, Japonya
	adrq-	Polinezya
	adr	Vietnam
	adw	Tibet
	adw2	Japonya, Filipinler, Doğu Asya
	ayw2	Tibet
	ayw3	Avusturalya (Aborjinler)
	aywr	Japonya
D	ayw2	Afrika, Akdeniz, Hindistan, Tunus, Doğu Avrupa
	ayw3	Akdeniz, Doğu Avrupa
	ayw4 b	Orta ve Batı Afrika, ABD
	adw3 b	Orta Amerika

\*Kaynak 3'ten alınmıştır.

## 7. Mutant Virüsler

Viral replikasyon hızının ve revers transkriptaz hata oranının yüksek olması HBV enfeksiyonlu popülasyonda mutant kökenlerin zamanla birikmesine neden olur. Oluşan mutantlar; immün sistem, aşılama, ilaç tedavisi ile sınırlandırılmaya çalışılmakta ancak tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak tekrar karşımıza çıkmakta ve mutant virüslerin seçilmesi ile virüs yeni ortama kolaylıkla uyum sağlamaktadır (10,34).

**7.1. Precore/core Gen Mutasyonu:** HBV-DNA yüksekliği ve ciddi karaciğer yetmezliğine rağmen HBeAg görülemeyen olgular ile HBV mutasyonları gündeme gelmiştir (44-47). Bu mutasyonun sebebi precore/core mutasyonu nedeni ile HBeAg üretilmemesine bağlanmıştır (48).

'e negatif' hepatit olarak fulminan hepatit ve ağır kronik karaciğer hastalarında tanımlanmıştır. Serumda HBeAg olmaması durumunda HBcAg'ne yönelik artmış immün yanıt ve erken sonlanan HBeAg proteinin direkt sitopatik etkisi, mutant virüsün viral paketlenmeyi sağlayan enkapsidasyon sinyalini kodlayan bölgesinde oluşan daha kararlı yapı nedeniyle "wild type" virüse göre artmış replikasyon hızı kazanmasıdır (3,10, 49, 50).

**7.2. S Gen Mutasyonu:** HBsAg'nin üç boyutlu yapısında 'a' determinantındaki 145. pozisyondaki mutasyon nedeni ile değişiklikler meydana gelmekte ve anti-HBs'nin oluşmaması nedeni ve replikasyona devam etmesine neden olmaktadır (3, 10, 49, 50 ). Aşılı çocuklarda HBsAg ve anti-HBs birlikteliği ile görülen kökenler "aşı kaçak mutantlar" olarak adlandırılmıştır. HBV reenfeksiyonunu önlemek için Karaciğer transplantasyonu sonrası yapılan hepatit B hiperimmunglobulini (HBIG) kullanımı sırasında hastaların antikor etkisinden kaçan "immün kaçak mutantlar" olarak adlandırılan "a mutant" virüsler mevcuttur. Tanısal yetersizlik nedeni ile saptanamayan tanısal kaçak mutant virüsler olduğu bilinmektedir (10).

**7.3. P Gen Mutasyonu:** Hepatit B tedavisinde nükleot(z)id analoglarının kullanımından sonra görülmeye başlanmıştır. "pol" geninde mutasyon taşıyan virüsler seçilir ve tedaviye yanıt azalır (3,10,49).

**7.4. X Gen Mutasyonu:** Bu mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve HBx fonksiyonunu etkilemektedir. HBx, viral transkripsiyonu serin proteazı inhibe ederek artırır. HSK oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (3,10,49).

## **8. Virüsün stabilitesi**

HBsAg'nin stabilitesi virüsün stabilitesi ile uyum göstermemekle birlikte her ikisi de -20 °C'ye 20 yıldan fazla dayanabildiği gibi tekrarlayan dondurma ve çözündürmelere karşı da dayanıklıdır. Ayrıca virüs 60 dk 37 °C'de stabildir ve bir hafta boyunca 25 °C'de bekletildikten ve kuruduktan sonra

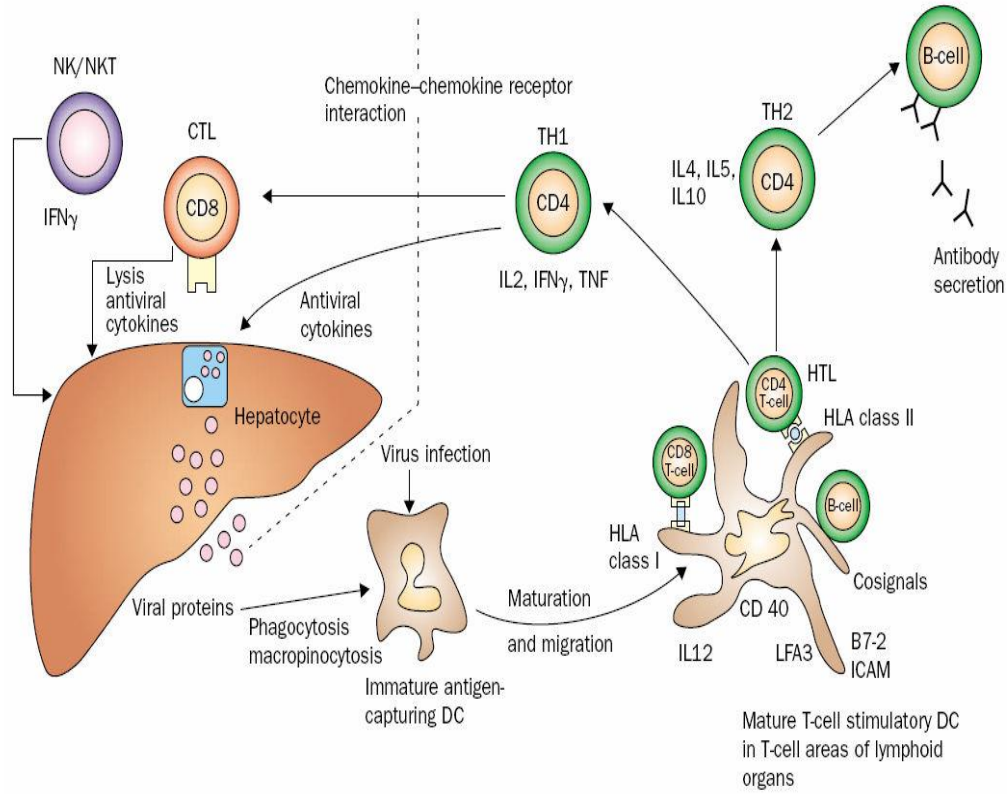
canlı kalır. Virüs 100 °C'de 1 dk ya da daha 60 °C'de 10 dk muameleye karşı duyarlıdır. HBsAg ise pH 2,4'te altı saat stabil kalabilir ancak virüs enfektivitesini yitirir. Antijen hasarı düşük protein konsantrasyonunda 3 dk %0,5'lik sodyum hipokloritle maruz kalma ile gerçekleşir. 121 °C'de ve 0,5 atm basınç altında 20 dakikada, 160 °C'de kuru sıcak hava ile bir saatte inaktive olur (51). Kan ve kan ürünlerinin UV ışınlarına maruz kalması sonucu HBsAg etkilenmediği gibi virüs de aynı uygulamaya karşı dirençli olabilir (24).

## 9. Patogenez

HBV sitopatik olmayan bir virüstür; bu nedenle enfeksiyonun gelişmesinde viral faktörlere göre konak immün yanıtının rolü ön planda olduğu düşünülmektedir (10,52,53). Viral replikasyonun yüksek olmasına rağmen karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisi normal taşıyıcılar olması yine; enfeksiyon ile doğumda tanışan yenidoğanlarda yüksek HBV-DNA düzeylerine rağmen karaciğerde hafif hasar saptanması virüsün direkt sitopatik etkisinin olmadığına göstergesidir. HBV'ye bağlı fulminan hepatitlerde bunun tam tersi görülmektedir. Bu olgularda düşük HBV-DNA düzeyine rağmen yaygın hepatosellüler hasar mevcuttur. Yenidoğanlarda virüse karşı immün yanıt yokken, fulminan hepatitte güçlü bir immün yanıt vardır (54). Hümorale ve hücre aracılı immün sistemin her iki kolu virüsün klirensi ve persistan enfeksiyonunun kontrolünü sağlamak amacıyla aktive olmaktadır (55).

Sitotoksik T lenfositleri enfekte hepatositleri ortadan kaldırıp virusun temizlenmesini sağlarken diğer taraftan karaciğer hasarına katkıda bulunarak aminotransferazların düzeyleri artmakta ve hastalığın kliniği ortaya çıkmaktadır (3,56). T helper 2 yanıtı ile İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgısı başlayan immün yanıt virüsün sitotoksik T lenfositlerince temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirir. HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri; intrahepatik yerleşim gösterir ve enfeksiyonun aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (3).

HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde doğal bağışıklık aktivasyonu gerçekleşir. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aydınlatılması için hayvan deneyleri yapılmış ve bu çalışmalarda; interferon-gama, TNF-alfa, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yollar kullanılmadan viral replikasyonun baskılandığı ve bu baskılanmanın adaptif bağışıklıktan önce başladığı gösterilmiştir (3,56,57) (Şekil-5).



**Şekil-5:** HBV'nin patogenezi ve bağışık yanıt (Kaynak 58'den alınmıştır).

## 10. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 2 milyar kişinin hayatlarının bir dönmesinde karşılaştıkları HBV; 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500.000-1.200.000 ölüme neden olan bir virüstdür. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'ne bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (13,59,60). Bu enfeksiyon

açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (60,61).

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır:

**Parenteral:** Enfekte kan ve ürünleri nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, sağlık çalışanlarından özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere HBV bulaşı için risk gruplarıdır. Virüs yedi günden uzun süre insan vücudu dışında canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağıdır (60,62).

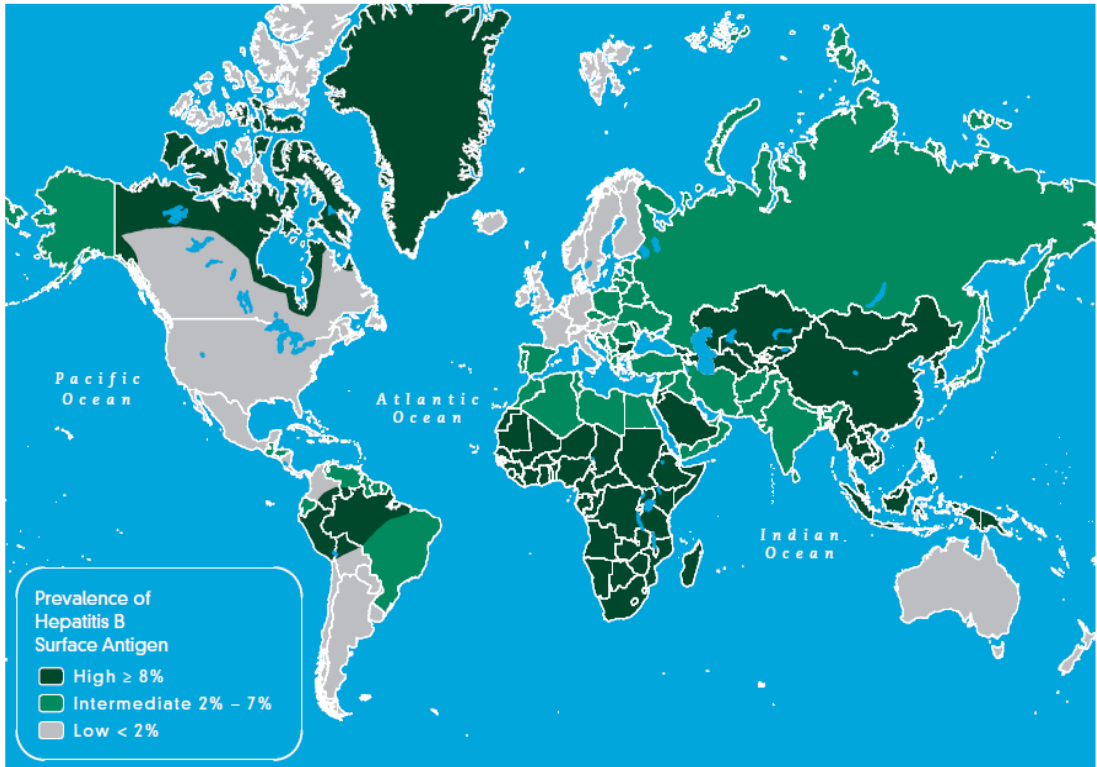
Semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs gösterilmesine rağmen semen ve tükürük gibi salgılar dışında virüs yoğunluğu çok daha düşük bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamaz (60,62).

**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 (60,62).

**Perinatal-vertikal:** Bulaş; nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. En sık doğum sırasında bulaşın olduğu düşünülmektedir (10). 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 (60,62,63).

**Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal):** mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viryon bulunur. Tükürük ve semendeki virüs yükü serumdakinden azdır ancak tükürük ve semende sürekli infeksiyöz viryonlar 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 (13, 60,62).

**10.1 Dünyada HBV prevalansı:** Dünya; düşük, orta ve yüksek endemite bölgelerine ayrılmıştır (Şekil-6, Tablo-2). Sınıflandırmada; bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. Yüksek endemi bölgelerinde enfeksiyon %8'in üzerindedir. HBsAg pozitifliği dünya genelinde %0.1-20 arasındadır (60,62,64). Enfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nün genotipleridir (60,65).



**Şekil-6:** Hepatit B prevalansının coğrafik dağılımı 2012 (Kaynak 66'dan alınmıştır).

## 10.2 Türkiye'de HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

HBV enfeksiyonu, %6 taşıyıcılık oranı ile yaklaşık 4 milyon insanımızı ilgilendirmekte, muhtemelen yüz binleri bulan kronik hepatit ve karaciğer sirozu vakaları ile maddi ve manevi yönleri olan ciddi bir sorun oluşturması ile ülkemizde karaciğer hastalığının en önde gelen nedenidir. Ülkemizde 1972 yılından günümüze kadar çeşitli gruplarda HBsAg araştırılmaktadır. Elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HBsAg

seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu göstermektedir (60).

**Tablo-2:** Dünyada HBV endemisitesi (60).

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
HBsAg pozitiflik oranı (%)	8	2-7	2
Kronik enfeksiyon oranı (%)	5-20	2-5	0,1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo Bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Seksüel, perkütan

Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındır. HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur (60,62,67). HBV'nin bulaş yolları ile ilgili araştırmalarda %40-50 vakada bulaş yolu tespit edilememektedir (68,69).

Akut hepatit B sporadik olarak her mevsim gözlenebilir. Genel olarak hepatit B'nin akut viral hepatitler içindeki oranı çocuklarda %1.3-35.8, yetişkinlerde %28.5-85 arasında değişmektedir. Ülkemizde 10 merkezde



yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonu olanlarda olası bulaş yolu olarak cerrahi girişim, aile içi temas, transfüzyon sırasıyla %40.4, %16.7, %4 oranında bulunmuştur. Bununla birlikte ülkemizin birçok yerinde hijyen koşullarından dolayı horizontal bulaş en önemli bulaş yoludur (10,60,62).

Ülkemizde gebelerde HBsAg pozitifliğine rağmen e-antijen pozitifliğinin düşük olması vertikal bulaş oranını düşürmektedir. Buna karşılık aile içi, okul içi ve kapalı topluluklar içi yakın temasa bağlı horizontal geçiş temel bulaş yolu olarak görülmektedir. HBV'li hastaların ailelerinde %60 aile içi bulaş tespit edilmiştir. Ayrıca ilköğretim çocuklarında HBsAg pozitifliğinin horizontal yolla ilk sınıflarda %2 iken lise son sınıfta %7'ye yükseldiği gösterilmiştir (70).

Kronik HBV enfeksiyonu ya da kronik hepatiti olan hastalarda ülkemizde baskın HBV genotipi genotip D'dir. Serolojik subtip ise ayw'dir (60,65). Ülkemizde kronik B hepatitleri içinde HBeAg pozitifliği oranı %30-35 civarındadır. Hastalığın daha seyrek görüldüğü Akdeniz ülkelerinden daha fazla oranda HBeAg pozitifliği vardır. Genotip D enfeksiyonu %100'e yakinken HBeAg pozitifliğinin daha fazla olmasının nedeni muhtemelen genç enfekte nüfusun fazlalığı olmalıdır (60,65,71).

Ülkemizde risk grupları içinden HBV seroprevalansının en çok araştırıldığı grup sağlık çalışanlarıdır (60,62). Sağlık çalışanları yaptıkları girişimler özellikle de girişimsel işlemler nedeniyle risk altındadır. DSÖ 1992' de HBV'yi meslek hastalığı etkeni kabul etmiştir (60,62). HBsAg pozitifliği sağlık çalışanlarında %1.9-15.6, anti-HBs pozitifliği %11.4-56.0'dır. İzole hepatit B kor antikoru (anti-HBc) total pozitifliği oranı ise %3.1-5.7 arasında belirtilmiştir (60). Sağlık çalışanlarında anti-HBs pozitifliği diğer gruplara göre yüksektir. Bu yükseklik genellikle pasif bağışıklığa bağlıdır. HBV seroprevalansı ile hizmet süresi arasında ilişki bulunmuştur (60,67,72).

## **11. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik**

### **11.1 Akut Hepatit Dönemi:**

Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon süresi 6 hafta ile 6 ay arasında olup ortalama 120 gün civarındadır. En sık görülen semptom

halsizliktir. Progresif ve şiddeti enfeksiyon günü ile artar .Yorgunluk ikinci sıklıkta görülen semptomdur. Dinlenmekle azalır. Hafif hareketle artar. Bulantı, kusma, grip benzeri şikâyetler, sağ üst kadranda ağrı en belirgin semptomlar arasındadır (73). İştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır ( 62,74).

Akut hepatit B kliniğinde görülebilen uzamış klinik seyirde, hafif semptomlar, anormal fizik ve laboratuvar bulgularını içeren hastalık süresi, 3-4 aydan 12 aya kadar sürebilir. Uzamış klinik seyir olağan seyir olabileceği gibi, hepatit D virüsü ile enfeksiyon veya kronikleşme hatırd tutulmalıdır (10,62).

Klinik olarak akut hepatit B dört şekilde seyreder (75):

- Asemptomatik
- Anikterik
- İkterik
- Fulminan

**Asemptomatik hepatit B:** Hepatitin belirgin semptom ve bulguları yoktur. Tesadüfen rastlanan transaminaz yüksekliği ve serolojik test pozitifliği ile tanı konur. HBV enfeksiyonunun 4 yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik geçirildiği bildirilmektedir (74).

**Anikterik hepatit B:** Klinik ikterik hepatit ile sarılık olmaması dışında aynıdır. Bazı vakalarda sadece karaciğer dışı belirtiler olabilir.

**İkterik:** İdrar renginin koyulaşması ile ikterik dönem başlar. İkter arttıkça, hastanın önce skleralar sararır sonra da cildi sararır. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı oluşur, nadiren kaşıntı uzayabilir. İdrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta sürer (62,74).

**Fulminan hepatit:** Karaciğer yetmezliğinin ve ensefalopatinin eşlik ettiği ciddi bir formudur. Bu vakalarda mortalite çok yüksektir. İkter başladıktan genellikle iki hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. Uykuya meyil, dalgalılık hali ve komaya kadar gidebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum

transaminazlarında ani azalma, oligüri, azotemi ve asit önemli bulgulardır. Ayrıca ateş, lökositoz ve hemorajiler ortaya çıkabilir (10,62,74).

### **11.2. Kronik hepatit B:**

Sessiz bir hastalıktır ve HBV enfeksiyonunun ciddi sonucudur. Teşhis genellikle rutin tetkik ya da donar muayenelerinde konulur. HBV bulaşan insanların dörtte bir ile üçte bir oranında ilerleyici karaciğer hastalığına (siroz ve primler karaciğer kanseri de dâhil) yakalanmaları beklenir (76). En önemli semptom yorgunluktur. Diğer semptomlar bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştıramama, uykusuzluk ve depresyon görülebilir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda dolaşımda HBsAg ve anti-HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir. Poliarteritis nodosa, vaskülitik döküntü, glomerulonefrit, ateş, poliartralji gibi ekstrahepatik bulgular görülebilir (74).

#### **11.2.1 Kronik hepatit B'nin klinik seyri:**

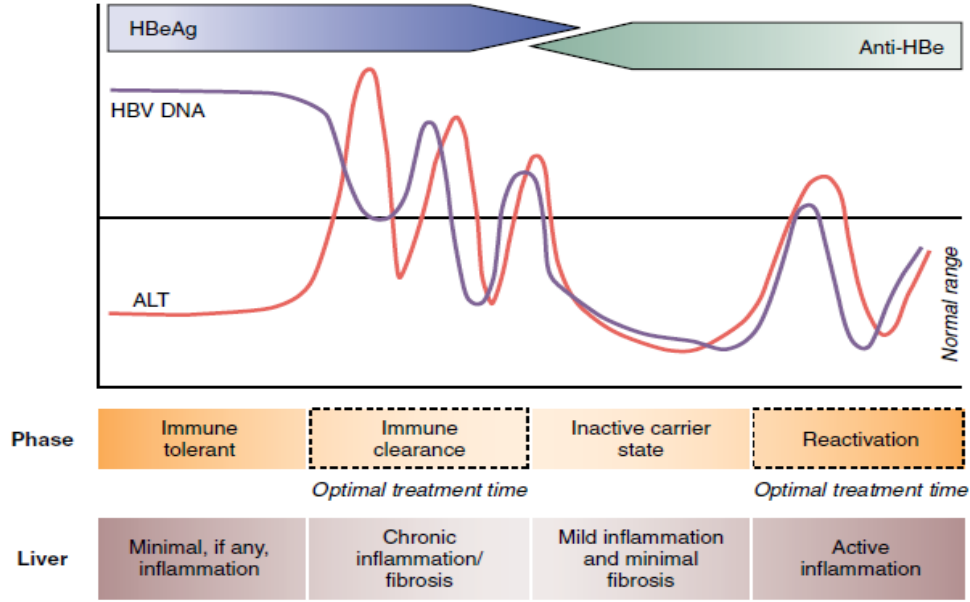
Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde birbirini izleyen dört farklı dönem mevcuttur (Şekil-7).

**11.2.1.1 İmmün tolerans dönemi:** Özellikle perinatal bulaşa maruz kalan olgularda gözlenen bir evredir. Bu dönem yenidoğanda uzun yıllar sürerken çocukluk ve erişkin dönemde çok kısadır ya da hiç görülmeyebilir (10). Bu dönemde virüse karşı gösterilen immün tolerans nedeni ile karaciğer hasarı yoktur ve bu hasarın göstergesi olan aminotransferazlar ve karaciğer histopatolojisi normalken; viral yük oldukça yüksektir (77,78). HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon düşüktür.

**11.2.1.2 İmmün temizlik (klirens-yanıt) dönemi:** Zamanla virüse karşı tolerans kırılır ve viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük immün tolerans evresine göre azalır. İmmün yanıtın aktivasyonu ile karaciğer hasarı başlar ve buna bağlı olarak biyokimyasal bulgular ve karaciğer histopatolojisinde inflamasyon bulguları görülmeye başlanır. Bu evrenin devamı durumunda karaciğer hasarı siroza kadar ilerleyebilir (78).

**11.2.1.3 İnaktif dönem:** Bu dönem immün temizlik döneminin sona ermesi ile başlar. HBV DNA (-) ya da düşük düzeydedir. Bazı olgularda bu

bir daha aktif enfeksiyon gelişmeyebilir ve HBsAg'nin negatifleşmesi ve antiHBs pozitifliği gelişebilir fakat hastalığın yeniden aktif formla geçebileceği de unutulmamalıdır (78).



**Şekil-7.** Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri (Kaynak 13'ten alınmıştır)

**11.2.1.4 Reaktivasyon dönemi:** İnaktif dönemdeki olguların bir bölümünde viral replikasyon yeniden başlayabilir. HBV-DNA düzeyleri immün tolerans faz ve immün klirens faza göre düşük olsa da inaktif faza göre yüksektir. Bazen immün kliren evredeki olgular HBeAg serokonversiyonu gelişmesine rağmen inaktif evreye geçmeden HBeAg (-) kronik hepatite geçebilir ve aktivasyonun devamı ile HBeAg (-) karaciğer sirozu gelişebilir. Bu dönemde ALT düzeyleri dalgalanma gösterebilir. HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinde precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar da sorumlu tutulmaktadır (78).

HBV enfeksiyonu düşük endemisite alanlarında genellikle adolesan ve erişkin çağda kazanılır ve akut HBV enfeksiyonu geçirildiğinde, %3-5 oranında ve özellikle erkeklerde kronik HBV enfeksiyonu gelişir ve çoğunlukla asemptomatiktir (79-81).

Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda; halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi semptomlar görülebilir. Birtakım psikiyatrik semptomlar, endişeli hal, dikkat bozukluğu, uyku bozuklukları, depresyon ve fibromiyalji hepatit B'li olgularda görülebilen psikosomatik şikayetlerdir (62,82). Hepatitin şiddetine bağlı olarak; sarılık, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgular da görülebilir. Poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik bulgular görülebilir.

Siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve HSK HBV enfeksiyonunun seyri sırasında görülebilecek en önemli komplikasyonlardır. Olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise HSK saptanır (83).

HBeAg serokonversiyonu olguların her yıl %1-10 kadarında spontan görülebilir ve genellikle transaminazlardaki alevlenme ile birlikte dir. HBsAg serokonversiyonu ise yılda %1-2 oranında görülür (83).

## **12. Tedavi:**

Hepatit B enfeksiyonunun kontrolünde aşılama ile bağışıklığın sağlanması ve hastalığa bağlı komplikasyonların önlenmesi en önemli iki hedefdir. Akut hepatit B enfeksiyonunun spesifik tedavisi yoktur. Sadece destek tedavisi yapılır HBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonların önlenmesi için, antiviral tedavilerin kullanılması, yaşam tarzının düzenlenmesi (alkol alımı ve aşırı kilo alımı vs.) ve hastaların olası siroz gelişimi açısından takibi gerekmektedir (84).

KHB tedavisinde günümüzde standart interferon (IFN)  $\alpha$ , 2a ve 2b, pegile interferon (peginterferon-PEG-IFN)  $\alpha$ , 2a, lamivudine, adefovir, entekavir, telbuvudin ve tenofovir kullanılan tedavi seçenekleridir (85,86).

**12.1 İnterferonlar:** İnterferon alfa immunomodülatördür. Bu etkisini konağın hücre sel immün yanıtını güçlendirip virüsün klirensini sağlayarak gösterir.güçlenen immün yanıt ile sınıf I doku uygunluk antijenlerinin ekspresyonunu artar ve Th lenfositler ile NK lenfositleri uyarılır. Böylelikle

viral DNA sentezini inhibe ve antiviral enzimleri aktive eder (87,88). HBeAg serokonversiyonu İFN tedavisi sırasında % 25-40 oranında görülebilir. Yalnız bu etkisi yüksek viral yüke ( $> 2 \times 10^7$  IU/ml) sahip hastalarda çok etkin değildir.

Yüksek viral yük ve düşük ALT düzeyli hastalarda ve dekompanse sirozu olan olgularda İFN tedavisi önerilmemektedir (89). İFN tedavisi kompanse hastalığı olan, altta yatan depresyon ya da otoimmün hastalığı olmayan hastalarda seçilebilecek uygun bir tedavidir (88).

İnterferon tedavisinde; tedavi süresinin belirli olması, tedaviye dirençli mutant suşların gelişmemesi ve kalıcı yanıtın daha uzun süreli olması en önemli avantajı iken tedavi sırasında görülen ateş, halsizlik, depresyon, miyalji, pansitopeni gibi etkiler en önemli dezavantajdır (90).

**12.2 Nükleot(z)id Analogları:** HBV'nin replikasyonunu durdurarak etkilerini gösterirler. Hücre içindeki DNA polimeraza bağlanır ve DNA sentezini durdurarak viral replikasyonu baskırlar. Ancak cccDNA'nın yok edilmesinde başarılı değildir. Bu nedenle yeni geliştirilen antiviral tedavilerde hedef cccDNA'nın sentezini önlemektir (88).

**12.2.1 Lamivudin (LAM):** HBV tedavisi için kullanılan ilk lisanslı (1998) ajandır. İlk kez HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ters transkriptaz inhibitörü olup bir pirimidin nükleozid analogudur (85, 88 ). LAM, fosforilasyon aşamalarından geçerek; deoksi-sistidin trifosfat (dCTP) yerine geçecek LAM trifosfat (L-TP) oluşur. Böylece HBV polimeraz HBV-DNA'yı sentezlerken, dCTP yerine L-TP kullanır ve L-TP burada yalancı nükleotid (pseudonucleotid) gibi davranıp HBV-DNA'nın oluşumunu inhibe eder (91). LAM; HBV supresyonu için 100mg/gün, HIV tedavisi için ise 300 mg/gün kullanılır. LAM oral kullanılır ve vücuttan yarı-ömrü yaklaşık 6 saat kadardır (92).Lamivudin tedavisi sırasında en istenmeyen dezavantaj tedavi süresi ile artan LAM direnci gelişmesidir. Genotipik LAM direnci tedavinin 49. gününden itibaren gelişebilir fakat fenotipe yansması ancak mutasyon gelişiminden 3-4 ay sonra görülebilir (93). LAM mutasyonları genellikle tedavinin ilk 1-3 yılında gelişir (93). Direnç genellikle tedavi öncesi HBV-DNA'sı yüksek olan ve uzunsüre tedaviye rağmen yüksek kalan hastalarda daha çoğunlukla görülür (94). Lamivudin; gebeliğin son trimestrinde olan,

sirozlu, karaciğer nakilli, kemoterapi alan ve immünsüpresif tedavi kullanan hastalarda tedavi ve aktivasyonu engellemek için kullanılabilir. Diğer nükleotid analoglarına göre daha ucuz olmakla birlikte ilaca karşı gelişen direnç ve buna bağlı olarak zamanla tedaviye yanıtın azalması dezavantajdır (88). Bu dezavantajı nedeni ile yerini daha etkili antivirallara bırakmaya başlamıştır. LAM dirençli mutasyonlarla birlikte kombine tedavi gündeme gelmiş ve özellikle entecavir ve adefovir ile kombinasyon tedavileri uygulanmaya başlanmıştır (95).

**12.2.2 Adefovir:** KHB tedavisinde 2002'den itibaren kullanılan ikinci lisanslı ilaç adefovir dipivoksildir (ADV). Deoksi-adenin trifosfat (dATP) olarak aktivite gösterir. ADV; AMP kinaz ile iki kez fosforilasyonla aktif forma dönüşür. Diğer nükleot(z)id analoglarına benzer şekilde yarışmacı bir inhibitördür. Ters transkriptaz ve DNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek DNA zincir sentezini durdurur (94,96). dATP'ye olan yapısal benzerlik oranı, inhibitör etkisi başarısını artırır ve LAM'a göre daha düşük direnç gelişimi gösterir, bu oran ortalama 2 yılda % 2 ve 5 yılda % 29 oranı ile sınırlı kalmaktadır. Yine Kırksekiz haftalık ADV tedavisi ile cccDNA'da 48 haftalık tedavi ile düşüş olabileceği bilinmekle birlikte cccDNA'nın tamamen temizlenmesi yaklaşık 14 yıl aldığı bildirilmektedir (96). ADV yüksek dozlarının tedavide daha yüksek potansiyele sahip olduğu bilinmekle birlikte böbrek toksitesi dezavantajdır. LAM'a göre ADV tedavisi sırasında HBeAg ve HBV-DNA düşüş oranı daha yüksektir, ancak biyokimyasal ve histolojik bulgular açısından belirgin fark bildirilmemiştir (97). Adefovirin en önemli avantajları direnç gelişim süresinin LAM'a göre daha uzun sürede olması ve LAM dirençlilerde kullanılabilmesidir. En önemli dezavantajlı ise nefrotoksitite, hastaların %25'inde optimal yanıtın alınamaması ve ilaç kesilmesi ile reaktivasyon görülmesidir (88).

**12.2.3 Entekavir:** bir deoksi-guanin trifosfat (dGTP) analogu olan entekavir (ETV), 2005 yılında lisans almıştır. Üç kez fosforilasyona uğradıktan sonra aktifleşir ve HBV-DNA polimeraz'ın güçlü bir inhibitörüdür. Yarı ömrü yaklaşık 15 saattir (96). HBV polimeraz'a yüksek affinitesi vardır ve dGTP'nin yarışmacı inhibitörüdür (94). İki yıl ETV tedavisi uygulanan hem

HBeAg (+) hem de HBeAg (-) hastaların %85'inde kalıcı HBV DNA supresyonu sağlanmıştır (97). ETV tedavisi sırasında 2 yıllık tedavi ile <%1 direnç gelişimi bildirilmiştir ancak; LAM dirençli hastalarda ETV direnci 3 yılda %15 oranındadır (94,97). Entekavir tedavi dozu günde 0,5 mg iken LAM dirençlilerde günde 1 mg etkili bulunmuştur. Nefrotoksitite açısından tedavi sırasında takip edilmesi gerekmektedir ancak risk ADV'den düşüktür (88).

**12.2.4 Telbivudine:** Telbivudine (LdT) bir deoksi-timin trifosfat (dGTP) analogudur. Faz III çalışmalarında LdT'nin HBeAg pozitif hastalarda LAM'a göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (96,98). Bir yıllık tedavi ile %22 HBeAg serokonversiyonu ve %60 viral yük baskılanması gösterilmiştir. Genotipik direnç 1 yıllık tedavi sonrasında % 4,4 ve 2 yıllık tedavi sonrasında ise %21,6 bildirilmiştir; HBeAg pozitif hastalarda 1. yılda %2,7 ve 2. yılda %8,6 oranında direnç gelişimi gözlenmiştir (85).

**12.2.5 Tenofovir:** Moleküler yapısı ADV ile benzer olan nükleot(z)id analogu tenofovir (tenofovir disoproksil fumarate-TDF), HBV-DNA polimeraz- ters transkriptaz inhibitörüdür. HIV tedavisi için TDF 300 mg'lık oral doz 2008 yılında lisans almış ve daha sonraki çalışmalarda HIV tedavisi alan hastalarda anti-HBV aktivitesi gözlemlenmiştir (92). LAM ve ADV tedavisine göre daha hızlı HBV-DNA oranında düşüş gösterir ve yan etki ile tedaviye direnç görülmemiştir (86,99). TDF'nin KHB'li HBeAg pozitif hastalarda %80 ve HBeAg negatif hastalarda ise %95 oranında viral supresyon geliştirdiği ve 48 haftalık tedavi sonunda hastaların yaklaşık ¾'ünde histolojik düzelmelerin gerçekleştiği saptanmıştır (86,100).

### 13. HBV'de Tanı

Kronik HBV'de tanı; serolojik, biyokimyasal parametreler, moleküler yöntemler ve histopatolojik incelenmelerle yapılmaktadır. Biyokimyasal parametrelerden ALT yüksekliği, serolojik parametrelerden HBsAg, HBeAg pozitifliği, HBV-DNA düzeyleri ve histopatolojik parametrelerden histolojik aktivite indeksi (HAI) tanıda önemli role sahiptir (Tablo-3). Bu kriterler



hastaların takip, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde büyük önem taşır (101,81).

**Tablo-3:** Enfeksiyon tanısında ve izlenmesinde enfeksiyon periyotları ve serolojik göstergeler (Kaynak 6'dan alınmıştır)

Gösterge	İnkübasyon periyodu	Akut enfeksiyon	Eski enfeksiyon	Kronik enfeksiyon	Aşılama
HBsAg	+/-	+	-	+	-
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	+/-	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	+/-	-
HBeAg	+	+	-	+/-	-
Anti-HBe	-	-	+/-	+/-	-
HBV-DNA	+/-	+	+/-	+	-

### 13.1 Serolojik tanı yöntemleri:

HBV enfeksiyonunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. Hasta serumunda antijenlerin ve antikorların varlığı HBV enfeksiyonunun özgül tanı araçlarıdır. Antijen ve antikor tespiti için duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek, uygulması kolay serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bugün Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) testleri ile antijen antikor tespiti yapılmaktadır. Bu testler; akut ve kronik enfeksiyonun tanısında, bağışıklık durumunun tayininde, donör taramasında yararlanılmaktadır (102).

Temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce serumda saptanan HBsAg akut HBV enfeksiyonu sırasında serumda ilk saptanan antijendir. Serokonversiyon gelişen olgularda 2-6 ay içinde azalarak kaybolmaktadır. HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitiflik devam ediyorsa hastalığın kronikleştiği düşündürmelidir. HBsAg'nin serumda saptanması bize HBV enfeksiyonu tanısı koydurur ancak enfeksiyonun akut ya da kronik ayrımı yapılamamaktadır (10,13,102).

Anti-HBs iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra HBsAg kaybı var ise ortaya çıkar. Sadece anti-

HBs pozitifliği aşılama ile olan koruyuculuğu gösterirken Anti- HBs ile birlikte anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüniteyi destekler (10,74,102). HBeAg bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg genellikle 12-14 haftada ortadan kaybolur ve çok kısa süre sonra anti-HBe antikoları görülmeye başlanır. Anti-HBe viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğinin göstergesidir. Ancak; prekor mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında hastada anti-Hbe pozitifliğine rağmen viral replikasyonun devam etmesi ve HBeAg'nin sentezlenmesine rağmen viral replikasyonun göstergesi olan HBV-DNA'nın saptanmaması gibi istisnai durumların olabileceği ve sonuçların yorumlanmasında tek bir göstergeye bağlı kalmanın bazen yanıltıcı neticelere yol açabileceği unutulmamalıdır (102). HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonunu destekler. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır (102,103).

Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa bir süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir. Anti-HBc IgM enfeksiyonun başından birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolur. Bir süre sonra IgG sınıfı antikolar da ortaya çıkar ve genellikle hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalırlar (102). Anti-HBc IgM, akut HBV enfeksiyonunun pencere döneminde enfeksiyonun tek belirteçidir ve sadece akut dönemde değil enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşebilir. Ancak kronik enfeksiyon sırasında Anti-HBc IgM seviyeleri akut enfeksiyona göre daha düşük düzeydedir. Anti-HBc IgG pozitifliği de HBsAg pozitifliği gibi kişinin HBV ile karşılaştığını gösterir fakat akut, kronik enfeksiyon ayrımı yaptırtmaz. Tek başına anti-HBc IgG pozitifliği şu durumlarda saptanabilir;

**a)** Anti-HBs oluşmuş fakat saptanamayacak düzeye inmiş kişiler. Bu tip olgularda tek doz HBV aşısı sonrası 2 hafta içinde anamnestic reaksiyon sonucu anti-HBs yanıtı alınır ve ölçülebilir seviyelere gelir.

**b)** HBsAg düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük olan kronik HBV enfeksiyonlu olgular

c) Pencere döneminin uzaması ile anti-HBc IgM antikorları yerine anti-HBc IgG antikorlarının gelmesi.

d) Yalancı pozitiflik.

e) Kan transfüzyonunu ya da intrauterin geçişle. Bunlar 3-6 ay içinde ortadan kaybolurlar (10,13,102,103).

### **13.2 Alanin Aminotransferaz (ALT, serum glutamik prüvik transaminaz, SGPT)**

Koenzimi piridoksal fosfat olan ALT enzimi katalizlediği reaksiyonda alanin alfa amino grubunu ketoglutarik asidin alfa keto grubuna transfer ederek pirüvik asit oluşmaktadır. Hepatosit içinde sadece sitoplazmada mevcuttur ve karaciğer dışındaki dokularda düşük konsantrasyonda olduğu için yüksek serum ALT seviyelerinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu düşünülmektedir. AST'de yükselme olmaksızın ALT'nin hafif veya orta derecede yüksekliği kronik hepatitlerin ve karaciğer yağlanması özelliğidir (104). Kronik hepatitte, erum ALT seviyeleri akut dönemin ardından düşer ancak normal ya da normalin üst sınırında olmayı sürdürür (105). ALT ve AST hücre membranındaki permeabilite artışına ya da hücre hasarına bağlı olarak salınım gösterir (104). Tedavi alacak hasta seçiminde serum ALT düzeyi önemlidir. Yüksek ALT düzeyi antiviral tedaviye yanıt için önemli bir göstergedir (106,107). Serum ALT düzeyi HBeAg kaybı sırasında, hepatit aktivasyonu ve koenfeksiyonlarda yükselebilir (108).

### **13.3 Moleküler Tanı Yöntemleri**

Serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra 1980 ve sonrasında moleküler tanı yöntemlerinin kullanımı başlamıştır. İnsan serum ve dokularında klasik hibridizasyon teknikleri kullanılarak HBV-DNA gösterilebilmiş fakat bu yöntemler ile  $10^5$  virüs partikülü /mL belirlenebilmesi nedeniyle az sayıda HBV-DNA varlığında yöntem yetersiz kalmıştır. Daha sonra ortamdaki nükleik asit miktarını saptanabilir düzeye kadar çoğaltacak yöntemlerden özellikle polimerase chain reaction (PCR) nükleik asit saptanmasında temel tanı aracı olmuştur (102,103).

**13.3.1 Real-Time PCR:** Real-time PCR; polimerase chain reaction oluşurken izleme ve miktar belirleme (kantitasyon) yöntemidir (109,110).

Real-time PCR, eksponansiyel amplifikasyon dönemini izleyebilme ve başlangıçtaki nükleik asid miktarını bu aşamada hesaplayabilme olanağı sağlar. Elde edilen sinyalin, eşik değeri aşarak saptanabilir hale geldiği döngü sayısı belirlenir. Örnekteki hedef nükleik asid sayısı ne kadar çoksa, sinyal o kadar erken bir döngüde saptanır. Sinyalin saptanabilir aşamaya geldiği döngü sayısı, standart eğri yardımıyla nükleik asid miktarının hesaplanmasında kullanılır (102).

### **13.4 Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi**

HBV enfeksiyonunda karaciğer dokusu hasarı, immünolojik cevabın sonucudur (111). Enfeksiyonu akut fazda temizleyen kişilere karşılık kronik hepatit B'ye ilerleyen kişilerde CD4+ ve CD8+ sellüler cevabının periferik kanda azaldığı görülmüştür (112,113). Karaciğer çeşitli enfeksiyöz ajanların oluşturduğu bir çok farklı hasar mekanizmasına ortak mekanizmayla cevap verir (114).

Hepatit B'li hastaların tedavi kararında karaciğer biyopsisi önemli bir rol oynar ve hepatic patolojinin değerlendirilmesinde altın bir standarttır. Hepatit B'nin patolojisi enfeksiyonun doğal seyrini yansıtır. Fibröz evre, kronik hepatit B'deki en önemli prognostik faktördür. Karaciğer histolojisi, HBeAg negatif olgularda HBV-DNA ile korelasyon gösterirken HBeAg pozitif hastalarda özellikle de immüntoleran aşamada böyle bir korelasyon söz konusu değildir. Bu tür vakalarda karaciğer viral yükü serum HBV-DNA'dan daha iyi korelasyon gösterir (115).

Kronik viral hepatit, tüm karaciğerde iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofisi, rejenerasyonu ve fibrozis gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bulgular karaciğerde nekroenflamasyonun ve fibrozis ile değerlendirilir (116). İltihabi infiltrasyon; portal, periportal bölgelerde ve lobüllerin içinde daha yoğundur. Çoğunlukla lenfosit baskındır fakat bazen plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositler de eşlik edebilirler (117).

**13.4.1 Portal iltihap:** Portal alan normal hacimde olabileceği gibi mononükleer hücrelerin içeriye akını ile genişlemiş olabilir (118). İltihabi hücre infiltrasyonu her portal bölgede değişik yoğunlukta olabilir. Lenfositlerin miktarı arttıkça hastalığın seyri de ağırlaşır. Lenfositler genellikle CD4+ T

lenfositleridir. Periyodik Asit Schiff (PAS) (+) makrofajlar da görülebilirler. Bu makrofajlar demir pigmenti içerebilir. Genişleyen portal bölgelerde zamanla fibrozis gelişir ve safra kanalları ve vasküler yapılar genellikle zarar görür (119). Enflamasyonun, portal kan damarları özellikle portal venlere ulaşması venöz trombozu akla getirmelidir (120).

**13.4.2 Güve yeniği nekrozu (Piecemeal nekrosis-interface hepatitis):** Mezenkimal dokusunun bittiği, parankimdeki hepatositlerin başladığı bölgede nekrozun gelişmesidir. Lenfositler hepatositleri çevreleyerek nekroza-apoptozise götürür. Buradaki mononükleer hücreler ön planda CD8+ sitotoksik/supresör T lenfositleridir. Plazmositler ve makrofajlar da daha seyrek olarak bulunurlar. Lezyon gelişiminde lenfositler önce hepatositleri çevreler, sonra hepatosit sitoplazma membranında invaginasyon oluştururlar ve hepatositlerin içine girerek apoptozise yol açarlar (121,122). Hepatositte hiperkromatik görünüm, sitoplazmada eozinofili ve sonrasında parçalanma meydana gelir. Şiddetli aktif enflamasyon durumunda bazen hepatositlerde rozet formasyonu gözlenebilir (117).

**13.4.3 Lobüler hepatit:** Hepatik lobulüsler içerisindeki mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonudur. Küçük, düzensiz yama tarzında nekrozlar saptanır. Bazen mononükleer iltihabi hücre olmadan, apoptotik hepatositlerin oluşturduğu asidofilik cisimler ve ayrıca PAS (+) makrofajlar da görülebilir. Bu alanlarda kollagen ve retikülin liflerinde düzensizlik ve artış dikkati çeker. Nekroz alanları birleşerek “confluent necrosis” adı verilen geniş nekroz alanlarını oluştururlar. Bu nekrozlar santral venler arasında ya da santral venler ile portal bölgeler arasında olursa köprüleşen nekroz (bridging necrosis) olarak tanımlanırlar. Köprüleşen nekrozların varlığı ağır hasar göstergesidir ve bu alanlarda fibrozis gelişmesi siroz oluşma olasılığını artar (118,122).

**13.4.4 Fibrozis:** Fibrozis portal bölgelerde, perivenüler ve perisellüler olarak gelişir. Portal bölgelerden septumlara doğru ilerleyerek portal-septal, portal-portal, lobül içerisine ilerleyerek portal-santral olabilir. Nekroz bölgesinde önce retikülin çatıda kollaps meydana gelir, daha sonra bu alanlarda fibröz doku gelişir. Fibröz doku kollagen, elastin ve retikülin

liflerinden meydana gelir. Fibrozisin ilerlemesi siroz ile sonuçlanır. Hepatositlerde rejenerasyon meydana gelmesi sonucu hepatosit kordonları kalınlaşır. Siroz genellikle makronodülerdir. Bazen hepatositlerde displaziler ve karaciğer hücreli karsinom meydana gelebilir (118,122). Hepatositlerin rejenerasyonunun artışı ve hastalığın evresinin ilerlemesiyle paralellik gösterir. Rejenerasyon kalınlaşmış karaciğer hücrelerinin ikiye, üçe bölünmesiyle oluşur. Hematoksilin-eozin (H&E) ve retiküline has gümüş boyalarla bu değişiklikler gösterilebilir (122).

#### **13.4.5 Hepatit B virüsünün morfolojik olarak gösterilmesi:**

Hepatosit sitoplazmasında ve sitoplazma zarında biriken HBsAg H&E boyası ile pembe renkte ince granüllü buzlu cam görünümünde izlenir ve en önemli histolojik bulgudur. Buzlu cam şeklinde görünüm onkositik hepatositlerde, cyanamide toksisitesinde, Lafora hastalığında, fibrinojen depo hastalığında da görülebilir. Bu nedenle; histokimyasal, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik yöntemler ile tanımlamak gerekir. HBsAg orsein, aldehid fuksin ve Victoria mavisi boyları ile görüntülenebilir. Enfekte hepatositlere buzlu cam görünümünü veren, diğer organelleri ve nükleusu bir tarafa iten endoplazmik retikulumudur. Biyopside yaygın buzlu cam görünümünde hepatositler bulunması ve enflamasyon olmaması ya da minimal enflamasyon ile karşılaşılması hastanın taşıyıcı olduğu yönünde bulgulardır (118,123).

Hepatositlerde yoğun HBcAg varlığına bağlı olarak “kumlu” görünümde nükleuslar gözlenebilir. Yoğun HBcAg varlığı aktif viral replikasyonu işaret eder (124). HBcAg için yapılan immünohistokimyasal boyama lokalizasyonun ağırlıklı olarak nükleusta daha az ihtimalle de sitoplazmada olduğunu veya hücre membranıyla ilişkide olduğunu gösterir (125,126).

Nükleer boyanmanın olması viral replikasyonla korelasyon göstermektedir. Bu da karaciğer ve serumda HBV DNA, DNA Polimeraz ve HBeAg ile gösterilir (127,128). Diğer yandan core antijen için sitoplazmik boyanma da hepatosit rejenerasyon aktivitesiyle iyi koreledir (129,130). Nükleusun yaygın bir şekilde baştan başa boyanması ise durdurulamayan,

viral replikasyonu düşündürür. Bu da immüitenin baskılandığı durumlarda görülür (131,132).

Tüm bu tanı yöntemlerinin yoğun kullanımına rağmen hepatit B tanısında maliyet, mutasyon kaçışlarını yakalama, hızlı uygulanabilen ve tedavi ile klinik seyir takibinde anlamlılığı olan testlerin arayışı devam etmektedir. Fibrozis için noninvaziv testler gündemde iken kantitatif HBsAg testinin özellikle karaciğerdeki cccDNA ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlardan sonra özellikle tedaviye yanıtta kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da başlamıştır (133-135).

Bu çalışma serum HBsAg kantitatif düzeyi ile hepatit B'nin klinik, virolojik ve serolojik değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.06.2011 ile 31.12.2011 tarihleri arasında Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı klinik ve polikliniklerinden HBV-DNA çalışılmak üzere PCR laboratuvarına gelen arşivlenmiş hasta serumlarından kantitatif HBsAg çalışılmak üzere planlanmıştır. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu 31.01.2012 ve 2012-3/3 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı.

### 1. Hasta seçimi

01.06.2011 ile 31.12.2011 tarihleri arasında Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı klinik ve polikliniklerinden HBV-DNA çalışılmak üzere PCR laboratuvarına gelen arşivlenmiş 760 hepatit B enfeksiyonlu hastaların dosyaları incelendi.

#### 1.1 Çalışmaya Alınmama Kriterleri

•Eşlik eden delta hepatit (HDV), hepatit C virüs (HCV) ve edinsel immün yetmezlik (HIV) enfeksiyonu

- Onsekiz yaş altındaki hastalar
- Karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser olanlar
- Otoimmün hastalık
- İmmunosupresif tedavi
- Malignitesi olanlar
- Yetersiz sayıda olması nedeni ile IFN tedavisi alanlar

#### 1.2 Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Sınıflandırılması

İkiyüz kırk hasta 5 grupta toplandı (136,137).

1. İnaktif (düşük replikatif) grup



2. HBeAg pozitif (immün toleran ve immün klirens hastalar) grup
3. HBeAg negatif hepatit grubu
4. HBeAg pozitif tedavi alan grup
5. HBeAg negatif tedavi alan grup

Hastaların gruplarının belirlenmesi için en az bir yıllık takiplerinde aynı seyirde olmaları göz önünde bulunduruldu.

HBeAg pozitif hastalar immün toleran ve immün kliren olmak üzere iki ayrı grupta incelenmesi gerekirken bizim hasta sayımız yeterli olmaması nedeni ile iki grup bir arada incelendi.

**Tablo-4:** Hastaların gruplandırılması ve grup özellikleri.

Grup no		HBeAg	ALT U/L	Yaş	HBV-DNA IU/ml	Açıklama
1	İnaktif (Düşük replikatif)	Negatif	<NÜS	Tüm	<2000	HBV-DNA 2000 IU/ml üzerinde olan hastalarda hepatit bulgusu olmaması ya da biyopsinin hafif şiddette olması durumunda inaktif gruba alınmıştır.
2	HBeAg pozitif (İT ve İK hastalar)	Pozitif	<NÜS ve >NÜS	İT:Genç İK:tüm	İT:10' İK:>2000	
3	HBeAg (-) hepatit (kronik aktif hepatit)	Negatif	<NÜS ve >NÜS	Tüm	>2000	HBV-DNA 2000 IU/ml altında olan fakat biyopsi şiddetli hepatit olan hastalar da bu gruba alınmıştır.
4	HBeAg (+) tedavi alan	Pozitif	<NÜS ve >NÜS	Tüm	Değişken	
5	HBeAg (-) tedavi alan	Negatif	<NÜS ve >NÜS	Tüm	Değişken	

NÜS: normalin üst sınırı İT: immün toleran İK: immün kliren

İnaktif gruptaki hastaların HBV-DNA aralığının genişliği ve hasta sayısının çokluğu nedeni hastalar negatif HBV-DNA, HBV-DNA 2000 IU/ml

altında ve HBV-DNA 2000 İÜ/ml üzerinde olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. HBV-DNA negatif grupta 50 İÜ/ml ve altında bulunan hastalar alındı.

Tedavi alan hasta grupları da lamivudin, entekavir ve tenofovir alan hastalar olarak üç alt grupta incelendi (Tablo-4).

## **2. Biyokimyasal veriler**

Serum ALT, AST, GGT, LDH; spektrofotometrik, enzimatik, kinetik yöntemle (Architect- C 16000 cihazında Clinical Chemistry Abbott marka kit ile) çalışıldı. AFP; kemilüminesan mikropartikül immünoteknik yöntemi ile (Architect-i 2000 cihazında yine Architect System Abbott marka kit ile) çalışıldı. Hemogram Sysmex XT2000i, Sysmex XT1800i cihazlarında çalışıldı. Kanama profilleri ise BCS XP System cihazında çalışıldı.

## **3. Viral Belirteçler**

Hasta serumlarında HBV serolojik belirteçleri; HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (IgM ve IgG), HBeAg ve anti-HBe ile anti-HIV ve anti-HCV varlığı ticari olarak temin edilen ELISA kitleri kullanılarak belirlendi. Yöntem mikropartikül ELISA prensibine dayanmakta olup, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Architect i 2000 SR (ABBOTT, Diagnostics Division) sisteminde gerçekleştirildi.

## **4. Serum HBsAg Kantitasyonu**

Uludağ Üniversitesi PCR laboratuvarına gelmiş olan hasta serumları laboratuvara ulaştığı gün; önce 4 dakika 10 rpm de santrifüj edildi. Ayrılan hasta serumlarından HBV-DNA PCR çalışıldıktan sonra hasta serumları 1,5 ml'lik ependorflarla -20 derecede saklandı. Çalışmaya alınan hasta serumları çalışılacağı gün; önce + 4 °C'lik ortamda bekletilerek çözümleri sağlandı sonra oda ısısına bırakıldı.

Oda ısısına getirilen bu serum örneklerinde HBsAg miktar tayini ARCHITECT i2000 SR cihazında ARCHITECT HBsAg (Abbott

Diagnosics,Wiesbaden,Germany) kiti ile çalışıldı. Test, serum yada plazmada bulunan HBsAg'nin kantitatif tespit amaçlı bir kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik testtir (chemiluminescent microparticle immunoassay = CMIA). Testin saptama sınırı 0.05-250 İÜ/ml arasındadır. HBsAg seviyesi 250 İÜ/ml'den yüksek olan örnekler 1:250; yeniden >250 İÜ/ml bulundu ise, 1:500 ve yeniden >250 IU/ml bulundu ise, 1/1000 oranında ARCHITECT HBsAg diluenti ile sulandırılarak kit protokolüne uygun olarak çalışıldı (138). Kit protokolünde 1/1000 dilüsyonun üzerinde çalışılması önerilmemesi nedeni ile 1/1000 dilüsyona rağmen >250 İÜ/ml çıkan sonuçlar yeniden dilüsyon yapılmadan >250.000 İÜ/ml olarak kabul edildi.

## **5. Moleküler Testler**

HBV-DNA PCR real time PCR tekniği ile ticari olarak temin edilen PCR kiti kullanılarak (ATQ kiti QIAGEN symphony ve Rotor-GENE cihazları kullanılarak) kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı.

## **6. Karaciğer Biyopsi Verileri**

Hastanemiz patoloji laboratuvarı tarafından değerlendirilen biyopsi verileri elektronik dosya ortamından tarandı. Biyopside iSHAK sınıflaması kullanıldı (Tablo-5).

## **7. İstatistiksel Veriler**

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Kategorik verinin incelenmesinde

Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  olarak belirlendi.

**Tablo-5: İSHAK Grade'leme Sistemi\*.**

<b>İSHAK Grade'leme Sistemi</b>	
<b>A. Periportal veya periseptal interfaz hepatit</b>	
Yok	0
Hafif (fokal/az portal alan	1
Hafif/orta (fokal/portal alanların çoğu)	2
Orta	3
Şiddetli	4
<b>B. Konfluent nekroz</b>	
Yok	0
Fokal	1
Zone 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zone 3 nekroz (bir çok alanda)	3
Zone 3 nekroz + seyrek portal-santral köprü	4
Zone 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprü	5
Panasiner , mültiasiner nekroz	6
<b>C. Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap</b>	
Yok	0
<2 fokus, 10 x objektif	1
2-4 fokus, 10 x objektif	2
5-10 fokus,10 x objektif	3
>10 fokus, 10 x objektif	4
<b>D. Portal inflammation</b>	
Yok	0
Hafif, bazı veya tüm portal alanlar	1
Orta, bazı veya tüm portal alanlar	2
Orta/şiddetli, tüm portal alanlar	3
Belirgin, tüm portal alanlar	4
<b>E. Fibrozis</b>	
Yok	0
Portal (az)	1
Portal (çok)	2
Periportal	2
Köprü (seyrek)	3
Köprü (sık)	4
Siroz inkomplet	5
Siroz komple	6

\*Kaynak 139'dan alınmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı klinik ve polikliniklerinden 01.06.2011 ile 31.12.2011 tarihleri arasında PCR laboratuvarına HBV-DNA çalışılmak üzere gelen arşivlenmiş hasta serumlarında kantitatif HBsAg bakılmak üzere planlandı. Serumlarında kantitatif HBsAg çalışılıp çıkan değerler hastanın poliklinik yada klinik izlemi sırasında tespit edilen demografik, klinik, biyokimyasal, moleküler, serolojik ve histolojik özellikleri ile karşılaştırılıp ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmaya toplam 240 hasta alındı. İnaktif – düşük replikatif ana grupta 101 hasta, bu grubun alt gruplarından HBV-DNA negatif grupta 21, HBV-DNA<2000 İÜ/ml grubunda 49 ve HBV-DNA>2000 İÜ/ml grubunda 31 hasta, HBeAg pozitif hasta grubunda 24, HBeAg negatif hepatit grubunda 33, HBeAg pozitif tedavi alan grupta 26 hasta ve bunun alt gruplarından entekavir alan grupta 14, tenofovir alan grupta 10, lamivudin alan grupta 2 hasta, HBeAg negatif tedavi alan hasta grubunda 56 hasta ve bunun alt gruplarından entekavir alan grupta 16 , tenofovir alan grupta 18, lamivudin alan grupta 22 hasta mevcuttu (Tablo-6).

### 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamızda incelenen 240 hastanın 126'sı kadın 114'ü erkek idi. Tüm gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,183$ ).

Tüm hastaların ( $n=240$ ) yaşlarının median değeri 40 (18-79) bulundu ( $p<0,001$ ). İnaktif hepatit grubunda median yaş 40 (22-79), HBeAg pozitif hasta grubunda median yaş 24 (18-57), HBeAg negatif hepatit grubunda median yaş 43 (28-64), HBeAg pozitif tedavi alan hasta grubunda median yaş 37 (19-74), HBeAg negatif tedavi alan grupta median yaş 49 (22-68) olarak bulundu (Tablo-6). HBeAg pozitif grubun yaş değerleri diğer tüm

gruplarla karşılaştırıldığında daha genç popülasyona sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). İnaktif grubun alt grupları arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,902$ ).

**Tablo-6** : Gruplara göre hastaların yaş değerleri

Grup	Alt grup	Hasta sayısı (n)	Median (yıl)	Minimum (yıl)	Maksimum (yıl)
1	DNA negatif	21	42	22	79
	DNA<2000 iÜ/ml	49	40	24	79
	DNA>2000 iÜ/ml	31	37	26	66
		101	40	22	79
2		24	24	18	57
3		33	43	28	64
4	Entekavir	14	36	23	74
	Tenofovir	10	37	19	66
	Lamivudin	2	34	26	43
		26	37	19	74
5	Entekavir	16	48,5	34	68
	Tenofovir	18	51	32	61
	Lamivudin	22	50	21	67
		56	49	21	68
Genel		240	40	18	79

DNA: HBV-DNA

Gruplar arasında yaş, HBV-DNA, INR, AST, ALT, AFP, kantitatif HBsAg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo-7).

**Tablo-7: Ana 5 gruptaki hastaların demografik değerlendirilmesi.**

	Genel	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	p
<b>Cinsiyet n (K/E)</b>	126/114	61/40	13/11	13/20	14/12	25/31	0,183
<b>Yaş median (min-max)</b>	40 (18-79)	40 (22-79)	24 (18-57)	43 (28-64)	37 (19-74),	49 (22-68)	<0,001
<b>DNA İÜ/ml median (min-max)</b>	500 (0-735*10 <sup>6</sup> )	574 (0-27900)	84.950.000 (1060-735*10 <sup>6</sup> )	171,000 (1000-225*10 <sup>5</sup> )	10 (0-909*10 <sup>4</sup> )	0 (0-671000)	<0,001
<b>DNA log İÜ/ml median (min-max)</b>	2,69 (0-8,86)	2,75 (0-4,44)	7,92 (3,02-8,86)	5,23 (3-7,35)	1 (0-6,95)	0 (0-5,82)	<0,001
<b>ALT Ü/l median (min-max)</b>	24 6-283	20 8-202	42,5 18-100	74 14-283	27,5 11-117	20,5 6-82	<0,001
<b>AST Ü/l median (min-max)</b>	22 9-154	21 12-153	27 16-71	46 16-154	25,5 15-49	20 9-53	<0,001
<b>GGT Ü/l</b>	19 9-164	17 9-138	22,5 10-56	26 12-164	21,5 10-65	19 10-86	0,065
<b>LDH Ü/l</b>	170 87-359	165,5 87-359	171 142-203	167 125-241	193,5 178-209	173 114-262	0,722
<b>AFP ng/ml</b>	2,92 0,99-12,76	2,78 1,1-11,46	2,98 1,3-6,15	4,21 1,55-12,76	3,09 1,02-6,99	3,07 0,99-10,59	0,037
<b>Total billurubin mg/dl</b>	0,555 0,17-2,21	0,57 0,17-2,21	0,565 0,23-1,55	0,54 0,17-1,78	0,5 0,19-1,34	0,555 0,21-1,26	0,829
<b>Trombosit K/ml</b>	229000 59000-444000	233,000 65,000-444000	252000 113000-418000	223000 84400-376000	218000 145000-367000	217000 59000-312000	0,414
<b>Lökosit K/ml</b>	6950 2480-12300	6640 3350-12300	7360 4070-12200	6760 3380-10360	7290 5310-11010	7170 2480-11500	0,893
<b>Hemoglobi n g/dL</b>	13,9 7,5-17,6	13,4 9,89-16,5	14,1 10-16,6	14,3 11,1-16,7	14,2 11-17,1	14,1 7,5-17,6	0,068
<b>INR</b>	1,07 0,86-1,29	1,05 0,90-1,25	1,07 0,94-1,24	1,095 0,86-1,27	1,080 0,99-1,26	1,065 0,95-1,29	0,048
<b>Protrombin aktivitesi %</b>	91,8 60,5-120	92,0 70,0-117,4	92,6 60,5-113,6	90,8 66,2-120	93,3 75,9-109,9	90,8 64,2-114,6	0,438
<b>Kantitatif HBsAg İÜ/ml</b>	47720 0,77- >250.000	23.945 0,77 >250.000	>250.000 23690- >250.000	70195 4000- >250.000	115010 8340- >250.000	36222 75- >250.000	<0,001
<b>Kantitatif HBsAg log<sub>10</sub> İÜ/ml</b>	4,67 -0,11-5,39	4,37 -0,11-5,39	5,39 4,37-5,39	4,84 3,60-5,89	5,06 3,92-5,89	4,55 1,87-5,89	<0,001

Tüm hastaların kantitatif HBV-DNA median değeri 500 İÜ/ml ( $0-735 \times 10^6$  İÜ/ml) bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). İnaktif grubun median değeri 574 İÜ/ml ( $0-2790$  İÜ/ml) idi ve tüm gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük çıktı (sırası ile  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,008$ ,  $p < 0,001$ ). HBeAg pozitif hasta grubu HBV-DNA düzeyleri ile diğer tüm gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktı ( $p < 0,001$ ). HBeAg negatif hepatit grubunda median değer 171,000 İÜ/ml ( $10-2.250.000$  İÜ/ml) idi. HBeAg pozitif tedavi alan hasta grubunda median değer 10 İÜ/ml ( $0-9.090.000$  İÜ/ml) ve HBeAg negatif tedavi alan hasta grubunda median değer negatif ( $0-671.000$  İÜ/ml) idi. Tedavi alan gruplarda alt grupların HBV-DNA değerleri açısından istatistiksel bir fark bulunmadı. Alt grup ve grupların HBV-DNA median değer ve minimum maksimum değerleri Tablo-8'de verilmiştir.

**Tablo-8 :** Gruplardaki hastaların HBV-DNA değerleri.

Grup	Alt grup	Hasta sayısı	Median İÜ/ml	Minimum İÜ/ml	Maksimum İÜ/ml
1	DNA neg	21	10	0	27
	DNA<2000 İÜ/ml	49	365	50	4720
	DNA>2000 İÜ/ml	31	3040	2080	27.900
		101	574	0	27.900
2		24	84.950.000	1060	$7 \times 10^8$
3		33	171000	10	22.500.000
4	Entekavir	14	10	0	35800
	Tenofovir	10	5	0	1730
	Lamivudin	2	4.545.005	10	9.090.000
		26	10	0	9.090.000
5	Entekavir	16	0	0	6320
	Tenofovir	18	0	0	376
	Lamivudin	22	0	0	671,000
		56	0	0	671.000
Genel		240	500	0	$7 \times 10^8$

DNA: HBV-DNA



Tüm hastaların ALT median değeri 24 Ü/L (6-183 Ü/L) idi ve gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). İnaktif grubun ALT median değeri 20 Ü/L (8-202 Ü/L), HBeAg pozitif grup ALT median değeri; 42,5 Ü/L (18-100 Ü/L), HBeAg negatif hepatit gurubunun ALT median değeri 74 Ü/L (14-283 Ü/L) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p<0,001$ ). İnaktif grup ile tedavi alan HBeAg negatif tedavi grubu arasında ALT açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,796$ ). HBeAg pozitif grup ile HBeAg negatif hepatit gurubu arasında ALT açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,008$ ). HBeAg pozitif tedavi alan grubun ALT median değeri 27,5 Ü/L (11-117) idi ve HBeAg pozitif grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,140$ ). İnaktif grubun alt grupları birbiri ile karşılaştırıldığında ALT açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,016$ ). HBV-DNA>2000 İÜ/ml olan grubun ALT düzeyleri HBV-DNA negatif grup ( $p=0,011$ ) ve HBV-DNA<2000 İÜ/ml grup ( $p=0,027$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tedavi alan grupların alt gruplarında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo-9).

**Tablo-9:** Gruplardaki hastaların ALT değerleri.

Grup	Alt grup	Hasta sayısı (n)	Median U/L	Minimum U/L	Maksimum U/L
1	DNA negatif	21	16	9	202
	DNA<2000 İÜ/ml	49	20	8	48
	DNA>2000 İÜ/ml	31	24	11	47
		101	20	8	202
2		24	42,5	18	100
3		33	74	14	283
4	Entekavir	14	38,5	11	117
	Tenofovir	10	23	15	73
	Lamivudin	2	58	17	99
		26	27,5	11	117
5	Entekavir	16	20	6	57
	Tenofovir	18	20,5	9	58
	Lamivudin	22	21,5	9	82
		56	20,5	6	82
Genel		240	24	6	283

DNA: HBV-DNA

Tüm hastaların AST median değeri 24 Ü/L (6-183 Ü/L) idi ve gruplar arasında anlamlı bir fark mevcuttu ( $p<0,001$ ). İnaktif grubun AST median değeri 22 Ü/L (9-154 Ü/L) idi. İnaktif grubun AST değerleri ile HBeAg pozitif hasta grubu ( $p<0,001$ ), HBeAg negatif hepatit hasta grubu ( $p<0,001$ ), HBeAg pozitif tedavi alan hasta grubu ( $p=0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark var iken HBeAg negatif tedavi alan grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,796$ ). HBeAg pozitif grup ile HBeAg negatif hepatit grubu ( $p=0,004$ ) ve HBeAg negatif tedavi alan grup ( $p=0,002$ ) arasında AST açısından istatistiksel olarak anlamlı fark var iken HBeAg pozitif tedavi alan grupla arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,683$ ). İnaktif grup ve tedavi alan grubun alt gruplarında AST düzeyi açısından istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo-10).

**Tablo-10** : Gruplardaki hastaların AST değerleri.

Grup	Alt grup	Hasta sayısı (n)	Median Ü/L	Minimum Ü/L	Maksimum Ü/L
1	DNA negatif	21	18	12	153
	DNA<2000 İÜ/ml	49	20	12	30
	DNA>2000 İÜ/ml	31	21	13	32
		101	21	12	153
2		24	27	16	71
3		33	46	16	154
4	Entekavir	14	26	15	49
	Tenofovir	10	25,5	15	42
	Lamivudin	2	27,5	19	36
		26	25,5	15	49
5	Entekavir	16	22	9	38
	Tenofovir	18	20,0	12,0	31,0
	Lamivudin	22	21,5	11,01	53,0
		56	20	9	53
Genel		240	22	9	154

DNA: HBV-DNA

Tüm hastaların AFP median değeri 2,92 ng/ml (0,99-12,7 ng/ml) idi ( $p=0,037$ ). HBeAg negatif hepatit grubun AFP değerleri; inaktif gruptan ( $p=0,002$ ), HBeAg pozitif gruptan ( $p=0,33$ ) ve HBeAg negatif tedavi alan gruptan ( $p=0,013$ ) istatistiksel olarak anlamlı farkı mevcuttu. Diğer grupların birbirleri arasında anlamlı fark bulunmadı. İnaktif grubun ve tedavi alan grupların alt gruplarında AFP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo-11).

**Tablo-11:** Gruplardaki hastaların AFP değerleri.

Grup	Alt grup	Hasta sayısı	Median ng/ml	Minimum ng/ml	Maksimum ng/ml
1	DNA negatif	21	2,83	1,23	11,46
	DNA<2000 iÜ/ml	49	2,77	1,27	9,46
	DNA>2000 iÜ/ml	31	24	11	47
		101	2,78	1,1	11,46
2		24	2,98	1,3	6,15
3		33	4,21	1,55	12,76
4	Entekavir	14	2,52	1,02	6,29
	Tenofovir	10	3,65	2,24	6,99
	Lamivudin	2	2,49	2,37	2,61
		26	3,09	1,02	6,99
5	Entekavir	16	2,86	0,99	4,78
	Tenofovir	18	4,12	1,84	5,0
	Lamivudin	22	2,66	1,15	10,59
		56	3,07	0,99	10,59
Genel		240	2,92	0,99	12,7

DNA: HBV-DNA

Tüm hastaların INR median değeri 1,07 (0,86-1,29) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p=0,048$ ). İnaktif hepatit grubu ile HBeAg negatif hepatit grubu arasında INR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,009$ ) fark bulunurken, diğer gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo-12).

**Tablo-12:** Gruplardaki hastaların INR değerleri.

Grup	Alt grup	Hasta sayısı	Median	Minimum	Maksimum
1	DNA negatif	21	1,055	0,94	1,22
	DNA<2000 iÜ/ml	49	1,060	0,90	1,25
	DNA>2000 iÜ/ml	31	1,020	0,94	1,24
		101	1,05	0,90	1,25
2		24	1,07	0,94	1,24
3		33	1,095	0,86	1,27
4	Entekavir	14	1,070	1,00	1,15
	Tenofovir	10	1,095	0,99	1,15
	Lamivudin	2	1,21	1,16	1,26
		26	1,080	0,99	1,26
5	Entekavir	16	1,10	0,95	1,18
	Tenofovir	18	1,055	1,00	1,13
	Lamivudin	22	1,06	0,97	1,29
		56	1,0650	0,95	1,29
Genel		240	1,070	0,86	1,29

DNA: HBV-DNA

## 2. Kantitatif HBsAg seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Serum HBsAg düzeyleri HBV enfeksiyonunun farklı aşamaları ve tedavi alan gruplar arasında önemli farklılıklar gösterdi ( $p<0.001$ , Tablo 7). İnaktif grup; HBeAg pozitif grup, HBeAg negatif hepatit grubu, HBeAg pozitif tedavi alan ve HBeAg negatif tedavi alan grup ile kendi arasında karşılaştırıldığında sırası ile  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0,149$  olarak bulundu. HBeAg pozitif grup ile HBeAg negatif hepatit grubu, HBeAg pozitif tedavi alan ve HBeAg negatif tedavi alan grup ile kendi arasında karşılaştırıldığında sırası ile  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  olarak anlamlı bulundu. HBeAg negatif hepatit grubu ile HBeAg pozitif tedavi alan ve HBeAg negatif tedavi alan grup ile

kendi arasında karşılaştırıldığında sırası ile  $p=0,251$  ve  $p=0,010$  olarak bulundu.

HBsAg özellikle HBeAg pozitif olan genç hasta grubunda yüksek (median: 250.000 İÜ/ml) bulundu. İnaktif grupta yaklaşık 10 kat düşük (median: 23.945 İÜ/ml) bulundu. HBeAg negatif hepatitli grupta median: 70.195 İÜ/ml, tedavi alan; HBeAg pozitif grupta median: 115,010 İÜ/ml, HBeAg negatif grupta median: 36.220 İÜ/ml olarak bulundu (Tablo-13).

**Tablo-13:** Gruplardaki hastaların kantitatif HBsAg değerleri.

Grup	Alt grup	Hasta sayısı	Median İÜ/ml	Minimum İÜ/ml	Maksimum İÜ/ml
1	DNA neg	21	8910	0,77	90.345
	DNA<2000 İÜ/ml	49	22.657	23.690	>250.000
	DNA>2000 İÜ/ml	31	57.540	4000	>250.000
		101	23.945	0,77	>250.000
2		24	>250.000	23.690	>250.000
3		33	70.195	4000	>250.000
4	Entekavir	14	137.330	8340	>250.000
	Tenofovir	10	88.380	22300	>250.000
	Lamivudin	2	132.455	53720	211.190
		26	115.010	8340	>250.000
5	Entekavir	16	54545	2470	>250.000
	Tenofovir	18	29530	110	241810
	Lamivudin	22	36222	75	>250.000
		56	36.222	75	>250.000
Genel		240	47720	0,77	>250.000

DNA: HBV-DNA

Serum HBsAg düzeyleri için inaktif grubun kendi 3 alt grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.001$ ). HBV-DNA negatif grup ile HBV-DNA <2000 İÜ/ml ve HBV-DNA >2000 İÜ/ml olan grup kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (sırası ile  $p=0.037$ ,  $p<0.001$ ). HBV-DNA <2000 İÜ/ml ve HBV-DNA >2000

İÜ/ml olan grup kendi aralarında ilişki yine istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,010).

Serum HBsAg düzeyleri için HBeAg pozitif tedavi alan grubunun entekavir, tenofovir ve lamivudin alan 3 alt gruptan lamivudin kullanan hasta sayısı 2 olması nedeni ile değerlendirme dışı bırakılarak entekavir ve tenofovir tedavileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,666). Serum HBsAg düzeyleri için HbeAg negatif tedavi alan grubunun entekavir tenofovir ve lamivudin alan 3 alt grubu birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı (p=0,397).

**Tablo-14:** Kantitatif HBsAg ile gruplar arasındaki klinik ve laboratuvar ilişkisi.

HBsAg	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5		Genel	
	r	p	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p
Yaş (Yıl)	-0,324	0,001	0,043	0,840	0,227	0,236	-0,381	0,055	-0,069	0,616	-0,309	<0,001
AST Ü/L	-0,026	0,793	-0,065	0,764	-0,219	0,222	-0,349	0,080	0,174	0,201	0,049	0,453
ALT Ü/L	-0,004	0,972	-0,161	0,451	-0,299	0,091	-0,430	0,028	0,382	0,004	0,083	0,200
AFP ng/ml	-0,117	0,272	-0,372	0,173	0,198	0,321	0,057	0,812	0,173	0,244	0,031	0,668
LDH Ü/L	-0,121	0,574	-0,026	0,947	-0,518	0,103	-1,0	-	-0,122	0,618	-0,146	0,246
GGT Ü/L	-0,090	0,492	-0,311	0,324	-0,127	0,585	-0,455	0,102	0,161	0,388	0,041	0,629
T bil mg/dl	-0,115	0,340	-0,249	0,391	-0,254	0,242	0,491	0,105	0,180	0,279	0,012	0,879
DNA İÜ/ml	0,042	0,678	0,279	0,187	-0,137	0,446	-0,170	0,407	0,014	0,920	0,370	<0,001

t bil: total bilirubin

### **3. Kantitatif HBsAg Seviyelerinin HBV-DNA ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon**

Tüm hastaların (n:240 ) HBV-DNA median değeri 500 IU/ ml ( $0-735 \times 10^6$ ) olarak bulundu ( $p < 0,001$ ). Tüm hastalarda kantitatif HBsAg ile HBV-DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ( $p < 0,001$ ). Grupların kendi içinde kantitatif HBsAg ile HBV-DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tüm hastaların ALT ve AST düzeyi ile kantitatif HBsAg düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p: 0,200$ ;  $p: 0,453$ ).

Yaş küçüldükçe kantitatif HBsAg düzeyleri yüksek tespit edildi ve bu negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Kantitatif HBsAg ile yaş, biyokimyasal parametreler ve HBV-DNA arasındaki ilişki Tablo 14'te gösterilmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatit B yüzey antijeninin 1965 yılında Blumberg tarafından keşfinden bu yana, HBV tanısında ayırt edici özelliği ile kullanılmaktadır (140). 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 (136,137). İlk kantitatif testler gelişmiş kemilüminesans yöntemi kullanılarak bundan yaklaşık 20 yıl önce yapılmıştır (141). Bu testlerin en büyük dezavantajı standardizasyon eksikliği idi. Yeni geliştirilen kantitatif HBsAg testleri; tekrarlanabilirlik, otomatik ölçme, görece düşük maliyet ve standardizasyon (İÜ/ml) gibi ön koşulları yerine getirmektedir (141-143).

Tedaviye yanıt için bir belirleyici olarak HBsAg nin ölçülmesi kullanışlı olmasına rağmen, klinik önemi tamamen aydınlatılamamıştır. Önceki raporlar, HBsAg'nin intrahepatik HBV-DNA'nın ve/veya viral RNA transkripsiyonu için hücre içinde bir şablon görevi yapan cccDNA'nın içeriğini yansıtabileceğini ileri sürmüşlerdir (133-135). Bununla birlikte, aynı HBsAg ölçümü tekniği kullanılarak yapılan diğer çalışmalar, HBeAg (-) hepatit B de, HBsAg düzeyleri ile cccDNA veya intrahepatik HBV-DNA arasındaki ilişkiyi doğrulamamıştır (144,145).

Jaroszewicz ve ark.'nın (146) Avrupa'daki tedavi almayan kronik hepatit B'nin çeşitli klinik dönemindeki hastaları incelediği çalışmasında HBeAg pozitif olan immün kliren ve immün toleran hasta grubunun belirgin olarak genç hastalardan oluştuğu gösterilmiştir. Benzer bir durum da Jung YK. ve ark.'nın (147) yaptığı çalışmada saptanmıştır (28 HBeAg pozitif tedavi alan hasta incelenmiş ve yaş ortalaması  $37\pm 10$  yıl). Çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark mevcuttu ve HBeAg pozitif hasta grubunda ve HBeAg pozitif tedavi alan hasta grupları literatürle uyumlu olarak genç hastalardan oluşmakta idi. Togo ve ark'larının (148) yaptığı



çalışmada ise 424 hepatit B'li hasta değerlendirilmiş ve HBsAg ile yaş arasında çalışmamızda olduğu gibi ters bir orantı gösterilmiştir.

Jaroszewicz ve ark. (146) hepatit B'li tüm grupları karşılaştırdıkları çalışmalarında HBsAg düzeyleri arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. HBsAg düzeyleri median olarak; immün toleran fazda 90.881 İÜ/ml, immün kliren fazda 23.371 İÜ/ml ,inaktif fazda 1230 İÜ/ml, ve HBeAg negatif hepatit grubunda 7545 İÜ/ml olarak bildirilmiştir. HBeAg (-) hepatit B genellikle daha düşük intrahepatik cccDNA seviyeleri ile ilişkilidir. Bu yüzden HBeAg(-) hastalarda HBeAg(+) hastalara göre HBsAg düzeylerinin anlamlı biçimde düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Bizim çalışmamızda HBsAg özellikle HBeAg pozitif olan genç hasta grubunda yüksek (median 250.000 IU/ml) buna karşın inaktif grupta yaklaşık 10 kat daha düşük (median: 23945) bulundu. HBsAg düzeyleri median olarak; HBeAg negatif hepatitli grupta 70.195 IU/ml, tedavi alan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif grupta sırasıyla 115,010 IU/ml, ve 36.220 IU/ml olarak ölçüldü.

HBsAg düzeyleri en düşük inaktif fazdaki HBeAg(-) hastalarda gözlemlendi, bu bize HBV enfeksiyonunun immün kontrolünün olduğunu gösterebilir. Bununla birlikte inaktif gruptaki olguların HBV-DNA düzeyleri ölçülemeyecek kadar az ancak kantitatif HBsAg düzeyleri oldukça yüksek olan olguların olması; HBV enfeksiyonundaki replikasyonun immün kontrolü HBsAg üretimini bozmadığını düşündürmektedir. Bu durum HBV'nin konak genomuna integrasyonu ile açıklanabilir.

Jaroszewicz ve ark.'nın (146) çalışmasında HBV-DNA düzeyleri ile serum kantitatif HBsAg düzeylerinin korele olduğu bildirilmiş fakat fazlar kendi içinde değerlendirildiğinde korelasyon gösterilememiştir. Genotip D olan tüm hastalarda genel olarak HBV-DNA ile korelasyon saptanmıştır. Ancak fazlar içinde immün kliren, inaktif ve HBeAg negatif hepatit fazında bu pozitif korelasyon bulunurken; immün toleran fazda bu korelasyon saptanmamıştır. Genotip A olan tüm hastalarda ve alt fazlarında istatistiksel anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Lee ve ark.'nın (149) yaptığı çalışmada 565 hastada HBV-DNA ile HBsAg değerleri karşılaştırılmış ve hepatit B'nin tüm

linik evreleri arasında korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada serum kantitatif HBsAg'nin dilüsyonsuz >250 İÜ/ml çıkan hastaların incelendiği çalışmada HBV-DNA ile HBsAg arasında; hepatit B'nin tüm evrelerinde ve hepatoselüler kanserli hastalarda anlamlı bir ilişki saptanırken sirozlu hasta grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Togo ve ark.'larının (148) yaptığı çalışmada ise 424 hepatit B'li hasta değerlendirilmiş HBsAg ile HBV-DNA arasında çalışmamızda olduğu gibi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ( $p<0,001$ ). Yine benzer şekilde Kim YJ ve ark.'larının (150) 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.'nın (151) İran'da yaptığı çalışmada 85'nin HBeAg negatif olduğu 97 kronik hepatit B hastası değerlendirilmiş ve özellikle HBeAg negatif HBV-DNA düşük hasta grubunda kantitatif HBsAg düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada HBeAg negatif genotip D grubu hastalarda HBV-DNA ile HBsAg arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda HBsAg düzeyleri, HBeAg pozitif olgularda HBeAg negatif olgularla kıyaslandığında daha yüksekti ve HBsAg HBV-DNA ile tüm çalışma hastalarında koreleydi. Ancak HBV enfeksiyonunun farklı aşamaları ayrı ayrı analiz edilirken, HBsAg ve HBV DNA'nın korelasyonu zayıf idi. Bu zayıf korelasyon persistan HBV enfeksiyonu sırasında HBV replikasyonu ve HBsAg üretimi arasında bir kopukluk olduğunu yansıtabilir. Bu farklılıklar HBsAg'nin üretimi için potansiyel olarak ayrı bir şablon sağlayan HBV'nin konak genomuna integrasyonu veya sitoplazmik viral kapsidlerin stabilitesinde bozulmaya neden olan viral replikasyon yollarının sitokin bağımlı modifikasyonu gibi nedenlere bağlı olabilir (146).

Nükleot(z)id analoglarının kullanıldığı uzun süreli tedavi ile, HBV-DNA supresyonu sağlanan olgularda HBsAg kaybını tahmin etmede ve tedaviye yanıtları monitorize etmede değerli olabilir (152,153).

Lee ve ark.'nın (149) yaptığı çalışmada HBeAg pozitif ve negatif tedavi alan hasta gruplarında kantitatif HBsAg ve HBV-DNA arasında ilişki

bulunmamıştır. Jung YK. ve ark.'nın (147) yaptığı çalışmada HBeAg (+) en az 1 yıl entekavir tedavisi alan 28 olgu ortalama 21 ay takip edilmiştir. Serum kantitatif HBsAg tedavi öncesi  $4,0 \log_{10}$  İÜ/ml, 6. ayda  $3,7 \log_{10}$  İÜ/ml, 12. ayda  $3,6 \log_{10}$  İÜ/ml ölçülmüş ( $p < 0,001$ ) ve HBV-DNA ile kantitatif HBsAg düşüşünün ilişkili olduğu gösterilmiştir ( $p = 0,044$ ).

Rijkborst V. ve ark.'nın (154) çalışmasında 107 HBeAg negatif interferon tedavisi alan hastalarda serum kantitatif HBsAg değerleri ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi yapılmış ve hastaların tedavilerinin 4, 8, 12, 24, 36 ve 48. haftalarında, tedaviden sonra ise 60 ve 72. haftalarda serum kantitatif HBsAg düzeyleri ölçülmüştür. Tedavinin ilk 8 haftasında tedaviye yanıtı olan ve olmayan grupta benzer sonuçlar çıkarken; sekizinci haftadan sonra her iki hasta grubunda da HBV-DNA düşüşü olmasına rağmen tedaviye yanıtı olan grupta serum kantitatif HBsAg düzeylerinde belirgin düşüş varken yanıtı olmayan grupta HBsAg düzeyinin hala yüksek olduğu ifade edilmiştir.

Sonneveld M.J. ve ark. (155) 221 HBeAg pozitif interferon tedavisi alan olgularda tedavi başarısı kantitatif HBsAg düzeylerine göre değerlendirilmiş ve 12. haftadaki değerlerin tedavinin sonucunun progresyonu açısından anlamlı bir önemi olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde; Peng YH. ve ark.'nın (156) çalışmasında interferon tedavisi alan HBeAg negatif 90 KHB'li hasta değerlendirilmiş; genotip B ve C olan hastalar için 12. hafta HBsAg düzeyinin tedavinin seyri açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.

Brunetto ve ark. (157) pegile interferon alfa-2a (PEG-IFN) kullandıkları HBeAg(-) KHB'li 386 olguda, tedavi sırasında HBsAg'de  $> 1 \log_{10}$  IU/ml'lik bir azalma ve tedavi sonunda  $10 \text{ IU/ml}$ 'nin altındaki değerler, tedaviden 3 yıl sonraya kadar devam eden HBsAg klirensi ile ilişkili bulunmuştur.

Moucarri ve ark. (158) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, HBeAg (-) KHB'de PEG-IFN tedavisi sırasında ,HBsAg'nin azalmasının dinamikleri analiz edilmiş ve tedavinin 12. haftasında HBsAg düzeylerinde  $0,5 \log_{10}$  IU/ml ve 24. Haftasında  $1 \log_{10}$  IU/ml'lik bir azalma, tedaviden 24

hafta sonraki HBV-DNA negatifliği %89 ve%92 lik pozitif prediktif değerleri ile ilişkili bulunmuştur. HBeAg (+) hastalar için yapılan bir çalışmada, 12 haftalık tedaviden sonra logaritmik bir azalmadan ziyade, HBsAg düzeyinin 1500 IU/ml altında olmasının tedavi yanıtı için iyi bir prediktif değer olduğunu ileri sürmüştür (159). PEG-IFN ile 12 haftalık tedaviden sonra 1500IU/ml altında bir değer elde edilen hastalara bakıldığında, olguların yarısında HBeAg serokonversiyonu gözlemlendiğini ; buna karşın 12 haftadan sonra 20.000 IU/ml üzerinde HBsAg düzeyleri olan hastalarda bu oranın sadece% 16 olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda IFN tedavili yeterince hasta bulunamadığından çalışma dışı bırakıldı. Antiviral tedavi alan grupların (HBeAg pozitif ve negatif) kantitatif HBsAg testi tedavilerinin herhangi bir döneminde çalışıldı. Yapılan istatistiksel çalışmalarda tedaviler arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavi süreleri de içine katıldığında yine anlamlı bir fark saptanmadı.

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 (133).

Jaroszewicz ve ark.'nın (146) yaptığı çalışmada 240 hastadan 142 olgunun genotiplendirmesi yapılmış ve 85 olguda genotip D, 36 olguda genotip A saptanmıştır. İmmün kliren faz genotip D'li olgularda kantitatif HBsAg düzeyi genotip A'lı hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (4.46 vs. 4.3 log<sub>10</sub> IU/ml, p=0.18). "e" negatif hepatitli hastalarda da genotipler arası fark olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda genotiplendirme yapılmamıştır. Ancak bu güne kadar ülkemizden yapılan çalışmalarda olguların %100'e yakını genotip D olduğu bildirildiğinden çalışmamızda olguların büyük bir bölümünün genotip D olduğu düşünülmektedir (39-41,66).

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 negatif düşük replikatif fazındaki hasta profilinin dalgalanma olasılığının olmasıdır. Bu da HBsAg'nin eşik değerlerinin standardizasyonu için uzun süreli izlemin yapılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterebilir. HBV seyrinde oluşan cccDNA gibi intrahepatik virolojik profiller burada çalışılmadı. Bu yüzden, HBV enfeksiyonunun farklı safhalarında viryon üretimi üzerinde kesin sonuçlar bu çalışmanın elde edilen verilerle çizilemez.

Sonuç olarak; HBV enfeksiyonunun farklı aşamalarında total serum HBsAg'nin önemli değişiklikler göstermesi; HBV enfeksiyonlarının tanımlanmasında kantitatif HBsAg ile HBV-DNA kombinasyonunun yeni bir tanısal araç olabileceğini düşündürmektedir. Kantitatif HBsAg ve HBV-DNA kombinasyonunun tanıda kullanılması hepatit B'li hastalarda klinik seyir sırasında tanımlayıcı ve tamamlayıcı olabileceği düşünülebilir. Özellikle normal transaminaz düzeyleri ve negatif HBV-DNA'sı olan HBeAg (-) KHB hastasında yüksek HBsAg; düzeyi inaktif taşıyıcı şeklinde yanlış sınıflandırılmasını önleyen bir tetkik olabilir. Yine IFN tedavisi alıp HBV-DNA negatif olan hastalar için antiviral tedaviyi başlama kararında destekleyici bir tanı olabileceği düşünülebilir. Kantitatif HBsAg'nin bu gelecek vaad eden özelliklerinin kanıtlanabilmesi için olguların uzun süre takip edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997;337:1733-45.
2. Birengel S, Tekeli E: Kronik hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. İçinde: Köksal İ, Leblecioğlu H (editörler) . Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Viral Hepatit Savaşım Derneği , Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007;11-23.
3. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. İçinde: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2007;96-106.
4. Mahoney F.J. Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Clin Microb Rev 1999;12: 351-66.
5. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microb and Mol Bio Rev. 2000;64: 51-68.
6. Kıyan M. Hepatit B virusu. İçinde: Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;86-118.
7. Lurman A. Eine icterus Epidemic. Berlin Klinische Wochenschrift. 1885;22:20-23.
8. Findlay G, MacCallum F. Note on acute hepatitis and yellow fever immunization. Trans Soc Trop Med Hyg 1937;31: 297.
9. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. İçinde: Yücel A, Tabak F. Günümüzde virüs hepatitleri. 2.Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği. 1998; 21-30.
10. Özacar T. Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:1882-1901.
11. Robinson W, Marion P, Feitelson M et al. The Hepadnavirus Group: Hepatitis B and Related Viruses. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1982.
12. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. Biochem Biophys Acta 2003;1614:89-96.
13. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus, in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practise of infectious disease, 6th ed Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:1864-1890
14. Landers TA, Greenberg HB, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. J Virol 1977;23:368-76.
15. Schildgen V, Lüsebrink J, Schildgen O. HBV: Virology. In: Mauss SA, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology: A Clinical Textbook. 1st edition. Germany: Flying Publisher, 2009; 55-74.
16. Bernard N.F., David M.K. Fundamental Virology 2nd edition. Chapter 38: Hepadnaviridae, 1990:989-1024.
17. Maddrey W.C. Hepatitis B: An Important Public Health Issue. J Med Virol 2000;61: 362-6.

18. Richman D.D, Whitley R.J. Hayden G.F. Clinical Virology Section II. Part 29. Hepatitis B virus. 1997:633-82.
19. Thomas HC, Karayiannis P. Hepatitis B Virus: General Features. In: Mary BWJ, Regenmortel
20. MHV. Encyclopedia of Virology. 3rd edition. Strasbourg, France: Elsevier B.V, 2008; 350-60.
21. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In:Specter S. Viral hepatitis – diagnosis, therapy, and prevention. New Jersey: Humana pres;1999:35.
22. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In:Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Fields virology. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1996: 2703-37
23. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Fields virology. 3rd edition. Philadelphia:Lippincott-Raven Publisher; 1990:2171-2238.
24. Bhatti F.A, Ullah Z, Salamat N, Ayub M, Ghani E. Anti-hepatitis B core antigen testing, viral markers, and occult hepatitis B virus infection in Pakistani blood donors: implications for transfusion practice. Transfusion 2007;47:74-9.
25. Butel JS. Hepatitis Viruses. In: Brooks F, Butel JS, Carroll KC, Morse SA (eds). Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. 24th edition. USA/ McGraw-Hill Education;2007: 466-81
26. Ngui S.L, Hallet R, Teo C.G. Natural and Iatrogenic Variation in Hepatitis B Virus. Rev Mol Virol 1999;9:183-209.
27. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M, Kann M, Hepatitis B Virus Replication. In: Lai CL, Locarnini S (eds). Hepatitis B Virus. 2nd edition. London: International Medical Press; 2002:43-53.
28. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Managment. 9 th edition. New York: W.B.Saunders Company; 1998:1123-55.
29. Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. Hepatology 2006;44:1117-21.
30. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. Virus Res 2004;106:199-209.
31. Kann M. Structural and molecular virology. In: Lai CL, Locarnini S (eds). Hepatitis B virus. 2nd edition London: International medical pres;2002:9-22.
32. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. World J Gastroenterol 2007;13:14-22.
33. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of the hepatitis B virus. J Viral Hepat 2006;13:427-34.
34. Kidd-Ljunggren K. Variability in hepatitis B virus DNA: phylogenetic, epidemiological and clinical implications. Scand J Infect Dis 1996;28:111-6.

35. Stephan S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2007;13:14-21.
36. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD et al. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1998;36:648-51.
37. Mbayed VA, Lopez JL, Telenta FS et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes in two different pediatric populations from Argentina. *J Clin Microbiol* 1998;36:3362-5.
38. Tong CYW. Genetic variations of hepatitis B virus. *Current opinion in infectious diseases* 2000;13:481-7.
39. Gerlich WH, Kann M. Structure and Molecular Virology. In: Thomas H, Lemon S, Zuckerman A. *Viral Hepatitis*. 3rd edition. Churchill Livingstone: Blackwell Publishing, 2005; 149-79.
40. Şentürker Gültaş N, Abacıoğlu YH. S-gene sequences and genotype-related restriction sites in hepatitis B virus carriers in Turkey. *Infection* 2004;32:344-9.
41. Leblebicioğlu H, Eroğlu C. Members of the hepatitis study group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:537-41.
42. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004;149:2115-29.
43. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat* 1999;6:299-304.
44. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:544-9.
45. Fattovich G, Brollo L, Alberti A et al. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology* 1988;8:1651-4.
46. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;2:588-91.
47. Hawkins AE, Gilson RJ, Bickerton EA, Tedder RS, Weller IV. Conservation of precore and core sequences of hepatitis B virus in chronic viral carriers. *J Med Virol* 1994;43:5-12.
48. Gunther S, Sommer G, Von Breunig F et al. Amplification of full-length hepatitis B virus genomes from samples from patients with low levels of viremia: frequency and functional consequences of PCR-introduced mutations. *J Clin Microbiol* 1998;36:531-8.
49. Tong SP, Li JS, Vitvitski L, Kay A, Trepo C. Evidence for a base-paired region of hepatitis B virus pregenome encapsidation signal which influences the patterns of precore mutations abolishing HBe protein expression. *J Virol* 1993;67:5651-5.
50. Kıyan M: Hepatit B virusu. Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit* 2003. *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını* 1. Baskı, Ankara 2003;86-118.
51. Tekeli A: Hepatit B virusunda mutasyon ve önemi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit* 2005. *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını* 1. Baskı, İstanbul 2005;160-8.



52. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses. In: Murray PR (ed) Manual of clinical microbiology 8th edition Washington, D.C.:ASM press,2003:1464-79.
53. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-92.
54. Missale G, Boni C, Ferrari C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol 2003;39:36-42.
55. Huang C-F, Lin S-S, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. Cell Mol Immunol 2006;3:97-106.
56. Locarnini S, Lee JY. Hepatitis B virus: pathogenesis, viral intermediates and viral replication. Clin Liver Dis 2004;8:301-20.
57. Guidotti LG, Rochford R, Chung J et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999;284:825-9.
58. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. Virology 2000;273:221-7.
59. Jung MG, Pape GR: Immunology of the hepatitis b infection . The Lancet 2002;2:43-50.
60. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005;34:1-3.
61. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virusu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. İçinde, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Yazarlar). Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul. 2007;108-117.
62. Awaidy S, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H et al. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Oman, Qatar and the United Arab Emirates. J Infect 2006;52:202-6.
63. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Yazarlar). Viral Hepatit 2003;121-8.
64. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003;39:64-9.
65. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale'de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. Viral Hepatit Derg 2003;8:160-65.
66. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virusü (HBV) Genotip Dağılımı. Viral Hepatit Derg 2002; 1:451-4.
67. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-2012-home.htm> (14.05.2012)
68. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Yılmaz G, Palandüz S, Badur S. A Study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. Med Princ Pract 2003;12:184-8.
69. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul, 10-55
70. Kılıçturgay K. Türkiye'de viral hepatitler. Genel Durum. Viral Hepatit 92. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul, 1-15.
71. Değertekin H. Türkiye'de HBV Epidemiyoloji ve Bulaşım Yolları. İçinde, Çakaloğlu Y, Ökten A (Yazarlar). Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri, İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık, 2003; 99-109.

72. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1976-80.
73. Şencan İ, Şahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z. Yeni Kurulan Bir Tıp Fakültesi Hastanesinde Sağlık Çalışanlarının Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:47-50.
74. Birengel S. Akut Viral Hepatit B'li Olguların klinik ve muhtemel bulaş yolları açısından değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8:148-51.
75. Kurt H: Hepatit B virus enfeksiyonu. Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit* 2003. *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını* 1. Baskı, Ankara 2003;129-34.
76. Prof. Dr. Münir BÜKE. Enfeksiyon Hastalıklarının Hasta Örnekleri ile Tanımı. 1. Baskı. İzmir: Güven Kitabevi;2006
77. Nair S, Perrillo RP. Hepatitis B and D. In Zakım D, Boyer TD (eds). *A Textbook of Liver Disease*. USA:Elsevier Science, 2003; 2:959-1016.
78. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K: The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations? *Gastroenterology*. 2007;133:1031-5.
79. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2007;58:79-90
80. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:3-25.
81. Chwla Y. Hepatitis B virus:inactive carriers. *Virol J* 2005;28:82.
82. Lok ASF, McMahon BJ. American Association Study Liver Disease Practice Guidelines. *Chronic Hepatitis B* 2007;507-39.
83. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Yazarlar) *Viral Hepatit* 2005, Ankara, *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2005;76-82.
84. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği. Kronik B Hepatiti Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu 2007;1-33.
85. Özdemir S. Hepatit B ve D. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri (Sempozyum Dizisi No:38). İstanbul, Mart 2004: 143-9.
86. Keeffe EB, Ayoub WS. Current Treatment of Chronic Hepatitis B. In: Shetty K, Wu GY. *Clinical Gastroenterology: Chronic Viral Hepatitis*. 2nd edition. New Jersey: Humana Press, 2009:243-57.
87. Heatcote EJ, Marcelin P, Buti M, Gane E et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*, 2008;359:2442-55.
88. Yenice N, Mehtap Ö, Arıcan N, Gökden Y. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:31-5.
89. Özdemir FT, Tözün N, Eren F. Kronik HBV Enfeksiyonu. In: Nurdan T, Simsek H, Özkan H, Simsek İ, Gören A. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. 1.Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2007:395-412.
90. Sherman M, Shafman S, Burak K et al. Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines. *Can J Gastroenterol*, 2007;21:5-24.

91. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD). Hepatit infeksiyonunda tanı ve tedavi. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı. Antalya, 2007:5-14.
92. Bader TF. Treatment of Hepatitis B. 1st edition. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006.
93. Sablon E, Yuen MF, Hui CK, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-91.
94. Dienstag J, Lai CL, Schiff E, Leung NW, Atkins M ve ark. Prevalence and Clinical Correlates of YMDD Variants during Lamivudine Therapy for Patients with Chronic Hepatitis B. *Clinical Infectious Diseases*, 2003;36:687-96.
95. Liang JT, Ghany M. Drug targets and molecular mechanism of drug resistance in choronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;132:1574-85.
96. Lok ASF, Osborn MK. Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1030-4.
97. Ferir G, Kaptein S, Neyts J, Clercq ED. Antiviral treatment of choronic hepatitis B virus infection: the past, the present and the future. *Rev Med Virol* 2008;18:19-34.
98. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, FleischerR, Lok ASF. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
99. Perrillo R. Hepatitis B and D. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2010; 1287-307.
100. Zöllner B, Bömmel F, Sarrazin C et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-25.
101. Wünsche T, Bömmel F, Mauss S et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-5.
102. Yalçın K, Değertekin H, Alp M. N. , Tekeş S, Yıldız F, Kılınç N, Budak T.Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B'li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBeDurumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yaşla Korelasyonu. *T Klin J Gastroenterohepatoloji* 2003; 14:155-60.
103. Özsan M. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. İçinde, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Yazarlar). *Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını İstanbul:2007;124-34.*
104. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatology* 2006;44:71-6.
105. Günşar F. Karaciğer Enzim Profilineki Değişikliklerde Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*, 2003;192-203.
106. Lindsay KL, Hoofnagle JH. Kronik Hepatitler. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd edition. Çeviri:Kocakaya O, Avşar E. 22. Baskı Cilt 1 Öncü Basımevi, Güneş Kitabevi. 2006;917-24.
107. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha- 2a, lamivudine and the two combined for HBeAg –negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.

108. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-94.
109. 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;34:1021-6.
110. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A. Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Res* 2002;30:1292-305.
111. Sayiner A. Tanı ve Tedavide Kullanılan Testler ve Standardizasyon (HBV DNA). İçinde, Çakaloğlu Y, Ökten A (Yazarlar). *Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri*, İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık, 2003; 43-55.
112. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and 'healthy' HBsAg asymptomatic carrier state. *Hepatology* 1987;7:758-63.
113. Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997; 99:1472-7.
114. Nayersina RP, Fowler P, Guilhot S et al. HLA-A2 restricted cytotoxic T lymphocyte responses to multiple hepatitis B surface antigen epitopes during hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1993;150:4659-71.
115. DiBisceglie AM, Hoofnagle JH. Chronic viral hepatitis. In: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology: a textbook of liver disease*. 3rd edition. W. B. Saunders Co;1996:1299-329.
116. Mani H, Kleiner DE. Liver Biopsy Findings in Chronic Hepatitis B, *Hepatology* 2009;49:61-71.
117. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
118. Çevikbaş U, Güllüoğlu M. G. Kronik B Hepatitinin Morfolojik Özellikleri. İçinde, Çakaloğlu Y, Ökten A (Yazarlar). *Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri*, İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık, 2003; 91-7.
119. Ferrell LD, Theise ND, Scheuer PJ. Acute and chronic viral hepatitis In MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP eds. *Pathology of the Liver*, Elsevier Science Limited, 2002; 313-62.
120. Desmet VJ. Liver tissue examination. *J Hepatology* 2003;39:43-49.
121. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-47.
122. Lau JY, Xie X, Lai MM, Wu PC. Apoptosis and viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1998;18:169-76.
123. Bianchi L, Gudat F. Chronic Hepatitis. In: Mac Sween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Portmann B, Burt AD (eds). *Pathology of the Liver*; 3rd edition: Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994;349-95.
124. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.

125. Crawford J. M. Karaciğer ve Safra Kanalları. In Kumar V, Cotran R. S. , Robbins S. L. (eds). Basic Pathology. Çeviri:Çevikbaş U. Temel Patoloji. 6. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. ,2000;517-55.
126. Chu CM, Liaw YF. Immunohistological study of intrahepatic expression of hepatitis B core and e antigens in chronic type B hepatitis. *J Clin Pathol* 1992;45:791-5.
127. Trevisan A, Gudat F, Busachi C, Stocklin E, Bianchi L. An improved method for HBcAg demonstration in paraffin-embedded liver tissue. *Liver*, 1982;331-9.
128. Chu CM, Yeh CT, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. The degrees of hepatocyte nuclear but not cytoplasmic expression of hepatitis B core antigen reflect the level of viral replication in chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 1997;35:102-5.
129. Ballare M, Lavarini C, Brunetto MR et al. Relationship between the intrahepatic expression of e and c epitopes of the nucleocapsid protein of hepatitis B virus and viremia. *Clin Exp Immunol* 1989;75:64-9.
130. Chu CM, Yeh CT, Sheen IS, Liaw YF. Subcellular localization of hepatitis B core antigen in relation to hepatocyte regeneration in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1995;109:1926-32.
131. Park YN, Han KH, Kim KS, Chung JP, Kim S, Park C. Cytoplasmic expression of hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B virus infection:role of precore stop mutants. *Liver* 1999;19:199-205.
132. Gudat F, Bianchi L, Sonnabend W, Thiel G, Aenishanslin W, Stalder G. Pattern of core and surface expression in liver tissue reflects state of specific immune response in hepatitis B. *Lab Invest* 1975;32:1-9.
133. 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;126:1750–8.
134. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:675–84.
135. Volz T, Lutgehetmann M, Wachtler P, Jacob A, Quaas A, Murray JM, et al. Impaired intrahepatic hepatitis B virus productivity contributes to low viremia in most HBeAg-negative patients. *Gastroenterology* 2007;133: 843–52
136. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
137. 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.
138. Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, Asari S, Iwatani Y, Tsuchida T, Iinuma K, Mushahwar IK. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. *J Virol Meth* 2004;115:217-22.

139. Brunt E.M, Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *Hepatology* Vol. 31, No. 1, 2000
140. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A “New” antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541–46.
141. Whitehead TP, Thorpe GHG, Carter TJN, Groucutt C, Kricka LJ. Enhanced luminescence procedure for sensitive determination of peroxidase labelled conjugates in immunoassay. *Nature* 1983;305:158–9
142. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2006;37:206–12.
143. Galli C, Orlandini E, Penzo L, Badiale R, Caltran G, Valverde S, et al. What is the role of serology for the study of chronic hepatitis B virus infection in the age of molecular biology? *J Med Virol* 2008;80:974–9
144. 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;48:371A.
145. 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:S209.
146. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, 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;52:514–22.
147. Jung YK, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, Yoon E, Jung ES et al. Change in serum hepatitis B surface antigen level and its clinical significance in treatment-naïve, hepatitis B e antigen-positive patients receiving entecavir. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;44(9):653-7.
148. Togo S, Arai M, Tawada A, Chiba T, Kanda T, Fujiwara K et al. Clinical importance of serum hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2011 Oct;18(10):e508-15.
149. Lee JH, Kim SJ, Ahn SH, Lee J, Park Y, Kim HS et al. Correlation between quantitative serum HBsAg and HBV DNA test in Korean patients who showed high level of HBsAg. *J Clin Pathol*. 2010;63:1027–31.
150. 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 Jul;31(6):817-23.
151. Ganji A, Esmaeilzadeh 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 May 1; 11(5): 342–5.
152. Borgniet O, Parvaz P, Bouix C, Chevallier P, Trepo C, Andre P, et al. Clearance of serum HBsAg and anti-HBs seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2009;81:1336–42.
153. Wursthorn K, Jung M, Manns MP, Lopez P, Wedemeyer H, Naoumov N. Kinetics of HBsAg decline in HBeAg+ chronic hepatitis B patients with 3 years of telbivudine treatment during the Globe study. *J Hepatol* 2009;50:S9.

154. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):454-61
155. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1251-7.
156. Peng CY, Lai HC, Li YF, Su WP, Chuang PH, Kao JT. Early serum HBsAg level as a strong predictor of sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Feb;35(4):458-68.
157. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141–50.
158. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–57.
159. Lau GK, Marcellin P, Brunetto M, Piratvisuth T, Kapprell HP, Button P, et al. On-treatment HBsAg decline during peginterferon alfa-2a (40 kD) ± lamivudine in patients with HBeAg-positive CHB as a potential predictor of durable off-treatment response. *Hepatology* 2008;48:714A.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım, Sayın Prof. Dr. Okan Töre'ye, Sayın Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Safiye Helvacı'ya, tezimin çalışma aşmasındaki desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Güher Göral'a engin sabrı için tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Reşit Mıstık'a, asistanlığım boyunca her konuda desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. E. Halis Akalın'a, yetişmemde emekleri olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Beyza Ener'e, Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral'a, Sayın Prof. Dr. Cüneyt Özakin'a, Sayın Doç. Dr. Yasemin Heper'e, Sayın Doç. Dr. Emel Yılmaz'a, Sayın Doç. Dr. Melda Sınırtaş'a, Sayın Doç. Dr. Ferah Budak'a, tezimin kuruluş aşamasındaki desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Selim Giray Nak'a, istatistik çalışmalarımda emeğini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Güven Özkaya'ya, kendilerinden çok şey öğrendiğim ve her zaman desteklerini hissettiğim başhemşiremiz Sayın Embiye Soydan ve şahsında tüm klinik ve poliklinik hemşirelerimize, gece gündüz demeden tezimin çalışma safhasında hep yanımda olan teknisyen Sayın Raziye Maviş Ülker'e ve laboratuvar eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı Baş Teknisyeni Sayın Sıdıka Yaşa Aşıcı ve şahsında tüm biyolog, teknisyen arkadaşlarıma, başta Sayın Gürsel Naimoğlu ve Sayın Eyüp Yalçın olmak üzere enfeksiyon hastalıklarının tüm fedakar personeline teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bana çok güzel anlar yaşatan, birlikte çalışmaktan ve arkadaşlıklarından büyük keyif aldığım başta Dr. Tülay Şener Özvatan ve Dr. Sezin Zorlu olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın ve eğitimimin her aşamasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, beni her kararında destekleyen, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim canım aileme, bu zorlu süreçte gösterdiği sabır ve anlayışı için sevgili eşime ve kendisi küçük kalbi büyük güzel kızım Zeynep Sibel'e teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

1977'de Konya'da doğdum. İlköğrenimimi Konya Ondokuz Mayıs İlköğretim Okulunda, ortaokulu Konya Karma Ortaokulu'nda liseyi ise Konya Atatürk Kız Lisesi'nde tamamladım. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1995-2001 yılları arasında tıp eğitimimi tamamladıktan sonra Konya Türk Diyabet Cemiyeti'nde 2,5 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım.

13.06.2006'da Uludag Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.