



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



**KRONİK HDV ENFEKSİYONUNDA  
HEPATOSELLÜLER KARSİNOMA RİSKİ:  
PROPENSITY SKOR ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aykut ULUSAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER**

**İZMİR – 2019**

## ÖNSÖZ

Çalışmamın hazırlanmasında çok büyük emeği ve katkısı olan; değerli ve yapıcı eleştirileriyle çalışmama ışık tutan, karşılaştığım tüm engelleri aşmamda engin deneyimleriyle rehberim olan değerli hocam Doç. Dr. Sezgin Vatansever'e;

Uzmanlık eğitimimde hekim olma bilincini aşıl原因 ve meslek hayatım boyunca hatırlayacağım deneyim ve bilgi paylaşımları ile başta Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Servet Akar olmak üzere tüm kıymetli İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

Asistanlık sürecimde hep yanımda olan değerli dostlarım Dr. Muhammet Demirbaş, Dr. Gökhan Şahin ve Dr. Emir Gökhan Kahraman ile beraber çalıştığımız bütün asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, varlıkları ile zorluklar ile mücadele gücü veren annem ve babam; Zülfiye ve Vehbi Ulusan'a ve abim Onur Ulusan'a,

Tüm zorlu süreçlerimde anlayışı ve sevgisiyle en büyük destekçim olan hayat arkadaşım Nehir Tuna'ya

*En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

**Dr. Aykut ULUSAN**

**İzmir, 2019**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	V
ABSTRACT .....	VI
KISALTMALAR .....	VII
TABLolar .....	IX
ŞEKİLLER .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Hepatit B Virüs .....	2
2.1.1 Tarihçe .....	2
2.1.2 Epidemiyoloji .....	2
2.1.3 Bulaş Yolları .....	6
2.1.4 Viroloji .....	7
2.1.4.1 Sınıflandırma .....	7
2.1.4.2 Virion yapısı ve genom organizasyonu .....	7
2.1.4.3 Replikasyon döngüsü .....	9
2.1.5 Patogenez .....	10
2.1.6 Doğal Seyir ve Klinik .....	11
2.1.6.1 Akut Enfeksiyon .....	11
2.1.6.2 Kronik Enfeksiyon .....	13
2.2. Hepatit Delta Virus .....	17
2.2.1 Epidemiyoloji .....	17
2.2.2 Viroloji .....	18
2.2.3 HDV kaynaklı hepatitin patogenezi .....	20
2.2.4 HDV enfeksiyonu doğal seyri .....	20

2.2.5 HDV enfeksiyonu .....	22
2.2.6 HDV ve HSK ilişkisi .....	23
2.3. Hepatosellüler Karsinoma.....	25
2.3.1 Epidemiyoloji .....	25
2.3.2 Risk Faktörleri .....	26
2.3.2.1 Hepatit B .....	26
2.3.2.2 Hepatit C .....	27
2.3.2.3 Siroz .....	28
2.3.2.4 Çevresel toksinler ve diğer faktörler .....	28
2.3.3 Koruyucu faktörler.....	29
2.3.4 Klinik bulgular .....	30
2.3.5 Serum Belirteçleri .....	31
2.3.5.1. Alfa fetoprotein .....	31
2.3.5.2 MicroRNA.....	32
2.3.6 Tanısal yaklaşım .....	32
2.3.6.1 HSK riski yüksek olan hastalar (AASLD Kılavuzu) .....	32
2.3.6.2 Kronik, nonviral karaciğer hastalığı olan ve sirozu olmayan hastalar .....	33
2.3.6.3 Kronik karaciğer hastalığı olmayan hastalar .....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	46
7. KAYNAKÇA .....	47
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	62

## ÖZET

### KRONİK HDV ENFEKSİYONUNDA HEPATOSELLÜLER KARSİNOMA RİSKİ: PROPENSİTY SKOR ANALİZİ

**Amaç:** HSK, dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir ve genellikle siroz, kronik hepatit B virüsü veya hepatit C virüsü enfeksiyonu olan hastalarda gelişen karaciğerin primer tümörüdür. HDV enfeksiyonu, HBV monoenfeksiyonu ile karşılaştırıldığında hepatosellüler karsinoma (HSK) riskini artırıp artırmadığı konusunda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada kronik KHB virüsü enfeksiyonu tanılı hastalarda HSK gelişimini etkileyen faktörlerin araştırılması hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Çalışmaya 2002 ile 2019 yılları arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde HBV'ye sekonder siroz tanısı ile en az 6 ay takipli 353 hasta alınmıştır. Siroz tanısı laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konulmuştur. Laboratuvar bulgularında APRI skoru 2 ve FIB-4 skoru 3,25 üstünde olanlar, karaciğer biyopsisinde fibrozis skoru ISHAK 5-6 olanlar ve radyolojik olarak; nodüler karaciğer varlığı, splenomegali ve assit varlığı ile kronik karaciğer hastalığı bulguları olanlar kabul edilmiştir. Çalışma verileri istatistiksel analizi IBM SPSS 24 istatistik programı ve propensity skor eşleştirme eklentisi ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 353 hastanın 107'si (%30,3) kadın, 246'sı (%69,7) erkektir. Hastaların takip süreleri  $4,60 \pm 3,60$  yıl olup yaş ortalaması  $53,05 \pm 13,71$  olarak bulundu. Yaş ve cinsiyet değişkeni ile benzer gruplar elde etmek için eğilim skoru kullanılmıştır. Rastgele tabakalı örneklem yöntemi ile 185 kişilik çalışma grubu elde edilmiştir. Yapılan multivaritäre cox regresyon analizinde HSK olma ve süresini istatistiksel olarak anlamlı biçimde etkileyen değişkenlerin; cinsiyet, yaş ve HDV durumu olduğu belirlenmiştir. Bu değişkenlerin "p" değerleri sırasıyla 0,011, <0,0001 ve <0,0001'dir.

**Sonuç:** Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ışığında yaş, cinsiyet ve anti HDV pozitifliği HSK gelişimi riskini artırdığı saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** HBV, HDV, Hepatosellüler karsinoma

## ABSTRACT

### RISK OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHRONIC HDV INFECTION: PROPENSITY SCORE ANALYSIS

**Objective:** HCC is the fourth most common cause of cancer-related mortality across the world and is usually the primary tumor of the liver that develops in patients with cirrhosis, chronic hepatitis B virus or hepatitis C virus infection. There are conflicting results in the literature about whether HDV infection increases the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) when compared with HBV monoinfections. The aim of this study was to investigate the factors affecting the development of HCC in patients with chronic CHB virus infection.

**Method:** We conducted this study with 353 patients with a minimum 6-months follow-up who diagnosed with cirrhosis secondary to HBV between 2002 and 2019 in İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic. The diagnosis of cirrhosis was tested with laboratory tests, visualisation techniques and biopsy. Laboratory findings were found to have APRI score 2 and FIB-4 score above 3.25, fibrosis score ISHAK 5-6 on liver biopsy and radiologically; the presence of nodular liver, splenomegaly and ascites and chronic liver disease findings were included in the study. Statistical analysis of the study data was performed with IBM SPSS 24 statistics programme and propensity score matching plugin.

**Findings:** 107 (30.3%) were female and 246 (69.7%) were male (n=353) patients, the average aged  $53.05 \pm 13.71$  years and follow-up period was  $4.60 \pm 3.60$  years in this study. The propensity score was used to obtain similar groups with age and gender variables. A study group of 185 people was obtained by stratified random sampling method. In multivariate cox regression analysis, the variables that significantly affect the being HCC and the duration of HCC; gender, age and HDV status were determined. The “p” values of these variables are 0.011, <0.0001 and <0.0001, respectively.

**Conclusion:** The results of our study, it was found that age, gender and anti HDV positivity increased the risk of HCC development.

**Keywords:** HBV, HDV, Hepatocellular carcinoma

## KISALTMALAR

<b>Ag</b>	: Antijen
<b>AASLD</b>	: American Association for the Study of Liver Diseases
<b>AFP</b>	: A Feto Protein
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>APRI</b>	: Aspartat aminotransferaz platelet ratio index
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>Au</b>	: Avusturalya
<b>Ccc DNA</b>	: Covalently Closed Circular DNA
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>HBcAg</b>	: Hepatit B Core Antigen
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B Surface Antigen
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B e Antigen
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüsü
<b>HSK</b>	: Hepatosellüler Karsinom
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HDV</b>	: Hepatit D Virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
<b>IARC</b>	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
<b>INR</b>	: İnternational Normalized Ratio
<b>KHB</b>	: Kronik Hepatit B
<b>mRNA</b>	: Messenger Ribonükleik Asit
<b>ORF</b>	: Açık Okuma Çerçevesi
<b>PS</b>	: Propensity skor

**Pre C** : Prekor  
**RNA** : Ribonükleik Asit  
**USG** : Ultrasonografi





## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Hepatit B virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaşma yolları.....	3
<b>Tablo 2.</b> Hepatit D virüs enfeksiyonu teşhisi.....	22
<b>Tablo 3.</b> Hastaların genel özellikleri.....	36
<b>Tablo 4.</b> Eğilim skorları tabaka sınırları dağılımı.....	38
<b>Tablo 5.</b> Örnekleme öncesi ve sonrası yaş ve cinsiyet dağılımı .....	38
<b>Tablo 6.</b> Anti delta pozitif ve negatif hasta gruplarının özellikleri.....	38
<b>Tablo 7.</b> HSK gelişmesini tahmin etmede Cox regresyon univariete analizi .....	40
<b>Tablo 8.</b> HSK gelişmesini tahmin etmede Cox regresyon multivariete analizi.....	41

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Türkiye’de 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı. ....	5
<b>Şekil 2.</b> Bölgelere göre Türkiye Haritası, bölge başına nüfus büyüklüğü ve tahmini KHB vakalarının sayısı. ....	5
<b>Şekil 3.</b> HBV'nin transkripsiyonel aktif formu. ....	8
<b>Şekil 4.</b> Kronik HBV enfeksiyonunun seyri 4 aşamadan oluşur .....	14
<b>Şekil 5.</b> Hepatit delta viriyonu .....	19
<b>Şekil 6.</b> Propensity skor dağılımı.....	39
<b>Şekil 7.</b> Eşleştirme öncesi ve sonrası standardize farklılıklar.....	39
<b>Şekil 8.</b> HSK gelişme grafiği.....	41

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında yaklaşık 2 milyar insanda geçirilmiş ya da devam eden Hepatit B enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir [1]. Kronik HBV prevalansı, düşük prevalanslı bölgelerde <math><2\%</math> (örneğin, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa) , orta prevalanslı bölgelerde %2-7 (örneğin Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleri), yüksek prevalanslı bölgelerde >math>8\%</math> (örneğin Batı Africa, Güney Sudan ) seyretmektedir [1], [2] ,[3].

HBV'nin bulaş yolu coğrafi bölgelere göre değişir. Anneden çocuğa bulaş, yüksek prevalanslı bölgelerde baskın geçiş yoludur [4]. Buna karşılık, orta prevalanslı bölgelerde horizontal geçiş ( özellikle erken çocuklukta) ve düşük prevalanslı bölgelerde yetişkinlerde korunmasız cinsel ilişki ve enjeksiyon ile ilaç kullanımı ana bulaş yollarıdır.

Hepatit D virüsü (HDV), hepatit B yüzey antijeni ile çevrili küçük ve büyük hepatit D antijenleri olmak üzere iki tür virüs proteini içeren, kusurlu, dairesel şekilli, tek sarmallı bir HDV-RNA virüsüdür [5]. HDV enfeksiyonu, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir. Her ne kadar HDV özerk olarak kopyalanabilse de, eş zamanlı HBV mevcudiyeti, viriyonun tamamlanması ve salgılanması için gereklidir [6].Kronik hepatit B'de HDV ile süperenfeksiyon, sirozda hızlı ilerlemeye yol açan daha tehlikeli bir karaciğer hastalığı formuyla ilişkilidir.

Hepatosellüler karsinoma, kansere bağlı ölümlerde dünyada 4. sıradadır ve yılda ortalama 800.000 ölümle sonuçlanan ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir[7]. HSK gelişiminde çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar HBV enfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu, herediter hemokromatozis ve herhangi nedenle oluşmuş sirozu içermektedir [8].

Epidemiyolojik çalışmalarda; HDV enfeksiyonu, hepatit B virüsü (HBV) monoinfeksiyonu ile karşılaştırıldığında HSK riskini artırıp artırmadığı konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Biz bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde HDV'li sirotik hastalarda HSK gelişimini etkileyen faktörleri araştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit B Virüs

#### 2.1.1 Tarihçe

“Epidemik hepatit” in en erken tanımı, yaklaşık 2500 yıl önce Hipokrat'a (MÖ 450 ) aittir. Modern zamanlarda, 1885'te yayınlanan bir epidemiyolojik çalışmada Lurman, ilk olarak Bremen'de 1289 tersane çalışanı arasında su çiçeği aşısı alan 191 “serum hepatiti” olgusunu tanımladı [9]. Serum hepatinin etken maddesi, 1960'lı yıllarda bir genetikçi tarafından Avustralya aborjinlerinin serumlarında şans eseri “Avustralya antijeni” saptandı ve 1965 yılında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak tanımlandı. 1967'de Krugman ve arkadaşları, serum hepatinin parenteral yolla bulaşan doğasını tanımladılar ve bu da hepatiti önlemek için hijyenik önlemlerin formülasyonunu sağladı [10]. Avustralya antijeninin keşfi ile post-transfüzyonel hepatit vakalarını dramatik olarak azaltan ve hepatitin yanı sıra HSK'yı kontrol eden son derece etkili bir aşının temelini oluşturan hepatit tarama testlerinin geliştirilmesindeki ilk adım sağlandı. 1976 yılında, Baruch S. Blumberg, Au antijeninin keşfi ile Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görüldü [9].

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya çapında yaklaşık 2 milyar insandageçirilmiş ya da devam eden Hepatit B enfeksiyonu olduğu ve 248 milyon insanın kronik taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir [1]. HBsAg'nin prevalansı yüzde 3,6 olarak bildirilmiştir fakat coğrafi alana bağlı olarak değişmektedir. Kronik HBV prevalansı, düşük prevalanslı bölgelerde <math><2\%</math> (örneğin, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa) , orta prevalanslı bölgelerde %2-7 (örneğin Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleri), yüksek prevalanslı bölgelerde >math>8\%</math> (örneğin Batı Afrika, Güney Sudan) seyretmektedir (Tablo 1) [1], [2] ,[3].

**Tablo 1.** Hepatit B virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaşma yolları

	Yüksek prevalanslı	Orta prevalanslı	Düşük prevalanslı
Taşıyıcı oranı	≥8%	2 - 7%	≤1%
Coğrafi dağılım	Sahra altı Afrika'nın bir kısmı (örneğin, Batı Afrika, Güney Sudan)	Akdeniz havzası, Doğu Avrupa, Orta Asya, Güneydoğu Asya, Çin; Japonya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa, Meksika, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfekte olma dönemi	Perinatal ve erken çocukluk	Erken çocukluk	Yetişkin
Geçiş yolu	Anneden çocuğa; perkütan	Perkütan; cinsel	Perkütan; cinsel

HBV enfeksiyonunun kronikleşme riskinin yaş ile ters orantılı olmasına bağlı; dünyanın farklı bölgelerinde kronik HBV hastalarının prevalansındaki geniş aralık, büyük ölçüde enfekte olma yaşındaki farklılıklarla ilişkilidir. HBV akut enfeksiyondan kronik enfeksiyona ilerleme oranı, perinatal edinilmiş enfeksiyonda yaklaşık %90 iken, 1 ile 5 yaş arasındaki enfeksiyonda %20-50, erişkin yaşlarda kazanılmış enfeksiyonda %5 dir [11][12].

Düşük prevalanslı bölgelerde, kronik HBV'li olan hastaların çoğu prevalansın daha yüksek olduğu bölgelerde doğmuşlardır [13]. Örneğin; ABD'de Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda (yaklaşık 20 000 kişiden veri içeren analizde), 2007'den 2012'ye kadar olan kronik HBV prevalansının %0,3 iken aynı dönemde yabancı doğumlu hispanik olmayan siyahilerde %2,5 saptanmıştır [14].

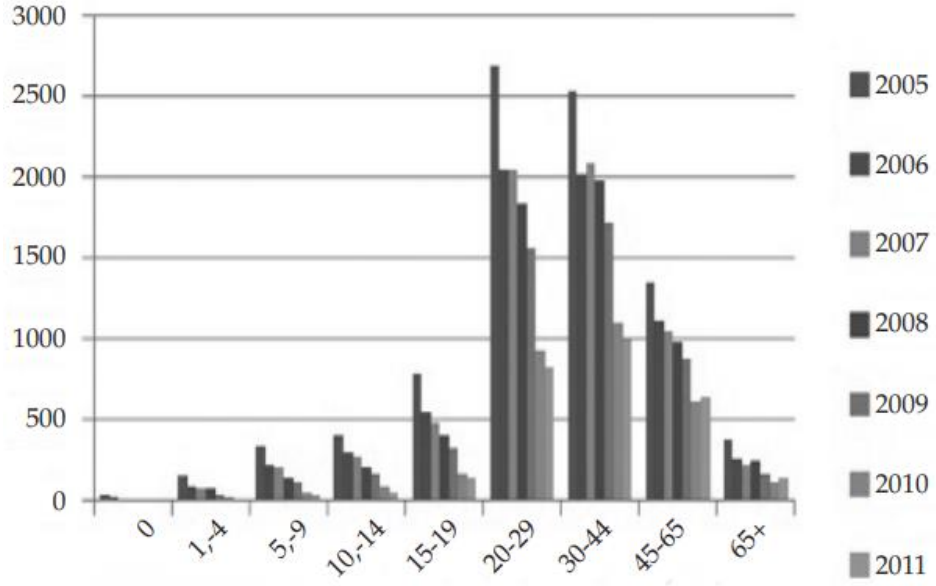
Viral hepatitlerin, (çoğunlukla HBV ve HCV' ye sekonder gelişir) dünya çapında yedinci önde gelen ölüm sebebi olduğu saptandı [15]. Ölüm sebebi çoğunlukla karaciğer kanseri ve siroza bağlıdır. Dünya genelinde, 2013 yılında hepatit B'ye bağlı toplam ölüm sayısı 686.000 olarak tahmin edilmiştir [16]. ABD'de 2009-2013 arasında HBV ilişkili mortalite oranı 100 000'de 0,5 ölüm iken; diğer

bölgeler arasında ölüm oranı en yüksek bölge 100 000 de 2,6 ölüm ile Asya ve Pasifik Adaları'nda saptandı [17].

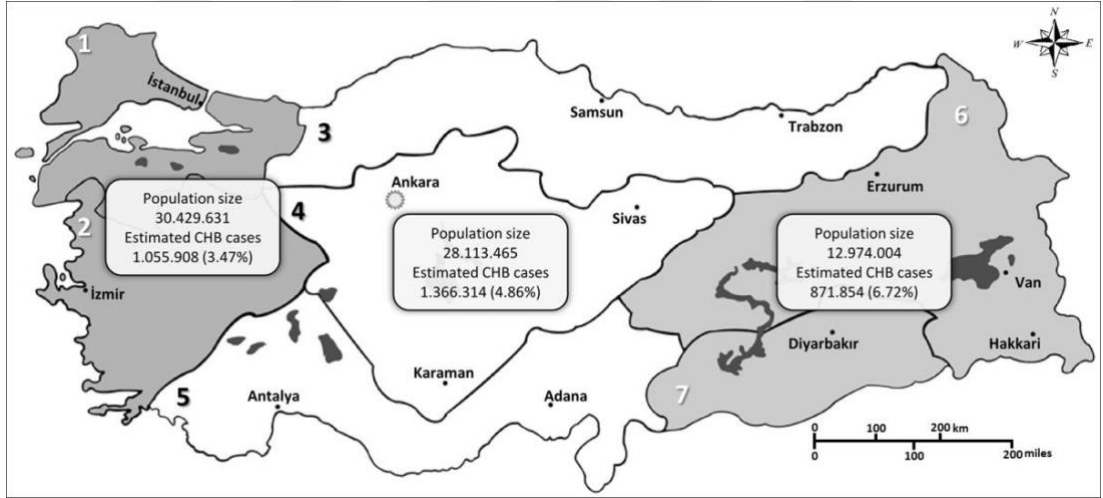
Toplam HBV yaygınlığı 4.57 olan Türkiye'de HBV taşıyıcılarının tahmini sayısı 3,3 milyon'dur bu da taşıyıcıların % 10'unun tedaviye ihtiyaç duyacağı anlamına gelmektedir ve yalnızca Türkiye'de tedavi için uygun olan 330.000 kronik HBV vakasını ortaya koymaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu yaşam boyu süren bir hastalıktır. Siroz, karaciğer kanseri veya karaciğer yetmezliği gibi ciddi, yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. Türkiye'deki çoğu karaciğer nakli kronik HBV'den kaynaklanan karaciğer hastalığına bağlıdır.

Türkiye Kızılay Kan Merkezi verilerine dayanarak 1985 yılında HBsAg pozitifliği % 6.7 iken, 1995 yılında % 4.7 olarak saptanmıştır. 2004 yılında % 2.1 ve 2012 yılında da % 0.6 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte bu verileri 1997 yılından beri kan merkezlerinde uygulanan donör sorgulama formu ile riskli bireylerden kan alınmamasına bağlı rölatif bir azalma olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır[18].

Şekil 1'deki veriler göz önünde bulundurulduğunda 2005 – 2011 yılları arasında sıfır yaş grubundan çocukluk dönemine kadar akut HBV'nin sıklığında azalma olduğu gözlenmektedir. Bununla birlikte en fazla akut HBV görülen dönem genç erişkin yaş grubu olup cinsel yolla ve horizontal şekilde bulaşmanın halen önemli olduğu dikkati çekmektedir [18].



**Şekil 1.** Türkiye’de 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı. ([18] nolu kaynaktan alınmıştır)



**Şekil 2.** Bölgelere göre Türkiye Haritası, bölge başına nüfus büyüklüğü ve tahmini KHB vakalarının sayısı. ([19] den alınmıştır)

1998 yılından beri tüm çocuk ve risk gruplarının evrensel aşılama uygulamasından bu yana yaygınlık oranlarında bir düşüş gözlenmiştir. Aşılama politikası uygulanmadan önce 0-15 yaş grubundakilerde ülkemizde tüm bölgelerde HBV prevalansının %5,90 iken aşılama programı ile % 2,84 olduğu raporlandı [19].

### 2.1.3 Bulaş Yolları

HBV bulaşının şekli coğrafi bölgelere göre değişir. Anneden çocuğa bulaş, yüksek prevalanslı bölgelerde baskın geçiş şeklidir [4]. Buna karşılık, orta prevalanslı bölgelerde horizontal geçiş (özellikle erken çocuklukta) ve düşük prevalanslı bölgelerde yetişkinlerde korunmasız cinsel ilişki ve enjeksiyon ile ilaç kullanımı ana yayılma yollarıdır (Tablo 1).

**Anneden çocuğa bulaş:** HBsAg pozitif annelerin bebeklerinde enfeksiyon oranı, doğumda hepatit B immunglobulin ve hepatit B aşısı olmayanlarda %90 gibi yüksek bir orana sahiptir. Anneden çocuğa bulaşma; intratuerin, doğum sırasında ya da doğumdan sonra oluşabilir. Bununla birlikte, çoğu enfeksiyon doğum anında meydana gelir. Yenidoğanın doğumdan sonraki 12 saat içinde pasif ve aktif immünizasyonu, HBV bulaşma riskini yüzde 95'ten fazla azaltmıştır [11].

**Emzirme ve bulaş:** Özellikle doğumda HBIG ve hepatit B aşısı alan bebeklerde, HBV'nin emzirme yoluyla bulaşma olasılığı düşüktür. HBsAg pozitif annelerin kolostrumunda HBV-DNA saptanmış olmasına rağmen, taşıyıcı annelerden doğan 147 bebeğin dahil edildiği bir araştırmada, bebeklerde emzirme ile daha sonraki kronik HBV enfeksiyonu gelişimi arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir [20].

**Transfüzyon:** Dünya Sağlık Örgütü, hem HBsAg hem de anti-HBc ile tarama yapılmasını önermektedir. Kan transfüzyonu ile HBV bulaş riski, HBsAg için donörlerin serolojik taraması yapılmaya başlandıktan sonra önemli ölçüde azaldı. HBsAg'a ek olarak anti-HBc taraması yapılarak risk daha da azaltıldı. Pencere fazında HBsAg olmadığında anti-HBc saptanabilir [21].

**Cinsel bulaş:** Cinsel yolla bulaş HBV bulaşının yaygın bir kaynağı olmaya devam etmektedir. ABD' de 2220 akut HBV enfeksiyonunu değerlendiren bir çalışmada, cinsel yolla bulaşın vakaların %35'inde rol oynadığı bildirildi [22]. HBV açısından aşılanmamış bir erkek, erkekle cinsel ilişkiye girdiğinde; heteroseksüel bireylerde çoklu seks partnerine sahip olma ve seks işçileriyle temas yüksek risk taşımaktadır [23].

**Perkutan inokülasyon:** Perkutan yolla bulaş genellikle şırınga ve iğneleri paylaşan enjeksiyonlu uyuşturucu kullanıcıları arasında olur. HBV bulaşma riski;



uyuşturucu kullanım yılı, enjeksiyon sıklığı ve hazırlama ekipmanlarının paylaşımı ile artar [24]. Uyuşturucu kullanımına ek olarak, akupunktur, dövme ve piercing gibi bazı uygulamalar da enfekte olmuş kanla kontamine ekipmanların kullanımı yoluyla HBV'nin bulaşması ile ilişkilendirilmiştir [23].

**Nazokomiyal bulaş:** Sağlık bakım ortamında HBV bulaşı genellikle hastadan hastaya, hastadan sağlık hizmeti sağlayıcılarına kontamine aletler veya yanlışlıkla iğne batması ile gerçekleşir. Tüm sağlık hizmeti sağlayıcılarının HBV'ye karşı immunize edilmesiyle ve immun olmayan bireylerin maruziyet sonrası profilaksi verilmesiyle HBV enfeksiyonu oranı büyük ölçüde azalmıştır [25].

## **2.1.4 Viroloji**

### **2.1.4.1 Sınıflandırma**

Hepadnaviridae ailesi, prototip olarak HBV ile, türlere özgü ve iki cinse ayrılan hepatotropik DNA virüslerini içeren bir gruptan oluşur. Ortohepadnavirus cinsi memelileri enfekte eden üyeleri içerirken, avihepadnavirus cinsi kuşları enfekte eder. İki cins arasında homoloji yaklaşık% 40'tır, ancak yine de ortak bir genomik organizasyonu paylaşırlar [26].

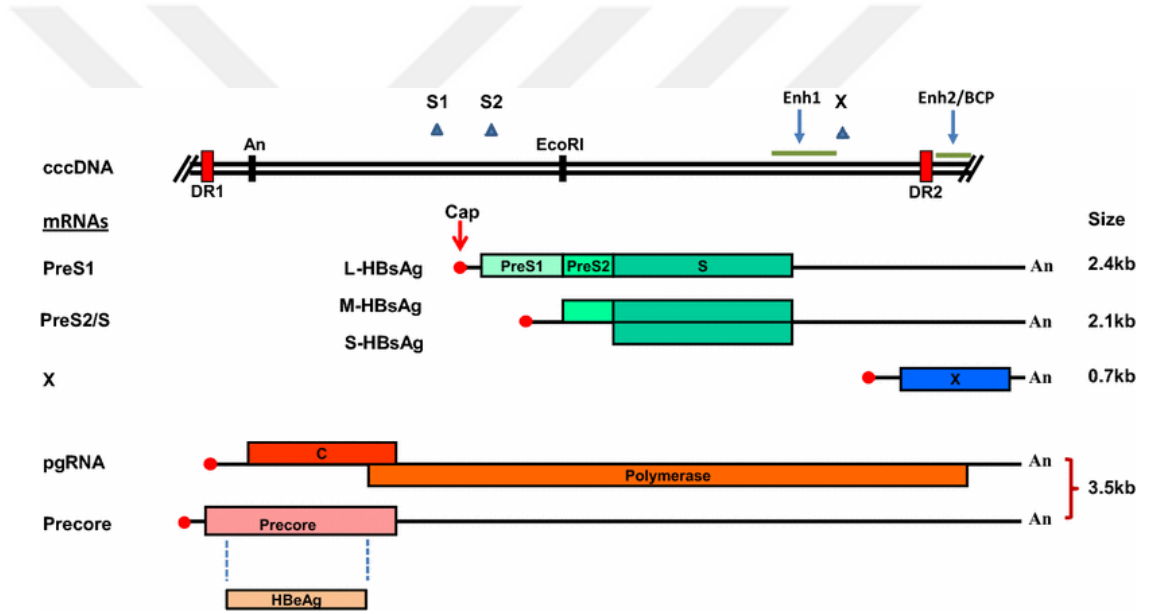
Dünya çapında insan HBV izolatlarının nükleotid dizileme çalışmaları, karakteristik coğrafik dağılıma göre, %8den fazla sekans sapmasına dayalı olan A-H olarak adlandırılan sekiz genotip temel alınarak yapılmıştır. A ve D genotipleri sıklıkla Afrika, Avrupa ve Hindistan'da; B ve C genotipleri Asya'da, genotip E Batı Afrika ile sınırlıdır ve genotip F Orta ve Güney Amerika'dadır. Genotip G ve H dağılımı daha az açıktır, ancak Orta Amerika ve Güney Avrupa'dan izolatlar bildirilmiştir. Vietnam, Laos ve Doğu Hindistan'dan genotip I; A, C ve G genotipleri arasında bir intergenotipik rekombinant olarak gözükmektedir [26][27].

### **2.1.4.2 Virion yapısı ve genom organizasyonu**

Enfeksiyöz virion veya Dane partikülü; 42 nm çapında, virüsün nükleokapsid çekirdeği etrafına sarılmış, viral genomu ve polimerazının bir kopyasını çevreleyen, lipid iki tabakalı HBsAg'dan yapılmış bir dış zarftan oluşur [28][29]. Bununla

birlikte, serumda dolaşan nükleik asit taşıyan çekirdekten yoksun tamamen HBsAg içeren sub-viral partiküller vardır. Bunlar 22 nm çapında ve bulaşıcı virionlardan 100 ila 10 000 kat fazla olan filamanlardır [30].

Kısmen çift iplikli DNA genomu, 3.2 kb uzunluğunda daireden oluşur. Bu bağlamda, DNA virüsleri arasında en küçük olanı ve genomun tamamen ya da kısmen örtüştüğü 4 açık okuma çerçevesi olarak en kompakt olanlardan biridir. Böylece, genomun her nükleotidi bir açık okuma çerçevesinin parçasını oluşturur. Ek olarak, iki geliştirici (Enh1, Enh2), dört promoter (çekirdek, S1, S2 ve X), poliadenilasyon, enkapsülasyon ( $\epsilon$ ) ve replikasyon (DR1, DR2) sinyalleri gibi tüm düzenleyici elemanlar bu açık okuma çerçevesi içinde yer alır [31] (şekil 2).



**Şekil 3.** HBV'nin transkripsiyonel aktif formu. Transkript sentezinde yer alan enhancer ve promoterler, açık okuma çerçeveleri ve kodladıkları proteinler, uzunlukları ve ortak bir poliadenilasyon sinyalinde ortak uçları (An) gösterilmektedir. ([32] nolu kaynaktan alınmıştır)

Pre-S/S açık okuma alanı, geniş, orta ve küçük zarf proteinlerini kodlayan, geni pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerine ayıran üç fazlı başlama kodonu ve ortak stop kodonu içerir. M ve S zarf proteinleri, viral ve subviral partiküllerin tüm formlarında bulunurken, L zarf proteinleri baskın olarak tam virionlarda bulunur.

Precore / core açık okuma alanı, iki fazlı başlangıç kodonundan oluşur. Precore start kodonundan translasyon ile, posttranslasyonel çözünebilir bir proteine modifiye edilen precor bir polipeptid olan hepatit b e antijeni (HBeAg) üretilir. İkinci start kodonundan translasyon ile core protein (HBcAg) üretilir.

Polimeraz açık okuma alanı; çekirdek, zarf ve x açık okuma alanı ile üst üste gelir. Polimeraz proteini; primer protein, spicer, reverse transkriptaz/ DNA polimeraz ve RNAaz H domaininden oluşur.

X proteini, HBV ve hücrel onkogenler dahil olmak üzere birçok promotörün güçlü bir transkripsiyon transaktivatörüdür. HBx proteini hepatokarsinogenezde rol oynar. Çalışmalar ayrıca HBx'in kovalent kapalı sirküler DNA (cccDNA) 'nın transkripsiyonel aktivitesini modüle etmede bir rol oynadığını ve antiviral tedavi için bir hedef olabileceğini düşündürmektedir [33].

İki büyük transkript yapılır ( 3.5 kb ve 2.1 kb). 3.5 kb RNA'nın heterojen 5' uçları vardır.

- Precore mRNA biraz daha uzundur ve precore start kodonunun yukarı akışında (upstream) başlatılır. Daha sonra hem N hem de C terminal uçlarında daha küçük bir proteine, HBeAg'ne işlenen precore polipeptide çevrilir
- Pregenomik RNA, precore bölgesi içinde başlatılır. Replikatif bir ara ürün olarak işlev görür ve HBV-DNA'ya ters transkript edilir. Ek olarak, nükleokapsid ve polimeraz proteinlerine translasyon için messenger RNA olarak işlev görür.

2.1 kb RNA, pre-S1 bölgesi ile başlatılır, orta ve küçük S proteinlerine çevrilir. Ayrıca en az 2 küçük transkript de vardır: büyük S proteinine çevrilen 2.4 kb RNA ve X proteinine çevrilen daha küçük bir RNA [34].

#### **2.1.4.3 Replikasyon döngüsü**

HBV replikasyon döngüsü virionun hepatosit membranına bağlanmasıyla başlar [34]. HBV (ve hepatit D virüsü) için reseptör, HBV zarfının pre-S1 bölgesine bağlanan safra tuzu transpöter, sodyum taurokolat kotransporting polipeptid ( NTCP) olarak tanımlanmıştır [35]. Virion hepatosit sitoplazmasında soyunur ve viral genom hepatosit nükleusuna girer.

Hepatosit çekirdeğinin içinde, HBV-DNA sentezi tamamlanır ve viral genom, kovalent olarak kapalı dairesel DNA'ya (ccc DNA) dönüştürülür.

HBV genomu, bir RNA ara ürünü olan pregenomik RNA yoluyla reverse transkripsiyon ile çoğalır. Pregenomik RNA, nükleokapsid ve polimeraz proteinleri, reverse transkripsiyonun meydana geldiği virüs çekirdek parçacığı içinde kapsülendir. Pregenomik RNA, kapsüllenen tek RNA transkriptidir. Kapsüllenme; precore ve proksimal çekirdek bölgede yer alan pregenom kapsülleme dizisi tarafından düzenlenir.

Yeni eksik iplikçikli HBV-DNA'sının üretimini, yeni artık iplikçikli HBV-DNA sentezi izler. Kısmen çift iplikçikli HBV-DNA ile nükleokapsitler, daha fazla ccc DNA üretmek için hepatosit çekirdeğine yeniden girebilir veya zarf proteinleri ile kaplandıktan sonra tam virionlar olarak salgılanabilir [31].

### 2.1.5 Patogenez

HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının patogenezini çoğunlukla immün aracılı mekanizmalara bağlıdır. Bazı durumlarda, HBV ayrıca doğrudan sitotoksik karaciğer hasarına da neden olabilir [36].

**İmmün aracılı karaciğer hasarı:** Hem doğal hem de adaptif immun yanıtlar HBV enfeksiyonunun kontrolüne katkıda bulunur ancak T hücre yanıtı hem immün kontrolünde hem de karaciğer hasarında rol oynayan iki ucu keskin bıçaktır [37]. HBV'ye bağlı karaciğer hastalığının, sitotoksik T hücresi aracılı enfekte hepatositlerin lizisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, nonsitotoksik T hücre immün cevabı da önemlidir [37].

**Direkt sitotoksik karaciğer hasarı:** HBV genellikle sitopatik bir virüs değildir. Kronik hepatit B'li çoğu hastada viral yük ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında doğrudan korelasyon yoktur. Bu durum özellikle; perinatal olarak kazanılmış HBV enfeksiyonunun erken fazında yüksek serum HBV-DNA'sına rağmen normal serum ALT seviyelerinde geçerlidir [38]. Bununla birlikte, karaciğer nakli sonrası tekrarlayan hepatit B'li bazı hastalarda görülen nadir bir karaciğer

hastalığı şekli olan fibrozan kolestatik hepatitte olduğu gibi, viral yük çok yüksek olduğunda doğrudan sitopatik karaciğer hasarı meydana gelebilir [39].

**Viral varyantların rolü:** Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, HBV'nin tüm bölgelerinde mutasyonlar bulunmuştur. Precore stop kodon mutasyonu gibi bu mutasyonların bazıları, daha ciddi karaciğer hastalıklarına neden olmakla suçlanmaktadır [40]. Bununla birlikte, bu değişkenler aynı zamanda asemptomatik taşıyıcılarda da bulunduğundan, tek başına mutasyonların mutlaka patojenik olmadığını göstermektedir. Aynı zamanda HBV mutasyonları, replikasyon seviyesini veya immünolojik epitoplara ekspresyonunu değiştirerek karaciğer hastalığının şiddetini etkileyebilir. Örneğin bazı değişkenler HBeAg yapmaz fakat bununla birlikte virüs çoğalmaya devam edebilir (serumda HBV-DNA varlığı ve yüksek serum ALT ile birlikte) [41].

**Kronik enfeksiyon gelişimi:** Kronik HBV enfeksiyonuna ilerleyen hastalar, HBV epitoplarına karşı zayıf ve sınırlı immün cevaba sahiptir. Bazı araştırmalar, konağın immüno-supresif mekanizmalarında göreceli artmış aktivasyon saptanmıştır [42].

## **2.1.6 Doğal Seyir ve Klinik**

### **2.1.6.1 Akut Enfeksiyon**

#### **2.1.6.1.1 Klinik bulgular**

Akut hepatit B virüsü enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %70 inde subklinik veya anikterik hepatit bulunurken, %30'unda ikterik hepatit görülür. Diğer hepatit virüsleriyle koinfekte olduğunda ya da altta yatan karaciğer hastalığı bulunduğu hastalık daha şiddetli olabilir [43].

Fulminan hepatik yetmezlik nadir olarak hastaların yaklaşık %0,1 – 0,5 inde görülür. Fulminan hepatit B'nin enfekte hepatositlerin masif immün aracılı lizisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu, fulminan hepatit B'li birçok hastanın neden HBV replikasyon kanıtı olmadığını açıklar [44].

HBV'nin neden bazı hastalarda fulminan seyir izlediği tam anlaşılamamıştır. Bir çalışmada, enjeksiyon ile uyuşturucu kullanıcıları arasında bir salgında fulminan

seyir açısından risk faktörleri belirlendi [45]. Fulminan (vaka hastaları) ve fulminan olmayan (kontrol hastaları) HBV enfeksiyonlarını içeren vaka kontrol çalışmasında; kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında, vaka hastalarının hastalıkları sırasında asetaminofen kullanımı, alkol ve metamfetamin kullanımı ve hastalık öncesi 6 ay boyunca kilo kaybı daha fazlaydı. Viral veya çevresel faktörlerin bu salgında fulminan seyre yol açıp açmadığı ya da bu salgında tanımlanan risk faktörlerinin akut HBV'ye genellenebileceği açık değildir [46].

Hepatit B virüsünün inkübasyon periyodu 1-4 ay sürer. Prodromal dönemde serum hastalığı benzeri bir sendrom gelişebilir, bunu konstitüsyonel semptomlar, anoreksi, bulantı, sarılık ve sağ üst kadrın ağrısı izler.

Akut faz sırasında yapılan laboratuvar testleri, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz (ALT ve AST) seviyelerinin yükselmelerini ortaya koymaktadır, değerlerin tipik olarak 1000 ila 2000 U/L ile ALT'nin AST'den daha yüksek olduğu görülür. Serum bilirubin konsantrasyonu anikterik hastalarda normal olabilir. Protrombin zamanı prognozun en iyi göstergesidir. İyileşen hastalarda, serum aminotransferazların normalleşmesi genellikle 1-4 ay içinde gerçekleşir. Altı aydan daha uzun süre kalıcı serum ALT yükselmesi, kronik hepatite doğru ilerleme gösterdiğini gösterir.

Akut hepatit B'den iyileşen hastalarda, anti HBs ve HBV'ye özgü sitotoksik T hücrelerine rağmen, HBV izleri kanda polimeraz zincir reaksiyonu ile yıllarca saptanabilir[47]. HBV'ye özgü sitotoksik T hücreleri, klinik ve serolojik iyileşmeden 23 yıla kadar antijenle son temasını gösteren aktivasyon markerlarını sunabilir. Bir çalışmada; anti HBc ve anti HBs açısından pozitif olan 14 sağlıklı karaciğer donörünün 13'ünde karaciğer dokularında HBV-DNA tespit edildi [48]. Akut enfeksiyondan sonra tam bir serolojik iyileşme gösteren 14 hastanın dahil edildiği ve 10 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada 8'inde kalıcı histolojik anormallikler (fibrozis ve hafif inflamasyon dahil) saptandı [49].

Bu gözlemler, HBV'nin akut enfeksiyondan sonra tam eradikasyonunun nadiren meydana geldiğini ve latent enfeksiyonun klinik iyileşmeyi takiben on yıllarca T hücre yanıtını koruyabildiğini ve böylece virüsün kontrol altında tutulduğunu göstermektedir [47]. Bazı çalışmalar latent enfeksiyonu olan hastalarda

karaciğer hasarının meydana geldiğini öne sürse de, bu çalışmaların çok az hastaya dayandığı için ne kadar yaygın olduğu açık değildir. Bununla birlikte, bu tür hastalarda immunosupresyon, virüsün reaktivasyonuna yol açabilir [50].

İmmunokompetan bireylerde akut hastalıktan kronik hepatit B'ye ilerleme oranı esas olarak enfeksiyon yaşı ile belirlenir. Bu oran perinatal yolla bulaşan bir enfeksiyon için yaklaşık %90, 1-5 yaş arasındaki enfeksiyonlarda %20-50, erişkinlerde %5'in altındadır [12].

#### **2.1.6.1.2 Tedavi**

Akut hepatit B'de erişkin hastaların %95'i herhangi bir tedaviye gerek olmadan iyileşmektedir [51]. Bu hastalarda tedavinin amacı akut-subakut karaciğer yetmezliği gelişme riskini azaltmaktır. Bu hastalarda koagülasyon bozukluğu [uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)>1.5] ve uzamış akut hepatit kliniği (>4 hafta) ciddi akut hepatit olarak tanımlanabilir. Yapılan çalışmalar, bu hasta grubunda erken dönemde başlanan nükleozid / nükleotid analogların akut karaciğer yetmezliği, karaciğer nakli ve mortalite oranlarını düşürdüğünü göstermiştir [52]. Seçilecek tedavi entekavir, tenofovir veya lamivudin olabilir. Ayrıca, akut hepatit B'li hastalarda erken nükleozid / nükleotid analogu tedavisinin kronik enfeksiyon riskini arttırabileceği görüşü de çalışmalar ile çürütülmüş olup [53], genotip A hastalarda kronikleşme riskini azalttığı saptanmıştır [54].

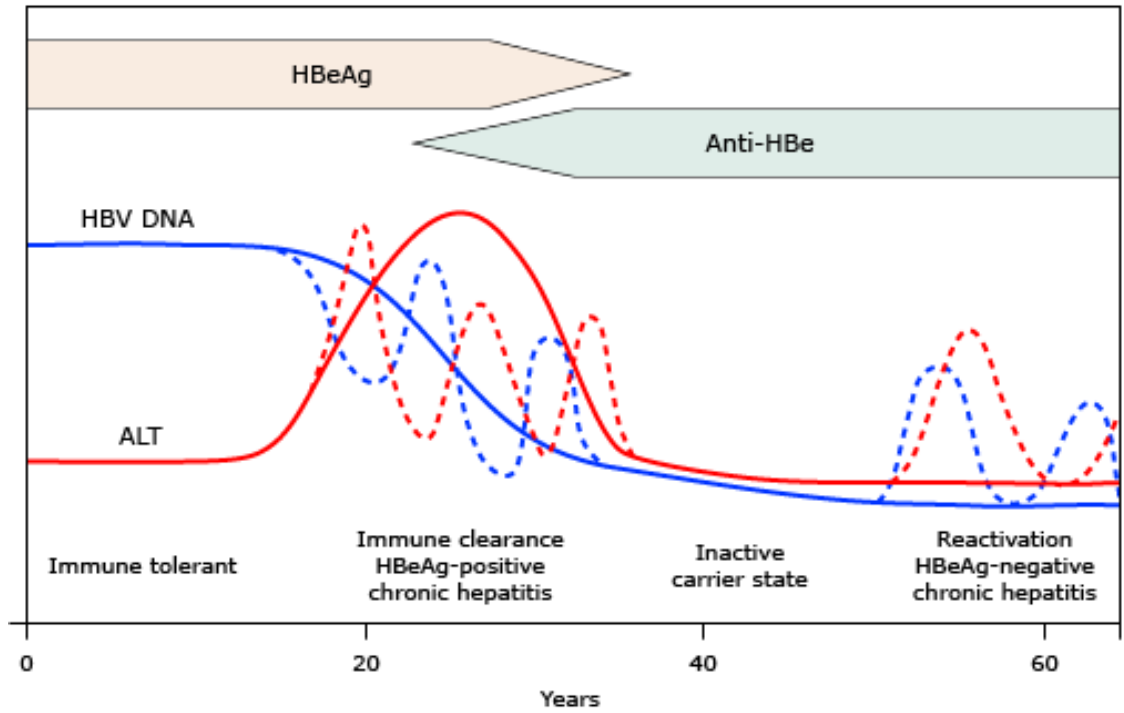
#### **2.1.6.2 Kronik Enfeksiyon**

6 aydan daha uzun süre kanda HBsAg pozitifliğinin sürmesi hastalığın kronik enfeksiyona ilerlediğini gösterir [55]. Kronik hepatit B hastaları çoğunlukla asemptomatik seyrederken (dekompanse siroz ya da ekstrahepatik komplikasyonlara sahip olmadığı sürece) bir kısmında yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar mevcuttur. Bulantı, sağ üst kadranda karın ağrısı, kas ve eklem ağrıları görülebilirken bazı hastalar da spider anjioma, splenomegali, caput medusa, palmar eritem, jinekomasti gibi bulgulara sahiptir. Laboratuvar testleri normal olabilir fakat çoğu hastada serum AST ve ALT'de hafif ila orta derecede yükselme vardır. Alevlenmeler

sırasında, serum ALT konsantrasyonu üst limitin 50 katı kadar yüksek olabilir. Hipersplenizm ( lökopeni ve trombositopeni) veya bozulmuş hepatik sentez fonksiyonu ( hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı, hiperbilirubinemi) kanıtı olduğunda siroza ilerlemesinden şüphelenilir.

#### 2.1.6.2.1 Kronik HBV Enfeksiyonu Fazları

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle iki fazdan oluşur: aktif karaciğer hastalığıyla birlikte erken replikatif faz (immün aktif kronik HBV) ve düşük replikasyon ve karaciğer hastalığının remisyonu ile birlikte geç faz (inaktif kronik HBV) [56] (Şekil 4).



**Şekil 4:** Kronik HBV enfeksiyonunun seyri 4 aşamadan oluşur: immün tolerans, immün klirens ( HBeAg pozitif kronik hepatit), inaktif taşıyıcı ve reaktivasyon (HBeAg negatif kronik hepatit). Tüm hastalar bütün aşamalardan geçmez [57].

Perinatal edinilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda, virüs replikasyonuna aktif karaciğer hastalığı eşlik etmeyen ek bir immün tolerans evresi vardır. Bazı



hastalarda, HBV replikasyonunun reaktivasyonu, değişken bir sessizlik döneminden sonra gerçekleşir [58].

#### **2.1.6.2.1.1 İmmun Tolerans Dönemi**

Perinatal olarak edinilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda; başlangıç fazı yüksek HBV replikasyon seviyeleri (HBeAg ve yüksek serum HBV-DNA varlığı) ancak normal serum ALT seviyeleri ve semptomların olmaması gibi aktif karaciğer hastalığı bulguları olmaması ve karaciğer biyopside minimal değişikliklerin olması ile karakterizedir [59]. İmmün tolerans evresi genellikle 10 ila 30 yıl sürer; bu süre zarfında çok düşük bir spontan HBeAg klirensi vardır [60].

#### **2.1.6.2.1.2 İmmun aktif dönem, HBeAg pozitif**

İmmün toleranstan immün aktif ya da klirens fazına geçiş; perinatal edinilmiş HBV enfeksiyonunda 2. ya da 3. dekatta gerçekleşir. Bu evrede, spontan HBeAg klirensi yıllık %10-20 oranında yükselir [60].

HBeAg serokonversiyonuna sıklıkla biyokimyasal alevlenmeler (serum ALT'de ani yükselmeler) eşlik eder. Alevlenmelerin, enfekte hepatositlerin immün aracılı lizisindeki ani bir artıştan dolayı olduğuna inanılmaktadır ve genellikle serum HBV-DNA'sındaki artıştan önce gelirler [61].

Çoğu alevlenme asemptomatiktir ve rutin takip sırasında saptanır. Bununla birlikte, bazı hastalarda akut hepatit semptomları eşlik eder ve daha önce kronik HBV enfeksiyonu olduğu bilinmeyen hastalarda yanlışlıkla akut hepatit B teşhisi koydurtabilir [62].

Hastaların küçük bir yüzdesinde alevlenmeler hepatik dekompanzasyon ve nadiren karaciğer yetmezliğinden ölüme sonuçlanır. Ciddi alevlenmeleri olan hastalar karaciğer nakli için uzmanlaşmış merkezlere yönlendirilmeli ve nükleos (t) ide analogları ile tedavi görmelidir. İnterferon bu durumda hastalığın alevlenmesini artırabileceğinden endike değildir [63].

### **2.1.6.2.1.3 İnaktif kronik HBV**

Düşük ya da nonreplikatif faz / inaktif taşıyıcı dönemindeki hastalar HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifdir. Bazı hastalarda HBV-DNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile serumda tespit edilemez, serum ALT konsantrasyonu ve karaciğer biyopsileri ile remisyonudur.

HBeAg negatif hastalarda persistan normal serum ALT seviyeleri ile anlamlı histolojik inflamasyon ve/veya fibrozis görülebilirken, bir metaanalizde persistan normal ALT ve HBV-DNA seviyesi <20000 IU/ml olan hastalarda anlamlı karaciğer hastalığının nadir olduğu bildirilmiştir [64].

Kronik HBV enfeksiyonunun dalgalı doğası nedeniyle hastalar, 12 aylık bir gözlem süresi boyunca en az üç ALT seviyesi ve iki ila üç HBV-DNA seviyesi görülmediği sürece, inaktif taşıyıcılar olarak sınıflandırılmamalıdır. HBeAg negatif hastada HBsAg <1000 IU/ml ve serum HBV DNA <2000 IU/ml olması yüksek doğrulukla (%94) inaktif taşıyıcılık olarak tanımlanır [65].

### **2.1.6.2.1.4 İmmun aktif , HBeAg negatif**

Bazı hastalarda orta düzeyde HBV replikasyonu ve aktif karaciğer hastalığı ( biyopside kronik inflamasyon ve artmış serum ALT) devam etmekte ancak HBeAg negatif kalmaktadır. Bu gibi hastalara HBeAg negatif kronik hepatit denir, precore ya da core promoter genetik varyasyonları nedeniyle HBeAg üretmeyen wild-tip veya HBV varyantlarına sahiptirler. HBeAg negatif immün aktif kronik hepatit B olan hastalar daha yaşlıdır ve daha ileri karaciğer hastalığına sahiptirler. Ayrıca HBV-DNA ve ALT seviyelerinde dalgalanmalara daha müsaittirler [41].

### **2.1.6.2.2 Hastalığın progresyonunu öngören faktörler**

HBV enfeksiyonu ile ilgili faktörler, bireyin HBeAg durumunu, HBV-DNA ve HBsAg seviyelerini ve HBV genotipini içerir. Bazı HBV varyantları (core promoter ya da pre-s delesyon varyantları), ilerleyici karaciğer hastalığı ve HSK ile ilişkilendirilmiştir. HBV-DNA düzeyi, yüksek HBV viral yükü olan hastalarda (>2000 IU /ml) hastalık progresyonunun en önemli virolojik prediktörü iken HBsAg

düzeıı HBV-DNA <2000 IU/ml olan hastalarda hastalığın progresyonunu öngörmeye yardımcıdır.

## **2.2. Hepatit Delta Virus**

Hepatit D enfeksiyonuna hepatit D virüsü (HDV) ya da çoğunlukla delta virüs ya da delta ajanı denilen kusurlu bir virüs neden olur.

HDV enfeksiyonu, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir. Her ne kadar HDV özerk olarak kopyalanabilse de, eş zamanlı HBV mevcudiyeti viriyonun tamamlanması ve salgılanması için gereklidir [6].

### **2.2.1 Epidemiyoloji**

HDV antikorunun (anti-HDV) tespiti için tetkiklerin ticarı olarak temin edilebilirliği, HDV enfeksiyonu epidemiyolojisi hakkında doğru tespit imkânını geliştirmiştir. Buna rağmen bu tetkiklerin HDV enfeksiyonunun tanısında bazı kısıtlamalar getirmektedir. HDV enfeksiyonu tanısı için en uygun olan test total anti-HDV'yi tespit eder. Akut hepatit D'de, anti-HDV çok geç saptanır ve tekrarlanan testler yapılmadığı takdirde tanı konulmakta atlanabilir. Bu nedenle, akut hepatit D'nin gerçek insidansı olağanın altında saptanmış olabilir. Bu, özellikle HDV'ye güçlü bir antikor cevabının olmadığı ya da gecikebileceği immün yetmezlikli kişilerde (örn: antiHIV pozitif) geçerlidir. Ayrıca, akut hepatit D'nin düzelmesinden sonra anti HDV zamanla kaybolabilir; bu nedenle geçmiş HDV enfeksiyonunun tanınması imkansız olabilir [66].

HDV epidemiyolojisi ile ilgili veriler çoğunlukla, HDV enfeksiyonunun kronikleşmeye HDV ile süper enfekte olmuş kronik hepatit B virüs taşııcılarından toplanmıştır. Bu hastalarda anti HDV yüksek titrelerde bulunur ve kronik HDV enfeksiyonu prevalansı güvenilir bir şekilde belirlenebilir.

Mevcut veriler, dünya çapında 257 milyon HBV taşııcısının yaklaşık 15-20 milyonunun HDV ile enfekte olabileceğini göstermektedir. HDV enfeksiyonunun coğrafi dağılımı HBV'ninkine paralel değildir (HBV için endemik olan alanlar

neredeysse HDV'siz olabilir). HDV endemisitesi, kısmen bulaş yolu ile ilişkilidir [67].

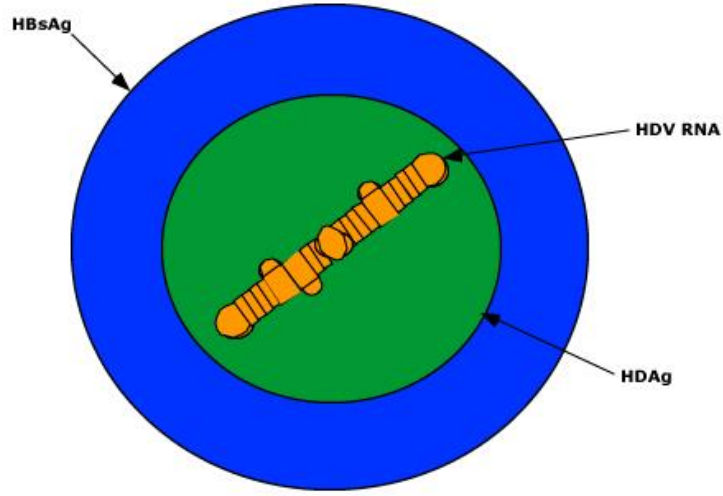
**Akdeniz Havzası:** HDV enfeksiyonu, intrafamilial yayılmanın geçmişte belirgin olduğu düşünülen Akdeniz Havzasında endemiktir. Bununla birlikte, İtalya'da yapılan bir çalışmada, HDV enfeksiyonu prevalansının azaldığı saptanmıştır. Anti-HDV antikorları 1997'de 834 HBsAg-pozitif hastadan sadece 69'unda (%8,3) saptandı, sırasıyla 1987 ve 1992'deki çalışmalarda yüzde 23 ve 14 idi. Düşüş, temel olarak genç erişkinlerdeki kronik HDV enfeksiyonundaki azalmadan kaynaklanmıştır. Ayrıca, HBV'ye karşı aşılama kampanyaları da HDV enfeksiyonunu azaltmıştır [68].

**Asya:** Asya'da HBV taşıyıcıları arasında HDV enfeksiyonu prevalansı oldukça değişkendir. Japonya'da düşük olmasına rağmen, başta Moğolistan ve Orta Asya'daki ülkeler olmak üzere ağır şekilde etkilenmiştir ve Pakistan'daki bazı bölgelerde HBV taşıyıcıları arasındaki prevalans yüzde 60'a kadar çıkabilmektedir[69]. HDV enfeksiyonu çoğunlukla cinsel yolla bulaşın olduğu Tayvan'dandır. Hastalığın büyük ölçüde intravenöz ilaç kullanıcıları ile sınırlı olduğu Hong Kong'da nadirdir [70].

**Batı ülkeleri:** HDV enfeksiyonu Batı ülkelerinde çoğunlukla yüksek riskli gruplarla (enjeksiyon yoluyla ilaç kullanıcıları, geçmişte çok sayıda transfüzyon almış olan bireyler (örn. Hemofililer) ve HDV enfeksiyonu prevalansı yüksek olan ülkelere göç eden kişiler) sınırlı olup nadir görülür. İlginç bir şekilde, erkeklerle seks yapan HBsAg pozitif erkekler arasında HDV iletimi nadirdir [71].

### 2.2.2 Viroloji

Hepatit delta viriyonu, bir RNA genomu, tek bir HDV ile kodlanmış antijen ve HBV tarafından sağlanan bir lipoprotein zarfı içerir (Şekil 5).



**Şekil 5:** Hepatit delta viriyonu

HDV genomu, bitki viroidleri ve virüsoidleri ile bazı yapısal analogiler taşıyan küçük bir RNA molekülüdür (1676 ila 1683 nükleotid). HDV RNA, dairenin çubuk benzeri bir yapı olarak çökmesine neden olan yüksek derece kendini tamamlayıcılık ve G+C içeriği olan tek iplikçikli daireden oluşur. HDV ile ilişkili tek antijen olan hepatit D antijeni (HDAg) virionun yapısal bir bileşenidir. RNA zinciri üzerinde bulunan açık okuma çerçevesi tarafından kodlanan bir proteinden oluşur [72]. HDV'nin lipoprotein zarfı, HBV tarafından sağlanır ve hepatit B viriyonunda bulunan aynı proteinlerden ( büyük, orta ve küçük S) oluşur [73].

HDV, hepatositlerde çok yüksek seviyelerde çoğalır. Hepatit B virüsünün reseptörü olan sodyum taurocholot cotransporting polypeptide (NTCP), aynı zamanda HDV reseptörü olarak tanımlanmıştır [74]. HDV replikasyon döngüsündeki adımlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- İlk olarak hepatosit içinde; HDV RNA, tamamlayıcı RNA'sına ( antijenomik HDV RNA) kopyalandığı çekirdeğin içinde bulunur. İki antijenomik HDV-RNA mevcuttur: HDAg'ye çevrilen Messenger RNA (0,8 kb) ve transkripsiyonu tekrar HDV genomuna yönlendiren kalıp RNA (1,7 kb). Konak RNA polimeraz II, HDAg'nin 0,8kb mRNA'nın transkripsiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Ek olarak tam uzunluktaki genomik ve antijenomik RNA'ların transkripsiyonu selüler RNA polimeraz II ile gerçekleşir [75], [76].

- HDV-RNA replikasyonu, HDAg'nin HDV RNA'ya doğrudan bağlanması yoluyla küçük HDAg tarafından aktive edilir.
- Büyük HDAg, HDV replikasyonunu baskılar. Ek olarak, Hepatit D virionun paketlenmesini, C-terminal ucundaki ekstra 19 amino asit ile yardımcı HBV'nin küçük S proteini (HBsAg) arasındaki etkileşime yönlendirir [77].
- Hepatit D virion düzeneğinin tamamlanması ve bırakılması, aynı zamanda zarfı sağlayan HBV varlığına bağlıdır.

### 2.2.3 HDV kaynaklı hepatitin patogenezi

HDV'nin karaciğerde hasara neden olma mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte, hepatit D ile ilişkili karaciğer hastalığının patogenezi, üç ana faktörün etkileşimine bağlı görünmektedir:

- Genotip ve spesifik hepatit D Ag türlerinin ekspresyonu gibi HDV ilişkili faktörler
- Immun cevap gibi konak ilişkili faktörler
- HBV genotip ve HBV replikasyon seviyesi gibi yardımcı virüs ilişkili faktörler

HDV'nin akut enfeksiyon sırasında doğrudan sitopatik hasara yol açtığı, kronik enfeksiyonda ise immun aracılı hasarın baskın olduğu düşünülmektedir [72].

### 2.2.4 HDV enfeksiyonu doğal seyri

HDV enfeksiyonunun doğal seyri, asemptomatik taşıyıcılıktan akut karaciğer yetmezliğine kadar çeşitli klinik durumları kapsar.

299 hastanın 28 yıla kadar takip edildiği bir çalışmada, persistan HDV replikasyonunun, sırasıyla siroz ve HSK'nin yıllık gelişim oranlarıyla %4 ve 2,8 oranında ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ana ölüm nedeni karaciğer yetmezliği ve mortalitenin tek bağımsız belirleyicisinin HDV replikasyonu olduğu saptandı [78].

Diğer çalışmalar, klinik sonuçların farklı HDV genotipleriyle ilişkili olabileceğini göstermiştir [79]. HDV genotipleri ve daha ilginç olarak, hepatit D'nin spesifik klinik özellikleri, farklı coğrafi bölgelerde kümelenmiş görünmektedir.

Bununla birlikte süperenfeksiyon ve özellikle çoklu maruziyet riski yüksek olan hastalarda farklı genotiplerle karışık enfeksiyon ortaya çıkabilir [80].

**Genotip 1:** Baskın genotipin genotip 1 olduğu Batı dünyasında; akut hepatit D, akut hepatit B ile karşılaştırıldığında artmış akut karaciğer yetmezliği riskine sahiptir. Kronik HDV enfeksiyonu ortaya çıktığında, genellikle HBV'ye bağlı önceden varolan karaciğer hastalığını kötüleştirir ve siroza doğru ilerleme hızlı olabilir. HDV ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı rahat bir seyir de izleyebilir ve bazı coğrafi bölgelerde asemptomatik HDV taşıyıcıları bulunmuştur [81], [82].

HDV enfeksiyonunun HBsAg pozitif sirozlu hastalarda hepatosellüler karsinom gelişimini hızlandırıp hızlandırmadığı tartışmalıdır. Bununla birlikte, % 20'si anti-HDV pozitif olan, HBV 'ye sekonder kompanse sirozlu 200 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, HDV enfeksiyonunun HSK üç kat ve mortalite riskini iki kat arttırdığı bulundu. Başlangıçta klinik ve serolojik farklılıklar değerlendirilerek düzeltildiğinde HSK gelişimi için tahmini 5 yıllık risk sırasıyla anti-HDV-pozitif / HBeAg-negatif, anti-HDV-negatif / HBeAg-negatif ve anti-HDV-negatif / HBeAg-pozitif hastalar sırasıyla yüzde 13, 4 ve 2 ve hepatic dekompansementasyon için sırasıyla yüzde 18, 8 ve 14 idi [83].

**Genotip 2:** Baskın olan genotipin genotip 2 olduğu Uzak Doğu'da, akut karaciğer yetmezliği ve hızlı ilerleyen karaciğer hastalığı riski genotip 1'e göre düşüktür.

**Genotip 3:** Kolombiya'daki Sierra Nevada de Santa Marta, Venezuela'daki Yukpa Yerlileri, Brezilya'nın bazı uzak bölgeleri ve Peru'ya ait amazon havzasında yüksek akut karaciğer yetmezliği insidansı olan akut hepatit D salgınları bildirilmiştir. Kolombiya ve Peru'dan HDV izolatları, farklı bir viral genotip, genotip 3 olarak adlandırılan ayrı bir viral genotipe ait olduğundan, bu salgınların seyri ile ilgili viral faktörlerin etkili olduğu öne sürülmüştür.

En az beş farklı ek HDV genotipi tanımlanmıştır. Bu yeni genotipler, hastalık özellikleri bakımından genotip 1 ile 3 ile karşılaştırıldığında henüz daha az karakterize edilmiştir.

### 2.2.5 HDV enfeksiyonu

HDV enfeksiyonunun HBV'ye bağımlılığı nedeniyle her zaman HBV ile birlikte ortaya çıkar. Klinik ve laboratuvar bulguları enfeksiyon tipine göre değişir (Tablo 2).

**Koenfeksiyon:** HBV'ye duyarlı bireyde ( anti-HBs negatif), HBV ve HDV'nin koenfeksiyonu akut hepatit B+D ile sonuçlanır. Bu durum klinik akut hepatit B'den klinik olarak ayırt edilemez, genellikle geçicidir ve kendi kendine sınırlanır.

Kronik enfeksiyona ilerleme oranı, klasik akut hepatit B'de gözlenenenden farklı değildir çünkü HDV enfeksiyonunun sebat etmesi HBV enfeksiyonuna bağlıdır [82].

**Süperenfeksiyon:** Kronik bir HBsAg taşıyıcısının HDV süperenfeksiyonu, önceden tanınmayan bir HBV taşıyıcısında ciddi akut hepatit veya tanılı kronik Hepatit B'nin alevlenmesi olarak ortaya çıkabilir. Neredeyse tüm hastalarda kronik HDV enfeksiyonuna progresyon görülür ancak HBV replikasyonu genellikle HDV tarafından baskılanır [84].

**Tablo 2:** Hepatit D virüs enfeksiyonu teşhisi

Teşhis markerları	Akut HBV/HDV koinfeksiyonu	Akut HDV süperenfeksiyonu	Kronik HDV enfeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBc, IgM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDAg	Erken ve kısa ömürlü, sıklıkla kaybolur	Erken ve geçici, çoğunlukla kaybolur	Tespit edilemez
Serum HDV-RNA	Erken, geçici ancak HDAg'den daha uzun süre	Erken ve kalıcı	Genellikle pozitif
Anti-HDV, total	Geç, düşük titre	Hızla artan titrelerde	Yüksek titrelerde
Anti-HDV, IgM	Geçici	Hızla artan ve kalıcı titrelerde	Değişken titrelerde, genellikle yüksek



### 2.2.6 HDV ve HSK ilişkisi

Hepatosellüler karsinom (HSK), erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Persistan HDV replikasyonu ve hepatik inflamasyonu; siroz ve HSK oluşumu ile sonuçlanır. Hem HBV hem de HDV'nin aktif replikasyonu erken siroz ve HSK'ye yol açan daha progresif bir hastalık paterni ile ilişkili olabilir. Wu ve arkadaşları, HDV süperenfeksiyonunun üç fazını tarif etmişlerdir: akut faz, aktif HDV replikasyonu ve HBV'nin baskılanması ile yüksek alanin transaminaz (ALT) seviyeleri; kronik faz, HDV'nin azalması ve HBV'nin orta seviyede ALT düzeylerinde yeniden etkinleştirilmesi; ve geç faz, virüsün replikasyonu veya remisyonu sonrasında siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimi. Bu nedenle; HBV replikasyonunun HDV tarafından inhibe edilmesine rağmen HDV patojenitesinin sürdürülmesinde önemli rol oynadığı görülmektedir [85].

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), enfeksiyöz ajanları insanlarda karsinogenlik kanıtlarına göre 4 gruba ayırmıştır: grup 1 (kanserojenik kanıtı yüksek), grup 2A (kanserojenik etki olasılığı mevcut), grup 2B (düşük kanserojenik etkiler) ve grup 3 (kanserojenik etki için yeterli kanıtı mevcut değil).HBV ve HCV'nin her ikisi de IARC grup 1'de iken, HSK'ye HDV'nin katkısı hakkında yeterli veri olmadığından HDV birkaç yıl önce grup 3'e alınmıştır [86].

Hepatik dekompanseasyon; HDV enfeksiyonu sürecinde karaciğer kanseri gelişmesinden ziyade gelişen ilk klinik duraktır. Bir klinik çalışma, HDV enfeksiyonunda görülen HSK'nin, siroza yol açan ciddi nekroinflamasyonun ikincil bir etkisi olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada HBV monoenfeksiyonunda normal veya artmış karaciğer boyutları görülmesine rağmen HDV'ye sekonder HSK de karaciğer boyutunda azalma olduğu saptandı. HDV hastalarında daha düşük trombosit sayısı ve ciddi portal hipertansiyonun indirekt göstergesi olan endoskopide daha geniş varisler görüldü [87].

HDV enfeksiyonu sırasında meydana gelen birkaç olay (HDV'ye bağlı ciddi nekroinflamasyona yol açan oksidatif stres, tümör supresör genlerin DNA metiltransferazlar ile anormal susturulması, clusterin promotörünün histon H3 asetilasyonunun artması, STAT3 ve siklofilin inhibisyonu ) 'a rağmen, HDV'nin HSK oluşturma mekanizması henüz açıklanamamıştır [86].

1995 yılında HBV hastalarında yapılan EUROHEP çalışmasında anti HDV belirteçlerinin prognozda anlamlılığı gösterilemedi. Bununla birlikte, aynı grup tarafından 200 HDV'li hastada yapılan ortanca 6.6 yıl izlenen daha sonraki çalışmada, HSK için tahmin edilen beş yıllık riskin, anti-HDV pozitif hastalarda %13 ve anti-HDV negatif/HBsAg pozitif sirotik hastalarda %2-4 olduğu gösterildi. HDV enfeksiyonu, HBV'ye bağlı sirotik hastalarda HSK riskini 3 kat ve mortaliteyi 2 kat artırmaktadır [88],[89].

Türkiye'de yapılan iki çalışmada, HBsAg pozitif HSK'de % 18.8 ila % 23.0'ünde anti-delta antikor pozitif olduğu gösterilmiştir [90][91].

158 kronik HDV'li hastanın dahil edildiği İspanya'da yapılan bir çalışmada 158 ay median süre ile takip edildi. %18'inde hepatik dekompanzasyon, %3'ünde HSK gelişti [92].

Romeo ve arkadaşları, ortalama 233 ay boyunca 299 hastada HDV enfeksiyonunun seyrini izlemişlerdir; 46 hastada HSK'yi gelişimi saptandı. Persistan HDV replikasyonunun, yıllık %4 ve %2,8 oranında siroz ve HSK'ye neden olduğu ve karaciğer ilişkili mortalitenin belirleyicisi olduğu saptanmıştır [78].

2012 yılında yapılan bir çalışmada hepatit D hastaları için standardize insidans oranı hesaplanmıştır. HBV ve HDV hastalarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında HSK riski büyük oranda artmıştır (SIR = 137.17, 95%CI: 62.19 to 261.51). Kronik HBV monoenfeksiyonu olan hastalar referans popülasyonu olarak kullanıldığı zaman HDV'li hastalarda HSK riski artmıştır [93].

Siroz olmayan hastalarda yüksek HDV viremi düzeylerinin siroza ve HSK gelişimi ile önemli oranda ilişkili olduğu gösterildi (multivariate analiz: OR = 1.42, 95%CI: 1.04-1.95; P=0.03) [94].

HDV'nin fibrozis ve siroz gelişimini desteklemenin ötesinde ek onkojenik etki ekleyip ekmediği henüz net değildir. Tek başına HDAg ekspresyonu sitopatik ve onkojenik potansiyele sahip görünmemektedir. Öte yandan, yüksek antijen ve viral RNA seviyelerinin G1 fazında hücre döngüsünün durmasına neden olduğu için, bu mekanizmanın, viral replikasyonun yüksek olduğu durumlarda enfeksiyonun akut fazındaki hücre ölümünden sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

### 2.3. Hepatosellüler Karsinoma

Hepatosellüler karsinom (HSK), genellikle kronik karaciğer hastalığı ortamında özellikle siroz ve kronik hepatit B virüsü veya hepatit C virüsü enfeksiyonu olan hastalarda, karaciğerin primer bir tümörüdür.

HSK, yılda ortalama 800.000 ölümlle sonuçlanan ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir [7].HSK'nin, belirli etiyolojik faktörlerle belirlenebilecek coğrafi, cinsiyet ve yaş dağılımları vardır.

#### 2.3.1 Epidemiyoloji

Hepatosellüler kanser dünya çapında yetişkin erkeklerde en sık teşhis edilen beşinci ve yetişkin kadınlarda en sık teşhis edilen dokuzuncu kanserdir[95].HSK, dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. [7] Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), yıllık HSK insidansı 2010'da 100.000'de en az 6 saptandı [96].

HSK olgularının büyük çoğunluğu (%80) Sahra altı Afrika veya Doğu Asya'da (Tayvan, Çin, Hong Kong) bulunmaktadır. Ülkeler arasında HSK olguların büyük çoğunluğu Çin kaynaklıdır [97]. Avrupa'nın büyük kısmı, Avustralya, Kuzey Amerika'da ise yıllık insidansı <3/100000 ile en düşük seviyede bulunmaktadır.

Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Orta Avrupa dahil olmak üzere dünyanın birçok yerinde HSK insidans oranları ve ölüm oranları artmaktadır. HSK insidans oranları 2008'den 2012'ye kadar yılda yüzde 3,1 artmıştır.Diğer tüm yaygın kanserlerde (akciğer, meme ve prostat kanserleri gibi) görülen ölüm oranlarının aksine, erkeklerde HSK'den ölüm oranları yılda yüzde 2,8, kadınlar için ise yıllık yüzde 3,4 oranında artmıştır [7].

HSK'nin dağılımı aynı zamanda ülkedeki ırksal ve etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Dağılımdaki bu aşırı farklılıklar muhtemelen hepatit virüslerine ve çevresel patojenlere maruz kalmadaki bölgesel farklılıklar nedeniyledir [96].

HSK sıklıkla kronik karaciğer veya siroz hastalarında gelişmektedir. Bu nedenle uzun süredir karaciğer hastalığına sahip yaşlı hastalarda görülme sıklığı artmıştır. Yapılan birkaç çalışmada Asya ve Avrupa'da ortalama 50-60 yaş arası

görülürken, sahra altı ülkelerde ortalama tanı yaşı 33'e kadar düştüğü saptanmıştır [98],[99].

### **2.3.2 Risk Faktörleri**

HSK gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar HBV enfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu, herediter hemokromatozis ve herhangi nedenle oluşmuş sirozu içerir [8]. 2012 yılında dünya çapında 770 000 HSK vakasının değerlendirildiği bir çalışmada, etyolojik açıdan vakaların %50'sinden fazlası HBV'ye ve %20'si HCV enfeksiyonuna bağlanmıştır [100].

#### **2.3.2.1 Hepatit B**

Kronik HBV enfeksiyonu ve HSK arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Kronik HBV'li hastalarda siroz olmasa bile HSK gelişebilir. Ancak HSK gelişen HBV'li hastaların yüzde %70 -90'ında siroz mevcuttur. HBV enfeksiyonunun HSK ile ilişkisi nedeniyle, hepatit B'li birçok hastaya HSK taraması önerilmektedir [101].

Sirozun yanı sıra; viral yük, hepatit B e antijeni (HBeAg) varlığı, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) varlığı olmak üzere kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HSK gelişme riski ile ilişkili başka faktörlerle de ilişkilendirilmiştir.

Serum HBV-DNA düzeyi yüksek olan hastalarda HSK riski, düşük olan hastalara (<2000 IU/ml) göre daha yüksektir. Aktif viral replikasyona işaret eden HBeAg pozitifliği de HSK gelişimi ile ilişkilidir.[102] Genel popülasyona kıyasla, HBsAg pozitif, HBeAg negatif ( inaktif taşıyıcılar) olan hastalarda da HSK riski artmıştır[103]. İnterferon ya da nükleos(t)id analogları ile tedavi sonrası göreceli risk yaklaşık %50 – 60 oranında azalmaktadır. Bununla birlikte, tedavi bu riski tamamen ortadan kaldırmamaktadır ve nükleos(t)id direnci gelişen hastalarda yarar görülmemiştir [104].

HBsAg pozitif olan erkeklerde kadınlara göre HSK açısından yüksek risk altında olduğu görülmektedir.

HCV ile koinfeksiyon, HSK riski artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar, HBV ve HCV birlikte enfeksiyonu olan hastaların, sadece biriyle enfekte olmuş hastalara kıyasla, özellikle anti-HCV ve HBeAg pozitif olan hastaların daha yüksek bir HSK oranına sahip olabileceğini göstermektedir [105].

Hepatit D virüsü (HDV) ile birlikte enfeksiyonun HBV'li hastalarda HSK riskini arttırdığı görülmektedir. 200 hastayı içeren, %20 si anti HDV pozitif olan kompanse HBV ilişkili sirozlu retrospektif bir çalışma, HDV enfeksiyonunun HSK'yi 3 kat ve mortalite riskini 2 kat artırdığını saptamıştır. Başlangıçta klinik ve serolojik farklılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde, HSK gelişimi için tahmin edilen 5 yıllık risk; anti-HDV pozitif / HBeAg negatif, anti-HDV negatif / HBeAg negatif ve anti-HDV negatif / HBeAg pozitif hastalar sırasıyla 13,4 ve 2 saptanmıştır [83]. İsveç'ten yapılan bir çalışmada, HBV ve HDV ile koinfekte olan hastalarda, yalnızca HBV ile karşılaştırıldığında HSK riski daha yüksektir [106].

HBV'li hastalarda HSK ile ilişkili diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, uzun süreli alkol tüketimi, sigara kullanımı, yüksek serum ALT seviyeleri, core ve precore mutasyonların varlığı, HCV ile koinfeksiyon ve muhtemelen ailede HSK öyküsü vardır. Ayrıca, Çin'den yapılan bir çalışmada, kan grubu O ile karşılaştırıldığında, kan grubu A veya B olan erkek hastaların HSK için yüksek risk altında olabileceği, AB veya B kan grubu olan kadınların ise düşük risk altında olabileceği saptandı [107].

### **2.3.2.2 Hepatit C**

Kronik HCV enfeksiyonu ile HSK arasında güçlü bir ilişki olduğu saptansa da karsinogenezde rol oynayan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Hepatit C, ABD'deki HSK vakalarının en az üçte birini oluşturmaktadır. Önemli bir klinik gözlem, HCV'li hastalarda HSK'nin neredeyse sadece hepatik fibroz veya siroz evrelerinde ilerleyen hastalarda meydana geldiğidir. Bununla birlikte HCV enfeksiyonuna bağlı HSK nedeniyle rezeksiyon yapılan hastanın %10'unda sadece hafif derecede fibrozis saptanmıştır [108][109].

HSK'nin HCV tarafından indüklenen hızlı hücresel turnover ve kronik inflamatuvar duruma bağlı ortaya çıktığına inanılmaktadır. Bir teori, hepatit C virüsü

ile enfekte olan karaciğerin mikroçevresinde ve sitokinlerinde bir dengesizlik olduğudur; bu artmış inflamasyon ve hücre turnover ile birlikte nihayetinde siroza neden olur. Kötü diferansiye olmuş hepatositler muhtemelen çoğalır ve displastik nodüller ve HSK'ye dönüşür[110]. HCV kaynaklı HSK'nin inflamasyon ve nekroz derecesi ile iyi korele olduğu ve spesifik onkojen aktivasyonundan ziyade inflamasyondan kaynaklandığı görülmektedir. Buna karşılık, hepatit B ile ilişkili HSK inflamasyon ile ilişkili değildir ve spesifik onkogenlerin virüsün indüklediği HSK riskinin artmasına neden olduğu görülmektedir [111].

### **2.3.2.3 Siroz**

Herhangi bir nedenle kronik karaciğer hastalığı veya sirozu bulunan hastalar, HSK gelişme riski artmıştır. Öte yandan, HSK'si olan birçok hasta (yüzde 20 ila 56) daha önce tanı konmamış sirozu mevcuttur [112].

Kompanse sirozların yıllık% 1-8 oranında HSK insidansına sahip olduğu düşünülmektedir (siroz etiyojisine bağlı olarak) ve kronik hepatitlerin yıllık yaklaşık % 1 riskleri vardır.

Hepatit B, hepatit C veya herediter hemokromatozis (HH) olan sirozlu hastaların HSK gelişim riski en yüksektir. Herediter hemokromatozisli hastalar arasında, HSK neredeyse sirozlu hastalarla sınırlıdır

### **2.3.2.4 Çevresel toksinler ve diğer faktörler**

HSK'nin patogenezinde aflatoksin ve kirli içme suyunun katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte dünyadaki HSK hastalık yüküne katkısı HBV gibi diğer risk faktörleriyle karşılaştırıldığında minimumdur. Muhtemelen önemli bağımsız etyolojik faktörler değildir fakat diğer risk faktörleri varlığında HSK gelişimine katkıda bulunabilirler.

Sigara kullanımının HSK için risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilse de bu konuda tartışmalar mevcuttur. Alkol alımı birçok raporda HSK ile ilişkilendirilmiştir. Etanol ve HSK arasındaki ilişki, doğrudan toksik etkisi veya

dolaylı olarak siroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olmasıyla açıklanmaktadır [113].

Epidemiyolojik çalışmalar diabetes mellitus ve HSK arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. Toplam 49 vaka kontrolü ve kohort çalışmasını içeren sistematik bir derlemede, riskin yaklaşık 2,2 kat arttığı gösterilmiştir [114]. Bir çalışmada metabolik sendromun varlığının (üç faktörün varlığı ile tanımlanmıştır: yüksek bel çevresi / santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş açlık glikozu) HSK için risk faktörü olduğu belirtilmiştir [115]. Antidiyabetik ilaç kullanımının HSK riskini değiştirip değiştirmediği, tip 2 diabetes mellituslu 334.307 hasta ile yapılan 10 çalışmanın meta-analizinde değerlendirilmiştir. Analiz, metformin kullanımıyla HSK'de riskinde azalma olduğunu bulmuştur [116].

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) , HSK'li hastalarda giderek daha sık görülen predispozan faktör olduğu görülmektedir. Kesin patogenezi henüz belirlenememiş olsa da NAYKH'nın siroz yoluyla HSK'ye neden olması muhtemeldir ve bir çalışmada sirozu olmayan NAYK hastalarında HSK'nin görülebileceği gösterilmiştir [117].

Alfa-1 antitripsin eksikliği, sirozu olmayan hastalarda dahi ortaya çıkabilecek yüksek HSK riski ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmalar, akut intermittan porfirisi (AİP) olan hastalarda, siroz belirtisi olmayanlar da dahil olmak üzere, HSK riskinde artış olabileceğini göstermektedir [118].

Safra taşı ve kolesistektomi öyküsü olan kişilerde karaciğer kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir [119].

### **2.3.3 Koruyucu faktörler**

HBV enfeksiyonuna karşı aşılama, aktif enfeksiyonu önleyebilir ve HBV ile ilişkili HSK'ye karşı koruyabilir. Hem HBV hem de HCV enfeksiyonu için antiviral tedavi, HSK riskini azaltır (ancak ortadan kaldırmaz) [104].

Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAID'ler) kullanımının çeşitli maligniteler açısından risk azalması gösterilmiştir, kanıtlar kolorektal neoplazi için en sağlamdır [120], [121].

### 2.3.4 Klinik bulgular

HSK'li hastalarda asemptomatikten varis kanaması gibi hayati tehlike arz eden durumla karşılaşmaya kadar bir giden dizi klinik sunum vardır. HSK gelişen birçok hastanın; özellikle düzenli takip altında bulunan ve erken dönemde HSK saptanmış olanlarda tümör ile ilgili spesifik semptomları yoktur. Bazı hastalar altta yatan sirozla ilgili semptomlarla gelebilir. Daha önceden kompanse sirozlu hastalar, HSK'nin hepatik veya portal damarlara yayılması nedeniyle dekompanse (örn: varis kanaması veya assit) özellikleri geliştirebilirler. Bilinen kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olmayan hastalar; ilk olarak sarılık veya abdominal ağrı gibi semptomlar sonrası değerlendirmede görüntüleme ve biyopsi sonrası doğrulanan HSK tanısı alabilir.

İlerlemiş lezyonu olan hastalar hafif-orta derecede üst karın ağrısı, kilo kaybı, erken doyma veya üst karında gözle görülebilir bir kitle ile ortaya çıkabilir

HSK'li hastalar genellikle kötü prognozla ilişkili olan paraneoplastik sendrom geliştirebilirler.

**Hipoglisemi:** Genellikle ilerlemiş HSK'de ortaya çıkan hipogliseminin, tümörün yüksek metabolik ihtiyaçlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipoglisemi tipik olarak hafiftir ve semptom üretmez, bununla birlikte plazma glukozunda daha ciddi düşüşler meydana gelebilir [122].

**Eritrositoz:** HSK'deki eritrositoz muhtemelen tümör tarafından eritropoetin (EPO) salgılanmasından kaynaklanmaktadır [123].

**Hiperkalsemi:** Hiperkalsemi osteolitik metastazlarla ilişkili mevcut olabileceği de kemik metastazı yokluğunda parathormon ilişkili peptid salgılanmasına bağlı da görülebilir [124].

**Diyaire:** HSK'li hastalar seyrek olarak inatçı ishal ve ilişkili elektrolit bozuklukları(örn; hiponatremi, hipokalemi, metabolik alkalozis) ile ortaya çıkabilir.



Alta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamasa da barsak sekresyonunu artıran peptidlerin (örn; vazoaaktif intestinal peptid, gastrin ) sekresyonu ile ilgili olabilir [125].

**Dermatolojik bulgular:** Her ne kadar HSK'li hastalarda cilt değişiklikleri nadir olsa da, birkaç deri bulgusu tanımlanmıştır. Bunlar; dermatomiyozit, pemfigus foliaceus, Leser-Trelat bulgusu, pitriyazis rotunda'yı içerir [126].

Ayrıca HSK'ye bağlı; tümör rüptürüne bağlı intraperitoneal kanama, biliyer ağaca invazyona ya da basıya bağlı obstruktif sarılık, ateş ve piyojenik karaciğer absesi gelişebilir.

### **2.3.5 Serum Belirteçleri**

#### **2.3.5.1. Alfa feto protein**

HSK için en yaygın kullanılan belirteç serum alfa-fetoprotein (AFP) konsantrasyonudur. AFP normalde gebelik sırasında fetal karaciğer ve yolk sac tarafından üretilen bir glikoproteindir ve serum konsantrasyonu HSK'li hastalarda yükselebilir.

Serum AFP seviyeleri, erken HSK'ye kıyasla ileri seviye HSK için tipik olarak daha yüksektir ancak genel olarak seviyeler, tümör boyutu veya vasküler invazyon gibi HSK'nin klinik özellikleri ile iyi korelasyon göstermez. Tüm tümörler AFP salgılamaz ve serum konsantrasyonları küçük HSK'nin %40 'ına kadar normaldir. 1800'den fazla kronik karaciğer hastalığı olan hastayı içeren iki çalışmada ve AFP cut-off seviyesi 10 ila 20 ng / mL olarak belirlendiğinde HSK'nin tespiti için AFP'nin yaklaşık yüzde 60'luk bir duyarlılığa ve yaklaşık yüzde 80 özgüllüğe sahipti [127], [128]. AFP'nin yüksek seviyeleri daha özgül olmasına rağmen hassasiyeti düşüktür. Örnek olarak; yüksek riskli hastalarda serum seviyelerinin >400 ng/ml (çoğu laboratuvarında normal değer 10-20 ng/ml alınır) olarak değerlendirildiğinde >%95 spesifite ile HSK tanısı konulmaktadır [129].

Yüksek serum AFP, akut veya kronik viral hepatit gibi kronik karaciğer hastalığı olan fakat HSK olmayan hastalarda ve gebelerde görülebilir.

Hem duyarlılık hem de özgüllük ile ilgili problemler göz önüne alındığında, serum AFP, HSK için bir tanı testi olarak bazı kılavuzlardan çıkarılmıştır. Bununla birlikte; AFP testi, HSK'den şüphelenilen hastaların yönetiminde diğer test sonuçlarıyla birlikte fayda sağlayabilir. Yüksek AFP seviyesi, şüpheli fakat tanısal olmayan görüntüleme bulguları ile biyopsi yokluğunda pozitif bir öngörü değerine sahiptir [130].

### **2.3.5.2 MicroRNA**

Plazma microRNA ekspresyonu, HSK'nin olası bir belirteci olarak çalışılmıştır. Bir çalışmada sağlıklı, kronik HBV enfeksiyonu, sirozu veya HBV ile ilişkili HSK'si olan 934 birey incelendi. MikroRNA paneli, HSK aşamasına bakılmaksızın HSK'li hastaları %82 sensitivite ve %84 spesifite ile tanı koymuştur [131].

### **2.3.6 Tanısal yaklaşım**

#### **2.3.6.1 HSK riski yüksek olan hastalar (AASLD Kılavuzu) [132]**

HSK gelişme riski yüksek olan hastalarda, karaciğer lezyonu değerlendirilmesi için uyarlanmış dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile tanı konabilir. Lezyonun spesifik görüntüleme özellikleri göstermesi durumunda, biyopsi gereksinimi olmadan HSK tanısı radyografik olarak konulabilir.

HSK açısından yüksek riskli hastalarda erken ve potansiyel olarak iyileştirilebilir bir aşamada tümörü tespit etmek için takip genellikle AFP ile veya AFP olmadan ultrason ile takip edilir.

Çapı  $<1$  cm olan lezyonlar daha ileri görüntüleme veya biyopsi ile kesin olarak teşhis edilemeyecek kadar küçüktür. Bir ila iki yıl boyunca kısa aralıklarla (örn. Her üç ila altı ayda bir) izlenmelidirler. Lezyon kaybolur veya 1 cm kalırsa, hasta altı aylık aralıklarla rutin takibe geri dönebilir. Lezyon 1 cm'den fazla büyürse veya yeni bir  $\geq 1$  cm lezyon gelişirse veya AFP seviyesi yükseliyorsa, karaciğer

lezyonunun karakterizasyonu için uyarlanmış karaciğerin dinamik kontrastlı BT veya MRG kullanılır.

Çapı >1cm olan lezyonlarda, daha önceki görüntülemelerde hemanjiyom olduğu kanıtlanmayan solid lezyonlarda dinamik kontrastlı BT veya MRG kullanılır. Lezyon HSK için tipik görüntüleme kriterlerine sahipse, histolojik onay için biyopsi gerekmez. Eğer teşhis malignite için şüpheliyse ya da sonuçlar hastanın tedavisinin yönetimini etkileyecekse lezyondan biyopsi alınabilir.

### **2.3.6.2 Kronik, nonviral karaciğer hastalığı olan ve sirozu olmayan hastalar**

Kronik, nonsirotik, nonviral karaciğer hastalığı olan ve herhangi bir boyutta karaciğer lezyonu olan hastalarda kontrastlı BT veya MRG ve AFP ile değerlendirilir.

Özellikle lezyonun rezektable olduğu durumlarda görüntüleme bulguları HSK ile uyumluysa ve AFP>400 ng / mL ise biyopsi gerekli olmayabilir,

İleri görüntüleme yöntemlerinden sonra tanı belirsiz ve lezyon  $\geq 1$  cm ise, sonuçların hastanın yönetimini etkilemesi durumunda biyopsi alınabilir. Lezyonun boyutu <1 cm ise biyopsi verimi düşük olduğu için lezyonlar üç ila altı ay içerisinde tekrar tekrar görüntüleme ile takip edilir. Lezyonun boyutunda veya görünümünde bir değişiklik olmaması koşuluyla, en az 24 ay boyunca, üç ila altı aylık aralıklarla gelişmiş görüntüleme işlemine devam edilir. İzlem sırasında lezyon 1 cm'den fazla büyürse, görüntüleme noninvaziv olarak kesin tanı konabilir; aksi takdirde sonuçlar hastanın yönetimini etkileyecek ise biyopsi düşünülebilir.

### **2.3.6.3 Kronik karaciğer hastalığı olmayan hastalar**

Sirotik olmayan karaciğerler sirotik karaciğerler ile karşılaştırıldığında ekstrahepatik bir maligniteden daha sıklıkla etkilenmektedirler [133]. Bilinen karaciğer hastalığı bulunmayan hastalarda saptanan lezyonlar için tanısız yaklaşım, daha önceden tanı konamamış karaciğer hastalığı için serolojik değerlendirme, tümör belirteçleri (AFP, CA19-9, CEA) ve görüntülemeyi (kontrastlı BT veya MR) içerir. Görüntüleme yöntemleri yapıldıktan sonra tanının belirsiz kalması durumunda, hastanın yönetimini etkilemesi durumunda biyopsi düşünülebilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2002 ile 2019 yılları arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde HBV'ye sekonder siroz tanısı ile en az 6 ay takipli 353 hastanın takip dosyaları incelenerek elde edilen veriler ile retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce üniversitemizin girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kuruluna başvurarak etik kurul onayı alınmıştır.

Siroz tanısı laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konuldu. Laboratuvar bulgularında APRI skoru 2 ve FIB-4 skoru 3,25 üstünde olanlar veya karaciğer biyopsisinde fibrozis skoru ISHAK 5-6 olanlar siroz olarak kabul edildi. APRI skoru (AST to platelet ratio index) AST ve trombosit ile hesaplanmaktadır; karaciğer biyopsisine alternatif olarak DSÖ tarafından yakın zamanda onaylanmıştır.  $APRI = \left( \frac{AST}{AST \text{ üst sınırı}} / \text{trombosit} \right) \times 100$  olarak hesaplandı (sensitivite: %30, spesifite: %87). FIB-4; yaş, AST, ALT, trombosit kullanılarak hepatit B hastalarında karaciğer fibrozunu saptamak için yüksek tanısal değere sahip testtir.  $FIB-4 = \text{Yaş} \times \text{AST} / \text{Trombosit} \times \sqrt{\text{ALT}}$  olarak hesaplandı (sensitivite:%22, spesifite: %97) [134]. Radyolojik olarak; nodüler karaciğer varlığı, splenomegali ve assit varlığı kronik karaciğer hastalığı bulguları olarak alındı.

Siroz olmayan hastalar, siroz tanısı sırasında HSK olan hastalar, 6 aydan kısa süreli takip edilen hastalar, başvuru sırasında HCV, HIV koenfeksiyonu olan hastalar, başka bir merkezde tanı konulup takibe hastanemizde devam eden hastalar, verileri yetersiz olan hastalar, koenfeksiyonu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Kontrol grubu, vaka grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı dikkate alınarak grup eşleştirmesi eğilim skoru ile yapıldı. Eğilim skoru yapılırken, eğilim skorları ile tanımlanan aralıklar da mümkün olan en yakın optimal (Mahalanobismetrik) eşleştirme yöntemi seçilerek lojistik regresyon analizi tahmin düzelmesi seçeneği kullanıldı. Eğilim değişkenleri arasında 0,10'dan büyük bir fark dengesizlik olarak kabul edilerek hesaplanan eğilim skorları ile eğilim skoruna rastgele tabakalı örneklem uygulandı. Eğilim skoruna bağlı beş tabaka, değişkenlerin her birindeki biasın %90'nını ortadan kaldırmaktadır.

Çalışma verileri istatistiksel analizi IBM SPSS 24 istatistik programı ve PS eşleştirme eklentisi ile yapıldı. Araştırmadaki değişkenler normal dağılıma uymadığı için çalışmamızda nonparametrik testler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olmadığı histogram grafikleri, olasılık grafikleri ve çarpıklık, basıklık durumları ile Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri analizleri ile saptandı.

İstatistiksel yöntem olarak tanımlayıcı istatistikler değerlendirildi, sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Dağılımların değerlendirilmesi ve gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesi için normal dağılıma uyanlar için Student-t ve normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis H kategorik veriler için Ki-kare analizi kullanıldı. Değişkenlerin etkisinin değerlendirilmesi için Cox Regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) ilgili testlerle birlikte gösterildi ( $p < 0,05$  olduğunda anlamlı,  $p > 0,05$  olduğunda anlamsız kabul edildi).

#### 4. BULGULAR

2002 ile 2019 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde kronik hepatit B tanısı alan ve tedavi alan 353 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen 353 hastanın hepsinin HBV'ye sekonder sirozla takip edilen hastalar olduğu ve bütün hastalara antiviral tedavi verildiği görüldü. Bu hastaların cinsiyetlerine bakıldığında 107'si (%30,3) kadın, 246'sı (%69,7) erkektir. Hastaların ilk başvuru yaş ortalamaları incelendiğinde ise  $53,05 \pm 13,71$  (minimum 16, maksimum 91) yıl olarak saptandı. Hastaların ilk başvuru sonrasında takip süreleri  $4,60 \pm 3,60$  (minimum 0,4, maksimum 17,40) yıl olarak saptandı. Hastaların anti HDV test sonuçlarına bakıldığında 49'unun (%13,9) pozitif, 304'ünün (%86,1) negatif olduğu belirlendi. Hastaların hepatosellüler karsinom (HSK) durumlarına bakıldığında 43'ünün (%12,2) takip süresince HSK tanısı aldığı görüldü (Tablo 3).

**Tablo 3:** Hastaların genel özellikleri

Hasta sayısı n:353	
Cinsiyet (E/K)	246/107
Yaş	53±13,71
Takip süresi (yıl)	4,60±3,60
Anti HDV +	49 (%13,9)
HDV + olanlarda cinsiyet (E/K)	29/20
HDV - olanlarda cinsiyet (E/K)	217/87
HSK	43 (%12,2)
HSK tanısı alanlarda cinsiyet (E/K)	37/6
HSK tanısı almayanlarda cinsiyet (E/K)	209/101

HDV pozitif olan hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 29'unun (%59,2) erkek, 20'sinin (%40,8) kadın olduğu belirlendi. HDV negatif olan

hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 217'sinin (%71,4) erkek, 87'sinin (%28,6) kadın olduğu belirlendi. HDV pozitif olan hastaların yaş ortalamasına bakıldığında 49, HDV negatif hastaların yaş ortalamasına bakıldığında 54 bulundu.

Yaş ve cinsiyet değişkeni ile benzer gruplar elde etmek için eğilim skoru kullanıldı. Eğilim skorlarını tahmin etmek için lojistik regresyon (yaş ve cinsiyet) uygulanmış ve optimal eşleştirme ile eğilim skorları belirlendi. Hastaların yaşa göre eğilim skoru lojistik regresyon düzeltilmesi ile 0,01105 ile 0,374126 arasında eğilim skoru aldı. Eğilim skorları oluşturulduktan sonra, grupların eğilim skoru değerlerine göre eşit örneklem sayısına sahip tabaka sınırları belirlendi ve rasgele tabakalı örneklem yöntemi ile 185 kişilik çalışma grubu elde edildi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Eğilim skorları tabaka sınırları dağılımı

<b>Tabakalar</b>	<b>Sınırlar</b>	<b>HDV +</b>	<b>HDV -</b>
<b>1</b>	0,011050-0,036211	9	28
<b>2</b>	0,036211-0,055826	11	26
<b>3</b>	0,055826-0,109682	10	27
<b>4</b>	0,109682-0,156652	8	29
<b>5</b>	0,156652-0,374126	11	26

Eğilim skoru (yaş ile oluşturulan) ve tabakalı rastgele örnekleme metodu ile seçilen grubun cinsiyetlerine bakıldığında 56'sı (%30,8) kadın, 126'sı (%69,2) erkektir. Örnekleme sonrasında oluşan grubun detaylı karşılaştırılması Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5:** Örnekleme öncesi ve sonrası yaş ve cinsiyet dağılımı

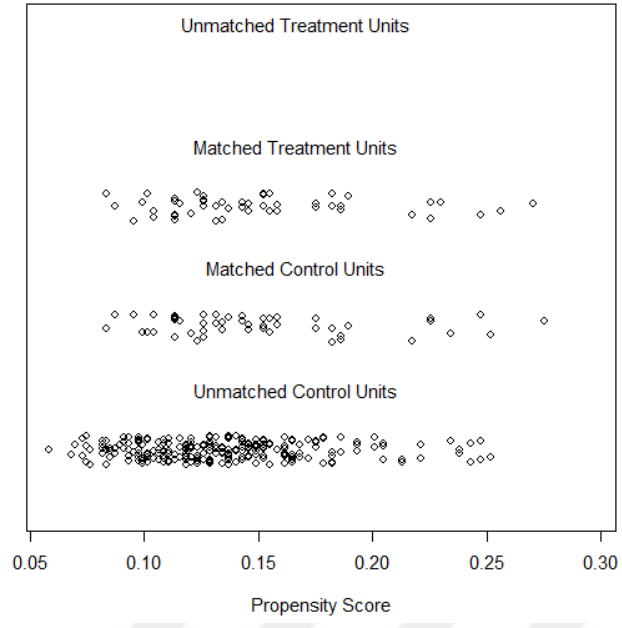
	Örnekleme öncesi		Örnekleme sonrası		
	HDV - n (%)	HDV+ n (%)	HDV - n (%)	HDV+ n (%)	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	87 (28,6)	20 (40,8)	57 (41,9)	20 (40,8)
	<b>Erkek</b>	217 (71,4)	29 (59,2)	79 (58,1)	29 (59,2)
<b>Yaş ortalaması</b>	54	49	49	49	

Örnekleme sonrası oluşturulan grupta HDV pozitif ve negatif hastaların diğer değişkenler arası farklarına bakıldığında Log HBV-DNA hariç anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

**Tablo 6:** Anti delta pozitif ve negatif hasta gruplarının özellikleri

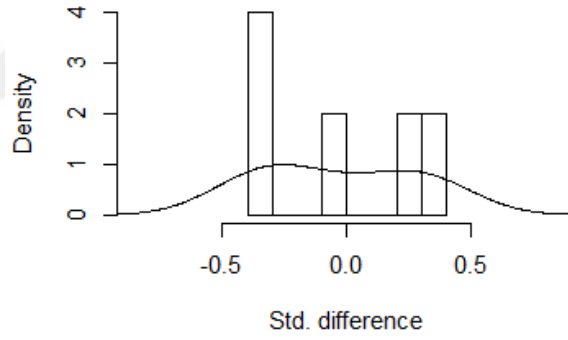
	Anti Delta Pozitif (n=49)	Anti Delta Negatif (n=136)	p
Yaş (yıl)	49,0±14,0	49,5±14,5	0,814
Cinsiyet (K/E)	20/29	57/79	0,894
Log DNA (IU/ml)	3,79±1,28	6,00±1,91	<b>&lt;0,0001</b>
HBeAg (-/+)	45/4	117/19	0,421
AST (U/L)	66,8±58,6	97,3±244,8	0,705
ALT(U/L)	83,46±89,96	120,01±125,79	0,321
ALP(U/L)	104±44	123±63	0,108
GGT(U/L)	94,2±94,9	74,6±69,9	0,193
T.Bilirubin (mg/dL)	1,42±1,0	1,53±2,2	0,767
Albumin (g/L)	3,80±0,61	3,78±0,71	0,887
INR	1,18±0,2	1,13±0,3	0,279
AFP (ng/mL)	6,6±9,4	12,8±21,6	0,093
PLT (10 <sup>9</sup> /L)	125,5±63,8	158,8±47,5	0,063



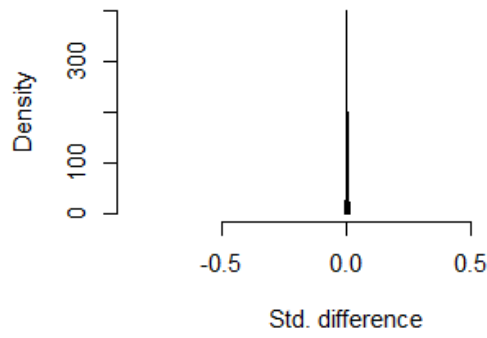


Şekil 6: Propensity skor dağılımı

**Standardized differences before matching**



**Standardized differences after matching**



Şekil 7: Eşleştirme öncesi ve sonrası standardize farklılıklar

Hastanın HSK olmasını ve süresini istatistiksel olarak anlamlı biçimde etkileyen değişkenlerin; cinsiyet, yaş ve HDV durumu olduğu belirlendi. Bu değişkenlerin “p” değerleri sırasıyla 0.028, 0.002 ve 0.004’dür. Her üç değişkenin expβ risk oranı 1’in üzerindedir ve anlamlılık durumunu destekler durumdadır. Risk oranı için belirlenen % 95 güven aralıkları incelendiğinde, cinsiyet için (1,168-14,496), yaş için (1,022-1,105) ve anti delta için (1,605 – 12,172) bulundu. “p” değerleri, expβ risk oranı ve % 95 güven düzeyine göre belirlenen güven aralıklarının uyum içinde ve destekler niteliktedir (Tablo 7).

Yapılan univariere cox regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Cinsiyet referans değeri olan kadın cinsiyete göre erkek kıyaslandığında, erkek cinsiyete sahip olmanın HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak OR:4,114 oranında arttığı görüldü (p=0.028). Yaş değişkeni incelendiğinde yaş arttıkça HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak (OR:1,066) oranında arttığı görüldü (p=0,002). HDV durumu incelendiğinde HDV referans değeri olan negatif HDV durumuna göre pozitif HDV durumu kıyaslandığında HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak OR:4,420 oranında arttığı görüldü (p=0,004) (Tablo 7).

**Tablo 7:** HSK gelişmesini tahmin etmede Cox regresyon univariete analizi

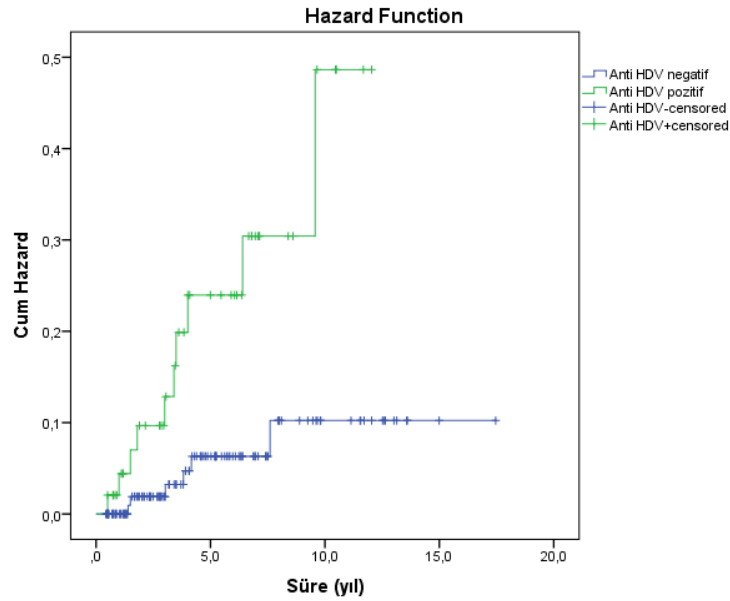
	B	S.H.	Wald	p	Exp(B) (OR)	(B) için %95 Güven Aralıkları Beklenen	
						alt	üst
<b>Cinsiyet(kadın)</b>	1,414	0,643	4,846	<b>0,028</b>	4,114	1,168	14,496
<b>Yaş</b>	0,061	0,020	9,427	<b>0,002</b>	1,063	1,022	1,105
<b>Anti delta</b>	1,486	0,517	8,265	<b>0,004</b>	4,420	1,605	12,172

Yapılan multivariere cox regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve HDV değişkenlerinin HSK oluşumu ve süresinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu

( $X^2=29,079$ ,  $P=<0,0001$ ). Cinsiyet referans değeri olan kadın cinsiyete göre erkek kıyaslandığında, erkek cinsiyete sahip olmanın HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak OR:5,311 oranında arttığı görüldü ( $p<0,0011$ ). Yaş değişkeni incelendiğinde yaş arttıkça HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak OR:1,088 oranında arttığı görüldü ( $p<0,0001$ ). HDV durumu incelendiğinde HDV referans değeri olan negatif HDV durumuna göre pozitif HDV durumu kıyaslandığında HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak OR:6,501 oranında arttığı görüldü ( $p<0,0001$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** HSK gelişmesini tahmin etmede Cox regresyon multivariete analizi

	B	S.H.	Wald	p	Exp(B) (OR)	(B) için %95 Güven Aralıkları Beklenen	
						alt	üst
<b>Cinsiyet (kadın)</b>	1,670	0,653	6,540	<b>0,011</b>	5,311	1,477	19,095
<b>Yaş</b>	0,084	0,024	12,748	<b>&lt;0,0001</b>	1,088	1,039	1,140
<b>Anti delta</b>	1,872	0,532	12,364	<b>&lt;0,0001</b>	6,501	2,290	18,454



**Şekil 8:** HSK gelişme grafiği

## 5. TARTIŞMA

Primer karaciğer kanserlerinin %90'ından fazlasını kapsayan HSK; yılda 700 000 yeni vaka ve 600 000 ölüm sayısı ile önemli bir halk sağlığı problemidir. Yaklaşık 170 milyon kronik HCV taşıyıcısının, 350 milyon kronik HBV taşıyıcısının ve 15-20 milyon HDV taşıyıcısının dünyadaki kronik hepatit yükünü temsil ettiği saptanmıştır [5].

Çalışmamızda 353 HBV'ye sekonder siroz ile takip edilen hasta dahil edildi. HDV pozitif ve negatif hastalar yaş ve cinsiyet değişkeni ile benzer gruplar elde etmek için eğilim skoru kullanıldı. Eğilim skoru ile eşit örneklem sayısına sahip tabaka sınırları belirlendi ve rasgele tabakalı örneklem yöntemi ile 185 kişilik çalışma grubu elde edildi.

HDV enfeksiyonunun HSK riskini arttırmadaki rolüne ilişkin epidemiyolojik çalışmalarda bazı tartışmalar mevcuttur. Eski çalışmalarda HDV koenfekte bireylerde artmış HSK insidansı saptanmamış iken son çalışmalarda tümörün görülme sıklığında artış olduğu belirtilmektedir.

Türkiye'de HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasındadır ve yaklaşık 3 milyon kişinin Hepatit B virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir[135]. Ülkemizde başlıca horizontal bulaş yolunun hakim olduğu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen daha az görüldüğü bildirilmektedir [136]. ECDC'nin Eylül 2014'de hepatit B'ye ilişkin teknik raporunda ülkemizde genel popülasyonda hepatit B prevalansı bölgelere göre %5-10 arasında bildirilmiştir. Siroz hastalarında HBsAg prevalansı %64, hepatosellüler karsinom hastalarında HBsAg prevalansı ise %54 olarak bildirilmiştir. Bu rapora göre Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında genel popülasyonda hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Türkiye'dir [137].

2015'te yapılan N. Tozun ve arkadaşlarının yaptığı, 218 HBsAg pozitif hastanın dahil edildiği TURHEP çalışmasında anti-HDV oranı %2,8 saptanmıştır [138]. 353 hastanın dahil edildiği çalışmamızda 49 hastada anti-HDV pozitifliği saptanmış olup hastaların oranı %13,9'dur.

Persistan HDV replikasyonu ve hepatik inflamasyon; siroz ve HSK oluşumu ile sonuçlanır. Hem HBV hem de HDV'nin aktif replikasyonu erken siroz ve HSK'ye yol açan progresif bir hastalık paterni ile ilişkili olabilir. Wu ve arkadaşları, HDV süperinfeksiyonunun üç fazını tarif etmişlerdir: akut faz, aktif HDV replikasyonu ve HBV'nin baskılanması ile yüksek alanin transaminaz (ALT) seviyeleri; kronik faz, HDV'nin azalması ve HBV'nin orta seviyede ALT düzeylerinde yeniden etkinleştirilmesi; ve geç faz, virüsün replikasyonu veya remisyonu sonrasında siroz ve HSK gelişimi. Bu nedenle; HDV tarafından inhibe edilmesine rağmen HBV replikasyonunun HDV patojenitesinin sürdürülmesinde önemli rol oynadığı görülmektedir [85].

Herhangi bir nedenle oluşan sirozda HSK risk artışı olmakla birlikte kronik HBV'li hastalarda siroz olmasa bile HSK gelişebilir. Sirozun yanı sıra; viral yük, aktif viral replikasyona işaret eden hepatit B e antijeni (HBeAg) varlığı, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) varlığı olmak üzere faktörlerle de ilişkilendirilmiştir. Genel popülasyona kıyasla, HBsAg pozitif, HBeAg negatif ( inaktif taşıyıcılar) olan hastalarda da HSK riski artmıştır. HCV ile koinfeksiyon, HSK riski artışı ile ilişkilendirilmiştir. HBV'li hastalarda HSK ile ilişkili diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, uzun süreli alkol tüketimi, sigara kullanımı, yüksek serum ALT seviyeleri, core ve precore mutasyonların varlığı mevcuttur. İnterferon ya da nükleos(t)id analogları ile tedavi sonrası göreceli risk yaklaşık %50 – 60 oranında azalmaktadır [104],[105].

Serum HBV DNA düzeyi yüksek olan hastalarda HSK riski, düşük olan hastalara (<2000 IU/ml) göre daha yüksektir [139]. Çalışmamızda HBV DNA düzeyi ile HSK gelişimi arasında korelasyon saptanmadı. (p:0,261).

Bütün bölgelerde erkeklerin HSK gelişme oranının kadınlardan daha yüksek saptanmıştır [7]. Cinsiyet dağılımındaki farklılıkların mekanizması tam aydınlatılamamış olsa da hepatit taşıyıcı durumu, çevresel toksinlere maruz kalma durumu, androjenlerin trofik etkisi ve östrojenin IL-6 inhibisyonu ile potansiyel koruyucu etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır [140]. Çalışmamızda cinsiyet referans değeri olan kadın cinsiyete göre erkek kıyaslandığında, erkek cinsiyete sahip olmanın

HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak OR:5,311 oranında arttığı görüldü (p=0.011).

HSK'lerin çoğunluğu kronik karaciğer hastalığı veya sirozu bulunan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, uzun süredir devam eden karaciğer hastalığı olan bireylerde HSK gelişme olasılığı yaşlanmayla beraber artmaktadır. Asya ve Batı Avrupa'da yapılan birçok prospektif çalışmada ortalama yaş 50 – 60 arasında saptanmıştır [141]. Çalışmamızda da yaş değişkeni incelendiğinde yaş arttıkça HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak (OR:1,088) oranında artığı görüldü (p<0,0001).

EUROHEP çalışmasında HBV hastalarında yapılan anti HDV belirteçlerinin prognoz sunumunda anlamlılığı gösterilemedi. Bununla birlikte, aynı grup tarafından 200 HDV'li hastada yapılan ortanca 6.6 yıl izlenen daha sonraki çalışmada, HSK için tahmin edilen beş yıllık riskin, anti-HDV pozitif hastalarda %13 ve anti-HDV negatif/HBsAg pozitif sirotik hastalarda %2-4 olduğu gösterildi. HDV enfeksiyonu, HBV'ye bağlı sirotik hastalarda HSK riskini 3 kat ve mortaliteyi 2 kat artırdığı gösterilmiştir [88], [89].

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HSK riskinin HBV DNA seviyesi ile korele olduğu ve yüksek HBV DNA'nın HSK riskini yükselttiği gösterilmiştir [139]. Londra'da yapılan bir çalışmada HBV mono enfeksiyonu olan hastalarla HDV koenfekte hastaların HSK oranı benzer saptandı [142]. Cross ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada HDV enfeksiyonunun yarattığı HBV supresyonunun bu durumunu açıklayabileceği belirtilmiştir.

HDV'nin HSK'yi oluşturma mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. HDV enfeksiyonunda oluşan ciddi nekroinflamasyona bağlı oksidatif stres, tümör supresor genlerin DNA metiltransferazlar ile anormal susturulması, clusterin promotörünün histon H3 asetilasyonunun artması, STAT3 ve siklofilinin inhibisyonu HDV'nin onkojenik etkisini açıklamada rol oynayabilir [86].

Türkiye'de yapılan iki çalışmada, HBsAg pozitif HSK'de % 18.8 ila % 23.0'ünde anti-delta antikor pozitif olduğu gösterilmiştir [90][91].

Başka bir çalışmada hepatit D hastaları için standardize insidans oranı hesaplanmıştır. HBV ve HDV hastalarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında

HSK riski büyük oranda artmıştır (SIR = 137.17, 95% CI: 62.19- 261.51). Kronik HBV monoenfeksiyonu olan hastalar referans popülasyonu olarak kullanıldığı zaman HDV'li hastalarda HSK riski artmıştır [93].

Çalışmamızda HBV'ye sekonder siroz ile takip edilen hastalarda negatif HDV durumuna göre pozitif HDV durumu kıyaslandığında HSK gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olarak OR:6,501 oranında arttığı görüldü ( $p<0,0001$ ). Verilerimiz HDV enfeksiyonunun HSK için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız temel olarak retrospektif bir çalışmadır. Bununla birlikte kronik hepatit B'ye sekonder siroz ile takip edilen hastalara etki eden faktörlerin belirlenmesi açısından klinik açıdan önemli bulgular sunmuştur.

Yaş ve cinsiyetin HSK riskini artırdığı bilindiğinden çalışmamızda hastalar yaş ve cinsiyet değişkeni ile benzer gruplar elde etmek için eğilim skoru kullanıldı. Yaş ve cinsiyetten bağımsız HDV ile enfekte olma durumunun HSK üzerine etkili olduğu saptandı.

Kronik HBV'ye sekonder siroz ile takip ettiğimiz hastalarda gerçekleştirdiğimiz bu çalışma makul sayıda hastada gerçekleştirilmiş olmakla beraber, retrospektif olarak yapılmış olması, ulaşılamayan verilerimizin mevcut olması, bazı gruplar için hasta sayımızın yetersiz olması ve her hastaya biyopsi yapılamamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çalışmanın değerini artırmak için kullandığımız propensity skor analizi ile değerlendirilen hasta sayısında azalma meydana gelmiştir. Daha geniş örneklem grubu ile daha çok sayıda parametre kullanılarak çalışmalar yapılması uygun görülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hepatoselüler kanser dünya çapında ölüme yol açan önde gelen kanser nedenlerinden biri olduğundan multifaktöriyel sebepler nedeniyle görülme sıklığı ülkeden ülkeye ve bireyler arasında farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda yaş, erkek cinsiyet ve HDV'nin HSK gelişim riskini artırdığı saptandı. Çalışmamızda eğilim skoru kullanılarak hastalar yaş ve cinsiyetten bağımsız değerlendirildiğinden ve literatürde çelişkili sonuçlar mevcut olduğundan elde edilen veriler önemlidir.

Kusurlu bir virüs olan HDV'nin önlenmesinde HBV'ye karşı aşılama programları geliştirilmeli ve kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar HDV superenfeksiyonu hakkında bilgilendirilmelidir.



## 7. KAYNAKÇA

- [1] J. J. Ott, G. A. Stevens, J. Groeger, and S. T. Wiersma, "Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity.," *Vaccine*, vol. 30, no. 12, pp. 2212–9, Mar. 2012.
- [2] A. Schweitzer, J. Horn, R. T. Mikolajczyk, G. Krause, and J. J. Ott, "Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013," *Lancet*, vol. 386, no. 10003, pp. 1546–1555, Oct. 2015.
- [3] Q. Zhang *et al.*, "Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Infections and Benefits of Programs for Hepatitis Prevention in Northeastern China: A Cross-Sectional Study.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 62, no. 3, pp. 305–12, Feb. 2016.
- [4] M. J. Alter *et al.*, "The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies.," *JAMA*, vol. 263, no. 9, pp. 1218–22, Mar. 1990.
- [5] Z. Abbas, M. Abbas, S. Abbas, and L. Shazi, "Hepatitis D and hepatocellular carcinoma.," *World J. Hepatol.*, vol. 7, no. 5, pp. 777–86, Apr. 2015.
- [6] V. Bichko, H. J. Netter, T. T. Wu, and J. Taylor, "Pathogenesis associated with replication of hepatitis delta virus.," *Infect. Agents Dis.*, vol. 3, no. 2–3, pp. 94–7.
- [7] T. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration *et al.*, "The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015.," *JAMA Oncol.*, vol. 3, no. 12, pp. 1683–1691, Dec. 2017.
- [8] J. A. Davila, R. O. Morgan, Y. Shaib, K. A. McGlynn, and H. B. El-Serag, "Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study.," *Gastroenterology*, vol. 127, no. 5, pp. 1372–80, Nov. 2004.
- [9] S. Datta, S. Chatterjee, V. Veer, and R. Chakravarty, "Molecular biology of the hepatitis B virus for clinicians.," *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 2, no. 4, pp. 353–65, Dec. 2012.

- [10] S. Krugman, J. P. Giles, and J. Hammond, "Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection.," *JAMA*, vol. 200, no. 5, pp. 365–73, May 1967.
- [11] C. E. Stevens, R. P. Beasley, J. Tsui, and W. C. Lee, "Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 292, no. 15, pp. 771–4, Apr. 1975.
- [12] N. C. Tassopoulos, G. J. Papaevangelou, M. H. Sjogren, A. Roumeliotou-Karayannis, J. L. Gerin, and R. H. Purcell, "Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults.," *Gastroenterology*, vol. 92, no. 6, pp. 1844–50, Jun. 1987.
- [13] K. V Kowdley, C. C. Wang, S. Welch, H. Roberts, and C. L. Brosgart, "Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin.," *Hepatology*, vol. 56, no. 2, pp. 422–33, Aug. 2012.
- [14] H. Roberts *et al.*, "Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012.," *Hepatology*, vol. 63, no. 2, pp. 388–97, Feb. 2016.
- [15] J. D. Stanaway *et al.*, "The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013.," *Lancet (London, England)*, vol. 388, no. 10049, pp. 1081–1088, Sep. 2016.
- [16] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators, "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.," *Lancet (London, England)*, vol. 385, no. 9963, pp. 117–71, Jan. 2015.
- [17] M. Zhou *et al.*, "Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.," *Lancet (London, England)*, vol. 387, no. 10015, pp. 251–72, Jan. 2016.
- [18] S. Tosun *et al.*, "VİRAL HEPATİTLERİN ÜLKEMİZDEKİ DEĞİŞEN EPİDEMİYOLOJİSİ."
- [19] M. Toy *et al.*, "Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey

- estimated using generalized linear mixed models: a systematic review,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 11, no. 1, p. 337, Dec. 2011.
- [20] R. P. Beasley, C. E. Stevens, I. S. Shiao, and H. C. Meng, “Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B,” *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 7938, pp. 740–1, Oct. 1975.
- [21] K. T. Goh, “Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore.,” *Ann. Acad. Med. Singapore*, vol. 26, no. 5, pp. 671–81, Sep. 1997.
- [22] K. Iqbal *et al.*, “Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011.,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 61, no. 4, pp. 584–92, Aug. 2015.
- [23] “World Health Organization. Hepatitis B fact sheet.” [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. [Accessed: 15-Dec-2018].
- [24] H. Hagan, J. P. McGough, H. Thiede, N. S. Weiss, S. Hopkins, and E. R. Alexander, “Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses.,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 149, no. 3, pp. 203–13, Feb. 1999.
- [25] F. J. Mahoney, K. Stewart, H. Hu, P. Coleman, and M. J. Alter, “Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States.,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 157, no. 22, pp. 2601–5.
- [26] S. A. Locarnini and M. Roggendorf, “Other Hepadnaviridae (Avihepadnaviridae (DHBV) and Orthohepadnaviridae (WHV)),” in *Viral Hepatitis*, Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013, pp. 96–106.
- [27] A. Kramvis, “Genotypes and Genetic Variability of Hepatitis B Virus,” *Intervirology*, vol. 57, no. 3–4, pp. 141–150, 2014.
- [28] D. S. Dane, C. H. Cameron, and M. Briggs, “Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis.,” *Lancet (London, England)*, vol. 1, no. 7649, pp. 695–8, Apr. 1970.
- [29] D. Ganem and A. M. Prince, “Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 11, pp. 1118–1129, Mar. 2004.

- [30] P. M. Kaplan, R. L. Greenman, J. L. Gerin, R. H. Purcell, and W. S. Robinson, "DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen.," *J. Virol.*, vol. 12, no. 5, pp. 995–1005, Nov. 1973.
- [31] P. Karayiannis, "Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread," *Hepatol. Int.*, vol. 11, 2072.
- [32] G. Baltayiannis and P. Karayiannis, "Treatment options beyond IFN  $\alpha$  and NUCs for chronic HBV infection: expectations for tomorrow," *J. Viral Hepat.*, vol. 21, no. 11, pp. 753–761, Nov. 2014.
- [33] D. Durantel and F. Zoulim, "New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus.," *J. Hepatol.*, vol. 64, no. 1 Suppl, pp. S117–S131, Apr. 2016.
- [34] P. P. Scaglioni, M. Melegari, and J. R. Wands, "Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus.," *Baillieres. Clin. Gastroenterol.*, vol. 10, no. 2, pp. 207–25, Jul. 1996.
- [35] H. Yan *et al.*, "Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus.," *Elife*, vol. 1, p. e00049, Nov. 2012.
- [36] P. Meuleman *et al.*, "Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus.," *J. Virol.*, vol. 80, no. 6, pp. 2797–807, Mar. 2006.
- [37] C. Ferrari, "HBV and the immune response.," *Liver Int.*, vol. 35 Suppl 1, pp. 121–8, Jan. 2015.
- [38] A. S. Lok and C. L. Lai, "A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children.," *Hepatology*, vol. 8, no. 5, pp. 1130–3.
- [39] J. Y. Lau *et al.*, "High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis.," *Gastroenterology*, vol. 102, no. 3, pp. 956–62, Mar. 1992.
- [40] T. F. Baumert, S. A. Rogers, K. Hasegawa, and T. J. Liang, "Two core promotor mutations identified in a hepatitis B virus strain associated with fulminant hepatitis result in enhanced viral replication.," *J. Clin. Invest.*, vol. 98, no. 10,

pp. 2268–76, Nov. 1996.

- [41] W. F. Carman *et al.*, “Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection.,” *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 8663, pp. 588–91, Sep. 1989.
- [42] J. N. Stoop *et al.*, “Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection.,” *Hepatology*, vol. 41, no. 4, pp. 771–8, Apr. 2005.
- [43] Y. F. Liaw *et al.*, “Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 93, no. 3, pp. 354–9, Mar. 1998.
- [44] T. L. Wright *et al.*, “Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis.,” *Lancet (London, England)*, vol. 339, no. 8799, pp. 952–5, Apr. 1992.
- [45] R. S. Garfein *et al.*, “Factors associated with fulminant liver failure during an outbreak among injection drug users with acute hepatitis B.,” *Hepatology*, vol. 40, no. 4, pp. 865–73, Oct. 2004.
- [46] S. Sato *et al.*, “Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 122, no. 4, pp. 241–8, Feb. 1995.
- [47] B. Rehermann, C. Ferrari, C. Pasquinelli, and F. V. Chisari, “The hepatitis B virus persists for decades after patients’ recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response.,” *Nat. Med.*, vol. 2, no. 10, pp. 1104–8, Oct. 1996.
- [48] H. Marusawa *et al.*, “Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen.,” *Hepatology*, vol. 31, no. 2, pp. 488–95, Feb. 2000.
- [49] N. Yuki *et al.*, “Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B.,” *Hepatology*, vol. 37, no. 5, pp. 1172–9, May 2003.
- [50] R. P. Perrillo, R. Gish, and Y. T. Falck-Ytter, “American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B

- virus reactivation during immunosuppressive drug therapy.,” *Gastroenterology*, vol. 148, no. 1, p. 221–244.e3, Jan. 2015.
- [51] H. Ü. ÜNAL and M. SARUÇ, “Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış,” *güncel gastroenteroloji*, vol. 21/3, pp. 183–207, 2017.
- [52] Y. E. Chon *et al.*, “An Observational, Multicenter, Cohort Study Evaluating the Antiviral Efficacy and Safety in Korean Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Pegylated Interferon-alpha 2a (Pegasys),” *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 14, p. e3026, Apr. 2016.
- [53] C. Jochum *et al.*, “Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B,” *Z. Gastroenterol.*, vol. 54, no. 12, pp. 1306–1311, Dec. 2016.
- [54] K. Ito *et al.*, “Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults,” *Hepatology*, vol. 59, no. 1, pp. 89–97, Jan. 2014.
- [55] A. S. F. Lok and B. J. McMahon, “Chronic hepatitis B,” *Hepatology*, vol. 45, no. 2, pp. 507–539, Feb. 2007.
- [56] J. H. Hoofnagle, G. M. Dusheiko, L. B. Seeff, E. A. Jones, J. G. Waggoner, and Z. B. Bales, “Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 94, no. 6, pp. 744–8, Jun. 1981.
- [57] H. J. Yim and A. S.-F. Lok, “Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005,” *Hepatology*, vol. 43, no. S1, pp. S173–S181, Feb. 2006.
- [58] A. S. Lok, “Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection.,” *Dig. Dis.*, vol. 10, no. 1, pp. 46–52, 1992.
- [59] M. H. Chang, L. Y. Hwang, H. C. Hsu, C. Y. Lee, and R. P. Beasley, “Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies.,” *Hepatology*, vol. 8, no. 2, pp. 374–7.
- [60] Y. F. Liaw, C. M. Chu, D. Y. Lin, I. S. Sheen, C. Y. Yang, and M. J. Huang,

- “Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.” *J. Med. Virol.*, vol. 13, no. 4, pp. 385–91, 1984.
- [61] T. Maruyama, S. Iino, K. Koike, K. Yasuda, and D. R. Milich, “Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection.” *Gastroenterology*, vol. 105, no. 4, pp. 1141–51, Oct. 1993.
- [62] C. M. Chu, Y. F. Liaw, C. C. Pao, and M. J. Huang, “The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers.” *Hepatology*, vol. 9, no. 3, pp. 452–6, Mar. 1989.
- [63] I. S. Sheen, Y. F. Liaw, D. I. Tai, and C. M. Chu, “Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis.” *Gastroenterology*, vol. 89, no. 4, pp. 732–5, Oct. 1985.
- [64] G. V Papatheodoridis, S. Manolakopoulos, Y.-F. Liaw, and A. Lok, “Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review.” *J. Hepatol.*, vol. 57, no. 1, pp. 196–202, Jul. 2012.
- [65] M. R. Brunetto *et al.*, “Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers.” *Gastroenterology*, vol. 139, no. 2, pp. 483–90, Aug. 2010.
- [66] M. Rizzetto, A. Ponzetto, and I. Forzani, “Epidemiology of hepatitis delta virus: overview.” *Prog. Clin. Biol. Res.*, vol. 364, pp. 1–20, 1991.
- [67] H. Wedemeyer and M. P. Manns, “Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead.” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, no. 1, pp. 31–40, Jan. 2010.
- [68] G. B. Gaeta *et al.*, “Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study.” *Hepatology*, vol. 32, no. 4 Pt 1, pp. 824–7, Oct. 2000.
- [69] Z. Abbas, W. Jafri, and S. Raza, “Hepatitis D: Scenario in the Asia-Pacific region.” *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, no. 5, pp. 554–62, Feb. 2010.

- [70] A. S. Lok, A. Wong, S. Sporton, C. L. Lai, V. Liu, and H. T. Chung, "Hepatitis D virus superinfection remains a rare occurrence in non-drug abusers in Hong Kong.," *J. Hepatol.*, vol. 14, no. 2–3, pp. 332–4, Mar. 1992.
- [71] I. B. Weisfuse *et al.*, "Delta hepatitis in homosexual men in the United States.," *Hepatology*, vol. 9, no. 6, pp. 872–4, Jun. 1989.
- [72] V. Bichko, H. J. Netter, T. T. Wu, and J. Taylor, "Pathogenesis associated with replication of hepatitis delta virus.," *Infect. Agents Dis.*, vol. 3, no. 2–3, pp. 94–7.
- [73] F. Bonino, K. H. Heermann, M. Rizzetto, and W. H. Gerlich, "Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope.," *J. Virol.*, vol. 58, no. 3, pp. 945–50, Jun. 1986.
- [74] Y. Ni *et al.*, "Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes.," *Gastroenterology*, vol. 146, no. 4, pp. 1070–83, Apr. 2014.
- [75] K. Lo, S. B. Hwang, R. Duncan, M. Trousdale, and M. M. Lai, "Characterization of mRNA for hepatitis delta antigen: exclusion of the full-length antigenomic RNA as an mRNA.," *Virology*, vol. 250, no. 1, pp. 94–105, Oct. 1998.
- [76] J. Chang, X. Nie, H. E. Chang, Z. Han, and J. Taylor, "Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II.," *J. Virol.*, vol. 82, no. 3, pp. 1118–27, Feb. 2008.
- [77] A. G. Polson, B. L. Bass, and J. L. Casey, "RNA editing of hepatitis delta virus antigenome by dsRNA-adenosine deaminase.," *Nature*, vol. 380, no. 6573, pp. 454–6, Apr. 1996.
- [78] R. Romeo *et al.*, "A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma.," *Gastroenterology*, vol. 136, no. 5, pp. 1629–38, May 2009.
- [79] J. C. Wu, K. B. Choo, C. M. Chen, T. Z. Chen, T. I. Huo, and S. D. Lee, "Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D.," *Lancet (London, England)*, vol. 346, no. 8980, pp. 939–41, Oct. 1995.



- [80] J. C. Wu, I. A. Huang, Y. H. Huang, J. Y. Chen, and I. J. Sheen, "Mixed genotypes infection with hepatitis D virus.," *J. Med. Virol.*, vol. 57, no. 1, pp. 64–7, Jan. 1999.
- [81] S. Govindarajan, K. M. De Cock, and A. G. Redeker, "Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histopathologic study with multiple liver biopsies.," *Hepatology*, vol. 6, no. 4, pp. 640–4.
- [82] A. Smedile *et al.*, "Influence of delta infection on severity of hepatitis B.," *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 8305, pp. 945–7, Oct. 1982.
- [83] G. Fattovich *et al.*, "Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep).," *Gut*, vol. 46, no. 3, pp. 420–6, Mar. 2000.
- [84] A. Smedile *et al.*, "Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers.," *Gastroenterology*, vol. 81, no. 6, pp. 992–7, Dec. 1981.
- [85] J.-C. Wu *et al.*, "Natural history of hepatitis D viral superinfection: Significance of viremia detected by polymerase chain reaction," *Gastroenterology*, vol. 108, no. 3, pp. 796–802, Mar. 1995.
- [86] R. Romeo *et al.*, "Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: an update," *Epidemiol. Infect.*, vol. 146, no. 13, pp. 1612–1618, Oct. 2018.
- [87] Z. Abbas, S. Hamid, M. Qureshi, and W. Jafri, "Hepatocellular carcinoma in hepatitis D: Does it differ from hepatitis B mono-infection?," *Saudi J. Gastroenterol.*, vol. 18, no. 1, p. 18, 2012.
- [88] G. Fattovich *et al.*, "Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis.," *Hepatology*, vol. 21, no. 1, pp. 77–82, Jan. 1995.
- [89] G. Fattovich *et al.*, "Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep).," *Gut*, vol. 46, no. 3, pp. 420–6, Mar. 2000.
- [90] H. Değertekin, K. Yalçın, and M. Yakut, "The prevalence of hepatitis delta virus

- infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies.,” *Turk. J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 1, pp. 25–34, Mar. 2006.
- [91] O. Uzunalimoğlu *et al.*, “Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey.,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 46, no. 5, pp. 1022–8, May 2001.
- [92] M. Buti *et al.*, “Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study,” *J. Viral Hepat.*, vol. 18, no. 6, pp. 434–442, Jun. 2011.
- [93] J. Ji, K. Sundquist, and J. Sundquist, “A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma.,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 104, no. 10, pp. 790–2, May 2012.
- [94] R. Romeo, B. Foglieni, G. Casazza, M. Spreafico, M. Colombo, and D. Prati, “High Serum Levels of HDV RNA Are Predictors of Cirrhosis and Liver Cancer in Patients with Chronic Hepatitis Delta,” *PLoS One*, vol. 9, no. 3, p. e92062, Mar. 2014.
- [95] J. Ferlay *et al.*, “Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012,” *Int. J. Cancer*, vol. 136, no. 5, pp. E359–E386, Mar. 2015.
- [96] H. B. El-Serag and F. Kanwal, “Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go?,” *Hepatology*, vol. 60, no. 5, pp. 1767–75, Nov. 2014.
- [97] “Cancer incidence in five continents. Volume VIII.,” *IARC Sci. Publ.*, no. 155, pp. 1–781, 2002.
- [98] M. Colombo *et al.*, “Hepatocellular Carcinoma in Italian Patients with Cirrhosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, no. 10, pp. 675–680, Sep. 1991.
- [99] M. D. Prates and F. O. Torres, “A cancer survey in Lourenço Marques, Portuguese East Africa.,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 35, no. 5, pp. 729–57, Nov. 1965.
- [100] D. Maucort-Boulch, C. de Martel, S. Franceschi, and M. Plummer, “Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses

- worldwide.," *Int. J. cancer*, vol. 142, no. 12, pp. 2471–2477, Jun. 2018.
- [101] R. P. Beasley, "Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma.," *Cancer*, vol. 61, no. 10, pp. 1942–56, May 1988.
- [102] H.-I. Yang *et al.*, "Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, no. 3, pp. 168–174, Jul. 2002.
- [103] T.-C. Tseng *et al.*, "High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load.," *Gastroenterology*, vol. 142, no. 5, pp. 1140-1149.e3; quiz e13–4, May 2012.
- [104] J. J. Y. Sung, K. K. F. Tsoi, V. W. S. Wong, K. C. T. Li, and H. L. Y. Chan, "Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 28, no. 9, pp. 1067–77, Nov. 2008.
- [105] L. Benvegnù *et al.*, "Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study.," *Cancer*, vol. 74, no. 9, pp. 2442–8, Nov. 1994.
- [106] J. Ji, K. Sundquist, and J. Sundquist, "A Population-Based Study of Hepatitis D Virus as Potential Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 104, no. 10, pp. 790–792, May 2012.
- [107] Q. Li *et al.*, "ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B.," *PLoS One*, vol. 7, no. 1, p. e29928, Jan. 2012.
- [108] A. S. Lok *et al.*, "Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease.," *Gastroenterology*, vol. 136, no. 1, pp. 138–48, Jan. 2009.
- [109] S. Lewis, S. Roayaie, S. C. Ward, I. Shyknevsky, G. Jibara, and B. Taouli, "Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 200, no. 6, pp. W610-6, Jun. 2013.
- [110] A. Budhu and X. W. Wang, "The role of cytokines in hepatocellular carcinoma.," *J. Leukoc. Biol.*, vol. 80, no. 6, pp. 1197–213, Dec. 2006.

- [111] Y. Kamegaya *et al.*, “Hepatitis C virus acts as a tumor accelerator by blocking apoptosis in a mouse model of hepatocarcinogenesis.,” *Hepatology*, vol. 41, no. 3, pp. 660–7, Mar. 2005.
- [112] S. N. Zaman, P. J. Johnson, and R. Williams, “Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas.,” *Cancer*, vol. 65, no. 7, pp. 1607–10, Apr. 1990.
- [113] K. Tanaka *et al.*, “Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan.,” *Int. J. cancer*, vol. 51, no. 4, pp. 509–14, Jun. 1992.
- [114] P. Wang, D. Kang, W. Cao, Y. Wang, and Z. Liu, “Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.,” *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 28, no. 2, pp. 109–22, Feb. 2012.
- [115] T. M. Welzel, B. I. Graubard, S. Zeuzem, H. B. El-Serag, J. A. Davila, and K. A. McGlynn, “Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database.,” *Hepatology*, vol. 54, no. 2, pp. 463–71, Aug. 2011.
- [116] S. Singh, P. P. Singh, A. G. Singh, M. H. Murad, and W. Sanchez, “Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 6, p. 881–91; quiz 892, Jun. 2013.
- [117] S. Mittal *et al.*, “Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease.,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 1, p. 124–31.e1, Jan. 2016.
- [118] M. F. Stewart, “Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up.,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 65, no. 11, pp. 976–80, Nov. 2012.
- [119] Y. Liu *et al.*, “Risk of primary liver cancer associated with gallstones and cholecystectomy: a meta-analysis.,” *PLoS One*, vol. 9, no. 10, p. e109733, Oct. 2014.
- [120] C. Dubé *et al.*, “The use of aspirin for primary prevention of colorectal

- cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 146, no. 5, pp. 365–75, Mar. 2007.
- [121] T. G. Simon *et al.*, "Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma.," *JAMA Oncol.*, vol. 4, no. 12, pp. 1683–1690, Dec. 2018.
- [122] R. C. Eastman *et al.*, "Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography.," *J. Clin. Invest.*, vol. 89, no. 6, pp. 1958–63, Jun. 1992.
- [123] S. Sakisaka *et al.*, "Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence.," *Hepatology*, vol. 18, no. 6, pp. 1357–62, Dec. 1993.
- [124] T. C. Yen, S. J. Hwang, C. C. Wang, S. D. Lee, and S. H. Yeh, "Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma.," *Liver*, vol. 13, no. 6, pp. 311–5, Dec. 1993.
- [125] E. Steiner, P. Velt, O. Gutierrez, S. Schwartz, and W. Chey, "Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation.," *Arch. Surg.*, vol. 121, no. 7, pp. 849–51, Jul. 1986.
- [126] S. Dogra and R. Jindal, "Cutaneous manifestations of common liver diseases.," *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 1, no. 3, pp. 177–84, Dec. 2011.
- [127] J. A. Marrero *et al.*, "Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma.," *Gastroenterology*, vol. 137, no. 1, pp. 110–8, Jul. 2009.
- [128] A. S. Lok *et al.*, "Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma.," *Gastroenterology*, vol. 138, no. 2, pp. 493–502, Feb. 2010.
- [129] E. S. Bialecki and A. M. Di Bisceglie, "Diagnosis of hepatocellular carcinoma.," *HPB (Oxford)*, vol. 7, no. 1, pp. 26–34, Mar. 2005.
- [130] G. Torzilli *et al.*, "Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy.," *Hepatology*, vol. 30, no. 4, pp. 889–93, Oct. 1999.

- [131] J. Zhou *et al.*, “Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 36, pp. 4781–8, Dec. 2011.
- [132] J. A. Marrero *et al.*, “Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases,” *Hepatology*, vol. 68, no. 2, pp. 723–750, Aug. 2018.
- [133] M. Vanboeckrijck and G. Klöppel, “Incidence and morphology of liver metastasis from extrahepatic malignancies to cirrhotic livers,” *Zentralbl. Pathol.*, vol. 138, no. 2, pp. 91–6, Apr. 1992.
- [134] “Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients,” *J. Hepatol.*, vol. 64, no. 4, pp. 773–780, Apr. 2016.
- [135] U. S. Akarca, “Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver.,” *Turk. J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 4, pp. 207–30, Dec. 2008.
- [136] M. Kangin, M. Turhanoglu, S. Gulsun, and B. Cakabay, “Seroprevalence of Hepatitis B and C among Children in Endemic Areas of Turkey.,” *Hepat. Mon.*, vol. 10, no. 1, pp. 36–41, 2010.
- [137] V. D. HOPE, I. ERAMOVA, D. CAPURRO, and M. C. DONOGHOE, “Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association,” *Epidemiol. Infect.*, vol. 142, no. 2, pp. 270–286, Feb. 2014.
- [138] N. Tozun *et al.*, “Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 21, pp. 1020–1026, 2015.
- [139] C.-J. Chen *et al.*, “Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level,” *JAMA*, vol. 295, no. 1, p. 65, Jan. 2006.
- [140] W. E. Naugler *et al.*, “Gender disparity in liver cancer due to sex differences

in MyD88-dependent IL-6 production.,” *Science*, vol. 317, no. 5834, pp. 121–4, Jul. 2007.

[141] H. Tsukuma *et al.*, “Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 328, no. 25, pp. 1797–801, Jun. 1993.

[142] T. J. S. Cross *et al.*, “The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London.,” *J. Med. Virol.*, vol. 80, no. 2, pp. 277–82, Feb. 2008.



## EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı

10/12

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Sayın Uzm. Dr. Sezgin VATANSEVER

Karar No: 243  
Tarih : 30.05.2019

#### KARAR

**Kronik HDV enfeksiyonunda Hepatosellüler Karsinoma riski: Propensity skor analizi** adlı araştırma başvuru dosyanız kurulumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir

Prof. Dr. Orhan GÖKALP  
Kurul Başkanı

Doç. Dr. Sendar BAYATA  
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Yasemin TOKEM  
Üye

T. KATILMADI  
Prof. Dr. Belde Kasap DEMİR  
Üye

Prof. Dr. Özgür TOSUN  
Üye

T. KATILMADI  
Doç. Dr. Ashı BAYSAL  
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY  
Üye

Dr. Mehmet ERTAN  
Üye

T.KATILMADI  
Uzm. Dr. D. Barış KILIÇÇIOĞLU  
Raporör Üye

Dr. Öğr. Üyesi Günay OYUR ÇELİK  
Üye

KARSI OY :