

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



**KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARDA HBSAG
KLİRENSİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. GÜL MİNGSAR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. SEZGİN VATANSEVER**

İZMİR – 2019

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerini her an aynı şevkle paylaşan, tezin oluşturulduğu süreçte çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde, analiz edilmesinde ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabırla ve teşvik ediciliği ile desteğini sürdüren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanı hocam sayın Uzm. Dr. Sezgin Vatansever'e

Uzmanlık eğitimimde hekim olma bilincini aşlayan ve hayat boyu 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;

Tıp eğitimim boyunca en önemli ve gerekli anlarda yanımda olan ve her türlü imkânı önüme seren sevgili annem ve babam; Milvari ve Edip Bayat'a ve canım ablam Zeynep Bayat'a

Beni sevgiyle büyüten ve her zaman yanımda olan aileme, hayatımı güzelleştiren, anlayışıyla ve sevgisiyle en büyük destekçim olan eşim Eren Mingsar'a, biricik kızım Bahar Mingsar'a

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gül Mingsar

İÇİNDEKİLER

I. Önsöz	ii
II. İÇİNDEKİLER	iii
III. ÖZET	iv
IV. ABSTRACT	v
IV. KISALTMALAR	vii
V. TABLO LİSTESİ	viii
VI. SEKİL LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Viroloji	3
2.2.1. Virüs Genomu	3
2.2.1.1. S geni	4
2.2.1.2. C geni	4
2.2.1.3. P geni	4
2.2.1.4. X geni	4
2.3.4. HBV Genotipleri	6
2.4. HBV Bulaş Yolları	7
2.5. Hastalığın Fizyopatolojisi ve Doğal Seyri	10
2.6. HBV'nin Doğal Seyri	11
2.6.2 Kronik Hepatit B (KHB) Enfeksiyonu	13
2.7. HBV enfeksiyonunda tanı	19
2.8. KHB Hastalığın Seyri Ve Komplikasyonları	25
2.9. HBV Hastalığı Tedavisi	27
2.9.9 HBsAg serokonversiyonu ve etki eden faktörler	35
3. MATERYAL ve METOT	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	59

III. ÖZET

KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARDA HBSAG KLİRENSİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: HBsAg serokonversiyonu, HBV enfeksiyonun nihai immün kontrolünün bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Tedavi sürecinde HBsAg miktarındaki değişiklikler, tedavinin başarısını öngörmeye kullanılabilmektedir. Bu çalışmada KHB virüsü enfeksiyonu tanımlı hastalarda, HBsAg seroklirensine etki eden faktörlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Temmuz 2000 - Nisan 2019 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde en az 12 ay süre ile takip edilen KHB enfeksiyonlu hastalar alındı. Sirozu tanısı anamnez, klinik, görüntüleme ve laboratuvar değerleri ile konuldu. Çalışma historikal kohort şeklinde tasarlandı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 22.0 paket program yardımı ile yapıldı. Normal olarak dağıtılmış sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan veriler için Mann Whitney U testi, normal dağılıma uygun veriler için Student T kullanıldı. Çok değişkenli analiz Cox regresyon testi ile yapıldı ve p değişkeninin 0.1'den küçük olan değişkenler, bağımsız değişkenleri tanımlamak için modele dahil edildi. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada yer alan 1874 hastanın 1106'sı (%59) erkekti. Hastaların izlem süresi 6.4 yıl ve yaş ortalaması 43,9±14.7 olarak bulundu. HBsAg klirensi olan hastalarda olmayanlara göre başvuruda yaş, total bilirubin, AST ve ALT düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. (sırası ile p değerleri 0.74, 0.45, 0.77, 0.23). HBsAg klirensi ile HBV-DNA log düzeyleri arasında T testine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.001). Çalışmada anti delta pozitifliği, HBeAg pozitifliği, HAİ ve fibrozis skoru, ile HBsAg klirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile p değerleri; 0.085, 0.07, 0.24, 0.67). Oral antiviral ve Peg-IFN alma, hasta cinsiyeti ve siroz durumu ile HBsAg klirensine etki eden faktörler olarak tespit edildi (sırası ile p değerleri; <0.001, 0.042, 0.03, 0.01 olarak bulunmuştur). Cox regresyon univariante analizinde HBsAg klirensini etkileyen değişkenlerin; oral antiviral tedavi alma, serum HBV-DNA log düzeyi, hasta cinsiyeti ve siroz durumu olduğu görüldü ("p" değerleri sırasıyla < 0.001, <0.001, < 0,036 ve < 0.024). Cox regresyon multivariante analizinde de HBV-DNA düzeyinin düşüklüğü HBsAg klirensinde bağımsız bir prediktör olduğu saptandı (p<0.0001).

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ışığında oral antiviral tedavi almanın, serum HBV-DNA log düzeyi düşüklüğünün, kadın cinsiyetin ve siroz tanısı olmamasının bağımsız olarak HBsAg klirensini ve hasta prognozunu öngörmede kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B Enfeksiyonu, HBsAg seroklirensi, HBV-DNA

III. ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE FACTORS AFFECTING HBSAG CLIRENS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Objective: HBsAg seroconversion is considered an indicator of the ultimate immune control of HBV infection. Changes in the amount of HBsAg in the course of treatment, can be used to predict the success of the treatment. In this study, our aim was to determine the factors affecting HBsAg seroclirens in the patients who diagnosed as infection of CHB virus.

Method: Cirrhosis was diagnosed by anamnesis, clinical, imaging and laboratory values. The study was designed in the form of a revolutionary cohort. Statistical analysis of data was done on SPSS version with the help of 22.0 package program. Normally distributed numerical data is expressed as average and standard deviation. Chi-square test was used for categorical variables. Mann Whitney U test for data that does not fit the normal distribution and data for normal distribution Student T was used. Multivariate analysis was performed by Cox regression test and p variable; less than 0.1 were included in the model to define independent variables. p:0.05 was considered statistically significant.

Results: In this study, 1875 patients were added that applied to İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hospital Gastroenterology Clinic between July 2000 and April 2019 diagnosed with CHD infection and that were followed up for at least 6 months as outpatient or inpatient. The mean follow-up period of the patients included in the study was 6.4 years, and 1106 (59%) of the patients were male and 768 (%41) of the patients were female. The mean age of the patients was 43.9 ± 14.7 years. Independent samples of the numerical variables used in the study were analyzed by the T Test; statistically significant relationship was not detected between the age, total bilirubin, serum AST serum

ALT levels and HBsAg clearance, respectively p values were found as 0.74, 0.45, 0.77, 0.23. There was a statistically significant relationship between HBsAg clearance and HBV-DNA log levels (p:0,001). As a result of the evaluation of categorical variables used in the study with chi-square test; there were no statistically significant differences between anti-delta antibody positivity, HBeAg positivity, HAI and fibrosis score and HBsAg clearance, p values with sequence were found as; 0.085, 0.07, 0.24, 0.67 . statistically significant difference was found between, receiving oral antiviral therapy, peg interferon therapy, patient sex and cirrhosis status and HBsAg clearance, p values with sequence were found as ;0.001, 0.042, 0.03,0.01.Cox regression method was applied to the data of all patients participating in the study. The statistically significantly variables affecting the HBsAg clearance was detected as receiving oral antiviral treatment, serum HBV-DNA log level, patient sex and cirrhosis status.The p values of these variables are respectively ;0.001, 0.001, 0,036 and 0.024. These results support the status of significance obtained with ‘p’ values.

Conclusion: In the light of the results obtained in our study, It is thought that receiving oral antiviral treatment, low serum HBV-DNA log level, female gender and absence of cirrhosis can be used to predict the HBsAg clearance and patient prognosis.

Keywords: Chronic Hepatitis B Infection, HBsAg seroclearance, HBV-DNA

iv. KISALTMALAR

AD : Anlamalı Değil
AKS : Açlık Kan Şekeri
AFP : A Feto Protein
ALP : Alkalen Fosfataz
ALT : Alanin Transaminaz
AST : Aspartat Transaminaz
Au : Avusturalya
Ccc DNA : Covalently Closed Circular DNA
DNA : Deoksiribonükleik Asit
ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
ELİSA : Enzim Linked İmmunosorbent Assay
GGT : Gama Glutamil Transpeptitaz
HAI : Histolojik Aktivite İndeksi
HBcAg : Hepatit B Core Antigen
HBsAg : Hepatit B Surface Antigen
HBeAg : Hepatit B e Antigen
HBV : Hepatit B Virüsü
HSK : Hepatosellüler Karsinom
HCV : Hepatit C Virüsü
HDV : Hepatit D Virüsü
HIV : İnsan immünyetmezlik Virüsü
INR : İnternational Normalized Ratio
KHB : Kronik Hepatit B
KVY : Kalıcı Viral Yanıt
LAM : Lamivudin
LHBs : Büyük HBs proteini
MHBs : Orta HBs proteini
mRNA : Messenger Ribonükleik Asit
ORF : Açık Okuma Çerçevesi
ORV : Oral Anti Viral Tedavi
PEG-IFN : Pegile İnterferon
PT : Protrombin Zamanı
Pre C : Prekor
qHBsAg : HBsAg kantitasyonu
rcDNA : Pozitif iplikçikli Çembersel DNA
RNA : Ribonükleik Asit
ROC : Receiver Operating Characteristic
RT : Revers Transkriptaz
SHBs : Küçük HBs proteini
USG : Ultrasonografi

V. TABLOLAR

Tablo 1. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı	7
Tablo 2. Kronik HBV enfeksiyonu fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histolojik özellikler	14
Tablo 3. HBV tanı testlerinin yorumu: tanı testlerinin yorumu	19
Tablo 4. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonları	32
Tablo 5. Tedavi uygulanan HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastaların 6 aylık izlem çalışmalarının sonuçları.....	39
Tablo 6. Tedavi uygulanan HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastaların 6 aylık izlem çalışmalarının sonuçları.	39
Tablo 7. Hasta gruplarının genel özellikleri	41
Tablo 8. HBsAg klirensi olanlar ile olmayanların karşılaştırılması	42
Tablo 9. HBsAg klirensi için Cox regresyon univariete analizi	44
Tablo 10. HBsAg klirensi için Cox regresyon multivariete analizi	44

VI. ŐEKİLLER

Şekil 1: HBV replikasyonu ve cccDNA'nın transkripsiyon Őeması	3
Şekil 2: HBV Genomik Organizasyonu ve Sentezlenen RNA'lar	4
Şekil 3: KHB Enfeksiyonu Fazları	14
Şekil 4 Karaciğer sirozu olan ve olmayan hastaların grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması	43
Şekil 5. Hasta cinsiyet grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virusu (HBV) Hepadnaviridae ailesine ait, Orthohepadnavirus genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, bir DNA virüsüdür. HBV'nin şimdiye kadar tanımlanmış 8 genotipi (A-H) bulunmaktadır [1].

Bulaşma yolu genellikle parenteral, vertikal ve horizontaldır ve sıklığı ülkeden ülkeye göre değişmektedir. Risk altındaki popülasyonlar, sık kan transfüzyonu yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, sağlık çalışanları, madde bağımlıları, inaktif HBV taşıyıcı annelerin çocukları, seks işçileri, zihinsel engelliler, bakımevlerimde kalanlar, ailesinde inaktif HBV taşıyıcısı olanlardır [2].

Dünya çapında 2 milyar insanın HBV ile karşılaştığı ve 275 milyon kişinin de kronik HBV enfeksiyonu ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HBV enfeksiyonları Dünya çapında en sık ölüme neden olan hastalıklar arasında 10. sırada yer almaktadır. Batı ülkelerinde, hastalık insidansı kısmen düşük olup esas olarak yetişkin yaş grubunda görülmektedir. Asya ve Afrika'da ise kronik HBV enfeksiyonu yaygındır ve genellikle hastalık perinatal veya çocukluk döneminde kazanılmaktadır. 1982'den bu yana HBV enfeksiyonuna karşı geliştirilen güvenli ve etkili aşılar kullanılmaktadır. 1991'den beri Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen kitlesel bağışıklama programlarının uygulanması ile birçok ülkede bebekler, çocuklar ve genç popülasyonda HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı önemli ölçüde azalmıştır [3].

Spontan hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) kaybı, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda nadir görülmektedir. HBsAg klirensi saptanan hastalarda daha iyi klinik sonuçlar gözlemlenmektedir. HBV klirensinin ilk bağışıklık yanıtı HBeAg serokonversiyonu olmakla birlikte, HBsAg seroklirensi ise nihai immün kontrolün bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [4, 5].

Biz bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde HBV enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastalarda HBsAg seroklirensini etkileyen faktörleri araştırmayı hedefledik.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatit B Virusü ve Tarihçe

Blumberg ve arkadaşları 1967 yılında Avusturyalı bir hastanın kanından elde edilen serum ile lösemili hastalarının kan serumu arasında güçlü bir reaksiyon gözlemlemişlerdir. Bu reaksiyonun genetik bir varyasyondan ziyade, bulaşıcı bir ajanın varlığı olarak düşünerek hepatit B virus antijenini (HBsAg) tanımlamışlardır. Keşfedilen ilk hepatit B yüzey antijenine Avustralya antijeni denilmiştir[6]. Serumda HBsAg tesbiti hala HBV enfeksiyonunun olmazsa olmaz tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Hepatit B virüsü, karaciğeri enfekte eden ve hepatoselüler nekroz ve inflamasyona neden olan zarflı bir DNA virüsüdür. HBV enfeksiyonu akut veya kronik olabilmektedir.

Hastalığın kliniği hastadan hastaya farklılık göstermekte olup, asemptomatik, ağır veya nadiren fulminan hepatit görülebilmektedir. Akut hepatit B genellikle akut inflamasyon ve hepatoselüler nekroz ile giden , % 0.5-1'lik bir mortaliteye sahip olup, genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olarak izlenmektedir [7].

2.2. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

Dünya çapında 2 milyar insanın HBV ile karşılaştığı ve 275 milyon kişinin de kronik HBV enfeksiyonu ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların 2,7 milyonu ise HIV ile koinfektir [3]. İnaktif HBV taşıyıcılığının prevalansı bölgelere göre değişmektedir. Düşük prevalanslı ülkeler; HBsAg'nin %2'nin altında tespit edildiği ülkeler olup; ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda bu ülkeler arasındadırlar. Orta prevalanslı ülkeler ise HBsAg'nin %2-7 arasında görüldüğü; Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika'dır. Yüksek prevalanslı ülkeler ise HBsAg'nin %8'in üzerinde görüldüğü Güneydoğu Asya, Çin ve Sahraaltı Afrika'dır [8].

Endemisite oranlarındaki farklılık genellikle enfeksiyonun kazanım yaşı ve şekliyle de ilişkilendirilmektedir. Akut enfeksiyon çoğu kez immün sistemi yeterli bireylerde subklinik seyretmektedir. Bu hastalarda ikterik ya da fulminan hepatite kadar değişen klinik tablolarla görülebilmektedir. Enfeksiyonun kazanım yaşına göre; erişkin yaş grubunda %5, yenidoğan yaş grubunda perinatal temasa bağlı olarak %90, 1-5 yaş grubunda ise %20-50 oranında akut hastalıktan kronik hastalığa dönüşüm görülmektedir [9].

Ülkemizde değişik çalışmalarda HBsAg pozitifliği %0.8- 5.7 arasında bulunmuştur. Ege ve Marmara Bölgesi'nde %3.4, İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde %4.8, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %6.2 oranında pozitiflik bildirilmiştir [10-12]. HBsAg pozitifliği, Türk Kızılayı Kan Merkezleri verilerine göre ise 1985'te %6.7, 1988'de %5.3, 1992'de %4.7 olmak üzere ortalama %5.1 iken; 2012'de %0.6 olarak tespit edilmiştir [13]. Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre HBsAg pozitifliği insidansı daha yüksek görülmektedir [13].

HBsAg pozitif gebelerden bebeğe HBV bulaşı, en önemli bulaş yollarından biri olduğu için gebelerde HBsAg taraması oldukça önemlidir. Ülkemizde 1987-2004 yılları arasında gebelerde HBsAg pozitifliği % 3.5 ile % 9.3 arasında bildirilmektedir (7). Diğer yakın tarihli çalışmalar incelendiğinde de gebelerde HBsAg pozitifliğinin % 1.9 - % 9.4 arasında (ortalama % 4.3) olduğu gözlenmektedir [13]. Toplumsal HBV aşılması öncesi dönemde ülkemizde HBsAg pozitifliğinin oldukça yüksek olduğu, ancak yaygın aşılama programının başlamasıyla birlikte bu oranların giderek azaldığı gözlenmiştir. Seropozitifliğin yüksek olduğu ve aşılama oranlarının yetersiz olduğu bölgelerde sorunun halen devam etmekte olduğu bilinmektedir [11].

2.3 . Viroloji

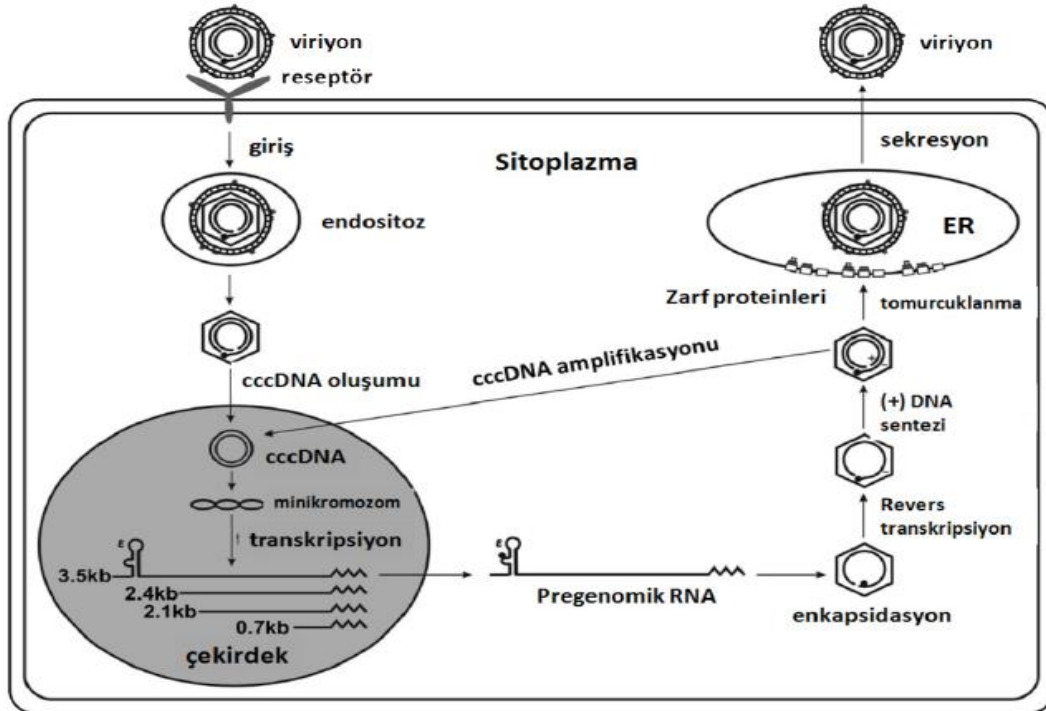
2.3.1. Virüsün Özellikleri ve Genom Yapısı:

HBV, insanlarda enfeksiyona neden olan, bilinen en küçük virüslerden biridir ve hepadnavirüs ailesine aittir. HBV hepatotropik bir virüstür ve karaciğer hasarı, enfekte olmuş karaciğer hücrelerinin immün sistem tarafından öldürülmesi sonucu meydana gelmektedir. HBV ayrıca HSK gelişiminde rolü olan iyi tanımlanmış bir onkogenik virüstür. Genomu HBsAg, HBcAg, viral polimeraz ve HBx proteinini kodlamaktadır [14].

HBV, diğer viral ailelerle moleküler özellikleri ve biyolojik benzerlikleri olmadığı için, ayrı bir taksonomik grup olarak sınıflandırılmıştır. Bu ailede konak ve filogenetik farklılıklarına göre iki cins tanımlanmıştır. Memelileri enfekte eden Orthohepadnavirus cinsi, kanatlıları enfekt eden ise avihepadnavirus cinsidir. HBV bir Orthohepadnavirus üyesidir ve Primer konağı insanlardır. Diğer primatların da HBV ile enfekte olabildiği bilinmektedir [15].

HBV reseptör aracılı olarak hepatosite girdikten sonra viriyon çekirdeğe yerleşir ve viral DNA, cccDNA (covalently closed circular DNA) molekülüne dönüşerek minikromozom fonksiyonu görmeye başlar. Viral RNA molekülleri cccDNA'nın transkripsiyonuyla başlar ve RNA translasyonu ile da gen ürünleri sentezlenir. Revers transkripsiyon enkapsidasyonun sonrasında gerçekleşir ve yeni viriyonlar salınmaya başlar [16].

(şekil 1)



Şekil 1: HBV yaşam döngüsünün şematik görünümü. (15 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

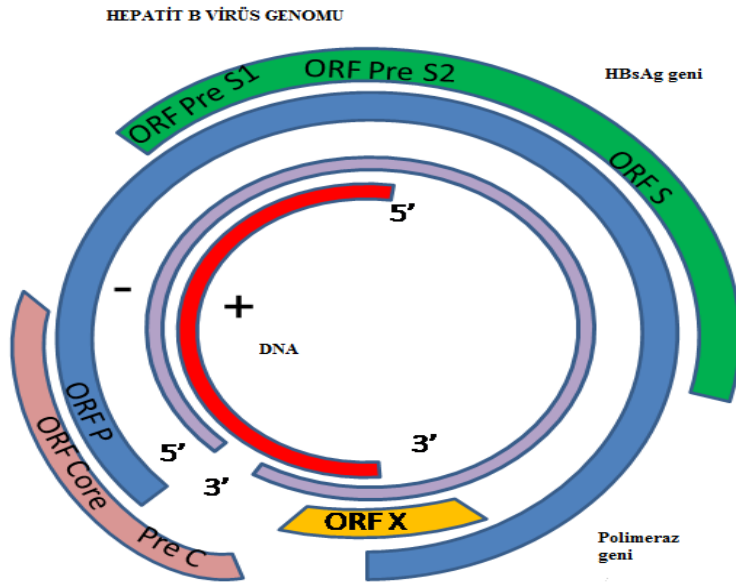
cccDNA'nın (covalently closed circular DNA; cccDNA) negatif iplikciği transkripsiyon şablonu olarak RNA polimeraz II tarafından kullanılmaktadır. Bu genomdan pregenomik (pgRNA) ve subgenomik RNA sentezlenmektedir. pgRNA translasyon ve revers transkripsiyon şablonu olarak kullanılmaktadır. HBV genomu üzerinde dört açık okuma penceresi (ORF) bulunmaktadır ve bu kısa genom, kodlama kapasitesini artıracak kendine özgü birtakım özelliklere mevcuttur [17]. Bu genler şunlardır:

1- PreS/S geni: Pre-S1 (L proteini), pre-S2(M proteini) ve S bölgelerinden oluşup virüs yüzey antijenini (HBsAg) kodlayan genidir.

2- Kor (C) geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor HbcAg'yi kodlar, HbeAg'nin oluşumundan sorumludur.

3- Polimeraz (P) geni: DNA replikasyonunda temel olan RNA ve DNA-bağlı DNA polimeraz fonksiyonu gören proteinin üretiminden sorumludur.

4- X geni: Viral replikasyonda önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülmektedir. Hepatit B X(HBx) proteinini kodlamaktadır.



Şekil 2: HBV Genomik Organizasyonu ve Sentezlenen RNA'lar

S bölgesinde mRNA sekanslarında PreS/S ORF tarafından kodlanan üç ayrı translasyon ve başlatıcı kodon bulunmaktadır ve bu kodonlardan yüzey antijen polipeptidlerinin (S,L VE M proteinleri) sentezi düzenlenmektedir. Bu proteinlerin üçünde

C terminali ortaktır. preS1 ve preS2 bölgelerinden başladığı için L ve M proteinlerinde ise N terminalleri farklı uzunluklardadır ve bu proteinler ayrıca preS1 ve preS2 proteinleri olarak da tanımlanmaktadır. S proteini ise majör yüzey antijeni olarak kabul edilmektedir [18].

Zarf proteinleri ER membranına girerek agrage olurlar ve ER lümenine tomurcuklanıp, sonrasında hücre tarafından subviral partikül ya da Dane partikülü olarak salınmaktadır. 42 nm çapındaki Dane partikülleri her üç HBsAg formunu da içermektedir; 22 nm çapındaki subviral partiküller ise ağırlıklı olarak S proteininden oluşmaktadır. L polipeptidinin henüz tanımlanmamış bir hepatosit reseptörüne bağlanmada, bir reseptör tanıma bölgesi olarak rol aldığı düşünülmektedir. Pre-S2 bölgesinden başlayan okumayla sentezlenen M proteininin işlevi tam olarak bilinmemektedir. C geni, iki başlangıç kodonu içermektedir ve bunların ilki olan pre-C, e antijen polipeptidinin (HBeAg); ikincisi ise başlangıç kodonu HBcAg polipeptidinin sentezini sağlamaktadır. ER'de pre-C proteini konak proteazlar tarafından ve HBeAg'ye dönüştürülmektedir. HBeAg hepatositlerden salınmaktadır ve çözünür bir antijen olarak kanda tespit edilebilmektedir. Yapısal olmayan bir protein olan HBeAg viral enfeksiyon veya replikasyon için gerekli değildir.

HBeAg C geninin ikinci kısmı tarafından kodlanan kor proteindir, sitoplazmada dimerize olur ve ikozahedral kapsidi oluşturmak için birleşirler. pgRNA'nın bağlanmasında ve viral DNA polimeraz ile birlikte paketlenmesinde kor proteini aktif rol oynamaktadır [19-21].

C RNA HBcAg translasyonu, dışında, P geninin kodladığı viral polimerazın translasyonu için de kullanılır. Her 200-300 kor polipeptid molekülü translasyonuna karşın bir polimeraz proteini sentezlenir. Viral polimeraz, HBV genomu tarafından kodlanan tek enzimdir ve RNA bağımlı DNA polimeraz ile RNAase H aktivitesi bulunmaktadır [21].

X ORF'si tarafından kodlanan X proteini birden fazla fonksiyonu olan bir proteindir; hücrel yolakları modifiye edebilmektedir ve karsinojenik kofaktor özelliği bulunmaktadır. HBx proteininin fazla ekspresyonunun hem viral hem de hücrel genlerin düzenlenmesinde ve aktivasyonunda rolü bulunmaktadır. Bazı çalışmalar ile HBx proteininin sitoplazmik sinyal yollarını etkileyebildiğini; ayrıca proteozom fonksiyonunu regüle ederek hücrel ve viral proteinlerin yıkımını kontrol edebildiğini göstermiştir. HBx proteininin doğrudan onkojenik etkisi bilinmemektedir. [21, 22].

2.3.2 HBV viral yaşam döngüsü

Virüs henüz yeni tanımlanan PreS1'e spesifik hepatosit yüzeyinde yer alan Heparan sülfate proteoglikan (HSPGs), Sodium taurokolate kotransport polipeptid (NTCP) reseptörleri aracılığı ve endositoz yolu ile hücre içine transfer olduktan sonra, endozom içinde viral kapsidden ayrılmaktadır ve nükleer membrana transportu gerçekleşmektedir. Kesin olarak bilinmemekle birlikte, konak tamir mekanizmaları aracılığı ile RcDNA'nın tüm viral transkriptler için şablon görevi yapan cccDNA'ya (kovalent kapalı sirküler DNA) dönüşümü sağlanmaktadır. cccDNA'dan hücresel RNA polimerazlar, karaciğerde zenginleştirilmiş transkripsiyon faktörleri, prekor/kor, büyük yüzey antijen, major yüzey antijenleri, X geni promotorları, düzenleyici diziler aracılığı transkripsiyonu sonrası sırasıyla prekor/pregenomik (3.5 kb) ve subgenomik (2.4 kb, 2.1 kb ve 0.7 kb'lik) mRNA'ların sentezi gerçekleştirilmektedir[23, 24]. HBV'nin replikasyon stratejisinde nükleer cccDNA'dan transkribe olan 3.5-kb'lik pregenomik RNA'nın kritik önemi bulunmaktadır. Bu RNA'nın kor polipeptid (nükleokapsit antijen, HBcAg) ve HBV-DNA polimerazın kodlaması dışında viral yaşam döngüsünde de replikasyon kalıbı olarak ek fonksiyonları bulunmaktadır [25]. 5- HBV-DNA polimerazın ürünü olan, olgunlaşmamış (immatür) kor partiküllerini oluşturmak için HBcAg/P21 polipeptitleri tarafından bu RNA'lar ve sitoplazmada enkapside edilmektedir, 6- HBV-DNA polimerazın, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesi, 3.5-kb'lik pregenomik RNA'yı enfeksiyöz Dane partiküllerinde bulunan yaklaşık 3.2 kb'lik kısmi (parsiyel) çift iplikli HBV genomuna dönüştürmektedir [26].

Virüs partiküllerinin birleşmesi için son adım, uygun bir dizi oluşturan zarf antijen molekül (HBsAg) grubuyla olgun (matür) kor partikülünün endoplazmik retikulum membranı içerisindeki ilişkisini içerir. Yüzey antijen grubu endoplazmik retikulumun lümenine doğru filizlenerek matür kor partikülünü sarar. Sentezi tamamlanan virionlar hücreden endoplazmik retikulum ve golgi aparatı yolağını izleyerek salgılanırlar. RcDNA'yı içeren nükleokapsid ile çevrili olgun virionların bir kısmı persistan enfeksiyon için temel rezarvuvar niteliğine sahiptir. Pregenomik (3.5 kb) ve subgenomik viral transkriptlerin sentezi için kalıp görevi üstlenen cccDNA havuzunu oluşturmak üzere tekrar hepatositlerin nükleosuna geri dönerek siklus tamamlanmış olurlar [27] .

2.3.4. HBV Genotiplerinin Epidemiyolojik Dağılımı:

Dünya çapında, en az dokuz HBV genotipi (A ila I) ve genom dizilimlerinde (16-18) % 8'den fazla farklılık temelinde tanımlanmıştır. HBV genotipleri farklı coğrafi dağılım göstermektedir. Virüsün biyolojik yapısında ve klinik sonuçları üzerinde HBV genotiplerinin etkileri bulunmaktadır. HBV genotipleri arasında HBeAg seroklirensi, karaciğer hasarı ve interferon tedavisine yanıt arasında yapılan çalışmalarda güçlü bir ilişki bulunmuştur. Örneğin sirozla daha fazla ilişkili olan genotip C iken, interferon tedavisine daha iyi yanıt veren , genotip B olarak tespit edilmiştir. HBV'de görülen prekor mutantlar, çoğu kez genotip D ve takiben C ve B'de gözlenmektedir. Ülkemizde de baskın genotip D'dir . HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı **Tablo 1**'de yer almaktadır [28, 29]

Tablo 1: **HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı (3)**

Geno tipler	Ülkelere göre dağılım
A	(Aa,Ae) Avrupa, Siyah Amerika, Güney Afrika, Asya, Hindistan
B	(Ba, Bj) Güney Çin, Tayvan, Vietnam, Japonya
C	Çin, Tayvan, Japonya, Tayland, ABD'deki Asyalı gruplar
D	Güney Avrupa, Arabistan, Hindistan
E	Batı Afrika
F	Arjantin, Alaska, Bolivya, Brezilya, Güney Amerika
G	Fransa, Almanya, ABD
H	Orta ve Güney Amerika, Meksika

2.4. Bulaşma Yolları

HBV, enfekte vücut sıvıları, ile perkütan veya mukozal temas sonucu bulaşmaktadır. Kan, bulaşmadan sorumlu en önemli materyal olurken tükürük, vajinal ve seminal sıvılar gibi enfekte vücut sıvılarıyla da bulaş olabilmektedir. HBV üç temel yolla bulaşabilir, bunlar: perinatal, seksüel, parenteral/perkutan yoldur.

2.4.1 Perinatal Bulaşma

HBV, perinatal dönemde bebeği enfekte edebilmektedir. Bu bulaş yolu, prevalansının yüksek olduğu Çin ve Güney Asya gibi bölgelerde en önemli bulaş şeklidir. HBsAg pozitif, HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde HBV bulaş oranı %10-30; HBsAg ve HBeAg'nin

birlikte pozitif olduğu annelerden doğan bebeklerde ise bu oran %70-90'lara kadar çıkmaktadır [30].

HBV enfekte anneden bebeğe geçište üç olasılık bulunmaktadır. Bunlar transplasental geçiş, doğum sırasında perinatal bakım ya da süt verme sırasında postnatal geçiştir. Aşı ve hiperimmun globulin transplasental bulaşmayı önleyememektedir. Bir çalışmada, HBsAg pozitif annelerde intrauterin enfeksiyon oranı %3.7-9.9, HBeAg pozitif annelerde ise %9.8-17.3 oranında bulunmuştur. İntrauterin enfeksiyon riskini, HBeAg pozitifliği ve önceki doğumlarda prematür doğum eyleminin olmasının artırdığı gözlenmiştir [31].

Transplasental HBV geçişi iki mekanizmayla gerçekleşmektedir. Birinci yol hematojen geçiştir; plasental mikrovasküler bozulmalara yol açan abortus ve benzeri durumlarda anne kanındaki yüksek miktardaki HBV'nin fetal dolaşıma geçmesiyle olmaktadır. İkinci yol ise sellüler geçiştir; plasental kapiller endotel hücrelerdeki viluslar yoluyla HBV fetal sirkulasyona uğramaktadır. Perinatal enfeksiyonu takiben kronik enfeksiyon gelişme olasılığı %90'dır (6 aya kadar), 6 ay ile 5 yaş arasında ise % 20-60'lara kadar düşmektedir [32]. Transplasental yolla geçen HBeAg'nin fetal immun sisteminde HBV'ye karşı tolerans oluşturmaması, kronikleşme oranını arttıran bir diğer immün mekanizmadır [33].

2.4.2. Horizontal Bulaşma

Horizontal bulaşma aile içi yakın temasla olan bulaşma yoludur. Cilt, muköz membranlar veya özellikle çocuklarda yakın temas sonrası ufak yaralanmalarla doku bütünlüğünün bozulması sonrasında bulaş olabileceği düşünölmektedir. Ev halkının kullandığı kontamine havlu, diş fırçası, tıraş makinesi, banyo malzemeleri, oyuncaklardaki bulaşma olabileceği bildirilmiştir. Bu durum virusun diş ortamlarda uzun süre yaşayabilmesine bağlanmıştır[34].

2.4.3. Parenteral/Perkütan Bulaşma

Parenteral HBV bulaşından, kan ve kan ürünü transfüzyonları, ilaç bağımlılığı, diyaliz hastaları, akapunktur, sağlık bakımı uygulamaları, dövme, manikür/ pedikür gibi işlemler

sorumlu tutulmaktadır. ABD ve Kuzey Avrupa’da damar içi ilac bağımlılığı, HBV bulaşının %23’ünü oluşturmaktadır[35].

Kan ve kan ürünleri yoluyla HBV bulaşı; HBV taşıyıcılığı riski yüksek bulunan bireylerin kan donörü olarak kullanılmaması, donör sorgulama formları, gelişmiş tarama testleri uygulamalarıyla gittikçe azalmıştır [36]. Kan transfüzyonu sonrası HBV enfeksiyonu riski, o ülkenin HBV epidemiyolojisine bağlı olarak değişmektedir. ABD’de post transfüzyonel hepatit sayısı, 1 milyon kanda 4 iken, Çin’de bu sayı 17.500’de 1 düzeylerindedir. Hemofili ve talasemi gibi çoklu transfüzyon gerektiren hasta gruplarında bu risk artmaktadır. HBV taraması için kullanılan nükleik asit testleri HBV prevalansının düşük olduğu ülkelerde maliyet etkin iken, prevalansın yüksek olduğu bölgelerdeki yüksek maliyet kullanımı sınırlandırmaktadır. Kan vericilerinde nükleik asit testleri Singapur, Tayland ve İspanya ile Almanya gibi bazı Avrupa ülkelerinde, HBV’nin taranması için kullanılmaktadır [37].

2.4.4. Nozokomiyal Bulaşma

HBV’nin sağlık bakımı ile ilişkili bulaş oranı giderek artmaktadır. Bulaşma sıklıkla hastadan hastaya veya hastadan sağlık personeline (SP) enfekte kontamine materyalle ya da iğne batması sonucu oluşmaktadır. SP’deki HBV enfeksiyon oranı, HBV’ye karşı aşısız tüm personelin aşılınması, aşısı olmayan ya da aşıya yanıtız SP’ye ise karşılaşma sonrası profilaksinin uygulanmasıyla önemli oranlarda azalmıştır. Kaynağın HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA durumuna göre bulaşma riski farklılık göstermektedir [38].

2.4.5. Cinsel Yolla Bulaşma

Genital sekresyonlar, kandan daha az konsantrasyonlarda virüs içermelerine rağmen bulaşmaya neden olabilmektedir. HBV’nin düşük ya da orta endemik olduğu bölgelerde cinsel yolla bulaşma daha sıktır. Homoseksüel ilişki, HBV için en riskli bulaşma yoludur. Rektal mukozadaki travmalara bağlı enfekte kan ve semenle bulaş riski artabilmektedir. ABD gibi düşük endemisite bölgelerinde bu yolla bulaşma oranı yüksektir ve yeni HBV olgularının %39’undan heteroseksüel, %24’ünden ise homoseksüel cinsel ilişki sorumlu tutulmuştur [39].

2.5. Patogenez

HBV direkt sitopatik değildir ve karaciğerde gelişen inflamasyonun da immun aracılı olduğu bilinmektedir. HBV'ye karşı gelişen immun yanıt, virüsle enfekte hücrelerin temizlenmesini sağlayabilse de, yıkıcı sonuçlara da neden olabilmektedir. Kronik enfeksiyon riski yaş ile ters orantılıdır. İmmün yetmezliği olmayan yetişkinlerin çoğunda ise kendini sınırlayan bir klinik izlenmektedir. HBV'nin eliminasyonunda immünolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hem hücresel hem de humoral immün yanıtın önemli olduğu düşünülmektedir[40].

Adaptif immün yanıtın, hepatit B virüsü enfeksiyonu sırasında viral klirensten ve hastalık patogenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Genel olarak humoral antikor cevabı, dolaşımdaki virüs partiküllerinin temizlenmesine ve konakçı içindeki viral yayılımı önlemektedir. Hücresel bağışıklık yanıtı ise enfekte hücreleri ortadan kaldırmaya yardımcı olmaktadır. HBV klirensinin T hücre yanıtına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, HBsAg spesifik sitotoksik T lenfositlerin (CTL), HBV transgenik farelere adaptif transferi sonrası ciddi bir nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı ortaya çıkmıştır. CTL'ler ayrıca tip 1 inflamatuvar sitokinler salgılayarak karaciğerdeki HBV kopyalanması için gerekli olan ara maddeleri temizlemektedir, böylece virüs bulaşmamış hücrelere virüsün yayılımı sınırlandırılmaktadır. Viral kalıcı yanıtta katkıda bulunabilecek diğer faktörler ise ; immünolojik tolerans, mutasyonel epitop inaktivasyonu, T hücre reseptör antagonizmi, ve viral replikasyonun ters regülasyonu gibi faktörler sayılabilir [41, 42].

Akut HBV enfeksiyonunda immün yanıtın başlaması için tip 1 interferon (IFN- α/β) salınımı gerekmektedir. HBV-DNA seviyesi sitokinler yardımı ile düştükten sonra doğal ve özgül immünolojik yanıt hücreleri karaciğere göç ederek hepatik inflamasyonu oluşturmaktadır. Enfekte hepatositlerin CD8+ sitotoksik T lenfositler tarafından apoptozise uğratılmasından sonra, ALT yüksekliği görülmektedir ve sonrasında antikor yanıtı gelişmektedir. Hafıza hücrelerinin oluşmasıyla da reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenmektedir. Ancak akut yanıtta yetersizlik olursa, kronikleşme gerçekleşmekte ve inflamatuvar yanıtın zayıf olması nedeniyle hepatik fibrozis başlamaktadır.

Akut enfeksiyon kendini sınırladıktan sonra, ALT yüksekliğinin başladığı dönemde HBcAg, HBeAg ve HBsAg'ye karşı güçlü CD4+ T hücre yanıtları gelişmektedir. HBcAg'ye

karşı oluşan CD4+ T hücre yanıtları vireminin kontrolünde en etkin mekanizma olarak kabul edilmektedir. İyileşen akut HBV enfeksiyonunda tip 1, kronikleşen enfeksiyonda ise tip 2 sitokin yanıtları görülmektedir. Bu yanıt virüsün temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Kronik HBV enfeksiyonunda CTL yanıtları periferik dokularda zayıf olmasına rağmen, karaciğerde devam etmektedir. Portal aralıkta ve bazı hepatik lobüllerde CD8+ T hücrelerin çoğunlukta olduğu bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlı hepatosit nekrozu görülebilmektedir. CTL'ler, enfekte hepatositlerle karşılaşınca apoptotik sinyaller göndermektedir. Bu apoptotik hepatositler biyopside "konsilman cisimcikleri" olarak görülür. CTL'ler ayrıca sitokinler aracılığıyla bölgeye makrofaj ve natural killer (NK) hücrelerini de çağırır. Bunun sonucunda, HBsAg fazla miktarda eksprese edilen hastalarda fulminan hepatit gelişebilmektedir.

Kronik enfeksiyonu olan hastalarda T hücre yanıtının kısmen yetersiz olduğu düşünülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda, kronik karaciğer hücre hasarı, rejenerasyon, inflamasyon, yaygın DNA hasarı ve hücresel büyüme kontrol genlerinin işlevlerinde bozulmalar olmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonuna, enfeksiyonun başında primer olarak yetersiz bir CD4 + T hücre yanıtı ve bunun ardından kantitatif ve kalitatif olarak etkisiz bir CD8 + T hücre tepkisinin gelişmesinin neden olduğu düşünülmektedir [43, 44].

2.6. HBV'nin Doğal Seyri

HBV'nün akut veya kronik hepatit olmak üzere iki ana formda klinik seyri bulunmaktadır.

2.6.1. Akut HBV Enfeksiyonu

Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. Akut Viral Hepatit B'nin inkübasyon süresi 30-180 gün, ortalama 4-28 haftadır. Hepatitin ortaya çıkması, serumda HBsAg'nin saptanmasından sonra ortalama 4 haftadır (1-7 hafta). HBV'nin klinik seyri asemptomatik enfeksiyondan, fulminan hepatite kadar farklılık gösterebilmektedir. Hastalık, çocuklar ve gençlerde, yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyretmektedir. HBV'ünü almış olan erişkinlerin %5- 20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit ortaya çıkmaktadır [45].

Akut enfeksiyonda kanda HBsAg tespit edildiği dönemde virüs titreleri çok yüksektir; mililitrede 10^9 ile 10^{10} civarında virüs bulunabileceği tahmin edilmektedir ve HBeAg serumda sıklıkla saptanabilir hale gelmektedir. Şempanzeler ve diğer primer hepadnaviral enfeksiyonu olan hayvan çalışmaları da ; HBeAg'nin belirgin olduğu dönemde hepatositlerin yüzde 75 ila 100'ünün enfekte olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, bu durum epidemiyolojik çalışmaların, akut HBV enfeksiyonu sırasında hem vertikal hem de horizontal bulaşıcılık oranlarının yüksekliğini açıklayabilmektedir.

Akut enfeksiyonda karaciğer hasarı sırasındaki, alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri, viral enfeksiyonun başlangıcından karaciğer hasarını tetikleyen T hücre aracılı immün yanıt oluşumu için geçen süreyi yansıtacak düzeyde artmaz. İmmün yanıt başladığında, kandaki ve karaciğerdeki virüs titreleri düşmeye başlar. Enfeksiyonun genellikle büyük bir hepatik yıkım olmadan sonlandırılması, yukarıda açıklanan nonsitotoksik immün temizleme mekanizmalarının önemini göstermektedir. Enfeksiyonun temizlenmesiyle, viral antijenler HBsAg ve HBeAg dolaşımdan kaybolup ve serbest anti-HBs antikorları saptanabilir hale gelmektedir [46-48] .

Kendi kendini sınırlayan enfeksiyon, viral antijenlerin ortadan kalkması ve anti-HBs antikorlarının tespit edilmeye başlandığı dönem olarak tanımlanmaktadır. Bazen kandaki düşük HBV-DNA seviyeleri, ömür boyu olmasa da, uzun yıllar boyunca devam edebilir. Bu DNA'nın tüm HBV genomunu içerip içermediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, hasta serumunda kalıcı HBV-DNA tespit edilen üç denekten, şempanzelere aşılama ile belgelenmiş bulaşıcılık tespit edilememiştir[49].

AHB'de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilmektedir. Enfeksiyondan sonra iyileşen ve anti-HBs pozitif hale gelen bazı olgularda virüsün tam olarak eradike edilemeyebileceği, immün sistem tarafından baskılanmış halde kalabileceği de gösterilmiştir [50].

Erişkin hastaların sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise, 5 yaşın altındaki çocuklarda % 10 iken, daha büyük çocuk ve erişkinlerde % 50 oranında görülür. Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif ve künt bir ağrı en sık görülen semptomlardır. İmmün kompleks oluşumuna bağlı olarak hastalarda ürtikeryal döküntüler, makülopapüler raş, artralji ve romatoid faktör pozitifliği görülebilmektedir. Akut hepatit B seyrinde nadiren

de olsa, pankreatit ve hastaların %30'unda amilaz yüksekliği görülebilmektedir. Nadir ekstrahepatik bulgular arasında; miyokardit, perikardit, plevral efüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit gibi bulgular sayılabilmektedir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer. Fizik muayenede minimal bulgular olabileceği gibi, sarılık, hepatomegali (% 10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5 de görülebilmektedir [51].

2.6.2. Kronik Hepatit B (KHB) Enfeksiyonu

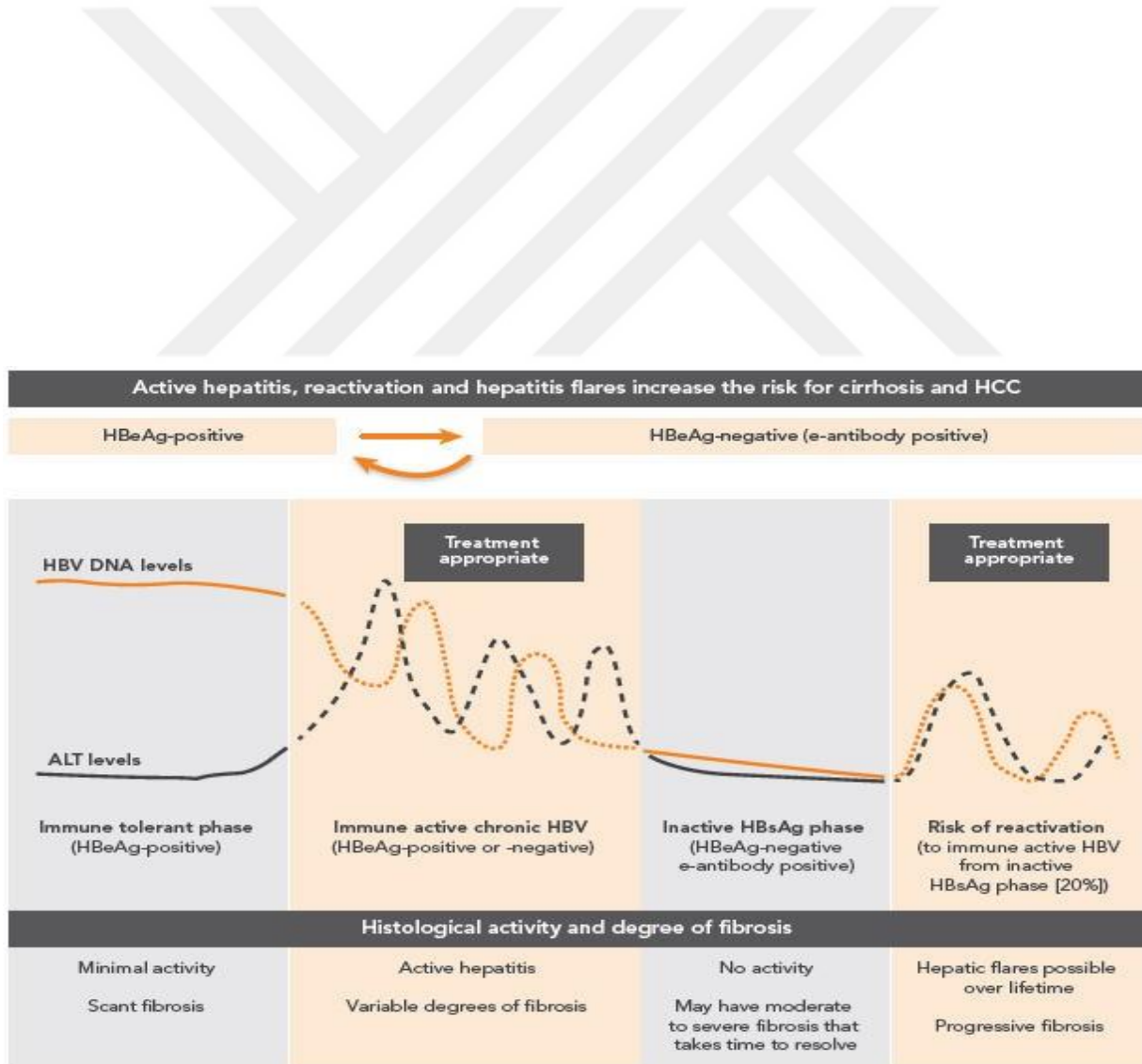
Hepatit B virüsü varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi kronik hepatit B enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu gelişen olguların her yıl yaklaşık %2-10'unda siroz, siroz gelişen olguların ise %4 kadarında dekompanzasyon, %5-10'unda transplantasyon ihtiyacı ve %2 kadarında hepatosellüler kanser (HSK) gelişmektedir.

HBV enfeksiyonun seyri, enfeksiyonun yılı, viral faktörler (genotip, viral mutasyonlar, HBV replikasyon düzeyi), konak faktörleri (yaş, cinsiyet ve immün durum) ve ekzojen faktörler (diğer hepatotropik virüslerle birlikteliği veya alkol) gibi birçok durumdan etkilenebilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrini tanımlamada, hastalığın sessiz seyretmesi, erken dönemde semptomların bulunmaması ve hastalığın heterojenitesi gibi zorluklar bulunmaktadır[52]. Rutin pratikte, kronik HBV enfeksiyonu hastalığın progresyonuna göre 4 kategoriye ayrılabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Kronik HBV enfeksiyonu fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histolojik özellikler

	İmmün toleran	HBeAg (+) KHB	İnaktif HBsAg taşıyıcısı	HBeAg (-) KHB
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
AntiHBe	-	-	+	+
ALT	Normal	Yuksek	Normal	Yuksek/dalgalı
HBV-DNA	>105 kopya/ml	>105 kopya/ml	<104 kopya/ml	>104 kopya/ml*
Histoloji	Normal/hafif	Aktif	İnaktif	Aktif

Uzman görüşleri farklı 1 IU: yaklaşık 5 kopya/ml



Şekil 2: KHB Enfeksiyonu Fazları

2.6.3. KHB Enfeksiyonu Fazları

2.6.3.1 İmmün Toleran Faz

HBV enfeksiyonunun bu dönemi, sıklıkla enfeksiyona doğumda ya da erken çocukluk çağında yakalanan olgularda görülür. Ancak nadiren geç çocukluk ve erişkinlik çağında da görülebilmektedir. İmmün toleran dönemde immün sistem maturasyonu yeterince gelişmediğinden HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt sağlanamamakta ve virüs çoğalmaya devam etmektedir. HBV-DNA düzeyi, bu dönemdeki hastalarda virüsün replikasyonu devam ettiğinden yüksek seyretmektedir. Hayatın ilk yıllarında enfeksiyonu edinen hastalarda görülen bu immün yanıt yetmezliği çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan biri de HBeAg'nin, "anti-core" immün yanıtı yavaşlatan bir tuzak görevi yaptığı düşünülmektedir. İmmün toleran dönemde yetersiz immün yanıt nedeniyle hepatosit hasarı olmadığından karaciğerde nekroinflamasyon gelişmemektedir ve bu nedenle transaminaz değerleri normal düzeylerde seyretmektedir [53, 54]. Bu dönemde hastalar genellikle asemptomatiktir ve bir rastlantı sonucu fark edilmektedir. İnfeksiyonun daha erken alındığı olgularda bu dönem nispeten uzun seyretmektedir(10-40 yıl sürebilmektedir) ; HBeAg serokonversiyonu da daha geç gerçekleşmektedir. Enfeksiyonun çocukluk çağında alındığı olgularda bu dönem daha kısa olup 15-20 yıl sürer; serokonversiyon sıklıkla puberte çağında gerçekleşmektedir. Erişkin yaşta edinilen enfeksiyon ise 1-4 ay kadar kısa sürmektedir. Bu dönem genel olarak iyi seyirli olduğundan tedavi önerilmemektedir [55].

2.6.3.1.1 Özel Durumlar

2.6.3.1.1.1 İmmün toleran fazda yer alıp, orta şiddette replikasyonu olanlar

Yüksek replikasyon oranı tanımı için HBV-DNA eşik değeri tam olarak tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda HBV-DNA düzeyi 2×10^6 IU/ml üzerinde olan immün toleran hastaların karaciğer biyopsilerinde fibrozis skorunun düşük olduğu saptanmış olup, bu hastaların ikinci biyopsilerinde de alevlenme izlenmemiştir. Diğer bir çalışmada ise, ALT seviyesi normal olan HBeAg pozitif ve muhtemelen immün reaksiyonun bir sonucu olarak meydana geldiği düşünülen HBV-DNA düzeyi $< 2 \times 10^6$ IU/ml olan küçük bir hasta grubunda, histolojik lezyonların artmış olma riski üzerinde durulmuştur[56, 57]. İmmün toleran hastalar için spesifik önerilerin yer aldığı bir kılavuz bulunmamaktadır. Olası intermittan aktivitenin gösterilebilmesi amacıyla bu hastalarda sıkı takip yapılması gerekebilmektedir.

2.6.3.1.2. Daha önce normalin üst sınırına yakın ALT seviyeli immün toleran olgular:

Bu hastalarda ciddi histolojik karaciğer lezyonlarının varlığı hakkında yapılan yeni yayınların sonuçları birbirleriyle uyumlu görülmektedir. Bu tip olgularda hastalık aktivasyon düzeyinin ve tedavi gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir [56, 57].

2.6.3.1.3. Kırk yaş üstü immün toleran olgular:

Oldukça nadir bir durumdur. Bu hastaların siroz ve karaciğer kanseri riski yüksektir. Bu gruptaki hastalarda, histolojik lezyonların minimal olması durumunda bile tedavi önerilmektedir, çünkü yüksek viral yük devam ettiğinden kanser nonsirotik karaciğerde de gelişebilmektedir[58, 59].

2.6.3.2. HBeAg Pozitif İmmün Reaktif Faz

İmmün sistem olgunlaştıkça HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişebilmektedir. İmmün aracılı hepatosit hasarı oluşmaya başladıktan sonra transaminaz değerleri yükselmektedir, enfekte hepatosit oranı azaldığından buna bağlı HBV-DNA düzeyide düşmektedir. HBeAg bu dönemde pozitifdir. Orta veya ciddi şiddette karaciğer nekroinflamasyonu ve bir önceki faza göre daha hızlı progresyon gözlenebilmektedir [60]. İmmün tolerans fazından bu döneme geçiş genellikle yaşamın 2. ya da 3. dekadında olmaktadır. Bu dönemde bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilmektedir fakat bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden veya fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatit atakları olabilmektedir. Bu ataklar genellikle HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitenin remisyona girmesiyle sonuçlanırken, bazen sadece serum HBV-DNA düzeylerinde geçici azalma ile de sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle her alevlenme HBeAg serokonversiyonu ve serumdan HBV-DNA klirensi ile sonuçlanmamaktadır. Bu hastalar tekrar tekrar alevlenme yaşayabilir ve sonuçta siroz ile HCC gelişim riski artmıştır [61]. Yıllık spontan HBeAg serokonversiyon oranı ise %8-15 olarak belirlenmiştir [62]. HBeAg serokonversiyon oranının yüksek olmasını sağlayan başlıca faktörler ileri yaş, başvuruda yüksek ALT düzeyleri, akut alevlenme, HBV genotipi (B>C) ve etnisitedir (Asya

dışındakiler). HBeAg serokonversiyonu gelişmiş hastaların çoğu inaktif HBsAg taşıyıcılarına dönüşmektedir. Serokonversiyon gelişen olguların %5 kadarında ise HBeAg negatif kronik hepatit B gelişmektedir. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişilerde ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden risk artmıştır. İmmün reaktif fazda ki HBeAg pozitif hastalara tedavi önerilmektedir. HBV-DNA düzeyi 20000 IU/ml ve üzerindeki, ALT düzeyi normalin üst sınırının iki katından fazla olan, HBeAg pozitif olgular için ise tedavi genel olarak önerilmektedir. Bu hastalara karaciğer biyopsisi yapılabilmektedir. Belirgin ALT yüksekliği genellikle önemli histolojik aktivitenin bir bulgusu olduğu için tedaviye biyopsisiz başlanabilmektedir [63].

2.6.3.3. İnaktif HBV Taşıyıcılığı Durumu

HBV ile enfekte hastalarda en geniş grubu inaktif taşıyıcılar oluşturmaktadır. Tüm dünyada 300 milyon civarında kişinin inaktif taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. HBV'nin temizlendiği dönemin sonunda enfekte hücre kitlesi ve, virüsün replikasyon hızı azalmaktadır. İmmün yanıtın yavaşladığı bu döneme inaktif HBV taşıyıcılığı dönemi denilmektedir. Taşıyıcılık durumu tanımlanmadan önce 1 yıl boyunca, 3-4 aylık periyotlar ile DNA ve ALT takibi yapılması önerilmektedir. Bu gruptaki hastalarda HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, DNA düzeyi PCR ile ya çok düşük (DNA<2000 IU/ml) veya saptanamaz düzeydedir. ALT seviyesi sürekli normaldir. Biyopside nekroinflamasyon yok veya minimal düzeydedir ve genellikle normal histoloji şeklinde görülmektedir. İnaktif taşıyıcılığın prognozu oldukça iyidir; bu hastalara rutin karaciğer biyopsisi ve tedavi önerilmemektedir. Uzun süreli gözlemlerde kalıcı biyokimyasal iyileşme oranı oldukça yüksek, siroz ve HSK gelişme riski ise oldukça düşük bulunmuştur [52, 64, 65]. Aile öyküsü bulunan 50 yaş üstünde hastalara HSK gelişimi açısından ultrasonografi (USG) yapılması , 6-12 ayda bir α fetoprotein (AFP) düzeylerine bakılması önerilmektedir. İnaktif taşıyıcıların yaklaşık %20 -30'unda izlem sırasında hepatit B'nin spontan reaktivasyonuna rastlanılabilmektedir.

Çok sayıda reaktivasyon olması ilerleyici hepatik hasara neden olabilmektedir, hatta hepatik dekompanzasyon bile gelişebilmektedir. HBV reaktivasyonu genellikle asemptomatiktir ama nadiren akut viral hepatiti de taklit edebilir. Reaktivasyonun tespit edilmesi için her 3-6 ayda bir düzenli ALT testleri önerilmektedir [64].

2.6.3.4 HBeAg Negatif KHB Fazı

Bu durum, HBeAg pozitifliğinden anti-HBe'ye serokonversiyonu izleyen immün reaktif faz veya inaktif taşıyıcılık durumundan yıllar sonra meydana gelmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun klinik seyrinde daha geç bir immün reaktif faza denk gelmektedir. Bu dönem HBV-DNA ve ALT seviyelerinde dalgalanmalar gösteren dönemsel reaktivasyonla gitmektedir [66, 67]. HBeAg negatif kronik hepatitli hastalarda HBV-DNA düzeyleri HBeAg pozitif olanlara göre daha düşük tespit edilmektedir (2000–20 milyon IU/ml, 20.000–2 milyar IU/ml sırayla). Bu hastalarda HBeAg negatif ve prekor ve/veya bazal kor promoter bölgelerinde nukleotid substitüsyonlu HBV virüsleri dominanttır. Bu nedenle HBeAg sentezi ya yoktur veya çok düşük düzeydedir. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda uzun süreli hastalık remisyonu düşüktür. Uzun dönem prognoz HBeAg-pozitif olan hastalarda daha kötüdür ve siroz gelişme riski HBeAg pozitif olanlara göre iki kat daha yüksektir. HBeAg negatif KHB fazı iki farklı şekilde görülmektedir [66, 68, 69]. Birinci grup orta-yüksek HBV-DNA seviyeleri ile birlikte sürekli yüksek ALT seviyelerine sahiptir ve hastaların %30-40'ını bu grup oluşturmaktadır. İkinci grup ise dalgalı seyreden ALT yükseklikleri ile birlikte düşük veya negatif HBV-DNA seviyeleri olan gruptur ve bu grup hastaların %45-60'ını oluşturmaktadır. HBeAg negatif kronik hepatit fazına geçen bütün hastalarda değişik derecelerde hepatik fibrozis bulunmaktadır. Düşük veya negatif HBV-DNA seviyeleri olan grupta komplikasyon azdır ve iyi prognoza sahiptirler. Orta-yüksek HBV-DNA seviyeleri olan gruptaki hastalarda ise ilerlemiş hepatik fibrozis, siroz ve ardından gelen komplikasyonların (dekompanse siroz, HSK) gelişme riski daha yüksektir.

İnaktif HBV taşıyıcılığında, özellikle ALT seviyesi normalin üst sınırının iki katından fazla olan, HBV-DNA düzeyi 2000 IU/ml ve üzerinde olan hastalara tedavi önerilmektedir [70].

2.7. HBV enfeksiyonunda tanı

HBV tanı testleri antijen-antikor testleri ve nükleik asit testleri olarak iki ana grupta incelenebilmektedir. Enfeksiyonun dönemleri, testlerin birlikte yorumlanması ile belirlenebilir (Tablo 3). Tabloda göstergelerin klasik yorumu verilmiştir. Nadir de olsa bu profillerin dışında kalan atipik profiller de görülebilmektedir.

TABLO 3 : HBV tanı testlerinin yorumu: tanı testlerinin yorumu

HBsAg	HBeAg	AntiHBc	AntiHBe	AntiHBs	DNA (IU/ml)	Yorum
+	+	-	-	-	+	Akut enfeksiyon (erken dönem)
+	+	IgM	-	-	+	Akut enfeksiyon
-	-	IgM ± IgG	-	-	+ / -	Akut enfeksiyon (pencere dönemi)
-	-	IgG	+/-	+	-	Doğal enfeksiyona bağlı bağışıklık
-	-	-	-	+	-	Aşıya bağlı bağışıklık
+	-	gG	+/-	-	< 2000	İnaktif HBV enfeksiyonu
+	+	IgG	-	-	> 2000	İmmun tolerans veya erken kronik aktif hepatit
+	-	IgG	+	-	> 20 000	Kronik enfeksiyon
-	-	IgG	-	-		İzole anti-HBc pozitifliği *

2.7.1. Antijen Antikor Testleri HBsAg ve Anti-HBs

HBsAg, zarf geninin kodladığı yüzey antijenidir. Gen üzerinde, başlangıç kodonları farklı, üç adet yüzey proteini kodlayan bölge (“open reading frame”) bulunmaktadır. Bunların translasyon ve transkripsiyonu ile küçük (S), orta (preS2 + S) ve büyük (preS1 + PreS2 + S) HBsAg proteinleri sentezlenmektedir. Antijenin bir kısmı, yeni virüs partikülünün yapısına katılmaktadır, kalan miktar ise, kanda, HBV-DNA içermeyen, dolayısıyla enfeksiyöz olmayan filamantöz ve sferik partiküller olarak bulunmaktadır. HBsAg testleri, her üç formda bulunan

antijeni de saptamaktadır. HBsAg'nin saptanması, kişinin HBV ile enfekte olduğunu göstermektedir. Virüs ile temastan 7-9 hafta sonra (ALT yükselmesinden 1-3 hafta ve semptomlardan 3-5 hafta önce) serumda saptanmaktadır. Konsantrasyonu, hastalığın akut döneminde tepe yaptıktan sonra giderek azalmaktadır ve 4-6 ayda saptanamaz düzeylere düşmektedir. Altı aydan uzun süre pozitif kalması, kronik B hepatitinin kanıtı olarak kabul edilmektedir. Kronik B hepatitinde spontan HBsAg serokonversiyonu nadirdir (%1-2/yıl)[71].

HBsAg kantitasyonu, kronik enfeksiyonun doğal seyrinin daha iyi anlaşılmasında ve antiviral tedavinin izleminde yararlı olabilmektedir. HBsAg miktarı ile HBV-DNA ve cccDNA miktarları arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [72].

Anti-HBs, doğal enfeksiyon veya aşılama yoluyla gelişmiş bağışıklığı göstermektedir. Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg' nin saptanamaz olmasından bir süre sonra pozitifleşmektedir. Aşılamada, anti HBs yanıtının kontrolü gerekiyorsa, son aşı dozunun uygulanmasından 4-8 hafta sonra değerlendirilmesi önerilmektedir. Anti HBs düzeyinin ≥ 100 IU/L olması yeterli aşı yanıtı olarak kabul edilmektedir. Aşı sonrası ≥ 10 IU/L antikor düzeyinin bağışıklık için yeterli olduğu düşünülmektedir. Anti HBs düzeyi 10-100 IU/L arası saptanan ve riski yüksek aşıllılarda, rapel yapılması konusunda çeşitli rehberler arasında farklı öneriler bulunmaktadır.

Doğal enfeksiyonu geçirerek anti-HBs antikorları gelişen kişilerde hastalığın iyileştiği kabul edilmekle birlikte, bu kişilerde duyarlı yöntemlerle HBV-DNA varlığının gösterilebilmesi, immünsüpresyon gelişmesi durumunda HBV aktivasyonunun gelişebilmesi, virüsün her zaman eradike edilemediğinin kanıtıdır [73, 74].

2.7.2. HBeAg ve Anti HBe

HBeAg kor geninin kodladığı iki proteinden biridir ve viryonun yapısında bulunmamaktadır. Kronik enfeksiyonun gelişmesinde rol oynar, HBeAg negatif varyant virüsle oluşan primer enfeksiyonun kronikleştigiğine ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Kronik enfeksiyonun evresine bağlı olarak tolerojen veya immunojen olarak rol oynadığı düşünülmektedir[75].

Serumda HBeAg (+) olması, aktif virüs replikasyonunun indirekt kanıtıdır ve aktif hepatit ile ilişkili bir göstergedir. HBeAg, ilk kez, akut HBV enfeksiyonunda serumda saptanır. Enfeksiyonun doğal seyri içinde, genellikle HBsAg' den önce negatifleşir; bu durum virüs replikasyonunun azalması, saptanamaz olması ve iyileşme dönemine geçişi gösterir. Bu durumda HBsAg serokonversiyon olasılığı yüksektir. Kronik HBV, immuntoleran dönemde, HBeAg miktarı yüksektir, yaşa bağlı olarak immün yanıtın gelişmesi ile birlikte düzeyi azalmakta ve kaybolmaktadır (immun temizlenme dönemi). HBeAg sentezi, prekor ve korpromoter mutasyonlarına bağlı olarak da azalabilmekte veya tamamen durabilmektedir. Bu durumda hastada, HBeAg negatif olmasına karşın, yüksek virus replikasyonu (HBV-DNA) olabilmektedir. Hastalarda mutasyon taşıyan ve taşımayan virus suşları birlikte bulunabilmektedir. Mutant suşlar nedeniyle, virüs replikasyonunu değerlendirmek için HBeAg yerine, daha duyarlı ve kantitatif bir test olan HBV-DNA testi tercih edilmektedir[76].

2.7.3. HBcAg ve Anti-HBc

HBcAg, kor geninin kodladığı, virüs kapsidini oluşturan, kuvvetli immunojen bir proteindir ve anti-HBc yanıtını, T hücre yardımı olmadan uyarabilmektedir. HBcAg, antiHBc antikorundan ayrılması sağlandığında kanda saptanabilir ancak rutin tanı testlerinden biri olarak kullanılmamaktadır. HBcAg ile HBeAg arasında 149 aa'lık ortak bir bölge vardır. Bu iki antijen birlikte, kor ile ilişkili antijenler (HBcrAg) olarak adlandırılmaktadır. Serum HBcrAg testinin, kronik B hepatitinin aktivasyonunu göstermede ve tedavi yanıtını izlemede kullanılabileceği belirtilmiştir[77, 78].

Bazen immunsuprese hastalarda HBV enfeksiyonu varlığına karşın anti-HBc negatifliği görülebilmektedir. Nadir olarak sağlıklı kişilerde de benzer bir serolojik profil saptanabilir[79].

Anti-HBc IgM, akut enfeksiyon göstergesi ve ilk oluşan antikordur. ALT değişiklikleri ile aynı zamanda saptanmaya başlar, miktarı giderek artar, sonrasında ise düşer ve yerini anti-HBc IgG antikorlarına bırakır. Anti-HBc IgM, kronik enfeksiyonda da düşük düzeyde saptanabilmektedir. Ticari testlerin çoğu, sadece akut enfeksiyondaki anti-HBc IgM varlığını saptayacak bir eşik değere (600-700 Paul-Ehrlich ünitesi) göre düzenlenmişlerdir. Ancak daha duyarlı testler ile kronik enfeksiyondaki düşük düzey antikorlar bile saptanabilmektedir[80].

2.7.4. NÜKLEİK ASİD TESTLERİ

En yaygın kullanılan ve klinik açıdan gereksinim duyulanları, kantitatif HBV-DNA testi ve antiviral direnç mutasyonlarının analizidir. Diğer testler, daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır.

2.7.4.1 KALİTATİF VE KANTİTATİF HBV-DNA TESTLERİ

HBV-DNA'nın saptanması, HBV enfeksiyonunun kanıtıdır. Nükleik asit saptama tekniklerindeki gelişmeler doğrultusunda hibridizasyon esaslı testlerin yerini nükleik asit amplifikasyonuna dayalı daha duyarlı yöntemler almıştır. Farklı firmalara ait ticari testler bulunmakta ve başta duyarlılık ve kantitasyon aralığı olmak üzere bazı farkları vardır. Testler önceleri HBV-DNA miktarını kopya/ml olarak tanımlarken, DSÖ tarafından geliştirilen uluslararası standarta göre yeniden düzenlenmeleri sonrasında, miktarı IU/ml olarak ifade edilmektedir. Bir IU, bir HBV-DNA molekülüne karşılık olmadığı gibi, farklı üreticilerin tanımladığı “kopya” tanımı da birbiri ile aynı değildir. Bu nedenle farklı firmalara ait HBV-DNA kitlerinin kopya IU değişim faktörü aynı olmamakla birlikte, kabaca 1 IU= 5-6 kopya olarak kabul edilebilir. Testler arası değişkenler nedeniyle, hasta izleminin aynı test kullanılarak yapılması önerilmektedir.

Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri arasında en yaygın kullanılanı polimeraz zincir tepkimesidir (“polymerase chain reaction”, PCR). Farklı PCR yöntemleri arasında son yıllarda “realtime PCR” yöntemi tercih edilmektedir. Real-time PCR yönteminin avantajları, hem duyarlı olması hem de geniş bir aralıkta (7-8 log₁₀) kantitasyon yapabilmesidir. Amplifikasyon sonrası reaksiyon tüplerinin açılmasına gerek duyulmaması nedeniyle kontaminasyon riski daha azdır. Günümüzde realtime HBV-DNA PCR testleri ile 50 IU/ml'nin altında bir duyarlılık ve 10⁷⁻⁸ IU/ml varan kantitasyon aralığı sağlanabilmektedir. Bu testlerde de tüm PCR testlerinde olduğu gibi yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik riski bulunmaktadır [80-82].

2.7.4.2 HBV-DNA'NIN SAPTANMASI VE KANTİTASYONUNUN KULLANIM ALANLARI

HBV enfeksiyonunu saptamak: Özellikle HBsAg'nin henüz pozitifleşmediği enfeksiyonun erken dönemlerinde veya atipik serolojik profillerin (ör: salt anti-HBc (+)) saptandığı durumlarda kullanılmaktadır. Kan donörlerinin taranmasında HBsAg'ye ek olarak güvenliği arttırmak amacıyla da kullanılmakta ve bazı ülkelerde zorunlu testler arasındadır.

HBV replikasyonunu değerlendirmek ve enfeksiyonu evrelendirmek için kantitatif HBV-DNA testleri kullanılabilir. Kronik HBV enfeksiyonunu tanımlamada ve tedavi başlama endikasyonunu belirlemede eşik değer olarak $\geq 20\ 000$ IU/ml (~100 000 kopya/ml) kabul edilmektedir (HBeAg negatif kişilerde $\geq 2\ 000$ IU/ml). HBV-DNA, aktif viral replikasyonun varlığı, ALT düzeyi ve karaciğer histolojisi ile birlikte, tedavi kararının verilmesinde kullanılan önemli bir göstergedir.

HBV replikasyonunun baskılanması, tedavi başarısının göstergelerinden biridir. HBV-DNA virolojik yanıtın değerlendirilebilmesi için, tedavi öncesi viral yük saptanmasında, tedavi sırasında 3-6 aylık aralarla (ilk yıl tercihan 1-3 ay aralarla) viral yük izlenmesinde kullanılmaktadır. Eşik değerler konusunda henüz bir fikir birliği olmamakla birlikte tedavinin 1.-3. ayındaki HBV-DNA miktarı tedavi seyri açısından önemli görülmektedir. Nükleoz(t)it analogu tedavisi alan kişilerde tedavinin 24. haftasında viral yükteki azalma 2 log₁₀ altında ise, bu durum primer yanıtızsızlık olarak tanımlanmaktadır. Nükleoz(t)it analogları ile yapılan tedaviye tam uyan olgularda, viral yükün önce düşme gösterip sonra en az 1 log₁₀ artması ise antiviral direnci düşündürmektedir. Bu gibi durumlarda direnç mutasyonlarının analizinin yapılması önerilmektedir[82].

2.7.4.2 HBV-DNA'NIN SAPTANMASI VE KANTİTASYONUNUN KULLANIM ALANLARI

Antiviral direncin saptanmasında fenotipik veya genotipik yöntemler kullanılabilir. Her yöntemin olumlu ve olumsuz yönleri bulunmaktadır. Fenotipik yöntemler; genetik mühendislik ve hücre kültürü sistemlerinde ekspresyon analizi gerektirmektedir. Yeni ve etkisi bilinmeyen mutasyonların incelenmesinde veya birden çok mutasyonun birlikte olması durumunda virüs üzerindeki etkinin anlaşılmasında en yararlı yöntemler olarak görülmektedir. Ancak rutin hasta hizmetinde kullanılması bugün için mümkün değildir.

Genotipik yöntemler; HBV-DNA'da ilaç direnci ile ilişkili olduğu bilinen mutasyonların saptanması için kullanılmaktadır. Sonuç olarak, hedef bölgedeki mutasyonlar belirlenir ancak bunların fenotipik yorumunun yapılması karmaşık bir işlem gerektirmektedir.

DNA dizi analizi; HBV-DNA'nın incelenecek parçasının PCR ile çoğaltılmasının ardından direkt olarak nükleotid dizisi belirlenmesi ve mutasyonların bulunup bulunmadığının incelenmesi esasına dayanmaktadır. Bilinen veya yeni mutasyonların saptanmasını sağlamaktadır. Ancak hastadaki virüs popülasyonunda \geq %30-40 oranında bulunan dizileri belirleyebilmektedir. Minör popülasyonların belirlenebilmesi için klonlama ve sonrasında dizi analizi gerekmektedir ve rutin hasta hizmeti için pratik bir yöntem olarak görülmemektedir.

Hibridizasyon yöntemi; bilinen mutasyonların, problemler yardımıyla belirlenmesini sağlar. Bu yöntemi kullanan ticari bir test de (INNO-LIPA DR, Innogenetics) bulunmaktadır. Bu testte hedef bölge PCR ile çoğaltıldıktan sonra, strip üzerine sabitlenmiş problemlerle hibridizasyon gerçekleştirilmektedir. Minör popülasyonları ve karışık popülasyonları saptayabilir. Test sonuçları ile dizi analizi arasında yüksek korelasyon bulunmuştur. Bu testin, halen geçerli olan 2. versiyonu lamivudin ve adefovir direncine yol açan mutasyonları belirleyebilmektedir. Henüz deneme aşamasında olan 3. versiyonda bunlara ek olarak entekavir direncine yol açabilecek mutasyonlar da değerlendirilebilmektedir. Yöntemin dezavantajları, bazı örneklerde primerlerle amplifikasyonun sağlanamaması, zayıf bantlar ve yalancı negatifliklerdir. Problemlerin saptayamadığı mutasyonlar belirlenememektedir. Dirençten sorumlu yeni mutasyonlar belirlendiğinde, testin güncellenmesi ve ilgili problemlerin eklenmesi gerekmektedir [83].

2.8. KHB Hastalığının Seyri ve Komplikasyonları

Hastalığın doğal seyrini iyi bilinmesi, hastalığı seyrinin yıllar içinde nasıl seyredebileceği, hangi komplikasyonların ne zaman olacağını öngörmek, hangi hastaya tedavi başlanacağı, hangi hastanın tedavisiz izleneceği ve nasıl takip edileceği kararının verilmesi açısından önemlidir. Örneğin, 20'li yaşlarda olan immünotoleran evredeki bir hastanın karaciğer histolojisinin son derece iyi olacağını ve önündeki 5 yıl içinde hastalığın belirgin şekilde ilerlemeyeceğini ve tedavi başlanırsa immün cevabın yetersiz olmasından dolayı tedaviye yanıtının az olacağını bilmek ve böyle bir vakada tedavi başlanmasını bekletmek uygun görülmektedir. Bunun yanında HBeAg pozitif hastalarda enzim yükselmelerinin hastalığının aktivasyonundan ziyade hastanın immün-klirens evresine geçtiğinin ve bir serokonversiyonun habercisi olabileceği akılda bulunmalı ve hastalara tedavi başlanmadan önce bir süre daha karaciğer enzimlerinin ve HBV-DNA'nın takip edilmesi önerilmektedir.

İnaktif taşıyıcı olan hastalarda seyrin genelde iyi olduğu bilinmeli ve bu hastaların tedaviye aktif hastalığın olması halinde başlanması düşünülmelidir. Yine doğal seyri etkileyen önemli noktalardan bazılarının, total enfeksiyon süresi, hastanın serum HBV-DNA seviyesi, HBeAg serokonversiyon süresi ve başka virüslerle koenfeksiyonun doğal seyri etkilediği vurgulanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu virüsün alındığı andan başlayan ve sıklıkla da hayat boyu devam eden bir süreçtir. Enfeksiyonun doğal seyrini bilmek, gerek hastalığın seyrini anlamada, gerekse tedavi veya takip kararlarını verirken son derece önemli görülmektedir[83].

2.8.1. HBV Hastalığı Tedavisi

Akut HBV enfeksiyonu seyrinde antiviral tedavi, nötralizan antikor oluşumunu kısmen engelleyebilmektedir. Tedavi verilmeyen hastaların %10'unda anti-HBs oluşmadığı gibi, tedavi verilenlerde de uzun izlemlerde reaktivasyon görülebilmektedir. Dolayısıyla antiviral tedavinin akut hepatit B olgularının çoğunda endikasyonu yoktur ama sadece aşağıdaki belli hasta gruplarında önerilebilir:

i. Fulminan hepatiti olanlar

ii. Ciddi akut hepatit B enfeksiyonu ve aşağıdaki durumların ikisine sahip olan olgular;

a. Hepatik ensefalopati bulunması

b. Serum bilirubin değerinin 10 mg/dl'den fazla olması

c. INR değerinin 1.6'dan fazla olması

iii. Uzamış klinik tabloya sahip olanlar (semptomların ısrarla devam etmesi veya bilirubin 4 haftadan fazla 10 mg/dl üzerinde olması)

iv. İmmün yetmezlikli hastalar, Hepatit C veya D koenfeksiyonu veya altta yatan karaciğer hastalığı olanlar[84].

Hepatik nekroinflamasyon riskini artıracağından interferon tedavisi Akut hepatit B tedavisinde önerilmemektedir. kısa tedavi süreleri nedeniyle tenofovir, telbivudin ve entekavir monoterapisi daha çok önerilmektedir. Hastanın klinik durumu düzeldikten sonra ve HBsAg kaybolduktan sonra antiviral tedavi kesilebilmektedir [85, 86]

2.8.1.1 Kronik HBV Enfeksiyonu Tedavisinin Amacı

HBV enfeksiyonu tedavisinde öncelikle HBV eradikasyonu amaçlanmaktadır. Ancak HBV doğal yolla ya da tedavi ile konakçıdan tamamen eradike edilememektedir. Bu nedenle HBV'nün mümkün olan en üst düzeyde baskılanması makul bir hedef olarak kabul edilmektedir. Virus replikasyonu baskılandığı zaman karaciğer bozuklukları düzelmekte, hastalığa bağlı karaciğer komplikasyonları azalmakta, yaşam kalitesi düzelmekte ve hasta sağkalımı uzamaktadır. Bugün için virüse yönelik yaklaşımlar dışında tedavi edici girişimlerin kronik B hepatiti tedavisinde yeri bulunmamaktadır [86].

Tedavi amacına göre yanıt tanımlamaları değişmektedir. Buna göre tedavi yanıt tanımlamaları şu şekil sınıflanabilmektedir.

a) Biyokimyasal cevap: ALT düzeyinin sürekli olarak normal düzeylere inmesi

b) Virolojik cevap: HBV-DNA'nın kullanılan tayin yönteminin hassasiyet sınırının altına inmesi. Bugün için **300 – 10 IU/ml** altı negatif olarak kabul edilmektedir. HBeAg pozitif vakalarda HBeAg negatifleşmesi veya serokonversiyonu da sıklıkla hedeflenmektedir. HBeAg serokonversiyonu iyi bir hedef gibi görünmüştür. Ama çeşitli çalışmalar HBeAg serokonversiyonu olsun olmasın hastaların %20-75'inde bir süre sonra tekrar replikasyon artışı görüldüğü için HBeAg serokonversiyonunun iyi bir amaç olmadığı belirtilmekte ve güçlü antivirallerle yapılan yeni çalışmalarda HBV-DNA negatifleşmesinin önemi daha fazla vurgulanmaktadır.

c) Histolojik cevap: Histolojide iyileşmeyi hedef alan çalışmalar tamamen ihtiyari olarak Knodell skorun da nekroinflamatuvar aktivitede >2 azalma + fibroziste 1 azalmayı histolojik düzelme kriteri olarak almaktadırlar.

d) Tam cevap: HBsAg negatifleşmesi olarak kabul edilmektedir [87].

2.8.1.2. Tedavi Verilecek Vakaların Özellikleri

Tedavi başlanacak KHB hastalarında tedavi kararını belirleyen özellikler şunlardır;

a) Viral replikasyon yüksek olmalıdır. Virus eradike edilemediği için zaten replikasyonu düşük olan hastalarda tedavi önerilmemektedir. İleri karaciğer bozukluğu olmayan hastalarda ve HBV-DNA düzeyi 2000 IU/ml altında olanlarda karaciğerde ilerleyici bir bozukluk görülmemektedir. Bu nedenle uluslararası kılavuzlar siroz olmayan hastalarda tedavi sınırı olarak, HBV-DNA düzeyi 2000 IU/ml alınması gerektiğini belirtmektedirler. HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg negatif olanlara kıyasla genellikle daha yüksek bir HBV-DNA düzeyi ve daha iyi histoloji görülmektedir. Bazı kılavuzlar bu grup hastalarda tedavi sınırınının 20 000 IU/ml olması gerektiğini belirtmelerine rağmen EASL ve Alman kılavuzları 2000 IU/ml sınırınının alınması ile HBeAg pozitif hastalar için de yeterli bir replikasyon sınırı çizilmiş olabileceğini belirtmektedirler.

b) Orta ağır histolojik bozulma olmalıdır. Hem endojen immün yanıtın bir göstergesi olduğu, hem de hastaları oral antivirallerle daha az temas ettirmek için bugünkü imkanlarda çok hafif histolojik bozulma olanlara tedavi tavsiye edilmemektedir. Histoloji sınırı farklı kılavuzlarda farklı verilmekle birlikte, kabul edilen tedavi sınırı kabaca A2F2 düzeyindedir. Ishak skorunda fibrozis >2, grade \geq 7 olmalıdır.

c) Transaminaz düzeyi: Normal ALT'li hastaların dahi yaklaşık 1/4'ünün önemli histolojik bozulmaya sahip olması, yüksek ALT'li hastaların önemli bir kısmında spontan remisyon görülebilmesi dolayısıyla bugün için tedavi endikasyonları arasında ALT düzeyi önemini kaybetmiştir. Yine de ısrarla (6 aydan uzun süre) ALT düzeyi normalin 2 katından yüksek seyreden hastalarda başka bir sebep yoksa, histoloji çok ağır olmasa bile tedavi verilebilmektedir. Biyopsi için bilinen kontrendikasyonlar yoksa, hastada klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile saptanan siroz belirtileri yoksa aşağıdaki hastalarda histolojik değerlendirme yapılmalıdır:

1) HBV-DNA >2000 IU/ml ve yüksek ALT olan hastalar

2) HBV-DNA >2000 IU/ml, normal ALT olan hastalar, eğer

a) 35 yaşından büyükse (immün toleran olma olasılığı azaldığı için)

b) Orta-ađır karaciđer hastalıđı olabileceđini dűşündüren veriler varsa (trombosit dűşüklüđu, splenomegali, karaciđerde eko deđişiklikleri gibi)

Tedavide kullanılanları, lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, tenofovir disoproksil fumarat, ve telbivudin'dir [88].

2.8.1.3 İnterferon-A (IFN)

Doğal bir sitokin olan IFN α 'nın rekombinant teknoloji ile üretilmesi sonucu geliştirilen ilaç 1980'lerin sonlarından beri KBH tedavisinde kullanılmaktadır. Daha sonra polietilen glikol ile birleştirilerek yarı ömrü uzatılmış ve kullanımı kolaylaştırılmıştır.

2.8.1.3.1 İnterferonun Etki Mekanizması

İnterferonun antiviral, antiproliferatif ve immünmodulatör etkileri vardır. İnterferonların antiviral etkileri nükleosid analoglarından daha zayıftır. Ayrıca NK hücrelerini, monosit makrofaj sistemini ve sitotoksik T hücrelerini uyarak ve MHC Class I protein ekspresyonlarını artırarak immün sistemi aktive etmektedir. Tedavide yararlanan etkisinin immün modulatör etkisi olduğu gözlenmiştir[89, 90].

2.8.1.3.2 İnterferonların Tedavi Başarısı

Regüler interferon-a ile yapılan çalışmalarda HBeAg pozitif hastalarda 16-24 haftalık tedavi sonrası hastaların %30'unda HBeAg serokonversiyonu gözlenmiştir. Bu durum hastaların %85 kadarında kalıcı olarak devam etmiştir. 12 çalışmayı içeren bir metaanalizde ortalama 6.1 yıllık takipte interferon tedavisi alanlar ve tedavi edilmeyenler arasında dekompanzasyon gelişmesi, hepatosellüler kanser gelişmesi, karaciğerle ilgili ölümler bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir. HBeAg negatif hastalarda ise kalıcı olarak HBV-DNA negatifleşmesi ve ALT normalleşmesi elde etme oranı %10-15'lerde görülmektedir. HBeAg negatif hastalarda, tedavi süresinin uzatılması tedavi başarı oranını artırmaktadır [91, 92].

Geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarda; HBeAg pozitif hastalarda 48 haftalık PEG-IFN tedavisinden 6 ay sonra hastaların yaklaşık üçte birinde HBeAg serokonversiyonu görülmektedir. PEG-IFN α 2a ve PEG-IFN α 2b çalışmaları benzer sonuçlar vermiştir [93, 94].

2.8.1.3.3 İnterferon Tedavisi Başarısı İle İlişkili Faktörler

a) Tedavi cevabını olumlu etkileyen bazal veya değiştirilemeyen faktörler arasında; ALT düzeyi yüksekliği, HBV-DNA düzeyi düşüklüğü, HBV Genotip A virüs ile enfekte olmak ve kadın cinsiyet bulunmaktadır.

b) Tedavi cevabını olumlu etkileyen faktörleri değerlendirmek amaçlı tedavi sırasındaki bazı değişikliklerin tedavi cevabıyla ilişkisi tanımlanmıştır. ALT alevlenmesi olanlarda tedavi yanıt oranlarının arttığı gözlenmiştir. HBV-DNA $\leq 10\ 000$ kopya/ml olanlarda tedavi yanıtı daha iyi bulunmuştur. Tedavinin 24. haftasındaki HBeAg düzeyi 100 PEIU/ml üzerinde olanlarda kalıcı serokonversiyon oranı %4 bulunmuştur.

HBeAg serokonversiyonunun erken oluşması iyi tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi sırasındaki HBsAg düzeyi 10 ünitenin altına inenlerde ve HBsAg 1 log'dan fazla düşenlerde, tedaviden 3 sene sonra HBsAg negatifleşmesi oranı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur [95, 96].

2.8.1.3.4 İnterferon Tedavisinin Sorunları

İnterferon tedavilerinin en önemli sorunlarından birisi parenteral kullanım zorluğu yanında ilacın yan etkileridir. Nitekim PEG-IFN'larla yapılan kayıt çalışmalarında hastaların %31-47'sinde doz değişikliği, %6-9'unda tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Genelde %15-25 hastada görülen trombositopeni ve lökopeni özellikle ileri karaciğer hastalığı olanlarda ciddi sorun teşkil edebilmektedir [97].

2.8.1.4. Nükleosid-Nükleotid Analogları

Bu ilaçların hepsi bir nükleozid veya nükleotid molekülünün analogudur. Bu özellikleriyle hücre içinde HBV-DNA molekülüne integre olan orijinal moleküllerle rekabete girmektedirler. Dideksinükleotid özelliğinde olan lamivudin, adefovir, tenofovir ve telbivudin DNA zincir sentezini doğrudan bloke ederler. Adefovir, tenofovir ve entekavir HBV-DNA polimerazın da çalışma fonksiyonunu bloke etmektedir.

2.8.1.4.1 Nükleosid-Nükleotid Analoglarının Ortak Özellikleri

Bütün oral antiviraller güçlü replikasyon blokeri oldukları halde cccDNA'a etkileri çok az olduğu için kesildiklerinde viral replikasyon hızla geri dönmektedir. Bu nedenle kullanım süreleri belirli değildir. Sadece HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg serokonversiyonu elde edildikten sonra bir süre daha devam edilip kesilebilirler. Bu durumda dahi hastaların önemli oranında replikasyon tekrar başlamaktadır. Batı kaynaklarında HBeAg serokonversiyonundan sonra 12 ay daha tedaviye devam edildiğinde kalıcı cevap oranının %70-80 civarında olduğu belirtilmesine rağmen Uzakdoğu yayınlarında hastaların %40-60'ında relaps görülebildiği belirtilmektedir[98].

Oral antiviraller virus replikasyonunu %100 baskılamadığı sürece ilaç baskısı altında replikasyon devam ettiği için eninde sonunda bu ilaçlara karşı direnç gelişmektedir. Ancak ilaçların direnç geliştirme oranları birbirinden çok farklıdır. Entekavir ve tenofovir yüksek genetik bariyerleri ve güçlü antiviral etkileri nedeniyle çok düşük direnç oranına sahiptirler ve bu nedenle ilk olarak seçilmeleri önerilmektedir[99].

Potansiyel olarak mitokondriyal DNA sentezini bloke edebilmeleri nedeniyle geçmişte fialuridin isimli antiviralin faz II çalışmalarında birçok hasta ölmüştür. Mevcut ilaçlar bu konuda oldukça emniyetli görünmelerine rağmen bazı özel durumlarda mitokondriyal DNA sentezindeki blokaj sorun yaratabilir. Özellikle genel durumu kötü olan dekompanze karaciğer hastalarında laktik asidoz yaratabilirler veya molekülün konsantrasyonuna bağlı olarak hücrelerde toksisite meydana gelebilir. Örneğin adefovir ve tenofovir bu nedenle böbreklerde proksimal tübüllerde ve osteoklastlarda toksisiteye yol açabilmektedirler. Telbivudin ve klevudinin miyopati ve nöropati etkileri bazı durumlarda sorun olabilir.

Tedavi öncesi HBV-DNA düşük olanlar ve ALT düzeyi yüksek olanlarda HBeAg serokonversiyonu oranları daha yüksek olmaktadır. Ancak güçlü antivirallerde bu özellikleri taşımayanlar ile taşıyanlar arasındaki fark çok belirgin olmamaktadır. İnterferonların aksine genotiplere göre farklı cevap oranı değişmemektedir[100].

2.8.1.5. Tedavi Önerilen Hasta grupları

Kılavuzlarda, Akut karaciğer yetmezliği, dekompanze siroz ya da HBV-DNA ve ALT düzeylerinden bağımsız ciddi kronik hepatit B (KHB) alevlenmeleri gibi hayatı tehdit eden karaciğer hastalığı olan hastalarda hızlı bir şekilde tedavinin başlatılması önerilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar yeterli olmasa da, olgu serilerinde antiviral tedavinin bu

hastalarda yararlı olduğu ve yan etkisinin az olduğu bilinmektedir. Antiviral tedavi ile karaciğer transplantasyonu gereken olgularda viral baskılamanın sağlanması, transplantasyon sonrası HBV alevlenme riskini azaltmaktadır [101] (**şekil 1**).

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) ve APASL (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver) kılavuzlarında, kompanze siroz olgularında, serum HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'den yüksek olanlarda, ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir. AASLD kılavuzu ALT düzeyleri yüksek olan hastalarda, HBV-DNA düzeyinden bağımsız olarak tedaviye başlanmasını önermektedir [102-104]. EASL kılavuzu, serumda HBV-DNA'nın herhangi bir düzeyde saptanabilmesi halinde tedaviye başlanmasını önermektedir [104]. Tedavi uygulanan hastaların izlemi sonucu elde edilen kanıtlar, nukleoz(t)id analoglarının (NUC) uzun süreli kullanımının, sadece hastalığın progresyonunu önlemekle kalmayıp aynı zamanda sirozun ve fibrozisin geriye dönmesini sağladığını göstermektedir. Bir çalışmada, HBeAg-pozitif veya yüksek serum HBV-DNA düzeyi olan ileri fibrozisli ya da sirozlu hastada lamivudin tedavisiyle hepatik aktivite progresyonunun azaldığı gözlenmiştir [105].

Tablo 4: Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonları

1. Kronik HBV enfeksiyonunda tedaviye hemen başlanması gereken olgular

- Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları
 - Akut karaciğer yetmezliği
 - Dekompanze siroz
 - Kronik hepatitin alevlenmesi
- Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HCC riski bulunan olgular
 - Kompanze siroz ve yüksek HBV-DNA
- İmmüsupresif tedavi alacak olan HBsAg-pozitif olgular
- Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan olgular
- İlerleyici karaciğer hastalığı riski taşıyan olgular

2. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu olan olgular

- İmmun aktif fazda olup ileri fibroz ya da sirozu olmayan olgular

3. Tedavinin hemen uygulanması gerekmeyen ve izlenmesi gereken olgular

2.8.1.6. KHB Takip Önerileri

Bütün kılavuzlarda, immün toleran fazda olan hastalarda tedavi önerilmemektedir. Çünkü bu dönemde karaciğer hasarı hafiftir ve tedaviye yanıt olasılığı (özellikle HBeAg serokonversiyonu) oldukça düşüktür. Kılavuzlarda, immün toleran hastaların 3-6 ayda bir kontrolü önerilirken, ALT düzeyi yükselmekte olanların daha sık aralıklarla kontrole çağırılması gerektiği belirtilmektedir. HBeAg-negatif olup ALT düzeyi normal sınırlarda bulunan ve HBV-DNA düzeyi 2000 IU/ml'den düşük olan hastalar için AASLD kılavuzunda, ilk yılda 3 ayda bir ALT izlemesi yapıp inaktif taşıyıcılık tanısının kesinleşirmesi önerilmektedir. Sonrasında ise hastalar 6-12 ayda bir ALT ve HBV-DNA açısından izlemeye alınmalıdır.

Serum ALT düzeyi ısrarla normal seyreden ve HBV-DNA düzeyi 2000 ve 20 000 IU/ml arasında olan hastalar için EASL kılavuzu, ilk 3 yıl için ALT düzeyinin 3 ayda bir, HBV-DNA düzeyinin 6-12 ayda bir izlenmesini önermektedir. Israrlı olarak sınırda normal veya çok az artmış ALT'si olan ve özellikle 40 yaşını geçmiş (EASL'da 30 yaştan büyük) hastalarda karaciğer biyopsisi önerilmekte ve biyopsi sonucu orta/ciddi inflamasyon ve/veya fibrozis olarak bildirilirse tedavi önerilmelidir. Yine, tüm kılavuzlara göre inaktif taşıyıcı olarak tanımlanan hastalarda tedavi gerekmemektedir[52, 103, 104].

2.8.1.7. KHB Birinci Seçenek Tedavi Önerileri

İlk seçenek tedavi kararı, ilacın güvenilirliği ve etkinliği, direnç gelişme riski, tedavi maliyeti ve hastanın tercihinine göre verilmelidir. IFN tedavisinin en önemli avantajları sınırlı tedavi süresi ve özellikle HBeAg-pozitif genotip A hastalarında HBeAg ve HBsAg kaybolma oranlarının daha yüksek olmasıdır. NUK tedavisi iyi tolere edilebilen ancak uzun yıllar ve hatta birçok hastada yaşam boyu kullanılması gereken tedavilerdir. Entekavir, telbivudin ve tenofovir daha potent antiviral etkinliğe sahiptir; entekavir ve tenofovirin ise direnç oranları çok düşük görülmektedir. AASLD, EASL ve APASL kılavuzlarının başlangıç tedavisi için ortak önerileri PEG-INF α , entekavir veya tenofovir monoterapisidir. Ancak APASL kılavuzunda, tenofovirin maliyeti ve bazı Asya ülkelerinde tenofovire ulaşım mümkün olmaması nedeniyle, tedavi naif hastalarda birinci seçenek tedavi olarak entekavir, adefovir, telbivudin veya lamivudin önerilmektedir [52, 103, 104].

2.8.1.8. KHB Hastalarında Önerilen Tedavi Süresi

Bütün kılavuzlarda PEG-INF α tedavisi süresi hem HBeAg-pozitif olgularda hem de HBeAg-negatif olgularda 48-52 hafta olarak önerilmektedir. Nukleo(s)tid analoglarıyla tedavinin sonlandırılması konusunda ise kılavuzların farklı önerileri bulunmaktadır. Bütün kılavuzlar HBeAg pozitif olgularda HBeAg serokonversiyonu gelişip HBV-DNA kaybı gerçekleştiikten sonra 6-12 ay konsolidasyon tedavisinin ardından nukleo(s)tid analoglarının kesilebileceğini önermektedir [103, 104]. Çoğu araştırmacının, HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen olgularda 5 yıldan sonra da tedavinin devamını önermekle birlikte, tedavin 5 yıl sonrasına ait güvenilirlik ve etkililikleri ile ilgili yayınlanmış çok çalışma bulunmamaktadır. Tedavi devamı ile ilgili bu öneri, ilaçların güvenilir olmalarına ve zaman içinde gelişebilecek etkililiklerini izleme hedefine dayanmaktadır. Süresiz tedavi taraftarı olan araştırmacıların gerekçeleri, NUCs tedavisi ile gelişen HBeAg serokonversiyonunun devamlılık olasılığının az olması ve HBeAg serokonversiyonu devam etse bile HBV replikasyonunun devam etmesi ile ilgili verilerin bulunmasıdır [106, 107]. Ayrıca, NUK tedavisinin kesilmesinden sonra relaps oranlarının yüksek olduğu ve HBeAg serokonversiyonuna rağmen HBV replikasyonunun devam ettiği ciddi fibrozis ve sirozlu olgularda EASL kılavuzu, HBsAg kaybına kadar NUK tedavisine devam edilmesini önermektedir. NUK tedavisi sonrası bildirilen HBsAg kaybı oranları oldukça düşük olduğundan, birçok olguda tedavi kesilemeyip belirsiz bir süre devamı gerekmektedir [104].

HBeAg negatif olgularda ise tedavi sonlandırılması ile ilgili EASL ve AASLD kılavuzlarının ortak önerisi, NUC tedavisinin HBsAg'nin kaybolmasına kadar devam etmesi gerektiği şeklindedir. HBeAg kaybı, 4-5 yıl sürekli tedavi sonrasında bile genellikle %0-5 gibi oranlarda (nadiren karşılaşılan bir durum) olduğundan, HBeAg-negatif olguların tedavi süresi klinik pratikte süresizdir. Yani bu hastaların hayat boyu tedavi alma olasılıkları çok yüksektir. Ancak APASL kılavuzunda, HBeAg negatif ve 2 yıl tedavi almış olgularda tedavi sırasında HBV-DNA'nın 6 ay arayla üç kez saptanmaması durumunda tedavinin kesilebileceği belirtilmektedir. Bu önerinin esası büyük oranda maliyetle ilişkilidir. Bütün kılavuzlarda tedaviye başlamadan önce siroz tanısı konan olgularda NUCs tedavisinin yaşam boyu devam etmesi önerilirken, kompanze siroz olgularında HBsAg kaybı gerçekleşmişse tedavinin kesilmesinin düşünülebileceği ifade edilmektedir. Tedavi kesildiği takdirde hastalar relaps açısından yakın takip altında olmalıdır ve gerekirse tedaviye hemen hızla tekrar başlanması önerilmektedir [52, 103, 104].

2.9. HBsAg serokonversiyonu ve etki eden faktörler

HBsAg klirens mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olup henüz bilinmeyen bir bağışıklık mekanizmasının rolü olduğu öne sürülmektedir [108]. HBsAg serokonversiyonu, KHB tedavisinin başarısını gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Tedavi sürecinde HBsAg miktarındaki değişiklikler, hem interferon hem de oral nükleozid/nükleotid alan hastalarda, tedavinin başarısını öngörmeye kullanılabilmektedir [109].

Başlangıç HBsAg titresinin <1000 IU/ml saptanmasının gerçek inaktif taşıyıcıları geçici remisyondaki aktif hastalardan ayırt ettiği düşünülmüş ve bu uygulamanın özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur. Ancak bu parametrenin hasta izleminde ALT yerine kullanılabilmesi için başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir. HBsAg klirensi kadınlarda ve ileri yaşlardaki hastalarda daha fazla saptanmıştır. HBsAg'nin kaybolması ile prognoz iyileşmektedir çünkü bu hastalarda karaciğer hastalığı genellikle inaktiftir ve ilerleyici özellik göstermemektedir. Bununla birlikte HBsAg klirensi siroz gelişmiş hastalarda dekompanzasyonu veya HCC gelişme riskini tamamen önleyememektedir [110]. KHB tanı bazı hastalarda spontan HBsAg kaybı olabilmektedir. Spontan HBsAg kaybı oranı Batı toplumlarında yıllık %0.5-2 doğu toplumları ve Asya'da yıllık %0.1-0.8 olarak tahmin edilmektedir [111].

HBsAg klirensi hastalığın başlangıcından ilk 10 yıl içinde nispeten nadiren görülmektedir, 10 yıldan sonra sıklığı giderek artmaktadır. Tayvan'da yapılan bir kohort çalışmasında, HBsAg klirensinin kümülatif olasılığı, 50 yaşından sonra önemli ölçüde artmaktadır[112].

KHB hastalarının incelendiği bir derlemede hastalarda HBsAg seroklirensinin hastalık başlangıcında 10 yıl sonra % 8,1'e , 20 yıl sonra % 24,9'a ve 25 yıllık takip sonrası % 44,7'ye yükseldiği görülmüştür. İnsidans farkı enfeksiyonun doğu toplumlarında daha erken yaşta başlaması ve enfekte olunan genotiplerin farklılığına bağlıdır [113].

Yapılan çalışmalarda hastalığın edinilme yaşı ile HBsAg seroklirensi olasılığı arasında doğru orantı bulunmuştur. Alaska'da yapılan bir çalışmada, HBsAg seroklirensinin kümülatif olasılığı, hastalığın edinilme yaşı 20 yaşından küçük olanlar için % 6 iken, 20 yaşından büyük hastalar için % 20 civarında gözlenmiştir[114, 115].

HBsAg'nin serum viral titrelerinin, sürekli hepatik remisyona sahip HBsAg taşıyıcılarında zamanla azaldığı düşünülmektedir. Bir çalışmada, sürekli remisyondaki HBV taşıyıcılarının, serum HBsAg klirens oranlarının izlem sırasında hepatik nüks edenlere göre 2.2 kat daha fazla olduğunu gösterilmiştir[112].

HBsAg negatifleştikten sonra hastanın klinik seyri genelde iyidir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 189 sirotik olmayan KHB'li hasta ortalama 62 ay boyunca (12-179 ay) takip edilmiş, bu vakaların sadece 3'ünde HBsAg negatifleştikten sonra siroz gelişmiştir ve siroz gelişen vakalarında sonradan HCV ve HDV ile koinfekte olduğu bildirilmiştir. Bu ve buna benzer veriler göz önüne alındığında, özellikle genç yaşlarda ve siroz gelişmeden HBsAg negatifleşmiş vakalarda hastalık seyrinin daha iyi olduğu gözlenmektedir.

Bunun yanında HBsAg negatifleşen vakalarda özellikle ilk 10 yıl boyunca düşük düzeyde HBV-DNA pozitifliği görüldüğü bilinmektedir[116]. HBsAg negatifleşmiş hastalarda bazen HBV de PreS1 bölgesinde bir delesyon nedeniyle HBsAg düşük oranda eksprese edilmektedir, fakat virüsün hala replike olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bu tip hastalarda, hastalığın kemoterapi gibi immunsupresif tedaviler ile aktive olabileceği unutulmamalıdır[117, 118].

HBsAg kaybolduktan sonra düşük düzey HBV replikasyonu karaciğerde devam edebilmektedir [68]. Okkült HBV enfeksiyonunun (HBV-DNA serumda saptanamaz ama karaciğerde DNA<200 IU/ml saptanabilir) klinikle ilişkisi çok iyi bilinmemektedir. Siroz başlangıcı öncesi HBsAg kaybının olması siroz, dekompanzasyonu ve HSK gelişme riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir [119]. Ancak HBsAg kaybı öncesi siroz gelişmişse, hastalar HSK için hala riskli kabul edilmektedir. İmmün süpresyon bu hastalarda HBV reaktivasyonuna neden olabilmekte ve bu nedenle izleme devam edilmesi önerilmektedir [120].

Yapılan çalışmalarda, erkek HBV taşıyıcılarında, hepatit nüks olasılığı kadınlardan daha fazla bulunmuştur[121]. Chu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erkek taşıyıcıların, hastalık edinilme yaşı ve hepatit nüksü gibi kafa karıştırıcı faktörleri düzeltildikten sonra HBsAg klirensinin kadın taşıyıcılardan 1.3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur [112]. Türkiye'de yapılan Ş. Köşe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise cinsiyet ile HBsAg

klirensi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır[122]. Bu cinsiyet farkının genetik mi yoksa hormonal faktörlerle mi ilgili olduğu bilinmemektedir

İnterlökin (IL) 28B polimorfizmi, interferon (IFN) ile indüklenen Kronik hepatit C hastalarında viral klirensinden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumun HBV hastaları için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir, fakat P. Lampertico ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gen diziliminde CC olmayan, genotip taşıyıcılarında HBsAg klirensi oranı daha fazla gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, serum ALT düzeyi 136 IU / L ve/veya daha yüksek olan hastalarda HBsAg klirensi oranı daha fazla gözlenmiştir [123].

Yapılan çalışmalarda HBV-DNA seviyeleri düşük hastalar ve düşük kantitatif HBsAg düzeyi olan hastalarda, daha yüksek HBsAg seroklirensi oranları gözlenmiştir [124, 125]. Kantitatif HBsAg seviyesi 100 IU/mL altında olan hastalarda HBsAg klirens oranları daha yüksek bulunmuştur [126]. KHB'nin immün kontrolünde HBsAg düzeyindeki düşme önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir ve düşük HBsAg seviyelerinin cccDNA seviyeleri ile korele olduğu öne sürülmüştür. Düşük HBsAg düzeyi olan hastalarda daha düşük bir HCC riski ve daha düşük karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm oranı gözlenmiştir [127].

J. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum HBsAg düzeyi, düşük olan hastalarda (<1000 IU / mL) HCC riski en düşük ve HBsAg düzeyi yüksek olan hastalar arasında HCC riski daha yüksek bulunmuştur[128]. HBsAg düzeyi ile HCC riski arasındaki ilişkinin altta yatan mekanizmaları henüz net bilinmemektedir, seromarkerlar için farklı fazlar arasındaki etkinin buna neden olduğu düşünülmektedir. HBsAg düzeylerinin KHB'nin immün kontrolünde bir belirteç olabileceği öngörülmektedir [129]. Bununla birlikte, Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, daha düşük HBsAg seviyelerinin, HBsAg kaybı olasılığını da arttırdığı gözlenmiştir [130]. Bir başka çalışmada da HCC riskinin, kantitatif serum kullanılarak, düşük viral yüke sahip olan hastalarda daha etkin değerlendirilebileceği gösterilmiştir [131].

HBV genotip ile HBsAg klirensi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Birkaç çalışma HBsAg klirensi ile HBV genotipi arasında bir ilişki olmadığı bulunmuş fakat genotip B'li hastaların genotip C'li hastalardan daha yüksek HBsAg klirensine sahip olduğunu düşündüren birkaç çalışma da bulunmaktadır [132, 133]. Yeo ve

arkadaşlarının yaptığı bir derlemede, farklı genotipler arasında HBsAg klirens oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sayısal olarak, genotip A'nın en yüksek, genotip F'nin en düşük HBsAg seroklirensine sahip olduğu bulunmuş ve genotip B (n = 4685) ve C (n = 5756) hastalarını karşılaştıran ileri analizlerde de, HBsAg seroklirensi oranı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [113].

HBsAg ve anti-viral tedavi klirensi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, HBsAg seroklirensi, PEG-IFN ve nükleozit tedavisi kombinasyonlarını alan hastalarda, kombinasyon tedavisi almayanlardan % 9 kadar daha yüksek bulunmuştur [94].

NUK tedavisinden sonra HBsAg klirensinin dayanıklılığı, birkaç küçük vaka serisinde araştırılmıştır. Özellikle bir çalışmada, lamivudin tedavisi sırasında HBsAg klirensinin viral klirensi gösteremeyebileceği öne sürülmüştür çünkü HBsAg'nin tespit edilemeyesinden, S genindeki bir nokta mutasyonun sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada, HBsAg klirensi sağlanan 11 hastanın 6'sında, S geninde P120A mutasyonu tespit edilmiştir ve bu 11 hastaların tamamının serumunda, PCR ile HBV-DNA tespit edilmiştir [134]. HBsAg'deki bu tür ilaç kaynaklı değişiklikler, ELISA bazlı HBsAg testlerinden büyük ölçüde etkilenmemektedir[135].

Anti-HBs üretimi, hastalarda daha güçlü bir bağışıklık yanıtı oluşturur, bu da viral replikasyonun daha etkin kontrolünü sağlar [136, 137]. NUK tedavisinin KHB hastalarında HBV'ye özgü T hücrelerinin hipoduyarlılığını uzun süre sonra restore edilebileceği düşünülmektedir. NUK ile tedavi edilen hastalarda yüksek bazal ALT düzeyleri; artmış interferon ile indüklenebilir protein-10 seviyeleri ve daha güçlü HBsAg düşüşü ile ilişkilendirilmiştir[138, 139].

Kullanılan değişik NUK'ler ile yapılan çalışmalarda, HBsAg düşüş düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda, HBsAg seviyelerindeki erken değişikliklerin HBsAg klirensi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. NUK tedavisi alan, HBeAg negatif hastalar ile HBeAg pozitif hastalar karşılaştırıldığında HBsAg seviyelerindeki düşmenin HBeAg negatif grupta daha az olduğu gösterilmiştir[138-140] (tablo 3-4). Entekavir veya tenofovir ile yapılan randomize çalışmalarda, HBsAg klirensi sadece HBeAg pozitif hastalarda sağlanmıştır[141]. Bununla birlikte, bu konu hala tartışmalıdır çünkü bir başka çalışmada, 10 yıllık NUK tedavisi sırasında HBsAg azalma oranları ve bazal HBeAg durumu arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [142].

Tablo 5. Tedavi uygulanan HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastaların 6 aylık izlem çalışmalarının sonuçları. (48 -52 haftalık pegile interferon α (PegIFNa) veya 48-52 haftada nükleozit/nükleotid analogu terapisi uygulanmıştır.)

	PegIFN		Nükleozid Analogu			Nükleotid Analogu		
	PegIFNa2a	PegIFNa2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Doz*	180mg	100mg	100mg	600mg	0.5mg	10mg	245mg	25mg
Anti-HBe-serokonversiyonu	%32	%29	%16-18	%22	%21	%12-18	%21	%10
HBV-DNA 60–80 IU/ml	%14	%7	%36-44	%60	%67	%13-21	%76	%64
ALT normalizasyonu#	%41	%32	%41-72	%70	%68	%48-54	%68	%72
HBsAg kaybı	%3	%7	%0-1	%0.5	%2	%0	%3	%1

Tablo 6. Tedavi uygulanan HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastaların 6 aylık izlem çalışmalarının sonuçları. (48 -52 haftalık pegile interferon α (PegIFNa) veya 48-52 haftada nükleozit/nükleotid analogu terapisi uygulanmıştır.)

	PegIFN		Nükleozid Analogu			Nükleotid Analogu	
	PegIFNa2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Doz*	180mg	100mg	600mg	0.5mg	10mg	245mg	25mg
HBV-DNA 60–80 IU/ml	%19	%72-73	%88	%90	%51-63	%93	%94
ALT normalizasyonu#	%59	%71-79	%74	%78	%72-77	%76	%83
HBsAg kaybı	%4	%0	%0	%0	%0	%0	%0

Tablo:3-4 EASL CPG 2012'den uyarlanmıştır[104]

PegIFNa, pegile interferon α ; ETV, entekavir; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TAF, tenofovir alafenamid; LAM, lamivudin; TBV, telbivudin; ADV, adefovir; ALT, alanin aminotransferaz.

*PegIFNa haftada bir kez perkütan enjeksiyonlar ve nükleozid (t)ide analogları günde bir kez oral tabletler olarak verilmiştir.

ALT normalizasyonun tanımı, farklı tedaviler arasında değişiklik göstermektedir (Örneğin ETV'de ALT'nın normalin üst sınırının (\times ULN) 1.25 katına veya TBV çalışmasında 1.3 katına düşmesi kabul edilmiştir) Çalışmalarda HBV-DNA düşük miktar tayin limiti, her çalışmada farklı kabul edilmiştir.

3.MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, Temmuz 2000 - Nisan 2019 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde ayaktan ya da yatarak en az 12 ay süre ile takip edilen kronik hepatit B tanısı almış 1874 hasta alındı. Siroz tanısı anamnez, klinik, görüntüleme ve laboratuvar değerleri ile konuldu. Çalışma historikal kohort şeklinde tasarlandı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan hastaların tamamı kayıt altına alındı.

HBsAg düzeyleri fotometrik olarak bakıldı, titrimetrik bakılmadı. Hastanın HAI 0-5, 6-11 ve 12-18 aralığında olacak şekilde üç ayrı gruba ayrılarak analiz edildi. Fibrozis skoru 0-1, 2-4 ve >5 aralığında olacak şekilde üç ayrı gruba ayrılarak analiz edildi. Fibrozis 2 ve üstü olan hastalara tedavi verildi. Pegile İnterferon ALT düzeyleri iki katın üzerinde ve HBV-DNA düzeyi 10^9 kopya/ml nin altında olan hastalara verildi. İlaç en fazla 1 yıl süre ile kullanıldı.

OAV duruma göre lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir olarak verildi. HBeAg negatif hastalarda HBsAg negatifleşinceye kadar, HBeAg pozitif hastalarda ise HBeAg negatifleşinceye kadar kullanıldı. Hastalar istatistiksel olarak OAV alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar klinik durumuna göre 1-12 ay aralar ile takip edildi.

Son 6 ay içerisinde siroz tanısı konulan ve en az 12 ay süre takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Başvuru sırasında HCV, HIV koenfeksiyonu olan, verileri yetersiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların verileri hastanenin elektronik bilgi sisteminden elde edildi.

3.1 İstatistiki Yöntem:

Verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 22.0 paket program yardımı ile yapıldı. Normal olarak dağıtılmış sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Grupların normalliği ve homojenliği değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler için Mann Whitney U testi, normal dağılıma uygun veriler için Student T kullanıldı. HBsAg klirensine etki eden faktörler Kaplan-Meier grafiği ile gösterildi. Çok değişkenli analiz Cox regresyon testi ile yapıldı ve p değişkenininin 0.1'den küçük olan değişkenler, bağımsız değişkenleri tanımlamak için modele dahil edildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arası uyum "ANOVA analizi" ve "Post HOC" testleri ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Temmuz 2000 - Nisan 2019 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde ayaktan ya da yatarak en az 12 ay süre ile takip edilen kronik hepatit B tanısı almış 1874 hasta alındı. Siroz tanısı anamnez, klinik, görüntüleme ve laboratuvar değerleri ile konuldu. Çalışma historikal kohort şeklinde tasarlandı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan hastaların tamamı kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil olan hastaların ortalama izlem süresi 6.4 (1-18) yıl olup, hastaların 1106'sı (%59) erkek 768'i (%41) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 43,9±14.7 olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların 131'inde (%7) Delta antikoru pozitifliği bulunmuştur. Hastaların 1662'sinde (%90) HBeAg seronegatifliği mevcut olup 196'sında (%10) ise HBeAg seropozitif olarak tespit edilmiştir. 1485 (%80) hastada karaciğer sirozu tanısı bulunmayıp 398 (%20) hastada karaciğer sirozu tespit edilmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan 686 hastanın 342'sinde (%50) HAİ grup 1 (0-5), 319'unda (%46) HAİ grup 2 (6-11), 25'inde (%4) HAİ grup 3 (12-18) olarak tespit edilmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan 998 hastanın 316'sında (%32) fibrozis skoru grup 1 (0-1), 309'unda (%31) fibrozis skoru grup 2 (2-4), 373'ünde (%37) fibrozis skoru grup 3 (>4) olarak tespit edilmiştir. 1874 hastadan 939'una (%49,9) OAV tedavisi uygulanmış olup, 935 (%50.1) hastaya ise herhangi bir tedavi rejiminin uygulanmadığı tespit edilmiştir (Tablo.7).

Hasta sayısı n: 1875	
Yaş	43.9±14.7
Cinsiyet(E/K)	1106/768
AST (U/L)	43.5
ALT (U/L)	65.5
Log HBV-DNA	4.8
HBeAg (+)	196 (%10.5)
Anti Delta (+/-)	131 (%7.8)
Biyopsi yapılma oranı (Yapılan/Yapılmayan)	998 (%53.2)
Histolojik ativite indeksi (HAİ)	
Grup 1 (0-5)	342 (%50)
Grup 2 (6-11)	319 (%46)
Grup 3 (12-18)	25 (%4)
Fibrozis Skoru	
Grup 1 (0-1)	316 (%32)
Grup 2 (2-4)	319 (%31)
Grup 3 (4-5)	373 (%37)
Siroz	389 (%20.8)
Tedavi alma oranı	939 (%50.1)

Tablo 7. Hasta gruplarının genel özellikleri

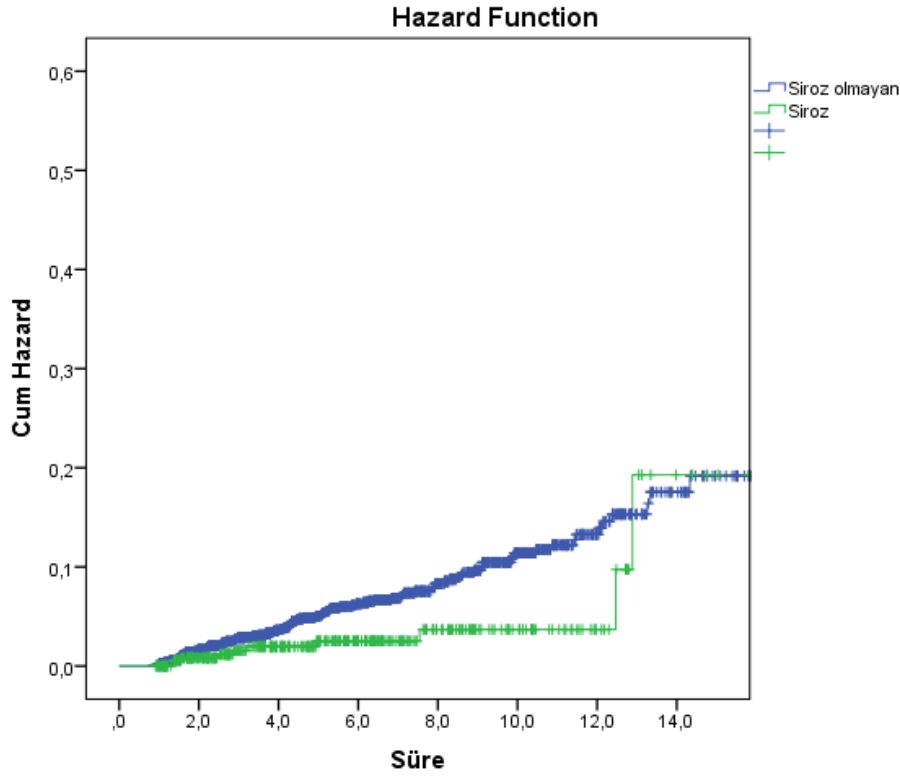
HBsAg klirensi ile hasta popülasyonundan elde edilen sayısal değişkenlerin bağımsız örneklemeler için T Testi sonuçlarına göre; yaş, total bilirubin, serum ast ve alt düzeyi ile HBsAg klirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, sırası ile p değerleri 0.74, 0.45, 0.77, 0.23 olarak bulunmuştur. HBsAg klirensi ile HBV-DNA log düzeyleri arasında, T testine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p:<0,001). (Tablo: 8)

HBsAg klirensi ile hasta popülasyonundan elde edilen kategorik değişkenlerin ki kare testi ile değerlendirilmesi sonucunda; anti delta antikor pozitifliği, HBeAg pozitifliği, HAI, fibrozis skoru ile HBsAg klirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, sırası ile p değerleri; 0.085, 0.07, 0.24, 0.67 olarak bulunmuştur. OAV tedavisi alma, peg. İnterferon tedavisi alma, hasta cinsiyeti ve siroz durumu ile HBsAg klirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup sırası ile p değerleri; <0.001, 0.042, 0.03, 0.01 olarak bulunmuştur.

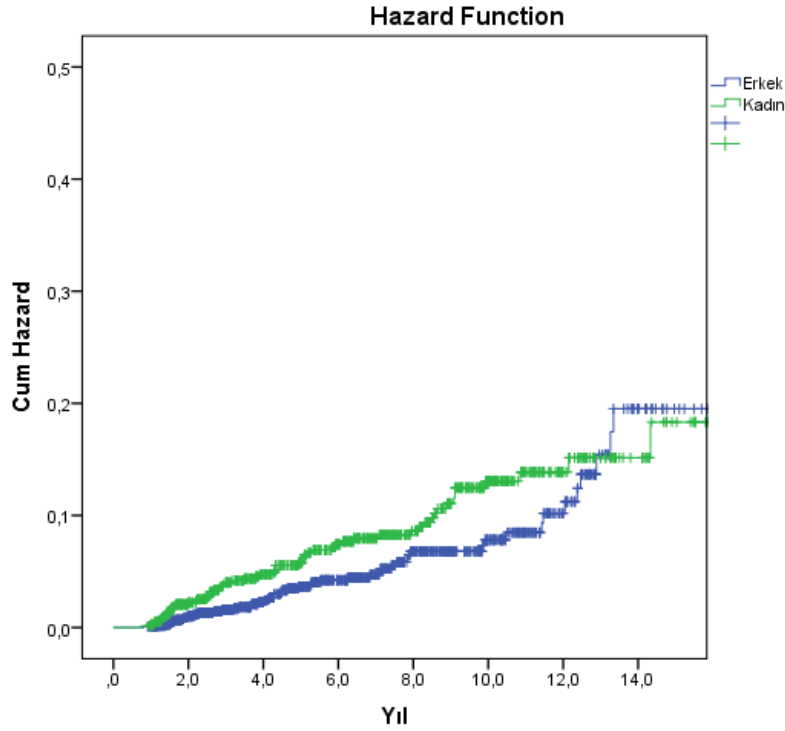
	HBsAg Klirensi olanlar N=115	HBsAg Klirensi olmayanlar N=1759	p
Yaş	43.5±15.0	43.9±14.7	0.746
Cinsiyet(E/K)	62/768	53/1106	0.004
AST	41	43	0.749
ALT	52	67	0.23
T.Bil	1.1 1.78	0.9 1.2	0.452
Log DNA	3.9 2.0	4.9 2.1	<0.0001
HBeAg	6.1%	10.8%	0.114
Anti Delta	3.9%	8.1%	0.13
Siroz	8.7%	21.5%	0.001
Tedavi alma oranı	26.1%	51.7%	<0.0001
HAI 1	33.3%	50.5%	0.204
HAI 2	63.0%	45.8%	
HAI 3	3.7%	3.6%	
Fibrozis 1	31.5%	36.4%	0.679
Fibrozis 2	31.2%	24.2%	
Fibrozis 3	37.3%	39.4%	

Tablo 9: HBsAg klirensi olanlar ile olmayanların karşılaştırılması

Çalışmaya katılan bütün hastalardan elde edilen verilere Cox regresyon yöntemi uygulanmıştır. Sonuç değişkenini etkileyen faktörlerin tümünün modele dâhil edilmesiyle ulaşılan tam model bulguları Tablo 10’da özetlenmiştir. Tablo 10’da açıklanan bulgular doğrultusunda, HBsAg klirensini istatistiksel olarak anlamlı biçimde etkileyen değişkenlerin; OAV tedavisi alma, serum HBV-DNA log düzeyi, hasta cinsiyeti ve siroz durumu olduğu görülmüştür. Bu değişkenlerin “p” değerleri sırasıyla < 0.001 , < 0.001 , $< 0,036$ ve $<$



Şekil 4: Karaciğer sirozu olan ve olmayan hastaların grupları arasında risk fonksiyon kıyaslaması



Şekil 5: Cinsiyetler arasında HBsAg klirensi ($p=0.035$)

0.024'dür. Bu sonuç "p" değerleri için elde edilen anlamlılık durumunu desteklemektedir.

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Alt sınır	Üst sınır
Cins	.392	4.381	.036	1.480	1.025	2.137
Siroz	-.746	5.061	.024	.474	.247	.908
Log HBV-DNA	-.279	24.413	.000	.756	.677	.845
Peginterferon	.132	.102	.750	1.142	.507	2.572
Tedavi almak	-1.151	29.153	.000	.316	.208	.480

Tablo 10 : HBsAg klirensi için Cox regresyon univariete analizi

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Alt sınır	Üst sınır
Cins	.316	2.209	.137	1.371	.904	2.080
Log HBV-DNA	-.265	21.931	.000	.767	.687	.857
Siroz	-.698	2.676	.102	.498	.216	1.148

Tablo 11 : HBsAg klirensi için Cox regersyon multivariete analizi

5.TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yayınladığı global hepatit raporuna göre 2017 yılında 257 milyon insanın HBV enfeksiyonu ile yaşadığı tahmin edilmektedir. Aynı raporda 2017 yılında viral hepatitler nedeniyle 1,34 milyon insanın öldüğü ve bu sayının tüberküloz ve HIV enfeksiyonuna bağlı ölümlerden daha fazla olduğu belirtilmektedir. 2017 yılındaki viral hepatite bağlı olan ölümlerin 720.000'in nedeninin siroza ve 470.000'in hepatosellüler karsinoma bağlı olduğu bildirilmiştir [3].

Çalışmamızın toplamda 19 yıllık uzun bir izlem süresince geriye yönelik bir taramayı kapsamış olması ve oldukça uzun bir zaman dilimini içeriyor olması nedeniyle inaktif taşıyıcıların güncel verilerini değerlendirme açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini taşıyan toplam 1874 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların güncel verileri, inaktif taşıyıcı, oral antiviral tedavi alan, alevlenme gelişen, spontan HBsAg kaybı olan ve siroz/HCC gelişen şeklinde gruplandırılarak değerlendirilmiştir.

Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasındadır ve yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir [143]. HBV enfeksiyonunun vertikal geçiş durumunda daha fazla kronikleşme eğilimi gösterdiği de bilinmektedir. Ülkemizde de horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen daha az görüldüğü bildirilmektedir. [144]. ECDC'nin Eylül 2014'de hepatit B'ye ilişkin teknik raporunda Türkiye'de genel popülasyonda hepatit B prevalansı bölgelere göre %5-10 arasında bildirilmiştir. Siroz hastalarında HBsAg prevalansı %64, hepatosellüler karsinom vakalarında HBsAg prevalansı ise %54 olarak bildirilmiştir. Bu rapora göre Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında genel popülasyonda hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Türkiye'dir[145] .

N. Tozun ve arkadaşlarının Türkiye genelinde 2015 yılında yaptığı seroprevalans çalışmasında ülkemizde 18 -29 yaş aralığında HBsAg prevalansı %27 iken 70 yaş üstünde % 4,7 olarak bulunmuştur. Erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir. Bu kişilerin ancak yaklaşık %12'sinin durumdan haberdar olduğu saptanmıştır. Bu durum ülkemizdeki farkındalığın son derece düşük olduğunu ortaya koyması açısından önemlidir [146] . Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 43,9 olarak bulunmuştur.

Hastaların % 16'sı 18 -29 yaş aralığında, % 4 kadarı 70 yaş üstünde tespit edilmiştir. Bulgular Türkiye ortalamaları ile benzerdir.

N. Tozun ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı seroprevalans çalışmasında HBsAg pozitif hastaların %41 kadın, % 59'u ise erkek olarak bulunmuştur . Bizim çalışmamızda hastaların ve %59 'nun erkek %41'nin kadın olduğu olduğu saptanmıştır, bu oranlar dünya ve Türkiye verileri ile benzerdir [146].

Kronik HBV hastalarında HBsAg'nin kaybı klinik izlemde istenen ama zor ulaşılabilen bir hedefdir. Yeni yapılan bazı çalışmalarda başlangıçtaki HBsAg düzeylerinin ilk on yıl içindeki HBsAg kaybı olasılığını gösterme açısından prediktif olabileceğini bildirmektedir[147]. Spontan HBsAg kaybı oranı Batı toplumlarında yıllık %0.5-2, doğu toplumları ve Asya'da yıllık %0.1-0.8 olarak tahmin edilmektedir [111]. K. Şükran ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı bir çalışmada inaktif kronik HBV enfeksiyonunda yıllık spontan HBsAg seroklirens oranının 11 yıllık izlem sonunda %0,17 olduğunu gözlenmiştir[122]. T. Lim ve ark.'nın Yeni Zelandada 1984 yılında başlattığı 572 kronik HBV (%41 HBeAg-pozitif) hastasında HBsAg kaybının incelendiği 28 yıllık kohort çalışması sonucunda spontan HBsAg seroklirens oranı %1.14 olarak bulunmuş ve ortalama 72 ay takipten sonra hiçbirinde HCC gelişimi görülmemiştir[148]. Bizim çalışmamızda da HBsAg kaybı 1000 hasta yılı için % 0,93 olarak hesaplamıştır. Diğer çalışmalara bakıldığında HBsAg serokonversiyon oranı Kato ve ark.'nın çalışmasında %3,1 , Hassanjani ve ark.'nın çalışmasında %2,7 olarak rapor edilmiştir [149, 150]. Bizim çalışmamızda spontan HBsAg kaybı Türkiye ortalamasının üstünde, dünya ortalamasına benzer bulunmuştur. Çalışmaların tümünde rapor edilen sonuçlar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Kronik HBV hastalarında HBsAg'nin kaybı ile serum ALT düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen Tai L. ve arkadaşlarının yaptığı (n:245) çalışmada bazal serum ALT düzeyi yüksekliği (ALT > 30 u/l) ile HBsAg seroklirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı (p:0.006) bir ilişki gözlenmiştir[151]. Bizim çalışmamızda, serum ALT düzeyi yüksekliği ile HBsAg seroklirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı (p:0.23) bir ilişki gözlenmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda YF. Liaw ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (n:945) HBsAg klerensinin kümülatif olasılığı, serum ALT düzeyi normal olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (p:0.007) [114]. F. Man ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (n:245) HBsAg'nin kaybı sonrası hastaların %82.1'de 10 yıllık izlemde sürekli normal ALT düzeyleri gözlenmiştir[116]. Bu veriler ışığında bizim çalışmamızda literatür verilerinin tersi bir sonuç

bulunmuştur. Bu sonuç hasta sayısının heterojenitesine ve diğer literatür çalışmalarındaki hasta sayısının azlığına bağlanabilir.

Kronik HBV hastalarında SC. Ferreira ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (n:548) hasta cinsiyeti ile HBsAg seroklirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p:0.40) [152]. L. Jessica ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (n:24829) cinsiyet ve HBsAg seroklirensi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p:0.12) [124]. T. Tseng ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptığı bir çalışmada (n:688) ise hasta cinsiyeti ile HBsAg seroklirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Kadın cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (p:0.004) [153]. M. Chia ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada erkek cinsiyet ile HBsAg seroklirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (p:0.005) [147]. Bizim çalışmamıza hasta cinsiyeti ile HBsAg seroklirensi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (p:0.03). Bizim çalışmamızda, erkek cinsiyette HBsAg seroklirensi oranları daha düşük olarak bulunmuştur. Bu konuda literatürdeki veriler çelişkili olup, daha geniş hasta gruplarında yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

M. Chia ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışma, HBsAg seroklirensi ile hastalık başlama yaşının önemli ölçüde korele olduğunu göstermiştir. 30 yaş altında seroklirens % 0,77 iken, 50 yaş üstünde bu oran % 1,83'e çıkmaktadır (p <0.0001) [147]. Bir diğer çalışmada da benzer olarak HBsAg seroklirensi ile hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (p< 0,001) [124]. M. Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada (n: 1431) 50 yaş ve üzeri hastalarda HBsAg seroklirensinin daha sık olduğu bulunmuştur [154].

Bizim çalışmamızda, hasta yaşı ile HBsAg seroklirensi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p:0,746). Bu sonuçlar literatür verileri ile uyumlu görülmektedir. Bu sonuçlar çalışmaya katılan hasta popülasyonda genç yaş grubunun ağırlıklı olmasına bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda, HBeAg negatifliği ile HBsAg seroklirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p:0.15).

MS. Kwak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Kronik HBV hastalarında HBV-DNA düzeyi < 2000 IU/ml olanlar ile HBV-DNA düzeyi >2000 IU/ml olan hastalar

karşılaştırıldığında, HBV-DNA düzeyi düşük olan grupta HBsAg seroklirens oranı 5,37 kat daha sık gözlenmiştir ($p<0,001$)[155]. Yapılan diğer benzer çalışmalarda da HBV-DNA seviyeleri düşük hastalar ve düşük kantitatif HBsAg düzeyi olan hastalarda daha yüksek HBsAg seroklirensi oranları gözlenmiştir[124, 125]. Bizim çalışmamıza, HBV-DNA log. düzeyi ile HBsAg seroklirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p<0.001$). Bu sonuçlar literatür verileri ile uyumlu görülmektedir.

Antiviral tedavi ve HBsAg klirensi arasındaki ilişkiyi inceleyen yakın tarihli bir metaanalizde, HBsAg seroklirensi pegile interferon ve nükleozit tedavisi kombinasyonlarını alan hastalarda kombinasyon tedavisi almayanlardan % 9 kadar daha yüksek bulunmuştur. Az sayıda çalışma ile sınırlanan subgrup analizinde, interferon ile tedavi edilen hastaların, nükleozit analogu ile tedavi edilen hastalardan anlamlı derecede daha yüksek bir HBsAg seroklirensi oranına sahip olduğu gözlenmiştir [94]. H. Flink ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBeAg pozitif KHB hastalarında pegile interferon ve lamivudin kombinasyon tedavisinin sadece pegile interferon tedavisinden daha üstün olmadığı bulunmuştur[156]. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde oral antiviral tedavi veya pegile interferon tedavileri ile tedavi edilen hastalar ile HBsAg seroklirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup sırasıyla p değerleri; <0.001 , 0.042 'dir. Kombinasyon tedavisi alan hastalar ayrıca değerlendirilmemiştir. Çok değişkenli analizlerde sadece oral antiviral tedavi uygulanması bağımsız bir değişken olarak bulunmuştur. Bizim hastalarımızda, HbeAg oranı Uzakdoğu popülasyonundan daha az saptanmıştır bu durum pegile interferon tedavisi sonrası HBsAg seroklirensi oranının daha az tespit edilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Spontan HBsAg seroklirensi olan 218 hastanın incelendiği bir çalışmada, karaciğer sirozu olan grubun prognozu kontrol grubundan daha kötü bulunmuştur. ($p<0.001$)[157] Başlangıçta veya takip sırasında gelişen sirozun, HBsAg seroklirensi ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir[158, 159]. Bizim çalışmamızda karaciğer sirozu olan hastalarda HBsAg seroklirensi siroz olmayan gruptan daha az olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Nitekim, literatürde tersi sonuçları bulunan bir kohort çalışması da bulunmaktadır bu çalışmada siroz olan grupta HBsAg seroklirensi insidansı, siroz olmayan gruptan daha yüksek bulunmuştur (yılda% 1.5, 1.2)[147]. Bu konuda daha geniş örneklem grubu ile daha kapsamlı çalışmalar yapılması uygun görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hepatit B virüs enfeksiyonu halen dünyada ve ülkemizde güncelliğini ve önemini yitirmeyen enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Bu hastalığın sıklığını azaltabilmek için öncelikle bulaşma ve korunma yollarının iyi bilinerek uygulanması, sağlık çalışanları tarafından evrensel önlemlere titizlikle uyulması ve aşısı olan tüm enfeksiyon etkenlerinden korunmada yararı tartışmasız olan aşılamaların yaygınlaştırılması oldukça önemlidir.

Kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla 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 çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

HBsAg serokonversiyonu, KHB tedavisinin başarısını gösteren bir parametre olarak kullanılabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında HBsAg serokonversiyonunu etkileyen, kadın cinsiyet, hastada siroz bulunmaması, oral antiviral tedavi alınması, düşük serum HBV-DNA düzeyi gibi faktörlerin hastanın prognozunu tahmin etmekte kullanılabileceği ve HBsAg serokonversiyonu için bağımsız birer değişken olabileceği gözlenmiştir. Gelecekteki yaklaşımlarımıza yön verebilmek için bu bilgiler ışığında daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. PCR-RFLP, R., *Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey*. Turk J Gastroenterol, 2005. **16**(4): p. 183-187.
2. Chan, J.C., et al., *Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology*. Jama, 2009. **301**(20): p. 2129-2140.
3. Organization, W.H., *Global hepatitis report 2017*. 2017: World Health Organization.
4. Tseng, T.C., et al., *Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen–negative patients with a low viral load*. Hepatology, 2012. **55**(1): p. 68-76.
5. Chu, C.-M. and Y.-F. Liaw, *Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection*. Antivir Ther, 2010. **15**(2): p. 133-143.
6. Pérez, V., *Viral hepatitis: historical perspectives from the 20th to the 21st century*. Archives of medical research, 2007. **38**(6): p. 593-605.
7. Organization, W.H., *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*. 2014: World Health Organization.
8. Ott, J., et al., *Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity*. Vaccine, 2012. **30**(12): p. 2212-2219.
9. Hou, J., Z. Liu, and F. Gu, *Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection*. International journal of medical sciences, 2005. **2**(1): p. 50.
10. Toy, M., et al., *Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review*. BMC infectious diseases, 2011. **11**(1): p. 337.
11. Mıstık, R., *Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi*. Viral hepatit, 2007. **1**: p. 10-50.
12. Tosun, S., *Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi*. Ankem Derg, 2013. **27**(2): p. 128-134.
13. Tosun, S., *Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi*. Viral Hepatit, 2013. **1**: p. 25-80.
14. Nassal, M., *Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way*. Virus Res, 2008. **134**(1-2): p. 235-49.
15. Schaefer, S., *Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(1): p. 14-21.
16. Block, T.M., H. Guo, and J.-T. Guo, *Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians*. Clinics in liver disease, 2007. **11**(4): p. 685-706.
17. Beck, J. and M. Nassal, *Hepatitis B virus replication*. World journal of gastroenterology: WJG, 2007. **13**(1): p. 48.
18. Glebe, D. and S. Urban, *Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry*. World journal of gastroenterology: WJG, 2007. **13**(1): p. 22.
19. Kann, M., A. Schmitz, and B. Rabe, *Intracellular transport of hepatitis B virus*. World journal of gastroenterology: WJG, 2007. **13**(1): p. 39.
20. Porterfield, J.Z., et al., *Full-length hepatitis B virus core protein packages viral and heterologous RNA with similarly high levels of cooperativity*. Journal of virology, 2010. **84**(14): p. 7174-7184.
21. Dandri, M., et al., *Animal models for the study of HBV replication and its variants*. Journal of clinical virology, 2005. **34**: p. S54-S62.
22. Zhang, Z., et al., *Inhibition of cellular proteasome activities enhances hepadnavirus replication in an HBX-dependent manner*. Journal of virology, 2004. **78**(9): p. 4566-4572.
23. Yan, H., et al., *Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus*. elife, 2012. **1**: p. e00049.

24. Huang, Z.-M. and T. Yen, *Hepatitis B virus RNA element that facilitates accumulation of surface gene transcripts in the cytoplasm*. Journal of Virology, 1994. **68**(5): p. 3193-3199.
25. Summers, J. and W.S. Mason, *Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate*. Cell, 1982. **29**(2): p. 403-415.
26. Raney, A.K., et al., *Members of the nuclear receptor superfamily regulate transcription from the hepatitis B virus nucleocapsid promoter*. Journal of virology, 1997. **71**(2): p. 1058-1071.
27. Zhou, S. and D.N. Standring, *Hepatitis B virus capsid particles are assembled from core-protein dimer precursors*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992. **89**(21): p. 10046-10050.
28. Kao, J.-H., et al., *Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2000. **118**(3): p. 554-559.
29. Sunbul, M. and H. Leblebicioglu, *Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2005. **11**(13): p. 1976.
30. Stevens, C.E., et al., *HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan*. J Med Virol, 1979. **3**(3): p. 237-41.
31. Xu, D., Y. Yan, and J. Xu, *A molecular epidemiologic study on the mechanism of intrauterine transmission of hepatitis B virus*. Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi, 1998. **19**(3): p. 131-133.
32. Beasley, R.P., et al., *Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine*. The Lancet, 1983. **322**(8359): p. 1099-1102.
33. Hou, J., Z. Liu, and F. Gu, *Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection*. International journal of medical sciences, 2005. **2**(1): p. 50-57.
34. YILMAZ, H. and H. LEBLEBİCİOĞLU, *Hepatitis B Epidemiyolojisi ve Korunma*. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 2010. **3**(1): p. 24-38.
35. Iwamoto, M., et al., *Epidemiology of seafood-associated infections in the United States*. Clinical microbiology reviews, 2010. **23**(2): p. 399-411.
36. Soldan, K., M. Ramsay, and M. Collins, *Acute hepatitis B infection associated with blood transfusion in England and Wales, 1991-7: review of database*. Bmj, 1999. **318**(7176): p. 95-95.
37. Roth, W.K., et al., *NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety*. Transfusion, 2002. **42**(7): p. 869-875.
38. Chapman, L.E., et al., *Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events--United States, 2008: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. MMWR Recomm Rep, 2008. **57**(Rr-6): p. 1-21; quiz CE1-4.
39. Beasley, R.P., et al., *Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B*. The Lancet, 1975. **306**(7938): p. 740-741.
40. Ferrari, C., et al., *Immunopathogenesis of hepatitis B*. J Hepatol, 2003. **39** Suppl 1: p. S36-42.
41. Guidotti, L.G., et al., *Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1994. **91**(9): p. 3764-3768.
42. Guidotti, L.G., et al., *High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice*. Journal of virology, 1995. **69**(10): p. 6158-6169.
43. Wieland, S., et al., *Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004. **101**(17): p. 6669-6674.
44. Chisari, F.V. and C. Ferrari, *Hepatitis B virus immunopathology*. Springer Semin Immunopathol, 1995. **17**(2-3): p. 261-81.
45. Liaw, Y.-F. and C.-M. Chu, *Hepatitis B virus infection*. The lancet, 2009. **373**(9663): p. 582-592.

46. Hoofnagle, J., *Serologic markers of hepatitis B virus infection*. Annual review of medicine, 1981. **32**(1): p. 1-11.
47. Ganem, D. and A.M. Prince, *Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(11): p. 1118-1129.
48. Kajino, K., et al., *Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte*. Journal of virology, 1994. **68**(9): p. 5792-5803.
49. Prince, A.M., D.H. Lee, and B. Brotman, *Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection*. Transfusion, 2001. **41**(3): p. 329-332.
50. Akhan, S., et al., *Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu*. Klimik Derg, 2014. **27**(Suppl 1): p. 2-18.
51. Güçlü, E., *Hepatit B enfeksiyonu ve korunma*. Konuralp Tıp Dergisi, 2012. **2012**(2): p. 54-58.
52. Lok, A.S. and B.J. McMahon, *Chronic hepatitis B: update 2009*. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 661-662.
53. Villeneuve, J.-P., *The natural history of chronic hepatitis B virus infection*. Journal of Clinical Virology, 2005. **34**: p. S139-S142.
54. Sede, M., et al., *Hepatitis B virus depicts a high degree of conservation during the immune-tolerant phase in familiarly transmitted chronic hepatitis B infection: deep-sequencing and phylogenetic analysis*. Journal of viral hepatitis, 2014. **21**(9): p. 650-661.
55. Croagh, C.M. and J.S. Lubel, *Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(30): p. 10395.
56. Andreani, T., et al., *Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007. **5**(5): p. 636-641.
57. Hui, C.K., et al., *Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase*. Hepatology, 2007. **46**(2): p. 395-401.
58. Iloeje, U.H., et al., *Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007. **5**(8): p. 921-931.
59. Chen, C.-J., U.H. Iloeje, and H.-I. Yang, *Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study*. Clinics in liver disease, 2007. **11**(4): p. 797-816.
60. *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 167-85.
61. Sharma, S.K., N. Saini, and Y. Chwla, *Hepatitis B virus: inactive carriers*. Virology Journal, 2005. **2**(1): p. 82.
62. Yuen, M.-F., et al., *Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications*. Gut, 2005. **54**(11): p. 1610-1614.
63. Myers, R.P., et al., *Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B*. Journal of hepatology, 2003. **39**(2): p. 222-230.
64. Andreani, T., *HBV-carriers: When is monitoring and surveillance sufficient?(point of view)*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2011. **35**(12): p. 813-818.
65. Hsu, Y.S., et al., *Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B*. Hepatology, 2002. **35**(6): p. 1522-1527.
66. Hadziyannis, S.J. and G.V. Papatheodoridis, *Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment*. Semin Liver Dis, 2006. **26**(2): p. 130-41.
67. Tsang, P.S., et al., *Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008. **6**(5): p. 569-574.
68. Hadziyannis, S.J. and D. Vassilopoulos, *Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B*. Hepatology, 2001. **34**(4): p. 617-624.

69. Hadziyannis, S.J., G.V. Papatheodoridis, and D. Vassilopoulos. *Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B*. in *Seminars in liver disease*. 2003. Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
70. Papatheodoridis, G.V., E. Manesis, and S.J. Hadziyannis, *The long-term outcome of interferon- α treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. *Journal of hepatology*, 2001. **34**(2): p. 306-313.
71. Knaus, J. and M. Palzenberger, *PARMA. A full text search based method for matching non-patent literature citations with scientific reference databases. A pilot study*. 2018.
72. Nguyen, T., P. Desmond, and S. Locarnini, *The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B*. *Hepatology international*, 2009. **3**(1): p. 5.
73. Chan, H.L.Y., et al., *Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007. **5**(12): p. 1462-1468.
74. Huzly, D., et al., *Comparison of nine commercially available assays for quantification of antibody response to hepatitis B virus surface antigen*. *Journal of clinical microbiology*, 2008. **46**(4): p. 1298-1306.
75. Milich, D. and T.J. Liang, *Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection*. *Hepatology*, 2003. **38**(5): p. 1075-1086.
76. Fried, M.W., et al., *HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with PEG-IFN α -2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. *Hepatology*, 2008. **47**(2): p. 428-434.
77. Usuda, S., et al., *An enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal antibodies for the determination of phosphorylated hepatitis B core protein (p21c) in serum*. *Journal of virological methods*, 1998. **72**(1): p. 95-103.
78. Wong, D.K.-H., et al., *Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection*. *Journal of clinical microbiology*, 2007. **45**(12): p. 3942-3947.
79. Schmidt, M., et al., *Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests*. *Vox sanguinis*, 2006. **91**(3): p. 237-243.
80. Rodella, A., et al., *Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B*. *Journal of Clinical Virology*, 2006. **37**(3): p. 206-212.
81. Mangia, A., et al., *The use of molecular assays in the management of viral hepatitis*. *Digestive and Liver Disease*, 2008. **40**(6): p. 395-404.
82. Song, J.E., *Diagnosis of hepatitis B*. *Annals of translational medicine*, 2016. **4**(18).
83. Jardi, R., et al., *Use of the novel INNO-LiPA line probe assay for detection of hepatitis B virus variants that confer resistance to entecavir therapy*. *Journal of clinical microbiology*, 2009. **47**(2): p. 485-488.
84. Gupta, S., et al., *Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history*. *Journal of clinical gastroenterology*, 1990. **12**(5): p. 562-568.
85. Lok, A.S., et al., *Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection*. *Gastroenterology*, 1987. **92**(6): p. 1839-1843.
86. Mahoney, F.J., *Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection*. *Clinical microbiology reviews*, 1999. **12**(2): p. 351-366.
87. Hoofnagle, J.H., et al., *Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop*. *Hepatology*, 2007. **45**(4): p. 1056-1075.
88. AKARCA, U.S., *Kronik Hepatit B Tedavisi*. *Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics*, 2010. **3**(1): p. 53-63.
89. Thomas, H., G. Foster, and D. Platis, *Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues*. *Journal of hepatology*, 2003. **39**: p. 93-98.
90. Sypsa, V.A., et al., *A viral kinetic study using pegylated interferon α -2b and/or lamivudine in patients with chronic hepatitis B/HBeAg negative*. *Hepatology*, 2005. **42**(1): p. 77-85.

91. Craxì, A., D. Di Bona, and C. Cammà, *Interferon alpha for HBeAg positive chronic hepatitis B: systematic review*. J. Hepatol, 2003. **39**(Suppl 1): p. 99-105.
92. Manesis, E.K. and S.J. Hadziyannis, *Interferon α treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2001. **121**(1): p. 101-109.
93. Janssen, H.L., et al., *Pegylated interferon α -2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial*. The Lancet, 2005. **365**(9454): p. 123-129.
94. Lau, G.K., et al., *PEG-IFN A -2 α , lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(26): p. 2682-2695.
95. Marcellin, P., et al., *PEG-IFN α -2 α in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with PEG-IFN alpha-2 α* . 2009.
96. Brunetto, M.R., et al., *Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to PEG-IFN α -2 α in HBeAg-negative chronic hepatitis B*. Hepatology, 2009. **49**(4): p. 1141-1150.
97. Lavanchy, D., *Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures*. Journal of viral hepatitis, 2004. **11**(2): p. 97-107.
98. Liaw, Y.F., et al., *Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2000. **119**(1): p. 172-180.
99. Amini-Bavil-Olyaei, S., et al., *The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains*. Hepatology, 2009. **49**(4): p. 1158-1165.
100. Perrillo, R.P., et al., *Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B*. Hepatology, 2002. **36**(1): p. 186-194.
101. Pipili, C. and E. Cholongitas, *Management of patients with hepatitis B and C before and after liver and kidney transplantation*. World journal of hepatology, 2014. **6**(5): p. 315-325.
102. Pollicino, T., C. Saitta, and G. Raimondo, *Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus*. Carcinogenesis, 2011. **32**(8): p. 1122-1132.
103. Liaw, Y.-F., et al., *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update*. Hepatology international, 2012. **6**(3): p. 531-561.
104. Liver, E.A.F.T.S.O.T., *EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection*. Journal of hepatology, 2012. **57**(1): p. 167-185.
105. Liaw, Y.-F., et al., *Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(15): p. 1521-1531.
106. Scaglione, S.J. and A.S. Lok, *Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice*. Gastroenterology, 2012. **142**(6): p. 1360-1368. e1.
107. Reijnders, J.G., et al., *Nucleos (t) ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2010. **139**(2): p. 491-498.
108. Yeh, C.T., et al., *Identification of a novel pre-S2 mutation in a subgroup of chronic carriers with spontaneous clearance of hepatitis B virus surface antigen*. J Gastroenterol Hepatol, 2003. **18**(10): p. 1129-38.
109. Chan, H.L.Y., et al., *A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B*. Hepatology, 2010. **52**(4): p. 1232-1241.
110. Brunetto, M.R., et al., *Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers*. Gastroenterology, 2010. **139**(2): p. 483-490.
111. Alward, W.L., et al., *The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma*. Journal of Infectious Diseases, 1985. **151**(4): p. 604-609.
112. Chu, C.M. and Y.F. Liaw, *HBeAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up*. Hepatology, 2007. **45**(5): p. 1187-92.

113. Yeo, Y.H., et al., *Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(3): p. 635-646.e9.
114. Liaw, Y.F., et al., *Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study*. *Hepatology*, 1991. **13**(4): p. 627-31.
115. McMahon, B.J., et al., *Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus*. *Annals of internal medicine*, 2001. **135**(9): p. 759-768.
116. Yuen, M.F., et al., *HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(4): p. 1192-1199.
117. Cabrerizo, M.a., et al., *Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen–negative cases*. *Hepatology*, 2000. **32**(1): p. 116-123.
118. Davis, G.L., J.H. Hoofnagle, and J.G. Waggoner, *Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection*. *Gastroenterology*, 1984. **86**(2): p. 230-235.
119. Raimondo, G., et al., *Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection*. *J Hepatol*, 2008. **49**(4): p. 652-7.
120. Knöll, A., et al., *Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation*. *Transplantation*, 2005. **79**(11): p. 1631-1633.
121. Chu, C.M., et al., *Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels*. *Am J Med*, 2004. **116**(12): p. 829-34.
122. KÖSE, Ş., et al., *The Rate of Spontaneous Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Inactive Hepatitis B Carriers: A Study from Medium Endemic Area*. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2012. **32**(4): p. 1039-1042.
123. Lampertico, P., et al., *IL28B polymorphisms predict interferon-related hepatitis B surface antigen seroclearance in genotype D hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B*. *Hepatology*, 2013. **57**(3): p. 890-6.
124. Liu, J., et al., *Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study*. *Gastroenterology*, 2010. **139**(2): p. 474-482.
125. Kim, G.-A., et al., *HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability*. *Gut*, 2014. **63**(8): p. 1325-1332.
126. Tseng, T.C., et al., *Higher lifetime chance of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B carriers with genotype C infection*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2015. **41**(10): p. 949-960.
127. Tseng, T.-C., et al., *Risk Stratification of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus e Antigen–Negative Carriers by Combining Viral Biomarkers*. *The Journal of infectious diseases*, 2013. **208**(4): p. 584-593.
128. Liu, J., et al., *Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma*. *Gut*, 2014. **63**(10): p. 1648-57.
129. Seto, W.-K., et al., *High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B*. *PloS one*, 2012. **7**(8): p. e43087-e43087.
130. Lee, M.H., et al., *Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles*. *Hepatology*, 2013. **58**(2): p. 546-54.
131. Liu, J., et al., *A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection*. *J Hepatol*, 2013. **58**(5): p. 853-60.
132. Yuen, M.F., et al., *HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects*. *Hepatology*, 2004. **39**(6): p. 1694-1701.

133. Liu, J., et al., *A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection*. Journal of hepatology, 2013. **58**(5): p. 853-860.
134. Chang, I.-C., et al., *The Hepatitis Viral Status in Patients With Hepatocellular Carcinoma: a Study of 3843 Patients From Taiwan Liver Cancer Network*. Medicine, 2016. **95**(15): p. e3284-e3284.
135. Louisirotchanakul, S., et al., *Comparison of the technical and clinical performance of the Elecsys HBsAg II assay with the Architect, AxSym, and Advia Centaur HBsAg screening assays*. J Med Virol, 2010. **82**(5): p. 755-62.
136. Chu, C.-M. and Y.-F. Liaw, *Prevalence of and Risk Factors for Hepatitis B Viremia After Spontaneous Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Hepatitis B Carriers*. Clinical Infectious Diseases, 2011. **54**(1): p. 88-90.
137. Chan, H.L., et al., *Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report*. J Hepatol, 2011. **55**(5): p. 1121-31.
138. Zoutendijk, R., et al., *Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss*. J Infect Dis, 2011. **204**(3): p. 415-8.
139. Jaroszewicz, J., et al., *Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues*. Antivir Ther, 2011. **16**(6): p. 915-24.
140. Heathcote, E.J., et al., *Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2011. **140**(1): p. 132-43.
141. Gish, R.G., et al., *Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B*. J Viral Hepat, 2010. **17**(1): p. 16-22.
142. Seto, W.K., et al., *Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy*. Hepatology, 2013. **58**(3): p. 923-31.
143. RAPORU, T., *Chronic hepatitis B a guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007 Turkish association for the study of liver*. Turk J Gastroenterol, 2008. **19**(4): p. 207-230.
144. Kangin, M., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and C among children in endemic areas of Turkey*. Hepatitis monthly, 2010. **10**(1): p. 36.
145. Hope, V., et al., *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*. Epidemiology & Infection, 2014. **142**(2): p. 270-286.
146. Tozun, N., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21**(11): p. 1020-6.
147. Chu, C.M. and Y.F. Liaw, *HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up*. Hepatology, 2007. **45**(5): p. 1187-1192.
148. Lim, T.H., et al., *HBsAg loss in a New Zealand community study with 28-year follow-up: rates, predictors and long-term outcomes*. Hepatology international, 2016. **10**(5): p. 829-837.
149. Kato, Y., et al., *Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long-term follow-up study in Goto Islands, Japan*. Journal of gastroenterology, 2000. **35**(3): p. 201-205.
150. HASSANJANI, R.M. and A. RAMEZANI, *Long-term follow up of chronic Hbv carriers in Babol 1991-2000*. 2002.
151. Chien, T.-L., et al., *Factors Predicting HBsAg Seroclearance and Alanine Transaminase Elevation in HBeAg-Negative Hepatitis B Virus-Infected Patients with Persistently Normal Liver Function*. PloS one, 2016. **11**(12): p. e0166543-e0166543.

152. Ferreira, S.C., et al., *Factors associated with spontaneous HBsAg clearance in chronic hepatitis B patients followed at a university hospital*. *Ann Hepatol*, 2014. **13**(6): p. 762-70.
153. Tseng, T.C., et al., *Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load*. *Hepatology*, 2012. **55**(1): p. 68-76.
154. Kobayashi, M., et al., *Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up*. *Journal of gastroenterology*, 2014. **49**(3): p. 538-546.
155. Kwak, M.-S., et al., *Predictors of HBsAg seroclearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients*. *Digestion*, 2011. **84**(Suppl. 1): p. 23-28.
156. Flink, H.J., et al., *Treatment with Peg-Interferon α -2b for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B: HBsAg Loss Is Associated with HBV Genotype*. *American Journal of Gastroenterology*, 2006. **101**(2).
157. Chen, Y.C., et al., *Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection*. *Gastroenterology*, 2002. **123**(4): p. 1084-1089.
158. Liaw, Y.F., et al., *Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study*. *Hepatology*, 1991. **13**(4): p. 627-631.
159. Sánchez-Tapias, J.M., et al., *Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients*. *Gastroenterology*, 2002. **123**(6): p. 1848-1856.

8. EKLER

