

T.C

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**AKUT HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT B
HASTALARINDA SERUM FİKOLİN-2 DÜZEYLERİNİN
HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. PINAR ÇAYIRÖZ

TEZ DANIŞMANI

UZ. DR. SİBEL EL

İZMİR

TEMMUZ-2018

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Pınar ÇAYIRÖZ



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren değerli hocam, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Eğitim Sorumlum Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL'a ve tezimin planlanmasından sonuçlanmasında olduğu kadar diğer her türlü konuda banailgisini, desteğini ve pozitif enerjisini her zaman hissettiren, birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim değerli tez danışmanım Uzm. Dr. Sibel EL'e;

Eğitimim süresince saygı, sevgi, şefkat, hoşgörü ortamı içerisinde zorlu asistanlık sürecimi kolaylaştıran, hekimlik mesleğimi icra ederken kendilerini her yönüyle örnek aldığım ve alacağım değerli klinik eğitim görevlilerim Uzm. Dr. İlknur VARDAR ve Uzm. Dr. Serap URAL'a;

Çalışmalarım sırasında gösterdikleri yardımlarından dolayı kliniğimiz uzmanları Dr. Öğr. Üyesi Salih Atakan NEMLİ, Doç. Dr. Nesrin TÜRKER, Doç. Dr. Figen KAPTAN AYDOĞMUŞ, Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN, Uzm. Dr. Nurbanu SEZAK ve Uzm. Dr. Suna ÖĞÜCÜ DURĞUN'a;

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım Doç. Dr. İlker DEVRİM'e, Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR'a, Prof. Dr. Selçuk KAYA'ya, Prof. Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN'a,

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı uzmanları, teknisyen arkadaşlarım ve tezime gösterdikleri destek için tüm mikrobiyoloji asistanı arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, servis hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personelimize;

Katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya anabilim dalından Uzm. Dr. Leyla DEMİR'e ve tezimin istatistiğinde benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU'na;

Tanıştığımız günden itibaren hayatımın her alanındaki desteği, sevgisi için sevgili eşim Mehmet Umut ÇAYIRÖZ'e, hayatımın mutluluk ve neşe kaynağı, en güzel iyikisi olan canım kızım DURU'ya;

Beni bugünlere getiren, benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan annem Adile ÖZKAN, ilk öğretmenim babam İbrahim Metin ÖZKAN ve abim Deniz ÖZKAN'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Pınar ÇAYIRÖZ

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| Beyan | ii |
| Önsöz | iii |
| İçindekiler | iv |
| Kısaltmalar | vii |
| Şekiller | x |
| Tablolar | xi |
| Grafikler | xii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1.Hepatit B | 3 |
| 2.1.1.Tarihçe | 3 |
| 2.1.2.Virolojik Özellikler ve Sınıflandırma | 4 |
| 2.1.3.Replikasyon ve Yaşam Döngüsü | 7 |
| 2.1.4.Epidemiyoloji | 10 |
| 2.1.5.Risk Grupları ve Bulaş Yolları | 14 |
| 2.1.6.Patogenez | 17 |
| 2.1.7.Doğal Seyir ve Klinik | 18 |
| 2.1.7.1.Akut HBV Enfeksiyonu | 18 |
| 2.1.7.2.Kronik HBV Enfeksiyonu | 21 |
| 2.1.7.2.1.İmmüntoleran Faz (HBeAg(+)) kronik enfeksiyon) | 22 |

| | |
|---|----|
| 2.1.7.2.2. İmmün Klirens Faz (HBeAg(+)) kronik hepatit | 22 |
| 2.1.7.2.3. İnaktif Taşıyıcı Fazı (HBeAg(-)) kronik enfeksiyon | 23 |
| 2.1.7.2.4. Reaktivasyon Fazı (HBeAg(-)) kronik hepatit | 23 |
| 2.1.7.2.5. Okült Enfeksiyon (HBsAg(-)) fazı | 24 |
| 2.1.8. Tanı Yöntemleri | 25 |
| 2.1.8.1. Serolojik Testler | 25 |
| 2.1.8.2. Moleküler Testler | 27 |
| 2.1.8.3. Histopatolojik Tanı | 28 |
| 2.1.8.4. Yeni Belirteçler | 31 |
| 2.1.9. Tedavi | 31 |
| 2.1.9.1. Akut Hepatit B Tedavisi | 31 |
| 2.1.9.2. Kronik Hepatit B Tedavisi | 32 |
| 2.1.10. Korunma | 32 |
| 2.2. Kompleman Sistemi | 33 |
| 2.2.1. Klasik Kompleman Yolu | 34 |
| 2.2.2. Alternatif Kompleman Yolu | 35 |
| 2.2.3. Lektin Yolu | 35 |
| 2.2.3.1. Fikolinler | 36 |
| 2.2.3.1.1. Tarihçe | 36 |
| 2.2.3.1.2. Moleküler Yapı ve Biyosentez | 37 |
| 2.2.3.1.3. Fikolinin Fizyolojik Rolü ve Klinik Önemi | 38 |
| 2.2.3.1.4. Fikolin ve Viral Hepatitler | 40 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 42 |
| 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 44 |
| 5. BULGULAR | 45 |
| 6. TARTIŞMA | 53 |
| 7. SONUÇ | 60 |
| 8. ÖZET | 62 |
| 9. SUMMARY | 64 |
| 10. KAYNAKLAR | 66 |

KISALTMALAR

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

AFP: Alfa feto protein

ALT: Alanin aminotransferaz

APASL: Asian Pasific Association for the Study of the Liver

AST: Aspartat aminotransferaz

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CRP: C-reaktif protein

DNA: Deoksi ribonükleik asit

EASL: European Association for the Study of the Liver

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ER: Endoplazmik retikulum

FCN-2: Fikolin-2

HAI: Hepatik aktivite indeksi

HAV: Hepatit A virüsü

HBIG: Hepatit B immünglobulini

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

HIV: Human immunodeficiency virüs

HSK: Hepatosellüler kanser

IFN: İnterferon

ILO: Uluslararası Çalışma Örgütü

INR: İnternational normalized ratio

IV: İntravenöz

KC: Karaciğer

KHB: Kronik hepatit B

KHC: Kronik Hepatit C

LIPA: Line probe assay

MAK: Membran atak kompleksi

MASP: Mannoza bağlayan lektin ilişkili serin proteaz

MBL: Mannoza bağlayan lektin

MBL: Mannoza bağlayan lektin

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MÖ: milattan önce

NA: Nükleozid/nükleotid analogu

NAT: Nükleik asit amplifikasyon testi

NK: Natural killer

NÜS: Normalin üst sınırı

PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PRR: Şablon tanıma reseptörü

PT: Protrombin

RFLP: Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi

RNA: Ribo nükleik asit

RT: Revers transkriptaz

SAP: Serum amiloid protein

SP-A: Sürfaktan protein A

SP-D: Sürfaktan protein D

STL: Sitotoksik T lenfosit

TKAD: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

TNF: Tümör nekrozis faktör

USG: Ultrasonografi

VHSD: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

WHO: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.Dane Partikülleri

Şekil 2.HBV partikülleri

Şekil 3.HBV'ningenomik yapısı

Şekil 4.HBV genomu transkript ve translasyon ürünleri

Şekil 5.HBV replikasyon ve yaşam döngüsü

Şekil 6.Türkiye'de 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı

Şekil 7. Dünya'da kronik HBV enfeksiyonu prevalansı

Şekil 8. HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde biyokimyasal ve serolojik parametreler

Şekil 9. Kompleman aktivasyon yolları

Şekil 10. Fikolin yapısı

TABLÖLAR

Tablo 1. HBV genotip/subgenotiplerinin coğrafik dağılımı

Tablo 2. Olası HBV enfeksiyonu yönünden taranması önerilen gruplar

Tablo 3. Kronik hepatit B fazları

Tablo 4. HBV enfeksiyonunda serolojik profil

Tablo 5. Modifiye histolojik aktivite İndeksi

Tablo 6. Fikolinlerin sınıflaması ve özellikleri

Tablo 7. Fikolin fonksiyonlarıyla ilişkili hastalıklar

Tablo 8. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları

Tablo 9. Hastaların Muhtemel Hepatit B Bulaş Yolu

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Verileri

Tablo 11. Fikolin-2 ile ultrasonografi bulgularının karşılaştırması

Tablo 12. Cinsiyet, aile öyküsü, olası bulaş yolu ve fikolin-2 sonuçları

Tablo 13. HBeg, AntiHBe ve AntiHBc-IgM ile Fikolin-2 değerlerinin karşılaştırması

Tablo 14. Hasta gruplarının ortalama HBV DNA, Fikolin-2, AST/ALT ve AFP değerleri

Tablo 15. Hastaların Birbiriyle İlişkili Laboratuvar Verileri ve Korelasyon Katsayıları

Tablo 16. Hasta Gruplarının Birbiriyle İlişkili Laboratuvar Verileri ve Korelasyon Katsayıları

GRAFİKLER

Grafik 1. Hastaların hepatit grubuna göre dağılımı

Grafik 2. Fikolin-2 değerleri ile ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması

Grafik 3. HBeAg, AntiHBe ve AntiHBc-IgM ile Fikolin-2 değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 4. Hasta gruplarının ortalama fikolin-2 düzeyi





1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de akut hepatit, fulminan hepatit, kronikhepatit ve hepatosellüler kansere; önemli mortalite ve morbiditeye neden olan önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri (2 milyar kişi) HBV ile enfekte olup, bunların yaklaşık 240 milyonu HBV taşıyıcısıdır (1,2,3). Akut hepatit B enfeksiyonu yenidoğanlarda %90-95 oranında kronikleşmekte iken yetişkin hastalarda bu oran %5'in altındadır (4,5). HBV ile karşılaşılmasını takiben, 6 hafta ile 6 ay arasında değişen inkübasyon periyodundan sonra, AST/ALT düzeyleri >400 U/L, AntiHBcIgM (+), HBeAg (+), AntiHBe (-) , HBsAg (+)/(-) olarak saptanan klinik bulguları olan ya da olmayan hastalar akut HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Altı aylık süre içinde HBsAg negatifleşip antiHBs pozitifleşirse iyileşme gerçekleşir. Akut HBV enfeksiyonunun en önemli komplikasyonu fulminan hepatittir ve mortalitesi %80'lere yükselmektedir. HBsAg 6 aydan uzun süre saptanmaya devam ediyorsa, bu kişiler kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunun klasik sınıflandırmada bilinen dört fazı bulunmaktadır: İmmüntoleran faz, immun klirens faz, inaktif taşıyıcı faz ve reaktivasyon fazı. Son kılavuzlarda ise yeni bir sınıflama yapılarak HBeAg (+) kronik enfeksiyon, HBeAg (+) kronik hepatit, HBeAg (-) kronik enfeksiyon, HBeAg (-) kronik hepatit ve HBsAg (-) faz olarak beş faz olduğu belirtilmiştir (1). İmmüntoleran fazda; normal ALT düzeyleri, HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri (>10⁷ IU/ml) ve karaciğerde normal veya minimal histolojik aktivite görülür. İmmunklirens fazda; yüksek ALT düzeyleri, HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri (10⁴-10⁷ IU/ml) ve karaciğerde orta veya ciddi nekroinflamasyon görülür. İnaktif taşıyıcı fazda; normal ALT düzeyleri, HBeAg negatifliği, düşük HBV DNA düzeyleri (<2000 IU/ml) ve karaciğerde normal histolojik aktivite görülür. Reaktivasyon fazında ise, yüksek/fluktuasyon gösteren ALT düzeyleri, HBeAg negatifliği, orta derecede/fluktuasyon gösteren HBV DNA düzeyleri (2000-20 milyon IU/ml) ve karaciğerde orta veya ciddi nekroinflamasyon görülür (1). Kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilerin hayatları boyunca yaklaşık %15-40 oranında karaciğer

sirozu, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri gelişme riski bulunmaktadır (2,6,7). Her yıl dünyada yaklaşık 600 bin ile 1 milyon arasında kişi HBV'ne bağlı bu komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1,2,4).

Kompleman sistemi doğal bağışık yanıtta kritik rol alır, viral enfeksiyonların klirensine ve zarflı virionların lizisine katkıda bulunur (8). Mannoza bağlayan lektin (MBL) ve fikolinler komplemanın lektin yolunun komponentleridir (8). İnsanlarda tanımlanmış üç fikolin bulunmaktadır: Fikolin-1 (M-Fikolin), Fikolin-2 (L-Fikolin) ve Fikolin-3 (H-Fikolin) (9,10,11). Fikolin-2 primer olarak karaciğerde üretilir ve son yıllarda viral hepatit aktivitesini göstermede rolü olabileceği gösterilmiş araştırma aşamasında olan bir moleküldür (8). Serum fikolin-2 düzeylerinin HBV enfeksiyonu ve karaciğer hastalıklarında değiştiği, fikolin-2 konsantrasyonunun hepatik inflamasyon ile korele olduğu, tedavinin erken fazında KHB hastalarının daha yüksek fikolin-2 değerlerine sahip olduğu, hepatosellüler kanser (HSK) ve sirotik hastalarda ise daha düşük düzeyde fikolin-2 saptandığı bulunmuştur (8). Ayrıca ALT düzeyi yüksek olan KHB hastalarında, inaktif taşıyıcı ve sağlıklı kontrol grubuna göre fikolin-2 düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir (8). KHB tüm fazlarında, fikolin-2'nin HBV enfeksiyonunun prognozunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir (12).

Bu çalışmada akut hepatit B ve kronik hepatit B; HBeAg (+) kronik enfeksiyon, HBeAg (+) kronik hepatit, HBeAg (-) kronik enfeksiyon, HBeAg (-) kronik hepatit kriterlerini karşılayan ve KHB tedavi altında HBV DNA düzeyleri negatif olarak izlenen hastalarda hastalık aktivitesi ile serum fikolin-2 düzeyinin karşılaştırılması ve klinik pratikte hastalık aktivasyonunu göstermede kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B

2.1.1.Tarihçe

Hepatitler binlerce yıldır var olan ve halk arasında ‘sarılık’ olarak bilinen hastalık grubudur. Hepatitlere ait en eski kayıtlarda (MÖ 450), Hipokrat tarafından ‘epidemik sarılık’ olarak anılmış ve bulaşıcı olabileceği düşünülerek karantina uygulaması önerilmiştir (2,13). Kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1885 yılında Lurman tarafından, Almanya Bremen’de çalışan 1289 tersane işçisine insan lenf sıvısından elde edilen çiçek aşısı uygulamasından sonra 191’inde sarılık gelişmesi ile tanımlanmıştır (2,14-16). Yirminci yüzyılın ilk yarısında kontamine şırıngaların kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar, diyabet ve tüberküloz kliniklerinde, kan transfüzyonu yapılan hastalarda, kızamık ve kabakulak profilaksisi için konvelasan serum verilenlerde ve sarı humma aşısı yapılan askerlerde uzun inkübasyonlu hepatit salgınları bildirilmiştir (14,17). Belgelenen en büyük serum hepatiti salgını da 1942 yılında, insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan 50 bin askerde sarılık gözlenmesi ile rapor edilmiştir (15). II. Dünya Savaşı sırasında gerçekleşen bu salgınlarda karaciğerdeki enfeksiyonların virüsler sebebiyle olduğu düşünülerek ‘viral hepatit’ terimi kullanılmıştır (18). 1947 yılında İngiliz hepatolojist MacCallum viral hepatitleri ‘İnfeksiyöz Hepatit/Hepatit A ve ‘Serum Hepatiti/Hepatit B’ olarak 2 sub tipe ayırmıştır (13,17,18). 1967 yılında Krugman ve arkadaşları New York Willowbroke State School’da yürütülen çalışmada hepatitleri kısa inkübasyonlu infeksiyöz hepatit MS1 ve uzun inkübasyonlu serum hepatiti MS2 olarak 2 tipe ayırarak bunu doğrulamıştır (2,17,18).

İlk kez 1965 yılında Blumberg ve arkadaşları tarafından Avustralya’lı bir hastanın kanından ‘Avustralya antijeni’ adı verilen serum proteini (HBsAg) keşfedilmiş ve HBV’nin tanınmasında ilk adım olan bu keşif Blumberg’e 1976 yılında Nobel ödülünü kazandırmıştır (2,13-15). 1970 yılında da David S.Dane tarafından virionun elektron mikroskopu ile görüntüleri elde edilerek infeksiyöz partikül olan ‘Dane Partikülleri’ adını almıştır (2,17,18) (Şekil 1).

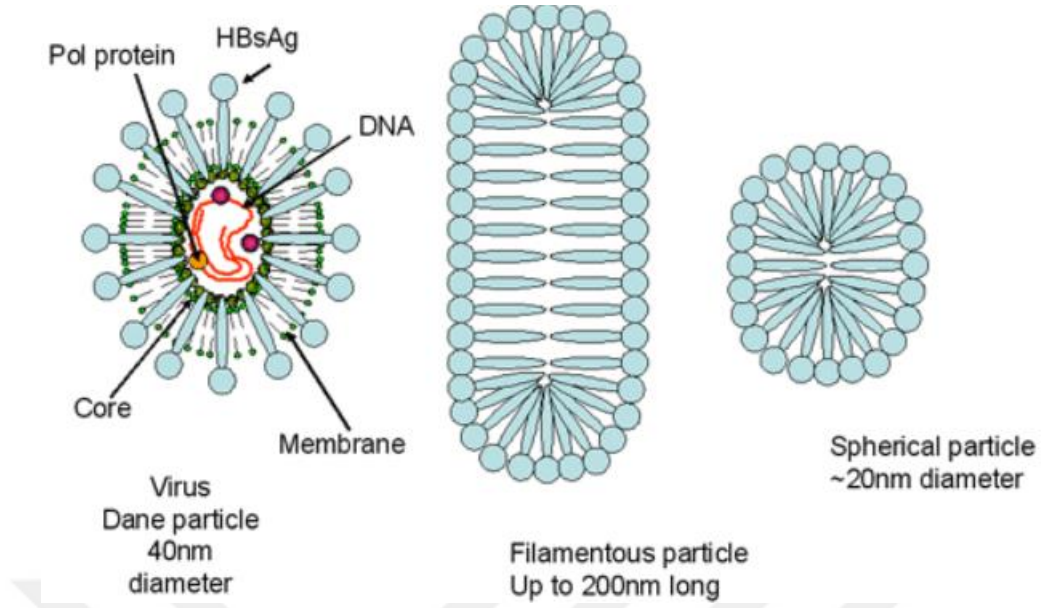


Şekil1. Dane Partikülleri (<http://www.microbiologybook.org/virol/hep-b5.gif>)

2.1.2.Virolojik Özellikler ve Sınıflandırma

HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsinde yer alır. Hepatotropik, zarflı, kısmi çift iplikli, çembersel DNA virüsüdür (2,14,19). Bilinen en küçük DNA virüsüdür (19). Viral genom 3200 nükleotid uzunluğundadır ve rcDNA (relaxed circular) olarak adlandırılır (20). İkozehedral bir kapsid içinde bulunur ve bu kapsidin dışında da 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf vardır. Zarflı bir virüs olmasına rağmen diğer zarflı virüslerden farklı olarak eter, düşük pH ve ısıya dirençlidir. Bu özellik virüsün dezenfektanlara direncine ve kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkı sağlar (21). DNA virüsü olmasına karşın ‘revers transkriptaz (RT) ’ enzimi kodlar ve bu sayede RNA üzerinden replike olur (20).

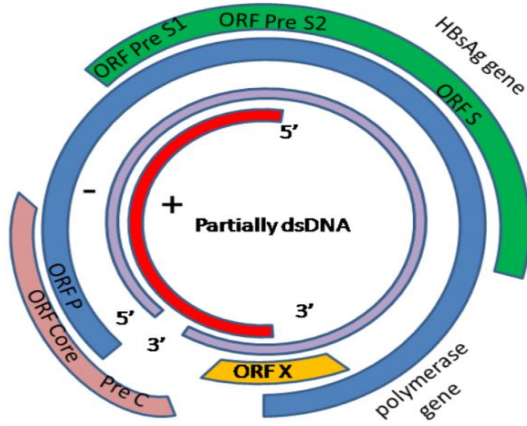
Elektron mikroskopisiyle 3 farklı partikül varlığı gösterilmiştir: Bunlar 42 nm çapında küresel enfeksiyöz/komplet virüs partikülü yani ‘Dane partikülü’ ya da sadece zarf proteininden oluşan viral nükleik asit içermeyen 22 nm çapında non enfeksiyöz/inkomplet küresel ve filamentöz partiküllerdir (2,14,20,21) (Şekil 2). Bu partiküllerin üçünün yüzeyinde de HBsAg eksprese edilmektedir (20).



Şekil 2. HBV partikülleri (<http://www.microbiologybook.org/virol/hep-bstruct.gif>)

Kısmi çift iplikli viral genomun negatif iplikçiği tam uzunluktadır (L/(-) zincir). Bu zincirde virüs proteinlerinin kodlayan S, C, X ve P olarak adlandırılan 4 adet açık okuma alanı (open reading frame/ORF) bulunmaktadır. S geni, yüzey proteinlerini kodlar. Pre S1, S2 ve S bölgeleri içerir ve bunlar sırasıyla yalnızca S dizisi tarafından kodlanan küçük (S), preS2 ve S dizisi tarafından kodlanan orta (M), preS1+S2+S tarafından kodlanan büyük (L) viral yüzey proteinleridir. Bunlar HBsAg'yi oluşturmaktadır. C geni, kor antijenini (HBcAg); X geni, yapısal olmayan X proteinini kodlar, karsinojenik kofaktör özelliğine sahiptir. Ayrıca HBV replikasyonunu başlatmada ve viral transkripsiyonda rol oynar (20). P geni ise DNA polimerazı kodlar ve revers transkriptaz fonksiyonu da bulunur (22). Pozitif iplikçiğin 3' ucu değişken uzunluktadır ve tüm genomun 2/3'ü kadardır (20). Pozitif iplikçiğin 5' ucunda ise pregenomik RNA'dan kalan ve pozitif iplikçik sentezinde kullanılan kısa bir RNA oligomeri bulunur (23) (Şekil 3). Ayrıca negatif iplikçiğin hem 3' hem de 5' ucunda 9 nükleotidlik 'R bölgesi' adlı fazlalıklar bulunur. Bu yapılar viral replikasyon için gereklidir (20,24). Viral replikasyon; HBV enfekte

hücre çekirdeğinde, minikromozom şeklinde bulunan kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA/ccl DNA) aracılığıyla gerçekleşir (24).



Şekil 3.HBV'nin genomik yapısı

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5b/HBV_genome.png

Hepatit B virüsünün önceleri bilinen 8 (A-H) genotipi olmakla birlikte son yıllarda Vietnam ve Laos'ta genotip I, Japonya'da genotip J olmak üzere 2 genotip daha tanımlanmıştır (25,26). Bu genotipler tüm nükleotid sekansları üzerindeki %8'lik aminoasit dizilim farklılığından oluşmaktadır (26). HBsAg'nin ortak bir antijenik yapısı a determinanti ve iki set allel deteminanti (d/y ve w/r) sayesinde ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, adw2, adw4, adr, adrq- ve ayr olmak üzere 9 subtipi bulunmaktadır (27). Bu genotip ve subtipler virüsün biyolojik yapısında ve klinik sonuçlar üzerinde rol oynar. Birçok çalışmada genotip ile HBeAg seroklirensi, interferon tedavisine yanıt ve karaciğer hasarı arasında ilişki bulunmuştur (26). Örneğin genotip C'de HSK riski diğer genotiplerden fazladır. İnterferon tedavisine cevap genotip A'da daha yüksek oranlardadır. Genotip B spontan HBeAg serokonverasyonu ile ilişkili bulunmuştur ve bu genotipte siroza ilerleyiş daha yavaştır. Genotip D'de prekor mutasyon daha fazladır ve tedaviye yanıt açısından en kötü olan genotiptir (28).

Her genotip farklı coğrafik dağılım göstermektedir (Tablo 1). Türkiye'de genotip D ve subtip ayw hakimdir (25).

Tablo 1. HBV genotip/subgenotiplerinin coğrafik dağılımı (26)

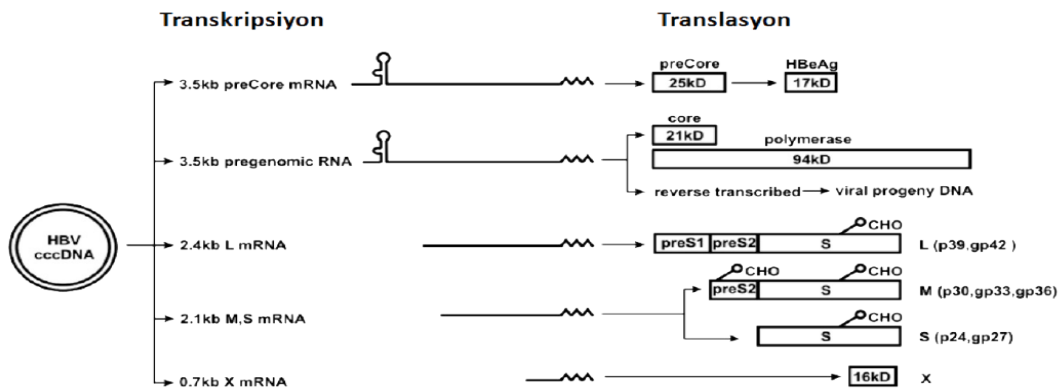
| Genotip | Ülkelere göre dağılım |
|---------|---|
| A1 | Sahra Altı Afrika, Hindistan, Brezilya, Arjantin |
| A2 | Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Kutbu, Avustralya |
| A3 | Batı Afrika |
| B1 | Japonya |
| B2-5 | Doğu Asya |
| B6 | Alaska, Kuzey Kanada, Grönland |
| C1-5 | Çin, Kore, Güneydoğu Asya, Japonya, Güney Pasifik Adaları, Avustralya |
| D1-4 | Rusya, Ortadoğu, Akdeniz, Moğolistan, Kuzey Afrika, Avrupa, Hindistan, Kuzey Kutbu, Güney Amerika |
| E | Batı ve Orta Afrika |
| F1 | Alaska, Orta Amerika, Güney Amerika, Bolivya |
| F2-3 | Orta Amerika, Amazon Bölgeleri |
| F4 | Arjantin |
| G | Avrupa, Amerika |
| H | Orta Amerika, Amazon Bölgeleri |
| I | Vietnam ve Laos |
| J | Ryukyu Adaları (Japonya) |

2.1.3.Replikasyon ve Yaşam Döngüsü

HBV replikasyonunun kendine özgü özelliklerinden biri; hücre sitoplazmasında, immatür nükleokapsidler içinde, revers transkriptaz enzimi ile gerçekleşmesidir (20).

HBV'nin konak hepatositine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey molekülleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat HBV'nin hepatositlere bazolateral membranlardan girdiği ve hücre polarizasyonunun tutunmada rol oynadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (29). HBV konak hücre hepatositine bağlandıktan sonra hücre içine muhtemel 2 yolla alınır. İlki reseptör bağımlı endositoz yolu, diğeri ise viral zarfın plazma membranına füzyonudur. (30). Nükleokapsid sitoplazmaya salınır, kapsidin parçalanması ile de viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır. Kısmi çift iplikli DNA'nın kısa iplikliğinin eksik kısmı endojen DNA polimeraz ile tamamlanır. Uzun iplikliğinin 5' ve 3' uçları arasındaki açıklık da aynı zamanda onarılır ve böylece tümüyle çift sarmallı kovalent bağlı sirküler cccDNA oluşur. Oluşan cccDNA; virüsün hepatositlerde persistansından ve reaktivasyonlardan sorumludur (20,30,31).

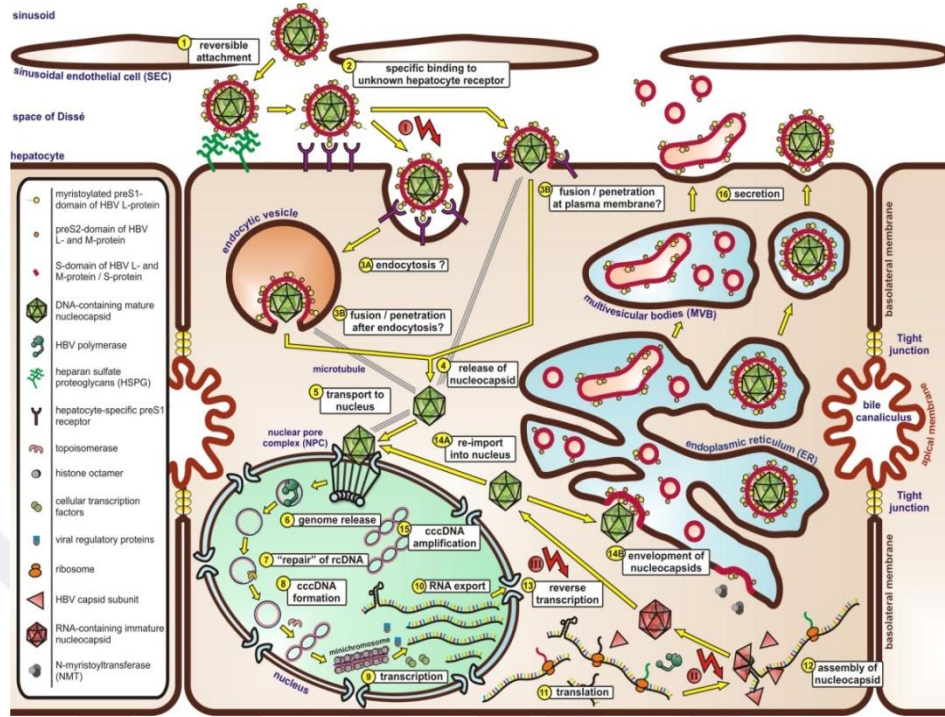
cccDNA'nın negatif iplikliği RNA polimeraz II tarafından transkripsiyon şablonu olarak kullanılır. Bu sayede konak hücre RNA polimerazı (RNA polimeraz II) ve viral düzenleyicilerin yardımıyla viral RNA'lar sentezlenir. Translasyon ve revers transkripsiyon şablonu olarak kullanılan pregenomik RNA (pgRNA) da sentezlenir. Bu viral RNA'lardan pgRNA'nın translasyonu ile kor proteini ve viral polimeraz; subgenomik RNA'ların translasyonu ile zarf proteinleri ve X proteini sentezlenir (22,31,32) (Şekil 4).



Şekil 4.HBV genomu transkript ve translasyon ürünleri (20 nolu kaynaktan alınmıştır)

RT, pgRNA'nın 5' ucuna bağlanır ve bu kompleks nükleokapsid içine paketlenir (enkapsidasyon). Böylece nükleokapsid içinde viral DNA'nın sentezi başlar. Bu olay sitoplazmada gerçekleşir (23). Negatif iplikçik oluştuktan sonra RT enzimi RNaz aktivitesi ile pgRNA'yı parçalar ve pozitif iplikçik sentezine başlar. Kısmi çift iplikli DNA molekülü (rcDNA) sentezi tamamlandığında nükleokapsid partikülleri olgunlaşma sürecine girerler (33). Zarf proteinleri endoplazmik retikulum(ER) membranına girer, lümene tomurcuklanır ve hücre tarafından Dane partikülü ya da subviral partikül olarak salınırlar (20). Enfekte kişilerde subviral partiküller, enfeksiyöz partiküllerden daha fazla miktarda kana salınırlar. Subviral partiküllerin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, enfeksiyöz partiküllerin hepatositlere ulaşma olasılığını arttırdıkları ve immuntolerans oluşumuna katkıda buldukları öne sürülmektedir (20). HBV replikasyon ve yaşam döngüsünü özetleyecek olursak: (34) (Şekil 5).

1. Tutunma, absorpsiyon ve penetrasyon
2. Özyapının (core) çekirdeğe taşınması
3. cccDNA'nın oluşması
4. Transkripsiyon / viral RNA'ların sentezi
5. Translasyon / viral proteinlerin sentezi
6. Pre-genomik RNA ve viral polimerazın enkapsidasyonu
7. Revers transkripsiyon ile DNA sentezi
8. HBe antijeni salınımı
9. Sferik ve filamentöz partiküllerin salınımı
10. Olgun, enfeksiyöz virionun (Dane partikülü) salınımı



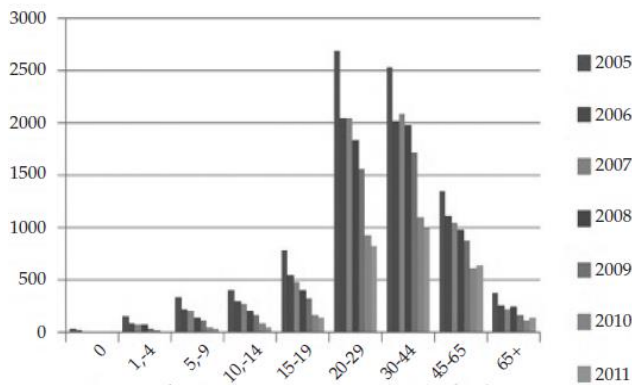
Şekil 5.HBV replikasyon ve yaşam döngüsü (32 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.1.4.Epidemiyoloji

Hepatit B virüs enfeksiyonu tüm dünyada yaygın görülen önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya sağlık örgütü (WHO); dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin (2 milyar kişi) HBV ile enfekte olduğunu belirtmektedir (2). Bunların yaklaşık 240 milyonunun kronik HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (1). HBV enfeksiyonu; akut hepatit, kronik hepatit, fulminan hepatit, siroz, hepatoselüler karsinoma (HSK) gibi geniş tablolara neden olur. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilerin hayatları boyunca yaklaşık %15-40 oranında karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserigibi komplikasyonlar gelişme riski bulunmaktadır (2,6,15). Her yıl dünyada yaklaşık 600 bin ile 1 milyon arasında kişi HBV'ne bağlı bu komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1,2,4). HBV'nin neden olduğu siroz ve HSK nedeniyle ölen kişi sayısında 1990-2013 yılları arasında %33 azalma

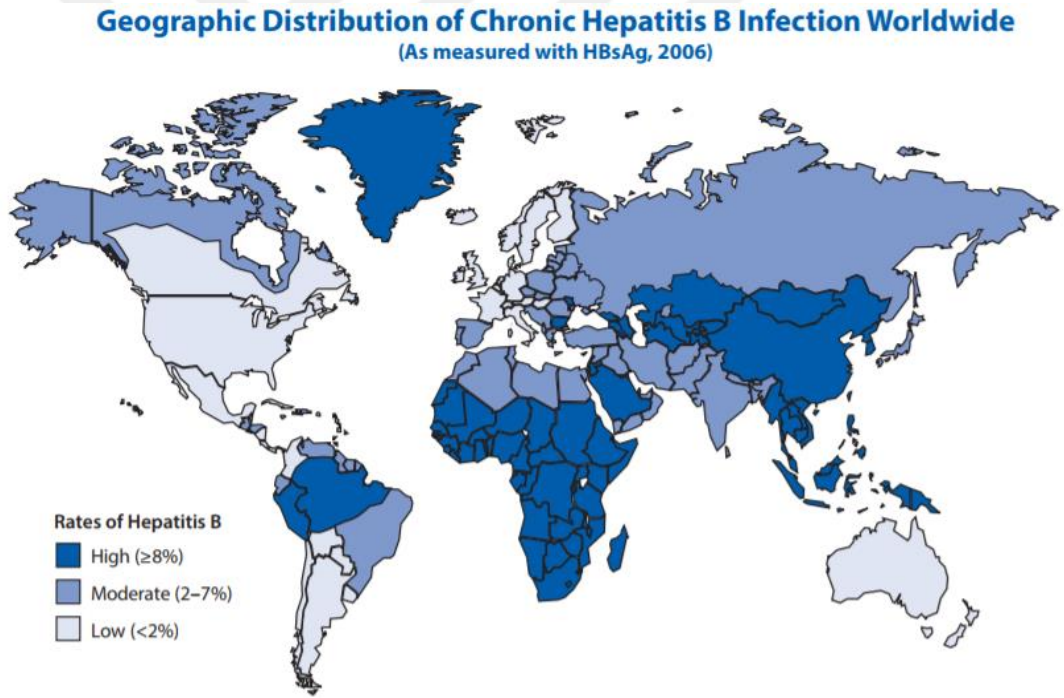
görülmüştür (1). HSK dünya genelinde yeni kanser olgularının yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır ve bunların %50'sinden fazlası HBV'ye bağlı HSK olgusudur (34). Güney Asya ve Sahraaltı Afrika ülkeleri her 100.000'de >20 olgu ile HSK insidansı en yüksek ülkelerdendir (34). Ülkemizde de KC sirozu ve HSK'un en sık sebebi HBV enfeksiyonudur. ECDC'nin 2010 Türkiye raporunda siroz hastalarında HBsAg prevalansı %64, HSK vakalarında ise %54 olarak bildirilmiştir (35). Dünyada karaciğer transplantasyonlarının da %5-10'unun nedeni, HBV'ye bağlı karaciğer hastalığıdır (13). Yine WHO verilerine göre yılda ortalama 4.5 milyon akut hepatit B olgusu görülmekte ve bunların yaklaşık dörtte birinde KHB gelişmektedir (26).

Akut hepatit B enfeksiyonu yenidoğanlarda %90 oranında kronikleşmekte iken yetişkin hastalarda bu oran %5'in altındadır (4,5). WHO'nun 1991 yılında başlattığı aşılama programıyla akut HBV enfeksiyonunun insidansı çoğu ülkede belirgin olarak azalsa da halen komplikasyonları ve bulaştırıcılığı açısından önemli bir sorundur (36). Akut HBV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu 25-44 cinsel aktif yaş aralığında görülmektedir (5). Türkiye'de 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV olgularının da çoğunluğunun bu yaş aralığında olduğu ve yıllar içinde olgu sayılarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (37) (Şekil 6). Ülkemizde 1997 yılından itibaren hepatit B aşısı, rutin aşı programı içine dahil edilmiştir ve çocukluk çağında hepatit B görülme oranlarını önemli oranda düşürmüştür (36).



Şekil 6. Türkiye'de 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı (37 nolu kaynaktan alınmıştır).

HBV prevalansı dünyada coğrafi bölgelere, popülasyona ve bulaş yollarına göre değişmektedir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğine göre $\geq 8\%$ olan ülkeler yüksek, $2-7\%$ arası olanlar orta ve $< 2\%$ olan ülkeler düşük endemisite bölgeleri olarak kabul edilir (4,7). Sahraaltı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Endonezya gibi ülkeler yüksek endemisite; orta Avrupa, orta doğu, Amazon havzası orta endemisite; kuzey Avrupa, kuzey Amerika ve Birleşik Krallık düşük endemisite grubunda yer alır (4,15,16) (şekil 7). Yüksek endemisite bölgelerinde perinatal ve horizontal bulaş ön planda iken; orta endemisitede perinatal, horizontal bulaşın yanında sağlık bakımı ilişkili perkütan bulaş, cinsel yolla bulaş da sıklıkla görülmekte; düşük endemisite bölgelerinde ise cinsel yolla ve damar içi uyuşturucu kullanımı ile bulaş ön planda görülmektedir (16).



Şekil 7. Dünya’da kronik HBV enfeksiyonu prevalansı (CDC Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection. MMWR Sept 19, 2008; 57 (No. RR-8): 1-20. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5708.pdf>)

Ülkemizde yaklaşık 3.5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu bildirilmektedir (4). HBsAg prevalansı değişimi izleminde Türkiye Kızılayı Kan Merkezi verilerine bakıldığında 1985 yılında prevalans %6.7 iken, 2012 yılında %0.6 olarak bildirilmiştir (5,37). Prevelanstaki bu azalmanın son yıllarda uygulanan donör sorgulama formu ile risk taşıdığı düşünülen kişilerden kan alınmamasına bağlı olduğu bu yüzden de HBV epidemiyolojisindeki değişikliği göstermede yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır (37). Gerçek prevalansın belirlenebilmesi için HBsAg ile birlikte antiHBs ya da antiHBc antikorlarının da saptanması gerekmektedir. Ülkemizde bunları kapsayarak yapılmış yeterli sayıda seroepidemiolojik çalışma bulunmamakla birlikte son yıllarda toplumun değişik kesimlerini kapsayarak yapılan çalışmalarda HBsAg prevalansı %0.7-12 (ortalama %5) olarak bildirilmektedir (4).

2008-2011 yılları arasında Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından yapılan çalışmada 18 yaş üzeri 5471 kişinin sonuçları değerlendirildiğinde HBsAg pozitifliği %4, antiHBc total pozitifliği %30.6, antiHBs pozitifliği ise %32 olarak bulunmuştur (37). Aynı çalışmada HBsAg pozitifliğinin batı bölgelerinde daha düşük olduğu; İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (37).

Yine 2008-2011 yılları arasında Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından yapılan çalışmalarda 2008 yılında HBsAg pozitifliği %2.4, 2009 yılında %1.9, 2010 yılında %3 ve 2011 yılında %2.7 bulunmuştur (37). VHSD tarafından yapılan 2009-2011 yılları arasındaki 'Otobüs Projesi' adlı çalışmada ise toplam 41.041 kişiden kan örneği alınmış ve HBsAg pozitifliği %6, antiHBs pozitifliği %16 tespit edilmiştir. Bu çalışmada diğerinden daha yüksek HBsAg saptanmasının nedeni, otobüse tetkik yaptırmak üzere gelenlerin yaklaşık yarısının zaten daha önce tanısı olan KHB hastası olmasına bağlanmıştır (37). Otobüs projesinde de coğrafi dağılıma bakıldığında en yüksek HBsAg pozitifliği Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesi olarak bulunmuştur (37).

1999-2009 yılları arasında yayınlanmış HBsAg prevalansı ile ilgili toplam 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise ülkemizdeki HBsAg prevalansı %4.57 olarak hesaplanmıştır (25). Tüm bu değerlere bakılarak Türkiye %2-7 arasında yani orta endemite grubunda yer almaktadır (7).

2.1.5. Risk Grupları ve Bulaş Yolları

HBV enfeksiyonunun bulaşında kronik HBV taşıyıcıları ve akut HBV geçirenler önemli rol oynamaktadır. Bulaşta en yüksek risk grupları arasında sağlık çalışanları, bakımevlerinde kalanlar, sık kan transfüzyonu yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu madde kullanıcıları, çok partnerli cinsel ilişki ve homoseksüeller, HIV/HCV koenfekte hastalar yer almaktadır. Bu hastalarda HBsAg taraması önerilmektedir (38) (Tablo 2).

Tablo 2. Olası HBV enfeksiyonu yönünden taranması önerilen gruplar (38)

- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları (aynı evde yaşamasalar bile)
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler
- Dövme ve piercing yaptıranlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- Alın, dilaltı, ense kestirme ve hacamat öyküsü olanlar
- HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar
- Homoseksüeller
- Hapishanelerde bulunan ve buralarda çalışan kişiler
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
- Diyaliz hastaları
- Tüm gebe kadınlar (Ülkemizde tüm gebe kadınların taranması henüz zorunlu değildir; tavsiye niteliğindedir ancak zorunlu hale getirilmesi için çalışmalar devam etmektedir)
- Kan ve kan ürünleri alanlar
- Riskli diş tedavisi görenler
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık temas eden meslek sahipleri
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya immün süpresif (biyolojik ajanlar ve kemoterapi dahil) tedavi görecektir veya görmesi muhtemel kronik hastalığı olan hastalar
- Operasyon öncesi hastaların taranması (HBV hastalarının yakalanması için önemlidir)

HBV, enfekte vücut sıvıları ile temas yoluyla sadece insandan insana bulaşan bir virüstür. Virion miktarının en fazla olduğu vücut sıvıları; kan ve yara eksudasıdır. Bu yüzden kan, bulaşta en önemli materyaldir. Bunun dışında tükürük, semen, vajinal sıvılar ile de bulaş söz konusudur. Virüs yükünün en az olduğu vücut sıvıları ise; idrar, ter, gözyaşı ve anne sütüdür (39,40). Virüs dört ana yolla bulaşmaktadır: perinatal (enfekte anneden yenidoğana bulaş/vertikal bulaş), cinsel temas, perkutan (enfekte vücut sıvıları ile parenteral temas ile bulaş), horizontal (enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas ile bulaş) (7,40,41). Son yıllarda HBV'nin sağlık uygulamaları yoluyla bulaşı yani 'nozokomiyal bulaş' da tanımlanmaktadır (7,40).

Yüksek endemisite bölgelerinde perinatal ve horizontal bulaş ön planda iken; orta endemisitede perinatal, horizontal bulaşın yanında sağlık bakımı ilişkili perkutan bulaş, cinsel yolla bulaş da sıklıkla görülmekte; düşük endemisite bölgelerinde ise cinsel yolla ve damar içi uyuşturucu kullanımı ile bulaş ön planda görülmektedir (16,42).

Perinatal bulaş: HBV taşıyıcı anneden bebeğe geçişte üç olası yol vardır. HBV'nin uterus içinde transplental geçişi, doğum sırasında geçiş veya postnatal enfekte maternal sıvılarla bebeğin teması sonucu olur (40). Transplental geçişte aşı ve hiperimmunglobulin bulaşmayı engelleyemez (40). Viral yükü yüksek (HBV DNA $>10^6 - 7$ IU/ml) ve HBeAg pozitif annelerde efektif olarak uygulanan aşı ve hiperimmunglobuline rağmen vertikal geçiş riskinin >10 olduğu saptanmıştır (40). Bu yüzden bu gebelere viral yükün düşürülmesi için antiviral kullanımı da son kılavuzlarda önerilmektedir (1). Telbivudin, lamivudin ve tenofovir gebelike kullanılması güvenli olan antivirallerdir (43). CDC ilk muayenede HBsAg açısından tüm gebelerin taranmasını ve gerekli durumlarda gebeliğin ilerleyen aylarında tekrarını önermektedir (44). Yenidoğan döneminde virüsün alınması, immatür immun sistem nedeniyle %90'ın üzerinde kronikleşme ile sonuçlanmaktadır. HBV taşıyıcısı annelerin doğum yolu ile ilgili yapılan çalışmalarda sezeryanla doğumun perinatal bulaşı engellediğine dair net bir sonuç bulunamamıştır (40). Aynı şekilde HBV taşıyıcı annelerin emzirmeleri ile anne sütünden bebeğe geçiş olduğuna dair de elimizde kesin veriler bulunmamaktadır (45).

Cinsel bulaş: Düşük endemisite bölgelerinde önde gelen bulaş yoludur. Homoseksüel ilişki HBV için en riskli cinsel bulaş şeklidir (40).

Perkutan bulaş: Damar içi uyuşturucu bağımlıları, sağlık personeli, transfüzyon, diyaliz, dövme, manikür gibi işlem uygulanlarda görülen bulaş şeklidir. Sağlık çalışanları; özellikle de cerrahlar, patologlar ve diş hekimleri yüksek riske sahiptir. 1992 yılında WHO ve ILO (Uluslararası Çalışma Örgütü) hepatit B'yi sağlık personeli için 'meslek hastalığı' olarak kabul etmiştir. ABD ve Avrupa Birliği riskli personele ücretsiz ve zorunlu HBV aşısı uygulanmasını önermiştir (46). Ülkemizde HBV seroprevalansı araştırmalarında risk grupları içinde sağlık personeli ilk sırada yer alır. Deri bütünlüğünün bozulması sonucu da perkutan bulaş söz konusudur. İnsan ısırığı sonucu HBV bulaş olgusu da bildirilmiştir (47).

Horizontal bulaş: Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da aynı ev içinde yaşayanlarda; yurt, kreş, bakımevi, kışla gibi toplu yaşanan yerlerde; kötü hijyen koşulları, düşük sosyoekonomik düzey ve kişisel eşyaların (traş makinesi, jilet, tırnak makası, havlu vb.) ortak kullanılması nedeniyle görülmektedir (40,48). Bu durumun nedeni virüsün cansız yüzeylerde bulunabilmesi ve vücut dışında uzun süre yaşayabilmesidir (49). 2001-2011 yılları arasında 438 inaktif HBsAg taşıyıcısını kapsayan bir çalışmada inaktif HBsAg taşıyıcılarının aile üyelerinde genel popülasyona göre daha yüksek oranlarda HBsAg pozitifliği saptanmıştır (50). Yine aynı çalışmada bu hastalarda HBV DNA düzeyi negatif saptansa dahi bulaş riskinin ihmal edilemeyeceği, horizontal bulaşın HBV DNA düzeylerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir (50).

Nozokomiyal bulaş: Sıklıkla hastadan hastaya veya hastadan sağlık personeline enfekte materyal ile ya da enjektör batması sonucu gelişir. Son zamanlarda giderek daha yüksek oranlarda rastlanılmaktadır. Bulaş riski kaynağın HBsAg, HBeAg ve HBV DNA durumuna göre değişmektedir (51). 1998-2008 yılları arasında ABD'de hastane dışı sağlık hizmeti veren kurumlarda 18 HBV enfeksiyonu gelişen 173 kişiyi etkileyen bir salgın yaşanmıştır (40). Sağlık personeline hastalara bulaş, hastalardan sağlık personeline bulaştan daha az olmakla birlikte görülmektedir. CDC'nin HBV enfeksiyonlarının nazokomiyal bulaşının önlenmesi ile ilgili olan önceki kılavuzu 2012 yılında yenilenmiştir. Buna göre standart

önlemlere ek olarak; sağlık çalışanlarından hastalara bulaşı önlemek için viral yükü >8000 IU/ml olan sağlık personeline antiviral başlanması önerilmektedir (52). Nozokomiyal bulaşta bir diğer dikkat edilmesi gereken konu da organ donörlerinin HBsAg yönünden taranmasıdır. Çoğu ülkede sadece HBsAg taraması yapılmakta iken, ABD ve diğer bazı ülkelerde ise HBsAg ve antiHBc bakılmaktadır. Spesifitesi düşük olduğu ve hepatiti olmayan ama antiHBc pozitif saptananların ekarte edilmesi gerektiği için rutin antiHBc bakılması tartışmalıdır (42). HBV enfeksiyon riskindeki artışa rağmen, yapılan çalışmalarda antiHBc pozitif donörden HBV bulaşı görülmemiştir (53,54). HBsAg pozitif olan donörden karaciğer dışında böbrek, kornea gibi organların nakli sonrasında da HBV bulaşı olabilmektedir (40).

2.1.6.Patogenez

HBV, diğer hepatit virüslerinin aksine direkt hepatotoksik etkili bir virüs değildir ve immün mekanizmalarla hasar yaptığı düşünülmektedir (55,56). Virüse karşı gelişen hücresel ve humoral immün yanıt ile karaciğer hasarı oluşur (56). Sitotoksik T lenfositlerin oluşturduğu cevap esas mekanizmadır. Oluşan immün yanıt ile ya virüs inaktive edilip uzaklaştırılır ya da immün sistem yetersiz kalır ve sürekli inflamasyon ile kronik hepatit, siroz ve HSK gibi karaciğer hastalıkları ile sonuçlanır (56,57). Virüse karşı gelişen immün yanıtta sitotoksik T hücrelerin yanında TNF-alfa ve IFN-gama gibi sitokinler de önemli rol alır (58). Sitokinler, konak savunmasında viral replikasyonu baskılayarak hangi tip immün yanıtın gelişeceğini belirler (59).

Akut enfeksiyonda yardımcı T lenfosit-1 (Th-1) tipinde güçlü bir T hücre yanıtı vardır. Virüsle temastan sonra hepatositlerden salınan IFN-alfa ve gama, major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas I ve II'yi uyarmaktadır. MHC-I ile HBV, hepatosit yüzeyindeki CD8+ T hücrelerine tanıtılır. CD8+ T hücrelerinin ortaya çıkışı ALT düzeylerindeki artış ile koreledir (60,61). MHC- II ise HBV'nin HBcAg ve HBeAg gibi antijenik yapılarını makrofajlar üzerindeki CD4+ T hücrelerine sunar ve onları hassas hale getirir. CD 4+ hücrelerinin doğrudan virüsün yok edilmesine veya karaciğer hastalığına etkisi olmadığı söylenebilir. Ancak bu hücreler sitokin salınımı ile sitotoksik T lenfosit (STL) aracılı süreçleri desteklemektedir (56).

HBV'nin ortadan kaldırılmasında esas etkili hücreler CD8+ hücreleridir. İnterlökin-2 gibi sitokinler ve perforinler aracılığı ile enfekte hepatositler yok edilir ve iyileşme sağlanır (62). Bunu izleyen dönemde de T hücre bağımlı antikor yanıtı gelişir. T hücre yanıtı zayıfsa antiHBs titresini düşük olur. Fulminan HBV enfeksiyonu gelişen hastalarda ise enfekte hepatositlere karşı çok şiddetli bir immün yanıt gelişmektedir (56,58).

Akut yanıt yetersizse enfeksiyon kronikleşir (63). HBV ile karşılaşma yaşı, virüs yükü, genotip ve konağın genetik yapısı kronikleşmeyi etkileyen faktörlerdir. Yenidoğanlarda immün sistem yeterince gelişmediği için %95 oranında kronikleşme görülürken bu oran yetişkinlerde %5 civarındadır (4,5).

KHB enfeksiyonunda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır (64). İnterlökin-4, interlökin-5, interlökin-10 salgılanması ile karakterize Th-2 yanıtı ön plandadır. Sonuç olarak da virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusudur (62). Belirtildiği gibi periferde STL yanıtı zayıftır fakat bu cevap karaciğerde devam eder. Portal alanlarda CD8+ T hücre hakim mononükleer hücre infiltrasyonu ve hepatosit nekrozu görülür (65).

Histopatolojik incelemede karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite; köprüleşme nekrozu ile birlikte olan veya olmayan periportal inflamasyon, lobular inflamasyon ve portal inflamasyona göre değerlendirilir. İnflamasyon ve nekroz hastalığın aktivite derecesini gösterirken, fibrozis prognostik değer taşımakta ve hastalık evresini göstermektedir (33).

2.1.7.Doğal Seyir ve Klinik

2.1.7.1.Akut HBV Enfeksiyonu

Hepatit B virüsünün inkübasyon periyodu etkenin alınmasını takiben 40-160 gün (1-4 ay) arasındadır. Klinik seyir; inkübasyon dönemi, anikterik (subklinik) dönem, ikterik dönem ve konvelans dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir. Bunun yanında kolestatik ve fulminan form da görülebilmektedir. Klinik seyir pek çok duruma bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

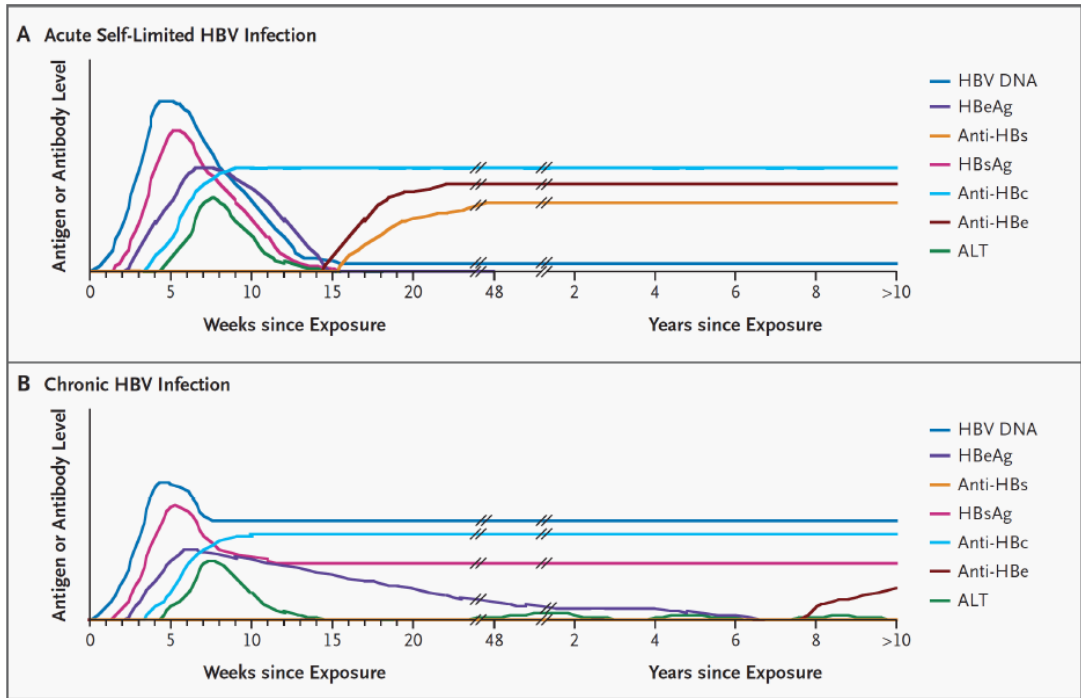
İnkübasyon periyodunu takiben akut hepatit gelişmeden önce, serum hastalığı benzeri sendrom ile seyreden bir tablo görülebilir. Bu sendrom; ateş, deri döküntüsü, artralji ve artrit ile seyrederek genellikle de hepatit başlangıcı ile sona erer (42). Hastaların %70'inde anikterik (subklinik) hepatit gelişir. İmmün sistemin matürasyonunun henüz tamamlanmadığı bebeklik ve çocukluk çağında sıklıkla bu form gözlenmektedir (66). Hastaların %30 kadarında ise ikterik hepatit gözlenir. Başlangıç semptomları nonspesifiktir ve bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük en sık görülen semptomlardır (67). İkterik dönemde bu nonspesifik bulgularda genellikle azalma olmakla birlikte sklerarda ve tüm vücutta sarılık, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılma görülmektedir. Sarılık genellikle 1-3 hafta sürmektedir. Fizik muayenede bu bulgular dışında hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati de saptanabilmektedir (33). Ayrıca vaskülit, poliarteritis nodosa, glomerulonefrit, immün kompleks nefriti, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi immünkompleks aracılı ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (68). Değişen klinik bulgular nedeniyle son yıllarda akut hepatit B seyrinde akut renal yetmezlik vakaları da bildirilmektedir (69). Sarılık dahil tüm semptomlar geriledikten, serum aminotransferazları normalleştikten sonra bile iyileşme döneminde bazı hastalarda yorgunluk devam edebilir (42,66).

Laboratuvar testlerinde ilk saptanan transaminazlardaki yükselmedir. Alanin ve aspartat aminotransferaz düzeyleri (ALT/AST) akut fazda 1000-2000 IU/ml 'ye kadar yükselebilir ve tipik olarak ALT, AST'den daha yüksektir. İnkübasyon periyodu sonrası HBsAg belirir ve kısa süre sonra da antiHBc antikoru saptanır. Erken enfeksiyon aşamasında IgM tipi antikoru saptanmaktadır (Şekil 8). Protrombin zamanı genellikle normal olmakla birlikte >17 saniye saptanması kötü prognoz göstergesidir ve fulminan hepatit açısından dikkat edilmesi gerekir (70).

Akut hepatit B seyri sırasında fulminan hepatit görülme oranı %1 civarı olup mortalite oranı %80'e kadar yükselmektedir (71,72). Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte HCV/delta koenfeksiyonu, asetaminofen ve metamfetamin kullanımı, diğer uyuşturucu ilaç ve toksin kullanımı, alkol bağımlılığının neden olabileceği belirtilmiştir (71,73,74). Ayrıca yapılan çalışmalarda genotip D ve HBV

DNA'da görülen prekor ya da kor promoter mutasyonlarının da fulminan hepatit gelişimine neden olabileceği belirtilmiştir (73,75). Japonyada yapılan bir çalışmada subgenotip B1/Bj ve G1896A mutasyonu ile serum HBV DNA düzeyinin >5.23 log kopya/mL saptanması ile fulminan hepatit arasında ilişki bulunmuştur (76). Çin'de yapılan bir çalışmada ise prodromal dönemde görülen $>38^{\circ}\text{C}$ derece ateş yüksekliğinin hastalığın ağır seyretmesi ve fulminan hepatit gelişmesi için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada HBeAg negatif olan hastalarda HBeAg pozitif olan hastalardan daha yüksek oranda prodromal ateş görüldüğü saptanmıştır. Bunun da prodromal ateşi olan hastalarda daha sık prekor ve kor promoter mutasyonu görülmesi ve buna bağlı HBeAg eksikliği ile alakalı olduğu belirtilmiştir (77). Fulminan hepatitin kabul edilen en yaygın sebebi HBV'dir (78). HBV ile enfekte hepatositlerde immun aracılı ağır lizis görülür ve buna bağlı olarak da laboratuvarında AST/ALT değerlerinde ani düşüş izlenir (42). Bunun yanında HBsAg ve HBV DNA düzeylerinde de ani bir düşüş görülür hatta bazı hepatik koma dönemindeki hastalarda HBsAg negatif görülebilir (79). AASLD kılavuzunda koagülopati ($\text{INR} \geq 1.5$) ve hepatik ensefalopati akut fulminan hepatit kriteri olarak belirtilmiştir. Hepatik ensefalopatinin ortaya çıkış süresine göre; <7 gün hiperakut, 7-28 gün arası akut, 4-26 hafta arası subakut olarak sınıflandırılır (80). Akut başlangıç daha iyi prognoz ile seyrederken, yaş kötü prognoz ile ilişkilidir (81). Konservatif tedavi veya endikasyon olan hastalarda transplantasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut HBV enfeksiyonu yetişkinlerde genellikle 6 ay içinde kendiliğinden iyileşerek HBsAg kaybolup antiHBs pozitifleşir. Yapılan çalışmalarda bu kişilerde 10 yıl sonra dahi HBV DNA saptanabilmesi, HBV'nin akut enfeksiyon sonrası nadiren eradike edilebildiğini göstermektedir (82).



Şekil 8. HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde biyokimyasal ve serolojik parametreler (33 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.1.7.2. Kronik HBV Enfeksiyonu

6 aydan daha uzun süre kanda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi hastalığın kronikleştiğini gösterir (83). Kronikleşme hastanın yaşı ve immun sistem ile alakalıdır. Yenidoğan ve infant döneminde enfekte olduğunda %95 oranında kronikleşme görülürken, erken çocukluk döneminde %30 oranında, erişkin dönemde ise %1-5 oranına kronikleşme görülmektedir (4,5). Yani enfeksiyonun edinilme yaşı arttıkça kronikleşme riski azalmaktadır. Genotip A'nın uzamış seyir ve kronikleşme ile ilgili olduğu bilinmektedir (84).

Kronik hepatit B çoğunlukla asemptomatik seyrederek. Hastalar genellikle başka nedenlerle tetkik edildikleri sırada ya da kan transfüzyonunda HBV ile enfekte olduklarını öğrenirler. En önemli semptom yorgunluktur. Bulantı, sağ üst kadranda ağrısı, kas ve eklem ağrıları görülebilir. Bazı hastalar ise spider anjioma, splenomegali, caput medusa, palmar eritem, jinekomasti gibi bulgular ile hastaneye başvurmaktadır (85).

Kronik HBV enfeksiyonununun klasik sınıflandırmada bilinen dört fazı bulunmaktadır: İmmüntoleran faz, immun klirens faz, inaktif taşıyıcı faz ve reaktivasyon fazı. Son kılavuzlarda ise yeni bir sınıflama yapılarak HBeAg (+) kronik enfeksiyon, HBeAg (+) kronik hepatit, HBeAg (-) kronik enfeksiyon, HBeAg (-) kronik hepatit ve HBsAg (-) faz olarak beş faz olduğu belirtilmiştir (1).

2.1.7.2.1. İmmüntoleran Faz (HBeAg pozitif kronik enfeksiyon)

Konağın virüse karşı gösterdiği immüntolerans; viral replikasyon ve viral yükün yüksek olmasına, buna karşılık karaciğer hasarı olmadığı için AST/ALT değerlerinin normal seyretmesine olanak sağlar. Viral replikasyonun göstergesi olarak bu hastalarda HBeAg pozitifdir ve HBV DNA düzeyleri $>10^7$ IU/ml olarak saptanır. Karaciğerde nekroinflamasyon yoktur ya da minimal düzeydedir (1,66). Genellikle doğumda ya da erken çocukluk döneminde enfekte olan kişilerde görülür. Spontan HBeAg serokonversiyon oranı çok düşüktür. Viremi yüksek düzeyde olduğu için bulaştırıcılık da yüksektir. Bu hastalarda antiviral tedavi başlanmaksızın düzenli takip önerilir.

2.1.7.2.2. İmmün Klirens Faz (HBeAg pozitif kronik hepatit)

Virüse karşı gösterilen immüntolerans kırılıp, karaciğer hücrelerinde immün yanıt gelişmeye başlar. Viral replikasyon hızı ve viral yük ilk faza göre azalmıştır. immün yanıt sonucu gerçekleşen hepatosit lizisi ile AST/ALT değerleri yükselmiştir (1,66). Karaciğerde orta/ağır düzeyde nekroinflamasyon görülür. Fibrozise ilerleme daha hızlıdır. İmmünklirens dönemi ne kadar uzun sürerse siroz ve HSK gelişme olasılığı o kadar yüksektir. Spontan HBeAg serokonversiyonu yıllık %3-25 oranında saptanabilir (86). Erişkin yaşta enfekte olanlarda, başvuru anında yüksek ALT düzeyi olanlarda, Asya dışı etnik köken, genotip A ve B'de daha kısa ve yüksek oranlarda HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmektedir (66). Çoğu hastada serokonversiyon ile birlikte ALT düzeyleri normalleşir, HBV DNA düzeyleri düşer ve hastalar inaktif taşıyıcı (HBeAg negatif kronik enfeksiyon) faza girerler (1).

2.1.7.2.3 İnaktif Taşıyıcı Fazı (HBeAg negatif kronik enfeksiyon)

İmmun yanıtın sona ermesi ile inaktif faza geçilir. Bu dönem saptanamayan ya da düşük (<2000 IU/mL) HBV DNA ve normal AST/ALT düzeyleri ile karakterizedir. HBV DNA'da dalgalanma görülebileceği için, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı konulmamalıdır (38). HBV DNA düzeyi 2000-20000 IU/ml arası olan grubun takibi ile ilgili rehberlerde bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu hastalarda KC hastalığı bulguları yoksa hemen biyopsi yapılması gerekmemektedir. Biyopsi yapılmış olan hastalarla yapılan çalışmalarda, KC hasarı hafif olarak saptanmış ve tedavi başlanmamıştır (87). Bu fazda siroz veya HSK'ya progresyon riski düşüktür. Fakat >50 yaş ve aile öyküsü bulunanlarda HSK gelişimi açısından 6-12 ayda bir USG ve AFP bakılması önerilir (88). Bazı hastalar ömür boyu bu fazda kalırken bazı hastalarda da HBeAg negatif kronik hepatite geçiş görülür. Hastaların yaklaşık %20-30'unda izlem sırasında reaktivasyon yani akut alevlenme görülebilir (89). Akut alevlenmenin HDV, HCV, HAV süperenfeksiyonundan ayırt edilmesi gereklidir. Yapılan çalışmalarda; HBsAg titresinin <1000 IU/ml olması gerçek inaktif taşıyıcıları, geçici remisyon dönemindeki aktif hepatit hastalarından ayırt etmede %95 özgüllükte saptanmıştır (90). Spontan HBsAg serokonversiyonu insidansı batı ülkelerinde yıllık %1-3, endemik ülkelerde ise %0.05-0.8 oranlarındadır (1,88).

2.1.7.2.4.Reaktivasyon Fazı (HBeAg negatif kronik hepatit)

Viral replikasyonun yeniden başlaması ile bu fazda hastalarda dalgalanmalar görülmekle birlikte genelde >2000 IU/mL HBV DNA ve dalgalı ya da devamlı yüksek AST/ALT düzeyleri saptanır. Karaciğerde orta/ağır düzeyde nekroinflamasyon görülür. Hastaların başvuru anında %20-30 oranında AST/ALT düzeyleri normal olarak saptanabilir ve hastalar inaktif taşıyıcı sanılabilir (91). Ayırımının yapılabilmesi için hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Bazı hastalarda da inaktif faz girmeden doğrudan HBeAg (+) kronik hepatit fazından HBeAg (-) kronik hepatit fazına geçiş görülür (66). Spontan remisyon oranı çok düşüktür (1).

2.1.7.2.5.Okült Enfeksiyon (HBsAg negatif faz)

HBsAg negatif, antiHBs veya antiHBc pozitif ya da negatif bireylerde kan, karaciğer veya karaciğer dışı dokularda HBV DNA'nın pozitif olması olarak tanımlanır (92,93). İlk kez 1978 yılında Hoofnagle ve arkadaşları tarafından HBsAg ve antiHBs düzeyleri negatif, antiHBc IgG pozitif donörlerden kan transfüzyonu sonucu HBV enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır (94). Karaciğer ve serumdaki HBV DNA moleküllerinin yapısı farklıdır. Karaciğerde kapalı sirküler DNA (cccDNA) mevcut iken, serumda enfekte viriondakine benzer şekilde kesilmiş halka biçimindedir (92). Bu nedenle HBV DNA düzeyi kantitatif yöntemlerle kanda tespit edilemez düzeyde olsa dahi karaciğerde cccDNA tespit edilebilir (1,95). Serumda HBV DNA tespiti için Nested PCR, realtime PCR, nükleik asit amplifikasyon testi (NAT) daha duyarlı olan yöntemlerdir (96). Yapılan çalışmalarda bu hastalarda serum HBV DNA düzeyleri <1000 kopya/ml olarak bildirilmiştir (92,93). Okült enfeksiyon görülme sıklığı, o ülkenin HBV prevalansı ile doğru ilişkilidir. Bunun yanında HCV enfeksiyonu, HSK, kriptojenik siroz gibi karaciğer hastalığı olanlar, hemodiyaliz hastaları, IV uyuşturucu kullanıcılarında daha sık bildirilmiştir (92,97,98). Okült enfeksiyon gelişme nedenleri ile ilgili kesin veriler olmamakla birlikte ortaya sürülen hipotezler arasında; HBV S geninde mutasyon, genoma HBV DNA integrasyonu, HBV içeren immunkompleksler nedeniyle HBsAg'nin saptanamaması ve diğer virüslerle koenfeksiyon yer almaktadır (99). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda okült HBV enfeksiyonu prevalansı %0-%36,4 oranlarında saptanmıştır (98,100,101). Bu hastalarda immünpresyonla birlikte reaktivasyon görülme riski bulunmaktadır (1,102).

Tablo 3. Kronik hepatit B fazları (1)

| | HBeAg pozitif | | HBeAg negatif | |
|-----------------------|------------------------|--|----------------------|-----------------------------|
| | Kronik infeksiyon | Kronik hepatit | Kronik infeksiyon | Kronik hepatit |
| HBsAg | + | + | + | + |
| HBeAg | + | + | - | - |
| HBVDNA | >10 ⁷ IU/ml | 10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml | <2000IU/ml | >2000IU/ml |
| ALT | Normal | Yüksek | Normal | Dalgalı veya devamlı yüksek |
| KC hasarı | yok/minimal | orta/ağır | yok | orta/ağır |
| Eski sınıflama | immuntoleran | immunklirens | İnaktif taşıyıcı | Reaktivasyon fazı |

2.1.8. Tanı Yöntemleri

HBV infeksiyonu tanısı, 1965 yılında Avusturalya antijeninin (HBsAg) keşfi ile başlamıştır (2,13,14,15). Eski yıllarda tanı koymada kullanılan serolojik yöntemler kısıtlı iken, günümüzde hem serolojik hem de moleküler tanı yöntemlerinde büyük ilerlemeler mevcuttur. Tanıda serolojik ve moleküler yöntemler ile karaciğer hastalığının histolojik göstergesi birlikte değerlendirilir (103).

2.1.8.1. Serolojik Testler

HBV tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, HBeAg, antiHBs, antiHBc, antiHBe'dir (104). HBcAg hepatositlerde bulunduğu için serolojik olarak saptanamaz. Serolojik testler akut ve kronik HBV enfeksiyonu ayırımında, aşıya bağlı bağışıklığın gösterilmesinde, kan ve organ donörlerinin taranmasında kullanılır (105).

HBsAg ve antiHBs: Hepatit B yüzey antijeni olarak bilinir. HBV ile karşılaştıktan ortalama 4 hafta sonra serumda saptanabilir. Bu süre akut hepatit B hastalarında semptomlar başlamadan 3-5 hafta öncesindedir ve iyileşen hastalarda ortalama 2-6 ay içinde kaybolur. Eğer HBsAg 6 aydan daha uzun süre kanda tespit

ediliyorsa kronikleşme düşünülür (83). Son yıllarda HBsAg'nin kantitatif düzeyleri önem kazanmıştır. Akut/kronik ayrımında ve antiviral yanıtın değerlendirilmesinde anlamlıdır (104). Akut HBV enfeksiyonunda qHBsAg'de %50'den fazla düşüş iyileşme göstergesidir (104). Yapılan bir çalışmada qHBsAg düzeyleri; HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatif hastalardan daha yüksek bulunmuştur (90). Ayrıca qHBsAg düzeyi >30000 ng/ml olanlarda pegile interferon tedavisine yanıtızlık tespit edilmiştir (106). HBV enfeksiyonuna karşı immun yanıt sonucu HBsAg'ye karşı antikorlar oluşur ve bunlar antiHBs olarak kanda tespit edilir. İyileşmenin ve bağışıklığın göstergesidir. Yine aşılama ile bağışıklık takibinde de bu test kullanılmaktadır.

HBeAg ve antiHBe: HBV nükleokapsid geninin ürünüdür. Akut HBV olgularında; HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra belirir ve HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg'nin 10 haftada kaybolması kronikleşmeye işaret eder (104). Viral replikasyonun göstergesidir. Buna karşı gelişen antikorlar ile antiHBe tespit edilir. AntiHBe'nin ortaya çıkışı viral replikasyonun azaldığını gösterir. Bazı olgularda serokonversiyon sırasında bir süre HBeAg ve AntiHBe birlikte pozitif saptanabilir. Bazı prekür mutan suşlarda da AntiHBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam etmektedir (104).

AntiHBc: HBcAg kanda saptanamayan bir protein olup buna karşı gelişen antiHBc antikorları HBV ile karşılaşmayı gösterir. Akut HBV enfeksiyonunda ilk antikor yanıtı antiHBc IgM oluşumudur (107). Enfeksiyon başladıktan 1-2 hafta sonra pik seviyelere ulaşır ve 4-8 ay içinde serumdan kaybolur. Akut HBV enfeksiyonunda tanı için altın standarttır. Hastalığın pencere döneminde saptanabilen tek gösterge olabilir. Kronik hepatit B akut alevlenme durumlarında da antiHBc IgM pozitifleşir ancak düşük titrede seyrederek. AntiHBc IgG, antiHBc IgM antikorlarından bir süre sonra ortaya çıkar. Hayat boyu pozitif kalabilir ve hastalığın tüm dönemlerinde pozitifdir (107). AntiHBs ile birlikte pozitifliği doğal bağışıklığın göstergesidir.

Bazı olgularda izole antiHBc IgG pozitifliği saptanmaktadır. İzole antiHBc IgG pozitifliği nedenleri arasında; okült hepatit B enfeksiyonu, kan transfüzyonu ile pasif transfer, geçirilmiş HBV enfeksiyonundan yıllar sonra antiHBs antikor titrelerinin saptanamayacak düzeye düşüşü ve yalancı pozitiflik yer almaktadır (108).

Literatüre bakıldığında izole antiHBc IgG olgularında okült enfeksiyon prevalansı %6-20 olarak bulunmuştur (109,110). İzole antiHBc IgG pozitif kan donorü olgularında yapılan çalışmalarda, HBV aşılması sonrasında antiHBs cevabı oluştuğu gösterilmiş ve bunun antiHBs titrelerinin ölçülmeyecek düzeylere düşüşü sebebiyle görüldüğü doğrulanmıştır (111). Klinik pratikte de bu hastalarda yalancı pozitiflik açısından test tekrarı, yine pozitiflik saptanması halinde 1 doz aşılama ya da HBV DNA görülmesi planlanabilir.

2.1.8.2.Moleküler Testler

Moleküler yöntemler viral yük tayini, genotiplendirme ve ilaç direnci tespitinde kullanılır.

HBV DNA: PCR yöntemi ile kantitatif düzeyleri ile viral yük miktarı ölçülür. Akut hepatit B hastalarında HBsAg'nin ortaya çıkmasından önceki 3 haftadan itibaren saptanabilir (107). Real-time PCR ile 9 IU/mL ile $9_{\log}10$ IU/mL değerleri arasında geniş bir aralık tespit edilebilmektedir (105). KHB tanısı, tedavi kararı ve takipte HBV DNA düzeyi mutlaka belirlenmelidir.

Genotiplendirme: HBV'nin günümüzde tanımlanmış 10 genotipi bulunmaktadır. Türkiye'de genotip D ve subtip ayw hakimdir (25). Genotiplendirme için; line probe assay (LIPA), revers hibridizasyon, restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP), real-time PCR, fluorescence polarization assay kullanılan yöntemlerdir (112). Hepatit C enfeksiyonunun aksine, hepatit B enfeksiyonunda genotip tayini, rutin gerekli olan bir test değildir (113).

Antiviral direnç testi: Genotipik yöntemler ile, direnç ile ilişkisi olduğu bilinen mutasyonların saptanması esasına dayanır.

Tablo 4. HBV enfeksiyonunda serolojik profil (104)

| Serolojik Testler | HBV aşısı | Akut HBV | İyileşmiş HBV | Kronik HBV | İnaktif HBsAg taşıyıcısı | Okült HBV |
|-------------------|-----------|----------|---------------|------------|--------------------------|-----------|
| AntiHBs | + | - | + | - | - | -/+ |
| AntiHBc | - | + | + | + | + | -/+ |
| AntiHBe | - | - | + | +/- | + | -/+ |
| HBsAg | - | + | - | + | + | - |
| HBeAg | - | + | - | -/+ | - | -/+ |
| HBVDNA(IU/ml) | - | + | - | + | + | + |
| | | | | >2000 | <2000 | <2000 |

2.1.8.3.Histopatolojik Tanı

Karaciğer biyopsisi; karaciğerde meydana gelen nekroinflamasyon ve fibrozis düzeyini belirlemek ve böylelikle tedavi kararını vermek, diğer karaciğer hastalıklarını dışlamak için kullanılan invaziv yöntemdir. İlk karaciğer biyopsisi 1883’de Paul Ehrlich tarafından Almanya’da yapılmıştır (114). Sıklıkla perkütan KC biyopsi tekniği kullanılmaktadır. Perkütan biyopsi; palpasyon/perküsyon ile kör biyopsi, USG ile işaretli biyopsi ve görüntüleme eşliğinde biyopsi şeklinde yapılabilir (114). Günümüzde görüntüleme eşliğinde perkütan biyopsi tekniği daha az komplikasyon riski ve daha iyi sonuç elde edilmesi nedeniyle artan sıklıkta kullanılmaya başlamıştır (115). Alınan biyopsi materyalinin ne kadarının yeterli olacağı ile ilgili fikir ayrılıkları olmakla birlikte 1.5 cm uzunluğunda ve 1.2-2 mm kalınlığında en az 6-8 adet portal alan içeren doku örneğinin yeterli olacağı literatürde belirtilmiştir (114). KC biyopsisi değerlendirmesinde grade ve evreleme kullanılır. Grade (histolojik aktivite indeksi/HAI); ilk kez 1981 yılında Knodell tarafından tanımlanmıştır (116). 1995 yılında ise Ishak tarafından modifiye HAI tanımlanmıştır (117). Daha objektif sonuçlar için HAI’nin düzenlenmiş hali olan sayısal bir sistemdir. Grade için; nekroinflamatuvar lezyonlar, periportal köprüleşme

nekrozu, intralobüler dejenerasyon ile fokal nekroz değerlendirilerek maksimum 18 puan üzerinden puanlandırma yapılır. Evre (Stage) ise fibrozisin miktarını tanımlamak için kullanılır. Toplam 6 puan üzerinden değerlendirilir. Bu sistem günümüzde halen altın standart olarak kullanılmaktadır (Tablo 5).

İnvaziv KC biyopsisine alternatif olarak son yıllarda noninvaziv fibrozis belirteçleri ön plana çıkmaktadır (118). Bunlar arasında serum markerları ve transient elastografi bulunmaktadır (105,107,119-121).



Tablo 5.Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (117)

| Modifiye HAI Derecelendirmesi Nekroenflamatuvar skorlar | SKOR |
|--|-------------------------------------|
| A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz) Yok Hafif (Fokal , birkaç portal alanda) Hafif/ Orta (Fokal , portal alanların çoğunda) Orta (Trakt veya septaların %50'sinden azında, çevresinde devamlılık gösteren) Şiddetli (Trakt veya septaların %50'sinden fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren) | 0 1 2 3 4 |
| B. Konfluent nekroz Yok Fokal konfluent nekroz Zon 3 nekroz (bazı alanlarda) Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda) Zon 3 nekroz + seyrek portal- santral köprüleşme Zon 3 nekroz + çok sayıda portal- santral köprüleşme Panasiner veya multiasiner nekroz | 0 1 2 3 4 5 6 |
| C. Fokal (spotty) litik lezyon, apoptozis ve fokal enflamasyon Yok 1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede) 2-4 odak (x100'lük her büyütmede) 5-10 odak (x100'lük her büyütmede) 10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede) | 0 1 2 3 4 |
| D. Portal Enflamasyon Yok Hafif (bazı ve tüm portal alanlarda) Orta (bazı ve tüm portal alanlarda) Orta/ belirgin (tüm portal alanlarda) Belirgin (tüm portal alanlarda) | 0 1 2 3 4 |
| Modifiye HAI evrelendirmesi Yapısal değişiklikler, fibrozis, siroz | |
| Fibrozis yok Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve ± kısa fibröz septa Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve ± kısa fibröz septa Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz) Siroz (olası ve kesin) | 0 1 2 3 4 5 6 |

2.1.8.4.Yeni Belirteçler

HBcrAg: Dolaşımında hem Dane partikülü içinde hem de diğer partiküller içinde bulunur. Karaciğerdeki cccDNA miktarı ve HBV DNA ile doğru orantılı olarak değiştiği düşünülmektedir (121-123). Yapılan çalışmalarda immuntoleran ve immunklirens fazlarda daha yüksek düzeylerde olduğu ve ayrıca $<2.9\log$ U/ml olduğunda HSK gelişme riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (125,126).

HBV RNA: Pregenomik RNA içeren vironlardan seruma çıktığı düşünülür. cccDNA replikasyon aktivitesini göstermesi açısından önemlidir (127).

2.1.9.Tedavi

2.1.9.1. Akut Hepatit B Tedavisi

Akut HBV enfeksiyonunda spesifik bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi verilmektedir. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur (38). Yetişkinlerde %95 oranında iyileşerek bağışıklık oluşmaktadır (1,4,5). Ancak fulminan hepatit, ciddi akut hepatit B olguları, uzamış klinik tablo (semptomların sebat etmesi ve total bilirubinin >4 hafta, >10 mg/dl olarak seyretmesi), immun yetmezlikli hastalar, HCV/HDV koenfeksiyonu olanlar ve altta yatan karaciğer hastalığı olanlar gibi seçili bazı hasta gruplarında antiviral tedavi önerilebilir (1,128-130). Yapılan kohort çalışmalarda bu hasta gruplarında başlanılan erken nükleozid/nükleotid analogu (NA) tedavinin; akut karaciğer yetmezliği, karaciğer transplantasyonu ve mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir (131,132). Erken başlanılan NA tedavisinin kronikleşmeyi artırabildiği yönündeki görüşler yapılan yeni çalışmalarda çürütülmüş olup tersine genotip A hastalarında kronikleşme riskini azalttığı saptanmıştır (84,133). İnterferon tedavisi hepatik nekroinflamasyon riskini arttıracığı için akut hepatit B hastalarında kontrendikedir (128).

2.1.9.2. Kronik Hepatit B Tedavisi

Tedavinin amacı viral replikasyonu baskılayarak; siroz, son dönem karaciğer hastalığı, HSK ve mortaliteyi önlemektir. Tedavinin hedefleri arasında; primer hedef olan viral replikasyonun baskılanması, ALT'nin normale gelmesi, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı, histolojik olarak nekroz ile enflamasyon skorunda 2 puan iyileşme ya da fibroziste kötüleşme olmaması ve nihayi hedef olarak da HBsAg serokonversiyonu yer alır (128). Halen mevcut tedaviler ile HBV vücuttan tamamen eradike edilememektedir (1).

KHB tedavisinde kullanımda olan ilaçlar; standart interferon, pegile interferon alfa 2a/2b, nükleozid analogları (lamivudin,telbivudin,entekavir) ve nükleotid analogları (adefovir dipivoksil, tenofovir dipivoksil fumarat, tenofovir adefenamid)'tir. Bu ilaçlar direnç mekanizmalarına göre düşük ve yüksek direnç bariyerli olarak ikiye ayrılır. Lamivudin, telbivudin ve adefovir düşük direnç bariyerli; tenofovir ve entekavir ise yüksek direnç bariyerlidir. Tedavi seçiminde yüksek direnç bariyerli ilaçlar ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (1).

Hangi hastaların hangi ajanlarla tedavi edilmesi gerektiği konusunda çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Bunlardan en sık kullanılanları European Association for the Study of the Liver (EASL), The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ve Asian Pasific Association for the Study of the Liver (APASL)'dir (1,129,134). Ülkemizde de en son 2017 yılında Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından hazırlanan Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu yayınlanmıştır (38).

2.1.11.Korunma

HBV'nin, mevcut tedaviler ile vücuttan tamamen eradikasyonu mümkün olmadığı için, korunmanın önemi bir kat daha artmaktadır. Genel korunma önlemleri ve pasif/aktif immünizasyon ile özgül korunma bulunmaktadır (135).

Genel korunma önlemleri arasında; korunmalı cinsel ilişki, damar içi uyuşturucu madde bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitimi, mesleki HBV riskine karşı gerekli önlemlerin alınması, kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, perinatal bulaşın önlenmesi için gebelerin taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması yer almaktadır (7). Etkin korunma; HBV bulaş yollarının iyi bilinmesi ve önlemlerin buna yönelik alınması ile mümkündür (7).

Pasif immünizasyon; hepatit B immünglobulini (HBIG) ile sağlanmaktadır. Temas sonrası profilaksi için ve HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde hepatit B aşısıyla birlikte kullanılır. HBV'ne karşı immünite kazanmış veya konvelasan dönemdeki donörlerin plazmasından elde edildiği için yüksek titrede antiHBs içerir. HBIG, 100.000-200.000 IU/mL antiHBs içerecek şekilde standartize edilmiştir (7). Yaklaşık 3-6 aylık geçici koruma sağlar ve erişkinlerde standart uygulama dozu 0.06mL/kg'dır (129). Aşıyla eş zamanlı olarak farklı bölgeden intramuskuler olarak uygulanır (129).

Aktif immünizasyon; aşılama ile sağlanır. 1981 yılında ilk üretilen plazma kökenli aşidan sonra 1986 yılında rekonbinan aşılar kullanıma girmiş ve tüm dünyada kullanılmaya başlamıştır. 1991 yılında Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) tarafından çocukluk çağı aşı şemasında yer alması önerilmiştir (136). Ülkemizde de 1997 yılında hepatit B aşısı çocukluk çağı aşı takvimine girmiştir (36). ACIP önerilerine göre; 0-1-6, 0-1-4, 0-2-4. aylarda olmak üzere 3 doz aşılama ya da 0-1-2-12. aylarda olmak üzere 4 doz aşılama şeması 20 yaş altında 10 µg, 20 yaş ve üzerinde 20µg olacak şekilde uygulanabilir (137,138). Koruyucu antiHBs düzeyi ≥ 10 mIU/ml'dir. Aşılama sonrası rutin antikor kontrolü önerilmemekle birlikte sağlık çalışanı, hemodiyaliz hastaları ve immünespresif kişiler gibi seçili gruplarda bakılması ve < 10 mIU/ml saptanması halinde ikinci 3 doz aşılama önerilmektedir (7,135).

2.2.Kompleman Sistemi

Kompleman sisteminin keşfi 1919 yılında Jules Bordet'in serumda saptadığı ve bakterisidal etkiye sahip protein ailesine "kompleman" adını vermesi ile

gerçekleşmiştir (139). Kompleman elemanları; total serum proteinlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan, başlıca yapım yeri karaciğer olan protein yapısında moleküllerdir (140).

İmmun sistem; doğal (innate) ve edinsel (adaptif) bağışıklık olarak ikiye ayrılır. Doğal bağışıklık; özgül olmayan ilk savunmadır. Deri ve mukoza epiteli, makrofaj/monosit, nötrofil, natural killer (NK) gibi kan ve dokularda bulunan fagositik hücreler, akut faz proteinleri, sitokinler ve kompleman sistemi doğal bağışıklığın başlıca elemanlarıdır (141). Doğal bağışıklık yanıtı saatler içinde hızlı gelişir, hafızaları yoktur ve tekrar karşılaşmada yine aynı şiddette cevap verirler. Kompleman sistemi başlangıçta sadece doğal bağışıklığın önemli bir komponenti olarak bilinirken daha sonra; edinsel bağışıklıkta T ve B lenfositlerin gelişiminde ve edinsel yanıtın düzenlenmesinde de rol aldığı gösterilmiştir (142,143). Ayrıca doku hasarı, tümör gelişiminin hızlanması ya da baskılanması, yaşa bağlı makuler dejenerasyon, atipik hemolitik sendromla da ilgili olabileceği anlaşılmıştır (144,145).

Kompleman sistemi; klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu olmak üzere 3 yol ile aktive olur. Bu üç yolun dışında nötrofil ve makrofajlardan salınan proteazlar olan kallikrein, plazmin ve Hageman faktör (faktör XIIa) de komplemanı aktive edebilir (146).

2.2.1.Klasik Kompleman Yolu

Antijen-antikor komplekslerinin oluşumu ile aktive olur. İmmünolojik olmayan aktivatörler arasında, urat kristalleri, bakteri endotoksini, virüsler, denatüre DNA yer alır (147). Antijen-antikor oluşumu ile C1 uyarılır. C1q, C1s ve C1r birlikte C1 kompleksini oluşturur. C1q, antijen-antikor kompleksinin Fc kısmına bağlanınca C1s ve C1r aktive olur. C1s ve C1r, proteaz aktiviteleri ile C4'ü parçalayarak C4a ve C4b oluşumunu sağlar. Sonrasında C3 konvertaz olarak işlev yapan C4b2a aktivasyonu ile C3 parçalanır, C3a ve C3b oluşur. C3a fagositleri ve mast hücrelerini aktive ederken, C3b'nin fagositler için opsonin görevi bulunmaktadır. Bu şekilde sırayla membran atak kompleksi (C5b-6-7-8-9) oluşumuna kadar devam eder (Şekil

9). Membran atak kompleksi (MAK), hücre zarında porlar oluşturur ve hücrenin lizisine neden olur (139,141,143,145).

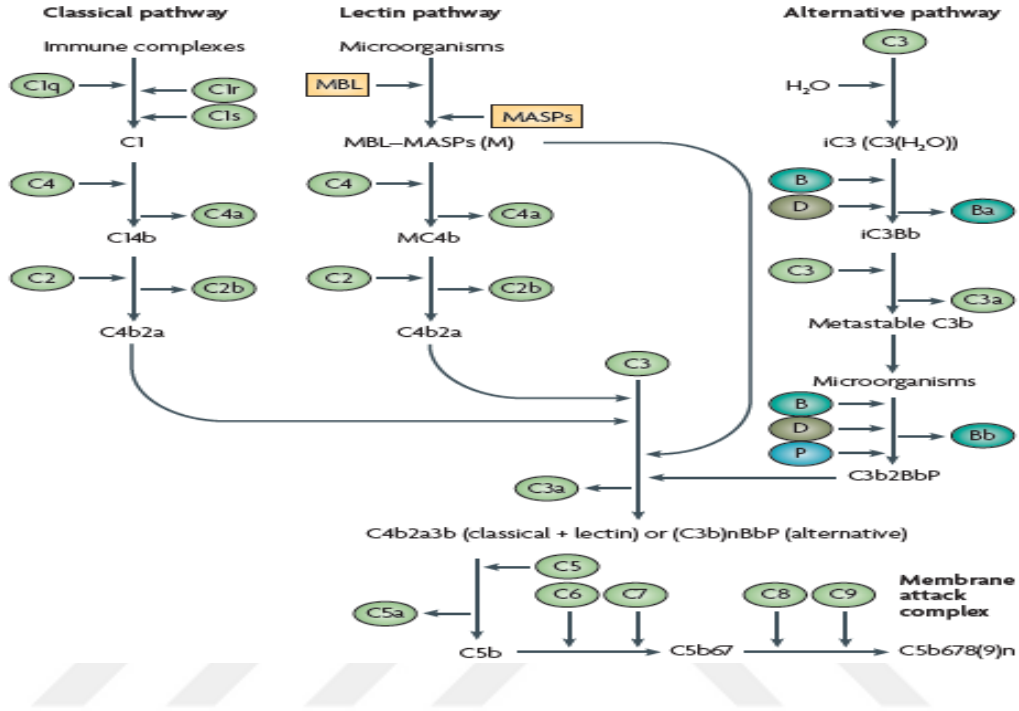
2.2.2.Alternatif Kompleman Yolu

Bakteriler, parazitler, virüsler, nefritik faktör, dekstran sülfat, diğer bakteri ürünleri ile faktör B ve D gibi başlangıç komponentleri alternatif yolu aktive eder (139,147). Bakteri hücumunda önde yer alır ve henüz konağın antikor üretimi için yeterli zaman bulunmadığı dönemde devreye girer. C3 klasik ve alternatif yolun birleşiminde yer alarak hem klasik hem alternatif yolun aktive olmasını sağlar. Faktör B, dolaşımında devamlı hidrolize uğrayarak dönüşen C₃H₂O 'ya bağlanır. C3bB kompleksi plazmada aktif halde bulunan bir proteaz olan faktör D'ye bağlanır. Bunun sonucunda faktör B ayrılır ve kalan C3bBb kompleksi C3 konvertaz olarak görev yapar. Properdin bu konvertaza bağlanıp stabilize ederek kaskadın devamını sağlar. Son olarak da C3b'nin C3bBb kompleksine katılımıyla C5 konvertaz olarak görev yapan C3bBbC3b oluşur. Sonrası ortak yolaktaki gibi devam eder (143).

2.2.3.Lektin Yolu

Lektin, oligosakkarid ve polisakkarit komponentlerin tanınması ve toplanmasında görev alan karbonhidrat bağlayıcı proteinler için kullanılan genel bir terimdir. Lektin, çeşitli mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan patojen ilişkili molekül kalıpları (PAMPs/pathogen-associated molecular patterns) sisteminde önemli bir yere sahiptir. Lektinler içinde, mannoz bağlayan lektin (MBL) ve fikolinler komplemanın bu üçüncü yolunda görev alır (148). Karbonhidrat/polisakkarid moleküllerinin uyarısı ile bu moleküller aktive olur. MBL, C1q homologudur. C1q'nun IgG'nin Fc kısmına bağlanmasına benzer şekilde MBL de karbonhidrat yapılarına bağlanır ve C1s ve C1r benzeri olan mannoz bağlayan lektin ilişkili serin proteaz (MASP)'ların aktivasyonunu sağlar. Tanımlanan üç MASP'tan MASP-1, MASP-2 ve alternatif yolda görev alan faktör D'yi aktive eder (149,150,151). Bu da MASP-1'in alternatif yolağın öncüsü olduğunu düşündürmektedir (152). MASP-2 aktivasyonu ile C4 ve C2 parçalanır ve C3

konvertaz olan C4b2a oluşur. Sonrasında ortak yolak C3 üzerinden devam eder (149-152).



Şekil 9. Kompleman aktivasyon yolları (145 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.2.3.1.Fikolinler

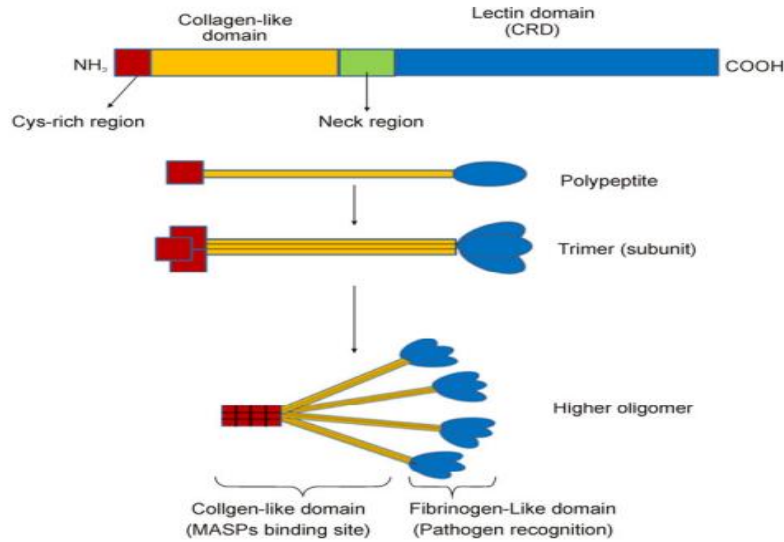
2.2.3.1.1.Tarihçe

Fikolin insanlarda ilk kez sistemik lupus eritematozuslu hastaların serumundaki otoantikorları çökerten termolabil β 2-makroprotein olarak tanımlanmıştır (153,154). Bu proteine ‘Hakata antijeni’ ismi verilmiştir ve daha sonra H-fikolin/fikolin-3 olarak adlandırılmıştır. Diğer bir fikolin ise 1993 yılında bir domuz uterusu hücre zarında transforming growth protein olarak ilk kez tespit edilmiştir (155). İnsanlarda benzeri plazmada elastin binding protein, kortikosteroid binding protein ve bir opsonin P53 olarak izole edilmiş ve L-fikolin/fikolin-2 olarak adlandırılmıştır (156,157,158). İnsanlarda tanımlanan üçüncü fikolin ise önceleri P53 ilişkili protein olarak adlandırılmış sonra M-fikolin/fikolin-1 olarak isimlendirme değiştirilmiştir (159).

2.2.3.1.2.Moleküler Yapı ve Biyosentez

Fikolinler, N-terminal kollajen benzeri domain ve C-terminal fibrinojen benzeri domainden meydana gelen oligomerik protein yapısında yeni lektinlerdir(148). Her oligomer; 4-8 arası trimerik polipeptid (subünit)'ten oluşur (160) (Şekil 10). İnsanlarda tanımlanan 3 fikolin bulunmaktadır: Fikolin-1 (M-fikolin), fikolin-2 (L-fikolin) ve fikolin-3 (H-fikolin) (9,10,11).

Fikolin-2; P53, Hucolin, EBP-37 ve L-fikolin olarak da bilinmektedir. Fikolin-2'nin polipeptid yapısı; MBL, sürfaktan protein A (SP-A), sürfaktan protein D (SP-D) gibi kollektinlerin yapısı ile benzerdir (161). Her bir Fikolin-2 polipeptidi; iki sistein rezidüsü (Cys7 ve Cys27) içeren N-terminal bölge, tipik Gly-Xaa-Yaa tekrarları içeren bir kollajen benzeri region ve bir fibrinojen benzeri domainden oluşur. Kromozom 9 (9q34) üzerinde lokalize olan FCN2 geni tarafından kodlanır. 35kDa ağırlığında subünitlerden oluşur. N-asetil glukozamin (GlcNAc), lipopolisakkaridler, 1,3-β-D glukozamin, lipoteikoik asit ve çeşitli asetile komponentler için lektin benzeri aktivite gösterir (162). Bu karbonhidratlara bağlanma bölgesi, fibrinojen benzeri domainde lokalizedir. MBL 'den farklı olarak GlcNAc rezidülerine bağlanırlar (163).



Şekil 10. Fikolin yapısı (165 nolu koaynaktan alınmıştır)

Fikolin-1, monosit ve granüositlerde üretilir. Fikolin-2 primer olarak karaciğerde üretilir ve kan dolaşımına sekrete edilir. Fikolin-3 ise karaciğer, safra kanalı epitel hücreleri ve akciğer tip-II alveoler epitel hücrelerinde üretilir ve kan dolaşımına sekrete edilir. Fikolin-3 insanlarda en çok bulunan fikolindir (164,165). İnsan fikolinleri ELISA ile ölçülebilir (166).

Tablo 6. Fikolinlerin sınıflaması ve özellikleri (165,166,167)

| | mRNA Sentezi | Bulunduğu dokular | Etkileştiği enzim | Şeker spesifliği | Gen lokalizasyonu | Kompleman aktivasyonu |
|-----------------------|---|---|-------------------|---|-------------------|-----------------------|
| Fikolin-1 (M-fikolin) | Monosit, Akciğer, Dalak | Monosit ve granüosit yüzeyi, serum | MASP-2 | GlcNAc-BSA, GalNAc-BSA, SiaLacNAc-BSA | 9q34 | Orta |
| Fikolin-2 (L-fikolin) | Karaciğer | Serum | MASP-2 | GlcNAc/ManNAc,asetilkolin, elastin, kortikosteroid, 1,3-β-D glukon,lipoteikoik asit | 9q34 | Orta |
| Fikolin-3 (H-fikolin) | Karaciğer, Akciğer tip-II alveoler epitel hücreleri | Serum, bronş, alveol, safra kanalı epitel hücreleri | MASP-3 | GlcNAc, GalNAc, fukoz, glukoz, PSA | 1p36.11 | En güçlü |

2.2.3.1.3.Fikolinin Fizyolojik Rolü ve Klinik Önemi

Fikolinler; şablon tanıma reseptörü (PRR) olarak işlev görürler. Doğal bağışık yanıtta; opsonizasyon, fagositoz, apoptozisin indüksiyonu, kompleman/koagülasyon kaskadının aktivasyonunda ve inflamasyonda önemli role sahiptirler (168). PRR'ler salınık ya da membrana bağlı olarak bulunurlar. Salınık PRR'ler opsonin olarak da bilinir. MBL, fikolinler, CRP ve serum amiloid protein (SAP)'i içerirler (169). MBL, L-fikolin, H-fikolin; MASP-1, MASP-2, MASP-3 serin proteaz ve onların kesilmiş proteinleri olan sMAP (MAp19), MAp44 ile kompleks halinde bulunur (167,170). Bu kompleksler, mikroorganizma yüzeylerindeki karbonhidratlara bağlanır. Örneğin; *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve *Streptococcus pneumoniae* dahil birçok bakterinin lipopolisakkaridlerini, lipoteikoik asidini ve kapsül polisakkaridini tanıyarak bağlanır (167). Bunun sonucunda da komplemanın lektin yolu aktive olur ve fagositoz ile mikroorganizmaların öldürülmesi sağlanır (167).

Fikolinler, makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin salınımını stimule eder. Doğal bağışıklıkta önemli olan fikolinlerin disfonksiyonu ya da anormal salınımları bakteriyel, viral, fungal ve paraziter birçok enfeksiyonun gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (165).

Fikolin-2'nin düşük serum düzeyleriyle prematürite, düşük doğum ağırlığı, perinatal enfeksiyonlar arasında ilişki saptanmıştır (171). Yine düşük serum fikolin-2 düzeyleri ile preeklamsi arasında da ilişki mevcuttur (172). Preeklamsili olgularda apoptotik trofoblastların fikolini tükettiği ve bu yüzden serum konsantrasyonunda düşmeye yol açtığı düşünülmektedir. (163).

Solunum patojenlerine bağlandığı için fikolin-2'nin solunum sistemi enfeksiyonlarında da önemli olduğu gösterilmiştir. Düşük serum fikolin-2 düzeyleriyle idiopatik bronşiektazi arasında ilişki mevcuttur (173).

Behçet, sarkoidoz gibi bağ dokusu hastalıklarında da fikolinlerin rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (174,175). Crohn ve ülseratif kolit hastalarında da H-fikolin düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük bulunduğu gösterilmiştir (176).

Hem H-fikolin hem L-fikolinin, hemaglutinin ve nöraminidaza bağlanarak influenza A virus enfeksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (177,178). Yine HIV virüsü zarf proteini glikoprotein 120 (gp120)'nin N-glikanları ile L-fikolin etkileşime girerek bağlanabilir ve komplemanın lektin yolağı aktive olur (165).

Yapılan çalışmalarda L-fikolin düzeylerinin pulmoner tüberkülozlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Virulan M.tuberculosis H37Rv suşuna daha güçlü bağlanmakta ve opsonofagositozda rol almaktadır (179). Bu da tüberküloza karşı savunmada önemli olduğunu göstermektedir. Bu yeni bulgular bize fikolinin; tüberküloza karşı yeni bir immunoterapi molekülü olarak kullanılabileceğini ve L-fikolin yetmezliğinin insanlarda enfeksiyona daha fazla yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir (179).

Fikolinlerin fonksiyon bozukluğuyla ilişkilendirilen hastalıklar Tablo 7'de özetlenmiştir. Fikolinlerin fonksiyonlarının belirlenmesi, hastalıkların patogenezi

aydınlatmak ve tedavilerinde de yeni doğal immunolojik yaklaşımlar sunabilmesi açısından önemlidir (166).

Tablo 7. Fikolin fonksiyonlarıyla ilişkili hastalıklar (166)

| Hastalıklar |
|--|
| Enfeksiyon hastalıkları (bakteriyel,viral, paraziter,fungal) |
| İnflamatuvar hastalıklar |
| Otoimmün hastalıklar |
| SLE, Behçet hastalığı, Sarkoidoz |
| IgA nefropatisi |
| Preeklampsi |
| Apoptoz düzenlenmesinde bozukluklar |

2.2.3.1.4.Fikolin ve Viral Hepatitler

Kompleman sistemi doğal bağışık yanıtta kritik rol alır, viral enfeksiyonların klirensine ve zarflı virionların lizisine katkıda bulunur (8). Fikolin-2 primer olarak karaciğerde üretilen bir proteindir. HBV ve HCV hepatositlerde replike olur ve hepatositlerde hasara neden olur. Bu nedenle fikolin-2 serum düzeylerinin HBV/HCV enfeksiyonu ve diğer karaciğer hastalıklarında değiştiği, fikolin-2 konsantrasyonunun hepatik inflamasyon ile korele olduğu gösterilmiştir (8).

Tedavinin erken fazında KHB hastalarının daha yüksek fikolin-2 değerlerine sahip olduğu, HSK ve sirotik hastalarda ise daha düşük düzeyde fikolin-2 saptandığı bulunmuştur (8). Ayrıca ALT düzeyi yüksek olan KHB hastalarında, inaktif taşıyıcı ve sağlıklı kontrol grubuna göre fikolin-2 düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir (8). KHB tüm fazlarında fikolin-2'nin prognozda önemli olduğu gösterilmiştir (12).

423 hepatit B hastası ve 303 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, 50 Akut hepatit B hastasında serum fikolin-2 düzeyleri; kronik hepatit B ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12).

Ayrıca fikolin-2'nin viral glikoproteinlere bağlanarak HCV enfeksiyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (180). 49 kronik HCV hastası ile yapılan bir çalışmada

ALT seviyesi yüksek olanlarda, ALT seviyesi normal olanlara göre fikolin-2 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ALT seviyesi yüksek olanlarda fikolin-2 konsantrasyonu ile HCV RNA düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu verilerle inflamasyon ve fibrozis için risk faktörü olan yüksek ALT düzeylerinin, KHC hastalarında yüksek fikolin-2 ile ilişkili olabileceği ve artmış fikolin-2 konsantrasyonunun hepatik inflamasyonunun şiddetini gösterdiği sonucuna varılmıştır (181).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniği ve polikliniğinde kasım 2017 - kasım 2018 tarihleri arasında akut hepatit B ve kronik hepatit B tanısı ile takip edilen 18 yaşından büyük, toplam 80 hastanın prospektif olarak çalışmaya alınması ile gerçekleştirildi.

Çalışma planlandıktan sonra, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.10.2017 tarihli, 109 no' lu karar ile "Akut ve Kronik Hepatit B Hastalarında Serum Fikolin-2 Düzeylerinin Hastalık Aktivasyonu ile İlişkisinin Araştırılması" adlı araştırma onayı alındı.

Hastalar akut hepatit B, kronik hepatit B immuntoleran, inaktif taşıyıcı, tedavi başlanması planlanan aktif hepatit B grubu ve tedavi altında HBV DNA düzeyleri baskılanmış ALT<NÜS grup olmak üzere 5 alt gruba ayrılarak incelendi. EASL 2017 kılavuzuna göre Akut hepatit B; HBV ile karşılaşılmasını takiben, 6 hafta ile 6 ay arasında değişen inkübasyon periyodundan sonra, AST/ALT düzeylerinin >400 U/L, antiHBc IgM (+), HBeAg (+), HBsAg (+)/(-), antiHBe (-) olarak saptanan klinik bulguları olan ya da olmayan hastalar olarak tanımlandı. HBeAg (+) kronik enfeksiyon (immuntoleran grup); 6 aydan uzun süre HBsAg (+), HBeAg (+), antiHBe(-), ALT <NÜS, HBV DNA >10⁶⁻⁸ IU/ml olarak tanımlandı. HBeAg (-) kronik enfeksiyon (inaktif taşıyıcı grup); 6 aydan uzun süre HBsAg (+), HBeAg (-), antiHBe(+), ALT <NÜS, HBV DNA <2000 IU/mlolarak kabul edildi. Tedavi başlanması planlanan kronik aktif hepatit grubu; 6 aydan uzun süre HBsAg (+), HBeAg (+)/(-), antiHBe(+)/(-), ALT >NÜS, HBV DNA >2000 IU/ml olan grup olarak tanımlandı. Hastanemiz biyokimya laboratuvar sonuçlarına dayanarak ALT normalin üst sınırı 55 IU/ml, AST normalin üst sınırı 34 IU/ml olarak kabul edildi.

Kronik hepatit B akut alevlenme hastaları, delta superenfeksiyonu/koenfeksiyonu olan hastalar, kronik HCV ve HIV (+) hastalar ile diğer kronik karaciğer hastalığı (otoimmün hepatit, toksik hepatit, granümatöz

hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, kolestatik karaciğer hastalığı) olanlar, gebeler ve 18 yaşından küçük olgular çalışma dışı bırakıldı.

Toplam 80 Akut hepatit B ve Kronik hepatit B hastası çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” onayı alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm olguların, cinsiyet, yaş, sigara, alkol veya uyuşturucu madde kullanımı, eşlik eden hastalık veya koinfeksiyon varlığı, ilaç kullanımı, aile öyküsü, olası hepatit B bulaş yolu sorgulandı ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalardan hemogram, AST/ALT, bilirubin değerleri, protein/albumin, PT/INR, hepatit serolojisi (HBsAg, antiHBs, HBeAg, antiHBe, antiHBc IgM, antiHBc IgG, antiHCV, antiHIV, delta antijeni/antikoru), HBV DNA düzeyi, AFP, otoantikolar, tiroid fonksiyon testleri (T3,T4,TSH) ve batin USG görüldü. Hastalar için “Olgu Rapor Formu” hazırlanarak sonuçlar bu forma kaydedildi.

Hastalardan venöz kan örnekleri steril koşullarda jelli düz tüplere (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya) alınarak 4000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Serum kısımları pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri - 80°C’de derin dondurucu dolapta temiz ve kuru eppendorf tüplerde ölçüm gününe kadar saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların örnekleri çalışılacağı gün derin dondurucudan alınarak çözdürüldü. Fikolin-2 antikoruna ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetlendi. Her kuyucuğa biyotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli *horseradish peroksidaz* (HRP) enzimi eklenecek bir saat 37°C de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solüsyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C’de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELISA plate okuyucuda 450 nm’de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800, USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında Human Ficolin-2 (FCN-2) (Shanghai LZ Biotech Co., Ltd, Shanghai Pudong New Area Jinxiang road 345 No: 2021) kullanıldı. Elde edilen bütün veriler bilgisayarda oluşturulan dosyaya kaydedildi. Çalışmada HBV DNA düzeyi PCR yöntemi ile değerlendirildi.

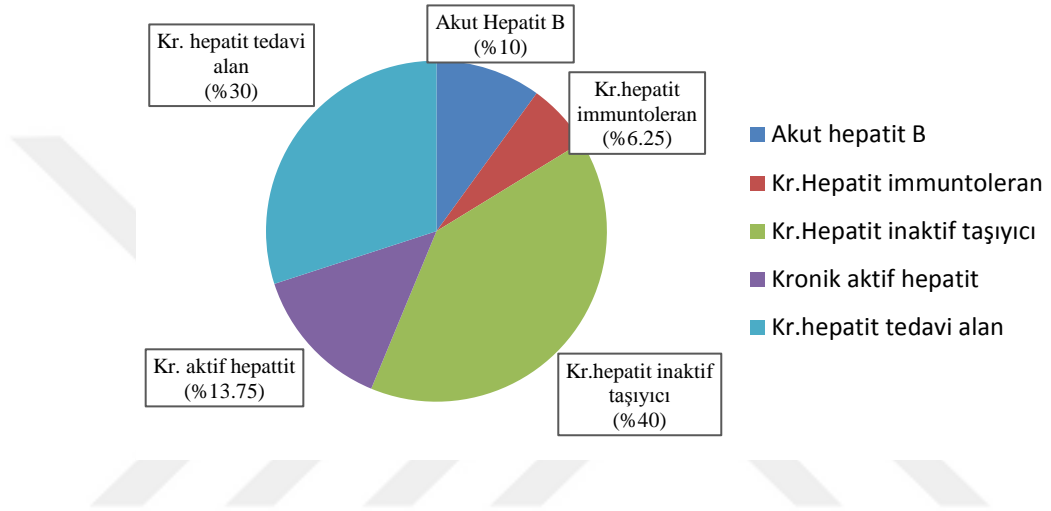
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences software version 15.0 (SPSS Inc. USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde ile özetlendi. Sürekli değişkenler Mann Whitney U testi ve Kruskal-Wallis analizi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arası korelasyon Pearson ve Spearman's rho korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve sıfır hipotezi reddedildi.



5. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 80 hastanın 8 (%10)'i akut hepatit B, 72 (%90)'si kronik hepatit B idi. Kronik hepatit B hastaları da tüm hastalar içinde değerlendirildiğinde 5 (%6.25)'i HBeAg (+) kronik enfeksiyon (immuntoleran), 32 (%40)'si HBeAg (-) kronik enfeksiyon (inaktif taşıyıcı), 11 (%13.75)'i tedavi başlanması planlanan aktif hepatit ve 24 (%30)'ü tedavi alan hasta idi. Grafik 1'de dağılımlar gösterilmiştir.



Grafik 1. Hastaların hepatit grubuna göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların 44'ü erkek (%55), 36'sı kadındı (%45). Erkek/kadın oranı 1.22 ve yaş ortalaması $41,86 \pm 11,84$ yıl olarak bulundu. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları

| | Cinsiyet n (%) | | Yaş ortalaması (Ort.±SS) |
|-----------------------------|----------------|------------|--------------------------|
| | Kadın | Erkek | |
| Akut hepatit B | 2 (2.5) | 6 (7.5) | $38,5 \pm 12,54$ |
| Kr.hepatit immuntoleran | 5 (6.25) | - | $31,8 \pm 9,8$ |
| Kr.aktif hepatit | - | 11 (13.75) | $39,55 \pm 14,70$ |
| Kr.hepatit inaktif taşıyıcı | 19 (23.75) | 13 (16.25) | $42,53 \pm 11,46$ |
| Kr.hepatit tedavi alan | 10 (12.5) | 14 (17.5) | $45,25 \pm 10,22$ |

Olası bulaş etyolojisine bakıldığında; 4 hastada (%5) cinsel, 27 hastada (%33,75) horizontal, 5 hastada (%6,25) perinatal, 3 hastada (%3,75) perkütanbulaş tespit edilirken; 41 hastada (%51,25) bulaş etyolojisi saptanamadı. Hastaların muhtemel hepatit B bulaş yolu Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Muhtemel Hepatit B Bulaş Yolu

| | Akut Hepatit B n(%) | Kronik Hepatit B n(%) | | | |
|------------------|---------------------|-----------------------|---------------|------------------|-------------|
| | | immuntoleran | Aktif hepatit | İnaktif taşıyıcı | Tedavi alan |
| Cinsel temas | 4 (50) | - | - | - | - |
| Horizontal bulaş | - | 3 (60) | 3 (27,3) | 13 (40,6) | 8 (33,3) |
| Perinatal bulaş | - | - | 1 (9,1) | - | 4 (16,7) |
| Perkütan temas | 2 (25) | - | - | 1 (3,1) | - |
| Bilinmeyen | 2 (25) | 2 (40) | 7 (63,6) | 18 (56,3) | 12 (50) |

Buna göre; akut hepatit B hastalarında en sık cinsel temas ve bunu takiben perkütan yolla bulaş görülmüştür. Kronik hepatit B hastalarında tüm gruplarda horizontal bulaş ön planda iken, kronik aktif hepatit B ve tedavi almakta olan hepatit B hastalarında bunu perinatal bulaşın izlediği görülmüştür. Hastaların 35 (%43,75)’inde ailede kronik hepatit B öyküsü bulunmakta iken 42 (%52,5)’sinde aile öyküsü yoktu. 3 hastada aile öyküsü bilinmiyordu.

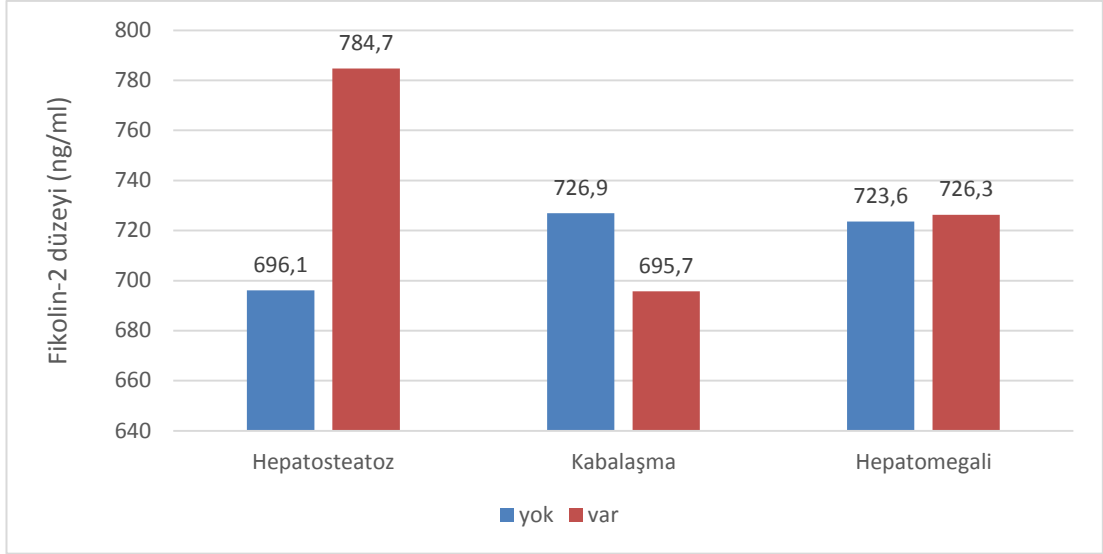
17 hastada (%21,25) HBeAg pozitif, 62 hastada (%77,5) antiHBe pozitif saptanırken, 1 hastada hem HBeAg hem de antiHBe negatif tespit edildi. 8 akut hepatit B hastasında da (%10) antiHBc IgM pozitif saptandı.

Hastaların ortalama viral yükü HBV DNA=11.468.851,83 ± 41.301.812,92IU/ml bulundu. Ortalama fikolin-2 değeri 723,8± 264 ng/mL olarak tespit edildi. Ortalama AST değeri 110,86 ± 306,88 IU/L, ALT değeri 182,10 ± 512,28 IU/L, AFP değeri ise 3,47 ± 5,42 ng/mL olarak bulundu. Hastaların ortalama laboratuvar verileri tablo 10’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Verileri

| Laboratuvar Verileri | Ortalama \pm SS | Min.- Max. |
|----------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Beyaz küre (K/uL) | 7.266 \pm 1.594 | 4.120-12.820 |
| Nötrofil (K/uL) | 4.450 \pm 1.303 | 2.010-8.670 |
| Nötrofil yüzdesi(%) | 60,65 \pm 7,82 | 41,6-76,2 |
| Lenfosit (K/uL) | 2.136 \pm 546 | 1.020-3.370 |
| Lenfosit yüzdesi (%) | 29,9 \pm 6,92 | 13,5-45,5 |
| RB (M/uL) | 5,02 \pm 0,47 | 3,9-6,4 |
| Hemoglobin(g/dL) | 14,06 \pm 1,68 | 8,4-17,3 |
| MCV (fL) | 85,54 \pm 5,72 | 65,3-97,2 |
| Trombosit(K/uL) | 237.875 \pm 64.072 | 210.000-450.000 |
| AST(IU/L) | 110,86 \pm 306,88 | 11-2031 |
| ALT(IU/L) | 182,10 \pm 512,28 | 7-2774 |
| T. bilirubin(mg/dL) | 1,45 \pm 3,22 | 0,17-23,28 |
| D. bilirubin(mg/dL) | 0,84 \pm 2,27 | 0-15 |
| İ. bilirubin (mg/dL) | 0,6 \pm 0,99 | 0-8,28 |
| Protein(g/dL) | 7,5 \pm 0,5 | 5,3-8,6 |
| Albumin(g/dL) | 4,3 \pm 0,3 | 2,6-4,9 |
| PTZ (saniye) | 12 \pm 1,07 | 10,4-16,8 |
| INR | 1,09 \pm 0,96 | 0,95-1,52 |
| aPTT (saniye) | 29,96 \pm 3,05 | 20,1-37,9 |
| AFP(ng/mL) | 3,47 \pm 5,42 | 0-42,7 |
| HBV-DNA (IU/ml) | 11.468.851,83 \pm 41.301.812,92 | 0-170.000.000 |
| Fikolin-2(ng/mL) | 723,8 \pm 264 | 282,3-1407,7 |

Hastaların ultrasonografi sonuçları karşılaştırıldığında hastaların yarısında (40 hasta) normal saptanırken; 25 hastada (%31,25) hepatosteatoz, 8 hastada (%10) kabalaşma, 6 hastada (%7,5) hepatomegali ve 1 hastada (%1.25) akalküloz kolesistit tespit edildi. Fikolin-2 değerleri ile ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması grafik 2 ve tablo 11’de gösterilmiştir.



Grafik 2. Fikolin-2 değerleri ile ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması

Tablo 11. Fikolin-2 ile ultrasonografi bulgularının karşılaştırması

| | Yok(Ort.±SS) | Var (Ort.±SS) | p |
|---------------|---------------|---------------|-------|
| Hepatosteatoz | 696,1 ± 277,5 | 784,7 ± 224,9 | 0,093 |
| Kabalaşma | 726,9 ± 265,2 | 695,7 ± 268,4 | 0,841 |
| Hepatomegali | 723,6 ± 263,3 | 726,3 ± 297,9 | 0,862 |

Mann Whitney U analizi

Bu verilere göre hepatosteatozu ve hepatomegalisi olan hastalarda, olmayanlara göre serum fikolin-2 düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,093$, $p=0,862$). Karaciğerde kabalaşma olan hastalarda ise olmayanlara göre daha düşük fikolin-2 düzeyleri bulundu. Yine bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. En yüksek serum fikolin-2 düzeyleri de hepatosteatozu olan hasta grubunda görüldü.

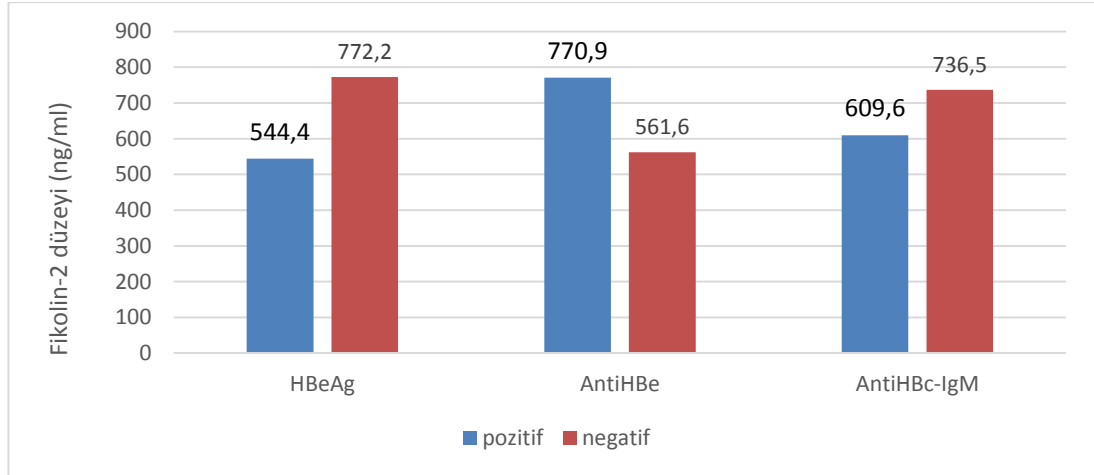
Hastaların cinsiyet, aile öyküsü, olası bulaş yolu ile fikolin-2 değerleri kıyaslandı. Kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek serum fikolin-2 düzeyi saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,656$). Yine aile öyküsü ve bulaş yolu ile fikolin-2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaş ile fikolin-2 düzeyi arasında da bir ilişki saptanmadı. Hastaların demografik verileri ile fikolin-2 değerlerinin karşılaştırması tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Cinsiyet, aile öyküsü, olası bulaş yolu ve fikolin-2 sonuçları

| | | Fikolin-2 (Ort.±SS) | p |
|------------------|--------------|---------------------|-------|
| Cinsiyet | Kadın | 733,3 ± 239,6 | 0,656 |
| | Erkek | 715,9 ± 284,9 | |
| Aile öyküsü | Yok | 686,4 ± 273,1 | 0,172 |
| | Var | 781,6 ± 249,1 | |
| | Bilinmiyor | 573,2 ± 218,3 | |
| Olası bulaş yolu | Cinsel temas | 661,3 ± 116,4 | 0,168 |
| | Horizontal | 812,1 ± 259,2 | |
| | Perinatal | 562,5 ± 119,8 | |
| | Perkütan | 818,2 ± 325,1 | |
| | Bilinmiyor | 684,5 ± 274,0 | |

Mann Whitney U analizi, Kruskal-Wallis Analizi

Hastaların viral göstergeleri ile fikolin-2 düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada; antiHBe IgM negatif olan hastalarda, ortalama serum fikolin-2 düzeyi daha yüksek saptandı ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$). HBeAg negatif ve antiHBe pozitif olan hastalarda, fikolin-2 istatistiksel olarak anlamlı **yüksek** tespit edildi (sırasıyla; $p=0,001$ ve $p=0,002$). Grafik 3 ve tablo 13’de değerler gösterilmiştir.



Grafik 3. HBeAg, AntiHBe ve AntiHBe-IgM ile Fikolin-2 değerlerinin karşılaştırması

Tablo 13. HBeAg, AntiHBe ve AntiHBc-IgM ile Fikolin-2 değerlerinin karşılaştırması

| | Yok(Ort.±SS) | Var (Ort.±SS) | p |
|-------------|---------------|---------------|--------------|
| HBeAg | 772,2 ± 263,3 | 544,4 ± 178,8 | 0,001 |
| AntiHBe | 561,6 ± 178,9 | 770,9 ± 267,1 | 0,002 |
| AntiHBc-IgM | 736,5 ± 266,6 | 609,6 ± 221,6 | 0,214 |

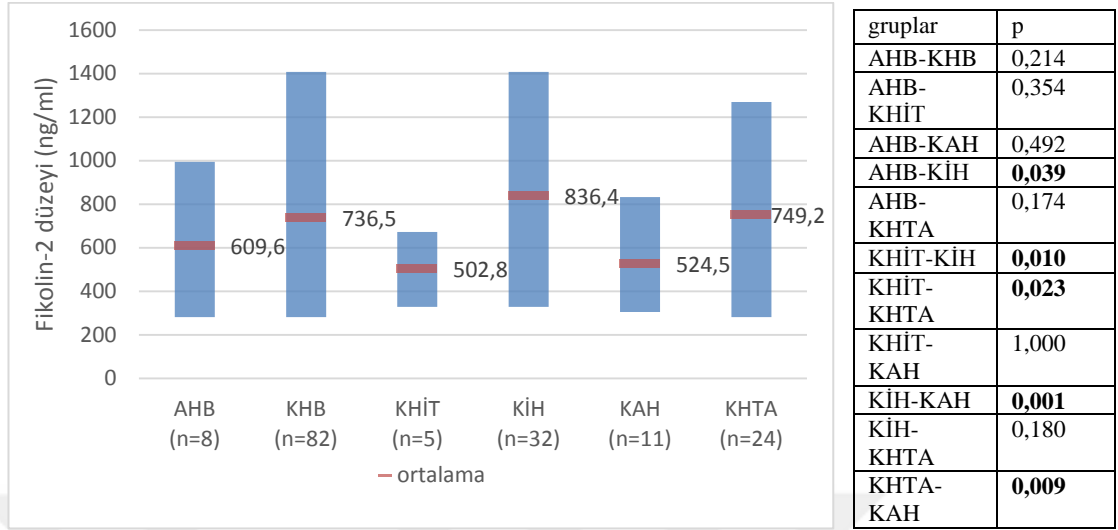
Mann Whitney U analizi

Akut hepatit B ve kronik hepatit B hastalarının kendi grupları içinde ortalama HBV DNA, fikolin-2, AST/ALT ve AFP değerlerinin karşılaştırıldığı veriler tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Hasta gruplarının ortalama HBV DNA, Fikolin-2, AST/ALT ve AFP değerleri

| | Akut hepatit B(Ort.±SS) | Kr.hepatit toplam(Ort.±SS) | Kr.hepatit immuntoleran(Ort.±SS) | Kr.hepatit inaktif taşıyıcı(Ort.±SS) | Kr.aktif hepatit(Ort.±SS) | Kr.hepatit tedavi alan(Ort.±SS) |
|-----------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| AST | 873,8±564,8 | 26,1 ± 21,8 | 21,4 ± 5,4 | 20,5± 5,6 | 58,5± 43,2 | 19,7± 3,4 |
| ALT | 1482,6±886,4 | 37,6 ± 52,8 | 24,4 ± 9,9 | 22,8± 10,4 | 119,4 ± 102,7 | 22,6± 8,2 |
| HBV DNA | 4.371.680,7 ± 7.103.307,5 | 12.257.426,4 ± 43.436.923,6 | 103.466.200,0± 91.134.755,9 | 1.906,3± 3.183,5 | 33.194.763,6± 67.755.995,9 | - |
| AFP | 9,6± 14,25 | 2,8 ± 2,8 | 3,96 ± 3,077 | 2,49 ± 2,1358 | 4,3± 5,2 | 2,2± 1,6 |
| Fikolin-2 | 609,6± 221,6 | 736,5 ± 266,6 | 502,8± 134,5 | 836,4± 270,2 | 524,5 ± 181,2 | 749,2± 237,1 |

Bu verilere göre en yüksek fikolin-2 düzeyinin kronik hepatit B inaktif taşıyıcı grupta, en düşük ise kronik hepatit B immuntoleran grupta saptandığı görüldü. Kronik hepatit B hastalarında ortalama serum fikolin-2 düzeyinin, akut hepatit B hastalarından daha yüksek olduğu görüldü fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,214). Grafik 4 üzerinde tüm değerler gösterilmiştir.



Kısaltmalar; AHB: Akut hepatit B, KHB: Kronik hepatit B, KHİT: Kronik hepatit immuntoleran, KAH: Kronik aktif hepatit, KİH: kronik hepatit inaktif taşıyıcı, KHTA: Kronik hepatit tedavi alan

Grafik 4. Hasta gruplarının ortalama fikolin-2 düzeyi

Akut hepatit B ile kronik hepatit B immuntoleran ve aktif hepatit hastalarının ortalama fikolin-2 düzeyleri karşılaştırıldığında, akut hepatit B hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulundu (sırayla; $p=0,354$ ve $p=0,492$). Yine akut hepatit B hastaları ile kronik hepatit B inaktif taşıyıcı ve tedavi almakta olan hasta grupları karşılaştırıldığında ise, fikolin-2 inaktif taşıyıcı grupta istatistiksel olarak anlamlı **yüksek** bulunurken ($p=0,039$), tedavi alan hasta grubunda da akut hepatit B hastalarına göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,174$).

Kronik hepatit B hastalarının kendi grupları içinde fikolin-2 düzeylerinin karşılaştırılması yapıldı. Buna göre immuntoleranlarda, inaktif taşıyıcı ve tedavi alan hastalara göre fikolin-2 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı **düşük** bulundu (sırasıyla $p=0,010$ ve $p=0,023$). İmmuntoleran grup ile kronik aktif hepatit grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). İnaktif taşıyıcı grupta, kronik aktif hepatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı **yüksek** bulunurken ($p=0,001$),

tedavi alan hasta grubuna göre de daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,180$). Son olarak tedavi alan hasta grubu ile kronik aktif hepatit grubu karşılaştırıldığında ise, tedavi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı **yüksek** bulundu ($p=0,009$)

Grupların tamamında ortalama laboratuvar verilerinin fikolin-2 ile olan korelasyonları da araştırıldı. Buna göre; fikolin-2 ile lökosit, lenfosit düzeyi arasında pozitif yönde ve fikolin-2 ile ALT, aPTT arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Birbiriyle İlişkili Laboratuvar Verileri ve Korelasyon Katsayıları

| Karşılaştırılan Laboratuvar Verileri | r | p |
|--------------------------------------|--------|-------|
| Fikolin-2 – Lökosit sayısı | 0,259 | 0,020 |
| Fikolin-2 – Lenfosit sayısı | 0,293 | 0,008 |
| Fikolin-2 –ALT | -0,263 | 0,018 |
| Fikolin-2 – aPTT | -0,264 | 0,018 |

Pearson korelasyon analizi

Grupların kendi içindeki ortalama laboratuvar verileri ile fikolin-2 korelasyonlarına bakıldığında; akut hepatit B ve immuntoleran hastalarda fikolin-2 ALT düzeyleri arasında güçlü negatif yönde korelasyon görüldü. Grupların kendi içlerinde diğer ortalama laboratuvar verileri ile fikolin-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta Grupların Birbiriyle İlişkili Laboratuvar Verileri ve Korelasyon Katsayıları

| Karşılaştırılan Laboratuvar Verileri | r | p |
|---|--------|-------|
| Akut hepatit B Fikolin-2 –ALT | -0,905 | 0,002 |
| Kronik hepatit immuntoleran Fikolin-2 – ALT | -0,900 | 0,037 |

Spearman's rho analizi

6.TARTIŞMA

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oluşturduğu tablolar ve sonuçlar bakımından önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (1,2,3). HBV ile infekte hastaların evrelendirilmesi ve hepatik aktivasyon takibinin yapılması; tedavi gereksinimin belirlenmesi ve prognoz açısından çok önemlidir. HBV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı HBV antijenleri ve konak tarafından üretilen antikorların serolojik tespiti ve moleküler tetkiklerle sağlanır (182). Viral replikasyonun belirlenmesinde kullanılan HBV DNA, özellikle serolojik göstergelerin yetersiz kaldığı durumlarda HBV enfeksiyonunun saptanmasında, tedavi ve prognozun değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (183,184). Transaminaz (AST/ALT) düzeyleri nekroinflamatuvar aktivitenin en önemli göstergelerindedir. Hepatositlerde fibrozisin saptanması amacıyla da altın standart yöntem olarak halen karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır (185). HBV enfeksiyonunda kronikleşmeye giden süreçte ne gibi faktörlerin etkili olduğu ve enfeksiyonun hangi bireyde serokonversiyonla ya da aktivasyon ile sonuçlanacağı ise henüz tam olarak açıklanamamıştır. Fakat yapılan çalışmalarda HBV enfeksiyonlarında karaciğerdeki enflamasyon ve hasara immün mekanizmaların yol açtığı gösterilmiştir (55,56,186). Virüse karşı gelişen immün yanıt ile ya virüs inaktive edilip uzaklaştırılır ya da immün sistem yetersiz kalır ve sürekli inflamasyon ile kronik hepatit, siroz ve HSK gibi karaciğer hastalıkları ile sonuçlanır (56,57). HBV enfeksiyonunda karaciğer hücre harabiyeti, viral klirensin oluşması, hastalığın kronikleşmesi ve aktivasyonu gibi konularda immunolojik temelli çalışmalar devam etmektedir.

Hepatik inflamasyonu göstermede ve HBV enfeksiyonunun fazlarını birbirinden ayırt etmede serolojik markerlar, ALT ve HBV DNA düzeyleri bazen yetersiz kalmaktadır. Karaciğer biyopsisi ise pratik olmayan, komplikasyonlara sebep olabilen invaziv bir testtir (187,188,189). Bu yüzden tüm dünyada ciddi sağlık problemi olmaya devam eden ve bugün hala kürden bahsedemediğimiz HBV enfeksiyonunun fazlarını daha iyi değerlendirebilmemize olanak sağlayan, hepatik inflamasyonu göstermede ve hastalığın takibinde, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek

yeni biyokimyasal markerların kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi için yapılacak olan çalışmalar çok değerlidir.

Kompleman sistemi immün sistemin önemli bir komponentidir (142,143). Kompleman sisteminin bilinen 3 yolağından biri olan lektin yolağının aktivasyonu sonucu; mikroorganizmaların opsonizasyon ve fagositozu, lizisi ve bu olaylar sonucu inflamasyon gelişimi şeklinde etkiler ortaya çıkar (190). Bu yolakta mannoz bağlayan lektin (MBL) ve fikolinler görev alır. MBL' nin akut faz reaktanı olduğu ve inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğine dair geniş çapta çalışmalar mevcuttur (191,192,193). Hepatit B ve MBL ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda Yuen ve ark. , KHB hastalarında MBL mutasyonunun semptomatik siroz ve spontan bakteriyel peritonit gelişme riskini arttırdığını bulmuşlardır (194). Thio ve ark. da yaptıkları çalışmada yüksek MBL düzeylerinin HBV enfeksiyonun klirensinde, düşük MBL düzeylerinin ise HBV enfeksiyonun sebat etmesinde etkili olduğunu bulmuşlardır (195). Cheong ve ark. düşük MBL serum düzeylerine neden olan MBL2 genotipleriyle, KHB hastalarında siroz ve HSK gelişimi arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir (196). Tüm bu çalışmaların yanısıra MBL ile benzer moleküler yapıya sahip fikolinlerin fonksiyonları hakkında günümüzde çok az şey bilinmektedir. Bilinen 3 tip insan fikolini bulunmakta olup, bunlardan fikolin-2 primer olarak karaciğerde üretilir ve kan dolaşımına salgılanır (165,197,198). Disfonksiyonu ya da anormal salınımları bakteriyel, viral, fungal ve paraziter birçok enfeksiyonun gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (165). Fikolinlerin, *Salmonella typhimurium* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif ve streptokok, *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitif bakterilere bağlanarak opsonin görevi gördüğü ve fagositozu arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (173,198-200). Luo ve ark. yaptığı çalışmada L-fikolin düzeylerinin pulmoner tüberkülozlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamıştır (179). Faik ve ark. sıtma tanılı hastalarda fikolin-2 serum düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada akut fazda ağır hastalarda, orta şiddetteki hastalara oranla daha yüksek fikolin-2 düzeyleri saptamış ve bunun inflamasyonun şiddetiyle ve apoptozisle korele olduğu sonucuna varmışlardır (201). Mishra ve ark. viseral leşmanyazlı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum fikolin-2 düzeylerini daha yüksek bulmuşlar ve yine inflamasyonun göstergesi olarak yorumlamışlardır (202). Hansen ve ark. nekrotizan

yumuşak doku enfeksiyonlarında komplamanın lektin yolundaki proteinlerin rolünü inceledikleri çalışmada, düşük serum fikolin-2 düzeyleri ile mortalite ve hastalığın şiddeti arasında ilişki saptamışlardır (203).

Literatürde fikolin-2'nin çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ile ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışma mevcut iken, hepatit hastalarında hepatik inflamasyon ile fikolin-2 ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Hepatik inflamasyonun minimum düzeyde olduğu KHB immuntoleran hastalarda ise serum fikolin-2 düzeylerinin ölçümü ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yüzden son yıllarda hepatik inflamasyon göstergesi olarak serum fikolin-2 düzeyinin ölçümü, araştırma aşamasında olan yeni yöntemlerden biridir. Bu amaçla yapılan sınırlı sayıda çalışmada serum fikolin-2 düzeylerinin karaciğer hastalıklarında değiştiği bildirilmektedir. Chen ve ark. serum fikolin-2 düzeylerini kronik aktif HBV enfeksiyonu olan hastalarda sağlıklı bireyler ve kronik taşıyıcılara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (8). Ayrıca bu çalışmada araştırmacılar serum fikolin-2 düzeylerindeki azalma ile ALT ve HBV DNA düzeylerinde düşüş ve HBeAg serokonversiyonu arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Bu ve benzer çalışmalarda serum fikolin-2 düzeylerinin KHB prognozunda önemli rolü olduğu iddia edilmiş, akut hepatit B hastaları ve tedavinin erken fazındaki KHB hastalarında daha yüksek fikolin-2 değerlerine sahip olduğu bulunmuştur (8). Hepatosellüler kanserli (HSK) ve sirotik hastalarda ise çeşitli yayınlarda daha düşük düzeyde fikolin-2 değerleri saptanmıştır (8, 12). Fikolin-2 ve kanser hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı, Ding Q ve ark. tarafından yapılan ilginç bir çalışmada serum fikolin-2 konsantrasyonları kanser hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olarak saptanmıştır. Araştırmacılar fikolin-2'nin makrofaj ve CD8+ T hücrelerini uyarak anti-tümör etki gösterdiğini ve bu bulgudan ileride kanser tedavisinde yeni bir strateji olarak yararlanılabileceğini iddia etmişlerdir (204). Fikolin-2 ile HCV ilişkisinin araştırıldığı Zhao ve ark. yapmış olduğu çalışmada fikolin-2'nin viral glikoproteinlere bağlanarak HCV enfeksiyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (180). Literatürdeki çalışmalar; fikolin-2'nin HBV enfeksiyonundaki rolü henüz tam açık olmasa da hepatik inflamasyon ve immün aktiviteyi yansıtabileceğini desteklemektedir. Tüm bu veriler doğrultusunda, çalışmamızda hem akut hepatit B hastalarında hem de KHB fazlarında serum fikolin-2 düzeylerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi, ALT, HBV DNA, AFP gibi

laboratuvar verileri ile korelasyonunun araştırılması ve pratikte hepatik inflamasyon ile hepatik aktivasyonun göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda akut hepatit B hastalarında ortalama serum fikolin-2 düzeyi, kronik aktif hepatit B hastalarından daha yüksek bulundu, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hoang ve ark. da bizim çalışmamıza benzer şekilde akut hepatit B hastalarında kronik aktif hepatit B hastalarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek fikolin-2 düzeyi saptamışlardır (12). Bunun akut hepatit B döneminde erken inflamasyon göstergesi olduğu ve virüsün vücuttan klirensinde önemli olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda akut hepatit B hastaları ile kronik hepatit B tüm gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Hoang ve ark. ise çalışmalarında AHB hastalarında anlamlı yüksek bulmuşlardır (12). Bu sonucun AHB hasta sayımızın az olmasından (n=8), gruplar arası hasta dağılımının yakın sayıda olmamasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda kronik hepatit B inaktif taşıyıcılarda, akut hepatit B hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek fikolin-2 düzeyleri saptanmıştır. Bu sonucun da yine gruplar arası hasta dağılımının yakın sayıda olmamasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Hoang ve ark. çalışmasında AHB hastalarında serum fikolin-2 düzeyi, kronik inaktif taşıyıcılara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup; hasta dağılımının birbirine yakın olduğu görülmüştür (12). Çalışmamızda kronik inaktif taşıyıcı hastalar ile kronik aktif hepatit hastaları karşılaştırıldığında; inaktif taşıyıcılarda serum fikolin-2 seviyesi anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Chen ve ark. yaptığı çalışmada ise kronik aktif hepatit hastalarında serum fikolin-2 düzeyini, kronik inaktif taşıyıcılar ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlar ve fikolin-2'nin akut faz proteini olarak tanımlanabileceği sonucuna varmışlardır (8). Hoang ve ark. ise bizim çalışmamıza benzer şekilde kronik inaktif taşıyıcı grubunda, kronik aktif hepatit grubuna göre daha yüksek fikolin-2 düzeyi saptamışlardır (12).

Çalışmamızda tedavi alan hasta grubu ile kronik aktif hepatit grubu karşılaştırıldığında, tedavi alan hastalarda fikolin-2 düzeyi anlamlı yüksek bulundu.

Literatürde bununla ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bu sonucu tedavi almakta olan hasta grubunda hepatik inflamasyonun daha fazla oluşuna bağladık.

Çalışmamızda immuntoleran hasta grubunda diğer tüm gruplara göre en düşük serum fikolin-2 düzeyi saptanmış olup aradaki fark inaktif taşıyıcı ve tedavi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde bununla ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamış olmasına rağmen bu sonucun immuntolerasyon döneminde karaciğerde inflamasyonun minimal düzeyde olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Hastalarımızın demografik verileri ile fikolin-2 düzeyi karşılaştırılması yapıldığında; yaş ile fikolin-2 düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. Kadın hastalarda erkeklerden daha yüksek fikolin-2 düzeyi saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kadınlarda infeksiyon durumunda erkeklere göre daha güçlü humoral ve hücrel immun yanıt gelişmesi nedeniyle olabileceği düşünüldü (205,206,207). Aile öyküsü ve bulaş yolu ile de fikolin-2 arasında bir ilişki tespit edilmedi. Trolborg ve ark. sağlıklı 300 kan bağışçısı üzerinde yaptıkları çalışmada; fikolin-2, fikolin-3, MASP-2 ve MASP-3 düzeylerini kadınlarda erkeklerden daha düşük bulurken, fikolin-1 ve MASP-1 düzeylerini kadınlarda daha yüksek bulmuşlardır (208). Yine aynı çalışmada yaş ile fikolin-2 düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır (208).

Çalışmamızda hastaların ultrasonografi bulguları ile fikolin düzeyleri karşılaştırıldığında hepatosteatozu ve hepatomegalisi olan hastalarda, olmayanlara göre serum fikolin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde yüksek ve karaciğerde kabalaşma olan hastalarda ise olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde düşük bulunmuştur. Karaciğerde kabalaşma olan hastalardaki serum fikolin-2 düzeylerinin daha düşük olmasının karaciğer hücrelerindeki hasara bağlı olarak fikolin-2 sentezinin azalmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Literatüre bakıldığında hepatit B hastalarının ultrasonografi bulguları ile serum fikolin-2 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı. Hoang ve ark. siroz hastalarında serum fikolin-2 düzeylerini; sağlıklı kontrol grubu, AHB ve KHB hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük saptamışlar ve bunun fikolin-2'nin üretiminin KC hasarına bağlı olarak azalması nedeniyle olabileceği sonucuna

varmışlardır (12). Bir başka çalışmada Glargaad ve ark. sirotik Child-pugh C olanlarda, B olanlara göre daha düşük düzeyde fikolin-2 düzeyi saptamışlar ve bunun karaciğer hasarının düzeyi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (209).

Hepatositlerdeki inflamasyonun en iyi göstergelerinden biri olan serum ALT ve fikolin-2 düzeyleri arasındaki korelasyonla ilgili olarak Chen ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada; ALT düzeyi yüksek olan KHB hastalarında, inaktif taşıyıcı ve sağlıklı kontrol grubuna göre fikolin-2 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda ise tam tersi ALT ve fikolin-2 düzeyleri arasında zayıf derecede negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0,263$ $p = 0,018$). Hasta grupları kendi içinde incelendiğinde ise AHB ve kronik hepatit immuntoleran hastalarda güçlü derece negatif korelasyon saptanmıştır. (sırayla; $r = -0,905$ $p = 0,002$ ve $r = -0,900$ $p = 0,037$).. Ayrıca çalışmamızda tüm hastalar ve gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; AST, HBV DNA ve AFP düzeyleri ile fikolin-2 düzeyleri arasında herhangi bir pozitif/negatif korelasyon bulunmamıştır. Hoang ve ark. yapmış olduğu çalışmada sadece AHB hastalarında fikolin-2 ile HBV DNA düzeyleri arasında zayıf derece negatif korelasyon tespit etmişlerdir (12). Hu ve ark. kronik hepatit C hastalarında yapmış olduğu çalışmada; ALT seviyesi yüksek olanlarda, ALT seviyesi normal olanlara göre fikolin-2 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ALT seviyesi yüksek olanlarda fikolin-2 konsantrasyonu ile HCV RNA düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu verilerle hepatik inflamasyon ve fibrozis için risk faktörü olan yüksek ALT düzeylerinin, KHC hastalarında yüksek fikolin-2 ile ilişkili olabileceği ve artmış fikolin-2 konsantrasyonunun hepatik inflamasyonunun şiddetini gösterdiği sonucuna varmışlardır (181). Bizim çalışmamızda böyle bir ilişki tespit edilmemiş olması nedeniyle bu konuda daha geniş çaplı çalışmalar yapılmasına gerek olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hastaların laboratuvar verileri ve fikolin-2 düzeyleri ile yapılan korelasyon incelemesinde fikolin-2 ile lökosit ve lenfosit düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırayla $r = 0,259$ $p = 0,020$ ve $r = 0,293$ $p = 0,080$). HBV enfeksiyonunda sitotoksik T lenfositlerin oluşturduğu cevap ön planda olup ve STL aracılığıyla hepatik inflamasyon gerçekleşmektedir (210). Bu korelasyon fikolin-2'nin inflamasyon göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda ALT/AST, HBV DNA ve AFP ile fikolin-2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak fikolin-2; immuntoleran dönemden immunklirens döneme geçiş kararı ve takibinin yapılması açısından faydalı olabilir. Yine akut hepatit B hastalarında yüksek fikolin-2 düzeyleri, erken inflamasyon ve hepatik klirens belirteci olarak yararlı olabilir. Ayrıca serum fikolin-2 düzeyi hepatik inflamasyonu ve aktivasyonu göstermede yetersiz bir belirteçtir. Çalışmamız ülkemizde hepatit B enfeksiyonunda hastalık aktivasyonu ile fikolin-2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olup, çalışmamızın kısıtlılıkları kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının görece az olmasıdır. Fikolin-2 ile ilgili, kontrol grubunun da dahil edildiği, geniş çaplı, multidisipliner çok merkezli çalışmaların yapılması daha fazla veriye ulaşılmasını sağlayacaktır.

7. SONUÇ

1. Serum fikolin-2 düzeyi ile yaş, cinsiyet, aile öyküsü, bulaş yolu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
2. Serum fikolin-2 düzeyi, akut hepatit B hastalarında kronik aktif hepatit B hastalarından istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulundu. Fikolin-2'nin erken inflamasyon ve hepatik klirens belirteci olarak yararlı olabileceği düşünüldü.
3. Akut hepatit B hastaları ile kronik hepatit B tüm grupların serum fikolin-2 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.
4. Kronik hepatit B inaktif taşıyıcılarda, akut hepatit B ve kronik aktif hepatit B hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek fikolin-2 düzeyleri saptandı ($p=0,039$ ve $p=0,001$). Bu sonucun AHB hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.
5. Tedavi alan hasta grubu ile kronik aktif hepatit grubu karşılaştırıldığında, tedavi alan hastalarda serum fikolin-2 düzeyi anlamlı yüksek bulundu ($p=0,009$). Tedavi almakta olan hasta grubunda hepatik inflamasyon daha fazla olduğu için bu hastalarda daha yüksek olduğu düşünüldü.
6. İmmuntoleran hasta grubunda diğer tüm gruplara göre en düşük serum fikolin-2 düzeyi saptandı ve aradaki fark inaktif taşıyıcı ve tedavi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İmmuntolerasyon döneminde karaciğerde inflamasyonun minimal düzeyde olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Fikolin-2 düzeylerinin ölçümü; immuntoleran dönemden immunklirens döneme geçiş kararı ve takibinin yapılması açısından faydalı olabilir.
7. Ultrasonografi bulguları ile fikolin düzeyleri karşılaştırıldığında hepatosteatozu ve hepatomegalisi olan hastalarda, olmayanlara göre serum fikolin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde yüksek ve karaciğerde kabalaşma olan hastalarda ise olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde düşük bulundu. Karaciğerde kabalaşma olan hastalardaki serum fikolin-2 düzeylerinin daha

düşük olmasının karaciğer hücrelerindeki hasara bağlı olarak fikolin-2 sentezinin azalmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

8. ALT ve fikolin-2 düzeyleri tüm hastalar için değerlendirildiğinde zayıf derecede negatif korelasyon tespit edildi ($r = -0,263$ $p=0,018$). Hasta grupları kendi içinde incelendiğinde ise AHB ve kronik hepatit immuntoleran hastalarda güçlü derecede negatif korelasyon saptandı. (sırayla; $r=-0,905$ $p=0,002$ ve $r=-0,900$ $p=0,037$).

9. Tüm hastalar ve gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; AST, HBV DNA ve AFP düzeyleri ile fikolin-2 düzeyleri arasında herhangi bir pozitif/negatif korelasyon bulunmadı.

10. Serum fikolin-2 düzeyleri ile lökosit, lenfosit düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. HBV enfeksiyonu patogenezinde sitotoksik T lenfositlerin oluşturduğu yanıt ön planda olduğu için fikolin-2'nin bu immun yanıt ile ilişkili olabileceğini ve inflamasyon göstergesi olabileceği düşünüldü.

11. Bu çalışma ülkemizde hepatit B hastalarında hastalık aktivasyonu ile fikolin-2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmış olan ilk çalışma olup, çalışmamızın kısıtlılıkları kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının görece az olmasıdır. Fikolin-2 ile ilgili, kontrol grubunun da dahil edildiği, geniş çaplı, multidisipliner çok merkezli çalışmaların yapılması daha fazla veriye ulaşılmasını sağlayacaktır.

8.ÖZET

AKUT HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA SERUM FİKOLİN-2 DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

GİRİŞ VE AMAÇ: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli mortalite ve morbiditeye neden olan önde gelen sağlık sorunlarından biridir. HBV enfeksiyonlarında karaciğerdeki inflamasyon ve hasara immün mekanizmaların yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada akut hepatit B ve kronik hepatit B hastalarında hastalık aktivitesi ile serum fikolin-2 düzeyinin karşılaştırılması ve klinik pratikte hastalık aktivasyonunu göstermede kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Çalışmaya akut ve kronik hepatit B tanısı ile takip edilen toplam 80 hasta dahil edildi. Hastalar akut hepatit B, kronik hepatit B; HBeAg (+) kronik enfeksiyon, HBeAg (+) kronik hepatit, HBeAg (-) kronik enfeksiyon, HBeAg (-) kronik hepatit kriterlerini karşılayan ve tedavi altında HBV DNA düzeyleri negatif olarak izlenen hastalar olmak üzere 5 alt gruba ayrılarak incelendi. Olguların; cinsiyet, yaş, aile öyküsü, olası hepatit B bulaş yolu gibi demografik verileri sorgulandı. Tüm hastalardan hemogram, biyokimyasal testler, koagülasyon testleri, hepatit serolojisi, HBV DNA düzeyi, AFP, otoantikörler, tiroid fonksiyon testleri ve batın ultrasonografisi görüldü. Çalışma amacıyla hastalardan 5 ml kan alınarak serumu ayrıldıktan sonra fikolin-2 çalışılmak üzere -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Serum fikolin-2 düzeyi ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Hasta gruplarının serum fikolin-2 düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılarak, fikolin-2 düzeyleri ile ALT/AST, HBV DNA ve AFP düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi.

BULGULAR: Hastaların 8 (%10)'i akut hepatit B, 72 (%90)'si kronik hepatit B idi. Kronik hepatit B hastaları da tüm hastalar içinde değerlendirildiğinde 5 (%6.25)'i HBeAg (+) kronik enfeksiyon (immüntoleran), 32 (%40)'si HBeAg (-) kronik enfeksiyon (inaktif taşıyıcı), 11 (%13.75)'i tedavi başlanması planlanan aktif hepatit ve 24 (%30)'ü tedavi alan hastalardı. Serum fikolin-2 düzeyleri ile ALT arasında

negatif korelasyon saptandı. HBV DNA ve AFP düzeyleri ile serum fikolin-2 düzeyleri arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Serum fikolin-2 düzeyleri ile lökosit, lenfosit düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. İmmuntoleran hastalarda fikolin-2 düzeyleri diğer tüm gruplara göre daha düşük tespit edildi.

TARTIŞMA: Bugüne kadar yapılmış yapılmış olan çalışmalarda fikolin-2'nin hepatik aktivasyon ve inflamasyonu gösterdiği, hastalığın prognozunda önemli olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; akut hepatit B hastalarında yüksek fikolin-2 düzeylerinin erken inflamasyon ve hepatik klirens belirteci olarak yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca fikolin-2 immuntoleran dönemden immun klirens döneme geçiş kararı ve takibinin yapılması açısından faydalı olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER: Serum fikolin-2 düzeyi ile ALT, AST, AFP ve HBV DNA arasında pozitif korelasyon yoktur. İmmuntoleran hastalarda hepatik inflamasyon minimal düzeyde olup bununla uyumlu olarak serum fikolin-2 düzeyleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma ülkemizde hepatit B hastalarında hastalık aktivasyonu ile fikolin-2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmış olan ilk çalışma olup, çalışmamızda kontrol grubunun olmaması ve hasta sayımızın az olması nedeniyle farklı bölgelerde ve daha çok sayıda hasta grubu ile daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: fikolin-2, hepatit B, aktivasyon, inflamasyon

9.SUMMARY

INVESTIGATION OF SERUM FICOLINE-2 LEVELS IN ACUTE HEPATITIS B AND CHRONIC HEPATITIS B WITH THE DISEASE ACTIVITY

INTRODUCTION AND AIM: Hepatitis B virus (HBV) infection is a worldwide health problem that causes significant mortality and morbidity, also in our country. It has been shown that HBV infections lead to liver inflammation and impaired immunological mechanisms. In this study, it was aimed to investigate the use of serum ficolin-2 level in patients with acute hepatitis B and chronic hepatitis B in relation to disease activity and to demonstrate disease activation in clinical practice.

METHODS: Totally, 80 acute and chronic hepatitis B patients were included in the study. Five sub groups were determined as: acute hepatitis B, chronic HBeAg (+) infection, chronic HBeAg (+) hepatitis, chronic HBeAg (-) infection, chronic HBeAg (-) hepatitis and HBV DNA (-) patients that were under antiviral treatment. Demographic features such as sex, age, family history, possible hepatitis B transmission route were questioned. Hemogram, biochemical tests, coagulation tests, hepatitis serology, HBV DNA levels, AFP, autoantibodies, thyroid function tests and ultrasonography were seen in all patients. After 5 ml of blood sample was taken from the patients for the study, the serum samples were extracted and stored at -80 °C until the day of testing for serum ficolin-2 level. Serum ficolin-2 levels were assessed by ELISA. The serum ficolin-2 levels of the patient groups were statistically compared and the correlation between ficolin-2 levels and ALT / AST, HBV DNA and AFP levels was examined.

RESULTS: Of 80 patients, 8 (10%) of the patients were acute hepatitis B, 72 (90%) were chronic hepatitis B. Five (6.25%) HBeAg (+) chronic infection (immune tolerant), 32 (40%) HBeAg (-) chronic infection (inactive carrier), 11 (13.75%) active hepatitis planned to start treatment and 24 (30%) under anti-viral treatment patients were evaluated as chronic hepatitis B in all patients. There was a negative correlation between serum ficolin-2 levels and ALT. There was no correlation between HBV DNA and AFP levels and serum ficolin-2 levels. There was a positive

correlation between serum ficolin-2 levels and leucocyte and lymphocyte levels. Ficolin-2 levels were lower in immune tolerant patients than in all other groups.

DISCUSSION: Previous studies have shown that ficolin-2 exhibits hepatic activation and inflammation and is important in the prognosis of the disease. According to the results of our study; it is thought that high phycolin-2 levels in patients with acute hepatitis B may be useful as indicators of early inflammation and hepatic clearance. It can also be helpful in making follow-up transition from immune tolerant to immune clearance phase.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS: There is no positive correlation between serum ficolin-2 levels and ALT, AST, AFP and HBV DNA. In immune tolerant patients, hepatic inflammation is minimal and concomitantly, serum ficolin-2 levels are lower when compared to other groups. This study was the first study to investigate the relationship between disease activation and ficolin-2 levels in hepatitis B patients in our country. The major limitations of the study were absence of a control group and low number of patients. We believe more comprehensive studies with more number of patients and control groups would be beneficial.

KEY WORDS: ficolin-2, hepatitis B, disease activation, hepatic inflammation

10.KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virüs infection. *J Hepatol* 2017; 67:370–398.
2. Datta S, Chatterjee S, Veer V, Chakravarty R. Molecular biology of the hepatitis B virus for clinicians. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2(4):353–365.
3. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, 2015:1-134.
4. Yamazhan T. HBV enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2015:17-21.
5. Akhan S, Aymoğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T et al. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. *Klinik Dergisi* 2014; 27(Özel Sayı 1):2-18.
6. Saltoğlu N. Kronik Hepatit B Tedavisinde Güncel Kılavuzların Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2013; 6(1):7-14.
7. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012; 4(2):54-58.
8. Chen T, Hu Y, Ding Q, Yu J, Wang F, Luo F, Zhang XL. Serum ficolin-2 concentrations are significantly changed in patients with hepatitis B virus infection and liver disease. *Virologica Sinica* 2015; 30(4):249-260.

9. Endo Y, Sato Y, Matsushita M, Fujita T. Cloning and characterization of the human lectin P35 gene and its related gene. *Genomics* 1996; 36:515–521.
10. Sugimoto R, Yae Y, Akaiwa M, Kitajima S, Shibata Y, Sato H et al. Cloning and characterization of the Hakata antigen, a member of the ficolin/opsonin p35 lectin family. *J Biol Chem* 1998; 273:20721–20727.
11. Liu Y, Endo Y, Iwaki D, Nakata M, Matsushita M, Wada I et al. Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway. *J Immunol* 2005; 175(5):3150–3156.
12. Hoang TV, Toan NL, Song le H, Ouf EA, Bock CT, Kreamsner PG et al. Ficolin-2 levels and FCN2 haplotypes influence hepatitis B infection outcome in Vietnamese patients. *PLoS One* 2011; 6(11):1-10.
13. Değertekin H, Oğuz AK. Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir. *Güncel Gastroenteroloji* 2010; 14(2):54-58.
14. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B virus and Hepatitis Delta Virus. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Ed: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ 2014:1815-1839.
15. Burns GS, Thompson AJ. Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(12):1-14.
16. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28:112-125.
17. Mahoney FJ. Update on Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12(2):351-366.

18. Thomas E, Yoneda M, Schiff ER. Viral Hepatitis: Past and Future of HBV and HDV. Cold Spring Harb Prespect Med 2015; 5:1-11.
19. Dandri M, Petersen J. HBV virology. Hepatology A Clinical Textbook. 8th ed. Ed: . In Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Germany Flying Publisher, 2017:85-106.
20. Tütüncü E. Hepatit B Virüsünün Moleküler Virolojisi. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2015: 3-16.
21. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Bio Rev 2000; 64:51-68.
22. Jung ML, Sang HA. Quantification of HBsAg: Basic virology for clinical practice. World J Gastroenterol 2011; 17(3):283-289.
23. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol 2007; 13(1):48-64.
24. Ergül AA. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. Güncel Gastroenteroloji 2003; 7(1):91-96.
25. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyoloji Yayınların Metaanalizi. Viral Hepatit. Ed: Tabak F, Tosun S. İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi, 2013:27-70.
26. Arıkan A, Şanlıdağ T. Hepatit B Virüsünün Moleküler Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2016; 29(2):56-60.

27. Sayan M, Dogan C. Genotype/subgenotype distribution of hepatitis B virus among hemodialysis patients with chronic hepatitis B. *Annals of Hepatology* 2012; 11(6):849-854.
28. Özdemir FT, Duman D, Ertem D, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16(4):183-187.
29. Schulze A, Mills K, Weiss TS, Urban S. Hepatocyte polarization is essential for the productive entry of the hepatitis B virus. *Hepatology* 2012; 55:373-383.
30. Urban S. New insights into hepatitis B and hepatitis delta virus entry. *Future Virol* 2008; 3:253-264.
31. Schadler S, Hildt E. HBV life cycle: Entry and morphogenesis. *Viruse* 2009; 1:185-209.
32. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2010; 52:282-284.
33. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1118-1129.
34. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4(3):74-80.
35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies 2010:1-51.

36. Ertuğrul Ö, Ertuğrul B, Soner Ü, Çağlar F. Akut Viral Hepatit Enfeksiyonlarının Yaş ve Biyokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 7(1):25-27.
37. Tosun S. Viral Hepatitlerin Ülkemizdeki Değişen Epidemiyolojisi. Ankem Derg 2013; 27(2):128-134.
38. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2017:1-90.
39. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Viral Hepatit. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007:108-117.
40. Yamazhan T. HBV Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2015:22-27.
41. Urbanus AT, vanHoudt R, van de Laar TJ, Coutinho RA. Viral hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. Euro Surveill 2009; 14(47):1-5.
42. Mohr R, Boesecke C, Wasmuth JC. Hepatitis B. Hepatology A Clinical Textbook. 8th ed. Ed: In Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Germany Flying Publisher, 2017:39-53.
43. Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and metaanalysis. Hepatology 2016; 63:319-33.

44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assessing completeness of perinatal hepatitis B virus infection reporting through comparison of immunization program and surveillance data United States. *MMWR* 2011; 60:410-3.
45. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1049-1052.
46. Kutlu R, Demirbaş R. Sağlık Taraması İçin Başvuran Hastane Personelinde Serum HbsAg ve AntiHbs Düzeyleri İle Hepatit B Aşılama Durumu. *TJFMPC* 2016; 10(3): 136-141.
47. Hui AY, Hung LCT, Tse PCH, Leung WK, Chan PKS, Chan HLY. Transmission of hepatitis B by Hepatitis Research and Treatment human bite-confirmation by detection of virus saliva and full genome sequencing. *Journal of Clinical Virology* 2005; 33:254-256.
48. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. The role of body fluids in the horizontal transmission of hepatitis B virus via household/close contact. *European Medical Journal* 2016; 1(1):68-75.
49. Yılmaz H, Leblebicioğlu H. Hepatit B epidemiyolojisi ve korunma. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Sayısı* 2010; 3(1):24-38.
50. Demirtürk N, Demirdal T. Inactive hepatitis B surface antigen carriers and intrafamilial transmission: results of a 10 year study. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20:56-60.

51. Chapman LE, Sullivent EE, Grohskopf LA. Recommendations for post exposure intervention stop revent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass casualty events. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:RR-6.
52. US Government Printing Office; US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Updated CDC Recommendations for the Management of Hepatitis B Virus Infected Health Care Providers and Students 2012; 61(RR03):1-12.
53. Niu Y, Chen X, Feng L, et al. Anti-HBc-positive/HBsAg-negative liver donors pose a higher risk of occult HBV infection but do not cause severe histological damage in liver grafts. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38:475-480.
54. Horan JL, Stout JE, Alexander BD. Hepatitis B core antibody-positive donors in cardiac transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2014; 16:859-863.
55. Meuleman P, Libbrecht L, Wieland S et al. Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus. *J Virol* 2006; 80(6):2797-2807.
56. Tütüncü E. Hepatit B Enfeksiyonu İmmünpatogenez. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2015: 28-40.
57. Janssen HL, vanZonneveld M, Şentürk H, Zeuzem S, Akarca US, Çakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b aloner in combination with lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9454):123-129.

58. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and Cell Biology* 2007; 85:16–23.
59. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 1996; 100: 98-109.
60. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32:1117-1124.
61. Tang TJ, Kwekkeboom J, Laman JD, Niesters HG, Zondervan PE, De Man RA et al. The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2003; 10:159-167.
62. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2004; 24:3-10.
63. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000; 273:221-27.
64. Kılıçturgay K. Viral Hepatitte İmmünopatogenez. In: Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2003:316-328.
65. Özacar T. Hepatit B Virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2008:1882-1904.
66. Yamazhan T. HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablolar. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2015: 52-57.
67. Kara İH. Akut viral hepatit B. *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12(1):39-43.

68. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infec* 2002; 4(8):829-835.
69. Kishi T, Ikeda Y, Takashima T, Rikitake S, Miyazono M, Aoki S et al. Acute renal failure associated with acute non-fulminant hepatitis B. *World J Hepatol* 2013; 5:82-85.
70. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları Enfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). *Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
71. Garfein RS, Bower WA, Loney CM et al. Factors associated with fulminant liver failure during an outbreak among injection drug users with acute hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40:865-73.
72. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34(1):1-3.
73. Manka P, Verheyen J, Gerken G, Canbay A. Liver Failure due to Acute Viral Hepatitis (A-E). *Visc Med* 2016; 32(2):80-85.
74. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M et al. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV. *Hepatology* 2009; 49:1090-1097.
75. Tillmann HL, Patel K. Therapy of acute and fulminant hepatitis B. *Intervirology* 2014; 57:181-188.
76. Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S et al. Case control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009; 39:648-656.

77. Du WJ, Liu L, Sun C, Yu JH, Xiao D, Li Q. Prodromal fever indicates a high risk of liver failure in acute hepatitis B. *Int J Infect Dis* 2017; 57:98-103.
78. Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP: Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:714-720.
79. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology* 2009; 49:13-21.
80. Lee WM, Stravitz RT, Larson, AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55:965-967.
81. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376:190-201.
82. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31(2):488-495.
83. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507-539.
84. Ito K, Yotsuyanag H, Yatsushashi H et al. Risk factors for long term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014; 59:89-97.
85. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. *Viral Hepatit*. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, 2007:118-122.
86. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36(6):1408-1415.

87. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008; 48:1451-1459.
88. Kandemir Ö. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Özel Durumlar. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2015: 41-51.
89. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: Inactive carriers. *Virology Journal* 2005; 2:82-87.
90. Brunetto MR, Olivari F, Colombatto P et al. Use of hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:483-490.
91. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *International journal of Medical Sciences* 2005; 2:36-40.
92. Kasapoğlu B, Cansel T. Okült (OCCULT) Hepatit B Enfeksiyonu. *Güncel Gastroenteroloji* 2007; 11(2):51-56.
93. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its implications. *J Viral Hepat* 2002; 9:243-57.
94. Hoofnagle JH, Seef LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. The type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978; 298: 1379-1383.
95. Demir M, Göktürk HS, Serin E. Gizli Hepatit B virüs enfeksiyonu. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2009; 16(1):11-20.

96. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46(1):160-70.
97. Chaudhuri V, Nanu A, Panda SK, Chand P. Evaluation of serologic screening of blood donors in India reveals a lack of correlation between anti-HBc titer and PCR-amplified HBV DNA. *Transfusion* 2003; 43(10): 1442-1448.
98. Altındış M, Uslan İ, Çetinkaya Z, Yüksel Ş, Çiftçi İH, Demirtürk N et al. Hemodiyaliz Hastalarının Gizli Hepatit B Varlığı Yönünden Araştırılması. *Mikrobiyol Bült* 2007; 41(2):227-233.
99. Afyon M, Avcı İY, Ülçay A, Diktaş H. Occult Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *J Clin Anal Med* 2013; 4(5):435-439.
100. Göral V, Özkul H, Atmaca S, Şit D, Çelik M. Kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında occult HBV enfeksiyonu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4(2):106-111.
101. Bal H, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. İzole antiHBc Pozitif Olgularda HBV DNA Varlığının Araştırılması ve Bu Olguların Kan Bankacılığı Açısından. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(2):243-250.
102. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16(2):65-72.
103. Akhan S. Kronik Hepatit B'de Tanı. In *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Köksal İ, Leblebicioğlu H ed. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007:23-34.

104. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral Hepatitlerin Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler. Viral Hepatit. Ed: Tabak F, Tosun S. İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi, 2013:161-180.
105. Petersen J. Hepatitis B:diagnostic tests. In Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (eds). Hepatology A Clinical Textbook. 8th ed. Germany Flying Publisher, 2017:149-159.
106. Hou FQ, Song LW, Yuan Q, Fang LL, Ge SX, Zhang J et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is a new predictor for treatment response in HBeAg positive chronic hepatitis B patients receiving peginterferon. Theranostics 2015; 5(3):218-226.
107. İnan D. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2015:58-63.
108. Demirtürk N, Demirdal T, Çetinkaya Z, Badur S, Fidan H, Önel D, Orhan S. İzole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda "occult hepatit B" Sıklığı. Flora 2007; 12(3):135-140.
109. Grob P, Jilg W, Bornhak H et al. Serological pattern "anti-HBc alone": Report on a workshop. J Med Virol 2000; 62:450-455.
110. Pereira JSF, Goncales NSL, Silva C et al. HBV vaccination of HCV infected patients with occult HBV infection and anti-HBc positive blood donors. Braz J Med Biol Res 2006; 39:525-531.

111. Özdemir D, Yılmaz Z, Şencan İ, Yıldırım M, Küçükbayrak A. İzole Anti-Hbc Pozitifliği Saptanan Hastaların Hepatit B Aşısına Karşı İmmün Yanıtlarının Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 1(10):28-31.
112. Villar LM, Cruz HM, Barboza JR et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol* 2015; 4:323-342.
113. Thursz M, Yee L, Khakoo S. Understanding the host genetics of chronic hepatitis B and C. *Semin Liver Dis* 2011; 31(2):115-127.
114. Büyükkaya R, Oktay M, Büyükkaya A, Öztürk B, Özel MA, Başır FH et al. Kronik viral hepatitli hastalarda ultrasonografi eşliğinde kesici iğne ile yapılan perkütan karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesi. *Abant Medical J* 2014; 3(2):112-115.
115. Flemming JA, Hurlbut DJ, Mussari B, Hookey LC. Liver biopsies for chronic hepatitis C: should nonultrasound guided biopsies be abandoned? *Can J Gastroenterol* 2009; 23:425-430.
116. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1(5):431-435.
117. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
118. Kayadibi H, Sertoğlu E. Karaciğer Fibrozisinin İnvazif Olmayan Dolaylı Biyokimyasal Belirteçleri. *Archives Medical Review Journal*. 2014; 23(3): 427-442.

119. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32:612–621.
120. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta- analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54:650-659.
121. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 95-106.
122. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intrahepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis* 2016; 213(7):1096-1106.
123. Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, Mizokami M, Fung J, Yuen MF. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol* 2007; 45(12):3942-3947.
124. Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2009; 81(1):27-33.

125. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K et al. Hepatitis B core related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(6):1-10.
126. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y et al. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol* 2016; 65(1):48-56.
127. Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol* 2016; 65(4):700-710.
128. Baykam N. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2015:64-86.
129. Sarin SK, Kumar M, Lau GK et al. Asian Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10(1):1-98.
130. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, 2015.
131. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015; 63:1238-1253.

132. Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2016; 54:1306-1311.
133. Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Stefan M. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B. *Indian J Med Microbiol* 2016; 34(2):166-172.
134. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2015:1-23.
135. İnan D. Hepatit B Enfeksiyonunda Korunma: Aşı ve Profilaksi. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Ed: Kandemir Ö, Danalıoğlu A. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2015:100-114.
136. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1991; 40(RR-13):1-25.
137. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005; 54(RR-16):1-32.

138. Centers for Disease Control and Prevention. A Comprehensive Immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. MMWR 2006; 55(RR-16):1-33.
139. Badur S. Viral enfeksiyonlarda inflamatuvar yanıtta güncel görüşler: kompleman sisteminde olup bitenler. ANKEM derg 2011; 25(2):110-112.
140. Düzgün N. İmmün Sistemin Tanıtımı. İç Hastalıkları Romatoloji Medicine 2014, (2):97-122.
141. Kansu E, Canpınar H, Dicle G. Enfeksiyon İmmünitesi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed: Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:54-65.
142. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immun surveillance and homeostasis, Nature Immunol 2010; 11(9):785-97.
143. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. Cell Res 2010; 20(1):34-50.
144. Markiewski MM, Lambris JD. Is complement good or bad for cancer patients? A new perspective on an old dilemma. Trends Immunol 2009; 30(6):286-92.
145. Wagner E, Frank MM. Therapeutic potential of complement modulation. Nat Rev Drug Discov 2010; 9(1):43-56.

146. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nature medicine*. 2006; 12(6):682-687.
147. Hergenç G. Kompleman sisteminin atrosklerozdaki rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:28-37.
148. Endo Y, Matsushita M, Fujitaa T. The role of ficolins in the lectin pathway of innate immunity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2011; 43:705-712.
149. Matsushita M, Thiel S, Jensenius JC, Terai I, Fujita T. Proteolytic activities of two types of mannose binding lectin associated serine protease. *J Immunol* 2000; 165:2637-2642.
150. Rossi V, Cseh S, Bally I, Thielens NM, Jensenius JC, Arlaud GJ. Substrates specificities of recombinant mannan binding lectin associated serine protease-1 and 2. *J Biol Chem* 2001; 276:40880–40887.
151. Takahashi M, Iwaki D, Kanno K, Ishida Y, Xiong J, Matsushita M et al. Mannosebinding lectin (MBL) associated serine protease (MASP)-1 contributes to activation of the lectin complement pathway. *J Immunol* 2008; 180:6132–6138.
152. Takahashi M, Ishida Y, Iwaki D, Kanno K, Suzuki T, Endo Y et al. Essential role of mannose binding lectin associated serine protease-1 in activation of the complement factor D. *J Exp Med* 2010; 207:29–37.

153. Epstein WV, Tan M. An antibody like material in systemic lupus erythematosus directed toward a thermolabile serum macroprotein. *Arthritis Rheum* 1973; 16:43–51.
154. Yae Y, Inaba S, Sato H, Okochi K, Tokunaga F, Iwanaga S. Isolation and characterization of a thermolabile 2-macroglycoprotein (“thermolabile substance” or “Hakata antigen”) detected by precipitating (auto) antibody in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1078:369–376.
155. Ichijo H, Hellmann U, Wernstedtm C, Gonez LJ, Claesson-Welsh L, Helden CH et al. Molecular cloning and characterization of ficolin, a multimeric protein with fibrinogen and collagen like domains. *J Biol Chem* 1993; 268:14505-14513.
156. Harumiya S, Omori A, Sugimura T, Fukumoto Y, Tachikawa H, Fujimoto D. EBP-37, a new elastin binding protein in human placenta: structural similarity to ficolins, transforming growth factor 1 binding proteins. *J Biochem* 1995; 117:1029-1035.
157. Edgar PF. Hucolin, a new corticosteroid binding protein from human plasma with structural similarity to ficolins, transforming growth factor 1 binding protein. *FEBS Lett* 1995; 375:159-161.
158. Matsushita M, Endo Y, Taira S, Sato Y, Fujita T, Ichikawa N, et al. A novel human serum lectin with collagen and fibrinogen like domains that functions as an opsonin. *J Biol Chem* 1996; 271:2448–2454.
159. Endo Y, Sato Y, Matsushita M, Fujita T. Cloning and characterization of the human lectin P35 gene and its related gene. *Genomics* 1996; 36:515-521.

160. Matsushita M. Ficolins: complement activating lectins involved in innate immunity. *J Innate Immun* 2010; 2:24-32.
161. Hummelshoj T, Thielens NM, Madsen HO, Arlaud GJ, Sim RB, Garred P. Molecular organization of human ficolin-2. *Molecular Immunology* 2007; 44:401-411.
162. Lynch NJ, Roscher S, Hartung T, Morath S, Matsushita M, Maennel D N et al. L-ficolin specifically binds to lipoteichoic acid, a cell wall constituent of gram positive bacteria, and activates the lectin pathway of complement. *J Immunol* 2004; 172:1198-1202.
163. Kilpatrick DC, and Chalmers JD. Human L-ficolin (ficolin-2) and its clinical significance. *J Biomed Biotechnol*, 2012:1-8.
164. Zacho RM, Jensen L, Terp R, Jensenius JC, Thiel S. Studies of the pattern recognition molecule H-ficolin: specificity and purification. *J Biol Chem* 2012; 287(11):8071-8081.
165. Ren Y, Ding Q, Zhang X. Ficolins and infectious diseases. *Virologica Sinica* 2014, 29 (1):25-32.
166. İlhan F. Eriyik Moleküller: Kolektinler, Fikolinler, Surfaktan proteinleri ve Pentraksinler. *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık*. Ed: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B. Akademi Yayınevi 2015; 26:347-354.
167. Matsushita M. Ficolins in complement activation. *Molecular Immunology* 2013, 55:22-26.
168. Medzhitov R, and Janeway C A. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 2002; 296:298-300.

169. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007; 449:819-826.
170. Thiel S. Complement activating soluble pattern recognition molecules with collagen like regions, mannan binding lectin, ficolins and associated proteins. *Mol Immunol* 2007; 44:3875–3888.
171. Swierzko AS, Atkinson APM, Cedzynski M et al. Two factors of the lectin pathway of complement, l-ficolin and mannan-binding lectin, and their associations with prematurity, low birthweight and infections in a large cohort of Polish neonates. *Molecular Immunology* 2009, 46(4):551–558.
172. Wang CC, Yim KW, Poon TCW et al. Innate immune response by ficolin binding in apoptotic placenta is associated with the clinical syndrome of preeclampsia. *Clinical Chemistry* 2007, 53(1):42-52.
173. Kilpatrick DC, Chalmers JD, MacDonald SL et al. Stable bronchiectasis is associated with low serum L-ficolin concentrations. *Clinical Respiratory Journal* 2009; 3(1):29-33.
174. Chen X, Katoh Y, Nakamura K et al. Single nucleotide polymorphisms of Ficolin 2 gene in Behcet's disease. *Journal of Dermatological Science* 2006; 43(3):201-205.
175. Svendsen CB, Hummelshoj T, Munthe Fog Let al. Ficolins and Mannose Binding Lectin in Danish patients with sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2008; 102(9):1237-1242.
176. Schaffer T, Flogerzi B, Schoepfer A M, Seibold F, and Muller S. Increased titers of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in Crohn's disease patients with reduced H-ficolin levels but normal MASP-2 activity. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7:1-10.

177. Pan Q, Chen H, Wang F, Jeza VT, Hou W, Zhao Y et al. L-ficolin binds to the glycoproteins hemagglutinin and neuraminidase and inhibits influenza A virus infection both in vitro and in vivo. *J Innate Immun* 2012; 4: 312-324.
178. Verma A, White M, Vathipadiekal V, Tripathi S, Mbianda J, Jeong M et al. Human H-ficolin inhibits replication of seasonal and pandemic influenza A viruses. *J Immunol* 2012; 189:2478-2487.
179. Luo F, Sun X, Wang Y, Wang Q, Wu Y, Pan Q et al. Ficolin-2 defends against virulent *Mycobacteria tuberculosis* infection in vivo and its insufficiency is associated with infection in humans. *PLoS One* 2013; (9)8:1-15.
180. Zhao Y, Ren Y, Zhang X, Zhao P, Tao W, Zhong J et al. Ficolin-2 inhibits hepatitis C virus infection, whereas apolipoprotein E3 mediates viral immune escape. *J Immunol*. 2014; 193:783-796.
181. Hu YL, Luo FL, Fu JL, Chen TL, Wu SM, Zhou YD et al. Early increased ficolin-2 concentrations are associated with severity of liver inflammation and efficacy of antiviral therapy in chronic hepatitis C patients. *Scand J Immunol* 2013; 77(2):144-150.
182. Pondé RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:461-476.
183. Birengel E, Tekeli E. Kronik Hepatitlerin epidemiyolojisi. In *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ed: Köksal İ, Leblebicioğlu H. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2009:11-25.

184. Çaylan R, Keske Ş. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Tanımlar. In Kronik Hepatit B Ankara, 2009:9-17.
185. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Eng J Med 2001; 344:495-500.
186. İnanç N, Yalnız M, İspiroğlu M, Aygün C, Akbulut HH, Demirel U et al. Viral hepatit B enfeksiyonuna ikincil gelişen kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanserli hastalarda interlökin-6, interlökin-10 ve interlökin-18 düzeyleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2015; 14(1):17-22.
187. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:249-59.
188. Siegel CA, Silas AM, Suriawinata AA, Leeuwen DJV. Liver Biopsy 2005: When and how? Cleve Clin J Med 2005; 72(3):199-204.
189. Huang JF, Hsieh MY, Dai CY, Hou NJ, Lee LP, Lin ZY et al. The incidence and risks of liver biopsy in non cirrhotic patients: an evaluation of 3806 biopsies. Gut 2007; 56(5):736-737.
190. Güneşçar R, Taşdemir R, Yıldırım A, Eryılmaz N. MannoZ Bağlayıcı Lektinin Yapısı, Fonksiyonu, Moleküler Genetiği, Hastalık İlişkisi ve Terapötik Potansiyeli. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011; 31(5):1250-1261.
191. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin biology and clinical implications. Intern Med J 2005; 35:548-555.

192. Soell M, Lett E, Holveck F, Schöller M, Wachsmann D, Klein JP. Activation of human monocytes by streptococcal rhamnose glucose polymers is mediated by CD14 antigen and mannan binding protein inhibits TNF-alpha release. *J Immunol* 1995; 154:851-860.
193. Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan binding lectin deficiency. *Mol Immunol* 2006; 43(1-2):86-96.
194. Yuen MF, Lau CS, Lau YL, Wong WM, Cheng CC, Lai CL. Mannose binding lectin gene mutations are associated with progression of liver disease in chronic hepatitis B infection *Hepatology* 1999; 29(4):1248-1251.
195. Thio CL, Mosbrugger T, Astemborski J, Greer S, Kirk GD, O'Brien SJ et al. Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79:9192-9196.
196. Cheong JY, Cho SW, Lim SK, Shin DH, Yoon SK, Lee JE et al. Lack of association between hepatitis B virus infection and polymorphism of mannan binding lectin gene in Korean population. *J Korean Med Sci* 2005; 20(1):65-69.
197. Runza VL, Schwaebler W, Mannel DN. Ficolins: novel pattern recognition of the innate immune response. *Immunobiology* 2008; 213:297-306.
198. Taira S, Kodama N, Matsushita M and Fujita T. Opsonic function and concentration of human serum ficolin/P35. *Fukushima J Med Sci* 2000; 46: 13-23.

199. Aoyagi Y, Adderson E, Min JG, Matsushita M, Fujita T, Takahashi S et al. Role of L-ficolin/mannose binding lectin associated serine protease complexes in the opsonophagocytosis of type III group B streptococci. *J Immunol* 2005; 174: 418-425.
200. Kjaer TR, Hansen AG, Sorensen UB, Nielsen O, Thiel S and Jensenius JC. Investigations on the pattern recognition molecule M-ficolin: quantitative aspects of bacterial binding and leukocyte association. *J Leukoc Biol* 2011; 90:425-437.
201. Faik I, Oyedeji SI, Idris Z, de Messias-Reason IJ, Lell B, Kremsner PG et al. Ficolin-2 Human Immunology 2011; 72(1):74-79.
202. Mishra A, Antony JS, Sundaravadivel P, Tong HV, Meyer CG, Jalli RD et al. Association of Ficolin-2 Serum Levels and FCN2 Genetic Variants with Indian Visceral Leishmaniasis. *PloS One* 2015; 10(5):1-12.
203. Hansen MB, Rasmussen LS, Pilely K, Hellemann D, Hein E, Madsen MB et al. The lectin complement pathway in patients with necrotizing soft tissue infection. *J Innate Immun* 2016; 8(5):507-516.
204. Ding Q, Shen Y, Li D, Yang J, Yu J, Yin Z et al. Ficolin-2 triggers anti-tumor effect by activating macrophages and CD8+ T cells. *Clin Immunol* 2017; 183:145-157.
205. Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 2012; 34(12):1050-1059.

206. Giefing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstien B. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 2015; 14(3):309-321.
207. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2015; 109(1):9-15.
208. Troldborg A, Hansen A, Hansen SW, Jensenius JC, Stengaard-Pedersen K, Thiel S. Lectin complement pathway proteins in healthy individuals. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188(1):138-147.
209. Glargaard S, Boysen T, Pilely K, Garred P, Ytting H. Prognostic value of lectin pathway molecules and complement proteins in ascitic fluid and blood in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53(1):64-69.
210. Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, Alla NR, Malova ES, Shi Z et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014; 20(39):14156-14171.