



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

**HATAY BÖLGESİNDE HEPATİT B VİRUS GENOTİP
DAĞILIMI**

UZMANLIK

TEZİ

Dr. Şule ŞAHİN PAKSOY

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

HATAY – 2014

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

**HATAY BÖLGESİNDE HEPATİT B VİRUS GENOTİP
DAĞILIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şule ŞAHİN PAKSOY

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SABAHATTİN OCAK**

HATAY – 2014

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uzmanlık Grubu tarafından 8542 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

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

HATAY BÖLGESİNDE HEPATİT B VİRUS GENOTİP DAĞILIMI

Dr. Şule ŞAHİN PAKSOY

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

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

Doç. Dr. Yusuf ÖNLEN
Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Sabahattin OCAK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU
2. Doç. Dr. Sabahattin OCAK
3. Doç. Dr. Ömer EVİRGEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
II. TABLO LİSTESİ	III
III. ŞEKİL LİSTESİ	IV
IV. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	V
V. TEŞEKKÜR	VII
VI. ÖZET	VIII
VII. ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Hepatit B Virusunun Yapısı ve Genomu	4
2.3. HBV Genotipleri ve Moleküler Epidemiyolojisi	6
2.4. Epidemiyoloji	7
2.5. Bulaşma Yolları	10
2.6. Patogenez	10
2.7. HBV Enfeksiyonunda Klinik Belirti ve Bulgular	12
2.7.1. Hepatit B'nin Akut Alevlenmesi	12
2.7.2. Hepatit B Reaktivasyonu	12
2.7.3. HBeAg Klirensi	12
2.7.4. HBeAg Serokonversiyonu	12
2.7.5. HBeAg Reversiyonu	13
2.7.6. Doğal Seyir	13
2.7.7. Klinik Bulgular	18
2.7.8. Laboratuvar Bulguları	18
2.8. Tanı	19
2.8.1. Serolojik Testler	19

2.8.2. HBV DNA Testleri	19
2.9. Tedavi	20
2.9.1. Tedavinin Amacı	20
2.9.2. Tedavi Edilecek Olgu Seçimi	20
2.9.3. EASL 2012 Rehberinde Biyopsi ve Tedavi Önerileri	22
2.9.4. AASLD 2012 Rehberinde Biyopsi ve Tedavi Önerileri	22
2.9.5. APASL 2012 Rehberinde Biyopsi ve Tedavi Önerileri	22
2.9.6. VHSD Biyopsi ve Tedavi Önerileri	23
2.9.7. Özel Gruplarda Tedavi Önerileri	24
2.9.8. Tedaviye yanıt	25
2.9.9. Tedavi Sonlanım Noktaları	26
2.9.10. Tedavi Seçenekleri	27
3. MATERYAL ve YÖNTEM	34
3.1. Kullanılan Yöntemler	34
3.1.1. HBV DNA İzolasyonu	34
3.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	35
3.1.3. DNA Dizi Analizi	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46
8. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

Tablo no		Sayfa no
Tablo 1	HBV DNA ile HCC ve siroz ilişkisi	19
Tablo 2	Kronik HBV infeksiyon tedavisinde onay alan ve alma aşamasında olan ilaçlar	27
Tablo 3	Çalışmadaki sonuç alınan ve alınmayan hasta sayısı	37
Tablo 4	Hasta sayısı ve genotip dağılımı	38
Tablo 5	Genotip dağılımı ve yüzdesi	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no		Sayfa no
Şekil 1	Hepatit B Virusunun elektron mikroskopik görüntüsü	5
Şekil 2	Hepatit B virüs genotiplerinin dünya üzerindeki dağılımı	6
Şekil 3	Dünyadaki hepatit B virusunun endemisite dağılımı	8
Şekil 4	HBV enfeksiyonunda doğal seyir	14
Şekil 5	Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyir fazları	18
Şekil 6	EASL 2012 Rehberinde biyopsi ve tedavi Önerileri	20
Şekil 7	EASL 2012 Rehberine göre tedavi kriterleri	21
Şekil 8	EASL 2012 Rehberinde önerilen tedavi seçenekleri	21
Şekil 9	Hepatit B enfeksiyonunda tedavi süreleri	26
Şekil 10	Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılan tedaviler	31

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ADF	: Adefovir
ALT	: Alanin amino transferaz
APASL	: Asya-pasifik karaciğer hastalıkları derneği
ASLD	: Amerika karaciğer hastalıkları derneği
AST	: Aspartat amino transferaz
Au	: Australia antijeni
CTL	: Spesifik sitotoksik T lenfosit
ddH₂O	: Double distile su
DNA	: Deoksinükleik asit
EASL	: Avrupa karaciğer hastalıkları derneği
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMT	: Emtrisitabin
ETV	: Entekavir
HAV	: Hepatit A virusu
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antiyeni
HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HDV	: Hepatit D virusu
HEV	: Hepatit E virusu
HSK	: Hepatoselüler kanser
INF	: İnterferon

KC	: Karaciğer
KHB	: Kronik hepatit B
LAM	: Lamivudin
Nt	: Nükleotid
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
Peg-İNF	: Pegile interferon
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Revers transkriptaz enzimi
TLB	: Telbivudin
TNF	: Tümör nekroz faktör
VHSD	: Viral hepatitle savaşım derneği
YMDD	: RT'nin 204 no'lu kodonunda metionin yerine valin veya izolösin geçmesi ile oluşan aminoasit değişikliğidir, rtM204V/I, mutasyonu olarak da isimlendirilir

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, hoşgörü, bilgi ve deneyimlerini hiç esirgemeyen, asistanı olmaktan her zaman gurur duyduğum Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ömer Faruk Kökoğlu, Doç. Dr. Yusuf Önlen, Doç. Dr. Ömer Evirgen, Doç. Dr. Vicdan Köksaldı Motor'a,

Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu tezin hazırlanmasında çok değerli zamanını ayırıp bana yol gösteren, tez danışmanım değerli hocam Doç Dr. Sabahattin Ocak'a,

Rotasyonlarımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Hasan Kaya ve tüm Dahiliye Anabilim Dalı hocalarına ve asistan arkadaşlarıma, tez çalışmam süresince değerli vaktini ayıran ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Nizami Duran ve tüm Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocalarına, asistan ve teknisyen arkadaşlara,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, birlikte pek çok anı paylaştığım, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Mustafa Kemal Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğindeki asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlara,

Analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı ve asistan arkadaşlara,

En içten duygularıyla teşekkür ederim

Hayatımda güzelden yana ne varsa hepsinde emeği olan maddi manevi desteklerini esirgemeyen, dualarıyla hep yanımda olan sevgili anneme ve babama, hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı güzelleştiren, koşulsuz desteği ile her an yanımda olan sevgili eşime, varlıklarından dolayı onur duyduğum tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Şule ŞAHİN PAKSOY

HATAY- 2014

ÖZET

Hatay Bölgesinde Hepatit B Virus Genotip Dağılımı

Giriş ve Amaç: Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu dünya çapında halen önemli bir sağlık sorunu olarak güncelliğini sürdürmektedir. Dünyada 400 milyon üzerindeki insanı enfekte etmektedir. KHB enfeksiyonu kendini sınırlayan akut hastalık ve inaktif taşıyıcılıktan, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. *Hepadnaviridae* ailesinde yer alan HBV’u, DNA yapısındadır. HBV genom replikasyonu, viral polimerazın ters (revers) transkriptaz (RT) aktivitesiyle gerçekleşmektedir. Hepatit B virusu A’dan J’ye kadar 10 farklı genotipe ayrılmıştır. Bu genotiplerin dünyadaki dağılımı belirgin bir coğrafik ve etnik özellik göstermektedir. Genotipik farklılık, tedavi ve prognozu etkilemektedir. Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda en yaygın HBV genotip’i D olarak saptanmıştır. Ancak şu ana kadar Hatay bölgesinde HBV genotipleri değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, Hatay ilinde HBV ile enfekte hastalarda, HBV genotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem: Çalışmaya, Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına başvuran, hepatit B’li 75 hasta serum örneği alınmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV DNA >1000 IU/ml olan hastalara DNA dizi analizi yöntemi ile genotiplendirme yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 75 hastanın 72 (%96)’sinden sonuç alınmış ve 3 (%4) hasta serum örneğinden sonuç alınamamıştır. Sonuç alınan örneklerin hepsi genotip D olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Türkiye’nin birçok bölgesinde ve diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi, Hatay bölgesinde de kronik hepatit B’li olgularda en yaygın HBV genotipinin D olduğu gösterilmiştir. Çalışmada elde ettiğimiz genotip ile ilgili verilerin, kronik hepatit B’li hastalarda klinik yaklaşıma katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B Virus, genotip, DNA dizi analizi

ABSTRACT

Determination of Hepatitis B Virus Genotypes in Hatay

Background and Aim: Hepatitis B virus (HBV) infection has still been important health problem in all over the world. Over 400 million people have infected in the world. CHB infection has wide clinical spectrum from self-limited acute infection, inactive carriers, chronic hepatitis, cirrhosis to hepatocellular cancer. As a member of hepadneviridae family, HBV is a DNA virus. HBV genome replication is performed by the activation of viral polymerase's reverse transcriptase. Hepatitis B virus has different genotypes which are separated from A to J. The spread of these genotypes over the world has clear geographical and ethnical characteristics. The variation of genotype effects treatment and prognosis. The investigations in our different part of country showed that the mostly seen HBV genotype is D. But HBV genotypes have not yet evaluated in Hatay region. In this investigation, detection of the genotype spread of HBV infected patients in Hatay is aimed.

Material and Method: In this investigation, serum samples, collected from 75 HBV infected patients who were admitted to Mustafa Kemal University Medical Faculty Microbiology Department laboratory, were evaluated. Genotypes were identified by DNA series analysis in patients with HBV DNA >1000 IU/ml which were detected by polymerase chain reaction (PCR).

Result: The genotypes of 72/75 (96%) patients were detected nevertheless 3/75 (4%) patients' genotype were not specified. All detected serum samples' genotype was found as genotype D.

Conclusion: HBV genotype D is prevalent in chronic hepatitis B cases in Hatay region as in many regions of Turkey and Mediterranean countries is showed. It is thought that the data obtained from this investigation about genotype will contribute to clinical approach in chronic hepatitis B patients.

Key Words: Hepatitis B Virus, genotype, DNA sequence analysis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü, yaygın olarak görülen ciddi bir enfeksiyon hastalığı etkenidir. Tüm dünyada yaklaşık 400 milyon insan HBV ile enfekte durumdadır (1-3). HBV enfeksiyonu, klinik olarak akut veya kronik hepatit, fulminan hepatit, veya kronik taşıyıcılık olarak görülebilir. HBsAg prevalansı siroz hastalarında %64, hepatoselüler karsinom (HSK) vakalarında ise %52 olarak saptanmıştır (4).

HBV'nun etnik ve coğrafik dağılımla karakterize 10 genotipi (A-J) bulunmaktadır (5). Tanı konulduktan sonra 5 yıllık siroz kümülatif insidansı %8-20'dir (6). Ayrıca birçok subgenotipleri de tanımlanmıştır (1). Ülkemizde yaygın olarak görülen genotip D ve subtip ayw olmakla birlikte yapılan bir çalışmada inaktif HBsAg (HBV yüzey antijeni) taşıyıcısı olan bir hastada genotip A2 subtip adw2 tespit edilmiştir (7, 8). Her bir genotipin farklı bir coğrafik dağılım gösterdiği ortaya konulmuştur. Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'da genotip A baskın olarak görülürken Doğu Asya ve Uzakdoğu ülkelerinde genotip B ve C'nin prevalansı yüksektir. Genotip D, tüm dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte Akdeniz bölgesinde, Yakın doğu ve Ortadoğu ülkelerinde ve Güney Asya'da daha sıktır. Genotip E, Batı Afrika'da; Genotip F, Orta Amerika bölgesinde; Genotip G ise Amerika ve Fransa'da baskın olarak görülmektedir (9, 10).

HBV patojenitesinde genotipik farklılıkların rolü ve HBV genotiplerinin enfeksiyonun klinik seyri üzerindeki etkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak bu zamana kadar ki bulgular, HBV genotipleri arasında klinik ve patojenik farklılıklar olduğunu göstermektedir (11, 12). Genotip C çoğunlukla, HBeAg pozitif hastalıkla ve siroz ile sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur (11, 13). Genotip B Asya'da dominant olan genotip olup spontan HBeAg serokonversiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu genotipte hastalığın siroza ilerlemesi daha yavaş ve HSK riski daha düşüktür (14-16). HBV genotipleri interferon tedavisine cevap içinde dikkate

alınmalıdır. Genotip A'nın interferon tedavisinde serokonversiyon oranları önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (17, 18). Prekor mutasyonların prevalansı en yüksek genotip D iken, kor promotör mutasyonların prevalansı genotip C'de yüksektir (15).

Ülkemizde sık görülen hepatit B enfeksiyonu, önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte, tedavi maliyetleri ve iş gücü kayıpları nedeniyle ekonomik açıdan da önemli bir hastalıktır. Bu enfeksiyonla mücadelede başarılı olmak için, HBV moleküler yapısının ve epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Ülkemizde HBsAg seroprevalansının ve HBV DNA düzeylerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, HBV genotiplerini ortaya koyacak kapsamlı çalışmalar yetersiz sayıdadır. Bu çalışmanın amacı, toplum sağlığını tehdit eden ve Hatay bölgesinde endemik olarak enfeksiyona yol açan HBV genotiplerinin dağılımını araştırmamız ışığında ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Viral hepatitlerin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Kliniği ilk olarak Hipokrat tarafından tarif edilmiştir ve M.Ö beşinci yüzyılda tanımlanmıştır. 1883 yılında çiçek aşısı yaptıran denizcilerin % 15'i bir süre sonra sarılık hastalığı geçirmiştir. Yirminci yüzyılın başlarında kan verilen, serum yapılan veya aşıl原因 hastalarda sarılık salgınları bildirilmiştir. Bundan sonra sarılık etkeni olarak epidemiyolojik özellikleri farklı olan iki virusun bulunduğu düşünülmüştür. MacCallum ve Bauer 1947'de enfeksiyöz hepatit için "Hepatit A", serum hepatiti için "Hepatit B" adını koymuşlardır (19).

Hepatit B virüsü ise ilk defa Blumberg ve Alter'in, 1965'de Australia antijeni'ni bulması ile tanımlanmıştır. Takiben 1973 yılında hepatit A virusu, 1977 yılında hepatit D virusu, 1989 yılında hepatit C virusu ve 1992 yılında hepatit E virusu bulunmuştur. Halen, Torque Teno Virüs ve hepatit G virüs gibi yeni hepatit etkenlerinin bulunması ve klinik önemleri konusunda çalışmalar hızla devam etmektedir (20).

Australia antijeni, Avusturalya kökenli lösemili bir hastanın serumunda ve akut hepatit B geçiren bir hastanın kanında gösterilmiştir. Virus 1970 yılında Dane ve arkadaşları tarafından, australia antijeni serumu ile reaksiyona giren ve Dane partikülü olarak adlandırılan partiküllerin, elektron mikroskopunda gösterilmesi ile kanıtlanmıştır. 1971 yılında Krugman, ısı ile inaktive edilen Hepatit B yüzey antijeni içeren serumların immunojenik olduğunu ve aşı olarak kullanılabileceğini göstermiştir (21). 1972 yılında Magnius ve Espmark virusun e antijeni'ni tanımlanmışlardır. 1979'da virüs DNA'sı klonlanarak tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır (21).

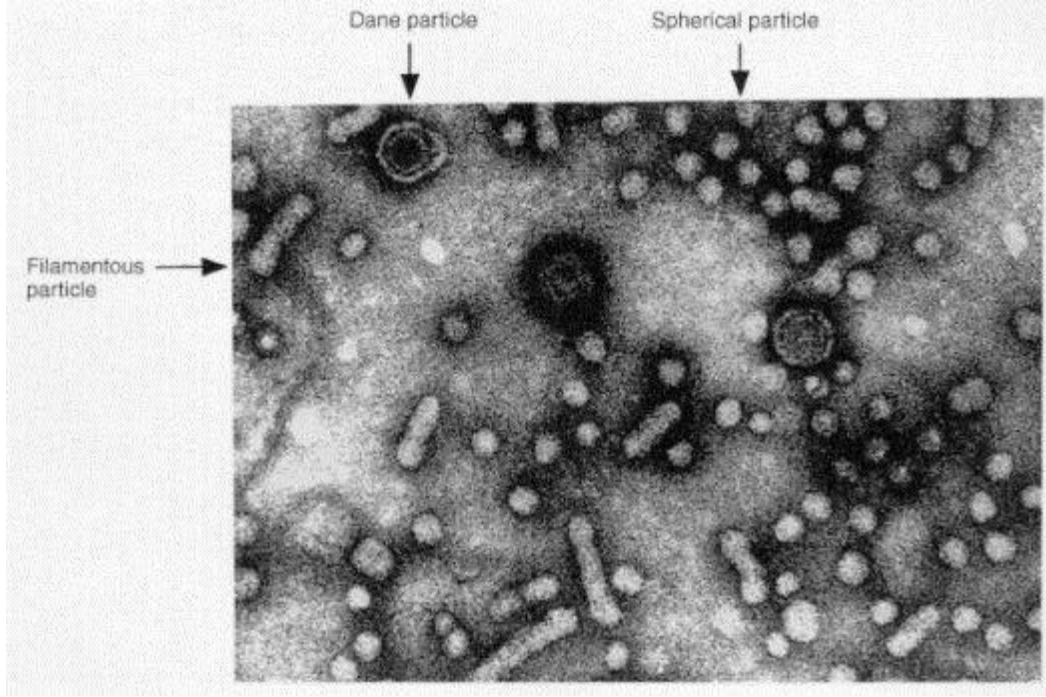
Hepatit B tarihi boyunca 2 kez Nobel ödülü kazandırmış bir hastalıktır. İlk Nobel ödülünü australia antijeni'ni bulan araştırmacılar, 2. Nobel ödülünü ise virüs DNA'sının PCR yöntemi ile çoğaltan araştırmacılar almışlardır.

2.2. Hepatit B Virusunun Yapısı ve Genomu

Hepatit B virüsü *hepadnaviridae* ailesinin *ortohepadnavirus* cinsinde yer alır. İnsanda enfeksiyona yol açan tek hepadnavirus HBV'udur (22). HBV sadece insan ve şempanzeleri enfekte eder (1). İnsanları enfekte etmeyen fakat HBV ile genomik dizi benzerliği olan ördek hepatit B virüsü, sincap hepatit B virüsü ve ağaçkakan hepatit B virüsü de bulunmaktadır (23, 24). 42 nm çapında, yuvarlak ve zarflı kompleks yapıda bir DNA virüsüdür (1). Hepatositler içinde replike olur ve klinik olarak hepatit yapar. Hepatit B virusunun konak hücreden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda yüzey antijeni bulunmaktadır. Bunlar; büyük (L), orta (M), küçük (S) antijenlerdir. Virus 27 nm çapında ikozahedral yapıda kapsid içerir. Çekirdek antijeni (HBcAg), viral genomu ve polimeraz enzimini içerir. Virusun elektron mikroskobu ile gösterilen üç ayrı viral partikülü mevcuttur.

- a) Küresel (yuvarlak) partikül
- b) Tübüler (filamentöz) partikül
- c) Dane partikülü

Günümüzde 42 nm çaplı bu Dane partikülünün enfeksiyöz HBV'su olduğu bilinmektedir (25). Bu partiküller 25-27 nm çapında bir çekirdek ve yaklaşık 7 nm kalınlığında lipid zarf içerir. Bu nedenle çift katmanlı görünür. Yuvarlak partiküller 42-47 nm çapında olup enfeksiyözdür. Filamentöz yapılar 17-25 nm çapındadır ve enfeksiyöz değildir. Dane partiküllerinin dış protein kılıfı HBs proteinlerinden oluşmaktadır. Kor partikülü veya kapsid olarak adlandırılan viral DNA'yı saran iç kılıf ise, HBc proteinlerinden oluşmaktadır. Enfeksiyöz olmayan partiküller ise sadece HBs proteinleri içerir ve serumda küresel ve filamentli olmak üzere iki yapıda bulunurlar (26).



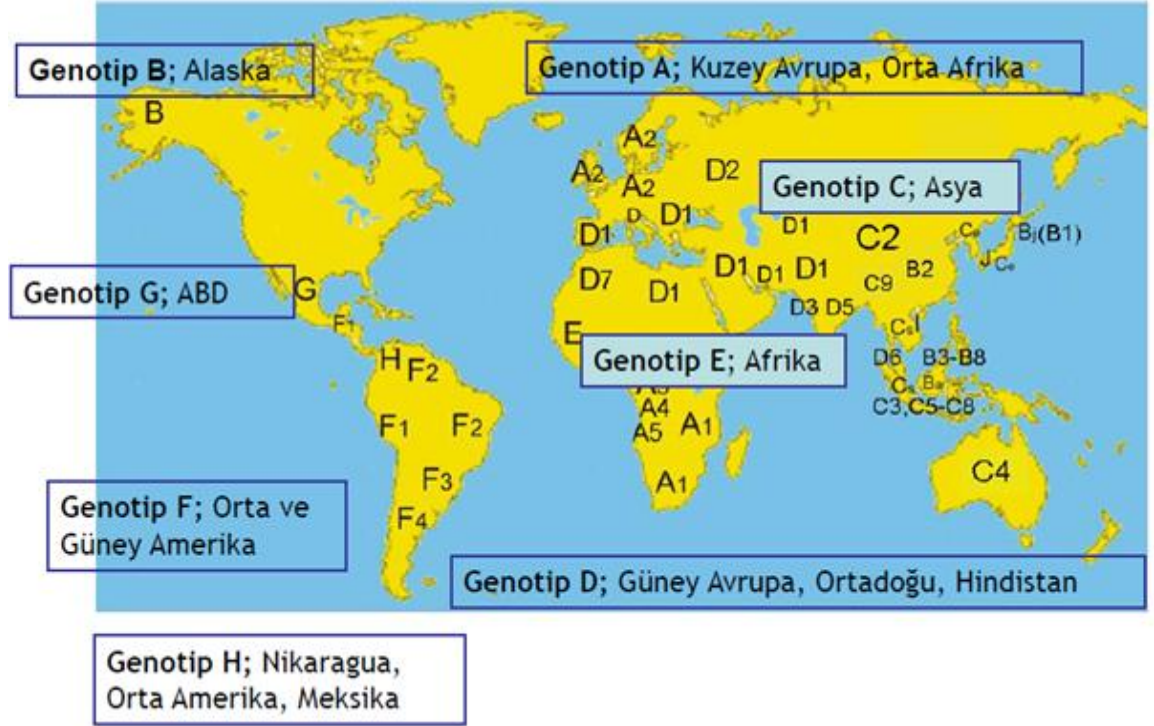
Şekil 1. Hepatit B Virusunun elektron mikroskopik görüntüsü (27)

DNA genomu 3.2 kb uzunluğunda çift sarmallı yapıdadır (1). Pozitif ve negatif iplikçiklerden oluşur. Birbirlerine hidrojen bağları ile bağlıdır. Negatif iplikçik daha kısadır. Pozitif iplikçik 5' ucunda kovalen bağlanmış 18 nükleotid uzunluğunda, pregenomik RNA'dan kaynaklanan oligonükleotid RNA bulunur. Bu yapı gevşek sirküler DNA olarak adlandırılır. Bu çift iplikli ve 3.2 kb büyüklüğündeki çembersel genom, birbirleriyle örtüşen dört gen bölgesi içerir ve virusun zarf (preS1, preS2, S), kor (C), polimeraz (P) ve (X) proteinlerini kodlar (28, 29). Virus proteinleri, negatif iplikçikten 4 farklı mRNA translasyonu ile sentezlenmektedir (19, 30). HBV genom replikasyonu bir RNA aracısıyla olmakta ve DNA sentezi viral polimerazın revers transkriptaz (RT) aktivitesiyle gerçekleşmektedir. RT enziminin hata düzeltme (proof-reading) özelliği olmadığından, enfekte kişilerde oldukça geniş dizi çeşitliliğine sahip HBV popülasyonları ortaya çıkmaktadır (31).

Yapılan filogenetik analizlere göre günümüzde, HBV tüm genomda %8'den daha fazla nükleotid dizi farklılığı dikkate alınarak A'dan J'ye kadar 10 farklı genotipe ayrılmıştır (32, 33).

2.3. HBV Genotipleri ve Moleküler Epidemiyolojisi

HBV genotipleri bu güne kadar 8 genotip olarak bilinmekteydi.



Şekil 2. Hepatit B virüs genotiplerinin dünya üzerindeki dağılımı (34)

Son yıllarda Vietnam ve Laos'ta saptanan Genotip I ve Japonya'da saptanan Genotip J ile 10 genotip olarak sınıflandırılmıştır (5, 35, 36). Bunlar;

Genotip A: Sahra Altı Afrika, Kuzey Avrupa, Batı Afrika'da

Genotip B: Tayvan ve Vietnam da sık görülmekle birlikte Asya pasifik bölgesinde

Genotip C: Çin, Japonya, Kore'de

Genotip D: Afrika, Avrupa, Akdeniz bölgesi ve Hindistan'da

Genotip E: Batı Afrika'da

Genotip F: Orta ve Güney Amerika'da

Genotip G: Fransa, ABD, Almanya'da

Genotip H: Orta Amerika'da

Genotip I: Vietnam ve Laos'ta

Genotip J: Japonya'da görülen genotip dağılımlarıdır.

Ülkemizde de yaygın olarak genotip D ve subtip ayw görülmektedir (37, 38). Yapılan bir çalışmada inaktif HBsAg taşıyıcı bir olguda genotip A2 subtip adw2 tespit edilmiştir (7, 8). Ayrıca Genotip A, G Kocaeli’de, Genotip F İstanbul’da, Genotip H Konya’da, Genotip E Manisa’da vaka şeklinde bulunmuştur. HBV genom prototipi olarak kabul edilen genotipler B, C, F ve H genotipidir. Diğer genotiplerde delesyon ve insersiyonlar vardır. Özellikle genotip D’de Pre S1 bölgesinde 33 bp’lik bir delesyon vardır. HBV genotiplerinin coğrafik dağılımı yanında, klinik seyri etkileyen virulans farklılıklarının da olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda yapılan çalışmalarda genotip A’ya kıyasla genotip D ve genotip C’de HCC ve siroz gelişimi oranı daha fazla saptanmıştır (39, 40). Ayrıca ALT (Alanin Amino transferaz) normalleşmesi ve HBeAg serokonversiyonunun A ve B genotiplerinde, C ve D genotiplerine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

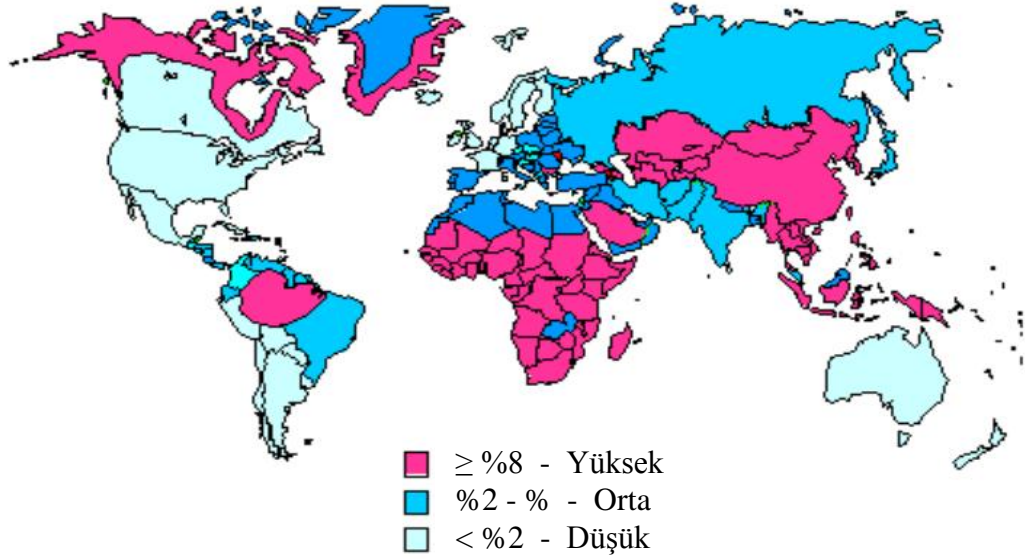
HBV genotipleri tedavide kullanılan interferonlara (INF) yanıtı etkilemektedir. Genotip D’de interferon tedavisine yanıt genotip A ve genotip B’ye göre daha düşüktür (11). B Genotipi’nin yaygın olduğu Asya bölgesinde takip edilen HBeAg pozitif hastalarda, tedaviye yanıtın interferonlarda iyi olduğu gösterilmiştir (41). İnterferon tedavisine yanıt genotip A ve B’de, genotip C ve D ile enfekte kişilere göre daha iyidir. İNF tedavisi kesildikten 3 yıl sonra HBeAg negatifleşmesi, genotip A ve B’de genotip C ve D’ye göre daha yüksek saptanmıştır (42). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, HBV genotipleri ile nükleoz(t)id analogları arasında cevap farklılığı olmadığı saptanmıştır (42, 43).

2.4. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kronik HBV enfeksiyonu olduğu bilinmektedir. Her yıl yaklaşık 500-700 bin kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu hayatını kaybettiği düşünülmektedir (44). Karaciğer sirozu vakalarının %57’si ve primer karaciğer kanseri vakalarının %78’i HBV ve HCV enfeksiyonu sonucu gelişmektedir (45).

Dünyada coğrafik olarak endemik bölgeler üçe ayrılmaktadır;

1. Düşük endemisite (HBsAg <%2)
2. Orta endemisite (HBsAg %2-7)
3. Yüksek endemisite (HBsAg %8)



Şekil 3. Dünyadaki hepatit B virusunun endemisite dağılımı (46)

Düşük endemisiteli bölgeler; ABD, Kanada, Avustralya, Batı-Kuzey Avrupa, Yeni Zelanda'dır. Bu bölgelerde bulaş sıklıkla cinsel temas ve daha az parenteral yolla olur. Enfeksiyon yüksek riskli gruplardaki erişkinleri etkilemekte olup, enfeksiyon riski %20 kadardır.

Türkiye, Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkeler, Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri Orta endemisitedeki ülkelerdir. Bu ülkelerdeki bulaş yolu perkütan yol, cinsel temas, horizontal bulaş ve daha az olarak da perinatal yoldur. Bu kişilerde enfeksiyon riski %20-60 kadardır.

Yüksek endemik bölgeler; Afrika, Güneydoğu ve Uzakdoğu Asya ile Pasifik adaları, Tayland, Hong Kong, Alaska'dır. Bulaş daha çok perinatal yolla olmaktadır. Enfeksiyon riski %60 civarındadır.

Etkili bir aşısı olmasına rağmen, HBV enfeksiyonu tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (47). DSÖ'nün verilerine göre, HBsAg pozitifliği Güney Doğu Asya'da 1990 yılından 2005'e doğru artmıştır. Diğer yandan Tropikal Latin Amerika, Sahra Altı Afrika, Avustralya ve Kuzey Afrika'da HBsAg prevalansında azalma olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet farkının yok sayılabilecek kadar az olduğu tespit edilmiştir (kadınlarda %3,5, erkeklerde %3,9).

HBV aşılması sonucu HBV ilişkili morbidite ve mortalite de belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (48). Dünya genelinde aşılama çalışmalarına rağmen yeni HBV vakaları da görülmektedir. Bunun nedenleri olarak, toplum tarafından HBV geçiş yollarının iyi bilinmemesi, dünyanın uzak ve kaynakları yeterli olmayan bölgelerine HBV aşısının sağlanamaması sayılabilir.

Türkiye'de HBsAg pozitifliği %1-14.3 arasında olup, Güneydoğu Anadolu'da oran %8-14.3 olarak bildirilmiştir (49). Yaklaşık 3-4 milyon insanın HBV taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği %1.7-21 arasında bulunmuştur. Yapılan çok merkezli çalışmalarda kan bakılan 5.023.984 donörde ortalama HBsAg pozitifliği %5.1 olarak bildirilmiştir (50). Saptanan tüm bu donör verilerine göre HBsAg pozitifliğinde azalma olduğu gözlenmektedir. 2000-2005 yılları arasında sağlık çalışanlarında HBsAg pozitifliği %1.4 ile %5.9 arasında olup, antiHBs pozitifliği %11.8 ile %69.9 arasında tespit edilmiştir (51). Son 10 yıllık çalışmalarda antiHBs pozitifliğinin %20.6 ile %86.9 olduğu ve aşılama oranıyla doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (52). Gebelerde yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliğinin %1.2 ile %12.3 arasında olduğu saptanmıştır (53). Yine ülkemizde 1987-1997 yılları arasında yapılan çalışmalarda primer karaciğer kanser vakalarında HBsAg pozitifliği %6.3 ile %89.3 arasında belirlenmiştir (51). KHB karaciğer transplantasyonu yapılan olguların %5-10'undan sorumludur (4). Türkiye'de yapılan Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) destekli 2009-2011 yılları arasında yapılan 'Otobüs Projesi' verilerine göre toplam 41041

kişiden kan örneği toplanmış olup, bu kişilerde HBsAg pozitifliği %6, antiHBs pozitifliği %16, anti HCV oranı %0.5 olarak saptanmıştır (41).

2.5. Bulaşma Yolları

HBV enfeksiyonu kan ve vücut sıvılarının perkutan ve mukozal teması ile (semen, tükürük, serum) bulaşabildiği gibi, cinsel ilişki, transplasental yol, perinatal yada postnatal anne sütü ile ve horizontal (aynı ev içinde yakın yaşama koşulları) olarak da bulaşabilmektedir. Akupunktur, diyaliz, piercing, dövme veya ortak enjektör kullanılması ile de bulaşmaktadır (54). HBV'nin endemik olduğu ülkelerde anneden bebeğe geçiş daha yaygındır (55, 56). Annede HBeAg pozitifliğinin olması bulaşı artırmaktadır. Bebeğe bulaşma riski HBeAg pozitif anneden %70-90, HBeAg negatif anneden %5-20 oranında olmaktadır (57-59). Transplasental bulaş anneden bebeğe bulaşların %2'ni oluşturmaktadır (57). Perinatal en sık bulaş doğum sonrası olmaktadır. Erişkinlerde cinsel ilişki HBV'vin en önemli bulaş yollarındandır. Başka bir cinsel hastalık varlığında bulaş riski artmaktadır (60).

Virusun en önemli bulaş yolu parenteral yoldur. Kan ve kan ürünleri nakli, ortak damar içi uyuşturucu kullanımı, kesici-delici aletler aracılığı ile olmaktadır. HBsAg negatif, antiHBc pozitif kan ve doku alınması ile virusun bulaşabildiği gösterilmiştir (61, 62). Horizontal yol, diğer bulaşma risklerinin olmadığı durumlarda HBV enfeksiyonunun bulaş nedeni olarak düşünülmektedir (63, 64). Bu yol ile oluşan bulaşın, deri sıyrıklarından, idrar veya tükürük ile olduğu tahmin edilmektedir (57). HBeAg pozitif olan hastalarda yapılan bir çalışmada idrar da HBV DNA pozitifliği %91 olarak saptanmış ve bulaş yolu olabileceği düşünülmüştür (65).

2.6. Patogenez

HBV enfeksiyonu patogenezinde immün kökenli süreçlerin rol oynadığı ve enfeksiyonun iyileşmesinde konağın immün sisteminin önemli olduğu bilinmektedir. Yüksek düzeyde replikasyon gösteren, ancak normal karaciğer enzim düzeyleri ve

normal histopatolojiye sahip kronik HBV taşıyıcılarının varlığı, virusun direk sitopatik etkisinin olmadığını göstermektedir (21). HBV enfeksiyonunda viral yayılımı etkileyen değişkenler ile immün sistem arasındaki denge hastalığa yön vermektedir (66). Yapılan araştırmalar sonucu karaciğer hasarının ve virusun klirensinin konak immün yanıtına bağlı olduğu gösterilmiştir. HBsAg yükünün fazla olduğu kronik HBV enfeksiyonunda, antijen antikor birleşmesi sonucu immün kompleksler oluşur ve bu nedenle kronik enfeksiyon seyrinde anti HBs genellikle saptanamaz (66).

Diğer bir mekanizma ise inflamatuvar sitokin cevabına bağlıdır. Bu sitokin cevabına karaciğerdeki Kuppfer hücreleride sinerjistik etki göstermekte ve virusun temizlenmesine yardımcı olmaktadır (67). Etkin immün cevabın başlatılabilmesi için tip 1 interferon (IFN-alfa/beta) salınımı gerekmektedir. Bu salınım sonucu HBV DNA seviyeleri düşmekte ve immün yanıt hücreleri karaciğere göç edip hepatite neden olmaktadır. CD8+ sitotoksik T hücrelerinin virüs ile enfekte hepatositleri temizlemeye çalışması, ALT seviyelerinin yükselmesi ile eş zamanlıdır. Takiben antikor yanıtı oluşur ve beraberinde bellek hücreleri gelişerek hasta reenfeksiyondan korunur (67). HBV enfeksiyonu konak yanıtında, CD4+ T lenfosit hücrelerinin uyardığı HBV-spesifik sitotoksik T lenfosit (CTL) hücreleride rol olmaktadır (48, 68). Tümör nekroz faktör (TNF) alfa HBV DNA'nın yıkım işlemini hızlandırmakta ve core promoter TNF-alfa, IFN-gama, IFN-alfa gibi sitokinlerin etkileri ile inhibe edilmektedir (68). Aynı zamanda virüs konağın immün yanıtından korunmak için pek çok mekanizmalar geliştirmiştir. Bunlar;

- 1-Gizli bölgeler ve antijenik özellik kaybı: Konak immün yanıt hücrelerinin her zaman ulaşamadığı bölgelerde CTL saldırısından kaçabilmektedir.
- 2-Antikorlardan kaçma: a mutantları, antikor varlığında virusun devamını sağlar.
- 3-Antijenin T lenfosit sunumunun etkilenmesi: Virusta oluşan mutasyonlar antijenik değişikliğe yol açıp, MHC antijenlerine bağlanmayı etkilemektedir.
- 4-T hücre yanıtlarının etkilenmesi: Virus yükünün fazla olduğu durumlarda T hücre yanıtında azalma veya yanıtızsızlık görülebilir.
- 5-İmmün yanıtı etkileyen viral proteinler: HBcAg varlığı IFN etkisini inhibe edebilmektedir.

2.7. HBV Enfeksiyonunda Klinik Belirti ve Bulgular

Kronik hepatit B enfeksiyonu HBV ile persistan enfeksiyona bağlı olarak, karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olarak iki gruba ayrılır. KHB'nin tanı kriterleri şöyledir; HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması, HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA > 20.000 IU/mL, HBeAg negatif hastalarda HBV DNA > 2.000 IU/mL olması, ALT ve AST düzeylerinin persistan veya aralıklı olarak yüksek seyretmesi, Karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ile birlikte kronik hepatit bulgularının olmasıdır.

2.7.1. Hepatit B'nin Akut Alevlenmesi

Transaminaz düzeyinin önceki düzeyin 2 katından fazla veya normalin 10 katından fazla artması durumudur.

2.7.2. Hepatit B Reaktivasyonu

İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya geçirilmiş hepatit B olduğu bilinen bir kişinin, karaciğerinde aktif nekroinflamatuvar hastalığın yeniden ortaya çıkmasıdır.

2.7.3. HBeAg Klirensi

Önceden HBeAg pozitif olan bir kişide HBeAg'nin kaybolmasıdır.

2.7.4. HBeAg Serokonversiyonu

Önceden HBeAg pozitif, antiHBe negatif olduğu bilinen bir kişide, HBeAg'nin negatifleşip, antiHBe'nin pozitifleşmesidir.

2.7.5. HBeAg Reversiyonu

Daha önceden HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif olduğu bilinen bir kişide, HBeAg'nin yeniden ortaya çıkmasıdır.

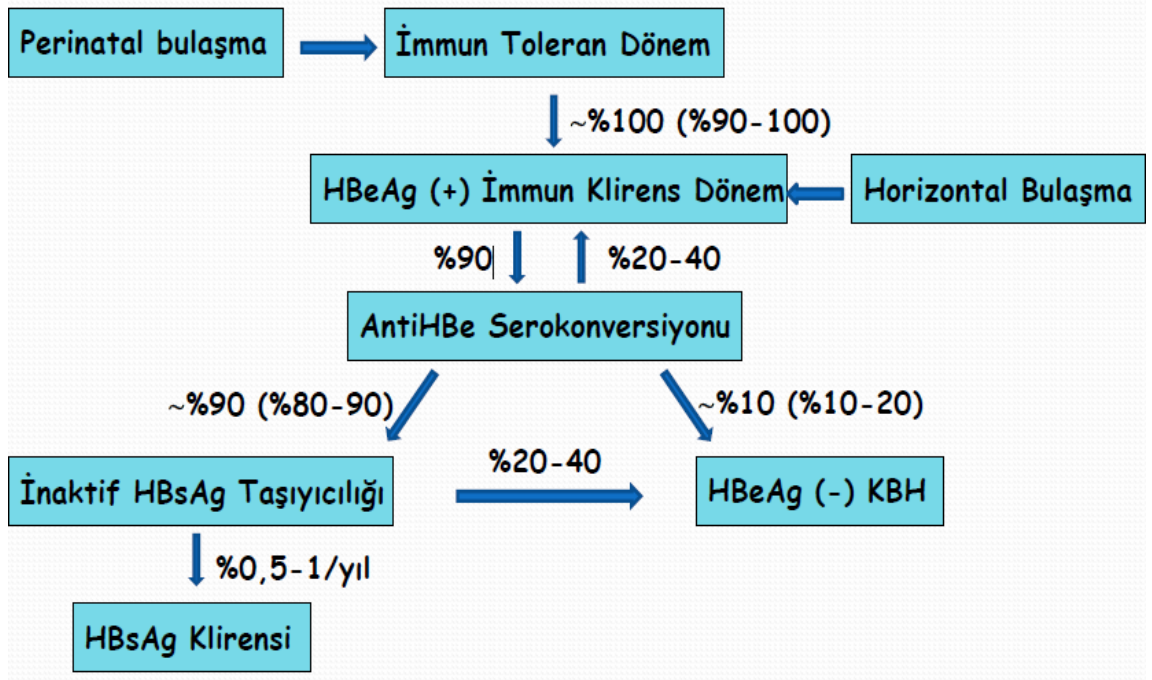
2.7.6. Doğal Seyir

KHB enfeksiyonunda doğal seyir dört ayrı kademe incelenebilir; immün toleran faz, immün reaktif faz (HBeAg pozitif kronik hepatit), inaktif HBsAg taşıyıcılığı ve reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif kronik hepatit)'dir.

Bütün hastalar her fazı geçirmezler. Hastaların hangi fazı geçireceği HBV enfeksiyonunu aldığı yaş, viral faktörler (genotip, viral mutasyonlar, HBV replikasyon seviyesi), konak faktörleri (yaş,cinsiyet, immun durum) ve ekzojen faktörler (hepatotropik viruslarla birliktelik veya alkol) gibi birçok durumdan etkilenir.

KHB enfeksiyonu doğal seyrini etkileyen faktörler;

- 1) Enfeksiyonun alındığı yaş
- 2) Enfeksiyonun süresinin uzun olması
- 3) Erkek cinsiyet
- 4) Alkol tüketimi (>50 g etanol/gün)
- 5) HCV, HDV ve HIV koenfeksiyonu
- 6) CD4 < 200/mL olması
- 7) Fibrozis evresinin ileri olması
- 8) HBV genotipi
- 9) Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması, sık alevlenmeler
- 10) Metabolik faktörler (Diabetes mellitus, obezite, v.b.)
- 11) Karaciğer kanseri için aile öyküsü
- 12) Yüksek coğrafik endemisite'dir.



Şekil 4. HBV enfeksiyonunda doğal seyir (61)

İmmün Toleran Faz

Enfeksiyonu perinatal yolla ve erken çocukluk döneminde (< 10 yaş) horizontal yolla alanlarda belirgindir. Çocukluk veya erişkin dönemde alınan HBV enfeksiyonunda bu faz kısa sürelidir veya yoktur. Asya kökenli popülasyonda daha sık gözlenir. Ortalama 10-30 yıl sürer. Normal ALT düzeyleri, HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri ve normal veya minimal histolojik aktivite ile karakterizedir. Spontan veya tedavi ile ilişkili HBeAg serokonversiyonu oranı düşüktür (< %5/yıl). Bu nedenle KC biyopsisi ve tedavi önerilmez, prognoz iyidir. 3-6 ayda bir izlem önerilir (69). European Association For The Study Of The Liver (EASL) rehberine göre yıllık 3-6 ayda bir izlem ya da 30 yaşından büyük hastalar veya ailede HSK veya siroz öyküsü olan hastalara, karaciğer biyopsisi sonucuna göre tedavi verilebilir (4).

İmmün Reaktif Faz (HBeAg Pozitif Kronik Hepatit)

Geç çocukluk (10-18 yaş arası), adolesan ve genç erişkin döneminde alınan akut HBV enfeksiyonlarının kronikleşmesi ile veya perinatal yolla alınan enfeksiyonun üçüncü,dördüncü dekatında oluşmaktadır. HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri, persistan veya intermittan ALT yükselmeleri ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyonla karakterizedir. Önceki faza göre daha hızlı progresyon gösterir (4). Bu fazın önemli bir özelliği transaminazlardaki alevlenmelerdir. İmmün klirens fazının süresi, ALT alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti, siroz ve HSK riskini arttırmaktadır. Siroz ve buna bağlı komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişme olasılığı %10-24'dir (70). HBeAg pozitifliğinin uzun süre devam ettiği hastalarda hastalığın ilerleme riski mevcut olup, bu hastaların tedavi açısından yakın takibe alınması gerekir. Bu fazın önemli bir sonucuda HBeAg serokonversiyonudur. Spontan serokonversiyon için olumlu kriterler; ileri yaş, başvuruda yüksek ALT, akut alevlenme, HBV genotipi (genotip B'de C'den daha yüksek oranda), etnik köken (Asyalılar dışındakiler)

Çalışmalar HBV replikasyonunda belirgin azalma ve serokonversiyonun, genellikle inflamatuvar aktivitenin histolojik ve biyokimyasal remisyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (70). Fibroziste gerileme HBeAg serokonversiyonu sonrası aylar-yıllar içinde olur. HBeAg kaybolma oranı 5 yılda %50, 10 yılda %70 olarak bildirilmiştir (71, 72). Bu dönemde spontan serokonversiyon oranı %8-15/yıl'dır (70, 73). ALT düzeyi çok yüksek olan hastalarda altta yatan siroz varlığı veya ciddi KC hastalığı bulguları yoksa ve viral yük çok yüksek değilse ($>2 \times 10^8$) spontan HBeAg serokonveriyonu için birkaç ay izlem yapmak daha uygundur (74). Rehberler HBeAg pozitif immün reaktif fazda tedavi önerir. KC biyopsisi yapılabilir ancak belirgin ALT yüksekliği genellikle önemli histolojik aktivitenin bir bulgusu olduğu için biyopsisiz tedavi başlanabilir (75). Sonuçta, HBeAg serokonversiyonu olan olguların çoğunluğu inaktif HBsAg taşıyıcılığına dönüşmektedir. Yaklaşık %5'inde ise HBeAg negatif kronik hepatit B gelişmektedir.

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı

Taşıyıcılık durumu tanımlanmadan önce bir yıl süre ile hastalar 3-4 ayda bir HBV DNA ve ALT düzeyleri ile takip edilmelidir. Serokonversiyon sonucu çoğu hastalar HBeAg negatif/Anti-HBe pozitif olarak kalır. Serokonversiyon genellikle hepatitin stabilize olması, ALT seviyesinin normalleşmesi ve HBV DNA'nın tespit edilemez veya çok düşük (<2000 IU/mL) seviyelere gerilemesi, anti-HBe(+)'liği ile sonuçlanır. Bu durum çoğunlukla inaktif taşıyıcılık durumu olarak adlandırılır.

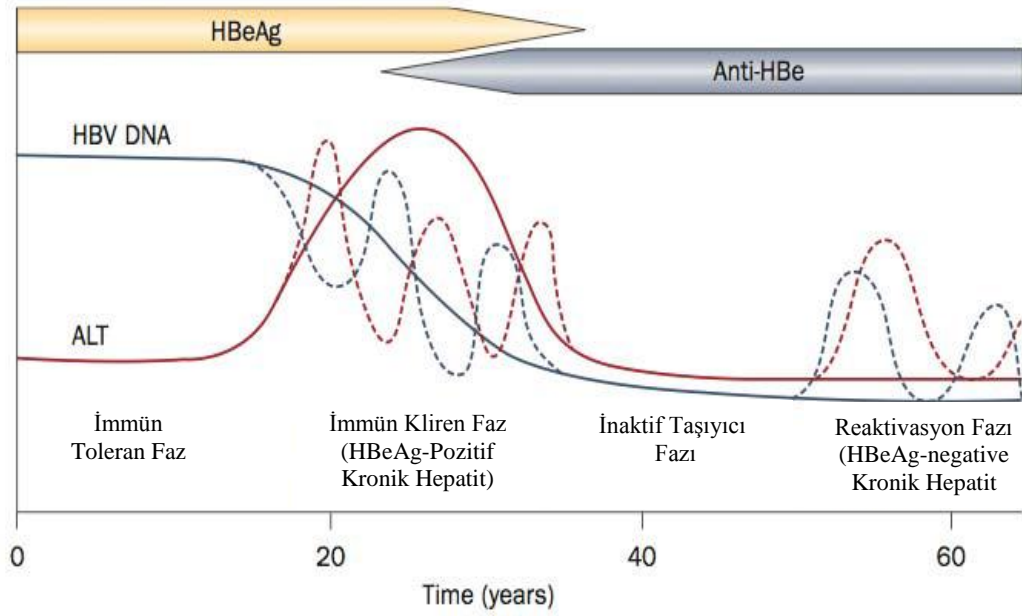
Fibrozis derecesi değişken olmakla birlikte histolojik olarak minimal veya yoktur. Hastaların çoğu genellikle uzun yıllar bu fazda devam eder. Prognozları iyidir ve bu hastalara KC biopsisi, tedavi rutinde önerilmez (76, 77). Uzun süreli izlemlerde (yaklaşık 18 yıllık) bunlarda kalıcı biyokimyasal iyileşme oranı oldukça yüksek, siroz ve HCC gelişme riski oldukça düşük bulunmuştur (78).

Serokonversiyon oluşmuş ve bu şekilde devam eden inaktif HBsAg taşıyıcısı 283 hastanın 9 yıllık izleminde; %67'sinde ALT normal seyretmiş, bir hastada siroz gelişmiş, %33'ünde yüksek ALT seviyeleri bulunmuş, %4'ünde HBeAg reversiyonu saptanmış, %24'ünde HBeAg negatif kronik hepatit gelişmiş, %5'i açıklanamamıştır (78).

Uzun dönem takip çalışmalarında; bu kişilerin %15-24'ünde HBeAg negatif kronik hepatit geliştiği ve bunlarında %1-17'sinde HBeAg reversiyonu olduğu bildirilmiştir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında immünosupresif tedavi veya kemoterapi ile HBV replikasyonu yeniden aktive olabilmektedir. İnaktif taşıyıcıların yaklaşık %20-30'unda spontan reaktivasyon olabilmektedir (70, 78). Düzenli ALT testleri 3-6 ayda bir reaktivasyonu saptamak için önerilmektedir (76, 77). Başlangıç HBsAg titresinin <1000 IU/ml saptanması gerçek inaktif taşıyıcıları, geçici remisyonadaki aktiflerden ayırt etmektedir ve spesifitesi %95 olarak bulunmuştur. Fakat bu çalışmanın ALT yerine geçebilmesi için başka çalışmalarda ihtiyaç duyulmaktadır (79). Yıllık spontan HBsAg klirensi batı ülkelerinde yaklaşık %1-2 iken, endemik olan ülkelerde ise %0.05-0.8'dir. HBsAg klirensi kadınlarda ve ileri yaşta daha fazla saptanmıştır.

Reaktivasyon Dönemi (HBeAg Negatif Kronik Hepatit)

İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virus replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti geri döner ve hastalık ilerlemeye devam eder. AntiHBe serokonversiyonunu takiben immun reaktif fazdan veya inaktif taşıyıcılıktan yıllar sonra meydana gelebilir. HBV DNA ve ALT seviyelerinde dalgalanmalar gösteren periyodik reaktivasyonla karakterizedir (80, 81). Bu hastalarda HbeAg negatiftir ve prekor ve/veya bazal kor promoter bölgelerinde nükleotid substütisyonlu HBV virionlarının dominant olduğu bir durum söz konusudur. Bu nedenle HBeAg sentezi ya yoktur veya çok düşük düzeydedir. Uzun süreli hastalık remisyon oranı düşüktür (76, 81). Reaktivasyon döneminde HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden daha düşüktür. Çocukluk çağında ve özellikle genotip B veya D ile enfekte olanlarda, Asya ve doğu Avrupa'da daha sık görülen fazdır. HBe Ag negatif, HBV DNA düzeyi düşük hastalarda, HBsAg düzeyi ve HCC gelişme riski yüksektir (82). Bu faz HBeAg'nin yokluğu, antiHBe antikorunun varlığı, tesbit edilebilir HBV DNA düzeyleri, yükselmiş ALT seviyeleri ve karaciğerin devam eden nekroinflamasyonunun histolojik bulguları ile karakterizedir. Bazı dönemlerde normal ALT seviyeleri ile tamamen inaktif hastalık görüntüsü verebilirler. İnaktif taşıyıcıdan HBeAg negatif hastayı ayırabilmek için 1 yıl süre ile 3-4 ayda bir ALT ve HBV DNA takipleri gerekmektedir. Rehberler bu grupta tedavi önermektedir (69). ALT değeri normal olan, HBV DNA değeri 2000 IU/mL'den fazla 20.000 IU/mL'den düşük ve hastalık kanıtı yok ise biyopsi ve tedavi için acele edilmemelidir. Üç ayda bir ALT, 6-12 ayda bir HBV DNA izlemi en azından 3 yıl takip edilmesi önerilmektedir (4).



Şekil 5. Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyir fazları (83)

2.7.7. Klinik Bulgular

Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir ve genellikle enfekte olduklarının farkına varmazlar. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanabilir. Ayrıca, anksiyete, endişe hali, uyku bozuklukları, depresyon gibi psikiyatrik bulgular da görülebilir.

Bunlar dışında sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgular, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik ettiği hastalıklara ait bulgular vardır. Poliarteritis Nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik bulgular görülebilir.

2.7.8. Laboratuvar Bulguları

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanabilir. Özellikle ALT normalin üst sınırının 50 katına kadar yükselebilir. Lökosit, trombosit sayısında azalma, hipoalbuminemi, protrombin zamanında uzama, hiperbilirubinemi, AFP'de yükselme saptanabilmektedir.

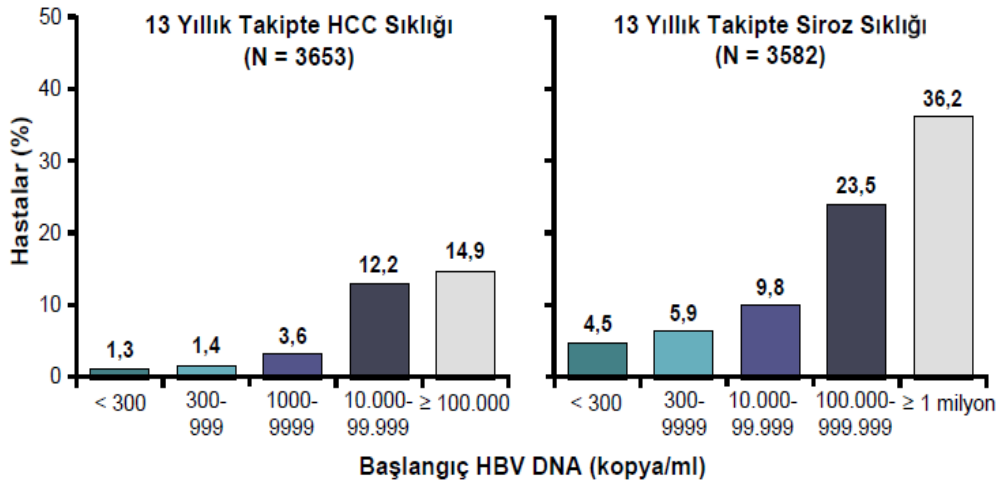
2.8. Tanı

2.8.1. Serolojik Testler

Hepatit virusuna ait antijen ve antikorların hasta kanında tespit edilmesine dayanır. Virusa ait antijenler; HBsAg ve HBeAg, antikorlar; anti HBc IgM, total antiHBc, veya antiHBc IgG, antiHBs ve antiHBe IgG'dir. Testler, enfeksiyonun akut veya kronik dönemlerinin ayrılmasında, immünitinin bakılmasında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, kan ve organ vericilerinin taranmasında kullanılmaktadır (58, 84). HBsAg düzeyi cccDNA ile koreledir (85).

2.8.2. HBV DNA Testleri

Viral replikasyon göstergesi olarak tespit edilmelidir. Tedavi endikasyonu koymak ve tedaviye yanıtın izleminde bakılması gerekmektedir (86). Akut enfeksiyon için serolojik göstergeler yeterlidir, HBV DNA bakılması gerekmemektedir. HBV DNA ≥ 10.000 kopya/ml olduğu durumlarda HCC riski artmaktadır (50). HBV DNA düzeyi HCC, Siroz gelişimi ve mortalite ile ilişkilidir (87).



Tablo 1. HBV DNA ile HCC ve siroz ilişkisi (49, 87)

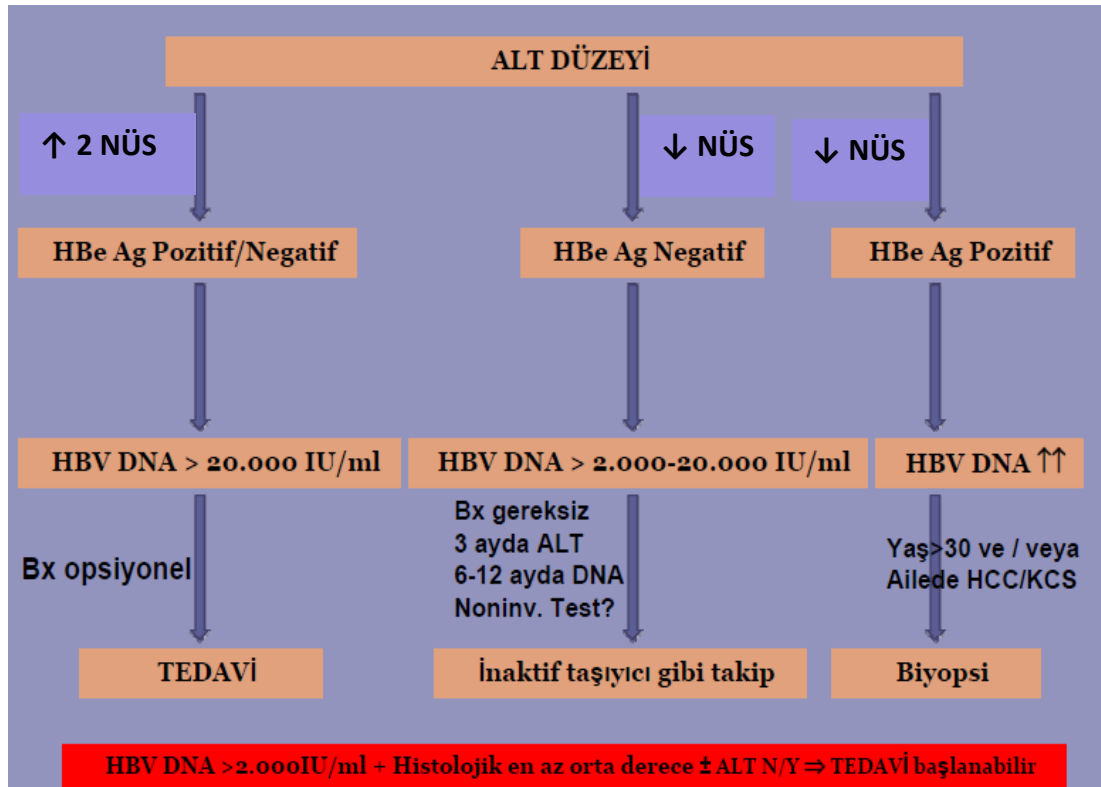
2.9. Tedavi

2.9.1. Tedavinin Amacı

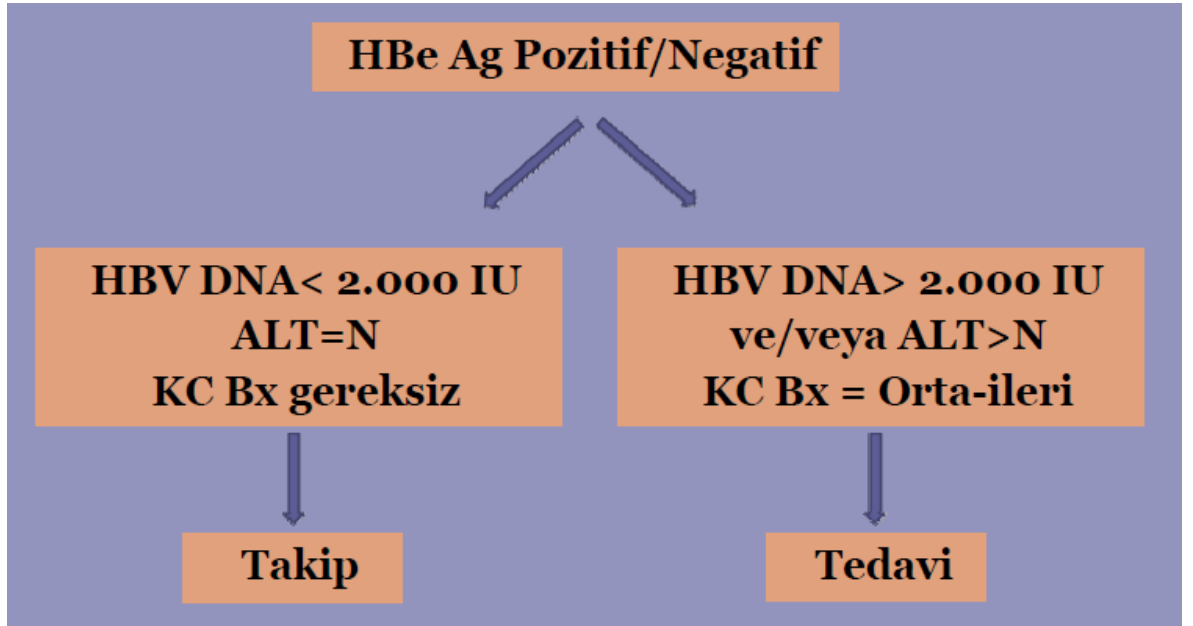
Siroz, Kanser gibi komplikasyonları önlemektir. Replikasyonu durdurmak; HBV DNA'nın negatifleşmesi, HBeAg serokonversiyonu, HBsAg serokonversiyonu ile olmaktadır. KC'deki enflamasyonu ve nekrozu durdurmak; ALT ve histolojinin normal olması ile anlaşılmaktadır. Hepatik fibrozis reversibl bir durumdur (77). Sirotik hastalarda hepatic fibrozis gerileyebilir (78).

2.9.2. Tedavi Edilecek Olgu Seçimi

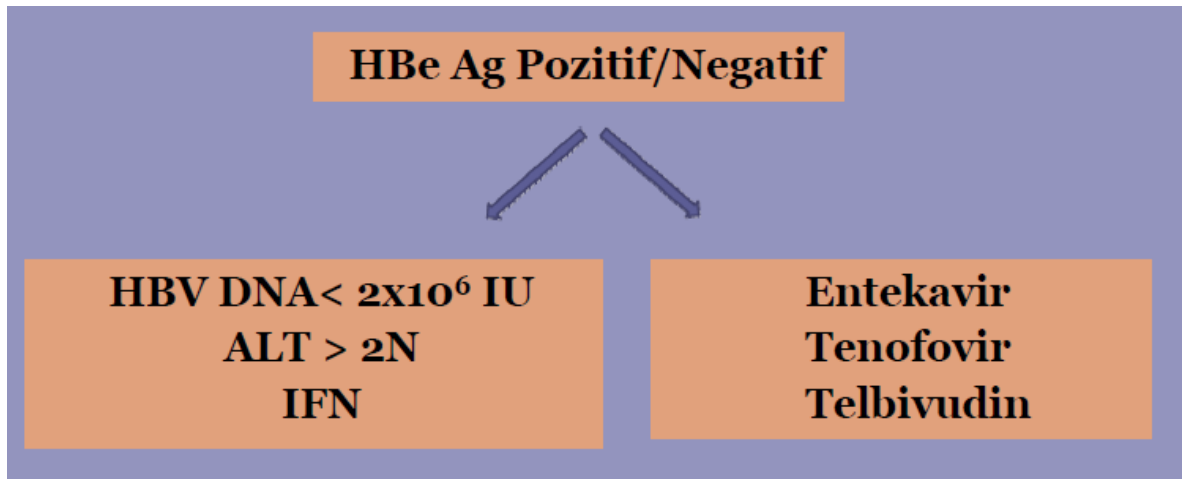
Kronik hepatit B infeksiyonunda tedavi kararının verilmesinde Avrupa, Asya ve Amerika'da kullanılan rehber önerileri ve Türkiye için Sağlık Uygulama Tebliği ışığında olmaktadır



Şekil 6. EASL 2012 rehberinde biyopsi ve tedavi önerileri



Şekil 7. EASL 2012 rehberine göre tedavi kriterleri



Şekil 8. EASL 2012 rehberinde önerilen tedavi seçenekleri

2.9.3. EASL 2012 Rehberinde Biyopsi ve Tedavi Önerileri

Tedaviye başlamak için HBeAg hem pozitif hemde negatif HBV DNA >2000 IU/ml, ALT >2XNÜS (normalin üst sınırı) olan hastalara biyopsi gerekmeksizin tedavi önerilmektedir.

HBe Ag pozitif, ALT düzeyi sürekli normal, <30 yaş, yüksek HBV DNA düzeyi (>10⁷) olan immun toleran grupta, karaciğer hastalığı şüphesi veya ailede kanser, siroz öyküsü yoksa biyopsi veya tedavi gerekli değildir. 3-6 ay ara ile izlem önerilir. Hasta >30 yaş, ve/veya ailede HSK, siroz hikayesi mevcut ise biyopsi önerilir. Dekompansasyon ve kompanse sirozda tedavi, ALT normal olsa dahi başlanmalıdır. Tedavi süresiz olarak önerilmiştir. Lamivudin bu rehberde yüksek direnç nedeni ile önerilmemiştir. PEG-INF dekompanse sirozda kontrendikedir.

2.9.4. AASLD 2012 Rehberinde Biyopsi ve Tedavi Önerileri:

HBe Ag pozitif KHB'li olgularda aksi bir durum olmaksızın, spontan serokonversiyon için 6 aya kadar izlem önerilmiştir. HBV DNA ≥20.000 IU/ml, ALT ≥2XNÜS ise 1-3 ayda bir ALT ve HBeAg takibi, sonuçlar ısrarlı yüksek ise tedavi önerilir. Biyopsi opsiyoneldir. Hastada sarılık ve dekompanasyon varsa tedavi hemen önerilmektedir.

HBe Ag negatif, HBV DNA ≥20.000 IU/ml, ALT ≥2XNÜS ise tedavi önerilir. Biyopsi opsiyoneldir. Siroz olgularında HBeAg pozitif veya negatif olsun kompanse sirotik olgularda HBV DNA >2000 IU/ml ise entekavir veya tenofovir önerilir. Adefovir önerilmez. PEG-INF'nin kullanılmaması önerilmiştir. HBV DNA'sı <2000 IU/ml olan hastalarda ALT yüksekliği varsa tedavi önerilmiştir (77). Dekompansasyon sirotik olguların transplantasyon merkezi ile koordine takip edilmesi, dekompanse sirozda ve KC transplantasyonu sonrası ömür boyu tedavi verilmesi önerilmiştir.

2.9.5. APASL 2012 Rehberinde Biyopsi ve Tedavi Önerileri

Bu rehberde ALT ve HBV DNA düzeyleri esas alınmıştır. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda tedavi başlama kriterleri farklıdır. ALT seviyesi 2XNÜS olan,

HBeAg(+) hastalarda HBV DNA ≥ 20.000 IU/ml olan, HBeAg(-) olan hastalarda HBV DNA ≥ 2000 IU/ml olan hastalarda tedavi önerilmektedir. HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA ≥ 20.000 IU/ml olup ALT 1-2 kat yüksek hastalarda, 40 yaş üzerinde ise KC biyopsisi veya non-invazif fibroz belirlemesi önerilmiştir. Biyopsi sonucunda orta veya şiddetli inflamasyon veya biyopside fibrozis var ise tedavi önerilir (88).

HBeAg pozitif hastalarda spontan serokonversiyon için 3-6 ay izlenmesi önerilir. ALT $> 5 \times \text{NÜS}$ ve HBV DNA < 2000 IU/ml olan hastalarda, hasta 3-6 ay yakın izlenerek spontan HBeAg serokonversiyonu için beklenebilir. Fakat hepatik dekompanseasyon varsa tedavinin hemen başlanması önerilmiştir. Hepatik dekompanseasyonda nükleozid naif ise LAM, değilse ETV veya TNF önerilmiştir. Diğer rehberlerden farklı olarak timozin alfa (1-6 mg/hafta 2 gün) tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. ETV ve TNF ilk seçenek ilaçlar olarak bildirilmiştir.

2.9.6. VHSD Biyopsi ve Tedavi Önerileri

Ülkemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, gastroenteroloji uzmanları tarafından ulusal bir rehber oluşturulmuş, 2011 yılında HBV tedavisi yeniden değerlendirilmiştir. Bu tespitler şöyledir; HBe Ag pozitif ALT düzeyi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBe Ag serokonversiyon açısından 6 ay izlenir ve 6 ay sonunda ALT yüksek, HBV DNA ≥ 20.000 IU/ml, karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite ≥ 4 ve/veya fibrozis ≥ 2 ise tedavi düşünülür. ALT değeri normal ile iki kat arasında olan hastalar 35-40 yaş arasında ise biyopsi yapılmalı ve nekroinflamatuvar aktivite ≥ 4 ve/veya fibrozis ≥ 2 olarak tespit edilirse tedavi edilmelidir. ALT düzeyi normal olan hastalarda 3-6 ay ara ile ALT, 6-12 ay ara ile HBeAg kontrolü yapılmalıdır. HBeAg negatif hastalar, ALT normal veya yüksek HBV DNA ≥ 2000 IU/ml durumunda, biyopside kronik hepatit (HAI ≥ 4 ve/veya fibrozis ≥ 2) bulguları varlığında tedavi edilmelidir. Kompanse sirozu olan hastalar, ALT düzeyinden bağımsız olarak HBV DNA ≥ 2000 IU/ml ise tedavi edilmelidir. ALT yüksek ise diğer nedenler dışlandıktan sonra HBV DNA > 50 IU/ml ise tedavi başlanmalıdır. Tedavide ilk tercih tenofovir veya entekavir gibi yüksek potensi olan ilaçlar tercih edilmelidir. Dekompanse sirozu olan hastalar HBV DNA > 50 IU/ml olduğu durumda tedavi edilmelidir. Bu hastalarda tenofovir veya entekavir ilk seçilecek antiviral ajanlardır (4, 89).

VHSD rehberine göre tedavi verilecek hastalardaki tedavi seçimlerinde viral yük dikkate alınmıştır. HBV DNA $>2 \times 10^6$ ise tenofovir veya entekavir önerilmiştir. Viral yükü düşük HBV DNA $<2 \times 10^6$ olan hastalarda herhangi bir oral antiviral ile tedaviye başlanabilir. Lamivudin veya telbivudin ile tedaviye başlanan hastalarda, tedavinin 24. haftasında HBV DNA >50 IU/ml olanlarda tenofovire veya entekavire geçilebilir. Fakat entekavire geçilmeden önce antiviral direnç analizi yapılması önerilmektedir. HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA $<2 \times 10^6$ IU/ml) ve ALT'si yüksek olan (ALT $>2 \times \text{NÜS}$) hastalarda pegile interferonların etkisi daha yüksektir. ALT normal ve HBV DNA $>10^9$ olan hastalara pegile interferon önerilmemiştir.

2.9.7. Özel Gruplarda Tedavi Önerileri

Uluslararası rehberlerde bazı özel durumlar için tedavi önerilerinde bulunulmuştur. HBV+HCV ko-enfeksiyonu durumunda aktif olan hastalığın öncelikli tedavisinin verilmesi önerilmektedir.

HIV+HBV varlığında tedavi, CD4₊ hücre sayısı >500 hücre/IL olan ve HIV tedavisi almayan hastalarda, anti-HIV aktivitesi olmayan IFN, adefovir veya telbuvidin gibi bir ajanla tedavi başlanması tercih edilir. Hem HBV hem de HIV aktif durumda olan hastalarda, immun rekonstitüsyon sendromundan kaçınma amaçlı öncelikle HBV tedavisinin başlanması tercih edilir. Tedavide ise hem HBV hem de HIV'e karşı etkili olan tenofovir/lamivudin gibi ilaçlar tercih edilmelidir (2).

İmmun süprese tedavi başlanacak olgularda ise tedavi öncesi HBV DNA düzeylerine bakılmalı, kemoterapi almadan 1 hafta önce HBV reaktivasyonunu önlemek amaçlı profilaksi başlanmalı ve kemoterapi bitiminden sonra en az 12 hafta daha profilaksiye devam edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda Peg-İNF veya NA kullanılabilir. Fakat doz ayarlaması yapılmalı ve hasta yakından izlenmelidir. Renal transplantı olan hastalarda Peg-INF kullanılmamalıdır. Renal transplantasyon olacak tüm HBV'li hastalarda NA ile profilaksi verilmelidir.

Gebelerde tedavi, gebelik öncesi ve sonrası olarak farklılık göstermektedir. Gebelik öncesi tedavinin kısa süreli olması açısından Peg-INF kullanımı önerilebilir. Kronik hepatit B'li bir hastanın gebe kalması durumunda, eğer hastaya tedavi vermek

gerekiyorsa telbivudin ya da tenofovir gibi B grubu ilaçlar tercih edilmelidir (2). Anneden bebeğe bulaşı azaltmak için HBV DNA $>2 \times 10^6$ IU/ml olan gebelere 3. trimestirde tedavi başlanması önerilir. Gebelerde HIV deneyimi fazla olduğu için, C grubunda yer almasına rağmen lamivudinle de tedavi başlanabilir. Hastalığın ilerlemesini; Erkek cinsiyet, ileri yaş, tekrarlayan ALT alevlenmeleri, sürekli yüksek ALT düzeylerinin olması, siroz, diyabet, yoğun alkol kullanımı, sigara kullanımı, aflatoksin maruziyeti, HCV, HDV veya HIV ile koinfeksiyonların varlığı kolaylaştırmaktadır (90).

2.9.8. Tedaviye yanıt

Biyokimyasal yanıt; ALT normalleşmesidir. Kalıcı biyokimyasal yanıt denilebilmesi için tedavi sonrası 3 ay aralıkla bakılan ALT'nin en az bir yıl süre ile normal olarak seyretmesi gerekmektedir.

Serolojik yanıt; HBeAg pozitif hastalarda HBeAg'nin negatifleşmesi ve AntiHBe serokonversiyonu, HBsAg'nin negatifleşmesi veya AntiHBs serokonversiyonu; Anti HBe pozitiflerde HBsAg negatifleşmesi ile AntiHBs serokonversiyonudur.

Virolojik yanıt; PEG-INF alan hastalarda tedavinin kesilmesinden en az 12 ay sonra HBV DNA <2000 IU/ml olması kalıcı virolojik yanıttır. Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olması primer yanıtızlık durumunu ifade etmektedir. Tedavinin 12. haftasında HBV DNA düzeyinde 1 log IU/ml azalma olması, fakat 24. haftada halen HBV DNA pozitifliğinin saptanması kısmi virolojik yanıt olarak adlandırılmaktadır (4). Virolojik breakthrough ise tedavi sırasında en düşük HBV DNA seviyesine göre HBV DNA düzeyinde 1 log₁₀ IU/ml'den daha çok artış olmasıdır. Böyle bir durum tedaviye hasta uyumsuzluğu ile veya tedavi sırasında gelişen dirençli mutasyonlar ile olabilmektedir.

Histolojik yanıt; Nekroinflamatuvar aktivitede ≥ 2 ve fibroziste ≥ 1 düzelme saptanmasıdır.

Tam yanıt; Virolojik yanıt ile birlikte HBsAg negatifleşmesidir.

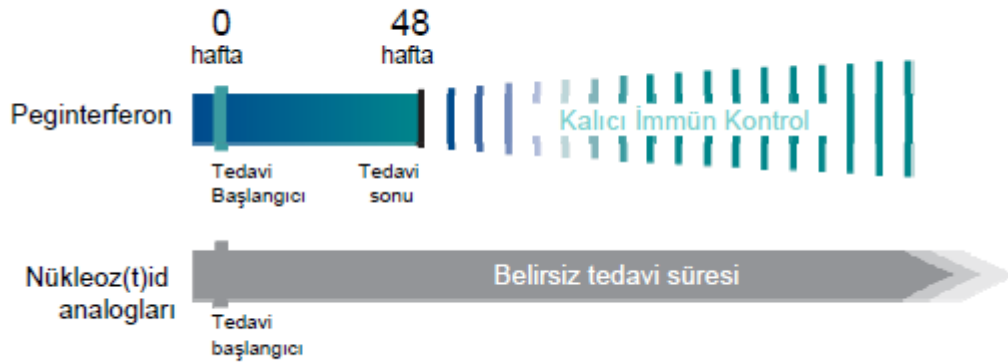
2.9.9. Tedavi Sonlanım Noktaları

HBV'li tüm hastalarda ideal tedavi sonlanım noktası AntiHBs serokonversiyonu ile birlikte veya tek başına HBsAg kaybıdır. Bu nokta her zaman elde edilemediğinden bir sonraki yaklaşım kalıcı veya devam eden virolojik iyileşmedir. HBeAg negatif hastalarda kalıcı viral ve biyokimyasal yanıt yeterli faktörlerdir (2).

Antiviral tedavi başlanılarda hedef kalıcı serokonversiyon, normal ALT, HBV DNA <2000 IU/ml, ± HBsAg kaybının sağlanmasıdır. HBeAg serokonversiyonu olduktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir (4). İleri derece fibroz ve siroz olan hastalarda tedavi, HBsAg negatifleşene kadar devam ettirilmelidir. HBeAg negatif olgularda HBsAg kaybı ve AntiHBs pozitifleşmişse tedavinin sonlandırılacağı önerilmiştir(4).

AASLD rehberine göre NA ile tedavi sonlanım noktası, HBeAg pozitif, HBeAg serokonversiyonu gelişen ve serum HBV DNA'sı saptanamaz olan hastalarda, antiHBe oluşmasından en az 6 ay sonra tedavi tamamlanabilir (77).

APASL rehberinde ise tedavinin kesilmesi, HBeAg pozitif hastada HBV DNA'nın 12 ay süreyle negatif olması durumunda, HBeAg negatif hastada HBV DNA'nın 6 ay ara ile 3 ayrı testte negatif olması durumunda önerilmiştir (88).



Şekil 9. Hepatit B enfeksiyonunda tedavi süreleri (91, 92)

2.9.10. Tedavi Seçenekleri

Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastaların %40'ında hastalıkta akut alevlenme, dekompanse siroz, hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (93, 94). Komplikasyonların gelişmesinde yüksek viral yük en önemli faktördür (94). Bu nedenle serum HBV DNA düzeylerinin kısa sürede baskılanması, KBH'de tedavinin temel hedefidir. Moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmeler, hastalığın doğal seyri ve patogenezin daha iyi anlaşılmasına yarar sağlamış ve bu durumda tedavi açısından yeni ilaçların kullanıma girmesine olanak vermiştir (95). Günümüzde KHB enfeksiyon tedavisi interferon ve oral nükleoz(t)id analogları ile yapılmaktadır. Oral antivirallerin interferonlara göre avantajı, kullanım kolaylığı ve yan etki azlığıdır. Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımında ortaya çıkan direnç gelişimi ve tedavi kesilmesinden kısa bir süre sonra hastalığın nüks etmesi başlıca dezavantajlarıdır. Tedavide kullanılan oral antiviraller lamivudin (LAM), telbivudin (TLB), entekavir (ENT), emtrisitabin (EMT) gibi nükleozid ve adefovir (ADF), tenofovir (TNF) gibi nükleotid analoglarıdır. Kronik hepatit B tedavisinde dünyanın çeşitli bölgelerinde ruhsat almış ya da alma aşamasında olan birçok ilaç bulunmaktadır.

Onay almış ilaçlar	Onay alma aşamasındaki ilaçlar
İnterferon-alfa	Emtristabin
Pegile interferon-alfa	Klevudin
Lamivudin	Valtorsitabin
Adefovir	Pradefovir
Entekavir	
Tenofovir	
Telbivudin	
Timozin-alfa*	

* Doğu ve Güney Asya ülkeleri

Tablo 2. Kronik HBV enfeksiyon tedavisinde onay alan ve alma aşamasında olan ilaçlar

1- İnterferonlar

KHB tedavisinde ilk onay almış olan ajan klasik interferonlardır (96). 2005 yılında bulunan pegile interferonlar, interferonların etkinliğinin artırılmış formudur. Vücuttaki atılımı böbrekler yolu ile olmaktadır. Klasik interferona göre yarılanma ömrü daha uzundur ve bu nedenle haftada 3 kez yapılan enjeksiyon sayısı haftada bire düşmüştür. Peg-INF'nun nükleoz(t)id analoglarına üstünlüğü, direnç gelişiminin olmaması, antiHBs ve antiHBe serokonversiyon oranlarının yüksek olması, tedavi süresinin 48 hafta olmasıdır. Peg-INF tedavisinde toleransın az olması, yan etki gelişme riskinin daha yüksek olması, subkütan enjeksiyon ile uygulanması ve orta derecede antiviral etkisinin olması dezavantajlarıdır (4).

Peg-INF'lar hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak, viral replikasyon inhibisyonu, hücre çoğalmasının inhibisyonu ve immünmodülasyonda dahil birçok biyolojik aktiviteyi düzenler. Böylece hem doğrudan antiviral etkili, hem antiproliferatif aktiviteyi hem de immünmodülasyonu etkili olmaktadır. İnterferonlar viral yükü azaltarak, antiHBe serokonversiyon oranlarını artırırlar (97). Karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksi (HAI) 6 ve üzerinde olanlar veya fibrozu 2 ve üzerinde olanlara tedavi başlanmalıdır (98, 99). Tedavi süresi 48 haftadır (91, 92). Peg-INF başlanan hastaların tam kan sayımı ile serum ALT düzeyleri aylık, serum TSH düzeyi 3 ayda bir izlenmelidir. Tedavinin 6. ve 12. ayları ile tedavi bitimi ve 12. aylarda HBeAg, antiHBe ve HBV DNA testleri bakılmalıdır. HBV DNA'nın saptanamayacak düzeyde olması ideal kalıcı yanıt kriteri olup, uzun dönem izlemde HBsAg kaybının yüksek olacağını göstermektedir. Bu hastalarda HBsAg pozitifliği 12 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Serokonversiyon gelişen hastalarda bile hala hastalığın reaktivasyon riski bulunması nedeniyle uzun süre izlem gerekmektedir (4). KHB hastalarında yapılan iki randomize kontrollü çalışmaya göre, HBsAg kaybı HBeAg pozitif grupta %3, antiHBe pozitif grupta ise %4 olarak saptanmıştır (100). Lamivudin ile beraber kombinasyon tedavisi kullanıldığı bir çalışmada ise HBsAg kaybı 3. ve 4. yılda sırasıyla %8 ve %11 olarak bulunmuştur (101).

PEG-IFN Cevabını Etkileyen Faktörler

HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında antiHBe serokonversiyonunu etkileyen tedavi öncesi prediktör faktörler; düşük viral yük (HBV DNA < 2 x10⁸ IU/ml), yüksek serum ALT seviyesi, HBV genotipi (A,B > C,D) ve karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorunun bulunmasıdır. Bu kriterleri taşıyan hastalarda öncelikle Peg-IFN tedavisi seçilmelidir. Genotip A ve B olması antiHBe serokonversiyonu ve HBsAg kaybının yüksek olması ile ilişkilendirilmektedir (102).

HBeAg negatif hastalarda Peg-IFN tedavisine yanıtı etkileyen güçlü prediktör faktörler bulunmamaktadır (4, 18, 103-105). HBeAg pozitif grupta tedavinin 12. haftasında HBV DNA'nın 20.000 IU/ml'nin altında saptanması %50 oranında antiHBe serokonversiyonu gelişme şansı ile ilişkilendirilir. Ayrıca son verilere göre tedavinin 12. haftasında HBsAg'nin 1500 IU/ml düzeylerinde saptanması antiHBe serokonversiyonu için güçlü prediktör faktör kabul edilmektedir (106). Tedavinin 24. haftasında bakılan HBeAg düzeyinin de antiHBe serokonversiyonunda prediktör faktörlerden biri olabileceği gösterilmiştir (107). Son çalışmalarda IL28B gen polimorfizminin de Peg-IFN tedavisi uygulanan kişilerde HBeAg serokonversiyonu ve HbsAg seroklirensi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (108).

Yan Etkileri

En önemli dezavantajları yan etkileri nedeniyle tolere edilmelerinin zor olmasıdır. En sık görülen yan etkileri grip benzeri hastalık, baş ağrısı, ateş, miyalji, alopesi, anoreksi, ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlardır. Miyelosüpresif etkisi olmakla birlikte, tedavi başlangıcında düşük hücre sayısı ve sirozu olanlar haricinde anlamlı nötropeni (<1000mm³) veya trombositopeni (<50.000/mm³) yapmaz ve herhangi bir kanama ya da enfeksiyon riskinde artış gözlenmez. Ayrıca otoimmün hastalık alevlenmeleri, tiroid disfonksiyonu, depresyon, anksiyete, irritabilite ve intihar eğiliminde artış gibi nöropsikiyatrik yan etkileri de bulunmaktadır. Tedavi sonrası HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması ve pahalı olmaları da diğer negatif özelliklerindedir (101, 109, 110). Ayrıca özellikle ülkemiz için geçerli olan önemli bir dezavantajı da genotip D enfeksiyonunda düşük viral yanıt oranlarının olmasıdır (4,

111, 112). Ülkemizde tedavi seçiminde yaygın HBV genotipinin D olduğu da dikkate alınmalıdır (113).

2- Oral Antiviraller

KHB'de spontan remisyon oranı düşük ve komplikasyon gelişme oranı yüksektir. Bu nedenle uygun bulunan HBeAg pozitif veya negatif tüm hastalara tedavi başlanmalıdır. KHB'deki ideal hedef viral eradikasyonu sağlamak, serum ve KC'den hepatit B virüs DNA'sını temizleyebilmektir. Bu klinik pratikte çok mümkün olmadığı için tedavideki amaca diğer bir yaklaşımda viral replikasyonu baskılamak, ALT düzeylerinin normale dönmesini sağlamak ve kalıcı serokonversiyonu gerçekleştirmektir.

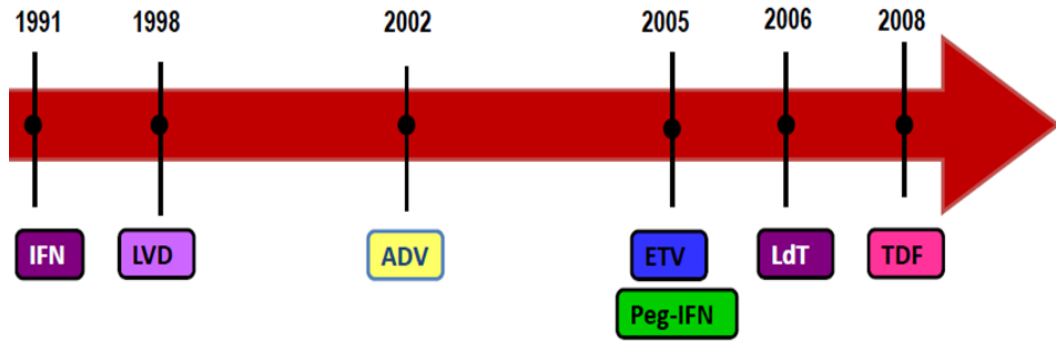
Tedavi zamanının en önemli belirleyicileri ise viral replikasyonun durumu ve karaciğer hastalığının aktivitesidir (114). Tedavide kullanılan oral antiviraller nükleoz(t)id analoglarıdır ve üç ayrı sınıftan oluşmaktadır. Bunlar;

- 1- L-nükleozidler; lamivudin, telbivudin, emtrisitabin
- 2- Deoksiguanozin analogları; entekavir
- 3- Asiklik fosfonatlar; adefovir, tenofovir'dir.

Emtrisitabin ülkemizde dahil olmak üzere birçok ülkede KHB tedavisinde kullanım onayı almamıştır (4).

Oral antivirallerin tümü HBV DNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu baskırlar. Viral replikasyonun inhibisyonu ise HBV DNA düzeyinde baskılanma, HBeAg serokonversiyonu, ALT değerlerinin normale inmesi ve KC histolojisinde iyileşmeye yol açmaktadır (111). Tedavi ile ideal sonlanım noktası HBsAg'nin kaybolması olarak kabul edilmektedir (115). Tedavi yanıtını etkileyen çoklu faktörlerin olması nedeniyle, tedavi kararını verirken fayda ve risk analizi yapılmalıdır (112). Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği Peg-INF, entekavir ve tenofovir tedavilerini ilk seçenek ilaçlar grubunda bildirmektedir (77). Avrupa rehberinde ise ilk seçenek ilaçlar entekavir ve tenofovir olarak bildirilmiştir (4). Direnç gelişme riski, tedavi süresinin belirgin olmaması, uzun süreli tedavinin güvenilirliğine ilişkin veri eksikliği, oral antivirallerin olumsuz yönleri olarak kabul edilmektedir (4, 111, 112).

HBeAg pozitif hastalarda nükleoz(t)id tedavileri ile HBeAg serokonversiyon oranı yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (116). Peg-INF ile bir yıllık tedavi sonunda HBsAg kaybı %3-7'dir. Bu oran LAM tedavisinde %1, ADV tedavisinde %0, LdT tedavisinde %0,5, TDF tedavisinde %3 ve ETV tedavisinde %2 olarak tespit edilmiştir (4).



Şekil 10. Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılan tedaviler

Lamivudin

FDA tarafından 1998 yılında kullanım onayı almıştır. Sitozin nükleotid analogudur ve potent bir ilaçtır. Ancak hızlı direnç gelişimi nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Lamivudin 100 mg alındıktan 0,5-2 saat sonra plazma pik seviyesine ulaşır. Ortalama yarılanma ömrü 5-7 saattir. LAM ile yapılan bir çalışmada hastalarda %56 histolojik iyileşme, %16 HBeAg serokonversiyonu, %72 oranında ise ALT normalizasyonu olduğu gösterilmiştir (117). LAM tedavisinin 5. yılında HBeAg serokonversiyon oranı %50'lere çıkmaktadır (88, 118). Ancak direnç oranı 5 yılda %65-70'e ulaşmaktadır. YMDD mutasyonlarında TNF ilavesi veya TNF'ye geçilmesi ile başarılı tedavi oranları elde edilmiştir (119).

Adefovir

2001'de onay almış olan ilk nükleotid analogudur. Günlük 10 mg oral kullanılır. Proksimal tübül hasarına bağlı olarak nefrotoksisite yapabilmektedir (120). ADF ile tedavinin 1. yılında HBeAg pozitif hastalarda %12 oranında serokonversiyon ve %53 histolojik iyileşme görülebilmektedir (121, 122). Direnç oranları 5. yılda %29'dur.

Entekavir

2005 yılında onay almıştır. Potent nükleozid olup guanozin analogudur. Günde 0,5/1 mg dozunda kullanılır. LAM deneyimli hastalarda 1 mg/gün'e çıkılabilmektedir. İlaç primer olarak böbrekten atılır. Sıklıkla baş ağrısı, ishal, artralji ve insomnia gelişir. Sirozlu hastalarda laktik asidoz rapor edilmiştir (123). Yapılan bir çalışmaya göre entekavir alanlarda yüksek virolojik yanıt %67, ALT normalizasyonu %78, histolojik iyileşme %72 gözlenmiştir (124). Sirozlu hastalarda entekavir tedavisinin 6. yılında hastalarda %88 oranında fibroziste gerileme ve %96 oranında histolojik iyileşme saptanmıştır (125). Başka bir çalışmada entekavirin hepatit B virusunu daha yüksek oranda (%58) kandan temizlediği gösterilmiştir (126). Entekavire karşı direnç gelişimi ise nükleozid naiv hastalarda 6 yıl sonunda %1.2'dir. LAM dirençli hastalarda ise direnç 6 yıl sonunda %57'ye çıkmaktadır (127). Entekavir ile nükleotid naiv ve HBeAg pozitif hastalarda, 48 hafta tedavi sonrası HBsAg kaybı %1.7 iken bu oran 96. haftaya uzatılınca %5 olarak tespit edilmiştir (128).

Telbivudin

2006 yılında FDA tarafından en son onaylanan nükleozid analogudur. HBV DNA seviyesini azaltmada lamivudin'den daha potanttir. Telbivudin direnci lamivudin direnci gibi tek bir mutasyonla olmaktadır. Buna rağmen yapılan bir çalışmada, direnç oranı HBeAg pozitif ve negatif hastalarda tedavinin 2. yılı sonrasında %11 olarak tespit edilmiştir (129). Başka bir çalışmada ise HBeAg pozitif hastalarda 2 yıllık direnç oranı %1.8 ve HBeAg negatif hastalarda %2.3 olarak bildirilmiştir (130). Yapılan bir başka çalışmada telbivudin tedavisinin 24. haftasında HBeAg serokonversiyon oranı %40-

12.5 bulunmuştur (131). HBeAg'deki bu anlamlı baskılanma KHB'li gebe hastalarda bebeğe intrauterin hastalığın bulaşını önlemede oldukça önemlidir. Telbivudinin gebelik kategorisi B'dir. En belirgin yan etkisi myopati ve periferik nöropatidir. Bu nedenle hasta takiplerinde kreatin kinaz enzim izlemi önemlidir.

Tenofovir

FDA tarafından 2008 yılında onay alan en son nükleotid analogudur. Adefovirden daha potenttir. HBeAg pozitif hastalarda yüksek viral baskılanma %76, ALT normalizasyonu %68, histolojik iyileşme %67, ve HBsAg kaybı %3.2 oranında bildirilmiştir (132). Tedavinin 4. yılı sonunda %99-100 viral baskılanma olduğu bildirilmiştir (132, 133). Tedavinin 4. yılında HBeAg kaybı %41 iken HBeAg serokonversiyonu %29 olarak gözlenmiştir (133). TNF'ye direnç henüz bildirilmemiştir. Hasta takiplerinde böbrek fonksiyon testleri yakından izlenmelidir.

Çalışmalarda bildirilen genel yan etkiler arasında baş ağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare, ÜSYE sayılmaktadır; ciddi yan etkileri ise ALT yüksekliği, trombositopeni şeklinde bildirilmiştir. TNF kullanımı ile ilişkili Fanconi sendromu ve böbrek yetmezliği gelişen vakalar da bildirilmiştir. Hastaların el ve ayaklarında uyuşukluk, keçelenme, ağrı, deri döküntüsü, ürtiker, kaslarda güçsüzlük ve tremor varlığında hekime başvurmaları önerilmektedir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya, Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarına başvuran, HBV serolojik göstergeleri belirlenmiş ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV DNA >1000 IU/ml olan, akut veya kronik hepatit B'li 75 hastanın serum örneği alınmıştır. Hastalardan steril şartlarda ortalama 8 ml bir biyokimya tüpüne venöz kan alınmıştır. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek hasta serumları ayrılmıştır. Serum örneklerinde HBV genotiplerini tespit etmek için genotiplendirme çalışması yapılmaya kadar serumlar -80 °C'de saklanmıştır. Çalışmamızın etik kurul onayı Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'undan alınmıştır.

3.1. Kullanılan Yöntemler

3.1.1. HBV DNA İzolasyonu

Yapılan çalışmada HBV DNA izolasyonu için "The High Pure System Viral Nucleic Acid Kit" kullanılmıştır (Roche, USA). Üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılacak reaktifler hazırlanmıştır.

1. Lisis rack'nın her bir kuyusuna 625 µL Lisis/Bağlama Çalışma Solüsyonu pipetlenir. Çalışmaya alınacak hasta serumlarından 500 µL solüsyon üzerine eklenerek karışım yaklaşık 10 saniye vortekslenir ve önceden ısıtılmış 50 °C (± 2 °C) su banyosunda 10 dakika inkübe edilir.
2. Lisis rack'ı 4600xg'de 10-20 saniye santrifüjlenir.

3. Her kuyucuğa 250 µL izopropanol eklenir. Rack üç kez alt üst edildikten sonra 10 saniye vortekslenir. Lizis rack'ı 4600xg'de 10-20 saniye santrifüjlenir.
4. 750 µL örnek atık rack'ı takılı olan filtre tüp kuyucuklarına aktarılır. Tüm örnekler eklendikten sonra, filtre tüp rack'ı 4600xg'de 2 dakika santrifüjlenir.
5. Filtre tüp rack'ı üzerine 400 µL inhibitor removal buffer (IRB) kuyucukların yan taraflarına dokunmadan eklenir. Filtre tüp rack'ı 4600xg'de 2 dakika santrifüjlenir.
6. Santrifüj sonrası 700 µL yıkama tamponu (WASH) kuyucukların yan taraflarına dokunmadan eklenir. Filtre tüp rack'ı 4600xg'de 2 dakika santrifüjlenir. Yıkama işlemi iki kez tekrar edilir.
7. Filtre tüp rack'ı, Elüsyon rack'ına yerleştirilir ve her bir filtrenin ortasına filtreye dokunmadan önceden ısıtılmış Elüsyon tamponundan (ELB) 75 µL eklenir ve en az 3 dakika oda sıcaklığında inkübe edilir. Filtre tüp rack'ı 4600xg'de 3 dakika santrifüjlenir.
8. İşleme tabi tutulmuş örnekler PCR için kullanılır. İşleme tabi tutulmuş örnekler ve kontroller hazırlanmadan sonra 3 saat içinde kullanılamazsa, +2-8°C'de 24 saate kadar veya ependorflarda (-15)-(-25)°C'de 1 haftaya kadar dondurulmuş şekilde saklanabilmektedir.

3.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

HBV genotipleme amacı ile virüse ait preS geni kullanılmaktadır. Hastalara ait serum örneklerinden izole edilen virüse ait DNA PCR işlemi ile çoğaltılmıştır. Yapılan PCR'da son konsantrasyonu 0,6 pikomol/µl olacak şekilde;

HBV-PCR-set1F: 5'-TCACCATATTCTTGGGAACAAGA -3'

HBV-PCR-set1R: 5'-TTCCTGAACTGGAGCCACCA-3' primer çifti kullanılmıştır.

Diğer PCR bileşenleri; 10 mM Tris-HCl (25 °C pH: 8,8), 50 mM KCl, son konsantrasyonu 0,2 mM olacak şekilde deoksiniükleotittrifosfatlar [dATP, dGTP, dCTP, dTTP (Fermentas, Litvanya)] ve 15 mM MgCl₂'dür. Toplam hacim 25 µl'ye ddH₂O ile tamamlanarak PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. PCR'da sıcaklık koşulları; 95 °C'de 5 dk denatürasyon, 35 döngü olarak 95 °C'de 1 dk denatürasyon, 58 °C'de 1 dk

hibridizasyon, 72 °C'de uzama ve 72 °C'de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir (T100 Thermal cycler, Biorad). PCR sonrası PCR ürünleri %2'lik agaroz jele 5µl yüklenerek agaroz jel elektroforezindeki doğru gen bölgesinin amplifikasyonu kontrol edilmiştir.

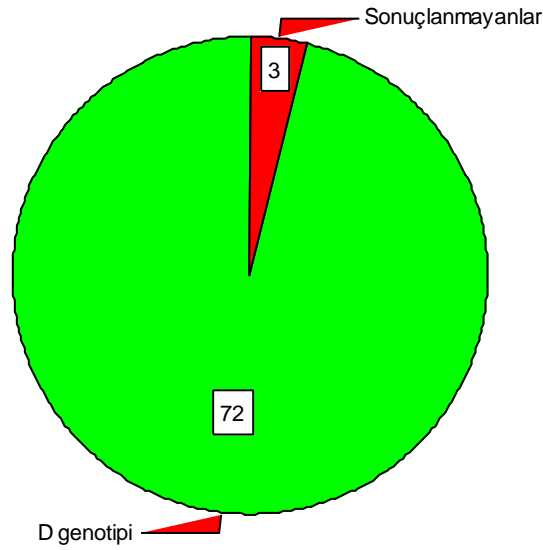
3.1.3. DNA Dizi Analizi

PCR sonrası örnekler pürifikasyon işlemi yapılarak, PCR artıkları temizlenmiştir (Bio Basic, Canada). Pürüfiye edilmiş PCR ürünlerinin dideoxynukleotidlerle işaretlenmesi için ürünler ile yeni bir PCR döngüsü yapılmıştır. Cycle sequencing işleminde 4 µl terminator ready reaction mix (Big dye v3.1), 3,2 pmol primer, 2,5µl pürifiye edilmiş PCR ürünü kullanılmıştır. Cycle sequencing sıcaklık koşulları 96 °C'de 10 sn, 50 °C'de 5sn, 60°C'de 4 dk 25 döngü olarak uygulanmıştır (Applied Biosystems, ABD). Bu işlem sonrasında örnekler tekrar pürifiye edilmiştir (Nucleoseq, MN, Almanya). Sonrasında örnekler DNA dizi analizi cihazına yüklenmiştir (Applied Biosystems 3130xl, ABD). Çalışma sonrası sekans sonuçları blast programı kullanılarak (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) tanımlanmış HBV genotipleri ile karşılaştırılmış ve virüse ait tiplendirme yapılmıştır.

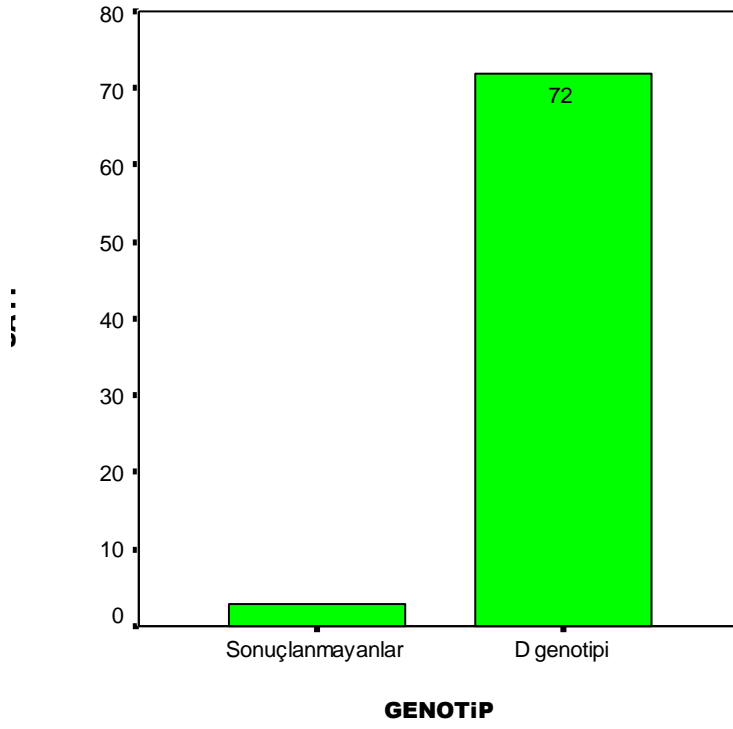
Çalışmamızda istatistiksel analizler, SPSS versiyon 17 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Hastalar ve genotip dağılımları kümülatif yüzde ve sayı tabloları kullanılarak verildi.

4. BULGULAR

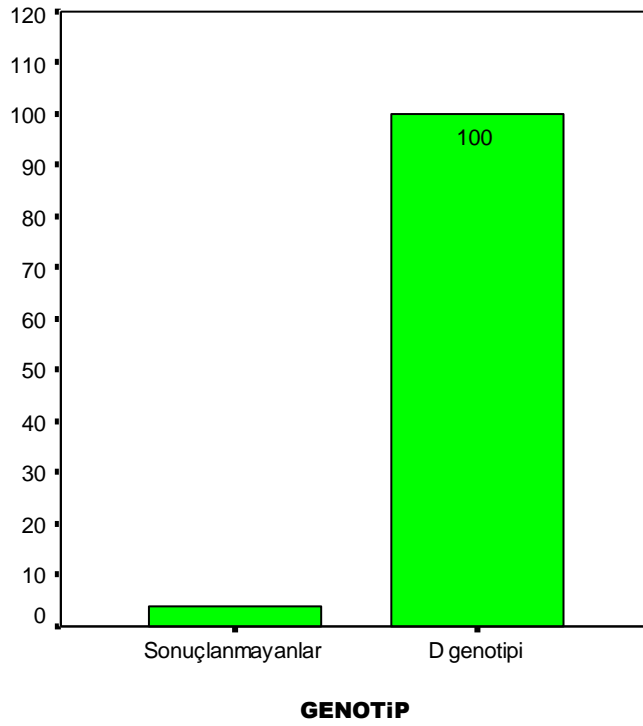
Çalışmaya dahil edilen 75 akut veya kronik hepatit B'li hastanın 29'u kadın, 46'sı erkek olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların 2'si Suriye kökenli idi. Geriye kalan 73 hasta Hatay merkez, ilçe ve köylerinde ikamet etmekteydi. Hastaların tümü erişkin yaş grubundaydı. Çalışmaya çocuk hastalar dahil edilmedi. Tüm olgularda HBsAg pozitif ve HBV DNA >1000 IU/ml bulundu. Çalışılan toplam 75 hasta serum örneğinin 72 (%96)'si genotip D olarak saptandı. Geriye kalan 3 hasta serumlarından sonuç alınmadı.



Tablo 3. Çalışmadaki sonuç alınan ve alınmayan hasta sayısı



Tablo 4. Hasta sayısı ve genotip dağılımı



Tablo 5. Genotip dağılımı ve yüzdesi

Sonuç olarak tiplendirme yapılabilen 72 (%96) hastada genotip D tespit edilmiştir. Geriye kalan 3 (%4) hastada genotipleme çalışması sonuç vermemiştir. Bu hastaların serumları DNA dizi analizi için arka arkaya 3 kez çalışılmıştır, buna rağmen sonuç alınamamıştır. Nedeni olarak da bu hastalarda mutasyon olabileceği düşünülmüştür.

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Dünyada 400 milyon kişinin kronik HBV enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde önceleri %5 olan HBV taşıyıcılığı oranı, ulusal aşılama politikası sayesinde, tüm yeni doğanların ve çocukların aşılınmaları sonucunda %3'e düşmüştür (134). Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların %15-40'ında tüm yaşamları boyunca ciddi komplikasyonların gelişmesi beklenir (135). HBV enfeksiyonunun komplikasyonlarıyla ilişkili %20-25 oranında bir mortaliteye sahip olması, hastalığı daha da önemli kılmaktadır. HBV ilişkili son dönem KC hastalığı veya HCC nedeni ile, her yıl 0,5-1 milyon kişi hayatını kaybetmektedir (98, 136). Dekompanse sirozda 5 yıllık hayatta kalım oranı %14-35 olarak bildirilmektedir (6, 137). HCC insidansı persistan HBV ve/veya HCV enfeksiyonu nedeni ile artmış olup, tüm kanserler arasında beşinci sırada yer almaktadır. HBV ilişkili sirozu olanlarda yıllık HCC insidansı %2-5 oranındadır (4). Bu nedenlerle kronik HBV'li hasta yönetiminde, ciddi sonuçlar gelişebilecek olguları belirlemek, bu gruba en etkin ve zamanında tedaviyi başlamak oldukça önemlidir.

Hepatit B virüs genotiplerinin dağılımı, dünya üzerindeki coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Genotipler farklı klinik tablolarla ilişkilidir (138). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında, HBV enfeksiyonunda genotip A, H, E, F ve G vaka olarak bildirilmesine rağmen, D genotipi dominant olarak saptanmaktadır (139-142). HBV genotiplemesinde altın standart yöntem, direkt dizileme tekniği ile elde edilen nükleotid dizilerinin filogenetik analizidir (143). HBV genotipleri birbirlerinden farklı biyolojik özelliklere sahiptir. Bu farklılıklar kliniği ve antiviral tedaviye yanıtı etkileyebilmektedir. Dolayısıyla genotiplendirme hem değişik gen profillerinin belirlenmesinde hem de tedaviyi yönlendirmede önemli olabilmektedir (144, 145). HBV genotiplerindeki genetik varyasyonlar, klinikte ve tedavide önemli rol oynamaktadır (146).

Genotip D'nin antiviral tedaviye zayıf yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (147). Bizim çalışmamızda hastaların tedaviye cevabı araştırılmamıştır. Genotip C progresiv KC hastalığı ve yüksek viral replikasyonla ilişkilidir (138). Çeşitli çalışmalar, genotiplerle hastalık şiddeti ve genotiplerle antiviral tedavi arasındaki ilişkiyi göstermektedir (11, 147, 148).

You ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir çalışmada, çeşitli klinik aşamalarda KHB'li hastalarda HBV virüs genotiplerinin dağılımı belirlenmiştir. Ayrıca HBV ile yaş, cinsiyet, klinik ve viral replikasyon hızı arasındaki ilişkilerde araştırılmıştır. Toplam 126 hasta bakılmış, HBV genotipleri hibridizasyon yöntemi ile gösterilmiştir. Genel olarak genotip A, B, C, D bulunmuştur. Bu hastaların %3.2'sinde genotip bulunamamıştır. Genotip B %54.8, genotip C %0.8, genotip D %1.6, genotip B ve C %1.6, genotip A ve C %3.2 olarak saptanmıştır. Genotip C, istatistiksel olarak diğer genotiplerden daha fazla bulunmuştur. Genotip B, kliniği daha hafif seyirli hastalarda baskın olarak görülmüştür. Kliniği daha ağır hastalarda genotip C daha fazla bulunmuştur (138).

Nabuco ve arkadaşları Rio de Janeiro'da yaptıkları çalışmada, non-B ve non-C genotiplerinde demografik durum, klinik, HBV DNA seviyesi ve KC histolojisini karşılaştırmışlardır. 2 yıl içerisinde 121 hasta bilgisi prospektif olarak toplanmıştır. Serum örneklerinde HBV genotipleri, restriction fragment length polymorphism yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Genotip A en yaygın genotip olarak %68 oranında bulunmuştur. Genotip F %15, genotip D %14, genotip B %1, genotip C %2 oranında saptanmıştır. Genotipler ile cinsiyet, yaş, ırk, enfeksiyon durumu, HBeAg ve HBV DNA seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır (149).

Huang ve arkadaşları, HBV genotipleri ve YMDD (RT'nin 204 no'lu kodonunda metionin (M) yerine valin (V) veya izolösin (I) geçmesi ile oluşan aminoasit değişikliğidir, rtM204V/I mutasyonu olarak da isimlendirilir) mutasyon dağılımları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 156 kişi, 317 KHB'li hasta arasından randomize bir şekilde seçilmiştir. HBV genotipleri PCR microcosmic nucleic acid cross-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, genotip B, C, D ve sınıflandırılmamış grup bulunmuştur. %25.6 genotip B, %47.4 genotip C, %58.3 genotip D ve %16 oranında sınıflandırılmamış grup saptanmıştır.

Genotip ile, klinik şiddet ve serum ALT seviyesi arasında ilişki olduğu, YMDD mutasyonları veya HBV DNA yükü arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir (150).

Becker ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada, 104 HBV'li serum örneğindeki genotipler, real time PCR yöntemi ile belirlenmiştir. Genotip D %44.4, genotip A %22.2 ve genotip F %3.7 olarak bulunmuştur (146)

Eftekhari ve arkadaşları Güneydoğu İran'lı asemptomatik hepatit B'li hastalarda, HBV genotip yaygınlığını araştırmışlardır. 100 asemptomatik hastada genotipler GAP-PCR yöntemi ile tespit edilmiştir. Bu çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi tüm hastalarda genotip D saptanmıştır (151)

Hepatit B virüs genomları, sıra dizilimlerine göre 10 genotipe ayrılmıştır. HBV genotipleri farklı coğrafik dağılıma sahiptir. Genotip B ve C Asya'da daha fazla görülürken, genotip A ve D batı dünyası ve Avrupa'da daha sık görülmektedir. Genotip A, B, C ve D daha fazla araştırılmıştır. Avrupa ve Asya'da genotip A ve B'li çoğu hastada akut hepatit B gelişirken, bazı mutasyonların fulminan hepatit B'ye yol açtığı gösterilmiştir. Çoğu çalışmada genotip C ve D'li hastalarda, kliniğin daha şiddetli olduğu, siroz ve HCC'ye daha sık rastlanıldığı gösterilmektedir.

Asya'daki erkeklerde, yüksek HBV DNA seviyesinde, genotip C'de 1653T, 1753V, A1762T/G1764A mutasyonları varlığında, HCC gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. HBV genotiplerine göre tedaviye yanıt değişmektedir. IFN alan hastalarda yanıt genotip A ve B'de diğer genotiplere göre daha iyidir. Bazı çalışmalarda tedavi sonrası serokonversiyon oranlarının genotip A ve C'de, genotip B ve D'ye göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda, genotip D ve C'de tedaviye cevapsız KC hasarlı hastalar ile, HBeAg negatif hastalar arasında korelasyon saptanmıştır. HBV subgenotipleri, mix genotip enfeksiyonları ve genotiplerin tedaviye etkisi daha fazla çalışmayı gerektirmektedir (152).

Ülkemizde Özdemir ve arkadaşları, HBV DNA'sı 5 pg/ml üzerindeki 54 hasta serumunda yaptıkları çalışmalarında, genotip modellerini belirlemek için bizim çalışmamızdan farklı olarak restriction fragment length polymorphism yöntemini kullanmışlardır. Çalışma sonucunda, benzer şekilde tüm vakalarda genotip D bulunmuştur (153).

Ural ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, ülkemizdeki kronik hepatit B'li bir hastada genotip H'yi saptamışlardır. Genotip H enfeksiyonu genellikle dünyada Orta ve

Güney Amerika'da gösterilmiştir. Genotip UPGMA yöntemi ile yapılan filogenetik analiz sonucu belirlenmiştir. HBV izolatının nükleotid dizileri, uluslararası DNA veri bankası (GenBank) ile karşılaştırılmış ve suşun genotip H olduğu belirlenmiştir (139). Genotip D, Akdeniz havzası ve Ortadoğu'da baskın olarak görünen genotiptir. Bu durum Güneydoğu Avrupa ve Asya arasında bir köprü olan Türkiye'nin dünyadaki coğrafi konumu ile tutarlıdır. Bizim çalışmamızdaki bulgularımız Türkiye'deki önceki veriler ile karşılaştırıldığında uyumlu bulunmuştur (38, 154, 155).

Çalışmamızda, tüm hastalardaki HBV suşlarının genotip D olduğu görülmüştür. Bu suşların kümülatif insidansı Hatay ili için %96 (72/75) olarak saptanmıştır; ancak genotipleme çalışmalarının diğer coğrafik bölgeler içinde yapılması gerekmektedir. Çalışmada elde ettiğimiz verilerin, bölgemizde hastalığın tedavisi başta olmak üzere, HBV'nin immünolojik ve genetik tanısına ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

Yaptığımız bu çalışmada, ilimizde ilk defa HBV izolatlarının genotipleri tespit edilerek, çalışılan 72 kronik HBV enfeksiyonlu hastada en yaygın genotipin, ülkemiz ve bölgemiz verileriyle uyumlu olarak genotip D olduğu belirlenmiştir. Buna karşın ülkemizde diğer HBV genotiplerinin bildirildiği çalışmalar da vardır. Onganer ve arkadaşlarının İstanbul'da HBV ile enfekte 50 hastada yaptıkları bir çalışmada, S gen bölgesinin RFLP analizi ile genotiplemesinde %84 genotip D, %12 genotip A ve %4 oranında genotip F saptamışlardır. .

Külah ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 84 hasta örneğinde dizi analizi yöntemi ile genotipleme yapılmıştır. Çalışma sonucunda, bizim çalışmamızda olduğu gibi olgularının hepsinde D genotipi ve ayw alttipi gösterilmiştir (156). .

Kaya ve arkadaşları ise Isparta'da 124 hastada yaptıkları çalışmada, pre S2 epitop ELISA yöntemini kullanmışlardır. Genotip D/E %85.1, A %4.4, C %1.4 ve F %0.7 oranında tespit edilmiştir (157). Bu sonuçlar Türkiye'deki HBV suşlarının heterojenitesini göstermektedir. Ancak ilginç olarak, pre S gen bölgesinin hedef alındığı DNA dizi analizi çalışmalarında sadece D genotipi bildirilirken, S geninin PCR-RFLP analizi veya pre S2 epitop ELISA'nın kullanıldığı çalışmalarda genotip A, C ve F gibi farklı genotiplerin bulunduğu görülmektedir. Dolayısıyla, DNA dizi analizi ile desteklenmeyen yöntemlerde, varyant suşlar veya şüpheli sonuçların farklı değerlendirmelere sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ülkemizde kronik hepatit B tedavisinde HBV genotiplerinin belirlenmesinin, tedaviye başlama veya hasta takiplerinde kullanılmasıyla ilgili bir kriter bulunmamaktadır. HBV genotip dağılımıyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmaların çoğunda, bizim çalışmamızda olduğu gibi D genotipinin gösterilmiş olması, klinik yaklaşım kolaylığı sağlayabilmektedir. Ayrıca bir genotipin görülmesi de farklı genotipler ile koenfeksiyon olasılığını azaltmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz genotipik moleküler epidemiyolojik verilerin, kronik hepatit B'li hastalarda tedaviye katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Yaptığımız bu çalışmada, Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarına başvuran, HBV serolojik göstergeleri belirlenmiş ve PCR ile HBV DNA >1000 IU/ml olan, 75 hepatit B'li hasta serumu çalışılmıştır.

Çalışmamızda DNA dizi analiz sistemi kullanılarak genotiplendirme yapılmıştır. Tiplendirme yapılabilen 72 (%96) hastanın sonucu genotip D olarak tespit edilmiştir. Geriye kalan 3 (%4) hastada genotiplendirme çalışması sonuç vermemiştir. Hastaların serumları DNA dizi analizi açısından arka arkaya 3 kez çalışılmıştır. Buna rağmen sonuç alınamamıştır. Bu hastalarda farklı genotiplendirme sistemleri ile çalışma yapılabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda, Türkiye'nin birçok bölgesinde ve diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi, Hatay bölgesinde de hepatit B hastalarında en yaygın genotipin D olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların KHB tedavisine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Rodriguez-Frias F, Buti M, Tabernero D, Homs M. Quasispecies structure, cornerstone of hepatitis B virus infection: Mass sequencing approach. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(41):6995-7023. Epub 2013/11/14.
2. Saltoğlu N. Kronik Hepatit B Tedavisinde Güncel Kılavuzların Değerlendirilmesi Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi. 2013;6(1):7-14.3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *The New England journal of medicine*. 1997;337(24):1733-45. Epub 1997/12/11.
4. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85. Epub 2012/03/23.
5. Madzime S, Adem M, Mahomed K, Woelk GB, Mudzamiri S, Williams MA. Hepatitis B virus infection among pregnant women delivering at Harare Maternity Hospital, Harare Zimbabwe, 1996 to 1997. *The Central African journal of medicine*. 1999;45(8):195-8. Epub 2000/03/04.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50. Epub 2004/10/28.
7. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *Journal of virology*. 2009;83(20):10538-47. Epub 2009/07/31.
8. Emekdas G, Tezcan S, Aslan G, Serin MS, Sezgin O, Ucbilek E, et al. [Determination of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B patients in Mersin province, Turkey]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2012;46(3):432-45. Epub 2012/09/07. Mersin İlinde Kronik Hepatit B Hastalarında Hepatit B Virüsü Genotiplerinin Belirlenmesi.
9. Norder H, Hammas B, Lee SD, Bile K, Courouce AM, Mushahwar IK, et al. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen. *The Journal of general virology*. 1993;74 (Pt 7):1341-8. Epub 1993/07/01.

10. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology*. 1994;198(2):489-503. Epub 1994/02/01.
11. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000;118(3):554-9. Epub 2000/03/04.
12. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *Journal of viral hepatitis*. 1999;6(4):299-304. Epub 1999/12/22.
13. Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Horal P. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. *The Journal of infectious diseases*. 1999;179(4):775-82. Epub 1999/03/09.
14. Orito E, Mizokami M. Differences of HBV genotypes and hepatocellular carcinoma in Asian countries. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2007;37(s1):S33-5. Epub 2007/07/14.
15. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology*. 2003;125(2):444-51. Epub 2003/08/02.
16. Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004;53(10):1494-8. Epub 2004/09/14.
17. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(2):297-303. Epub 2006/02/04.
18. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9454):123-9. Epub 2005/01/11.

19. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(2):351-66. Epub 1999/04/09.
20. Tabak F. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. *Viral Hepatit Dergisi*. 2002;28:43-55.
21. Özacar T. Hepatit B virusu. In: Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3 ed. istanbul: nobel tıp 2008. p. 1882-904.
22. Summers J. Three recently described animal virus models for human hepatitis B virus. *Hepatology*. 1981;1(2):179-83. Epub 1981/03/01.
23. Liu Q, Jia RY. [Research on the gene structure of duck hepatitis B virus and its encoding proteins]. *Bing du xue bao = Chinese journal of virology / [bian ji, Bing du xue bao bian ji wei yuan hui]*. 2012;28(6):681-8. Epub 2013/02/02.
24. Lupberger J, Schaedler S, Peiran A, Hildt E. Identification and characterization of a novel bipartite nuclear localization signal in the hepatitis B virus polymerase. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(44):8000-10. Epub 2013/12/07.
25. Hoofnagle JH, Schafer DF. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Seminars in liver disease*. 1986;6(1):1-10. Epub 1986/02/01.
26. Aslan N, Bozdayı AM. Hepatit B Virusunun Moleküler Biyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatoloji Dergisi*. 2001;12(2):49-53..
27. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*. 1970;1(7649):695-8. Epub 1970/04/04.
28. Chen P, Gan Y, Han N, Fang W, Li J, Zhao F, et al. Computational evolutionary analysis of the overlapped surface (S) and polymerase (P) region in hepatitis B virus indicates the spacer domain in P is crucial for survival. *PloS one*. 2013;8(4):e60098. Epub 2013/04/12.
29. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2002;6(1):113-43. Epub 2002/05/11.

30. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR. 2000;64(1):51-68. Epub 2000/03/08.
31. Echevarria JM, Avellon A. Hepatitis B virus genetic diversity. *Journal of medical virology*. 2006;78 Suppl 1:S36-42. Epub 2006/04/20.
32. Cao GW. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2009;15(46):5761-9. Epub 2009/12/10.
33. Kao JH. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *The Korean journal of internal medicine*. 2011;26(3):255-61. Epub 2011/10/22.
34. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2010;40(1):14-30. Epub 2010/02/17.
35. Sriprakash I, Anil TP. Routine prenatal screening of Indian women for HBsAg: benefits derived versus cost. *Tropical doctor*. 1997;27(3):176-7. Epub 1997/07/01.
36. Phung TB, Alestig E, Nguyen TL, Hannoun C, Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi, Vietnam- genotypes B4 and C1 predominate. *Journal of medical virology*. 2010;82(8):1327-33. Epub 2010/06/24.
37. Senturker Guldas N, Abacioglu YH. S-gene sequences and genotype-related restriction sites in hepatitis B virus carriers in Turkey. *Infection*. 2004;32(6):344-9. Epub 2004/12/15.
38. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Turkyilmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Archives of virology*. 2004;149(11):2115-29. Epub 2004/10/27.
39. Ding X, Mizokami M, Yao G, Xu B, Orito E, Ueda R, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirolgy*. 2001;44(1):43-7. Epub 2001/02/27.
40. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(2):165-70. Epub 2002/04/23.

41. Tosun S. Viral Hepatit 2013. 1 ed. Tabak F, Tosun S, editors. Çapa-İstanbul: İstanbul tıp kitabevi; 2013. 30-1 p.
42. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2002-9. Epub 2009/09/10.
43. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(6):643-50. Epub 2002/07/09.
44. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut*. 2012;61 Suppl 1:i1-5. Epub 2012/04/25.
45. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):529-38. Epub 2006/08/02.
46. Poyraz Ö. Hepatit Virusları ve Enfeksiyon Oluşturma Mekanizmaları. 2013 [citedMart2014];Availablefrom: <http://tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/KomiteIIHastaliklarinBiyolojikTemeleriII/Mikrobiyoloji/om>
47. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005;34 Suppl 1:S125-9. Epub 2006/02/08.
48. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;336(26):1855-9. Epub 1997/06/26.
49. Altuglu I, Sayiner AA, Erensoy S, Zeytinoglu A, Bilgic A. Screening for human immunodeficiency virus type 1 and 2 in a Turkish blood donor population. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 1998;2(4):202-4. Epub 1998/10/08.
50. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.

- JAMA : the journal of the American Medical Association. 2006;295(1):65-73. Epub 2006/01/05.
51. Aladağ M. Transplant Hastasının Takibi. XI Ulusal Viral Hepatit Kongresi; 12-15 Nisan; Antalya2012.
 52. Deveci Ö, Tekin A, Günbay S, Kılıç D, Kaygusuz S, Ağalar C, et al. Kan Bağışçılarında HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL testi sonuçlarının değerlendirilmesi. Journal Of Clinical and experimental Investigations. 2011;2(4):416-9.
 53. Özer T, Yulacı E, Deveci Ö, Yanık K, Durmaz S, Tekin A. Evlilik Öncesi Yapılan Tarama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2011(2(3)):292-4.
 54. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. Seminars in liver disease. 2003;23(1):39-46. Epub 2003/03/05.
 55. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. The Journal of infectious diseases. 1983;147(2):185-90. Epub 1983/02/01.
 56. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2009;29 Suppl 1:133-9. Epub 2009/02/12.
 57. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. Epidemiologic reviews. 2006;28:112-25. Epub 2006/06/07.
 58. Hollinger FB. Comprehensive control (or elimination) of hepatitis B virus transmission in the United States. Gut. 1996;38 Suppl 2:S24-30. Epub 1996/01/01.
 59. Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. Journal of viral hepatitis. 1999;6(2):135-9. Epub 1999/12/22.
 60. Alter MJ, Ahtone J, Weisfuse I, Starko K, Vacalis TD, Maynard JE. Hepatitis B virus transmission between heterosexuals. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1986;256(10):1307-10. Epub 1986/09/12.

61. Ngui SL, Watkins RP, Heptonstall J, Teo CG. Selective transmission of hepatitis B virus after percutaneous exposure. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(3):838-43. Epub 2000/03/18.
62. Van Thiel DH, De Maria N, Colantoni A, Friedlander L. Can hepatitis B core antibody positive livers be used safely for transplantation: hepatitis B virus detection in the liver of individuals who are hepatitis B core antibody positive. *Transplantation*. 1999;68(4):519-22. Epub 1999/09/10.
63. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Wong VC, Yeoh EK, Lin HJ. Hepatitis B virus infection in Chinese families in Hong Kong. *American journal of epidemiology*. 1987;126(3):492-9. Epub 1987/09/01.
64. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal transmission of a hepatitis B virus surface antigen mutant. *Journal of clinical microbiology*. 2000;38(2):938-9. Epub 2000/03/18.
65. Knutsson M, Kidd-Ljunggren K. Urine from chronic hepatitis B virus carriers: implications for infectivity. *Journal of medical virology*. 2000;60(1):17-20. Epub 1999/11/24.
66. Huang CF, Lin SS, Ho YC, Chen FL, Yang CC. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cellular & molecular immunology*. 2006;3(2):97-106. Epub 2006/05/16.
67. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and cell biology*. 2007;85(1):16-23. Epub 2006/11/30.
68. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *The American journal of medicine*. 1996;100(1):98-109. Epub 1996/01/01.
69. Kandemir Ö. Asemptomatik Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Hastaların İzlemi. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi*. 2013;6(1):1-5.
70. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virology journal*. 2005;2:82. Epub 2005/09/30.
71. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology*. 2001;34(1):139-45. Epub 2001/06/30.

72. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Annals of internal medicine*. 2001;135(9):759-68. Epub 2001/11/06.
73. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34(6):1225-41. Epub 2001/12/04.
74. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Wong WM, Chan AO, et al. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut*. 2003;52(3):416-9. Epub 2003/02/14.
75. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2003;39(2):222-30. Epub 2003/07/23.
76. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(5):636-41. Epub 2007/04/13.
77. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2. Epub 2009/08/29.
78. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35(6):1522-7. Epub 2002/05/25.
79. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483-90. Epub 2010/05/11.
80. Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(5):569-74. Epub 2008/05/06.

81. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Seminars in liver disease*. 2006;26(2):130-41. Epub 2006/05/05.
82. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1140-9 e3; quiz e13-4. Epub 2012/02/16.
83. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S173-81. Epub 2006/02/01.
84. Kidd-Ljunggren K. Variability in hepatitis B virus DNA: phylogenetic, epidemiological and clinical implications. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1996;28(2):111-6. Epub 1996/01/01.
85. Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(12):1462-8. Epub 2007/12/07.
86. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *Journal of hepatology*. 2003;39 Suppl 1:S31-5. Epub 2004/01/08.
87. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2010;30(3):423-9. Epub 2009/10/21.
88. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology international*. 2008;2(3):263-83. Epub 2009/08/12.
89. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2008;57(1):84-90. Epub 2007/08/24.

90. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(5):275-84. Epub 2011/03/23.
91. Perrillo RP. Therapy of hepatitis B -- viral suppression or eradication? *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S182-93. Epub 2006/02/01.
92. Lok AS. Evolution of nucleoside/tide analogues for hepatitis B: is the ideal drug here yet? *Journal of hepatology*. 2009;51(2):416-8. Epub 2009/05/05.
93. Wong VW, Chan HL. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B: a unique presentation of a common disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(7):1179-86. Epub 2009/08/18.
94. Lim SG, Mohammed R, Yuen MF, Kao JH. Prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(8):1352-7. Epub 2009/08/26.
95. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2009;50(2):227-42. Epub 2008/12/05.
96. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *The New England journal of medicine*. 1997;336(5):347-56. Epub 1997/01/30.
97. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1993;119(4):312-23. Epub 1993/08/15.
98. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-39. Epub 2007/01/30.
99. Colle I, Adler M, Brenard R, Henrion J, Langlet P, Michielsen P, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2007;70(4):389-420. Epub 2008/03/12.
100. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2004;351(12):1206-17. Epub 2004/09/17.
101. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after

- treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology*. 2009;136(7):2169-79 e1-4. Epub 2009/03/24.
102. Köse Ş. Kronik Hepatit B Tedavisinde Pegile İnterferonların Yeri: Ne Zaman, Hangi Hastalara Verilmeli? *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi*. 2013;6(1):29-33.
 103. Chien RN. Current therapy for hepatitis C or D or immunodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B. *Hepatology international*. 2008;2(3):296-303. Epub 2009/08/12.
 104. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Jr., Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *The New England journal of medicine*. 1990;323(5):295-301. Epub 1990/08/02.
 105. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2091-7. Epub 1992/06/01.
 106. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology international*. 2011. Epub 2011/06/28.
 107. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;47(2):428-34. Epub 2008/01/29.
 108. Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, Wong GL, Cakaloglu Y, Zeuzem S, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;142(3):513-20 e1. Epub 2011/11/24.
 109. Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, Oliveri F, Calvo P, Capra G, et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 1993;105(3):845-50. Epub 1993/09/01.

110. Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51(6):1945-53. Epub 2010/03/09.
111. Wong VW, Sung JJ. Diagnosis and personalized management of hepatitis B including significance of genotypes. *Current opinion in infectious diseases*. 2012;25(5):570-7. Epub 2012/08/21.
112. Aygen B. Kronik B Hepatitinde Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörler. *Klinik Dergisi*. 2005;18(Özel Sayı):6-34.
113. Atalay MA, Gokahmetoglu S, Aygen B. Genotypes of hepatitis B virus in Central Anatolia, Kayseri, Turkey. *Saudi medical journal*. 2011;32(4):360-3. Epub 2011/04/13.
114. Aygen B. Kronik Hepatit ve Tedavi Yaklaşımı. In: O.Töre, E.Yılmaz, editors. ProfDr Ömer Fethi Tezok Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Günleri IX, Viral Enfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi Güncel Durum; Bursa: Arena Dijital; 2011. p. 63-73.
115. Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B--new goals, new treatment. *The New England journal of medicine*. 2008;359(23):2488-91. Epub 2008/12/05.
116. Aygen B. Kronik Hepatit B'li hastalarda Oral Antiviral Tedavi Yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi*. 2013;6(1):21-8.
117. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study Group*. *The New England journal of medicine*. 1998;339(2):61-8. Epub 1998/07/09.
118. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1714-22. Epub 2004/01/16.
119. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*. 2010;51(1):73-80. Epub 2009/12/10.

120. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1743-51. Epub 2006/11/08.
121. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2003;348(9):808-16. Epub 2003/02/28.
122. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2003;348(9):800-7. Epub 2003/02/28.
123. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009;50(6):2001-6. Epub 2009/11/26.
124. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2006;354(10):1001-10. Epub 2006/03/10.
125. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886-93. Epub 2010/08/05.
126. Leung N, Peng CY, Hann HW, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu CW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology*. 2009;49(1):72-9. Epub 2008/12/10.
127. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503-14. Epub 2009/03/13.

128. Gish RG, Chang TT, Lai CL, de Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2010;17(1):16-22. Epub 2009/07/23.
129. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2007;357(25):2576-88. Epub 2007/12/21.
130. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2009;51(1):11-20. Epub 2009/04/07.
131. Tsai MC, Lee CM, Chiu KW, Hung CH, Tung WC, Chen CH, et al. A comparison of telbivudine and entecavir for chronic hepatitis B in real-world clinical practice. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(3):696-9. Epub 2011/12/17.
132. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2008;359(23):2442-55. Epub 2008/12/05.
133. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140(1):132-43. Epub 2010/10/20.
134. Tabak F, Tosun S, Balık İ, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, editors. *Ülkemizde HBV ve HCV Seroprevalansı Değişiyor mu? XUlusal Viral Hepatit Kongresi 2010; Antalya*.
135. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease*. 2005;9(2):191-211, v. Epub 2005/04/16.
136. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1118-29. Epub 2004/03/12.
137. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Seminars in liver disease*. 2003;23(1):47-58. Epub 2003/03/05.

138. You J, Sriplung H, Chongsuvivatwong V, Geater A, Zhuang L, Huang JH, et al. Profile, spectrum and significance of hepatitis B virus genotypes in chronic HBV-infected patients in Yunnan, China. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2008;7(3):271-9. Epub 2008/06/05.
139. Ural O, Sayan M, Akhan S, Sumer S, Simsek F. [First case of hepatitis B virus genotype H infection in Turkey]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2013;47(3):550-5. Epub 2013/08/27. Turkiye'de ilk kez saptanan hepatit B virus genotip H enfeksiyonu olgusu.
140. Bozdayi G, Turkyilmaz AR, Idilman R, Karatayli E, Rota S, Yurdaydin C, et al. Complete genome sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus isolated from Turkish patients with chronic HBV infection. *Journal of medical virology*. 2005;76(4):476-81. Epub 2005/06/25.
141. Sayiner AA, Ozcan A, Sengonul A. Naturally occurring MHR variants in Turkish patients infected with hepatitis B virus. *Journal of medical virology*. 2008;80(3):405-10. Epub 2008/01/22.
142. Sayan M, Senturk O, Akhan SC, Hulagu S, Cekmen MB. Monitoring of hepatitis B virus surface antigen escape mutations and concomitantly nucleos(t)ide analog resistance mutations in Turkish patients with chronic hepatitis B. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14 Suppl 3:e136-41. Epub 2010/04/13.
143. Sayan M. Molecular diagnosis of entecavir resistance. *Hepatitis monthly*. 2010;10(1):42-7. Epub 2010/01/01.
144. Chihara N, Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, et al. Prolonged hepatitis after acute infection with genotype H hepatitis B virus. *Intern Med*. 2007;46(22):1847-51. Epub 2007/11/21.
145. Sanchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H and G. *Intervirology*. 2007;50(1):9-15. Epub 2006/12/14.
146. Becker CE, Kretzmann NA, Mattos AA, Veiga AB. Melting curve analysis for the screening of hepatitis B virus genotypes a, d and f in patients from a general

- hospital in southern Brazil. *Arquivos de gastroenterologia*. 2013;50(3):219-25. Epub 2013/12/11.
147. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2003;38 Suppl 1:S90-103. Epub 2003/02/20.
 148. Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology*. 2002;35(5):1274-6. Epub 2002/05/01.
 149. Nabuco LC, Mello FC, Gomes Sde A, Perez RM, Soares JA, Coelho HS, et al. Hepatitis B virus genotypes in Southeast Brazil and its relationship with histological features. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2012;107(6):785-9. Epub 2012/09/20.
 150. Huang ZM, Huang QW, Qin YQ, Huang CH, Qin HJ, Zhou YN, et al. Clinical characteristics and distribution of hepatitis B virus genotypes in Guangxi Zhuang population. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2005;11(41):6525-9. Epub 2006/01/21.
 151. Eftekhari Y, Kazemi Arababadi M, Hakimi H, Rezazadeh Zarandi E. Common HBV genotype in southeastern Iranian patients. *Archives of Iranian medicine*. 2010;13(2):147-9. Epub 2010/03/02.
 152. Shi YH. Correlation between hepatitis B virus genotypes and clinical outcomes. *Japanese journal of infectious diseases*. 2012;65(6):476-82. Epub 2012/11/28.
 153. Ozdemir FT, Duman D, Ertem D, Avsar E, Eren F, Ozdogan O, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2005;16(4):183-7. Epub 2006/03/21.
 154. Bozdayi AM, Bozkaya H, Turkyilmaz AR, Saryodlu M, Cetinkaya H, Karayalcin S, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2001;21(1):91-101. Epub 2001/03/20.
 155. Leblebicioglu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clinical microbiology and infection :*

the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2004;10(6):537-41. Epub 2004/06/12.

156. Kulah C, Cirak MY. [Determination of hepatitis B virus genotypes by DNA sequence analysis in patients from Ankara, Turkey]. Mikrobiyoloji bulteni. 2010;44(2):245-53. Epub 2010/06/17. Ankara bölgesindeki hepatit B virusu genotiplerinin DNA dizi analizi yöntemi ile belirlenmesi.
157. Kaya S, Cetin ES, Aridogan BC, Onal S, Demirci M. Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in Isparta. Iranian biomedical journal. 2007;11(1):59-63. Epub 2007/12/07.

8. ÖZGEÇMİŞ

Şule ŞAHİN PAKSOY, 1981 yılında Antakya’da doğdu. 1999 yılında Kırıkhan Süper Lise’sini, 2005 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni bitirdi. 2009 yılında araştırma görevlisi olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda çalışmaya başladı. 2013 yılı ağustos ayında evlendi.