



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HEPATOSİT
BÜYÜME FAKTÖRÜ VE CA19-9 DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Feride İŞİTEMİZ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Vicdan KÖKSALDI MOTOR**

HATAY – 2015

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HEPATOSİT
BÜYÜME FAKTÖRÜ VE CA19-9 DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Feride İŞİTEMİZ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Vicdan KÖKSALDI MOTOR**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HEPATOSİT
BÜYÜME FAKTÖRÜ VE CA19-9 DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Feride İŞİTEMİZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Vicdan K. MOTOR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç.Dr. Vicdan KÖKSALDI MOTOR (imza).....
2. Doç.Dr. Ömer EVİRGEN (imza).....
3. Doç. Dr. Dr Vuslat BOŞNAK (imza).....
4. Prof.Dr. Sabahattin OCAK (imza).....
5. Doç.Dr. İlkay KARAOĞLAN (imza).....

III. İÇİNDEKİLER

IV. TABLO LİSTESİ.....	II
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	III
VI. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	IV
VII. TEŞEKKÜR.....	V
VIII. ÖZET.....	VI
IX. ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Tanım.....	4
2.2 Tarihçe.....	5
2.3 Epidemiyoloji.....	5
2.4 Etiyoloji.....	8
2.5 Kronik Hepatit B Enfeksiyonu.....	10
2.6 Enfeksiyon Fazları.....	13
2.7 Prognoz.....	20
2.8 Tedavi.....	22
2.9 Tanısal Belirteçler.....	26
2.9.1. Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF).....	26
2.9.2. Karbonhidrat Antijeni (CA 19-9).....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	48
8. ÖZGEÇMİŞ.....	56

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik Hepatit B enfeksiyonunda Türkiye immunolojik verileri.....	7
Tablo 2. Kronik Hepatit B enfeksiyonunda klinik patternler.....	12
Tablo 3. Kronik Hepatit tipleri ve mikrobiyolojik açıdan tanısal kriterleri.....	14
Tablo 4. Metavir Skalası ile Ishak ve arkadaşlarının Modifiye Histolojik Aktivite İndeksine (HAI) göre Kronik Hepatitin güncel histolojik Sınıflandırılması.....	15
Tablo 5. Kronik Hepatit B Hastalar arasında tanısal ayırım skalası.....	16
Tablo 6. Tüm katılımcıların demografik verileri ve yüzdesel dağılımı.....	36
Tablo 7. Katılımcıların laboratuvar verileri ve gruplar arası anlamlılık değerleri.....	39
Tablo 8. Katılımcıların laboratuvar sonuçlarının gruplar arası ortalama değerleri.....	39

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Dünyada Hepatit B virüsü genotipleri ve Kronik Hepatit B enfeksiyonu 2014 yılına ait coğrafi dağılım haritası.....	6
Şekil 2. Ülkemizdeki HBV taşıyıcılık oranlarının bölgesel dağılımı.....	7
Şekil 3. Hepatit B Virüs (DNA Virüsü) 3 boyutlu görüntü.....	8
Şekil 4. Hepatit B için karakteristik tanısal seyir grafiği.....	10
Şekil 5. Hepatosit Büyüme Faktörüne ait primer, sekonder ve tersiyer amino asit dilimini gösteren 3 boyutlu yapısal grafiği.....	26
Şekil 6. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetine göre katılımcı sayıları.....	34
Şekil 7. Çalışmaya katılan tüm bireylere ait yaş frekans dağılımın histogramı	35
Şekil 8. Çalışmaya katılan hastaların sigara alışkanlığına göre dağılımı.....	36
Şekil 9. Çalışmaya katılan hastaların sistemik hastalık varlığına göre dağılımı.....	37
Şekil 10. Çalışmaya katılan hastaların kullandığı ilaçlara göre dağılımı.....	37

VI. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ALT	Alanin Transaminaz Enzimi
ANOVA	Varyansların Homojenliği Testi
Anti-HBc IgM	Hepatit B cor IgM Antikoru
Anti-HBc IgG	Hepatit B cor IgG Antikoru
Anti-HBc total	Hepatit B cor Total Antikoru
Anti-HBe	Hepatit B e Antikoru
Anti-HCV	Hepatit C Virus Antikoru
AST	Aspartat Transaminaz Enzimi
CA 19-9	Karbon Hidrat Antijeni 19-9
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzim Bağımlı Immunosorbent Analiz
HAI-1	HGF Aktivatör İnhibitörü 1
HAI-2	HGF Aktivatör İnhibitörü 2
HAI	Histolojik Aktivite İndeksi
HbcAg	Hepatit B core antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
HBsAg	Hepatit B surface (yüzey) antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HBV-DNA	Hepatit B Virüs DNA
HCC	Hepatosellüler Karsinom
HCV	Hepatit C Virüsü
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
IU	Enternasyonal Ünite

VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hoşgörü ve sabırla her konuda beni destekleyen tez danışmanım Doç. Dr. Vicdan KÖKSALDI MOTOR'a teşekkürü borç bilirim.

Eğitim ve tez çalışmama bilgi birikimleri ve görüşleriyle katkıda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalının çok kıymetli öğretim üyeleri, asistanları, arkadaşlarıma, bölüm çalışanlarına ve diğer bölümlerdeki değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sabır ve desteğini esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Feride İŞİTEMİZ

Hatay / 2015

VIII. ÖZET

Amaç: İnaktif hepatit B taşıyıcısı olan kişiler ile tedavi planlanan kronik hepatit B hastalarında serum HGF ve CA 19-9 düzeylerinin belirlenmesi, sağlıklı kontrol grubundaki hastaların serum HGF ve CA 19-9 düzeyleri ile karşılaştırılması ve bu iki parametrenin kronik hepatit B hastalarının tanı ve takibindeki yerinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışma; kronik aktif hepatitli hastalar (n:30), inaktif hepatit B taşıyıcıları (n:30) ve sağlıklı kontrol grubu (n:41) olmak üzere 3 çalışma grubu ile prospektif olarak gerçekleştirildi. Serum HGF düzeyleri mikro ELISA ile ölçülürken CA19-9 düzeyleri kemilüminesans yöntemiyle ölçüldü. Diğer biyokimyasal parametreler kolorimetrik metotla çalışıldı. Kronik aktif hepatitli hastalara ait tedavi süreleri ve karaciğer biyopsi sonuçları hasta dosyalarından elde edildi.

Bulgular: HAI ile HGF arasında yapılan bağıntı analizinde pozitif yönlü anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,592$; $p=0,012$). HGF düzeyleri ile fibrozis arasında da benzer korelasyon tespit edildi ($r=0,472$; $p=0,047$). HGF ve CA19-9 ile diğer değişkenler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunamadı. Yaş, BMI, bel çevresi, PLT, AST, ALT, AFP, albümin, HBV-DNA, CA19-9 değişkenlerine ait ortalama değerler açısından hepatit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$); boy, kilo, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, kreatinin, glikoz, total bilirubin, total protein, HAI, fibrozis, HGF değişkenleri açısından fark bulunmadı.

Sonuçlar: HGF düzeyleri kronik ve aktif hepatit B hastalarında istatistiksel açıdan anlamlı olmayan düşüş göstermektedir. HGF ile fibrozis arasındaki anlamlı ilişki literatürle uyumlu görülmektedir. HGF ile yapılan korelasyon analizinde de CA 19-9 ile anlamlı ilişkiye rastlanmaması literatürle farklılık göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, hepatosit büyüme faktörü, CA 19-9

IX. ABSTRACT

Aim: In the study, we aimed to determine and compare serum CA19-9 and HGF levels among patients with chronic hepatitis B, inactive hepatitis carriers, the treatment supplied and healthy individuals, and to investigate importance of HGF and CA19-9 levels in diagnosis and monitoring of chronic hepatitis B patients.

Methods: The study was performed to three subgroups including chronic active hepatitis patients (n: 30), inactive carriers of hepatitis B (n: 30) and healthy controls (n: 41). Serum HGF level was measured by micro ELISA, and CA19-9 levels were measured by chemiluminescence method. Other biochemical parameters were measured by the colorimetric assay method. Duration of treatments and liver biopsy results were obtained via patient's file.

Results: The positive correlation was found in the analysis of correlation between HGF with HAI ($r=0,592$; $p=0,012$). The positive correlation was found between fibrosis by HGF ($r=0.472$; $p=0.047$), as well. There was no significant correlation among HGF, CA19-9 and other variables. Age, BMI, waist circumference, PLT, AST, ALT, AFP, albumin, HBV-DNA and CA19-9 had a significant difference between hepatitis subgroups ($p<0,05$); while height, weight, hemoglobin, hematocrit, WBC, creatinine, glucose, total bilirubin, total protein, HAI and fibrosis had no difference in terms of HGF variables.

Conclusions: As a result, HGF level indicates a reduction in patients with chronic active hepatitis B without statistically significant. Significant relationship between HGF and fibrosis was compatible with recent studies. In correlation analysis of HGF and CA 19-9, absence of significance varies results of the literature.

Keywords: Chronic hepatitis B, hepatocyte growth factor, CA 19-9

1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık problemidir. HBV; akut hepatit, fulminant hepatit, kronik hepatit, siroz ve karsinomaya kadar bir dizi karaciğer hastalığına neden olan bir Deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür (1). Hastalık belirti vermeden seyredilmekte ve uzun süre saptanmadan kalabilmektedir. Akut hepatit B birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir ve sonunda kişi iyileşebilir. Hastalığın doğal seyri karmaşık olup akut bir hastalık olarak başlayıp zamanla kronik bir duruma dönüşebilmektedir. Akut enfeksiyondan sonra kronik hepatit gelişme riski 1-5 yaş arasında %30 kadar iken erişkinde %1-5 arasındadır (2). Yeni doğanda %90'a kadar varan oranlarda kronik enfeksiyonla sonuçlanır. Kronik hepatit B ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu sürebilen bir hastalıktır. Hastalığın karaciğerde yaratacağı hasar kişinin immun cevabına göre değişkenlik gösterir (3).

Tüm dünyada yaklaşık 350-400 milyon kişi HBV ile enfektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde kronik karaciğer hastalığı ve siroz olgularının %5-10'u HBV enfeksiyonu sonucudur (4). Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasında olup yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (5). Endeminin derecesi ile enfeksiyonun bulaş yolları arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon vertikal geçiş durumunda daha fazla kronikleşme eğilimi göstermektedir. Ülkemizde horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen az görüldüğü bildirilmektedir. HBV bulaşı aile içinde başlıca çocukluk ve adolesan dönemde gerçekleşmektedir (6).

HBV, hayatın erken dönemlerinde alındığında karaciğer sirozu ve yetmezliği ile karaciğer kanserine (HCC) neden olmaktadır (7). Türkiye'de kronik karaciğer hastalıklarının demografik profili de bu kanıyı desteklemektedir. Aşılama ile ilgili çalışmalara rağmen çocukların ve genç erişkinlerin universal aşılama yeterince gerçekleşmemiştir (8). Bu nedenle daha etkili tanı ve tedavilerin geliştirilmesi ve mevcut tedavilerin başarısının önemi ortaya çıkmaktadır. Karaciğer sirozunda γ -

globulin, hyaluronik asit, α 2-makroglobulin, amilaz ve lipaz gibi bazı serum parametrelerinin arttığı gösterilmiştir (9). Benzer şekilde α -fetoprotein, karsino embriyonik antijen, CA 19-9 ve CA 125 gibi değişik tümör markelerinin da karaciğer hastalıkları ve malignitelerinde arttığı tespit edilmiştir (7).

Hepatosit büyüme faktörü (HGF) Kupffer hücresi, endotel hücresi ve İto hücresi gibi karaciğerin parankimal olmayan hücrelerinden salınır. Prekürsör HGF tek zincir yapısındadır ve karaciğer, dalak, böbrek, akciğer ile adrenal bezde bulunur. HGF karaciğerin yanısıra böbrek, plasenta, beyin, akciğer, pankreas ve hematopoietik dokular için de büyüme faktörüdür (10,11). Ayrıca ince barsak, beyin, tiroid, timus ve plasentada da saptanır. HGF'nin proteolitik aktivasyonu ve temizlenmesinde en önemli organ karaciğerdir. Akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda kontrol grubu ve kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalara göre HGF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda HGF ile HBV-DNA düzeyi, ALT seviyesi, karaciğerde fibrozis düzeyi ve histolojik aktivite indeksi arasında korelasyon olduğu görülmüştür (12). Kronik hepatit C ve sağlıklı kontrol grubunda HGF düzeylerinin araştırıldığı bir başka çalışmada karşılaştırılmış ve kronik hepatit C ve kontrol grubuna göre akut enfeksiyon hastalığı olan hastalarda HGF düzeyi yüksek bulunmuştur (13).

Bir glikosifingolipit türevi olan CA 19-9, ilk olarak Koprowski ve arkadaşları tarafından kolorektal karsinoma hücrelerinden izole edilmiş bir antijendir. Pankreas ve safra kesesi kanserleri için değerli bir serum belirteci olarak kabul edilen bu molekülün ölçülmesi için Delvillano ve arkadaşları radyoimmünometrik bir yöntem geliştirmişlerdir.

CA 19-9'un serum seviyeleri, gastrointestinal sistem maligniteleri yanı sıra meme, akciğer ve jinekolojik kanserlerde de artış göstermektedir. CA 19-9'un 1000 U/ml' nin üzerindeki değerleri çoğunlukla sindirim sistemi malignitesine işaret eder (14). Pankreatit, karaciğer sirozu ve viral hepatit gibi selim progresyonlu durumlarda da serum seviyesi yükselebilmektedir. Kronik hepatit C virüs hastalığı olanlarda yapılan çalışmalarda, yüksek CA 19-9 seviyesinin karaciğer hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Önemli bir sağlık sorunu olan kronik hepatit B hastalarında enfeksiyonun tanısında ve hepatit B enfeksiyonununun tedavi sonrası takibinde serum belirteci olarak

HGF ve CA 19-9 düzeyininin kullanımı ile ilgili fazla çalışma yoktur. Çalışmamızda inaktif hepatit B taşıyıcısı olan kişiler ile tedavi verilmesi planlanan kronik hepatit B hastalarında serum HGF ve CA 19-9 düzeylerinin belirlenerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması; HGF ve CA 19-9 düzeylerinin kronik hepatit B hastalarının tanı ve takibindeki yerinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

HBV; hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift (%70), kısmen tek iplikli (%30) çembersel DNA'dan oluşan bir DNA virüsüdür. HBV enfeksiyonu halen tüm dünyada en önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Değişik bölgelerden yapılan prevalans ve hastalık sonuçları ile ilgili çalışmalar HBV'nin tüm siroz vakalarının %29'undan, tüm hepatoselüler kanser vakalarının ise %62'den sorumlu olduğunu göstermektedir. Tüm dünyada tahmini olarak 350 milyon kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve bunun da dekompanse siroz veya HCC'den yıllık yaklaşık 1 milyon ölüme neden olduğu düşünülmektedir (6,16).

HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu hem akut hem de kronik hastalıkta değişiklikler göstermektedir. Akut fazda, subklinik veya anikterik hepatitten ikterik hepatite, hatta bazı vakalarda fulminan hepatite kadar değişik tablolarda seyrebilmektedir. Kronik faz sırasında ise asemptomatik taşıyıcı durumundan, kronik hepatit, siroz, HCC'e kadar değişen bir seyir çizebilmektedir. Akut HBV birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir ve sonunda kişi iyileşebilir. HBV varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan daha fazla devam etmesi kronik hepatit B olarak adlandırılır. HBV-DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir ($>10^4$ kopya/ml) olması gereklidir. Kronik hepatit B ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu sürebilen bir hastalıktır (17-19).

2.2 Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hippocrates tarafından epidemik (infeksiyöz) sarılık olarak isimlendirilmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar esnasında çok fazla infeksiyöz salgını görülmüştür. Halk arasında

sarılık ile eş anlamlı olarak kullanılan Hepatit, eski dönemlerde Hipokrat tarafından “epidemik sarılık” ismiyle anılmaktaydı. Lurman ve arkadaşları ilk defa 1885 yılında insan lenf sıvısından hazırlanan çiçek aşısı uygulamasından iki ile sekiz ay sonra hastalarda sarılık gelişmesini gözleyerek parenteral yolla bulaşan bir hepatit etkeni tespit etmişlerdi. Blumberg ve arkadaşları, Avustralya kökenli bir Amerikalı'nın kanında, pek çok kan transfüzyonu yapılmış hemofiliyak bir hastadan elde edilen serum ile agar jel diffüzyonda prespitin bandı oluşturan bir antijen saptamışlardır. Blumberg ve arkadaşları 1965'te "Australia" antijenini keşfetmeleri HBV ile tanışmada ilk adım olmuş ve Blumberg'e 1976 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır. WHO tarafından 1973 yılında Avustralya Antijeni'nin ismi Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak değiştirilmiştir. Bunu takip eden yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarla virüsün genomik yapısı ve proteinleri belirlenmiştir (20).

Serum örneklerinin elektron mikroskobu görüntülerinin tümü belirlenerek, saptanan partiküller, “Dane Partikülleri” ismini almıştır. Kırk iki nm büyüklüğündeki dane partiküllerinin yanı sıra 22 nm'lik sferik ve 22 x 100-200 nm büyüklüğünde filamentöz partikülleri de elektron mikroskobunda tanımlanmıştır (2). Aynı yıl içerisinde HBsAg pozitif bir hasta serumundan elde edilen dane partiküllerinde DNA polimeraz aktivitesi de keşfedilmiştir (1). Bu buluştan yıllar sonra Avustralya antijeninin akut hepatitle ilişkisi saptanmış ve "Hepatitis associated antijen - HAA" olarak adlandırılmıştır (20).

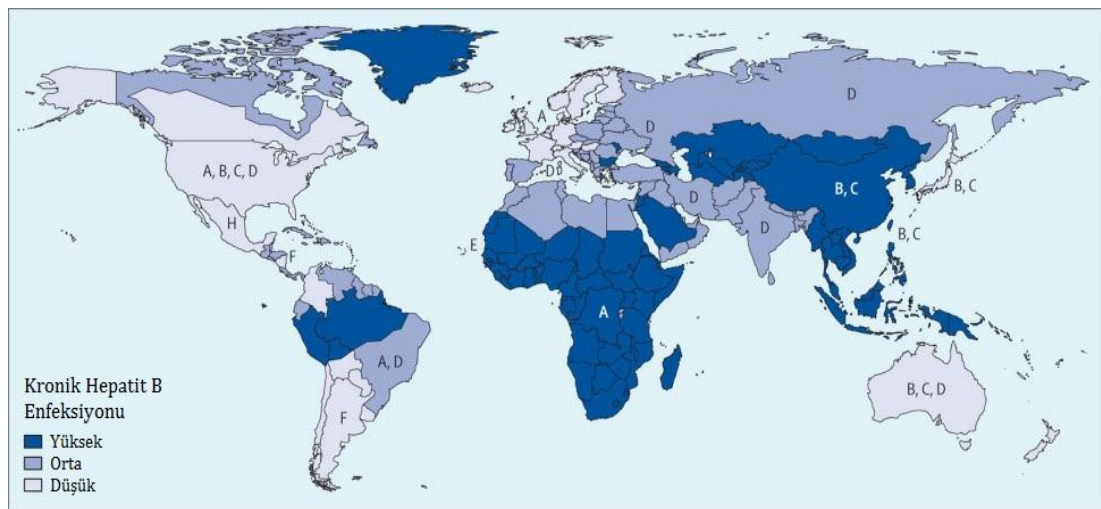
2.3 Epidemiyoloji

Tüm dünya popülasyonunun yaklaşık %30'unun serolojik olarak akut veya eskiden HBV enfeksiyonu ile tanıştığı bilinmektedir. HBV enfeksiyonunun insidansı ve bulaş yolları dünya genelinde farklılıklar göstermektedir. HBV epidemiyolojik olarak düşük (<%2), orta (%2-7) ve yüksek (>%8) endemisite bölgeleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Dünyada HBV enfeksiyonunun dağılımı Sahra altı Afrika, Asya'nın büyük bir bölümü ve Batı Pasifik'te %8-10, Amazonlar ve Orta ve Doğu Avrupa'nın güneyinde %2-7, Hindistan ve Orta Doğu'da %5, Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey ve Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %2'den az görülmektedir. Dünyada yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır.

Hastalığın karaciğerde yapacağı hasar immun cevaba göre değişkenlik gösterir. HBV akut hastalık olarak başlayıp iyileşebilmekte ya da kronikleşebilmektedir. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik enfekte kalmaktadır (21-23).

Akut HBV enfeksiyonunda fulminan yetmezlik %1'den az görülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu gelişme riski HBeAg pozitif anneden doğan yeni doğanlarda %90, beş yaşın altında çocuklarda %25-30 ve yetişkinlerde %5'den daha azdır (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gittikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum'da yüksek oranlarda bulunduğu, Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranının %10'lara ulaştığı bildirilmektedir (25). Kan donör çalışmalarına göre HBsAg pozitifliği ülkemizde yıllar içinde azalma göstermektedir (%5.2'den %2.97'ye) (26,27). Türk Karaciğer Derneği (TKAD) tarafından yapılan ve 5.471 kişinin tarandığı bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4, anti-HBs pozitifliği %32, anti-HBe Pozitifliği %30.6 bulunmuştur. HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HBe pozitiflik oranı da %92.1 saptanmıştır (28).

Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasındadır ve yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (12). Endeminin derecesi ile HBV enfeksiyonunun bulaş yolları arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Orta doğu ve Akdeniz ülkelerinde horizontal geçişin en sık rastlanan geçiş yolu olduğu kabul edilmektedir. HBV enfeksiyonunun vertikal geçiş durumunda daha fazla kronikleşme eğilimi gösterdiği de bilinmektedir (29).

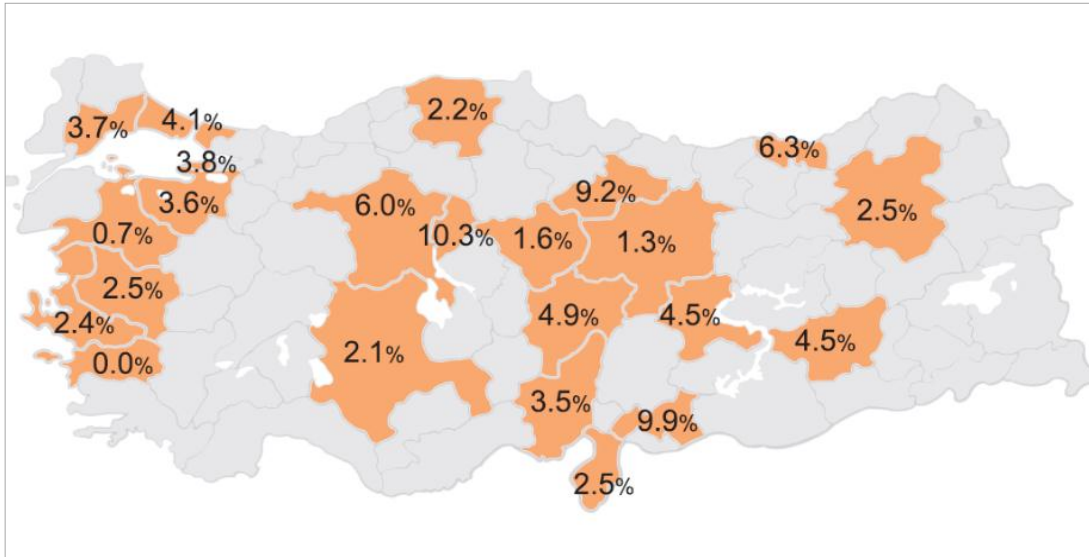


Şekil 1. Dünyada Hepatit B virüsü genotipleri ve Kronik Hepatit B virüs enfeksiyonunun coğrafi dağılım haritası: ABD Hastalık Kontrol ve Enfeksiyon Merkezleri 2014 verileri (30)

Ülkemizde de horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen daha az görüldüğü bildirilmektedir. HBV bulaşı aile içinde başlıca çocukluk ve adolesan dönemde gerçekleşmektedir. Türkiye’de kronik karaciğer hastalıklarının demografik profili de bu kanıyı desteklemektedir (25-28).

Tablo 1. Kronik Hepatit B enfeksiyonunda Türkiye immunolojik verileri

HBV ile enfekte kişi	3 milyon
HBsAg pozitiflik oranı	%4
Anti-HBs pozitiflik oranı	%32
İzole Anti-HBc pozitiflik oranı	%4.6
Anti-HBc pozitiflik oranı	%30.6



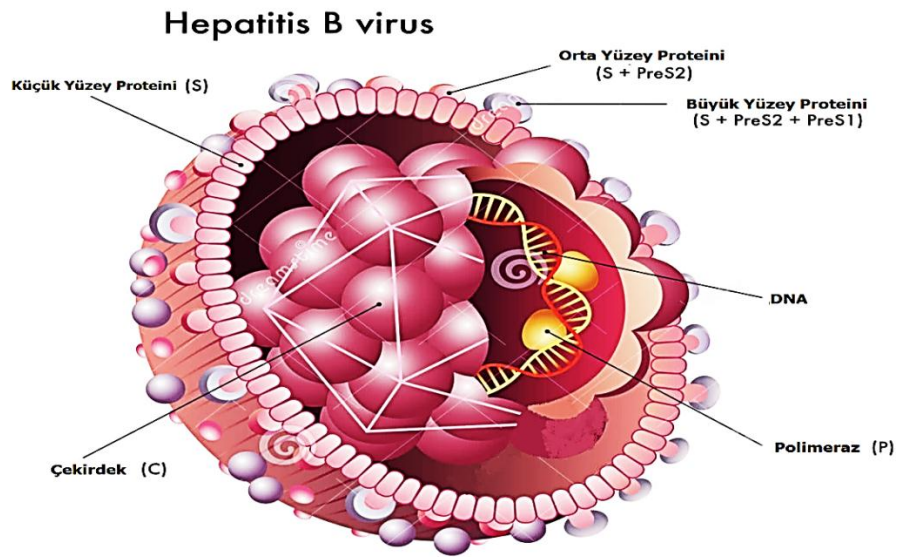
Şekil 2. Ülkemizdeki HBV taşıyıcılık oranlarının bölgesel dağılımı (Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması) (28)

ECDC'nin Eylül 2010'da hepatit B'ye ilişkin teknik raporunda Türkiye'de genel popülasyonda HBV prevalansı bölgelere göre %2-8 arasında bildirilmiştir (5). Siroz hastalarında Türkiye için HBsAg prevalansı %64, hepatoselüler karsinom vakalarında HBsAg prevalansı ise %54 olarak bildirilmiştir (27). Bu rapora göre Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında genel popülasyonda hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Türkiye'dir.

Ülkemizde kan donör çalışmalarına göre HBsAg pozitifliği yıllar içinde azalma göstermektedir (%5.2'den %2.97'ye). HBV'nin 8 genotipi içinde Türkiye'de D genotipinin birçok çalışmada %100 oranında bulunduğu bildirilmektedir. Etkili aşılama çalışmalarına rağmen gelecek yıllarda hepatit B'nin önemini koruyacağı düşünülmektedir (26,28).

2.4 Etiyoloji

HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift (%70), kısmen tek iplikli (%30) çembersel DNA'dan oluşan bir DNA virüsüdür (30). Viral genom sadece 3200 nükleotidden oluşan 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek, etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nukleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılardan oluşur (2). HBV'de genetik bilgi uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır ve S, C, X ve P diye isimlendirilen 4 değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (ORF) sahiptir. S geni, yüzey proteini kodlar, üzerinde pre-S1, pre-S2, S olmak üzere üç bölge bulunur. C geni, kor antijenini (HBcAg) kodlar; üzerinde pre-C ve C bölgeleri bulunur. X geni, HBxAg'yi kodlar, hüresel ve viral genlerin trans aktivasyonunda rol oynar. P geni DNA Polimerazı kodlar, revers transkriptaz fonksiyonu vardır (31).



Şekil 3. Hepatit B Virüs (DNA Virüsü) 3 boyutlu görüntü(19)

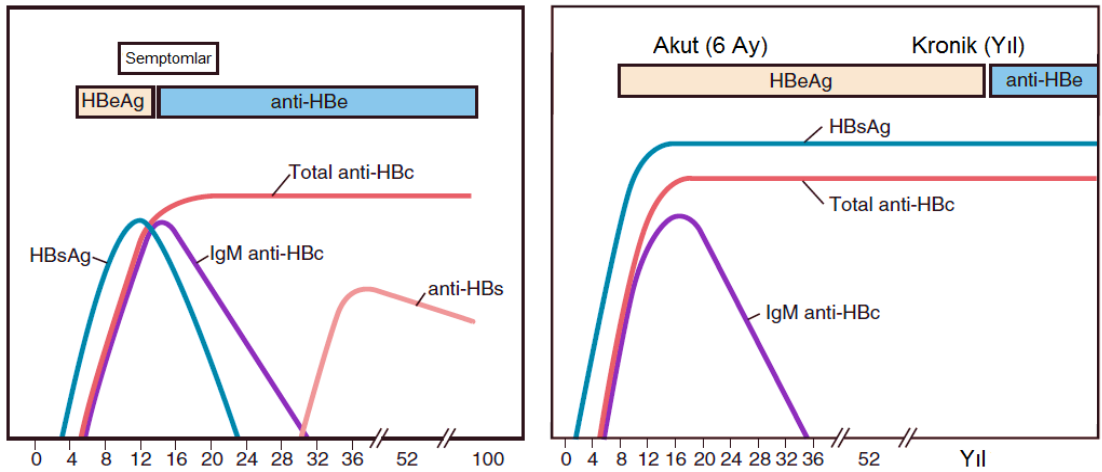
Virüsün hepatosite tutunmasını organize eden genomun pre-S1 ve pre-S2 bölgeleridir. Virüs hepatosite girdikten sonra viral DNA ile nükleokapsid viryondan ayrılır ve hepatosit çekirdeğine taşınır, kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular-cccDNA) meydana gelir. Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. ccc-DNA'dan konak hücre RNA'sı yardımı ile viral RNA'lar salgılanır. Viral messenger RNA'lar çekirdekten sitoplazmaya geçer ve burada yeniden HBV-DNA sentezlenir. Sonra HBV çekirdeği sitoplazmada sentezlenen kılıf antijeni ile sarılır ve komplet virüs yapılmış olur. Komplet virüs ve yapılan kılıf antijenleri hücre dışına veya kana verilir. Ayrıca sentezlenen virüs yeniden çekirdek içine girerek hücre içinde reenfeksiyonun sürmesini sağlar (1).

Normal immun yanıtı olan kişilerde HBV enfeksiyonunu takiben hepatosite giren HBV'nin immün sistem tarafından tanınması gerekir. Virusla temastan sonra hepatositte salınan IFN alfa ve gama, major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas I ve II'yi uyarır. MHC klas I, HBV'nin hücre içindeki antijenik yapılarını hepatosit yüzeyindeki CD8+ T hücrelerine tanıtır (32). Daha sonra Fas ligand, sitokinler ve perforinler aracılığı ile enfekte hepatosit apoptoza uğrattırılır ve yok edilir. MHC klas II ise HBV'nin plazma HBcAg ve HBeAg gibi antijenik yapılarını makrofajlar üzerindeki CD4+ T hücrelerine sunar ve onları hassas hale getirir. CD4+ T'lerden IL 2, 4, 6, 10, TNF- α ve INF- γ salınır. İmmün aracılı eliminasyon mekanizmaları enfekte hücreleri ortadan kaldırarak enfeksiyonun sonlanmasını sağlayabileceği gibi kronik nekro-inflamatuvar aktiviteye ve karaciğer kanserine de neden olabilir (1).

Konağın hücresel ve humoral immünite unsurlarına rağmen bir grup hastada HBV enfeksiyonu kronikleşir. Enfeksiyonun alındığı yaş, viral yük, genotip ve konağın genetik yapısı gibi birçok faktör kronikleşmede rol almaktadır. T hücre yanıtındaki yetersizlik kronisite ile ilişkilidir. Transgenik farelerde HBeAg'nin T hücrelerini tolerojen hale getirdiği gözlenmiştir. Bu durum kronikleşme yönünde sitokin imbalansı oluşturmaktadır (8).

2.5 Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

HBV'nin akut enfeksiyonunda klinik, seyir ve sonuçlar özellikle enfeksiyonun alındığı yaşla ilişkilidir (33). Neonatal veya erken yaşta alındığında kronikleşme fazla olmakta ancak hastalık genellikle subklinik yani asemptomatik ve/veya anikterik geçirilmekte, erişkin yaşta alındığında ise kronikleşme oranı azalmakta ancak semptomatik (ikterik) geçirme oranı artmaktadır (9). Akut HBV enfeksiyonu yaklaşık %95'i 2-3 ay içinde klinik iyileşme ile seyretmektedir. Yaklaşık 4-10 haftalık bir inkübasyon dönemini takiben HBsAg serumda ölçülebilir hale gelmekte ve hemen ardından anti-HBc IgM müsbet hale gelmektedir. Bu dönemde HBV-DNA seviyeleri oldukça yüksektir ve sıklıkla 10^9 - 10^{12} kopya/mL arasındadır (18).



Şekil 4. Hepatit B için karakteristik tanısal seyir grafiği: *Sol resim:* Akut hepatit B, *Sağ resim:* Kronik hepatit B. *Kısaltmalar:* HBc, hepatit B çekirdek; HBe, hepatit B kılıf; HBsAg, hepatit B yüzey antijeni; IgM, immunglobulin M (1).

Yeni doğan ve erken çocukluk döneminde neredeyse tamamı asemptomatik geçirilen enfeksiyon, erişkinde yaklaşık %30-50 oranında ikterik geçirilmektedir. İyileşen enfeksiyonda çoğu ömür boyu bağışıklık kazanırken; hastalığın ciddiyeti, altta yatan karaciğer hastalığı veya diğer hepatit virüsleri ile koenfeksiyon durumunda artmaktadır. HBV ile akut enfekte olan hastaların yaklaşık %0.5-1'inde fulminan hepatit oluşmaktadır (24).

Fulminan hepatit enfekte hepatositlerin immün aracılıklı masif lizisi sonucu oluşmakta ve bu nedenle de başvuruda HBV replikasyon delili genellikle olmamaktadır ki bu da fulminan gidişte neden serolojik göstergelerin pek çok

hastada bulunmadığını açıklamaktadır (34). Bir kısım hastada bu derecede yüksek immün yanıtın oluşup, ileri derecede ölümcül tablonun nasıl oluştuğu net değildir. Bazı çalışmalarda akut karaciğer yetmezlikleri içinde genotip D oranının diğer HBV genotiplerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Uyuşturucu kullananlarda görülen bir salgın sırasında fulminant gidiş için risk faktörleri; asetaminofen, alkol, methamphetamine kullanımı ve hastalık öncesi altı ayda anlamlı kilo kaybı olarak bildirilmiştir (35).

Fulminan hepatit etiolojisinde halen HBV ve kriptojenik faktörler en büyük bölümü oluşturmaktadır. HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA'nın 6 ay geçmesine rağmen yüksek titrede seyretmeleri enfeksiyonun kronikleşeceğine işaret etmektedir (36). Ancak kronikleşme için en iyi tanımlanmış risk enfeksiyonun alındığı sıradaki yaştır.

Yenidoğan döneminde anneden enfeksiyonu alanlar >%90 kronik HBV taşıyıcısı haline gelirken, yenidoğan dönemi sonrası ile beş yaş arasında enfeksiyonu alanlarda kronikleşme %30 civarında olmaktadır. Klinik olarak aşikâr hepatit geçiren erişkinlerde ise kronikleşme %1-5 gibi çok daha düşük bir orandadır. Yaşa ek olarak annenin HBeAg/anti-HBe antikor durumu da vertikal alınan HBV enfeksiyonunun doğal seyrini etkilemektedir (34).

HBeAg negatif/anti-HBe pozitif anneden doğan bebeklerin küçük bir kısmı (%5) 3-4 aylıkken semptomatik veya fulminan hepatit geçirmesine rağmen sadece %10'u persistan enfeksiyona sahip olmuştur. Öte yandan HBeAg üretemeyen mutantlar hem benign hem de fulminan hepatit geçiren bebeklerde ve annelerinde de tesbit edilmiştir ki bu da HBV'nin genomik heterojenitesinin klinik gidişte önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir (37). Akut HBV enfeksiyonunu iyileşerek geçiren hastalarda virüsün antiviral antikorlar ve sitotoksik T lenfositlerce tamamen temizlendiği düşünülmesine ve gerçekten de çoğunluğu ömür boyu bağışık ve sağlıklı kalmalarına rağmen, klinik ve serolojik düzelmeden yıllar sonra dahi HBV izleri PCR ile kanda saptanabilmektedir (38).

HBV varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi beraberinde HBV-DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması ($>10^4$ kopya/ml) ile kronik HBV enfeksiyonu terimi ortaya çıkmaktadır. Ancak bu terim sadece HBV enfeksiyonunun artık vücuda kronik olarak yerleşmesini karşılamaktadır. Bu safhadan sonra ise virüsün değişken karakteri ile birlikte

konakçının bireysel özellikleri birleşerek yine birden fazla kapı açılmakta ve kronik HBV enfeksiyonu tıpkı akut HBV enfeksiyonunda olduğu gibi, ancak daha karmaşık şekilde, değişik modeller ve gidişler ile karşımıza çıkmaktadır (1,2).

Kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyrin en önemli belirleyicisi virüsün alındığı yaştır. Yaşla beraber coğrafik dağılımı ve alınış şekli birbirini tamamlar şekilde doğal seyri belirlemektedir. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonunu coğrafik dağılıma, alınış şekline ve alındığı yaşa göre belli paternlerde değerlendirmek ileriki safhaları daha anlaşılır hale getirecektir (32).

Tablo 2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik Paternler (39)

	Patern 1	Patern 2	Patern 3
Enfeksiyon zamanı/YAŞ	Doğum veya erken çocukluk	Geç çocukluk-adelosan	Erişkin
Bulaş şekli	Vertikal	Horizantal-perinatal	Cinsel, IV ilaç kullanımı
Coğrafik dağılım	Yüksek endemik	Orta endemik	Düşük endemik
İmmün Tolerans dönemi	Uzun	Kısa	Yok
Semptomatik enfeksiyon	Çok az	Az	%30-50
Karaciğer histolojisi	Normal veya hafif inflamasyon	Kısa süreli aktif hepatit	Değişken
Kronikleşme	Çok yüksek	Düşük	Çok düşük
HBeAg durumu	Çoğu pozitif	Çoğu pozitif	Çoğu pozitif
HBeAg serokonversiyonu	Uzun dönemde ve düşük	Puberte öncesi veya daha kısa dönemde	Kısa dönemde ve yüksek
HBV DNA	Yüksek	Düşük	Yüksek
ALT	Genellikle normal	Normal-yüksek	Genellikle yüksek
İmmünmodulator tedavi yanıtı	Zayıf	Daha iyi yanıt	Değişken

2.6 Enfeksiyon Fazları

HBV varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan daha fazla devam etmesi kronik hepatit B olarak adlandırılır. HBV-DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir ($>10^4$ kopya/ml) olması gereklidir. Tanı kriterleri; >6 ay HBsAg pozitifliği, serum HBV-DNA >20.000 IU/ml (10^5 kopya/ml), 2.000-20.000 IU/ml (HBeAg negatif hepatitlerde), sürekli ya da intermittan transaminaz yüksekliği,

karaciğer biyopsisinde orta/ileri düzeyde nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisin gözlenmesi şeklinde sıralanabilir (2, 30).

Günümüzde HBV enfeksiyonunun doğal seyri virüs-konakçı etkileşimine dayanarak; immün tolerans, immün klirens, düşük veya non-replikatif ve reaktivasyon olarak dört faza bölünmektedir;

1. İmmün Tolerans Fazı
2. İmmün Klirens Dönemi (*Temizlenme*)
3. Düşük veya Non-Replikatif Faz
4. HBeAg-Negatif Kronik Hepatit (*Reaktivasyon*)

İmmün Tolerans Fazı

Esasen doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Nadiren de geç çocukluk ve erişkin dönemde olabilmektedir. Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV alabildiğine replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrosis gelişmemektedir. Bundan dolayı transaminaz değerleri normal olmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Ancak yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit gözlenir. İmmün toleransın HBeAg pozitif Asyalılardaki interferon tedavisine zayıf yanıtın ana nedeni olduğuna inanılmaktadır. Bu dönem genellikle çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir (2,16).

İmmün Klirens Dönemi (Temizlenme)

İmmün sistem matür hale geldikçe genellikle adölesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. İmmün aracılıklı hepatoselüler hasar oluşmaya başlar. Bunun sonucunda transaminaz değerleri yükselir, enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV-DNA düzeyi düşer. İmmün tolerans fazından bu döneme geçiş yaşamın 2. ya da 3. dekatında olur. HBeAg varlığı, yüksek HBV-DNA düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve karaciğerde

aktif inflamasyon ve bazen fibrozis bulguları vardır. Bu dönemde bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilirken bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatit atakları geçirebilirler. Bu ataklar HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitenin remisyona girmesiyle sonuçlanabilirken, sadece serum HBV-DNA'da geçici azalma ile sonuçlanabilir. Her alevlenme HBeAg serokonversiyonu ve serumdan HBV-DNA klirensi ile sonuçlanmaz. Bu fenomene abortif immün klirens denir. Bu hasta intermittant HBV-DNA kaybı ile birlikte geçici HBeAg kaybolması olmadan tekrar bu durumu yaşayabilir ve siroz ve HCC gelişim riskini artırır (31,40).

Tablo 3.Kronik Hepatit tipleri ve mikrobiyolojik açıdan tanısal kriterleri (1)

	İmmün Tolerant Faz	HBeAg Pozitif KHB	İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	HBeAg Negatif KHB
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	↑- dalgalı
HBV DNA	>10 ⁵ kopya/ml	>10 ⁵ kopya/mL	<10 ⁴ kopya /mL	>10 ⁴ kopya/mL
Histoloji	Normal/Hafif	Aktif	İnaktif	Aktif

Bu dönemde, enfeksiyonun alınış yaşına, etnik kökene ve HBV genotipine bağlı olarak değişik oranlarda HBeAg spontan serokonversiyonu meydana gelir. Bu dönem yıllarca ya da on yıllarca sürebilir. Spontan serokonversiyon oranını artıran faktörler ileri yaş, yüksek aminotransferaz seviyeleri ve bazı HBV genotipleri olarak bildirilmiştir. Yüksek transaminaz seviyelerinin immün sistemin şiddetli savaşını gösterdiği düşünülmektedir. Tersine normal veya hafif yüksek ALT seviyelerine sahip olanlarda spontan serokonversiyon oranı %5'in altındadır.

HBeAg serokonversiyonunu genellikle bir klinik remisyona veya inaktif faz takip eder. Bu da normal serum ALT, düşük HBV-DNA ve karaciğer histolojisinde iyileşme ile karakterizedir. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişiler ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden daha büyük risk altındadır. Bu kişilerin yaklaşık %12-20'si, hepatitin süresi ve hepatitik atak sıklığına bağlı olarak, 5 yıl içinde siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ciddi karaciğer hasarına sahip olurlar (3,4).

Düşük veya Non-Replikatif Faz

İmmün temizlenme döneminin sonunda enfekte hücre kitlesinin azalması, virusun replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün cevabın yatışması sonucunda transaminazların normal, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde bile olsalar hastalar siroz olarak karşımıza gelirler. Aksi takdirde inaktif taşıyıcılık söz konusu olur ve prognozu çok iyidir. Bir tek kontrol ile HBeAg negatif/anti-HBe pozitif, tesbit edilemeyen veya çok düşük serum HBV-DNA seviyelerine sahip (<2000 IU/ml) ve normal serum ALT'si olan hastalar uygun bir takip olmadıkça inaktif hepatit B taşıyıcısı sınıfına konulmamalıdır. HBeAg negatif hastalar, geniş ALT dalgalanmalarına sahiptir (24, 31, 41).

Tablo 4. Metavir Skalası ile Ishak ve arkadaşlarının Modifiye Histolojik Aktivite İndeksine (HAI) göre Kronik Hepatitin güncel histolojik sınıflandırılması (1)

	HAI	METAVIR
Nekroinflamatuvar Aktivite (Sınıf)		
Periportal nekroz, köprü nekroz	0-4	0-3, 0-1
İnterlobüler nekroz birleşik	0-6	
İnterlobüler nekrozu, fokal	0-4	0-2
Portal inflamasyon	0-4	0-3
<i>Toplam</i>	0-18	A ₀ -A ₃ *
Fibrozis (Sahne)		
Yok	0	F0
Portal (bir kısmı)	1	F1
Portal (çoğunluğu)	2	F1
Köprüleme (az kısmı)	3	F2
Köprüleme (birçoğu)	4	F3
Tamamlanmamış siroz	5	F4
Siroz	6	F4
<i>Toplam</i>	6	4

*Nekroinflamatuvar aktivite: A₀, hiçbiri; A₁ hafif; A₂, orta; A₃, şiddetli.

Erişkin inaktif HBsAg taşıyıcılarının uzun dönem takip çalışmaları bu kişilerin %15-24'ünde HBeAg negatif kronik hepatit geliştiğini ve bunların da %1-17'sinde HBeAg reversiyonu olduğunu bildirmektedir. İnaktif taşıyıcı iken HBeAg negatif kronik hepatite dönüş sıklığı 1-3/100 hasta yılı olarak tahmin edilmektedir. Serokonversiyon sonrası çoğu hasta HBeAg negatif/Anti-HBe pozitif olarak kalır. Serokonversiyon hepatitin stabilize olması, ALT seviyelerinde normalleşme ve

HBV-DNA'nın tesbit edilemez veya düşük (<1000 kopya/mL) seviyelere gerilemesi ile karakterizedir. Bu durum çoğunlukla inaktif taşıyıcılık durumu olarak adlandırılır.

Fibrozis derecesi değişken olabilmesine rağmen histolojik olarak minimal veya hafif hepatit görülebilir. Serokonversiyon öncesi ciddi karaciğer hasarı olan kişilerde inaktif siroz saptanabilir (36). Hastaların çoğu genellikle uzun yıllar bu fazda devam eder (4). Prognozları, özellikle hastalığın erken döneminde bu evreye girenlerde, genellikle iyidir. Otuz yıllık bir takip çalışmasında HBsAg pozitif sağlıklı kan donörleri ile enfekte olmayan sağlıklı kontroller arasında survival yönünden farklılık görülmemiştir.

Tablo 5. Kronik Hepatit B Hastalar arasında tanısal ayırım skalası(42)

HBV Çoğaltma Düzeylerine göre ayırım
HBV DNA $\geq 10^5$ - 10^6 IU / ml'e karşı HBV DNA $\leq 10^3$ - 10^4 IU/mL Wild tip reaktif HBeAg'e karşı reaktif olmayan HBeAg
Epidemiyolojik Değerlendirmeye göre ayırım
+ <i>Yüksek prevalans alanları:</i> perinatal edinim, konakçı toleransı, klinik olarak belirgin olmayan akut enfeksiyon, kronikleşme >% 90, siroz ve HCC riski yüksek + <i>Düşük prevalans alanları:</i> adölesan / seksüel olarak yetişkin / perkütanöz edinim, konakçı intoleransı, klinik olarak belirgin akut hepatit, kronikleşmesi <% 1, düşük riskli siroz ve HCC
Viral Türevlerine göre ayırım
Wild tip reaktif HBeAg'e karşı çekirdek-destekleyici (HBeAg-negatif) türevler

Benzer şekilde serokonversiyon olmuş ve bu şekilde devam eden inaktif hepatit B taşıyıcısı 283 kişinin 9 yıllık izleminde %67'si bu süre boyunca normal ALT seviyelerine sahip iken sadece birinde siroz gelişmiştir. Geri kalan %33'ünün yüksek ALT seviyeleri; %4'ünde HBeAg reversiyonuna, %24'ünde HBeAg negatif kronik hepatite bağlanırken, %5'i açıklanamamıştır. İnaktif taşıyıcıların çoğu süregelen aktif viral replikasyona sahip hastaların aksine ilerleyici hastalığa sahip olmamaktadır ve küçük bir kısmında HBeAg reversiyonu olmaktadır (33).

Seroreversiyon olan hastalar ilginç olarak serokonversiyon-seroreversiyon arasında gidip gelmeye meyilli bulunurken, 6-7 yıllık dönemde sıklıkla 2-3 seroreversiyon gözlenmiştir. Seroreversiyon epizodlarına sıklıkla bir hepatit aktivite alevlenmesi eşlik etmektedir. Bu alevlenmeler gidişatı kötüleştirmektedir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında bu spontan seroreversiyonlara ek olarak immüno-supresif tedavilerle veya kemoterapi ile HBV replikasyonu yeniden aktive olabilmektedir (39,43).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarının küçük bir kısmında, tahmini olarak batı toplumlarında %0.5 - 2 / yıl, Asya Ülkelerinde ise çok daha düşük olarak % 0.05-0.8/ yıl gibi bir oranda geç spontan HBsAg klirensi olabilmektedir (21). Yakın zamanda 25 yıllık bir takip süresi sonrasında inaktif HBsAg taşıyıcılarında %40 spontan

HBsAg klirensi bildiren bir çalışmada yazarlar önceki çalışmalardan bildirilen düşük oranların takip süresinin kısalığından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. HBsAg seroklirensi olan hastaların çok daha iyi bir progoza sahip olduğu düşünülür. Ancak, HBsAg klirensi esnasında sirozu olan hastalarda yakın monitörizasyona devam edilmelidir. Çünkü HBsAg klirensi siroz komplikasyonlarının ortaya çıkışını veya HCC gelişimini önleyemeyebilir. Dahası, inaktif taşıyıcıların küçük bir kısmı HBsAg sentezinde azalma ile ilişkili olan, bir tür wild tip ve pre-S1 bölgesinde delesyon olmuş HBV varyantlarının karışımı olan bir enfektif tür ile enfekte olmuş olabilirler. Spontan HBsAg seroklirensi ile anlamlı derecede ilişkili faktörler tanı sırasındaki ileri yaş ve takipteki kalıcı remisyonudur. 48 aylık bir izlem çalışmasında normal ALT seviyelerinin seroklirens ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (8,9).

HBsAg seroklirensi olan kişilerde genellikle karaciğerde HBV-DNA persistansı olabilir ancak buna rağmen iyileşmiş karaciğer histolojisi ile birlikte dir. Sonuç olarak; çalışmalar HBsAg seroklirensinin genç yaşta, siroz gelişmeden ve yandaş viral enfeksiyon olmadan oluştuğunda mükemmel bir seyri olduğunu vurgulamaktadırlar ancak, klirens sırasında sirozu olan, HCV veya HDV ile yandaş enfeksiyonlu kişilerde hastalık ilerlemesi, dekompanzasyon, HCC ve bunlara bağlı ölüm olabilmektedir (38).

HBeAg-Negatif Kronik Hepatit

İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virüs replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti geri döner. Hastalık ilerlemeye devam eder. Bu

hastalarda mutant HBV'ye bağılı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Çoğu hasta değişik sürelerde inaktif taşıyıcılık sonrası bu döneme geçerken bazı hastalar inaktif döneme girmeden HBeAg serokonversiyonundan sonra doğrudan HBeAg negatif kronik B hepatiti şeklinde seyir gösterebilirler (44). İnaktif taşıyıcıların yaklaşık 1/3'ünde HBeAg reversiyonu olmadan kronik hepatit tekrarlayabilir. Bu evrede HBV-DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Kronik HBV enfeksiyonun doğal seyrinde geç fazdır. Çocukluk çağında ve özellikle genotip B veya D ile enfekte olanlarda ve Asya ve doğu Avrupa'da daha sıktır (39).

HBeAg-negatif varyantlar HBV genomunda core promotör ve/veya pre-core bölge mutasyonlarına sahiptir. Bu mutasyonlar HBeAg üretimini durdurur ancak yüksek seviyede viral replikasyon oluşturur. HBeAg üretilmesini önleyen en yaygın mutasyon guaninin yerine adeninin geldiği durdurucu bir kodon üretilen G1896A mutasyonudur (33). Bazı diğer core-promoter bölge mutasyonlarında tanımlanmıştır. Bu mutasyonların seçimi viral genotipten etkilenmektedir. HBeAg negatif kronik hepatit Genotip D'nin yaygın olduğu Doğu Avrupa'da ve Genotip B ve C'nin yaygın olduğu Asya'da yaygındır. Mevcut veriler HBeAg negatif kronik hepatitin tüm dünyada artmakta olduğuna işaret etmektedir ki muhtemelen hali hazırdaki HBsAg taşıyıcılarının yaşlanmasını yansıtmaktadır (6).

Yakın zamanda Avrupa'da iki ülkeden HBeAg negatif kronik hepatitli oranı %70-90 olarak bildirilirken Ülkemizde yapılan çalışmalardan bildirilen oran ise %20-85'dir. Bu faz HBeAg'nin yokluğu, anti-HBe antikorunun varlığı, tesbit edilebilir HBV-DNA düzeyleri, yükselmiş ALT seviyeleri ve karaciğerin devam eden nekroinflamasyonunun histolojik bulguları ile karakterizedir (45). HBeAg negatif hastalar genellikle HBeAg pozitif kişilere göre daha yaşlı (Ortalama 36-45 yaş) ve başvurularında sirozlu olma ihtimalleri daha yüksektir (46). Daha düşük HBV-DNA seviyeleri ne sahiptirler (2000–20 milyon IU/ml (10^4 – 10^8 kopya/ml) vs 20.000–2 milyar IU/ml (10^6 – 10^{10} kopya/ml)) (47).

HBeAg negatif hastalar hem HBV-DNA düzeylerinde hem de ALT seviyelerinde geniş dalgalanmalar gösterebilirler. Bazı dönemlerde normal ALT seviyeleri ile tamamen inaktif hastalık görüntüsü verebilirler ki inaktif taşıyıcıdan HBeAg negatif hastayı ayırabilmek için seri ALT ölçümleri gereklidir (48). Üstelik

bu hastalarda HBV-DNA düzeyi sadece ALT yükselmesi öncesi geçici yükseklik gösterebilir ve böylece hastalar klinikte kolayca gözden kaçabilir. Kalıcı spontan remisyon nadirdir (%6-15) ve uzun dönem prognozu HBeAg-pozitif hastalardan kötüdür ve siroz gelişme riski HBeAg pozitif olanlara göre iki kat fazla görülmektedir. HCC veya hepatik dekompanzasyon gelişebilir. Antiviral medikasyonlara yanıt verir, ancak kesildikten sonra relaps sıktır (49).

Doğal seyri tamamen anlaşılabilmiş olmamasına rağmen bugün kabul gören başlıca iki patern gösterdiğiidir. Birinci patern hastaların %30-40'ını oluşturmaktadır. Bu hastalar orta-yüksek HBV-DNA seviyeleri ile birlikte sürekli yüksek ALT seviyelerine sahiptir. İkinci paterndekiler ise yukarıda bahsedilen dalgalı seyreden ALT yükseklikleri ile birlikte düşük veya negatif HBV-DNA seviyelerine sahip hastalardır. Hangi paternde olursa olsun HBeAg negatif kronik hepatit fazına geçen hastalarda değişik derecelerde hepatik fibrozis hali hazırda vardır. Kronik HBV enfeksiyonunun tanı konulduğu zamanda yapılan karaciğer histolojik çalışmaları bu hastaların %50'sinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ve fibrozis, %25-40'ında ise siroz bulunduğunu göstermiştir (46,50,51).

2.7 Prognoz

Enfeksiyonun alındığı yaş; prognozu etkileyen en önemli faktördür. Neonatal veya erken çocuklukta enfeksiyon alındığında daha çok asemptomatik olmakta ancak yüksek oranda kronikleşmektedir. Adolosan ve sonrasında enfeksiyon alındığında kronikleşme oranı düşerken semptomatik olma oranı artar. HBeAg/Anti-HBe antikor pozitifliği henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (45). Ağırlıklı olarak başvuruda HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olanlarda ve/veya gecikmiş HBeAg serokonversiyonu veya Anti-HBe reversiyonu olanlarda siroz ve HCC gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir. Çelişki ise HBeAg negatif hastalardan da benzer kötü prognoz bildirilmesidir. Ayrıca, Asyalılarda HBeAg serokonversiyonunun her zaman iyi seyirle ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (52).

Hastanın başvurudaki karaciğer biyopsisindeki inflamasyon ve fibrozis durumu siroz riski ile korelidir. Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması; yani yüksek ALT seviyeleri, yüksek HBV-DNA seviyeleri (yüksek viral replikasyon, HBV-DNA 10^4 kopya/ml üzerinde her on katta risk orantılı olarak artmakta), sık

alevlenmeler (Hepatitik ataklar), kötü prognoz ile ilişkilidir. Takip sırasında HBV replikasyonunda persistan düşüş iyi seyir göstergesidir. Ancak, düşük HBV-DNA düzeyleri hastalık ilerlemesi riskini tamamen yok etmez. Ko-enfeksiyonlar siroz ve HCC gelişimini hızlandırır (50).

DM'li hastalarda siroz ve HCC riski artmış olarak bildirilmiştir. Ayrıca karaciğer demir yükünün muhtemelen oksidatif stresi artırarak ve replikasyona katkıda bulunarak hastalık progresyonunu artırabileceği bildirilmiştir. Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların karaciğer biyopsilerinde %20-70 steatoz prevalansı bildirilmiştir. Ancak, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve non-alkolik steatohepatitin süperimpoze olması virüsten ziyade metabolik sendrom komponentleri ile ilişkilidir. Santral obezitenin fibrozis riskini artırdığı steatozun siroz riskini iki kat artırdığı bildirilmekle beraber, hepatik steatozun fibrozisin ciddiyeti ile ilişkili olmadığı da bildirilmiştir (53).

Yüksek endemik bölgelerde enfeksiyon neonatal dönemde veya erken çocuklukta alındığından kronikleşme yüksek olmakta ve sonuçta daha erken yaşlarda hastalık progresyonu oluşmaktadır. Yaşın ileri olmasının siroz ve HCC insidansını anlamlı olarak artırdığı bildirilmiştir (54). Bu da muhtemelen HBV enfeksiyonunun ve karaciğer hastalığının daha uzun bir dönemdeki varlığındandır. Ayrıca erkek cinsiyet siroz için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Farklı cinsiyetlerde fibrozis progresyonunu hangi mekanizmalar değiştirmektedir bilinmemektedir. Östrojenin muhtemelen stellat hücreleri inhibe ederek, anti-fibrojenik etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Kapsamlı olarak kronik HBV taşıyıcılarında HCC riski erkeklerde kadınlara göre 3-6 kat fazladır. Bir çalışmada en az 10 yıl boyunca >60 g/gün alkol kullanımı olan HBV enfeksiyonlu hastalarda yalnızca HBV enfeksiyonu olanlara göre HCC insidansının iki kat arttığı bildirilmiştir. Ağır alkol tüketiminin siroz riskini 6, HCC riskini ise 3 kat artırdığı bildirilmektedir (55).

Ailede HCC olan olan HBV'lilerde genetik yatkınlığı düşündürür şekilde HCC riski artmaktadır. Anjiotensin II ve TGF-b gen polimorfizmleri; Renin-anjiotensin sisteminin ana peptidi olan anjiotensinin hepatik stellat hücreleri aktive ederek fibrozis ile bağlantılı olduğu ve kronik HBV'li hastalarda anjiotensin geninin promoter bölgesindeki polimorfizmlerin karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (56). Yüksek seviyede TGF- β üretimi ile birlikte olan TGF- β gen polimorfizmi olan HBV'li hastalarda HCC riskinin daha az olduğu bildirilmiştir ki bu da TGF'nin tümör oluşumunun erken safhalarındaki önemini desteklemektedir. Kronik HBV enfeksiyonu çok farklı ve dalgalı bir doğal seyir gösterebilmektedir (57). Ancak her ne şekilde seyir gösterirse gösterebilir bazı seyirler daha az riske sahip olmakla beraber eninde sonunda bazı sekeller ortaya çıkmaktadır. Bunların en önemlileri; kronik karaciğer parankim hastalığı, HCC, Hepatik dekompanzasyon ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm olarak ayrılabilir (58).

2.8 Tedavi

Günümüzde mevcut tedaviler HBV'nin eradikasyonunda tam olarak etkili değildir. Hastaya tedavi önerilmeden önce tedaviden beklenen yarar, tedavinin yan etkileri, ilaç direnci, hastanın yaşı, tercihi ve maliyet düşünülmelidir (59). Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin hedefleri; HBV eliminasyonu veya viral süpresyon; HBeAg serokonversiyonu, HBV-DNA negatifleşmesi, HBsAg kaybı, transaminazların normal değerlere inmesi, karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitede azalma, hastalığın dekompanse tabloya dönüşmesini, siroz veya HCC gelişmesini engellemektir. Ancak HBV enfeksiyonunda en kalıcı ve en güvenli prognoz göstergesi HBsAg kaybı ve anti- HBs gelişimidir (60).

Kronik HBV'de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde; biyokimyasal yanıtla transaminazların normal değerlere düşmesi, HBV-DNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi ve HBeAg pozitif olanlarda antijen kaybı ve histolojik yanıt hedeflenir. Kronik HBV tedavisinde HBV-DNA'da en az 2 log₁₀IU/ml kadar bir düşme ya da 20.000 IU/ml'nin altına inmesine "kısmi yanıt", HBV-DNA 24. haftada 2log₁₀'dan fazla düşmüyorsa buna "primer cevapsızlık", tedavi süresi içinde HBV-DNA'nın 1 log₁₀'dan fazla yükselmesi ise "virolojik breakthrough" olarak adlandırılmaktadır. Kronik hepatit hastasına hangi aşamada tedavi verileceği önem taşır (61,62).

HBeAg-pozitif kronik hepatit B'li hastalarda ALT düzeyinin normalden 2 kat yüksekliği ya da karaciğer biyopsisinde orta/şiddetli hepatit tablosu varlığı ve HBV DNA'nın >20,000 IU/ml olması durumunda tedavi düşünülmelidir (63). Kompense karaciğer hastalığı olan hastalarda spontan HBeAg serokonveriyonu açısından tedavide 3-6 ay beklenilmesi önerilmektedir. Hastada ikter, ALT alevlenmesi

varlığında hemen tedaviye başlanmalıdır. ALT düzeyi sürekli normal ya da hafif artış gösteren hastalarda genellikle tedavi düşünülmemelidir. Transaminaz düzeyleri dalgalı seyir ya da hafif artış gösteren kırk yaş üstü hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (2).

Karaciğer biyopsisinde orta/şiddetli inflamasyon veya fibrosis varlığında tedaviye başlanmalıdır. HBeAg-pozitif, serum HBV-DNA yüksek fakat ALT seviyesi normal olan hastalarda; 3-6 ay ara ile ALT düzeyinin takibi, yükselmesi durumunda daha sık ara ile ve HBeAg her 6-12 ayda bir izlenmelidir (33). Kronik HBV enfeksiyonu olan ve HBV-DNA'sı yüksek, transaminazları normal kişilerde durum tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmaya göre ALT düzeyi sürekli normal olan kişilerin % 24'ünde karaciğer biyopsisinde evre 2-4 fibrosis saptanmıştır. Bu nedenle ALT'nin üst sınırı kadınlarda <19 IU/L, erkeklerde<30 IU/L normal kabul edilmesi gerektiği ve bu kişilerde karaciğer biyopsinin yapılarak anlamlı fibrosis varsa tedavi başlanması gerektiği vurgulanmıştır (43). Bu kişilerde erken ve gerekli olmayan bir zamanda tedavi başlanırsa uzun vadede direnç problemlerinin ortaya çıkması kaçınılmaz olacaktır. Ancak ALT'si normal kişilerde sinsi giden ve oynamalar gösteren bir viremi olabileceği, bu hastalarda ilerleyici ciddi histolojik hasar bulunabileceği düşünülürse erken tedaviye alınması avantajlı olacaktır (48).

Sirotik evrede kronik hepatit B'de hem dekompanseasyonu önlemek hemde diğer komplikasyonlarından korunmak için HBV-DNA düzeyinin cut off değeri daha aşağı çekilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda da transplant öncesi verilecek nükleozit/nükleotid analogu tedavisi evrelemeyi iyiye doğru değiştirmekte, hemde komplikasyonları önlemektedir. Mevcut tedavi seçenekleri (interferon, pegile interferon, lamivudin, adefovir, entekavir, telvibudine, tenofovir) kalıcı bir HBsAg serokonversiyonu sağlamaktan uzaktır (1,30,31). İnterferon (IFN) ile sağlanan HBeAg ve HBV-DNA yanıtları nükleotit/nükleozid analogları ile sağlanandan daha kalıcı olmakla birlikte oran oldukça düşüktür. Antiviral tedavi ile viral klirens sağlamak güçtür. Bunda replikatif araçların, kovalent bağlı çembersel DNA'nın (covalentlyclosed circular-cccDNA) rolü büyüktür. Konak genomu için bir havuz oluştururlar ve re-enfeksiyon olmadan replikasyonu yeniden sağlarlar. Bu enfektif araçların eradikasyonu çok zordur. Antiviral tedavi ile sağlanan viral yükte azalma viral eradikasyon sağlamaya yetmez (4,48).

Türkiye’de yaşayanlarda ALT normal değeri ile geniş çaplı çalışma sonuçları elde edilene kadar, ALT düzeyi için sınır değer olarak, çalışılan yöntemin referans aralıklarının kullanılması önerilir. Kronik hepatit B’de HBV-DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceği için, HBV-DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı konulmamalıdır. Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir. ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülmelidir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV-DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir. Hepatosellüler kanser (HSK) için 6 ayda bir kez USG ve AFP kontrolü ile izlem yapılmalı. Transaminazda artış saptanırsa HBV-DNA bakılmalıdır (1,10).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda ise tedavi alması gereken kişiler siroz olmayan hastalar, HBV-DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalar arasında,
 - a. 35 yaş veya üzerinde olanlar
 - b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globülin yüksekliği, albümin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi)

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI; Grade) \geq 6 veya fibroz (stage) \geq 2 olan hastalara tedavi verilmelidir (1,12). ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (1). Dekompanse veya kompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/ veya evresi 5-6 olanlar) hastalarda ölçülebilir HBV-DNA’sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz. Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (13, 44). Bu ilaçların etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Birebir

karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg (+) naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV-DNA da negatifleşme) pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırası ile %25, %40-44, %21, %67, %60 ve %76 oranlarında bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonu ise pegile interferon ile %27 vakada sağlanabilirken, bu oran oral antiviral kullananlarda %16-20 oranlarında kalmaktadır. Bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı pegile interferon ile %3 oranında olurken, bu oran lamivudin kullananlarda %1, adefovir ve telbivudin kullananlarda %0, entekavir kullananlarda %2 olurken tenofovir tedavisi alanlarda %3,2 oranında bildirilmiştir.

HBeAg (-) naif hastalarda ise 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap pegile interferon alfa ile %63 oranında iken, oral antiviral tedavi ile %51-93 oranları arasında görülmektedir. Gerek oral antiviraller gerekse pegile interferonlar histolojik düzelme (HİA indeksinde ≥ 2 puan azalma ve veya fibrozisde ilerleme olmaması) sağlayabilmektedir. 1 yıllık tedavi ile histolojide düzelme oranları HBeAg (+) hastalarda %38-74 arasında olur iken, HBeAg (-) hastalarda histolojik iyileşme %48-72 vakada sağlanabilmektedir. Pegile interferonlar ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra da HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı görülebilmektedir. Oral antivirallerin tedavi süresi uzadıkça virolojik cevap, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı daha fazla gözükmektedir. Hastanın tedaviye başlarken sahip olduğu HBV-DNA düzeyi, serum ALT seviyesi, HBeAg statüsü ve virusun genotipi tedavi başarısında ve seçilecek ilacın ne olması gerektiğinde son derece önemlidir. Yapılan araştırmalar, HBeAg (+), bazal HBV-DNA'sı düşük düzeyde (< 7 log IU/ml), genotip A veya B ile enfekte olanlar, histolojik aktivite indeksi yüksek olanlar (metavire göre en az A2) ve başlangıç serum ALT düzeyleri normalin üst sınırının üç katından yüksek olanların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiğini göstermiştir.

Çok merkezli ve çok uluslu çalışmalarda pegile interferon tedavisi başarı oranının genotip A da en yüksek, genotip D de ise en düşük olduğu bildirilmiştir (HBeAg serokonversiyonu sırasıyla %46, %24 ve HBsAg kaybı sırasıyla %13, %2). İnterferon tedavisi özellikle iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir. Oral antiviral tedavi alacaklarda da bazal HBV-DNA düzeyinin düşük, serum ALT seviyesinin yüksek ve histolojide nekroinflamatuvar aktivitenin yüksek

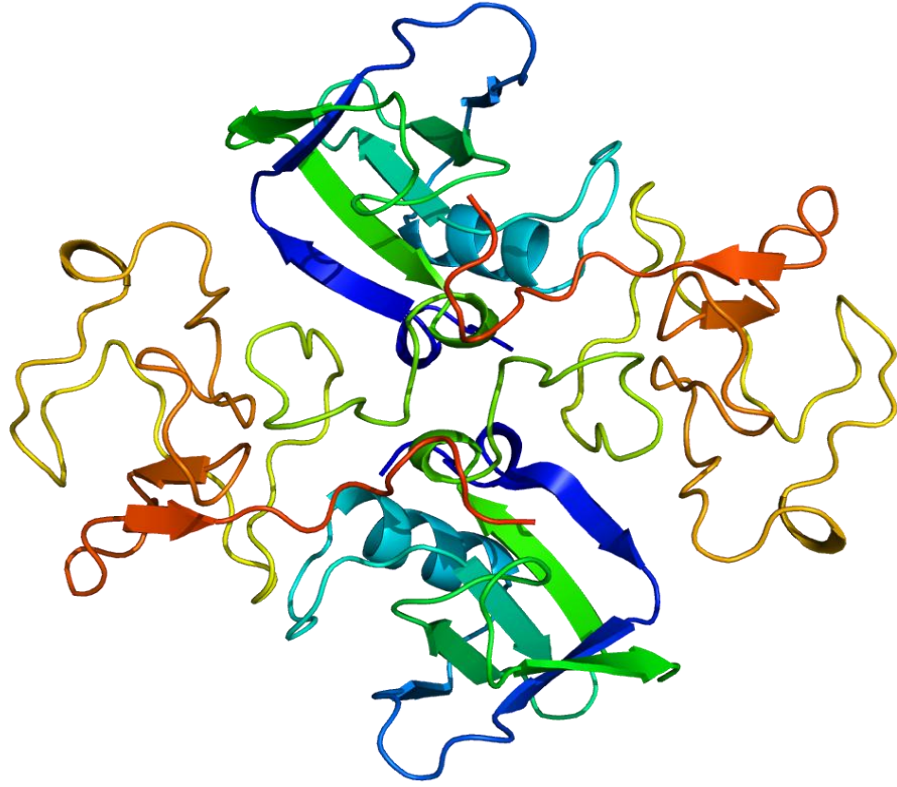
olması tedaviye cevabı belirleyen faktörlerdir. Başlangıç HBV-DNA düzeyi düşük olan ve özellikle ilk 24 haftada iyi bir virolojik supresyon sağlanan hastalarda tedavinin ilerleyen yıllarında ilaç direncinin daha az oranda olduğu bildirilmiştir (16,17). Yang ve ark. (57), lamivudin tedavisinin 4. haftasında HBV-DNA düzeyleri <4 log kopya/ml olan vakalarda 5. yıl sonunda tedaviye cevap oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir (5. yılda %100 cevaba karşılık %16,2 cevap). Yine benzer bir çalışmada lamivudin tedavisi alan ve 24. Haftada HBV-DNA düzeyi 3 log kopya/ml' nin altına inen hastaların tedavinin 3. yılında ilaca direnç oranı 24. haftada 3 logun altına düşmeyenlere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer sonuçlar adefovir ve telbivudin için de bildirilmiştir.

Oral antiviral tedavi alan hastalarda çapraz direnç önemli bir sorundur. lamivudin ile entekavir ve telbivudin arasında çapraz direnç vardır. A181T/V mutasyonu bir adefovir direnç mutasyonu olmasına rağmen, bu mutasyonun lamivudine cevabı da azalttığı in-vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Yine bir adefovir direnç mutasyonu olan N236T'nin tenofovir alan hastalarda viral baskılanmada yetersizliğe neden olduğu bildirilmiştir (27). Bu nedenlerden dolayı antiviral direnç saptanan olgularda tedavinin devamında çapraz direnç tablosuna mutlaka bakılmalı ve çapraz direnç göstermeyen farklı bir nükleoz(t)id analoguna geçilmesi veya mevcut tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

2.9 Tanısal Belirteçler

2.9.1. Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)

İnsanda fulminan hepatik yetmezlikli hastanın plazması ve sirozlu hastanın karaciğerinde gösterilen Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), ilk olarak 1984 yılında parsiyel hepatektomiye takiben sıçan serumunda saptanmıştır (10). Tek zincir yapısındaki prekürsör HGF karaciğer, dalak, böbrek, akciğer ve adrenal bezde bulunur. Bu molekül, Kupffer hücresi, endotel hücresi ve İto hücresi gibi karaciğerin nonparankimal hücrelerinden salgılanmaktadır. Yalnızca karaciğer için değil böbrek, plesanta, beyin, akciğer, pankreas ve hematopoetik dokular için de büyüme faktörüdür (12).



Şekil 5. Hepatosit Büyüme Faktörüne ait primer, sekonder ve tersiyer amino grup asit dilimini gösteren 3 boyutlu yapısal grafiği

Aminoasit dizilim şekli 1989 yılında tanımlanmış HGF'nin yapısının plazminojene benzediği ortaya konmuştur (*Şekil-5*). İnsan kökenli HGFcDNA'sı 728 aminoasitten oluşan α ve β zincirlerini içeren tek zincir prekürsör olarak sentezlenir. Prekürsör molekülün N terminal aminoasiti pyroglutamattır. HGF iki heterodimer zincir (α ve β zincir) ve tek zincir prekürsörün karışımından elde edilir. α zincirin tahmini molekül ağırlığı 50,808 Dalton olup 440 aminoasitten oluşmaktayken, 224 aminoasitten oluşan β zincirinin ağırlığı 26,089 Daltondur (64).

Molekülün alfa ağır zinciri 4 kringale içermektedir. Kringale yapısı küçük halkanın disülfid bağları ile bağlanarak büyük halka içinde tutulduğu çift halkalı polipeptid yapılarıdır. Tüm halkalarda Asn-Tyr-CysArg-Asn-Pro-Asp şeklinde karakteristik aminoasit sırası vardır. HGF'de bulunan kringale alanı ile plazminojenin 1, 4, 5. protrombinin 1. kringale alanı arasında dizi benzerliği dikkat çekmektedir (65). Hafif zincir olan β zinciri ise serin proteaz ailesinden yalancı proteaz yapısındadır. Kringale ve yalancı proteaz yapıları yakın filogenetik kökeni düşündürür. Bunlar plazma proteinleri ve koagülasyonla ilişkili proteinlerdir. FXII, doku plasminojen

aktivatörü, plasminojen HGF ile benzerlik gösterir. FXI, kallikrein gibi serin proteazlarda HGF'nin β zinciri ile benzerlik gösterir. HGF geni 18 exon, 17 introndan oluşur, yaklaşık 70 kb'dır. Diğer kringle içeren proteinlerde olduğu gibi her kringle 2 exon tarafından kodlanır (66).

HGF geni ve reseptörü c-met'in 7. kromozomda kodlandığı saptanmıştır. Bazı faktörler HGF üretimini regüle eder. Hem IL-1 α hem de IL-1 β HGF gen ekspresyonunu ve üretimini artırır. Buna karşılık transforming growth factor β (TGF β) ve glukokortikoidler fibroblastlardan HGF salınımında inhibitör etkiye sahiptir. İnjurin parsiyel hepatektomiden sonra düzeyi artan humoral bir maddedir ve sıçanların sağlam karaciğerlerinde HGF mRNA'nın ekspresyonunu artırır. Benzer karakterli ısıya dayanıklı, protein yapıda olmayan bir faktör domuz karaciğerinden elde edilmiştir. İnsan deri fibroblastlarından HGF salınımı, hem cAMP hem de membran geçiren cAMP analogu aracılığıyla oldukça artar (64,67).

HGF ile yüksek afiniteli reseptörü olarak bilinen c-met arasındaki ilişki 1991'de tanımlanmıştır. Disülfid bağlarıyla bağlı heterodimerik formdan oluşan c-met, 190 kD molekül ağırlığındadır. Bu protein α (145kD) ve β (50kD) subünitten oluşur ve 9 c-met protoonkogeni ile kodlanır. Tüm etkinliği β subünitin intrasellüler kısmı gösterir ve tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (65,68). Reseptör hepatosit, fibroblast, keratinosit ve melanositin yüzeyinde gösterilebilir ve uterus, böbrek, karaciğer, dalakta saptanabilir. Hematopoetik hücreler aynı zamanda c-met reseptörü taşırlar. Değişik tümörlerin reseptör durumuna bakıldığında hepatoma ve melenoma hücreleri, bazı gastrointestinal tümörler ve tiroid ile akciğer kanserinde HGF reseptörü ekspresyonu saptanmıştır. İnsan lösemi ve lenfomasında c-met geninin aşırı ekspresyonu rapor edilmiştir. Heparan sülfat proteoglikanları HGF'yi güçlü bir şekilde bağlar ve düşük afiniteli reseptör olarak hizmet eder. HGF matür hepatositte DNA sentezinin en kuvvetli uyarıcısıdır. Ek olarak α fetoprotein ve akut faz proteini sentezini artırır (12).

HGF aynı zamanda melanosit, epitel hücresi, endotel hücresi ve hematopoetik hücreleri içeren diğer hedef hücrelerin büyümesini uyarır. Fare embriyosunda c-met ve HGF ekspresyonu varlığı, HGF'nin organ gelişimindeki rolünü gösterir. HGF renal tubulus hücrelerinde DNA sentezini artırır ve aynı zamanda epitelde tubul formasyonu artar (69). Renal hasardan sonra dolaşımdaki HGF konsantrasyonu artar.

Bazı deneylerde HGF replasmanı sonrası akut renal hasarda düzelme görülmüştür. Sıçanlarda bilateral renal arter okluzyonlarında HGF ile düzelme saptanmıştır. Başka bir çalışmada sisplatin aracılı renal yetmezlik intravenöz HGF ile önlenmiştir. HGF aynı zamanda yara iyileşmesinde rol oynayabilir. Tavşanlarda suni olarak oluşturulan gastrik yaralar HGF eklenmesiyle daha hızlı iyileşmiştir. HGF endotel hücre proliferasyonunu uyarır ve motiliteyi artırır, tümör büyümesinde diğer muhtemel düzenleyici etkisi angiogenezdır. HGF aynı zamanda psöriatik plakların içindedeki yeni vaskülarizasyon alanları yaratır. Hepatosit için güçlü bir uyarıcı olmasına karşın HEPG2 içeren bazı hepatomalarda büyümeyi inhibe eder. HGF'nin etkisi TGF β ile inhibe olur, heparinle kısmen inhibe olurken epinefrinle artar (66,69).

Akut hepatit, fulminan hepatit, subakut hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom (HCC) hastalarının dahil edildiği ve bu hastalarda albumin, total bilirubin, PTT, hepaplastin testi, trombosit sayısı, SGOT, SGPT, hHGF (human hepatocyte growth factor) değerlerinin değerlendirildiği bir çalışmada serum hHGF düzeyi akut karaciğer hastalığı olanlarda sağlıklı gruba göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Orta ve hafif derecede karaciğer disfonksiyonu olanlarda hafif hHGF artışı saptanmıştır (70). Fulminan hepatitli olan grupta ciddi karaciğer disfonksiyonunda hHGF seviyesi yüksek bulunmuş fakat düzey SGPT azalmasıyla birlikte azalmıştır (12). Hepatik ensefalopatinin kaybolmasıyla serum hHGF düzeyi hızla normale dönmüştür. Ciddi hepatik yetmezlikten ölenlerde serum hHGF devamlı yüksek bulunmuş fakat α fetoprotein hastalar ölene kadar artmamıştır. Yine bu çalışmada kronik hepatit, karaciğer sirozu, HCC'li karaciğer sirozlularda serum hHGF düzeyi yüksek bulunmuştur. Kronik hepatitin akut alevlenmesindeki hastalarda total bilirubin ve transaminaz yüksekliği olanlarda hHGF'de artış saptanmıştır (67,71,72).

HCC gelişen siroz hastalarında HCC olmayanlara kıyasla hHGF düzeyi daha yüksek saptanmıştır. HCC gelişen siroz olgularında perkutan etanol enjeksiyonu ve transkateter hepatik anjiyoembolizasyon yapılanlarda işlem sonrası hHGF'nin değişmediği ancak α fetoprotein seviyesinde düşme olduğu saptanmıştır (73). Böylece HCC boyutlarıyla hHGF arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Hasta gruplarının tümünde hepaplastin testiyle hHGF arasında negatif ilişki saptanmıştır.

Albumin tedavisi almayan HCC gelişen ve gelişmeyen siroz hastalarında serum albumin seviyesiyle serum hHGF arasında negatif ilişki saptanmıştır.

Literatürde serum HGF düzeylerinin araştırıldığı farklı sistemik hastalıklar mevcuttur. Meme kanserli hastaların kanserli dokularında normal meme dokusuna göre HGF, c-met, HGF aktivatörü ve HGF aktivatör inhibitörleri (HAI-1 ve HAI-2) yüksek bulundu ve kanser gelişiminde HGF düzenleyici sistemin önemli rol oynadığı gösterildi (74). Enfeksiyöz diyarede dışkıda HGF düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu olguların iyileşme döneminde ise normal bulunmuştur. Fakat bu hastaların dışkı ve serum HGF düzeyleri arasında ilişki yoktur. Bu bulgularla erken izolasyon gerektiren diyare olgularında dışkıda HGF saptanmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür (75). Tıkanma sarılığı olgularında serum bilirubin düzeyi ile serum HGF değeri pozitif korelasyon, safra HGF/kan HGF oranı, HGF klirensi, günlük HGF atımı negatif korelasyon göstermektedir. Benzer pozitif korelasyon diğer karaciğer fonksiyon parametreleriyle HGF arasında saptanmıştır. Bu hastalarda HGF'nin ekskresyonu azalır ve HGF safrada kandan yüksek konsantrasyona ulaşır. Ekskresyonun azalması nedeniyle serum HGF düzeyi artar. Safrada saptanan yüksek HGF düzeyleri uzamış sarılıklarda görülen karaciğer sirozunu açıklayabilir (76).

Akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda kontrol grubu ve kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalara göre HGF düzeyleri yüksek bulunmuştur (77). Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda HGF ile HBV-DNA düzeyi, ALT seviyesi, karaciğerde fibrozis düzeyi ve histolojik aktivite indeksi arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada HGF düzeylerinin değerlendirildiği diğer bir hasta grubu ise bakteriyel menenjit ve tüberküloz menenjit olgularıdır. Tüberküloz ve bakteriyel menenjitte kontrol grubuna göre BOS'ta HGF yüksek, tüberküloz menenjit grubunda ise bakteriyel menenjit grubuna kıyasla BOS HGF düzeyi daha yüksek saptanmıştır (73). Bu bulgular ayırıcı tanıda HGF'nin yardımcı parametre olabileceğini göstermiştir. Gastroenterit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, sepsis, grip, kronik hepatit C ve sağlıklı kontrol grubunda HGF ve CRP düzeyleri bir başka çalışmada karşılaştırılmıştır. Kronik hepatit C ve kontrol grubuna göre akut enfeksiyon hastalığı olan hastalarda HGF düzeyi yüksek bulunmuştur. Serum HGF ile CRP arasında belirgin ilişki saptanmış ve akut enfeksiyonda yükseldikleri gösterilmiştir (78-80).

2.9.2. Karbonhidrat Antijeni (CA 19-9)

CA 19-9, ilk kez insan kolorektal kanser hücrelerinden izole edilmiş, 36 kilo dalton ağırlığında, glikolipit yapısında bir moleküldür. İlk kez 1979 yılında tanımlanmıştır (81). Bağlanan monoklonal antikoru kodu 1116NS-19-9 olduğundan, bu antijen CA 19-9 olarak adlandırılmıştır. Kimyasal olarak monosialogangliozid olan CA 19-9, Lewis (a) insan kan grubu antijeninin hapteni ile aynı yapıya sahiptir. Çeşitli kanser dokularının yapısında bulunmanın yanı sıra, kanda dolaşan yüksek molekül ağırlıklı müsinin yapısında da bulunur (82).

CA 19-9 normal şartlarda pankreas, safra kanalı hücreleri, mide, kolon, endometrium, tükrük bezleri ve bronşiyal epitelyum hücrelerinden salgılanır. Pankreas kanseri tanısında en yaygın olarak kullanılan tümör markerıdır. CA 19-9 ilgili organların bütün kanserlerinde yüksek bulunmadığından, yalnızca teşhis sırasında yüksek bulunan hastaların takibi sırasında yararlı olabilir. CA 19-9 konsantrasyonunda yükselmeye sebep olduğu belirlenen kanser vakalarında, tedavisinin takibi sırasında seri ölçümlerin yapılması yararlı olur (83). Test sonucundaki yükselmeler ve düşüşler, medikal veya tedavi sonrasındaki takipler sırasında ise, nüks meydana gelip gelmediğini belirlemeye yardımcı olur. Pankreas kanserlerinin %70-95 kadarında, mide kanserlerinin %26-60 kadarında, hepatobiliyer kanserlerinin %55-79 kadarında, kolorektal kanserlerin %18-58 kadarında, akciğer, meme, over, böbrek ve prostat kanserlerinin daha küçük bir kısmında yükseldiği bildirilmektedir (84,85).

Hepatobiliyer kanser veya safra yolları tıkanıklığı olasılığının düşünülmesi durumunda da CA 19-9 testi talep edilebilir. Kansere bağlı olmayan safra kanalı tıkanıklıklarında da çok yüksek CA 19-9 konsantrasyonları ile karşılaşılabilir. Tıkanıklığın ortadan kalkmasıyla birlikte CA 19-9 konsantrasyonunda da ani bir düşüş olur. Böyle durumlarda CA 19-9 konsantrasyonundaki düşüşün kontrolü için tıkanıklığın ortadan kalkmasından sonra en azından 1-2 hafta kadar beklenmesinin uygun olacağı bildirilmektedir. Safra kesesi kanserlerinin teşhisinde CA19-9, CEA'ya göre daha üstün bulunmuştur. Bir çalışmada safra kesesi kanseri olan hastaların %79'unda CA 19-9, %50 kadarında ise CEA yüksek bulunmuştur (83,85).

CA 19-9 sadece malignite durumlarında değil benign patolojilerde de yükselebilir. Siroz, akut ve kronik pankreatit, kolanjit CA 19-9 seviyesinin

yükselebildiği benign hastalıklardır. Steinberg 24 çalışmayı incelediği makalesinde CA 19-9'un 37 ku/l cut-off değerinde pankreas kanseri için ortalama sensitivitesinin %81 ve ortalama spesifitesinin %90 olduğu tespit edilmiştir (86). Bu çalışma sonrasında CA 19-9'un asemptomatik hastalarda pankreas kanseri taraması için kullanılmayacağı ifade edilmiştir. Ancak CA 19-9'un pankreasın benign ve malign lezyonlarını ayırmada güncel olarak en yararlı test olduğu bildirilmiştir.

Goonnetilleke ve ark. CA 19-9'un görüntüleme yöntemlerinin yanında yardımcı test olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Tümör markırları kılavuzu Avrupa Grubu CA 19- 9'un özellikle erken evre pankreas kanserinde sınırlı tanısal değeri olduğunu ifade etmiştir (87). CA 19-9 seviyeleri birçok benign hastalıkta da yükselmektedir. Akut ve kronik pankreatit, siroz, safra yolları obstrüksiyonları ve kolanjit en sık CA 19-9 seviyesinin yükseldiği hastalıklardır (85).

Bazı akut kolanjit olgularında CA 19-9 seviyesi 1000 kU/L olarak bildirilmiştir (88). Bu yüksek değerler tedavi sonrası normal değerlere dönebilir. İltihabi bağırsak hastalıkları ve bazı otoimmün hastalıklar gibi non-malign hastalıklar, sıklıkla yüksek bulunduğu durumlardır (86). Referans aralık sınırı 37 U/mL olarak kabul edildiğinde CA19.9 düzeyi; kolesistitlerde ve tıkanma sarılıklarında %20, safra kanalı taşlarında %22, koledok taşları, safra kesesi taşları, akut kolanjitler ve toksik hepatitlerde %14, kronik aktif hepatitlerde %33, karaciğer sirozunda %19, primer biliyer sirozda %16, masif karaciğer hücre nekrozunda ise %60'a varan sıklıkla yüksek bulunabilir (89).

CA 19-9, pankreas adenokanseri için spesifik olmayıp gastrointestinal sistemden kaynaklanan birçok tümörde de yükselebilir. Nitekim gastrik tümörlerin yaklaşık %41'inde, kolorektal tümörlerin %34'ünde hepatoselüler karsinomlu hastaların % 49'unda bu tümör markeri yüksektir (88). CA 19-9'un diğer bir dezavantajı kan grubu antijenleri ile olan ilişkisidir. Genotip olarak Lewis a-b- olan kişilerde, CA 19-9 sentezi gerçekleşmez. Bu nedenle bu hasta grubu yanlış negatif sonuçlara adaydır. Yine CA 19-9 küçük pankreatik tümörlerde ve kötü diferansiye tümörlerde yeterince hassas değildir ve tanı sürecinde yukarıda bahsedilen dezavantajlar göz önüne alınmalıdır (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışma için gerekli olan cihazlar hastanemizde bulunmakta olup sarf ve kimyasal malzemeler Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje bütçesinden alındı. Çalışma için üniversitemiz etik kurulundan etik onay alındıktan sonra tüm katılımcılara çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek, imzalı onayları ile çalışmaya dâhil edildiler. Çalışmaya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üstü sağlıklı bireyler ile kronik hepatit B hastaları alındı. On sekiz yaşın altındaki hastalar, gebeler ve bir aydan daha uzun süredir antiviral tedavi alan hastalar çalışma dışında tutuldu. Kronik aktif hepatitli hastalar (n:30), inaktif hepatit B taşıyıcıları (n:30) ve sağlıklı kontrol grubu (n:41) olmak üzere üç çalışma grubu oluşturuldu. Sağlıklı kontrol grubu; sağlık taraması için polikliniğe başvuran ve hepatit virüsleri ile daha önceden karşılaşmadığı tespit edilen hastalardan oluşturuldu. Altı aydan uzun süreli HBsAg pozitif, HBeAg negatif ve Anti-HBe pozitif olan, HBV-DNA<10⁴ kopya/ml, sürekli normal ALT/AST değerleri olan hastalar inaktif hepatit B taşıyıcısı olarak kabul edildi. Altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği ile yüksek HBV- DNA düzeyi (>10⁴⁻⁵ kopya/ml), sürekli veya aralıklı yüksek ALT/AST düzeyi, karaciğer biyopsisinde orta/ciddi nekroinflamasyon, HAİ>6 ya da fibrozis skoru ≥2 olması kronik aktif hepatit olarak değerlendirildi.

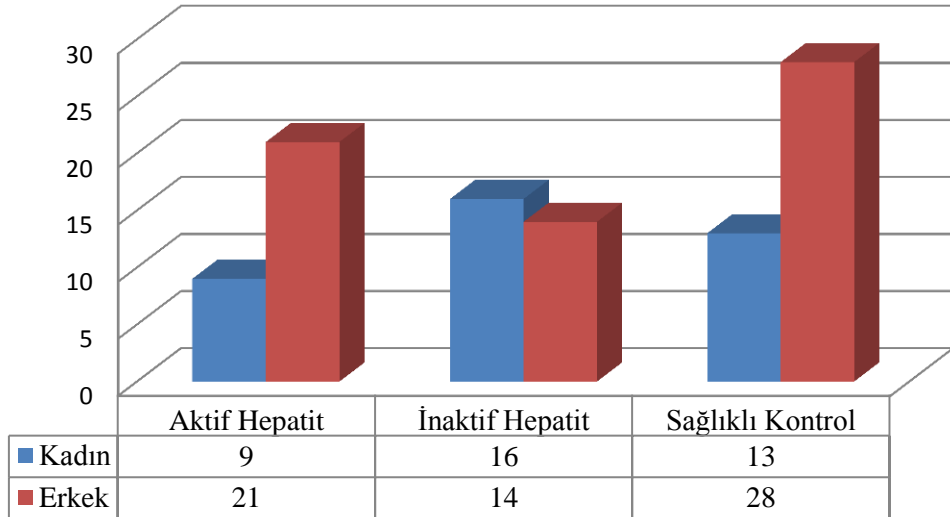
Çalışmaya dâhil edilen hasta ve sağlıklı bireylerden 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örnekleri 5 ml jelli biyokimya tüpüne alındı. Alınan kan örnekleri 3000 RPM devirde santrifüj edilip serum kısımları -20°C'ye alındı ve sonrasında -70°C'de saklanmak üzere kaldırıldı. Çalışmada serum HGF düzeyleri mikro ELISA ile ölçülürken, CA 19-9 düzeyleri kemilüminesans yöntemiyle ölçüldü. Diğer biyokimyasal parametreler (AST, ALT, AFP, total protein, albumin) biyokimya otoanalizöründe kolorimetrik metodla çalışıldı. Kronik aktif hepatitli hastaların tedavi alıp almadıkları, tedavi alanlarda hangi tür tedaviyi aldıkları not alınarak,

takipteki HBV-DNA düzeylerine ve varsa karaciğer biyopsi sonuçlarına geriye dönük ulaşıldı.

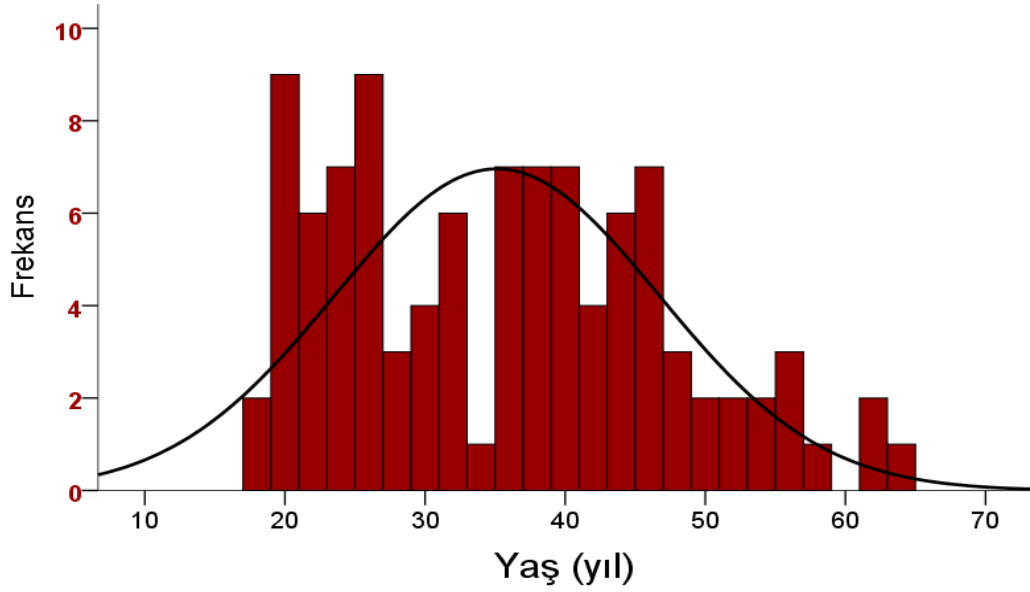
Çalışma verileri Statistical Package for the Social Sciences programı ile analiz edildi (SPSS package for Windows. 13, Illinois, USA). Tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma (\pm SS), en yüksek ve düşük değerler kullanıldı. Analizlere başlanmadan önce değişkenlerin Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılımları test edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler (bel çevresi, serum kalsiyum ve fosfor) açısından hepatit grupları arasındaki farka bakılırken One-Way ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenler açısından hepatit grupları arasındaki farka bakılırken de Kruskal Wallis testi uygulandı. One-Way ANOVA testi sonrasında yapılan post-hoc analiz için Tukey's Test kullanılırken; parametrik olmayan Kruskal Wallis testi sonrasında post-hoc analizlerde ikili Mann-Whitney-U test yapılarak Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Normalde p değeri için anlamlılık sınırimız 0,05 iken, parametrik olmayan post-hoc analizlerde değer 0.05/grup sayısı olarak uygulandığından 0.017 (0.05/3) olarak değerlendirildi. Sürekli olmayan değişkenlerin frekans analizinde Ki-Kare anlamlılık testi kullanılırken bağıntı analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 101 bireyin 63'ü erkek cinsiyette olup yaş ortalaması $31 \pm 10,2$ (18-63) olarak bulundu (*Şekil-6*). Otuz sekiz bayan katılımcının yaş ortalaması ise $41,9 \pm 10,4$ (21-63) olarak bulundu. Yaş açısından katılımcı bayanların yaşı erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti ($p:0,003$). Katılımcıların yaş ortalaması ise $35,1 \pm 11,5$ olarak hesaplandı (*Şekil-7*). Çalışma grupları (sağlıklı bireyler: 29 ± 11 , aktif hepatit: $36 \pm 10,5$ ve inaktif hepatit: $41 \pm 9,8$) arasında da yaş ortalamaları anlamlı farklılık arz ediyordu ($p < 0,003$) (*Tablo-7*). Yaş değişkeni açısından gruplar arasında bulunan fark, aktif hepatit ile kontrol grubu ($p:0,013$) ve inaktif hepatit ile kontrol grubu ($p < 0,001$) arasındaki farklılıklardan kaynaklanmıştır. İnaktif hepatit grubundaki bireyler kontrol grubu ve aktif hepatit grubundaki bireylere göre yaşça daha büyük olarak bulundu.



Şekil 6: Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre katılımcı sayıları



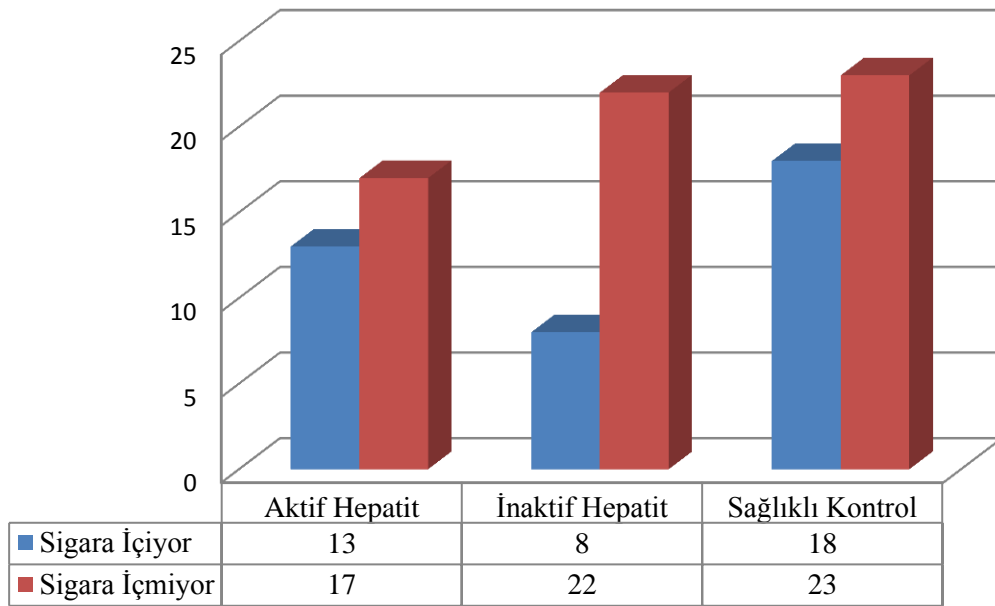
Şekil 7. Çalışmaya katılan tüm bireylere ait yaş frekans dağılımını gösteren histogram

Demografik veriler değerlendirildiğinde katılımcıların 39'u (%38,6) sigara içmekteydi. Doksan üç katılımcıda herhangi bir sistemik hastalık bulunmazken; ikişer hastada hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve kalp damar hastalığı bulunmaktaydı. Birer hastada ise diyabet ve tiroid hastalığı mevcuttu. Katılımcıların 92'sinde herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Üçer hasta ayrı ayrı lamivudin, tenefovir ve entekavir kullanma öyküsüne sahipti. Katılımcı gruplarına ait antikor pozitifliği ve yüzdeleri *Tablo-6'* da verilmiştir.

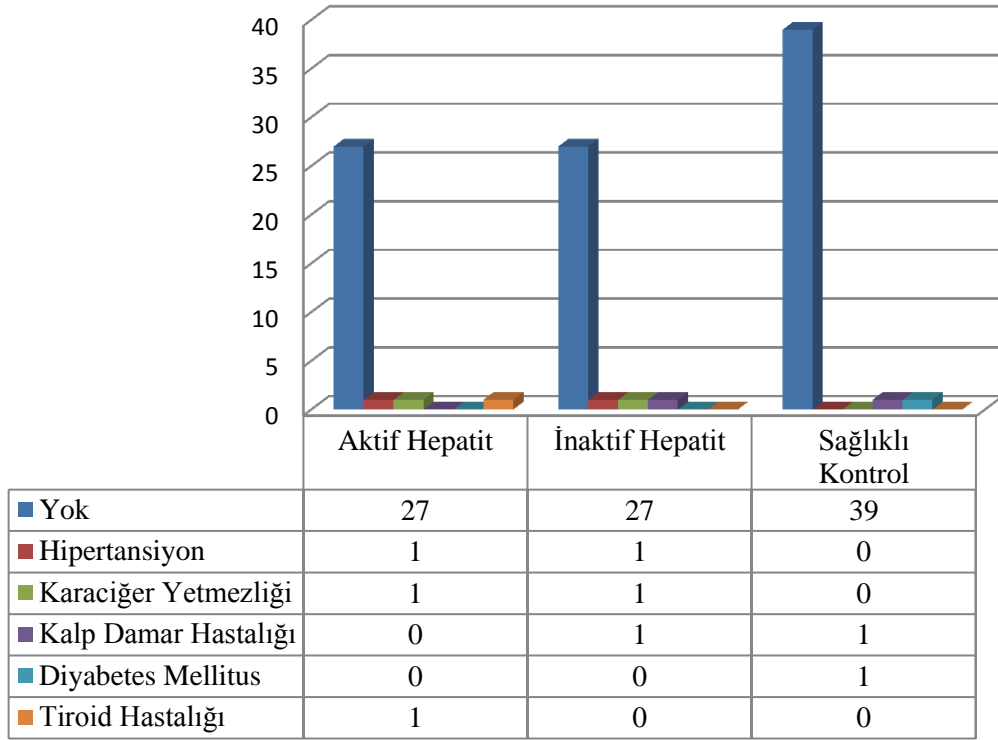
Çalışmaya katılan bireylerde sigara içme alışkanlığı kıyaslandığında sigara içenlerin içmeyenlere oranı 39/62 olarak bulundu (*Şekil-8*). Sistemik hastalık açısından değerlendirildiğinde aktif hepatitli 30 hastada diyabet ve kardiyak rahatsızlık bulunmazken, birer hastada karaciğer yetmezliği, tiroid hastalığı ve hipertansiyon mevcuttu (*Şekil-9*). Kullanılan tedaviler açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol ve inaktif hepatit grubunda ilaç kullanılmazken, aktif hepatitli hasta grubunda lamivudin, tenefovir ve entekavir tedavisi uygulanmıştı (*Şekil-10*).

Tablo 6: Tüm katılımcıların demografik verileri ve yüzdesel dağılımı

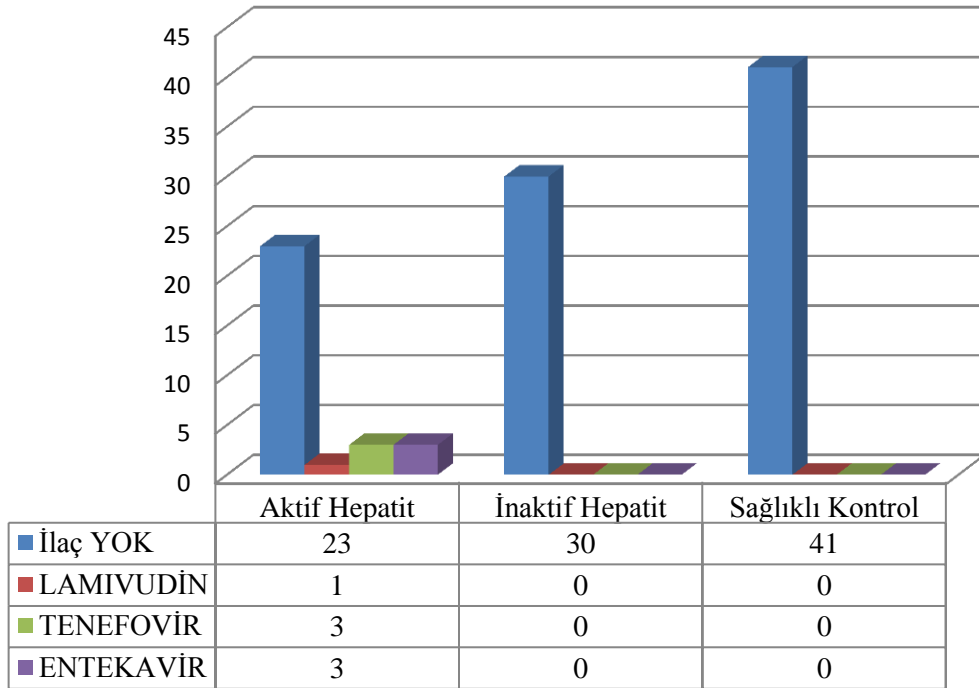
Parametre	Faktörler	N	%
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	38	37,6
	<i>Erkek</i>	63	62,4
Sigara	<i>Var</i>	39	38,6
	<i>Yok</i>	62	61,4
Sistemik Hastalık	<i>Bulunmuyor</i>	93	92,1
	<i>Hipertansiyon</i>	2	2
	<i>Karaciğer Yetmezliği</i>	2	2
	<i>Kalp Damar Hastalığı</i>	2	2
	<i>Diyabetes Mellitus</i>	1	1
	<i>Tiroid Hastalığı</i>	1	1
İlaç Öyküsü	<i>Bulunmuyor</i>	92	91,1
	<i>Lamivudin</i>	3	2,9
	<i>Tenefovir</i>	3	2,9
	<i>Entekavir</i>	3	3
Gruplar	<i>Aktif Hepatit</i>	31	30,7
	<i>İnaktif Hepatit</i>	29	28,7
	<i>Sağlıklı Kontrol</i>	41	40,6
HbeAg	<i>Negatif</i>	53	52,5
	<i>Pozitif</i>	7	6,9
	<i>Total</i>	60	59,4
Anti-Hbe	<i>Negatif</i>	7	6,9
	<i>Pozitif</i>	53	51,5
	<i>Total</i>	60	59,4



Şekil 8. Çalışmaya katılan hastaların sigara alışkanlığına göre dağılımı



Şekil 9. Çalışmaya katılan hastaların sistemik hastalık varlığına göre dağılımı



Şekil 10. Çalışmaya katılan hastaların kullandığı ilaçlara göre dağılımı
Serum fosfor değışkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-7). Katılımcılar serum kalsiyum değışkeni açısından

incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,001$). Bu farkın hangi iki grup arasındaki farktan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Post-hoc test yapıldı. Kalsiyum açısından bulunan farkın aktif hepatit ile kontrol grubu ($p<0,001$) ve aktif hepatit ile inaktif hepatit grubu ($p:0,004$) arasındaki farklardan kaynaklandığı bulunmuştur. Kalsiyum değerleri aktif hepatitli olan grupta düşük olarak saptanırken sağlıklı kontrol grubunda yüksek olarak saptandı. İnaktif hepatit ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı.

Yaş, BMI, bel çevresi, PLT, AST, ALT, AFP, albümin, HBV-DNA, CA 19-9 değişkenleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken; boy, kilo, Hb, Hct, WBC, kreatinin, glikoz, total bilirubin, total protein, HAI, fibrozis, HGF değişkenleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo-8). Bel çevresi değişkeni açısından üç çalışma grubu değerlendirildiğinde aktif hepatit ile inaktif hepatit grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ($p:0,042$). Bel çevresi değerleri inaktif hepatitte diğer iki gruba göre daha yüksek bulundu. BMI değişkeni açısından gruplar arasında bulunan fark, aktif hepatit ile inaktif hepatit ($p:0,004$) ve inaktif hepatit ile kontrol grubu ($p:0,006$) arasındaki farklardan kaynaklanmıştır. İnaktif hepatit grubundaki bireylerin BMI değerleri diğer iki gruptaki bireylerin BMI değerlerine göre daha yüksekti. CA 19-9, AST, ALT ve AFP değerleri kronik aktif hepatitteki bireylerde anlamlı olarak yüksek bulundu.

PLT değişkeni açısından gruplar arasında bulunan fark, aktif hepatit ile kontrol grubu ($p<0,001$) arasındaki farktan kaynaklanmıştır. AST değişkeni açısından gruplar incelendiğinde, aktif hepatit ile inaktif hepatit ($p<0,001$) ve aktif hepatit ile kontrol grubu ($p<0,001$) arasında anlamlı farklar bulunmuştur. ALT değişkeni açısından gruplar arasında bulunan fark, aktif hepatit ile inaktif hepatit ($p<0,001$) ve aktif hepatit ile kontrol grubu ($p<0,001$) arasındaki farklardan kaynaklanmıştır. AST, ALT değerleri Kronik aktif hepatitte anlamlı olarak daha yüksekti. Albümin değişkeni açısından gruplar arasında bulunan fark, aktif hepatit ($4,05\pm0,15$) ile inaktif hepatit ($4,4\pm0,24$) ($p:0,003$) ve aktif hepatit ile kontrol grubu ($4,53\pm 0,51$) arasındaki farklardan kaynaklanmıştır ($p<0,0001$). Kronik aktif hepatitte PLT ve albumin değerleri sağlıklı gruba kıyasla oldukça düşüktü.

Tablo 7. Katılımcıların laboratuvar verileri ve gruplar arası anlamlılık değerleri

Parametre	Ort±SS	Min.	Maks.	P değeri
Yaş (yıl)	35,1±11,5	18	63	0,001
Boy (cm)	170±9,7	149	189	0,060
Kilo (kg)	77,9±13	44	114	0,151
BMI (kg/m ²)	26,9±4,9	17,6	45,6	0,005
Bel Çevre (cm)	87±12,9	55	130	0,031
Hb (g/dl)	16±15,8	8,5	173	0,206
HCT (%)	42,6±4,4	29,2	51,2	0,182
WBC (10 ³ /UL)	8,2±6,3	3,6	68	0,365
PLT (10 ³ /UL)	260±70	101	572	0,003
Kreatinin (mg/dl)	0,87±0,8	0,5	9	0,243
Glikoz (mg/dl)	96±52,1	55	590	0,082
AST (U/L)	29,7±26	11	187	0,001
ALT (U/L)	37,7±39,2	8	221	0,001
AFP (ng/mL)	2,6±12,4	0	120	0,114
T. Bil (mg/dl)	1,33±5,6	0,1	57	0,003
Albümin (mg/dl)	4,35±0,3	3	5	0,001
T. Protein (g/dL)	7,6±0,51	5,9	9,4	0,181
Serum Ca (mg/dl)	9,6±0,46	8,1	10,7	0,001
Serum P (mg/dl)	3,2±0,61	1,6	4,9	0,212
HBV-DNA (IU/ml)	1,4±4,7 (x10 ⁷)	27	17 (x10 ⁷)	0,001
Fibrozis	2±0,96	0	5	0,686
HAI	7,7±1,8	5	14	1,000
CA 19-9 (U/mL)	7,6±19,7	0	176	0,005
HGF (mg/dL)	450±454,3	21,3	2375,4	0,323

Tablo 8. Katılımcıların laboratuvar sonuçlarının gruplar arası ortalama değerleri

Parametre	Aktif Hepatit	İnaktif Hepatit	Kontrol
Albümin (mg/dl)	4,1±0,4	4,4±0,3	4,5±0,3
Serum Ca (mg/dl)	9,4±0,5	9,7±0,4	9,8±0,4
HBV-DNA (IU/ml)	2,7±6,3 *10 ⁷	3,87±3,3 *10 ²	0
CA 19-9 (U/mL)	9,5±11,9	5,1±9,2	8±28,3
HGF (mg/dL)	389±316	329±308	550±542

AFP değişkeni açısından gruplar arasında bulunan fark, aktif hepatit ($6,2\pm 12,7$) ile kontrol grubu ($0,3\pm 0,71$) arasındaki farktan kaynaklanmıştır ($p:0,006$). CA 19-9 değişkeni açısından gruplar incelendiğinde aktif hepatit ($9,8\pm 11,1$) ile kontrol grubu ($7,8\pm 5,4$) arasındaki anlamlı fark, aktif hepatitteki CA 19-9 yksekliliğinden kaynaklanmıştır ($p:0,002$). Kronik aktif hepatitte CA 19-9 ve AFP değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak, HGF açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi.

CA 19-9 ile HAI ve fibrozis arasında yapılan bağıntı analizinde herhangi bir korelasyon görülmezken, HAI ile HGF arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edildi ($r:0,592$; $p:0,012$). Aynı şekilde HGF düzeyleri ile fibrozis arasında da pozitif korelasyon tespit edildi ($r:0,472$; $p:0,047$). HGF ve CA 19-9 ile diğer değişkenler arasında herhangi anlamlı bir korelasyona rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Ülkemiz kronik hepatit B sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasında olup yaklaşık üç milyon kişinin hepatit B virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmamızda kronik viral hepatit B hastalarını ve sağlıklı kontrol grubunu serum HGF ve CA 19-9 düzeyleri, cinsiyet, sigara alışkanlığı, sistemik hastalık varlığı, ilaç öyküsü ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırdık. Literatür taramamızda, kronik viral hepatit B olgularında serum HGF ve CA 19-9 düzeylerinin birlikte değerlendirildiği ve hastaların klinik verileri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız, kronik viral hepatit B hastalarında HGF ve CA 19-9 düzeylerinin önemini araştıran, fibrozis ve HAI ile ilişkisini değerlendiren ve yeni bir çalışma olması yönüyle literatüre ışık tutacak orijinal bir çalışmadır.

Erişkinlerde akut hepatit B enfeksiyonu genellikle tam bağışıklık ile sonuçlanmaktadır. Akut hepatit B enfeksiyonu geçiren erişkinlerin yaklaşık %1'inde fulminan hepatit geliştiği tespit edilmiştir. İleri yaş hastalarda hepatit B taşıyıcılığı %1-10 arasında değişmekle beraber HBsAg(+) anneden doğup immünizasyon uygulanmayan yeni doğan için taşıyıcılık yaklaşık %90'a çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, taşıyıcılarda kronik karaciğer hastalığı gelişiminin daha yaygın olduğu görülmüştür (73). Ülkemizde başlıca bulaş yolu horizontal geçiş olarak kabul edilmektedir. Gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen daha az görüldüğü düşünülmektedir (25).

Hepatit B virüsünü hayatın erken dönemlerinde alan bireylerde karaciğer sirozu ve yetmezliği ile karaciğer kanseri görülebilmektedir (32). Türkiye'de kronik karaciğer hastalıklarının demografik profili bu kanıyı desteklemektedir (21). Aşılama ile ilgili çalışmalara rağmen çocukların ve genç erişkinlerin universal aşılama yeterince gerçekleşmemiştir. Bu nedenle daha etkili tanı ve tedavilerin geliştirilmesi ve mevcut tedavilerin başarısının önemi ortaya çıkmaktadır (31). Karaciğer sirozunda γ -globulin, hyaluronik asit, α 2-makroglobulin, amilaz ve lipaz gibi bazı

serum parametrelerinin arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde α -fetoprotein, karsino embriyonik antijen, CA 19-9 ve CA 125 gibi değişik tümör markırlarının da karaciğer hastalıkları ve malignitelerinde arttığı tespit edilmiştir (84).

Yapılan çalışmalarda CA 19-9'un serum seviyelerinin, gastrointestinal sistem maligniteleri yanı sıra meme, akciğer ve jinekolojik kanserlerde arttığı gösterilmiştir. CA 19-9'un 1000 U/ml' nin üzerindeki yüksek değerleri çoğunlukla sindirim sistemi malignitesine işaret etmektedir (82). Pankreatit, karaciğer sirozu ve viral hepatit gibi malignite dışındaki durumlarda da serum seviyesi yükselebilmektedir. Kronik hepatit C virüs hastalığı olanlarda yapılan çalışmalarda, yüksek CA 19-9 seviyesinin karaciğer hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (84, 85). Çalışma sonuçlarımızda CA 19-9 düzeylerinde inaktif hepatit B taşıyıcısı olan grup ile kontrol grubu arasında fark bulunmazken; aktif hepatit grubu ile kontrol grubu arasında aktif hepatit lehine yükseklik tespit edilmiştir. Ayrıca çalışma gruplarımızda HGF ile yapılan korelasyon analizinde CA 19-9 ile anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır.

Hepatosit büyüme faktörü karaciğerde Kupffer hücresi, endotel hücresi ve İto hücresi gibi parankimal olmayan hücrelerden salınmaktadır. Hepatoselüler disfonksiyonlarında serum HGF düzeylerinin artışı; erken dönemde karaciğerin HGF klirensindeki azalmaya, geç dönemde ise karaciğer dokusunun rejenerasyonu için gerekli olan HGF'nin sentezindeki artışa bağlıdır. Lindroos ve arkadaşları, sıçanlarda CCl₄ entoksikasyonu ve parsiyel hepatektomi sonrası serum HGF düzeylerinin 1-2 saat gibi çok kısa bir süre içinde zirve yapmasını HGF klirensindeki azalmaya bağlamışlardır. HGF klirensinde karaciğerin belirleyici organ olduğunu ortaya koymuşlardır (90).

Kost ve arkadaşlarının rat çalışmasında parsiyel hepatektomi sonrası 3-6 saatte HGF mRNA'nın artarak 20. saatte zirve yaptığı gösterilmiştir. Karaciğer dokusu kaybı sonrası hepatik monoamin oksidaz tarafından parçalanmış norepinefrinin serum düzeyi artmaktadır (91,92). Serum düzeyi artan norepinefrin endotel growth faktör (EGF) ve HGF'nin hepatosit üzerindeki mitojenik etkisini kuvvetlendirir (92). Thatch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akut hepatit, fulminan hepatit, subakut hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom gibi karaciğer hastalığı olan gruplarda serumda insan hepatosit büyüme faktörü (hHGF) düzeyi sağlıklı gruba göre belirgin derecede

yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada fulminan hepatit hastalarında başlangıç dönemi karaciğer dokusundaki nekrozu yansıtan serum ALT düzeyi artışına hHGF seviyesi artışının eşlik etmesi ve ileri dönemde karaciğer rejenerasyonu ile birlikte serum hHGF düzeylerinin normale gelmesi karaciğerin hHGF klirens ve sentezindeki belirleyici rolüne işaret etmektedir (93). Bizim çalışmamızda ise HGF değerleri aktif ve inaktif hepatit grubunda yakın değerlerde bulundu. Her iki gruptaki değerler kontrol grubuna göre düşük olsa da bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Yamagami ve arkadaşları çalışmalarında; serum HGF seviyelerinin, intra hepatik enflamatuvar hücre infiltrasyonunun derecesi ve fibrozisin evresi ile ilişkili bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, serum HGF seviyesi yüksek olan hastalarda intrahepatik HGF ekspresyonunun daha yüksek saptandığını belirtmişlerdir (94). Marin-Serrano ve arkadaşları serum HGF düzeylerinin karaciğer fibrozis evresi ile anlamlı ölçüde bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (95). Bilezikçi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, kronik viral hepatit C hastalarının karaciğer örneklerinde HGF boyanması anlamlı bulunmuş ancak HGF pozitif hücre yoğunluğu ile HAI arasında ilişki bulunmamıştır. Bu durumun az sayıda kronik viral hepatit hastası üzerinde çalışılmış olmasının bir yansıması olabileceği belirtilmiştir (96). Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde HAI ile HGF değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Literatürde serum HGF düzeylerinin kronik hepatitte HAI ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (97). Arıdudu ve arkadaşlarının kronik hepatit C hastalarında yaptığı çalışmada serum HGF düzeylerinin fibrozis evresi ile anlamlı ölçüde bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada HGF düzeyleri karaciğer fibrozis evresinin ilerlemesi ile anlamlı ölçüde artmıştır (98). Bizim çalışmamızda da Arıdudu ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde fibrozis ile HGF düzeyleri arasında anlamlılık sınırında pozitif korelasyon görüldü (p:0.047). Aynı çalışmada HAI'ye göre HGF değerleri karşılaştırıldığında HAI'si en az olan ile HAI hafif olanların HGF düzeyleri arasında fark bulunmadı. HAI'si orta olanlarda; HAI'si hafif ve HAI'si en az olan KHC'lilerden daha yüksek serum HGF düzeyleri bulundu. Bizim çalışmamızda farklı olarak HAI için alt gruplama yapılmazken HAI ile HGF arasında yapılan bağıntı analizinde Arıdudu ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu pozitif yönlü anlamlı korelasyon tespit edildi.

Marin-Serrano ve ark. nin çalışmasında kronik hepatit C hastalarında serum HGF düzeylerinin, AST, ALT, GGT ile anlamlı ölçüde bağlantılı olduğu bildirilmiştir (95). Yamagami ve ark. nin çalışmasında aynı hasta grubunda serum ALT seviyeleri yüksek olan hastalarda serum HGF seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (99). Yamagami ve ark. nin yaptığı bir başka çalışmada ise ALT değerleri daha yüksek olan hastalarda HGF seviyeleri artma eğiliminde olmasına rağmen, HGF düzeyleri ile ALT, AST, ALP ve GGT gibi karaciğer fonksiyon belirteçleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır (100). Bizim çalışmamızda ALT ve AST değişkenleri açısından çalışma grupları arasında bulunan fark, aktif hepatit ile inaktif hepatit ve aktif hepatit ile kontrol grubu arasındaki farklılardan kaynaklanmıştır. Çalışmamızda Kronik Hepatit B hastalarında Marin-Serrano ve Yamagami'nin çalışma sonuçlarına benzer şekilde HGF ile AST, ALT ve GGT seviyelerinde anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Ayrıca AFP, total bilirubin, total protein, serum Ca, HBV-DNA, CA 19-9 ile HGF arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Osamu ve arkadaşları hepatosellüler karsinom eşlik eden ve etmeyen sirozlu vakalarda yaptıkları çalışmada serum albumin ile HGF arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (101). Tekgündüz ve arkadaşları kronik hepatit B grubunda tedavi öncesinde serum HGF düzeyi ile histolojik, biyokimyasal ve viral yük parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında yalnızca serum HGF düzeyi ile serum albumin değeri arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bu durumu kronik karaciğer hastalığı zemininde görülen ve karaciğer disfonksiyonunu yansıtan hipoalbuminemi varlığında HGF'ün hepatik klirensinde azalma ve sağlam karaciğer dokusu tarafından rejenerasyon amacı ile HGF sentezinin artışı ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise Osamu ve Tekgündüz'ün çalışmalarından farklı olarak kronik hepatit B hastalarında albumin ile HGF arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda bu değerlendirmeler yanı sıra sigara içme alışkanlığı kıyaslanmış ve sigara içenlerin içmeyenlere oranı 39/62 bulunmuştur. Sistemik hastalık açısından değerlendirildiğinde aktif hepatitli 30 hastada diyabet ve kardiyak rahatsızlık bulunmazken, birer hastada karaciğer yetmezliği, tiroid hastalığı ve hipertansiyon mevcut olduğu görüldü. Çalışma sonuçlarımız gösterdi ki HGF

düzeyle kronik hepatit B hastalarında istatistiksel açıdan anlamlı olmayan düşüş göstermektedir. Bu sonuç literatürdeki çalışmalardan farklı bir sonuç olarak göze çarpmaktadır. Bu durumun hasta sayılarımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. HGF ile fibrozis arasındaki anlamlı ilişkinin literatürle uyumlu bir sonuç olduğu görülmektedir. Kronik aktif ve inaktif hepatit B hasta gruplarında HGF ile yapılan korelasyon analizinde CA 19-9 ile anlamlı ilişkiye rastlanmaması bu iki testin beraber kullanılmasının bu hasta grupları açısından önem arz etmediğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, kronik viral hepatit B hastaları ve sağlıklı kontrol grubu serum HGF ve CA 19-9 düzeyleri, cinsiyet, sigara alışkanlığı, sistemik hastalık varlığı, ilaç öyküsü ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı. Çalışmamız, kronik viral hepatit B hastaları için HGF ve CA19-9 düzeylerinin önemini araştıran, fibrozis ve HAI ile ilişkisini değerlendiren ve yeni bir çalışma olması yönüyle literatüre ışık tutacak orijinal bir çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları, karaciğer fibrozisi ve HAI ile HGF arasındaki ilişkiyi ortaya koyarken; fibrozis ve HAI ile CA 19-9 arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bu sonuç HGF ile HAI ve fibrozis ilişkisi açısından çalışma sonuçlarımızın literatürden farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Kronik hepatit B hastalarında HGF ile CA 19-9 arasında yapılan korelasyon analizi ise anlamlı tespit edilmemiştir. Bu iki testin kronik hepatit B hastalarında tanı ve takipte kullanılabilirliğini değerlendirilebilmek için bu hasta grubunda HAI ve fibrozis ilişkisinin patofizyolojik ve biyokimyasal seviyede değerlendirildiği geniş katılımlı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

15. Calisto JL, Tagle M, Bedoya P, Scavino Y, Luna E, Poletti L, et al. Autoimmune hepatitis with elevation of CA 19-9 and normalization with immunosuppressant treatment: case report and review of the literature. *Revista de gastroenterologia del Peru oficial de la Sociedad de Gastroenterologia Peru*. 2008;28(2):167-70.
16. Oakes K. Hepatitis B: prevalence and pathophysiology. *Nursing times*. 2014;110(7):12-6.
17. Strasser SI. Managing hepatitis B to prevent liver cancer: recent advances. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2014;8(4):409-15.
18. Davison SA, Strasser SI. Ordering and interpreting hepatitis B serology. *Bmj*. 2014;348:g2522.
19. Thomas E, Yoneda M, Schiff ER. Viral Hepatitis: Past and Future of HBV and HDV. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(2).
20. Fonseca JC. History of viral hepatitis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010;43(3):322-30.
21. Gulland A. WHO survey finds half of countries do not have clinical guidelines for treating hepatitis. *Bmj*. 2013;347:f4715.
22. Howell J, Van Gemert C, Lemoine M, Thursz M, Hellard M. An overview of hepatitis B prevalence, prevention, and management in the Pacific Islands and Territories. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(11):1854-66.
23. Lazarus JV, Gore C, Nguyen T, Safreed-Harmon K, Sperle I, Peck RJ, et al. World Hepatitis Day 2013: know it, confront it. *The Lancet Global health*. 2013;1(3):127-8.
24. El-Shabrawi M, Hassanin F. Treatment of hepatitis B and C in children. *Minerva pediatrica*. 2014;66(5):473-89.
25. Tözün N, Özdoğan OC, Çakaloğlu Y. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61st Annual meeting of the American Association for the study of liver disease (AASLD); Oct 29-Nov 2 2010; Boston, USA2010. p. Poster 789.
26. Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, Gunay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Japanese journal of infectious diseases*. 2005;58(1):15-9.
27. Ozer A, Yakupogullari Y, Beytur A, Beytur L, Koroglu M, Salman F, et al. Risk factors of hepatitis B virus infection in Turkey: A population-based, case-control study: Risk Factors for HBV Infection. *Hepatitis monthly*. 2011;11(4):263-8.
28. Mistik R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*. 2007;20(1):61-4.
29. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20(1):1-2.

30. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*.384(99):2053-63.
31. Churin Y, Roderfeld M, Roeb E. Hepatitis B virus large surface protein: function and fame. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2015;4(1):1-10.
32. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;34 Suppl 1:91-6.
33. Hadziyannis E, Hadziyannis SJ. Hepatitis B surface antigen quantification in chronic hepatitis B and its clinical utility. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2014;8(2):185-95.
34. Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A, Hosomi A, Miyazaki H, Sogo T, et al. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *European journal of pediatrics*. 2010;169(2):167-71.
35. Tsuji H, Kariyama K, Higashi T. Fulminant hepatitis caused by HBV and superinfection by other hepatitis viruses. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2004;62 Suppl 8:264-8.
36. Takikawa Y, Suzuki K. Clinical remarks on HBV subacute hepatitis and fulminant hepatitis. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2004;62 Suppl 8:253-8.
37. Sarikaya M, Kocak E, Koklu S, Babali A, Cakal B. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of entecavir treatment in a patient with HBeAg seroconversion. *Acta gastroenterologica Belgica*. 2012;75(3):369-70.
38. Hussain AB, Karamat KA, Anwar M, Kazmi SY, Tariq WU. Correlation of HBV DNA PCR and HBeAg in hepatitis B carriers. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPS*. 2004;14(1):18-20.
39. Kantarçeken B. Kronik Hepatit B - Doğal seyir. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2009 sunumları; Istanbul2009*.
40. Walsh N, Verster A, Rodolph M, Akl EA. WHO guidance on the prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. *The International journal on drug policy*. 2014;25(3):363-71.
41. Upreti SR, Gurung S, Patel M, Dixit SM, Krause LK, Shakya G, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection before and after implementation of a hepatitis B vaccination program among children in Nepal. *Vaccine*. 2014;32(34):4304-9.
42. Mandell. *Viral Hepatitis. Distinctions among Patients with Chronic Hepatitis B*. Chapter 119: Table No:119-4; 2015.
43. Hennessey K, Mendoza-Aldana J, Bayutas B, Lorenzo-Mariano KM, Diorditsa S. Hepatitis B control in the World Health Organization's Western Pacific Region: targets, strategies, status. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 9:J85-92.
44. Lernout T, Hendrickx G, Vorsters A, Mosina L, Emiroglu N, Van Damme P. A cohesive European policy for hepatitis B vaccination, are we there yet? *Clinical*

microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014;20 Suppl 5:19-24.

45. Lei JH, Yang X, Luo HY, Wang WL, Huang L. Serum HBsAg concentration and HBV replication level in hepatitis B patients with positive serum HBsAg and HBeAg. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban: Journal of Central South University Medical sciences*. 2006;31(4):548-51.
46. Mi YQ, Liang SR, Zhang H, Zheng SW, Li ST, Cao WK. The correlation of HBeAg expression and HBV-DNA in serum or peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B. *Chinese journal of experimental and clinical virology*. 2007;21(3):261-3.
47. Lai J, Gan WQ, Xie DY, Zhang K, Ke WM, Gao ZL. Dynamics of serum HBV DNA levels during the terminal phases of acute-on-chronic hepatitis B liver failure with different HBeAg status. *Zhonghua gan zang bing za zhi: Zhonghua ganzangbing zazhi: Chinese journal of hepatology*. 2012;20(7):522-5.
48. Imazeki F, Wu S, Arai M, Kanda T, Yokosuka O. HBeAg and HBV DNA in Chronic Hepatitis B. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2011;69 Suppl 4:428-33.
49. Tonetto PA, Goncales NS, Fais VC, Vigani AG, Goncales ES, Feltrin A, et al. Hepatitis B virus: molecular genotypes and HBeAg serological status among HBV-infected patients in the southeast of Brazil. *BMC infectious diseases*. 2009;9:149.
50. Wang RB, Zhou GQ, Jiang YY, Sun FX, Wu YZ, Sun JY, et al. An analysis of the relationship between HBV DNA and HBeAg expression and mortality in 799 severe hepatitis patients. *Zhonghua gan zang bing za zhi: Zhonghua ganzangbing zazhi: Chinese journal of hepatology*. 2006;14(9):655-7.
51. Praneenarat S, Chamroonkul N, Sripongpun P, Kanngurn S, Jarumanokul R, Piratvisuth T. HBV DNA level to predict liver fibrosis in HBeAg negative chronic hepatitis B patients with biopsy indication. *BMC gastroenterology*. 2014;14(1):218.
52. You J, Sriplung H, Geater A, Chongsuvivatwong V, Zhuang L, Chen HY, et al. Hepatitis B virus DNA is more powerful than HBeAg in predicting peripheral T-lymphocyte subpopulations in chronic HBV-infected individuals with normal liver function tests. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(23):3710-8.
53. Singhal A, Kanagala R, Jalil S, Wright HI, Kohli V. Chronic HBV with pregnancy: reactivation flare causing fulminant hepatic failure. *Annals of hepatology*. 2011;10(2):233-6.
54. Xu J, Shi J, Wang YP, Lin Y, Chen YX, Lu J, et al. Milder liver cirrhosis and loss of serum HBeAg do not imply lower risk for hepatocellular carcinoma development in HBV-related cirrhosis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2009;15(6):274-9.
55. Murata K, Sugimoto K, Shiraki K, Nakano T. Relative predictive factors for hepatocellular carcinoma after HBeAg seroconversion in HBV infection. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2005;11(43):6848-52.

56. da Costa AN, Plymoth A, Santos-Silva D, Ortiz-Cuaran S, Camey S, Guilloreau P, et al. Osteopontin and latent-TGF beta binding-protein 2 as potential diagnostic markers for HBV-related hepatocellular carcinoma. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015;136(1):172-81.
57. Yang P, Li QJ, Feng Y, Zhang Y, Markowitz GJ, Ning S, et al. TGF-beta-miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer cell*. 2012;22(3):291-303.
58. Xin Z, Zhang W, Xu A, Zhang L, Yan T, Li Z, et al. Polymorphisms in the potential functional regions of the TGF-beta 1 and TGF-beta receptor genes and disease susceptibility in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Molecular carcinogenesis*. 2012;51:123-31.
59. Wong DK, Kopaniszen M, Omagari K, Tanaka Y, Fong DY, Seto WK, et al. Effect of hepatitis B virus reverse transcriptase variations on entecavir treatment response. *The Journal of infectious diseases*. 2014;210(5):701-7.
60. Soriano V, de Mendoza C, Fernandez-Montero JV, Labarga P. Management and treatment of chronic hepatitis B in HIV-positive patients. *Annals of medicine*. 2014;46(5):290-6.
61. Sun H, Lv J, Tu Z, Hu X, Yan H, Pan Y, et al. Antiviral treatment improves disrupted peripheral B lymphocyte homeostasis in chronic hepatitis B virus-infected patients. *Experimental biology and medicine*. 2013;238(11):1275-83.
62. Zhang W, Sandeep KK, Zhang QF, Guo SH, Zhang DZ. Clinical observations of sequential interferon therapy following complete response to telbivudine treatment in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua gan zang bing za zhi: Zhonghua ganzangbing zazhi: Chinese journal of hepatology*. 2013;21(8):570-4.
63. Chen XF, Chen XP, Ma XJ, Chen WL, Luo XD, Liao JY. HBeAg seroconversion achieved by sequential peginterferon alfa-2a therapy in chronic hepatitis B patients with unsatisfactory end point following entecavir treatment]. *Zhonghua gan zang bing za zhi: Zhonghua ganzangbing zazhi: Chinese journal of hepatology*. 2013;21(7):502-5.
64. Mizuno S, Nakamura T. Hepatocyte growth factor: a regenerative drug for acute hepatitis and liver cirrhosis. *Regenerative medicine*. 2007;2(2):161-70.
65. Moriyama M, Matsumura H, Watanabe A, Oshiro S, Aoki H, Shimizu T, et al. Evaluation of serum concentrations of human hepatocyte growth factor during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Intervirology*. 2005;48(4):223-9.
66. Aguilar-Valenzuela R, Carlsen ED, Liang Y, Soong L, Sun J. Hepatocyte growth factor in dampening liver immune-mediated pathology in acute viral hepatitis without compromising antiviral activity. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(4):878-86.
67. Balaban YH, Batman F, Us D, Hascelik G, Bayraktar Y. Serum hepatocyte growth factor in autoimmune and hepatitis B-associated liver diseases. *Indian journal of gastroenterology: Official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2007;26(4):192-3.

68. Naito Y, Niiya M, Fujise K, Kawamura T, Watanabe R. Clinical significance of serum levels of human hepatocyte growth factor in patients with acute viral hepatitis]. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi: The Japanese journal of gastro-enterology*. 1996;93(7):455-61.
69. Eikenberry S, Hews S, Nagy JD, Kuang Y. The dynamics of a delay model of hepatitis B virus infection with logistic hepatocyte growth. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*. 2009;6(2):283-99.
70. Bilezikci B, Demirhan B, Ozdemir N, Elsurer R. Expression of hepatocyte growth factor in chronic hepatitis: effect of hemodialysis. *Renal failure*. 2006;28(7):557-60.
71. Hong MH, Chou YC, Wu YC, Tsai KN, Hu CP, Jeng KS, et al. Transforming growth factor-beta1 suppresses hepatitis B virus replication by the reduction of hepatocyte nuclear factor-4alpha expression. *PloS one*. 2012;7(1):e30360.
72. Borawski J, Mysliwiec M. Serum hepatocyte growth factor is associated with viral hepatitis, cardiovascular disease, erythropoietin treatment, and type of heparin in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association: European Renal Association*. 2002;17(4):637-44.
73. Ozden M, Kalkan A, Demirdag K, Denk A, Kilic SS. Hepatocyte growth factor (HGF) in patients with hepatitis B and meningitis. *The Journal of infection*. 2004;49(3):229-35.
74. Parr C, Watkins G, Mansel RE, Jiang WG. The hepatocyte growth factor regulatory factors in human breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(1 Pt 1):202-11.
75. Nayeri F, Almer S, Brudin L, Nilsson I, Akerlind B, Forsberg P. High hepatocyte growth factor levels in faeces during acute infectious gastroenteritis. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11-12):858-62.
76. Hu R-H, Lee P-H, Chang Y-C, Yu S-C, Ho M-C, Wu Y-M. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma <3 cm in diameter. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):2043-8.
77. Nishida M, Kawakatsu H, Ishiwari K, Tamai M, Sawada T, Nishimura M, et al. Serum hepatocyte growth factor levels in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Int*. 1999;41(5):474-6.
78. Nayeri F, Brudin L, Darelid J, Nilsson I, Fryden A, Soderstrom C, et al. Hepatocyte growth factor may act as an early therapeutic predictor in pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(7):500-4.
79. Tsukinoki K, Yasuda M, Asano S, Karakida K, Ota Y, Osamura RY, et al. Association of hepatocyte growth factor expression with salivary gland tumor differentiation. *Pathol Int*. 2003;53(12):815-22.
80. Drew SC. The N Terminus of α -Synuclein Forms Cu(II) -Bridged Oligomers. *Chemistry*. 2015.

81. Andren-Sandberg A. CA 50 and CA 19-9 in serum as tumor markers for pancreatic cancer: a review of the literature. *Acta chirurgica Scandinavica Supplementum*. 1989;549:75-81.
82. Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Annals of clinical biochemistry*. 1998;35 (Pt 3):364-70.
83. Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, Sagi S. CA 19-9 in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. *The International journal of biological markers*. 2015:0.
84. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. *Indian journal of surgical oncology*. 2011;2(2):88-100.
85. Katsanos KH, Kitsanou M, Christodoulou DK, Tsianos EV. High CA 19-9 levels in benign biliary tract diseases. Report of four cases and review of the literature. *European journal of internal medicine*. 2002;13(2):132-5.
86. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *The American journal of gastroenterology*. 1990;85(4):350-5.
87. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(3):441-7.
88. Bertino G, Arditi AM, Boemi P, Bruno CM, Valenti M, Mazzarino MC, et al. Meaning of elevated CA 19-9 serum levels in chronic hepatitis and HCV-related cirrhosis. *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2007;53(4):305-9.
89. Montalto M, Santoro L, Vastola M. Normalisation of high CA 19-9 values in autoimmune hepatitis after steroidal treatment. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2005;18(3):603-7.
90. Lindroos PM, Zarnegar R, Michalopoulos GK. Hepatocyte growth factor rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. *Hepatology*. 1991;13(4):743-50.
91. Kost DP, Michalopoulos GK. Effect of 2% dimethyl sulfoxide on the mitogenic properties of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor in primary hepatocyte culture. *Journal of Cellular Physiology*. 1991;147(2):274-80.
92. Chang RA, Chen Z, Li ZF. Role of HGF-loaded nanoparticles in treating rat acute hepatic failure. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(127):1720-5.
93. Thatch KA, Schwartz MZ, Yoo EY, Mendelson KG. Modulation of the inflammatory response and apoptosis using epidermal growth factor and hepatocyte growth factor in liver injury model: potential approach to management and treatment of cholestatic liver disease. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(12):2169-73.

94. Yamagami H, Moriyama M, Tanaka N, Arakawa Y. Detection of serum and intrahepatic human hepatocyte growth factor in patients with type C liver diseases. *Intervirology*. 2001;44(1):36-42.
95. Marin-Serrano E, Giron-Gonzalez J, Tejada-Cabrera M, Rodriguez-Ramos C, Díaz-García E, Martín-Herrera L, ve ark. Serum concentration of hepatocyte growth factor is related to histological fibrosis stage in patients with hepatitis C virus chronic liver disease. *Journal of Hepatology*, Volume 44, Page S163, April 2006.
96. Bilezikci B, Haberal AN, Demirhan B. Hepatocyte growth factor in patients with three different stages of chronic liver disease including hepatocellular carcinoma, cirrhosis and chronic hepatitis: an immunohistochemical study. *Can J Gastroenterol.*, 15:159–165, 2001.
97. Hioki O, Watanabe A, Minemura M, Tsuchida T. Clinical significance of serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases. *Journal of Medicine*, 24:35-46, 1993.
98. Arıduro M. Kronik Viral Hepatit C Hastalarında Serum Hepatosit Büyüme Faktörü Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi: Sivas, 2010.
99. Yamagami H, Moriyama M, Tanaka N, Arakawa Y. Detection of serum and intra hepatic human hepatocyte growth factor in patients with type C liver diseases. *Intervirology*, 44:36–42, 2001.
100. Yamagami H, Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, Shimizu T, Saito T, ve ark. Serum concentrations of human hepatocyte growth factor is a useful indicator for predicting the occurrence of hepatocellular carcinomas in C-viral chronic liver diseases. *Cancer*, 95:824-834, 2002.
101. Osamu H, Akiharu W, Masami M, Toshihiro T. Clinical significance of serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases. *Journal of Medicine*. 1993;24:35-46.
102. Kronik Viral Hepatitli Çocuklarda Serum Hepatosit Büyüme Faktörü Düzeyinin Hepatik Fibrozis İle İlişkisi. Sibel Akpınar Tekgündüz. Uzmanlık Tezi: 2007

8. ÖZGEÇMİŞ

Ocak 1980'de Mersin'de dünyaya geldi. İlkokulu Cengiz Topel İlköğretim okulunda okudu. Ortaokulu 1991-1993 yılları arasında Gazi Lisesi ve lise dönemlerini ise 1993-1997 yılları arasında Tefik Sırrı Gür Lisesinde tamamladı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1997 yılında tıp eğitimine başladı. Tıp fakültesinden Temmuz 2003'de mezun oldu ve Aralık 2003'de Altınözü Merkez Sağlık Ocağı'nda göreve başladı. 2004-2007 yılları arasında Altınözü Devlet Hastanesinde başhekim yardımcısı olarak çalıştı. 2007-2009 yılları arasında İstanbul Cevizlibağ Seyitnizam Sağlık Ocağında görev yaptı. Aralık 2009'da Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlığını kazanarak tıpta uzmanlık eğitime başladı. Halen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanı olarak görevine devam etmektedir.