

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



SİROTİK HASTALARDA
HEPATİT B VE ALKOL BİRLİKTELİĞİNİN
HEPATOSELÜLER KARSİNOM GELİŞİMİNE ETKİSİ

DR. TAHİR ALPER CİNLİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. SEZGİN VATANSEVER

İZMİR – 2015

ÖNSÖZ

İnsani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım, bu süreçte sabrını ve hoşgörüsünü eksik etmeyen, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım, Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR'a; Doç. Dr. Bülent SÖZMEN'e; Prof. Dr.Servet AKAR'a

Uzmanlık tezimin yapılma aşamasında çalışma dizaynı ve yöntemi açısından katkılarını esirgemeyen, stresli ve zor zamanlarımda bana yol gösteren, sabrını ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Sezgin VATANSEVER'e

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan Doç. Dr. Barış Önder PAMUK'a, Doç. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK, Uzm. Dr. Kadriye Bahriye Payzin BAYMAN'a, Doc. Dr. Belkıs ÜNSAL'a

Mesai saatlerini ve zorlu nöbet akşamlarını paylaştığım, birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım Uzm. Dr. Ali YILDIRIM'a ve Uzm. Dr. Aşkın Aşkın HARMANDA'a

İyi ve kötü günümde yanımda olan, her durumda maddi manevi desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Gökçe CİNLİ'ye, Uzm. Dr. H. İlker CİNLİ'ye, Belma CİNLİ'ye ve Hüseyin CİNLİ'ye,

Her türlü zorlukla başa çıkmayı ve sabretmeyi öğreten hayat arkadaşım Ceren YILDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tahir Alper Cinli

TEZ ONAMI

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 HEPATİT B	3
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2 Bulaşma Yolları	4
2.1.3 Histo-Patogenezi	5
2.1.4 HBV'nin Yapısı	6
2.1.5 HBV'nin Doğal Seyri	8
2.1.5.1 Akut HBV Enfeksiyonu	8
2.1.5.2 Kronik Hepatit B(KHB) Enfeksiyonu	10
2.1.5.2.1 KHB Enfeksiyonu Fazları	12
2.1.5.2.1.1 İmmün Toleran Faz	12
2.1.5.2.1.2 İmmün Klirens Faz	12
2.1.5.2.1.3 İnaktif Taşıyıcı Fazı	13
2.1.5.2.1.4 Reaksiyon Fazı	13
2.1.5.2.2 KHB Hastalığının Seyri Ve Komplikasyonları	14
2.1.5.2.2 KHB Hastalığı Tedavisi	14
2.1.5.2.2.1 Peg-İnterferon(Peg-IFN) Tedavisi	15

2.1.5.2.2.2 Oral Anti-viral Tedavisi	15
2.1.5.2.2.2.1 Lamivudin	16
2.1.5.2.2.2.2 Adefovir	16
2.1.5.2.2.2.3 Entekavir	16
2.1.5.2.2.2.4 Telbivudin	16
2.1.5.2.2.2.5 Tenofovir.....	17
2.1.5.2.2.2.6 Emtrisitabin	17
2.2 ALKOL	17
2.2.1 Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler	17
2.2.2 Fizyo-Patolojisi	18
2.2.3 Hastalığın Seyri.....	19
2.2.4 AKH Klinik Bulguları.....	20
2.2.4 AKH Komplikasyonları	20
2.3.HEPATOSELÜLER KARSİNOM	21
2.3.1 Epidemiyoloji.....	21
2.3.2 Etiyoloji.....	22
2.3.3 HSK gelişiminde HBV'nin Etkisi	24
2.3.3.1 Konakçı Genomu ile HBV DNA'nın İntegrasyonunun Doğrudan Etkisi.....	25
2.3.3.2 HBV Proteinlerinin Konakçı Genomu Üzerine Etkisi.....	26
2.3.3.3 HBV'nin Konakçı DNA Üzerinde Epigenetik Etkisi	28
2.3.4 HSK gelişiminde Alkol'un Etkisi	29
3.MATERYAL ve METOT	33
3.1 İstatistikî Yöntem.....	34
4.SONUÇ	35

5. TARTIŞMA	39
6. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

HBV: Hepatit B Virus

KHB: Kronik Hepatit B

HSK: Hepatoselüler Karsinom

HbsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HCV: Hepatit C Virus

HDV: Hepatit D Virus

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

INF: İnterferon

TNF: Tümör Nekroz Faktör

HBcAg: Hepatit B Kapsid Antijeni

HbeAg: Hepatit B Kor Antijeni

cccDNA: Kovalent Bağlı Kapalı Sirküler DNA

PTZ: Protrombin Zamanı

AST: Asetat Aminotransferaz

ALT: Alann Aminotransferaz

AntiHBe: Hepatit B Kor Antijenine Karşı Gelişen Antikor

AntiHBs: Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Gelişen Antikor

AntiHBc: Hepatit B Kapsid Antijenine Karşı Gelişen Antikor

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

LAM: Lamivudin

IARC: Uluslar Arası Kanser Araştırma Ajansı

TLB: Telbuvidin

ENT: Entekavir

EMT: Emtrisitabin

ADF: Adefovir

AKH: Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığı

ALDH: Aldehid Dehidrogenaz

ADH: Alkol Dehidrogenaz

GGT: Gama Glutamin Transferaz

HBx: Hepatit B Virüsü X geni

DNA: Deosiribonükleik Asit

NFκB: Nüklear faktör kappa B

hTERT: Telomeraz katalitik alt birim (hTERT)

hTER: Telomeraz RNA Komponenti

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünü

HSP90alpha: Isı Şoku Proteini 90 Alfa

DNMT: DNA N-Metil Transferaz

CYP2E1: Sitokrom P4502E1

DOK1: Docking protein(Yerleştirme proteini) 1

CHRNA3: İnsan Klonlanmış Alfa Alt Ünitesi(Cloned the human alpha-3 subunit)

RASS-F1A: Ras association domain family 1 isoform A

GSTP1: Glutation S-Transferaz P

TLR: Toll Benzeri Reseptör

ŒEKİL LİSTESİ

Œekil 1: DŒnyada HBV Enfeksiyonunun Coğrafik Dağılımı

Œekil 2: HBV'nin Œematik Yapısı

Œekil 3: HBV Genomik Organizasyonu ve Sentezlenen RNA'lar

Œekil 4: Akut Hepatit B Serolojik Tablosu

Œekil 5: KHB Enfeksiyonu Fazları

Œekil 6: HSK İnsidansının Coğrafik Dağılımı

Œekil 7: HBV'nin HSK GeliŒimine Etkisi

Œekil 8: HSK GeliŒimindeki MolekŒler Basamaklar

Œekil 9: HBV ve Alkol, HBV, Alkol grupları Arasındaki Aylara GŒre HSK GeliŒim
Çizelgesi

Œekil 10: HBV ve Alkol, HBV, Alkol Grupları Sağkalım Analizi

Œekil 11: HSK GeliŒiminde HBV DNA'nın RolŒ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gruplardaki Hastaların Özellikleri

ÖZET

Amaç: Hepatoselüler Karsinom (HSK) dünya 5. en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 3. sıradadır. HSK'ların en az %80'i siroz zemininde gelişmektedir. Siroza dolayısıyla HSK'ya ensık neden olan ajanlar Hepatit B, Hepatit C, alkol'dur. Bu ajanlar arasından Hepatit B ve alkol birlikteliğinin HSK gelişimine etkisini gösteren yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada sirozlu hastalarda Hepatit B ve Alkol birlikteliğinin HSK gelişimine etkisini saptamayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesinde Temmuz 2007 - Nisan 2014 tarihleri arasında Gastroenteroloji servisine ayaktan ya da yatarak en az 6 ay süre ile takip edilen siroz etiyojisi hepatit B, alkol ve HBV alkol birlikteliği olan 611 hasta alındı. Sirozu tanısı klinik, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans Görüntüleme(MR) ve laboratuvar testleri ile konuldu. Çalışmadaki alkol alım kriteri olarak 80g/gün ve üzeri 10 yıldan fazla saf alkol alan hastalar dahil edildi. Başvuru sırasında HSK'sı olan veya 3 ay içerisinde HSK saptanan, Hepatit D, Hepatit C, İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV) koenfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın primer sonlanım noktası yeni HSK gelişimidir

Sonuç: HBV'ye bağlı, alkole bağlı ve HBV alkol birlikteliğine bağlı sirozlu hastalar arasında HSK gelişimi sırası ile 27 (11,2), 4 (%1,2) , 5 (%11,3) saptandı. Hem HBV alkol birlikteliği grubundan hem de HBV grubunda HSK gelişim insidansı alkol grubuna oranla daha yüksektir. Ancak HBV alkol birlikteliği ile HBV grubu kıyaslandığında HSK gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(p=0,767).

ABSTRACT

Background & Aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most commonly occurring cancer and the third most common cause of cancer-related death worldwide. One of the relevant characteristics of HCC is that cirrhosis underlies HCC in almost 80% of affected individuals. The most common risk factors for HCC in cirrhotic patients is Hepatitis B, Hepatitis C and Alcohol. There is not enough investigation show impact of alcohol and Hepatitis B on the development of HCC in cirrhotic patients. We investigated the impact of alcohol and Hepatitis B on the development of HCC in cirrhotic patients

Methods: We evaluated 611 cirrhotic patients (etiology by Hepatitis B, Alcohol, Hepatitis B and Alcohol) at İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Educational and Research Hospital Gastroenterology Clinic; treated by outpatient or/and inpatient, between July 2007 and April 2014. All patients were follow-up for more than 6 months. For The study, Alcohol consumption was defined as consuming more than 80 g of ethanol each day for at least 10 years. Livers cirrhosis was clinically defined based on ultrasound, computer tomography(CT), magnetic resonance imaging and laboratory tests. Patients with other causes of cirrhosis, hepatitis C, hepatitis D, human immunodeficiency virus(HIV) and who development HCC in 3-month follow-up were excluded. Primary end point was considered to be newly developed HCC.

Results: Cirrhotic patient with HBV related group, Alcohol group, HBV and Alcohol related group 27 (%11,2), 4 (%1,2), 5 (%11,3) showed newly developed HCC, respectively. HCC were significantly higher Both HBV and alcohol related group and

HBV related group than alcohol related group. There is not significant difference between HBV related group with HBV and alcohol related group ($p=0,767$).

1. GİRİŞ ve AMAC

Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfekte olup bunların yaklaşık 350-400 milyonunda Kronik HBV (KHB) enfeksiyonu görülmektedir. HBV enfeksiyonu; akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) neden olan DNA virüsüdür. Dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HBV ile ilgili komplikasyonlara bağlı olarak(siroz veya HSK) kaybedilmektedir¹. HBV'nin doğal seyri kişiye, virüse ve birçok ek faktöre bağlı olarak karmaşık bir süreçle seyretmektedir. Bu faktörler; kişinin enfeksiyonu edindiği yaş, cinsiyeti, immun yapısı, viral faktörler(virüsün genotipi, viral mutasyon, HBV replikasyon düzeyi), kişinin başka hepatotrop virüs ile koenfeksiyonu, alkol kullanımı, obezite ve diyabetes mellitus gibi ek faktörleri içermektedir. Klinik seyir olarak akut dönemde; akut hepatit, subklinik akut hepatit, nadiren fulminan hepatit görülürken, kronik dönemde; inaktif taşıyıcılıktan, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom görülebilir^{2,3}.

Ülkemiz HBV endemisitesi açısından orta derecede endemik bir ülke durumundadır. Bölgelere göre bakıldığında HbsAg pozitifliği en yüksek % 8,8 ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi, en düşük ise % 3,35 ile Ege Bölgesinde tespit edilmiştir. Ülkemizde kronik hepatit, siroz ve HSK'nın en önemli etkeni hala HB saptanmaktadır⁴.

KHB hastalarında HSK risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz varlığı, ailesel HSK öyküsü, Hepatit C Virus (HCV) ya da Hepatit D Virus (HDV) koenfeksiyonu, HbeAg varlığı, HBV DNA seviyesinin yüksek olması ve yüksek doz alkol alımı olarak saptanmıştır⁵. Bu risk faktörlerinin içinde HSK gelişimi için en önemlisi siroz gelişimidir. Siroz HSK gelişiminde en önemli risk faktörüdür ve premalign bir durum olarak değerlendirilmektedir⁶. HBV ile ilişkili HSK'nın %80-

90'i siroz zemininden gelişmektedir⁵. Bu yüzden KHB hastalarında HSK gelişimi risk faktörlerini saptamak için araştırmaların sirozlu hastalarda yapılması daha uygun olmaktadır.

Alkol HSK gelişimi üzerinde direkt (genetik mekanizmalar üzerinden) ve indirekt (siroz oluşumu üzerinden) etki göstermektedir.⁷ Sürekli alkol alımı karaciğerde inflamasyona ve hücre ölümlerine neden olmaktadır. Meydana gelen hasarlanma ile karaciğer yağlanması ile başlayan, alkolik hepatit olarak devam eden ve karaciğer sirozuna kadar ilerleyen bir seyir gösterebilir⁸.

Birçok geniş çaplı çalışmanın sonucunda alkol kullanımının kanser insidansı ve mortalite ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır⁹. Yakın zamanda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından etanol, asetaldehit ve alkol alımı insanlar için karsinojenik kabul edilmiştir. Alkol alımının artırdığı kanser tipleri: baş ve boyun, ağız boşluğu, yutak, gırtlak, yemek borusu, bağırsak, meme ve karaciğer olarak saptanmıştır¹⁰.

Alkol kullanım ile HCV birlikteliğinin HSK gelişimindeki sinerjik etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Kronik HCV hastalarında 60 mg üzeri alkol alımı HSK gelişimini non-alkoliklere oranla 2 ila 4 kat arasında artırmaktadır^{5,7,11}. Ancak KHB hastalarında alkol alımının HSK gelişimine ek olarak etkisi bilinmemektedir.

Bu Historical Vaka Kontrollü çalışmada KHB'ye bağılı sirozlu hastalarda yüksek doz alkol alımının HSK gelişimi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

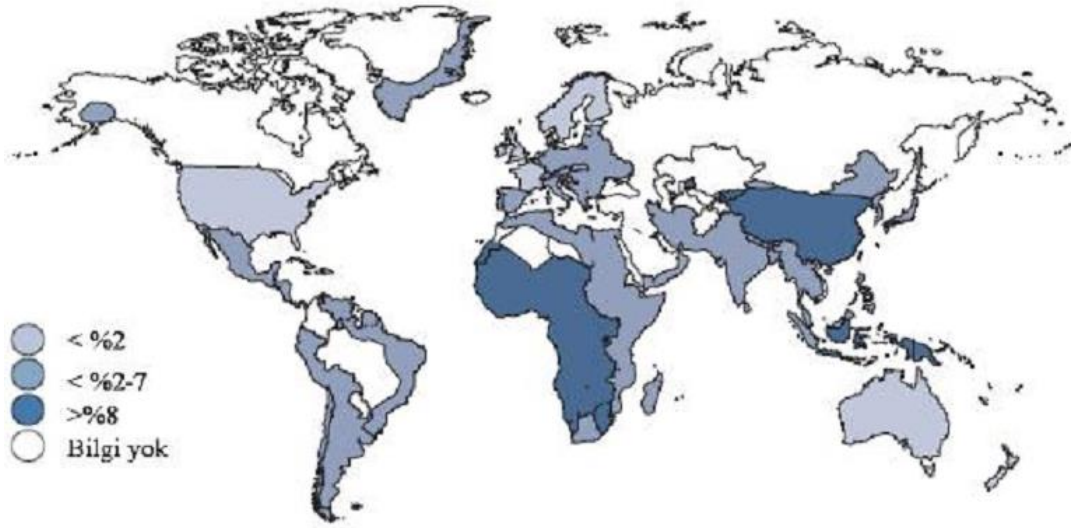
2-GENEL BİLGİLER

2.1 HEPATİT B

2.1.1 Epidemiyoloji

Hepatit B Virus (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfekte olup bunların yaklaşık 350-400 milyonunda Kronik HBV (KHB) enfeksiyonu görülmektedir. HBV enfeksiyonu; akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma(HSK) neden olan DNA virüsüdür. Dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HBV ile ilgili komplikasyonlara bağlı olarak (siroz veya HSK) kaybedilmektedir^{1,12}.

HBV enfeksiyonunun prevalansı dünyada coğrafi bölgelere göre ve popülasyonların alt guruplarına göre değişim göstermektedir. WHO'ya göre insan popülasyonunun %45'i HBV prevalansı yüksek (HbsAg pozitif olan olguların %8 'i ve üzerinde) olduğu bölgelerde, %43'ü orta endemisitenin (HbsAg pozitif olan olguların % 2-7 arasında) olduğu bölgelerde ve sadece %12'sinin düşük endemisitenin (HbsAg pozitif olan olguların % 2 altında olduğu) olduğu bölgelerde yaşamaktadır¹³.



Şekil 1: Dünyada HBV Enfeksiyonunun Coğrafi Dağılımı

Güney Asya, Çin ve Afrika'nın birçok bölgesi gibi yüksek endemik bölgelerde yaşam boyu enfeksiyon oranı %60-80 arasında saptanmaktadır. Bu bölgelerde perinatal ve çocuklar arası horizontal geçiş enfeksiyonunun temel kaynağı olarak saptanmaktadır. Güney ve Doğu Avrupa, Ortadoğu, Japonya, Kuzey Afrika orta

düzeyde epidemik coğrafyalardır. Bu bölgelerde yaşam boyu enfeksiyon oranları % 20-60 arasında değişmektedir. Her yaş grubundan kişi enfekte olabilmekle birlikte yüksek riskli bölgelerde olduğu gibi enfeksiyonların çoğu bebeklik veya erken çocukluk döneminde gelişmektedir. Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Güney Amerika'nın belirli bölgeleri ve Avustralya enfeksiyon prevalansının düşük olduğu bölgelerdir. Bu bölgelerde HBV enfeksiyon riski %20'den düşük olup geçiş temel olarak horizontaldir¹.

Ülkemizde 2009-2011 yılları arasında Sağlık Bakanlığının desteği ile Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin yapmış olduğu saha çalışmasında HBsAg pozitifliği % 6, AntiHBs pozitifliği % 16 olarak saptanmıştır¹⁴. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) verilerine göre HBsAg pozitifliği %4, AntiHBs pozitifliği %32, AntiHBc total pozitifliği %30,6 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Bu değerlerle ülkemiz orta derecede endemik bir ülke durumunda bulunmaktadır. Bölgelere göre bakıldığında HbsAg pozitifliği en yüksek % 8,8 ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi, en düşük ise % 3.35 ile Ege Bölgesinde tespit edilmiştir. HBV seropozitifliği ise % 30-40'lara varmaktadır. Bu da Türkiye'de yaklaşık 20 milyon insanın HBV ile bir şekilde karşılaştığını göstermektedir. Ülkemizde kronik hepatit, siroz ve HSK'nın en önemli etkeni hala HBV olarak tespit edilmiştir¹⁶.

2.1.2 Bulaşma Yolları

HBV enfeksiyonunun en önemli rezervuarı KHB taşıyıcılarıdır. Hastalığın bulaşmasında taşıyıcılar veya akut hastalık geçiren kişiler önemli rol oynamaktadır. HbsAg pozitif saptanan kişiler bulaştırıcıdır. HBeAg pozitifliği saptanması kişide yüksek titrede HBV varlığını göstermektedir. Bu nedenle HBeAg pozitif kişilerin bulaştırıcılığının çok yüksek olduğu belirlenmektedir¹⁷. HBV bulaşmasından enfekte kan ve vücut sıvıları (semen, vajinal sıvılar, tükürük gibi) etkin rol oynamaktadır. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynamaktadır¹⁸. Virüsün dört ana yolla bulaşmaktadır; Enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğan'a bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal)¹⁹.

2.1.3 Histo-Patogenezi

Hepatositler, karaciğerdeki hücrelerin %70'ini oluşturmaktadır. HBV'nin çoğalma yeri hepatositlerdir. HBV direkt hepatotoksik bir virüs değildir. Karaciğer

hasarı oluşumunda virüsün konakçı immün sistemiyle etkileşimi önemli rol oynamaktadır⁴. Temel mekanizma, enfekte hepatositlerin, sitotoksik T hücre aracılığı ile lizise uğramasıdır. Virüsle enfekte karaciğer hücrelerine karşı gelişen immün yanıtla karaciğer hasarı oluşmaktadır. İnterferon (INF)-alfa, -beta, -gama; Tümör Nekrozis Faktör (TNF)-alfa gibi antiviral sitokinler virusun temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İnfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virusun temizlenmesine hemde süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır. Akut, kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeaz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır²⁰.

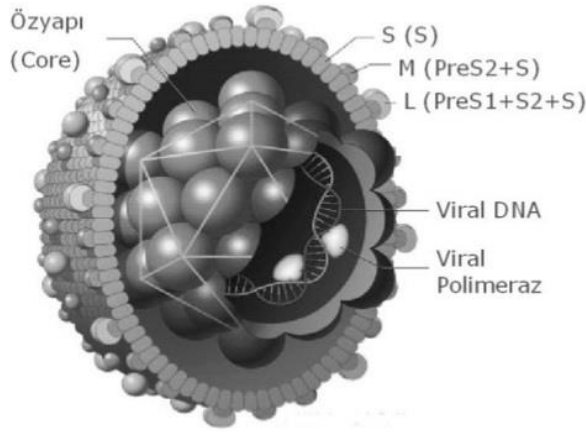
Akut enfeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmaktadır. İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virusun organizmadan temizlenmesi hem de enfekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır²¹. Fulminan HBV enfeksiyonu gelişen hastalarda enfekte hepatositlere karşı çok şiddetli bir immün yanıt gelişmektedir. KHB enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeydedir. KHB izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı ön planda bulunmaktadır. KHB'de virusun sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtla yönlenmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İnterhepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ancak hücrel sitotoksik yanıt virusu temizlemekte yetersiz kalmaktadır²¹.

KHB enfeksiyonu portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Periportal inflamasyon hepatositler arasındaki limiting plate'lerin hasarlanmasına (interface hepatit) yol açmaktadır. İmmüntoleran fazda minimal hepatoselüler hasar görülürken, immünlirens fazda nekroinflamatuvar lezyonlar belirginleşmiştir. Histopatolojik incelemede karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite; köprüleşme nekrozu ile birlikte olan veya olmayan periportal inflamasyon, lobular inflamasyon ve portal inflamasyona göre değerlendirilmektedir. Fibrozis ise ayrı bir kriter olarak incelenmektedir. İnter inflamasyon ve nekroz hastalığın aktivite

derecesini gösterirken, fibrozis prognostik değer taşımakta ve hastalık evresini göstermektedir^{22,23}.

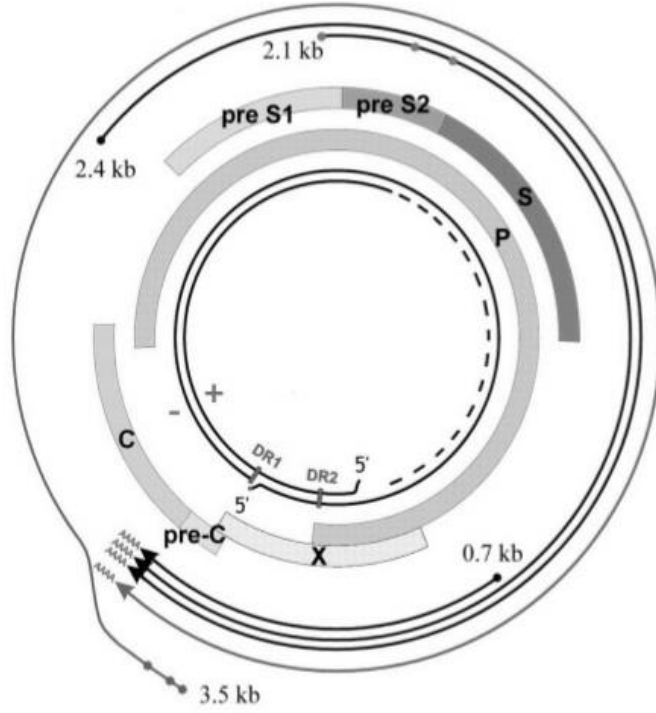
2.1.4 HBV'nin Yapısı

HBV küçük, zarflı bir DNA virusudur. DNA viruslarından farklı bazı özellikler taşımaktadır. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidten oluşan oldukça küçük ve kısmen çift (\approx % 70), kısmen tek iplikli (\approx % 30) çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapıları zarf yer alır²⁴.



Şekil 2: HBV'nin Şematik Yapısı

HBV bir DNA virusu olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlamakta ve RNA aracısı üzerinden replike olmaktadır. HBV infekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virusun kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunmakta ve dezenfektan direncini sağlamaktadır. Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal üzerinde *S*, *C*, *X* ve *P* kısaltmaları ile tariflenen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (Open Reading Frame=ORF) tanımlanmıştır²⁴.



Şekil 3: HBV Genomik Organizasyonu ve Sentezlenen RNA'lar

1- S geni: Pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup virüs yüzey antijenini (HbsAg) kodlayan genidir.

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

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

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

HBV enfeksiyonunun başlangıç fazını matur virionların konak hücre membranlarına yapışması oluşturmaktadır. Virüsün hücreye girişi, viral ve konak membranlarının birleşmesi sonrası sitoplazmaya nükleokapsidin salınması şeklindedir. Viral genomun nükleusa transportunu sağlayan intraselüler mekanizma henüz kesinleşmemekle beraber genomik replikasyondaki ilk basamak sirküler HBV-DNA'nın çift sarmallı, kovalent bağlı kapalı sirküler DNA (cccDNA)'ya dönüştürülmesidir. cccDNA infekte hepatosit nükleusundaki major viral DNA formudur²⁵.

HBV A-H arasında 8 farklı genotipe sahiptir²⁶. Türkiye’de genotip D yaygın bulunmaktadır. Genotip A, Kuzey Amerika, Afrika ve Kuzey Avrupa’da; B ve C, Asya- Pasifik’te; D, Akdeniz ülkeleri ve Hindistan yarımadası’nda; E, Batı Afrika’da; F, Orta ve Güney Amerika’da; G, ABD ve Fransa’da; H, Orta ve Güney Amerika’da rastlanmaktadır. Tedaviye cevap ve klinik seyir genotiplere göre farklılık gösterebilir. Genotip C’de HSK riski diğer genotiplerden fazladır. B genotip Asya’da dominant olup, spontan HBeAg serokonversiyonu ile ilişkili bulunmaktadır. Bu genotipte siroza ilerleyiş daha yavaş bulunmuştur. Pegile interferon ile tedaviye cevap oranlarında genotip A daha üstün saptanmaktadır. Genotip D’de prekor mutasyon prevalansı en yüksek olup tedaviye yanıt açısından da en kötü prognoza sahip genotip özelliği göstermektedir.²⁷.

2.1.5 HBV’nin Doğal Seyri

HBV enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olmak üzere iki ana formda klinik bulgulara sebep olmaktadır.

2.1.5.1 Akut HBV Enfeksiyonu

Akut viral hepatitte enfeksiyonun klinik seyri; inkubasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir. İnkubasyon dönemi 60-180 gündür. Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik klinik bulgusu yoktur. Sarılıkla gelen hastalarda HBV enfeksiyonu yönünde risk faktörleri; sarılıklı hasta ile temas, intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu öyküsü, geçirilmiş cerrahi veya hastanede yatış, kronik karaciğer hastalığına ait aile öyküsü ve viral hepatit etkeni ile olası temas saptanması halinde akut viral hepatit araştırılmalıdır²⁸.

HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Bulantı- kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır²⁹.

Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların

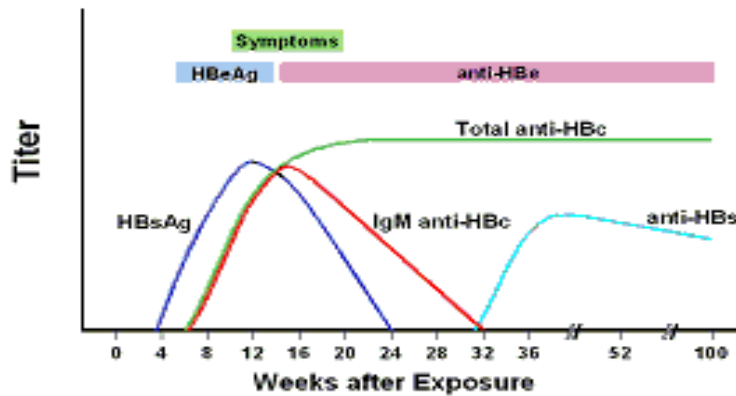
%10 kadarında gelişmektedir. İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve ürtikeryal veya makulopapüler raş, artralji ile özetlen bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur²⁹.

Akut HBV seyrinde pankreatit, miyokardit, perikardit, plevral efüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit nadirinde olsa görülebilmektedir. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürmektedir²⁹.

İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenmektedir. Serum bilirübini %2,5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter görülmektedir. Sarılık genellikle 1-3 hafta kadar sürmektedir. Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir²². Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir³⁰.

Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme göstermektedir. Akut HBV enfeksiyonunun gidişatı konağın HBV'ye karşı sergilediği immün cevap ile bağlantılıdır. Akut HBV öyküsü tanımlanmamakla birlikte, tarama amacı ile alınan serumlarda saptanan yüksek oranda taşıyıcılık, hastalığın daha büyük oranda asemptomatik geçirildiğinin bir göstergesidir²⁹.

Primer enfeksiyonda inkubasyon periyodu sonunda kanda ilk olarak HbsAg belirir ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorlar(anti-HBc antikorları) saptanır. Anti-HBc antikorları erken enfeksiyon aşamasında esas olarak IgM tipi antikorlardır. Primer enfeksiyonda immün cevap ortaya çıkana kadar alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar.



Şekil 4: Akut Hepatit B Serolojik Tablosu

Nonsitolitik klerens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden infeksiyon temizlenebilmektedir. İnfeksiyonun klerensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolmaktadır. Anti HBs antikoru serumda saptanmaya başlanmaktadır²⁹.

Akut HBV kliniğinde görülebilen uzamış seyirli akut HBV enfeksiyonu 3-4 aydan 12 aya kadar uzayabilen hafif semptomlarla seyreden, anormal fizik ve laboratuvar bulgularını içeren enfeksiyon tablosudur. Uzamış klinik seyir olağan seyir olabileceği gibi, ayırıcı tanıda hepatit D virusu ile koinfeksiyon veya kronikleşme unutulmamalıdır. Akut HBV enfeksiyonunda fulminan hepatit göz önünde bulundurulmalıdır³¹.

2.1.5.2 Kronik Hepatit B(KHB) Enfeksiyonu

HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa hastalığın kronikleştiğini düşünölmelidir. Yenidoğan ve çocukluk döneminde enfeksiyon sıklıkla subklinik veya hafif seyretmektedir. Ancak bunlarda uzun dönemde siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi ciddi sonuçlar izlenmektedir¹.

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaşma yoluna ve yaşa göre değişiklik göstermektedir. Enfeksiyonun edinilme yaşı arttıkça kronikleşme riski azalmaktadır. Yenidoğan ve infant dönemde enfeksiyon kazanıldığında %95 gibi yüksek oranda kronikleşme görülürken, 1- 6 yaş içerisinde bu oran %30'a düşmektedir. 6-15 yaş arası %6, eriskin yaşlarda ise akut HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme %1-5 civarında saptanmaktadır. İnfantlardaki bu yüksek kronikleşmenin nedeni fetusun uterusunda viral proteinlerin transplasental geçisini takiben virüse karşı tolerans geliştirmesidir^{24,32}.

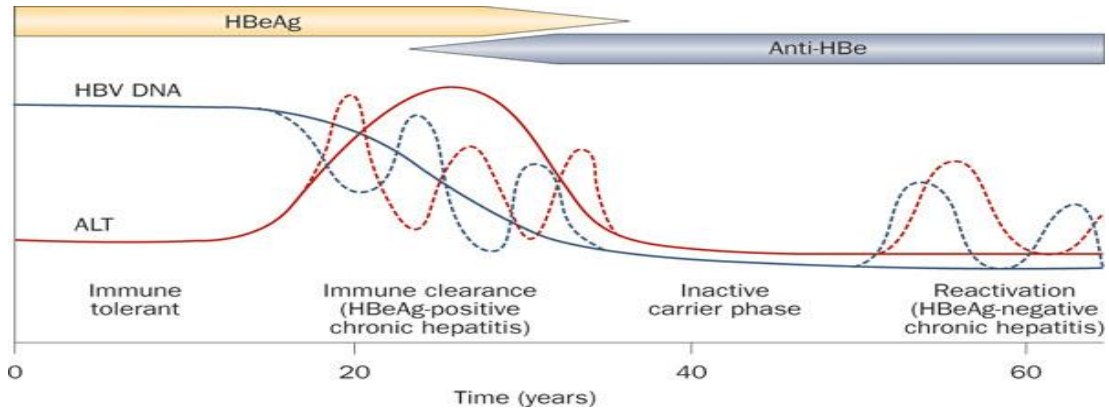
Kronik hepatit B çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Hastalar genellikle kan transfüzyonu veya başka nedenle tetkik yaptırma sırasında enfekte olduklarını öğrenmektedirler. Siroz bulguları ortaya çıkınca hekime başvuran hasta sayısı az değildir. Hastaların bir kısmında halsizlik, bulantı, üst abdominal ağrı gibi nonspesifik şikayetlere de rastlanabilir. Sarılık, asit, splenomegali ve özofagus varis kanamaları portal hipertansiyona bağlı geç ortaya çıkan belirtilerdir. Hastaların bir kısmında splenomegali ile birlikte hepatomegali saptanmaktadır. KHB'de laboratuvar testleri

genellikle normal bulunur. Hastalarda protrombin zamanında (PTZ) uzama hipoalbuminemi ve hipersplenizm saptanması halinde sirozdan şüphe edilmelidir. İlerlemiş siroz vakalarında tipik olarak serum asetat aminotransferaz (AST) seviyesi, serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinden yüksek saptanmaktadır¹.

HBsAg pozitif bireylerde yaklaşık %24 oranında HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği raporlanmıştır³³. Bu kişilerde dolaşan immün komplekslerle ilişkili olduğu düşünülen ekstrahepatik belirtilere hastaların %10-20'sinde rastlanmaktadır. Bunlar arasında en sık görülenler, PAN ve glomerüler hastalıklardır³³.

HBV enfeksiyonu geçirip HBsAg kaybolmuş, anti-HBs antikoru oluşturmuş kişilerin serumlarında, 10 yıl sonra bile HBV DNA saptanabilmesi, HBV'nin akut enfeksiyon sonrası nadiren tamamen eradike olduğunu düşündürmektedir³⁴.

Günümüzde HBV enfeksiyonunun doğal seyri immün tolerans, immün klirens, düşük veya non-replikatif ve reaktivasyon olmak üzere 4 fazda değerlendirilmektedir³².



Şekil 5: KHB Enfeksiyonu Fazları

2.1.5.2.1 KHB Enfeksiyonu Fazları

2.1.5.2.1.1 İmmün Toleran Faz

Esasen doğumda veya erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde hastalar genellikle semptomsuz olup HBeAg, HBsAg ve HBV DNA yüksek titrelerde (> 105 kopya/ml) pozitif bulunmaktadır. Serum transaminaz düzeyleri normal veya hafif yüksektir. Karaciğer biyopsisi normal ya da minimal enflamatuvar aktivite göstermektedir. İmmünohistokimyasal incelemede hepatositlerde nükleus içinde HBcAg bulunmaktadır. Bu dönem birkaç hafta ile uzun yıllar arasında değişen geniş bir dönemde görülebilir^{35,36}. Bu dönemde spontan veya tedavi ile ilişkili HBeAg serokonversiyonu son derece düşüktür. Tedavi

önerilmemektedir. İmmün tolerans dönemdeki hastalarda prognoz iyi olduğu görülmektedir³⁷.

2.1.5.2.1.2 İmmün Klirens Faz

İmmün sistem mature hale geldikçe adolesan dönem veya erişkin yaşlarda görülmektedir. HBV ile enfekte hücrelere karşı inflamatuvar süreç başlamaktadır. Hastaların transaminaz düzeyleri yükselmekte ve ara ara alevlenmeler saptanmaktadır. Enfekte hepatosit hasarı arttıkça transaminaz seviyeside artmaktadır. Karaciğer biyopsilerinde belirgin inflamatuvar aktivite saptanmaktadır. Hastalığın süresi ile ilişkili olmak üzere değişik derecelerde fibrozis gözlenebilir. HBV DNA ve HBsAg titresini düşüş göstermektedir. Hastaların çoğunda HBeAg pozitifliği devam etmektedir. İmmünklirens fazın süresi, transaminazlarda alevlenmelerin sıklığı / ciddiyeti siroz ve karaciğer kanseri riskini arttırmaktadır^{35,36}.

İmmün klirens dönemin önemli bir sonucu HBeAg serokonversiyonudur. Yılda %3-25 oranında spontan HBeAg/anti-HBe antikor serokonversiyonu saptanabilir³⁸. Spontan HBeAg serokonversiyonunun yüksek oranlara ulaşmasında; ileri yaş, başvuru anında yüksek ALT, akut alevlenme, HBV genotipi (B>C) ve etnisite (Asya'lılar dışı) önemli faktörlerdir. Yüksek transaminaz düzeylerinin, konak immün yanıtının ciddi ve dolaylı bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır³⁵. Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktör, immün yanıt döneminin süresi ve şiddetidir. Çünkü karaciğer sirozu ve HSK ilerleme riski bu evrede yüksektir. Bu süre içerisinde viral mutasyonlar gerçekleşebilmekte ve replikasyon hızla sürmektedir. Bu durumda enfeksiyonun daha ağır seyredeceği öngörülebilir. İmmün yanıt fazının sonlanması ile enfeksiyon latent faza girmektedir. HBsAg pozitifliği devam etmektedir, ancak aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA negatif veya çok düşük (< 10⁴ kopya/ml) bulunmaktadır. Akut HBV enfeksiyonu olan yetişkinlerin büyük bölümü hızla bu evreye girmektedir. Kronik enfeksiyonu olan yeni doğanlar ile çocuk ve yetişkinlerin bazılarında HbeAg / anti-HBe antikor serokonversiyonu tamamlanmıştır ve hastalarda HbeAg negatif, anti-HBe antikor pozitif bulunmaktadır³⁶.

2.1.5.2.1.3 İnaktif Taşıyıcı Fazı

İmmün klirens döneminin sonunda enfekte hücre kitlesi ve virüs replikasyonun azalması ile immün cevabın yatışması sonunda transaminazların normal, virüs replikasyonun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme

girilmektedir. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivite genelde hafif minimal fibrozis saptanmaktadır. HBV DNA seviyeleri düşük veya saptanamaz düzeylerde dir. HBeAg negatiftir^{35,36}. Klinik tablo asemptomatiktir. Genellikle ömür boyu sürer ve uzun süreli izlemlerin yapıldığı çalışmalarla prognozun iyi olduğu gösterilmiştir. Özellikle KHB seyrinde tablo ne kadar erken dönemde taşıyıcılık formuna dönüşürse, prognozunda o kadar iyi olduğu gösterilmiştir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarının az bir kısmında serum HBsAg klirensi (Düşük prevalansta oran yılda % 1-2, yüksek prevalansta ise oran% 0,05-0,8) olur.

2.1.5.2.1.4 Reaksiyon Fazı

HBeAg serokonversiyonu sonrasında HBeAg serokonversiyonuna rağmen HBV replikasyonu veya iyileşme periyodunu takiben HBV reaktivasyonu HBeAg negatif kronik hepatite neden olmaktadır. Bu fazda HbeAg negatif, antiHBe pozitif ve yükselmiş transaminaz düzeyi mecuttur. Düşük serum HBV DNA seviyelerine sahip (<2.000IU/ml) ve normal serum transaminaz düzeyi olan hastalar uygun bir takip olmadıkça inaktif HBsAg taşıyıcısı sınıfına konulmamalıdır. Çünkü HbeAg negatif hastalar geniş transaminaz dalgalanmalarına sahiptir ve başvuruda yaklaşık % 20-30'unda normal transaminaz seviyesine rağmen histolojik olarak kronik hepatit vardır. Erişkin inaktif HBsAg taşıyıcılarının uzun dönem takibinde % 15-24'ünde HbeAg negatif hepatit geliştiği ve bunlardan % 1-17'sinde HbeAg reversiyonu olduğunu bildirilmektedir^{39,40}. Hastalık aktivitesinin spontan kalıcı iyileşmesi nadirdir. Tedavi sonu yanıt oranı ve kalıcı yanıt oranı daha düşük ve sonuçta siroza gidiş oranı daha yüksek olarak bildirilmektedir^{32,35,36}.

KHB'li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptanan hastalarda aktif viral replikasyon devam etmektedir. Bu hastalarda hastalıkta ilerleme görülür³².

2.1.5.2.2 KHB Hastalığın Seyri Ve Komplikasyonları

KHB enfeksiyonu seyrinde hepatik fibroziste ilerleme, hepatik dekompanzasyon ve HSK görülebilmektedir. Virüs ile enfekte hepatositlere karşı konağın immün sistemi periyodik olarak aktive olmakta ve bu aktivasyonlar neticesinde hepatosit hasarı gelişmektedir. Hepatosit hasarı sonucunda karaciğerde fibroziste ilerlemeye ve sonuçta siroz gelişimine neden olabilir⁴¹. HBeAg pozitif hastalarda yıllık siroz insidansı %2-5,5'dir. Beş yıllık kümülatif siroz insidansı %8-

17 olarak bildirilmektedir. İmmun sistemin periyodik alevlenmelerinin daha sık olduğu HBeAg pozitif hastalarda daha sık ve uzun süreli karaciğer hasarı gelişir. Bu nedenle HBeAg pozitif hastalarda siroz oluşma ihtimali artar. Siroz gelişimi gösteren hastaların HBeAg seropozitivite yaşı 10 yıl daha fazladır⁴². HBeAg negatif KHB'li hastalarda ise siroza gidiş daha yüksek oranda ve daha kısa sürede olmaktadır. Yıllık siroz insidansı % 3-10 arasındadır. Beş yıllık kümülatif siroz insidansı ise %13-38 arasında bildirilmektedir⁴³. HBV enfeksiyonu doğal seyrinde en geç faz olan HBeAg negatif KHB hastalarında sirozun daha sık görülüyor olmasının temel nedeni, bu hastaların daha ileri yaşlı ve daha ileri karaciğer hastalığına sahip olmalarıdır. Ayrıca hepatit B aktivitesinin uzun dönem remisyonda olması HBeAg negatif hastalarda, HBeAg pozitif hastalara göre daha az görülür⁴⁴.

HBeAg durumuna ek olarak, HBV genotipinin ve yüksek HBV replikasyonunun da HBV enfeksiyonu doğal seyrini etkilediği gösterilmiştir⁴⁵. HBV DNA düzeylerinin siroza progresyonu göstermede en güçlü prediktör olduğu gösterilmiştir. Anormal ALT düzeyleri, erkek cinsiyet ve ileri yaş, artmış siroz riski ile beraberdir. Siroza progresyonda etkili diğer risk faktörleri genotip, alkol alımı ve birlikte HCV, HDV veya İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte olması sayılabilir⁴⁶.

2.1.5.2.2 KHB Hastalığı Tedavisi

KHB'li hastalar tedavi edilmezse hepatik fibrozisde ilerleme, siroz ve HSK gelişebilir^{35,36}. KHB tedavisinde amaç yaşam kalitesini artırmak, karaciğer hastalığından korumak veya hastalığın etkilerini geriye döndürmek, HSK gelişimini minimize etmek ve HBV bulaşı riskini azaltmaktır. Tedavide ilk basamak direnç bariyeri ve potansiyeli yüksek bir ajan seçilmelidir. Bu seçilen ajan viremiyi hızlıca saptanamayacak seviyeye düşürmeli ve HBV DNA'nın saptanamayacak seviyede sürekli kalmasını sağlamalıdır⁴⁷. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. HBV DNA yüksek seyreden KHB'li hastalar daha yüksek progresif karaciğer hastalığı, siroz, HCC ve ölüm riski taşımaktadır. İdeal tedavi amacı HBsAg'nin kaybı veya AntiHBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg

negatif hastalarda ve HbeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA'nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasında bulunmaktadır^{35,36}. Antiviral tedaviden beklenen uzun süreli viral supresyon sağlamaktır.

2.1.5.2.2.1 Peg-İnterferon(Peg-IFN) Tedavisi

HBV enfeksiyonu tedavisinde için ilk onay alan ilaçtır. Uzun süreli bir tedavi gerektirmeyip tedavinin belli bir süreyi kapsaması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajıdır. Yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. Peg-IFN çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immünmodülatör etkilerini başlatmaktadır. INF başlıca, antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif (anti-tümöral) etkileri bulunmaktadır. KHB için önerilen kullanım süresi 48 haftadır^{24,25}.Peg-IFN kullanımı hastalarda HCC riskinin % 34 oranında azaldığı gösterilmiştir⁴⁸. HbsAg serokonveriyon yüksek, direnç yok, kısa süre kullanma gibi avantajları bulunmaktadır.

2.1.5.2.2.2 Oral Anti-viral Tedavisi

KHB enfeksiyonlu hastaların %40'ın da hastalıkta akut alevlenme, dekompanse siroz, HSK gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir^{49,50}. Komplikasyonların gelişmesinde yüksek viral yük en önemli faktördür⁵⁰. Bu nedenle serum HBV DNA düzeylerinin kısa sürede baskılanması KHB'de tedavinin ana hedefidir. Bunun için viral yükü baskılama potansi yüksek antiviral ajanlara ihtiyaç vardır. Oral antivirallerin interferona göre avantajı kullanım kolaylığı ve yan etki azlığıdır. Ancak bu ilaçları uzun süreli kullanıma bağlı direnç gelişmesi ve ilaçların bırakılmasını takiben kısa sürede hastalığın nüks etmesi başlıca dezavantajıdır. KHB tedavisinde kullanılan oral antiviraller lamivudin(LAM), telbuvidin(TLB), entekavir(ENT), emtrisitabin(EMT) gibi nükleozid ve adefovir(ADF) tenofovir gibi nükleotid analoglarıdır.

2.1.5.2.2.2.1 Lamivudin

Lamivudin bir sitozin nükleozid analogudur ve potent bir ilaçtır ancak hızlı direnç gelişimi ilacın son yıllar da kullanımını sınırlandırmıştır. LAM, 100 mg dozu ile plazma pik konsantrasyon düzeyine ilaç alındıktan 0,5-2 saat sonra ulaşılır⁵¹. LAM ile ilgili en önemli problem uzun süreli kullanımda gelişen direnç sorunudur. Direnç oranı 5 yılda %65-70'e ulaşabilmektedir. YMDD direnci ile mücadele de ilk başarılı

girişim nükleotid analogu olan adefovir(ADF) ilavesiyle olmuştur. ADF dirençli mutasyonların gelişimi ile bu yaklaşım son yıllarda güncelliğini yitirmiştir. YMDD mutasyonlarında tenofovir ilavesiyle veya tenofovire geçilmesiyle başarılı tedavi oranları elde edilmiştir⁵². Lamivudinin gebelik kategorisi C'dir⁵³.

2.1.5.2.2.2.2 Adefovir

FDA tarafından 2001'de onaylanan ilk nükleotid analogudur. Günlük 10 mg/gün oral kullanılmaktadır. Tedavinin 20. haftasından sonra proksimal tübüler disfonksiyona bağlı nefrotoksisite gelişebilmektedir⁵⁴.

2.1.5.2.2.2.3 Entekavir

HBV'ye karşı potent nükleozid olup guanozin analogudur. 2005 yılında HBV tedavisinde onaylanmıştır. Günde 0,5 oral dozlarda HBV polimerazı inhibe eder⁵⁵. Entekavir yüksek virolojik yanıt (%67-36) ve ALT normalizasyonu (%78-%70) ve daha iyi histolojik iyileşme (%72-%62) gözlenmektedir⁵⁶. Sirozlu hastalarda entekavir tedavisinin 6. Yılında hastalarda %88 oranında fibrozis skorunda gerileme ve %96'ya varan oranlarda histolojik iyileşme saptanmaktadır⁵⁷. Entekavir direnç için yüksek genetik bariyere sahip olduğundan çok düşük direnç insidansına sahiptir⁵⁸.

2.1.5.2.2.2.4 Telbivudin

KBH'nın tedavisi için 2006'da onaylanan nükleozid analogudur. HBV DNA seviyesini azaltmada lamivudinden daha potenttir⁵⁹. Lamivudine benzer şekilde tek bir mutasyonla telbivudin direnci gelişmesine rağmen çalışmalarda tedavinin 2. Yılı sonrasında HbeAg pozitif hastalarda %25 ve HbeAg negatif hastalarda %11 oranında telbivudine direnç gelişmiştir. Bu oran lamivudine göre düşük olmasına rağmen adefovir ve entekavire oranla yüksektir⁵⁹. Gebelik kategorisi B dir⁶⁰.

2.1.5.2.2.2.5 Tenofovir

2008 yılında FDA onayı alan nükleotid analogudur. Adefovire yapısal olarak benzer ancak adefovirden daha potenttir. Marcellin ve arkadaşları 48 hafta tenofovir ve adefovir sonuçlarını karşılaştırdıklarında HbeAg pozitif hastalarda tenofovir kolunda daha yüksek oranda viral baskılanma(%76-13), ALT normalizasyonu (%68-54), histolojik iyileşme(%67-12) ve HbsAg kaybı(%3,2-0) olduğu bildirilmiştir⁶¹. Tedavinin 4. yılı sonunda HbeAg pozitif ve negatiflerde %99-100 viral baskılanma olduğu başka çalışmalarda bildirilmiştir. 7 yıllık ilaç kullanım süresince direnç görülmemiştir^{61,62}.

2.1.5.2.2.2.6 Emtrisitabin

Yapısal olarak lamivudine benzer nükleozid analogudur. KHB'nin tedavisinde direnç nedeniyle tek başına kullanmak için onaylanmamıştır. İki yıllık tedavi sonrası direnç gelişimi oranı %13 olduğu saptanmıştır⁵⁴.

2.2 ALKOL

2.2.1 Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler

Alkol, bütün dünyada kullanılan en yaygın bağımlılık yapıcı maddedir. Hem toplumsal hem de metabolik zararlara neden olmaktadır. Avrupa birliğinde kişi başı ortalama yıllık alkol tüketimi 9,4 lt saf alkol iken WHO'ya göre Türkiye'de yıllık alkol tüketimi kişi başı 1,4 lt dir.

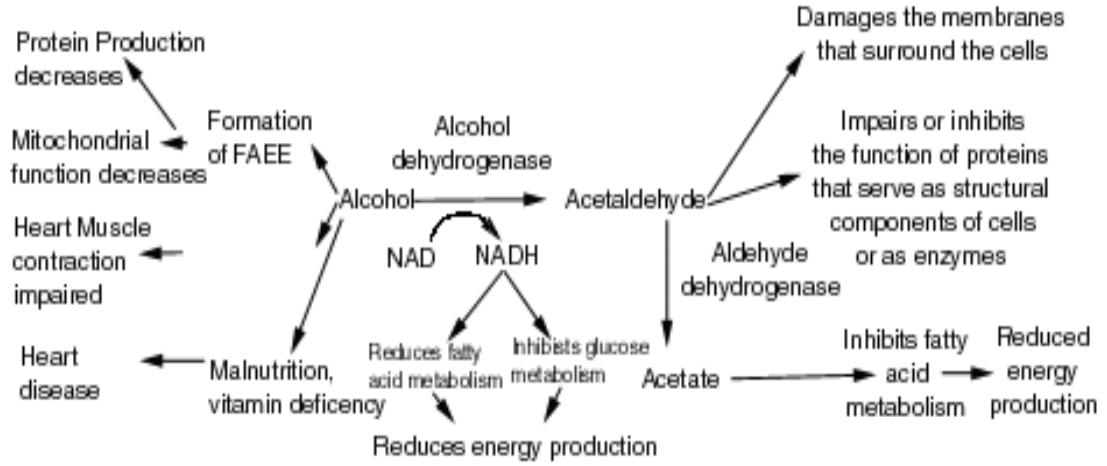
Bugün erkekler için 30 gr/gün ve kadınlar için 20 gr/gün üzerindeki alkol zararlı kabul edilmektedir^{63,64}. 60 gr/gün üzerinde alkol tüketen herkeste ise karaciğer yağlanması meydana gelmektedir. Ancak alkolün zararlı etkilerinin ortaya çıkmasında miktar ile birlikte genetik ve çevresel faktörlerin de rolü büyüktür⁶⁴.

Alkole bağlı Karaciğer Hastalığı (AKH)'nın gelişiminde alkolün alınma şekli de önemlidir. Alkolün gıda olmaksızın alınması ve multipl farklı alkollü içeceğin alımı riski artırmaktadır. Gıda mide boşalmasını ve alkolün intestinal emilimini geciktirerek alkolün kan düzeyi artışını engellemektedir⁶⁵. Alkolün yemek aralarında alımı alkolün yemeklerle birlikte alımına oranla 2,7 kat fazla asetaldehid üretimine neden olmaktadır⁶⁶⁻⁶⁸.

2.2.2 Fizyo-Patolojisi

Etanol suda ve yağda çözünebilen küçük bir moleküldür. Bu yüzden de bütün dokulara kolaylıkla yayılabilir. Etanolun %90'ndan fazlası karaciğerde metabolize olduğundan en büyük zararı da karaciğere olmaktadır⁶⁹.

Alkol alımı endotoksin, oksidatif stres ve inflamasyon yoluyla karaciğer hasarına neden olur⁶⁶. Karaciğer alkol metabolizmasında görev alan üç sistem mikrozomal etanol oksidaz sistem (hepatosit düz kas hücresinde bulunur),sitozolik alkol dehidrogenaz(ADH) ve katalaz (peroksizomda bulunur)'dır. Bu üç mekanizmanın sonunda asetaldehid üretilir⁶⁶.



Şekil 7: Alkol Metabolizması ve Uyardığı Yolaklar

Yukarıda belirtilen mekanizmalarda alkol oksidasyonu kaynaklı üretilen asetaldehid çoğunlukla sitozolik aldehyd dehidrogenaz (ALDH) ve mitokondrial ALDH 2 tarafınca asetata metabolize edilmektedir^{66,70}. İntestinal epitel sıkı bağları asetaldehit tarafından bozularak intestinal epitelin endotoksinlere karşı geçirgenliğini artırmaktadır. Endotokseminin neden olduğu karaciğer hasarı; kupffer hücrelerinden sekrete edilen reaktif oksijen ürünleri, sitokinler ve hepatik sinuzoidlerin vasküler permabilitesinin artışı sonucu oluşmaktadır⁶⁶. TNF-alfa ve TNF-alfa reseptör artışı inflamatuvar mediatör gibi davranmakta ve ileri karaciğer hasarına neden olmaktadır.

Etanol alımı ile NADH oluşumu artar ve yağ asitlerinin oksidasyonu inhibe olurken hiperürsemi, LDL, VLDL, HDL, triaçilgliserol artışı gibi metabolik etkiler ortaya çıkar. Etanol aynı zamanda mikrovizkozite ve elektron mikroskopu ile gösterilmiş olan plazma membran değişikliğine de neden olmaktadır. Bütün bu değişiklikler sonucunda karaciğer yağlanması meydana gelmektedir⁷¹⁻⁷⁶

Esas toksik etken etanol metabolizması ile oluşan asetaldehittir. Oldukça reaktif bir bileşik olan asetaldehit proteinlerle kovalent bağlar oluşturarak mikrozomal proteinler, kollajen, LDL, VLDL'ye kadar pek çok proteinin yapısında değişiklikler meydana getirir. Asetaldehitin bağlanması ile mitokondri içinde ultrastruktural ve fonksiyonel zararlar oluşurken, hepatositlerde de protein sekresyon ve mikrotubul polimerizasyon yetersizliği meydana gelmektedir. Neticede protein birikimi ve hepatosit şişmesi ile alkolik karaciğer hastalığının iki önemli özelliği olan, hepatosit balonlaşması ve hepatomegali meydana gelmektedir⁷⁷⁻⁸².

AKH patogenezinde rol oynayan oksidatif hasar karaciğerde demir birikimi ve karaciğerin antioksidan mekanizmasında bozulması katkı sağlamaktadır. AKH'de karaciğerde demir birikiminin nedeni hepatositlere Transferin Reseptörü-1 ekspresyonunun artışıyla demir alımının artışı ve karaciğer tarafından üretilen bir peptit olan hepsidin azalması ile intestinal demir emiliminin artışıdır⁶⁵.

2.2.3 Hastalığın Seyri

Sürekli alkol alımı karaciğerde inflamasyona ve hücre ölümlerine neden olur. Meydana gelen hasarlanma ile karaciğer yağlanması ile başlayan, alkolik hepatit olarak devam eden ve karaciğer sirozuna kadar ilerleyen bir seyir gösterebilir. Bu seyir alkoliklerin %20'nde görülmektedir⁸.

AKH'nın en çok bilinen 3 formu vardır; yağlı karaciğer, akut alkolik hepatit ve karaciğer sirozu. Ağır içicilerin %80'inde karaciğer yağlanması, %10-35'inde alkolik hepatit ve yaklaşık %10'unda alkolik siroz gelişir⁶⁵.

Alkolik karaciğer yağlanması günlük alkol tüketimi 60-80 gr'ı aştığında gelişir. Hepatosit sitoplazması büyük oranda trigliserid ile kaplıdır. Karaciğer fonksiyonları normaldir. Alkol bırakılırsa geri dönüşümlüdür ancak aşırı alkol alımı devam ederse siroza dek ilerleyebilmektedir.⁶⁵.

Akut alkolik hepatitte hücre içi aşırı sıvı birikimine bağlı hepatosit balonlaşması izlenir. Akut alkolik hepatitin gelişimi için 15-20 yıl yoğun alkol alımının gerekli olduğu düşünülmektedir. Belirgin kolestazla seyreder. Kadınlarda daha şiddetlidir. Mortalitesi %30-60 arasında değişmektedir⁶⁵. Akut alkolik hepatitte geliştiğinde karaciğer hasarının normale geri dönüşü nadirdir ve siroza gidiş için yüksek risk taşımaktadır. Bir kez stellate hücresi aktive olduğunda ekstra selüler matriks komponenti, sitokin, kemokin, proteaz ve büyüme hormonu sentezler. Ayrıca transkripsiyon faktörü ve sinyal molekülü sentezlemektedir⁶⁶.

Siroz AKH'nin en şiddetli formudur. Sürekli içicilerde risk daha yüksektir. Kollajen birikimi Disse aralığı'nda perisellüler veya santral venler çevresinde(santral hyalen skleroz) olabilir. Santral hyalen skleroz hızla siroza ilerler, kadınlarda daha sık ve şiddetlidir. Bir yıllık yaşam süresi %60-70, 5 yıllık yaşam süresi ise %35-70'dir.

2.2.4 AKH Klinik Bulguları

AKH da histolojik hasar ile klinik presentasyon arasında korelasyon görülmez. Klinik asemptomatik hastalıktan hayati tehdit eden hepatik dekompanzasyona kadar değişebilir⁸³.

Hastalarda insidental hepatomegali, transaminaz yüksekliği şiddetli olgularda ise hepatik yetmezlik bulguları (sarılık, asit ve ensefalopati veya varis kanaması) görülmektedir. Karaciğer dışı bulgular yaygın olarak; ateş, vitamin eksikliği ve malnutrisyon belirtileri, hiperdinamik dolaşım, intrapulmoner şantın neden olduğu siyanoz görülmektedir⁸⁴. Anormal karaciğer fonksiyon testleri genellikle görülür. Bunlar albuminin azalışı ve gama-glutamintransferaz (GGT), AST, bilirubin, alkalin fosfataz(ALP), protrombin zamanı artışıdır. Orta şiddetli vakalarda makrositer anemi, nötrofiler lökositoz ve trombositopeni görülmektedir⁸⁴.

2.2.4 AKH Komplikasyonları

AKH'nin uzun dönem prognozunu ve sağ kalımının hastanın ilk histolojik bulgusu ve içme davranışına devamı belirler. Hafif karaciğer hasarı ile sirozlu vakaların karşılaştırıldığında 5 yıllık yaşam sansı %70'den %50'ye düştüğü görülmektedir⁸⁵.

Alkolik sirozlu hastanın sağ kalımını; hastalığın kliniği, tanı anındaki histolojik şiddeti ve hastalık içme davranışı belirler. Ayrıca ırk ve cinsiyetinde etkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur^{86,87}.

Bazı çalışmalar dekompanse hastalık kompanse olanlara oranla anlamlı şekilde kötü seyretmektedir^{88,89}. Kompanse sirozlu hastalarda alkol alımına devam sağ kalımı %89'dan %68'e düşürmektedir. En kötü sağ kalım varis kanaması ile başvuran hastalarda olup bu hastalardaki surveye alkol kullanımının etkisi yoktur⁹⁰. Alkolik sirozlu vakaların %5-15'inde HSK gelişir ve bunlar tanıdan birkaç ay sonra öldüğü görülmektedir^{89,91}.

Birçok geniş çaplı çalışmanın sonucunda alkol kullanımının kanser insidansı ve mortalite ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır⁹. Yakın zamanda WHO tarafından etanol, asetaldehit ve alkol alımı insanlar için karsinojenik kabul edilmiştir. Alkol alımının artırdığı kanser tipleri: baş ve boyun, ağız boşluğu, yutak, gırtlak, özefagus, bağırsak, meme ve karaciğer^{10,92}.

Alkol kullanımı özefagial orofarinks ve larinks kanseri ile kuvvetli ilişkilidir. İki büyük meta-analiz çalışmasında günlük 60 gramdan fazla alkol alımı göğüs kanseri

riskini lineer şekilde artırmaktadır⁹³. Alkol bazı onkojenlerin ekspresyonunu arttırarak ya da hücre DNA sinin tamir mekanizmasını bozarak kanser başlatılmasında önemli rol oynar⁹⁴.

Ciddi alkolik hepatitin yüksek mortaliteye sahip olması ve hastaların birçoğunun genç yaşta olması terapotik çalışmalarda önemli yeri kapsar ve klinik pratikte AKH hastalarının büyük çoğunluğu fibrozis veya siroz gelişmiştir. Bu hastalar genellikle asemptomatik olup bazen ilk bulgusu portal hipertansiyon, ilerlemiş karaciğer hasarı ya da HSK olabilir⁹⁵.

Ne yazık ki, alkolik hepatit olduğu gibi Alkolik karaciğer sirozunda, herhangi bir adjuvan farmakoterapiler sürekli sağkalım süresini arttırdığı gösterilememiştir.⁹⁶

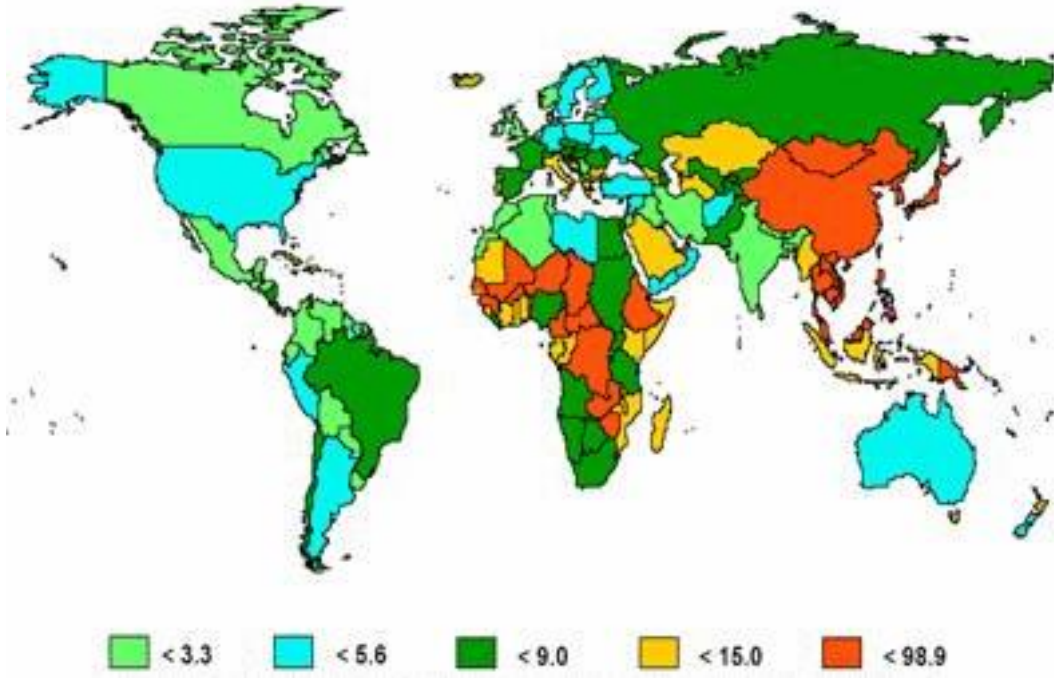
Sadece alkol alımının durdurulması veya azaltılması hastalarda histolojik iyileşme ve sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir.^{85,95,97}.

2.3.HEPATOSELÜLER KARSİNOM

2.3.1 Epidemiyoloji

HSK karaciğerin en sık primer tümörüdür. Primer karaciğer kanseri dünyanın beşinci en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır⁹⁸. Dünyada yarım milyon insan her yıl tanı almakta ve sıklığı coğrafi olarak farklılık göstermektedir⁹⁹.

Doğu Asya ve Safra Altı Afrika ülkede çok sık (15/100000'in üzeri) görülmektedir. Akdeniz ülkeleri ve Güney Avrupa ülkelerinde orta sıklıkta (5/100000 ile 15/100000 arasında) ve Kuzey Avrupa'da düşük sıklıkta (5/100000 altında) görülmektedir⁹⁹.



Şekil 6: HSK İnsidansının Coğrafik Dağılımı

2.3.2 Etiyoloji

HSK'ların en az %80'i siroz zemininde gelişmektedir^{6,100}. Ayrıca sirozlu hastaların yaşam süresinin uzatılması ile HSK görülme olasılığı artmaktadır⁶⁵.

Hastalığın risk toplumu olan sirozlu hastalarda çeşitli tarama programları geliştirilerek hastalığın erken yakalanmasına çalışılmaktadır. Birçok ajan kronik karaciğer hasarı ve siroza neden olarak HSK risk faktörü olabilir. Siroza ve dolayısıyla HSK'ya neden olan en sık ajanlar HBV, HCV ve alkol'dür. Ancak düşük sıklıkta olsa hemokromatozis, primer biliyer siroz, non-alkolik karaciğer steatohepatit(NASH) ve Wilson hastalığında HSK gelişimi ile ilişkilidir^{6,100}.

Dünyada, HSK gelişiminde özellikle de endemik bölgelerde HBV enfeksiyonu en sık nedenidir¹⁰¹. Aflatoksin B1 güçlü bir hepatokarsinojendir ve Uluslar Arası Kanser Araştırma Ajansı(IARC,1987) tarafında karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. HSK insidansının yüksek olduğu Güney-Doğu Asya ve Sahra Altı Afrika'da HBV enfeksiyonu ile aflatoksin B1 kontaminasyonunun birlikteliği yüksektir. Kodon 249 da

P53 hotspot mutasyonu sonucu P53 proteininde Arginin-Serin değişimi ile sonuçlanır. Bu mutasyon Aflatoksin B1 endemik bölgelerdeki HSK'ların %30-60'ında görülür¹⁰²⁻¹⁰⁴. Kronik olarak HBV ile enfekte kişilerde HSK sıklığı, enfekte olmayanlara göre 100 kat fazladır. Sirozu olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık HSK oranı %1'in altındayken, siroz olanlarda %2-3 arasında deęişmektedir¹⁰⁵. Aflatoksin B1 ile HBV birlikteliğinin HSK gelişime riskini bu iki faktörden sadece birine maruziyete oranla 5-10 kat artırır¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Yapılan çalışmalarda KHB hastalarında HSK gelişiminde belirleyici olan diğer faktörler ise HBeAg pozitifliği ve yüksek HBV DNA düzeyleri, ALT yüksekliği, uzun süreli enfeksiyon, HCV ile koenfeksiyon veya HDV ile koenfeksiyon, ailede HSK hikayesi olması, aşırı alkol alımı, sigara içilmesi, HBV genotip C (vs genotip B) ve kor promotor mutasyonlarıdır^{106,107}.

HSK yüksek oranda mortal seyretmektedir. Hastalarda kür şansı %5 den daha azdır. Hastalığın median surveyi genellikle 6 aydır. Sağ kalım süresi altta yatan sirozun ciddiyetine bağlıdır. Sirozlu hastalar düşük sağkalım süresi ve sınırlı tedavi şansı vardır¹⁰⁸.

HSK komplikasyonları hepatik hasar, kaşeksi, varis kanaması ve nadir olarakta tümör rüptürüdür¹⁰⁸.

HSK hastalarının tanı yaşı coğrafik bölgelere göre değişiklik dağılım göstermektedir. Avrupa ve Amerika'da median tanı yaşı 65 yıldır. HSK 40 yaşından altında nadir görülmektedir¹⁰⁸.

Afrika ve Asyada tanı yaşı daha gençlerde görülmektedir ortalama tanı yaşı 40-50 yıl arasındadır. Daha gençlerde tanı almasının nedeni bu bölgelerdeki HBV ve HCV nin yaygınlığı ile ilişkilidir¹⁰⁸.

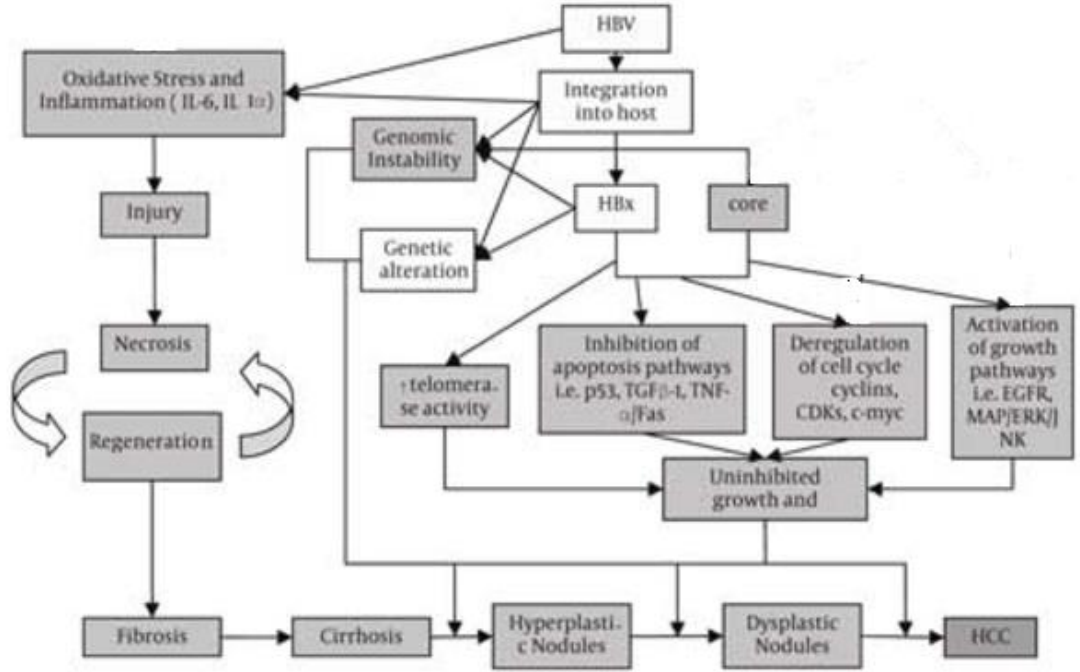
2.3.3 HSK gelişiminde HBV'nin Etkisi

HBV Dünya Sağlık Örgütü grup 1 onkojenik faktör olarak sigaradan sonra sınıflandırmıştır. HSK sıklığı coğrafik bölgelere göre değişmektedir.

HSK'nin %80'i siroz zemininde geliştiğini düşünürsek HBV'nin doğrudan karsinogenetik mekanizmaların yanında, daha çok siroza neden olarak HSK'ya yol açtığı kabul edilmektedir⁶⁵.

HSK gelişiminde birçok yolak ve faktör katkıda bulunduğu tanımlanmasına rağmen; hepatosellüler karsinogenezin birçok özelliği ve viral faktörlerin doğrudan rolünü tanımlamak zordur. Bununla birlikte HBV enfeksiyonu HSK gelişiminde ana risk faktörüdür. Sadece HSK'da değil aynı zamanda KHB hastalarında ve KHB taşıyıcılarında HBV'nin somatik hücreleri üzerinde mutajenik etkisi saptanmıştır¹⁰⁹.

HBV konakçı DNA hasarına birçok yolla neden olsada bunlar basitçe 3 farklı mekanizma ile kategorize edilmiştir. Birincisi viral DNAnin konakçı DNA'sı içine birleşmesi kromozomal unstabiliteye neden olur. İkinci olarak HBV'nin insersional mutasyonları birçok geni aktive eder ve konakçı genomunda genetik değişiklikler teşvik eder. Entegre HBV DNA'nin düzensiz kesilmiş HBV gen ürünleri ve viral proteinler üçüncü mekanizmanın temelini oluşturmaktadır^{110,111}.



Şekil 7: HBV'nin HSK Gelişimine Etkisi

2.3.3.1 Konakçı Genomu ile HBV DNA'nın İntegrasyonunun Doğrudan Etkisi

İntegrasyon (birleşme) viral replikasyon için gerekli değildir, integrasyon viral genomik kalıcılığını sağlar. Uzun dönem kronik enflamasyonla ilişkili devam eden hücre ölümü ve proliferasyonu döngüsü konakçı genomunda bir takım DNA sonlanımlarını artırmaktadır. Böylece viral integrasyon için olanak sağlar. Hücresel topoizomeraz 1, viral replikasyon mediatörlerinin integrasyonu ve linearizasyonu için önemli bir faktördür^{111,112}. HBV genomunda birçok sekans değişikliği saptanmıştır. Ama ters duplikasyonlar ve silinmeler en yaygın değişikliklerdir¹¹³.

Oksidatif stres ya da mutajenik ajanların ortaya çıkması, DNA tamir kapasitesinin kaybı, yüksek hepatik turnovera neden olan diğer virusların neden olduğu inflamasyon ya da koenfeksiyon DNA integrasyonuna neden olabilir^{111,114}. Bu

durumlarda genom stabilitesini kaybetmekte ve delesyonlar, tek ya da çift sarmal kırıkları ya da rearrangement(yeniden düzenleme) gelişmektedir¹¹³.

HBV integrasyonu konakçı kromozomların integrasyon bölgelerinde parsiyel delesyon ve yeniden düzenlemeye neden olmaktadır¹¹². İntegrasyonlar insan genomları verileri çerçevesinde tesadüfen olmakta ve farklı kromozomların çeşitli yerini tutabilmektedir¹¹⁴. Translokasyonlar, füzyon transkriplerin üretimi, kromozomal delesyonlar ve genel genomik kararsızlık bu integrasyonlara neden olmaktadır. Bu değişimler muhtemelen büyüme profile sahip hepatosit klonların seçimine neden olur^{111,114}. Karaciğer karsinogenezi, HBV integrasyonlarının neden olduğu anti-apoptotik ya da onkojenik sinyallerin anlamlı artışı sonucu gerçekleşmektedir¹¹³. HBV ile ilişkili HSK'ların %85-90'inde viral DNA integrasyonu saptanmıştır^{111,114}.

İntegrasyonların çoğu ortak kırılğan parçalarda ya da yakınlarında saptanmıştır. Bu genler proliferasyonun kontrolü, hücrel sinyal iletim kaskatını ve hücre canlılığını düzenlemektedir¹¹².

Kod bölgelerine ya da hücrel regülatuar genom bölgelerine integre viral DNA gen ekspresyonunu (cis-aktivasyon) değiştirebilir. İntegrasyonlar, malign transformasyona neden olan hücrel proteinlerin üretim fonksiyonunu ya da yapısını değiştirebilir^{111,114}.

Viral DNA insersiyolar, hepatoselüler malign transformasyona preS/Sproteinleri ya da X proteini gibi karsinogenez sinyal kaskatını tetikleyen (trans-aktivasyon) mutasyon proteinlerini üreterek neden olmaktadır¹¹⁴.

2.3.3.2 HBV Proteinlerinin Konakçı Genomu Üzerine Etkisi

Birçok çalışma HBV proteinlerinin prokarsinejenik etkisini göstermiştir. Özellikle son 10 yılda Hepatit B X(HBx) proteinin etkisi üzerinde yoğunlaşmıştır. HBx proteini 154 aminoasitten oluşan akut ya da kronik HBV enfeksiyonunda üretilen bir proteindir. İnfekte hepatositlerin stoplazmasında veya düşük düzeyde nükleusunda bulunmaktadır^{111,112}. HBx'in klinik önemi KHB'de hepatosit genomu içine HBV DNA integrasyonu ile başlar. X geni genellikle integrasyon içinde korunmakta ve HBx genellikle KHB habisi hepatositlerinde görülmektedir¹¹⁵. İntegre HBx sıklıklar yeniden düzenlenmiş form(rearranged form)dadır. Ve hücrel DNA füzyon ile kesme, delesyon ve nokta mutasyonları görülmektedir¹¹⁴. HBV integrasyon araştırmalardan elde edilen bir önemli bilgiler; HSK hücrelerinde 3'uçunda X geni sıklıklar silinmiş ve bu COOH-terminalinden kesilmiş HBx proteinine neden olmaktadır. Bu protein HSK'ya neden olmak için gerekli ve yeterlidir¹¹⁶.

HBx birçok genin ekspresyonunu etkilemektedir. Bunlar sinyal iletim yolları metastaz, transkripsiyon regülasyonu, immün yanıt, metabolizma, hücrel döngü kontrolü, proliferasyon ve apoptozdur^{112,115}.

Nükleusta bulunan HBx transkripsiyon faktörlerini direkt olarak etkilmekte ya da kendisi transkripsiyon faktörü olarak davranmaktadır. Sitoplazmadaki HBx protein kinazları ve stres aktive proteinleri stimüle eder¹¹⁵. HBx transkripsiyon faktörü Nükleer Faktör Kappa Beta(NFκB) aktive etmektedir. NFκB aktivasyonu Fas-aracılı apoptoza karşı hücrel sağkalımı desteklemektedir¹¹⁵. Hbx kaspaz-3 aktivitesini bloke etmektedir. Endoplazmik retikulum ve mitokondri ile doğrudan etkileşime

girmekte ve hücrel kalsiyum homeostazını etkileyerek hücre içi kalsiyum seviyesini artırmaktadır. Böylece hücrel proliferasyonu artırmaktadır^{111,115}.

HBx'in proapoptotik aktivitesi Bcl-2 inhibitör etkisini atlamaktadır¹¹⁵. HBx downregülasyonu hepatositteki PI3K aktivitesini stimüle ederek TGF-beta aracılıklı apoptoza neden olmaktadır¹¹⁵. HBx p53'e bağlanma kapasitesi vardır ve insan p53 geni transkripsiyonunda baskılanmaya neden olur. Böylece p53 aracılı apoptozu engellemektedir^{112,115}. Tolemoraz aktivasyonu hücrel ölümsüzlük ve malignite ile ilişkilidir. Telomeraz katalitik alt birim (hTERT) ve RNA komponenti(hTER) içerir. İnsanda hTERT telomeraz aktivitesinden sorumludur. HBx geni hTERT in mRNA da transkripsiyon ekspresyonunu artırmaktadır¹¹⁷.

HBx ayrıca Hipoksemi İnduklenebilir Faktör-1 ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünü (VEGF) salgılanmasını artırmaktadır. Bu anjiogenetik yollardaki değişim ile karsinogeneze neden olur¹¹⁴. Hbx, ısı şoku proteini 90 alfa (HSP90alpha) up-reglasyonunu uyararak tümör hücre invazyonuna katkıda bulunabilir. HBx c-Myc ekspresyonunu tetkikler ve Ras / Raf / ERK1-2 kaskadlar aktivasyonu sağlamaktadır¹¹⁸.

2.3.3.3 HBV'nin Konakçı DNA Üzerinde Epigenetik Etkisi

Son yıllardaki çalışmalar göstermiştir ki virus konak arasında epigenetik etkileşimler görülmektedir. Epigenetik sistemler arasında etkileşim ve viral proteinler hücrenin epigenetik tabiatini değiştirerek kanser oluşumuna neden olmaktadır. Histon modifikasyonlar ve DNA metilasyonu HBV replikasyonu boyunca önemli role sahip epigenetik sistemlerdir¹¹⁹. HBx proteini DNA N-Metiltransferaz (DNMT) enziminin

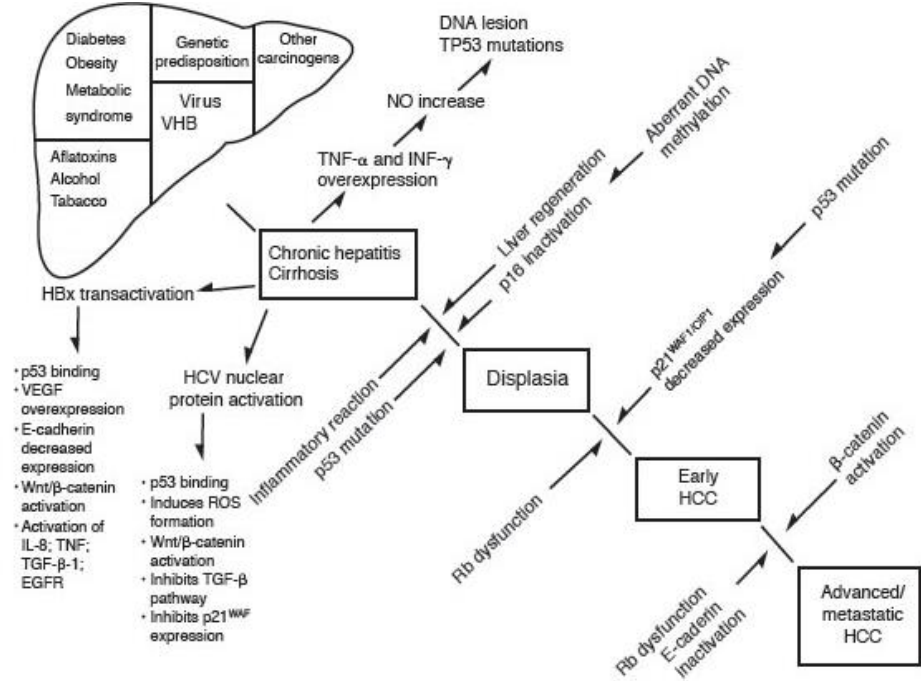
regülasyonunda görev almaktadır. DNMT'lerin ekspresyonu HBV ile infekte karaciğer hastalıklarında ve HSK'da artmaktadır^{114,120}.

HBV enfeksiyonu hepatositlerde DNMT'lerin upregülasyonuna neden olur. Bu upregülasyon viral DNA'nın metilasyonuna ve dolayısıyla konak genomunda spesifik ve sirotik genlerin metillenmesine neden olur. Bu modifikasyonlar HSK gelişimin önemli faktörleridir¹¹⁹.

2.3.4 HSK gelişiminde Alkol'un Etkisi

Son yıllarda alkol alımı, hepatit virus ya da metabolik değişikliklerin birlikteliğinin HSK gelişimi üzerine etkisi gösterilmiştir. Alkol HSK gelişimi üzerinde direkt(genetik) ve indirekt(siroz) etki göstermektedir⁷. Alkol alımı durdurulduktan sonra HSK gelişimi her sene % 6-7 azalır ve riskin kaybolması için tahmini olarak 23 sene gereklidir¹²¹. Bu yüzden kompanze sirozlular dışında eski içicilerinde izlemi gerekmektedir¹²².

Alkolün hepatokarsinogenezde hayati öneme sahip bağımsız risk faktörleri; abdominal yağ, obezite, diabet, hiperlipidemi, insülin direnci, metabolik sendrom ve çeşitli hepatit virüsleri (HBV, HCV)'dir⁶⁶⁻⁶⁸.



Şekil 8: HSK Gelişimindeki Moleküler Basamaklar

Alkol tüketimi ile ilgili kanserlerin altında yatan nedenleri henüz net olmasada çeşitli faktörler aracılığıyla yol aldığı düşünülmektedir. Bunlar; alkolün lokalize etkisi, sitokrom p4502e1 (CYP2E1) indüksiyonu, asetaldehit, malnutrisyon, retinoidler ile etkileşim, metilasyon düzeyinde değişiklikler, immünolojik gözetim ve anjiyogenezdır^{123,124}.

Alkol bazı onkojen ekspresyonunu artırarak ya da hücredeki DNA onarım yeteneğinin etkileyerek onkojenik mutasyon şansını artırmakta ve böylece kanser oluşumunda önemli yer alabilmektedir¹²⁴.

Asetaldehid sadece toksik değil aynı zamanda karsinojeniktir. Alkol alımında sonra hücreler veya dokular asetaldehidte maruz kalmaktadır. Asetaldehid karsinogenezi artırmaktadır¹²⁴.

Karaciğerdeki CYP2E1 konsantrasyonu hidroksietil radikal üretimi ve lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir. Lipid peroksidasyonu DNA'daki purin ve purimidin'e bağlanan 4-hidroksinonenal üretimini tetiklemektedir. Böylece karsinojenik ekzosiklik ethano-DNA bağlarını üretimini etkilemektedir. Hepatositlerdeki ekzosiklik ethano-DNA bağları oluşması ile CYP2E1 indüksiyonu arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir¹²⁴.

Uzun dönem alkol alımı CYP2E1 enzimini indüklemekte ve hepatik asetaldehid üretimini artırmaktadır. Hepatik oksidatif stres ve reaktif oksijen radikali(ROS) üretimini ve özellikle hidroksietil radikallerini dramatik olarak artırmaktadır. Serbest radikaller, hücre membranındaki lipid molekülleri ile reaksiyona girebilir ve biyolojik olarak reaktif aldehyd molekül üretimine olanak sağlar⁷.

Alkol alımı sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lenfositlerdeki DNA fragmanlarında hasara yol açarak oksidatif DNA hasarına neden olmaktadır. Periferik kan lenfositlerindeki DNA fragmanlarının seviyesi karaciğer sirozunun şiddeti ile ilişkilidir¹²⁵.

Lambert ve arkadaşları HSK daki DNA metilasyon paternini tanımlamıştır. Birçok spesifik genlerdeki aberant hipermetilasyonu keşfetmişler. Bu genler: konakçı yanıtı enfeksiyon (DOK1), nörotransmisyon ve anjiogenetik büyüme (CHRNA3), Ras sinyali (RASS-F1A) ve karsinogenez detoksifikasyon (GSTP1)'dir¹²⁶.

En yaygın hipermetile gen RASS-F1A tümör supresör genidir. İkinci yaygın metile gen HSK'larda tümör supresör gen olan DOK1'dir. Vakaların %54'ünde

hipermetile GSTP1 bulunmuştur. GSTP1 glutatyon S-transferaz ailesine aittir ve hücrel hasardaki değişik karsinojenden korumaktadır¹²⁶.

HSK displastik nodulde geç faz tümör oluşumunda p53 mutasyon ya da kaybı gerçekleşmektedir¹²⁷.

Gu ve arkadaşları etanol anjiyojenez ve VEGF ekspresyonuna neden olduğunu çalışmalarında vurgulamıştır¹²⁸.

Alkol kullanan BMI 30 kg/m² üzerinde olan hastalarda BMI 30 kg/m² altında olanlarla karşılaştırıldığında HSK gelişim riski 3,1 kat artmaktadır. Obezite HSK gelişimi riskini alkol kullanan hastalarda artırmaktadır. Ama alkol kullanmayan kişilerde artırmamaktadır¹²⁹.

French ve arkadaşları Toll Benzeri Reseptör (TLR) sinyalinin HSK'da kök hücre ve progenitör hücrelerdeki transformasyonda etkili olduğunu göstermiştir. Bu yolak HBV, HCV, hemokromatozis, diyabet ve alfa-1 antitripsin eksikliğinde alkol kullanımının HSK gelişim şansını nasıl artırdığını gösterir¹³⁰. Bu ilişki, bir ortak yolağı tetikleekte; TLR sinyali NF-kb aktivasyonuna ve dolayısıyla proinflamatuvar sitokin ve büyüme hormon (aktivatör protein 1 stimülasyonu) ekspresyonunu artırmaktadır¹³⁰.

3.MATERYAL ve METOT

Bu çalışmaya, Temmuz 2007 - Nisan 2014 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ayaktan ya da yatarak en az 6 ay süre ile takip edilen siroz etiyojisi hepatit B, alkol ve HBV alkol birlikteliği olan 611 hasta alındı. Sirozu tanısı anamnez, klinik, görüntüleme ve laboratuvar değerleri ile konuldu. Siroz tanısı konulması için karaciğer biyopsisi yapılmadı.

Çalışma historikal kohort şeklinde tasarlandı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan hastaların tamamı kayıt altına alınmıştır.

10 yıl süre ile 80 gr/gün üzerinde saf alkol alan hastalar alındı. 10 yıl ve daha önce alkolü bırakmış olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Son 6 ay içerisinde siroz tanısı konulan ve en az 6 ay süre takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Başvuru sırasında HSK'sı olan veya 3 ay içerisinde HSK saptanan, HDV, HCV, HIV koenfeksiyonu olan, verileri yetersiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

HBV'si olan hastaların tamamına oral antiviral başlandı.

Alkol kullanımına bağlı siroz gelişen hastalarda hastalar alkol bırakması konusunda destek verildi.

HSK tanısı dinamik görüntüleme yöntemlerinde (Manyetik Resonans görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi) ile erken arteriyel boyanma ve venöz washout olan hastalara konuldu.

Hastaların verileri hastanenin elektronik bilgi sisteminden elde edildi.

3.1 İstatistiksel Yöntem:

Çalışmanın istatistik analiz SPSS 17 paket programı ile yapıldı. Veriler ortalama ve standart sapma şeklinde belirtildi. Kategorik değişkenler için “khi kre testi” kullanıldı. P değeri <0,05 anlamlı kabul edildi. Gruplarda HSK saptanan hastalar “Kaplan Meier analizi” ve Log Rank Analizi ile değerlendirildi. Grupların normalliği ve homojenliğe uygunluğu değerlendirildi. Gruplar arası “ANOVA analizi” ve “Post HOC” testleri ile değerlendirildi.

4.SONUÇLAR

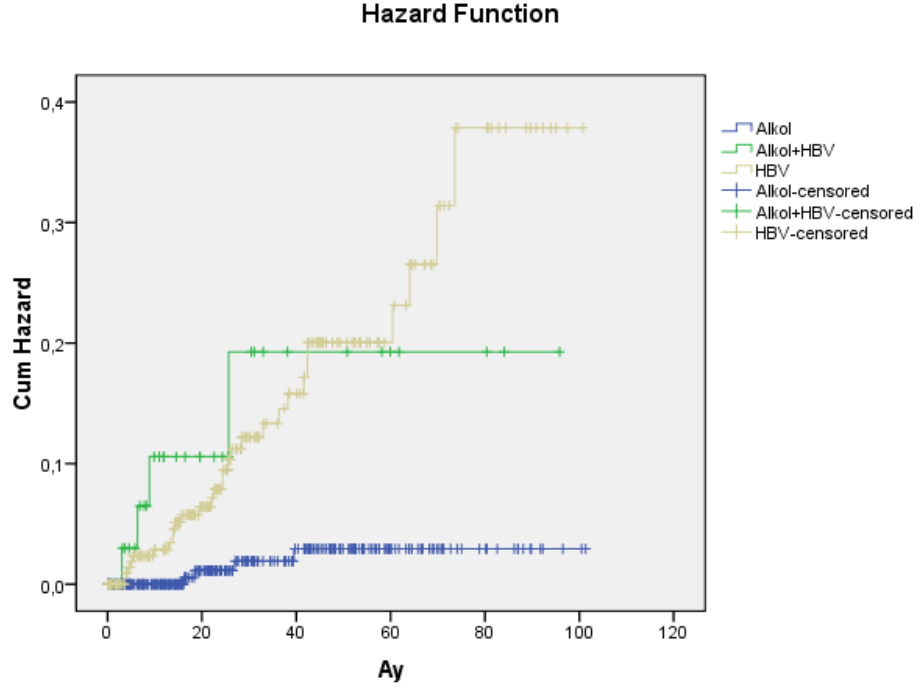
Çalışmada, Temmuz 2007 - Nisan 2014 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ayaktan ya da yatarak en az 6 ay süre ile takip edilen siroz etiyojisi hepatit B, alkol ve HBV-alkol birlikteliği olan 611 hasta alındı. Sirozlu hastalar ağırlıklı olarak erkek bulundu. Hastaların yaşları arasında anlamlı bir fark saptanmadı(p=0,247). HBV hastalarının 27'sinde, Alkole bağlı sirozlu hastaların 4'ünde ve HBV alkol birlikteliği olan hastaların 5'inde HSK gelişti. Hastaların yıllık HSK gelişme ihtimali takip yıllarına göre gelen yüzdeler belirlendi. Grupların özellikleri tablo 1 de belirtilmiştir.

Tablo 1. Gruplardaki Hastaların Özellikleri

Özellikler	HBV+Alkol	HBV	Alkol	p değeri
Hasta sayısı	44	241	326	
Cinsiyet (K/E)	0/44	88/153	10/316	0,001
Yaş	54±9	57±14	55±10	0,247
Median takip süresi (ay)	10,9 (1-96)	25,4 (1-101)	19,5 (1-101)	
HCC gelişen hasta sayısı	5	27	4	*
Yıllık HSK insidansı (%)	6,3	3,6	0,6	
1. yıl (%)	9,1	7,7	1,1	
2.yıl (%)	17	12,8	1,9	
3.yıl (%)	17	19	3	
4.yıl (%)	17	19	3	
5.yıl (%)	17	36,5	3	
HBeAg	2	23	0	0,392
Log HBV-DNA	3,6±2,8	4,4±2,8	0	0,122
AFP ng/ml	12 (1-80)	14 (2-20000)	64 (4-495)	0,696
Alkol kullanım miktarı (gr/gün)	150±58	0	155±60	0,923
Alkol kullanım süresi (yıl)	23±8	0	26±9	0,49
Child Pugh Sınıflaması				
A	9	38	101	N.S
B	25	143	160	N.S
C	10	60	85	N.S

Hasta grupları arasında HSK gelişme ihtimalleri Kaplan Meier analizi yapıldı. HSK gelişim riskleri arasındaki kıyaslama ve istatistik sonuçları belirtildi.(Şekil 9)

Şekil 9: HBV ve Alkol, HBV, Alkol Grupları Arasındaki Aylara Göre HSK Gelişim Çizelgesi

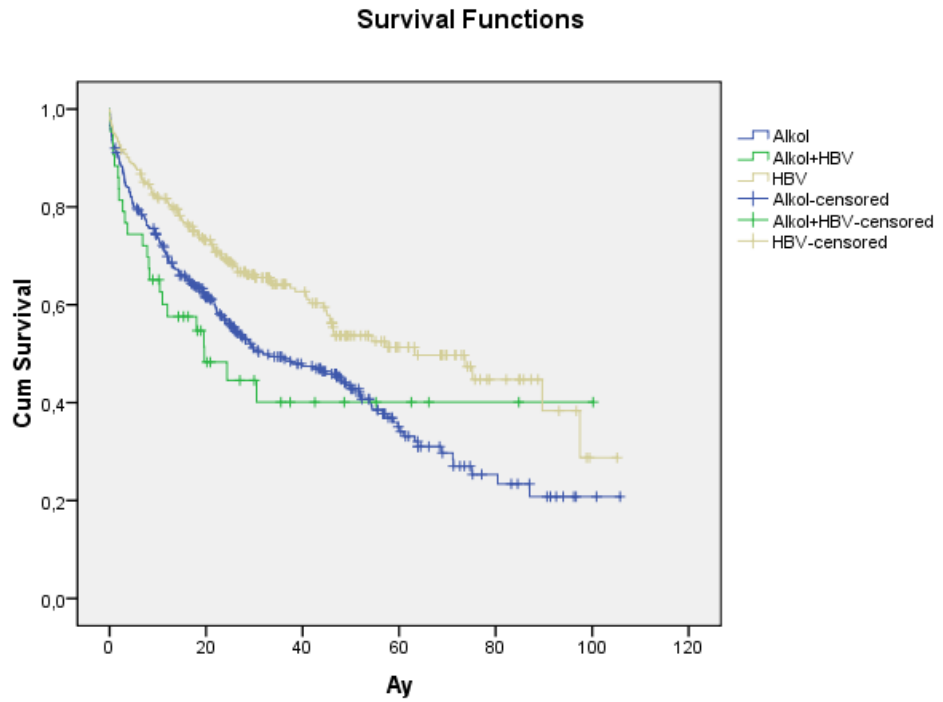


Risk Faktörleri	0.yıl	1.yıl	2.yıl	3. yıl	4. yıl	5.yıl ve üzeri
HBV	326	216	139	106	72	38
HBV ve Alkol	43	20	14	8	7	4
Alkol	242	184	127	84	50	33

Kıyaslanan Gruplar(*1)	p değeri
Alkol& HBV	P<0,0001
Alkol& HBV ve Alkol	P<0,0001
HBV& HBV ve Alkol	P=0,767

Takip sırasındaki hastaların ölüm oranları; alkol grubunda 184/326 (%56,4), HBV grubunda 100/242 (%41,3), HBV alkol birlikteliği olan grubunda 23/44 (%52,3)' dır. Hasta grupları arasında sağkalım analizi yapıldı ve Kaplan Meier Grafiği ile gösterildi.(şekil10)

Şekil 10: HBV ve Alkol, HBV, Alkol Grupları Sağkalım Analizi

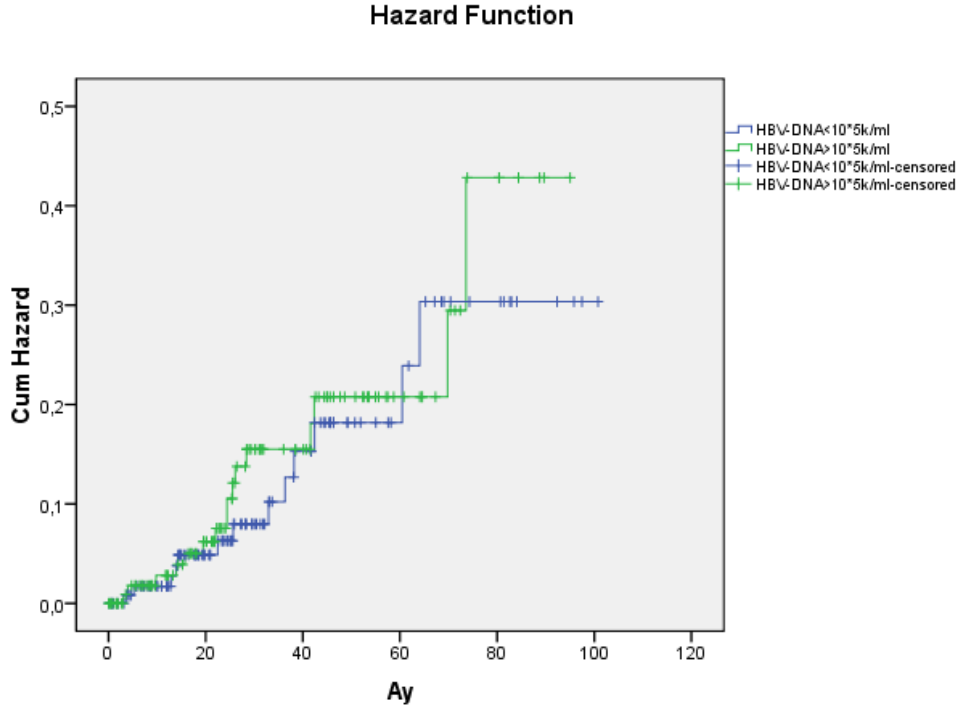


Risk Faktörleri	0.yıl	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl ve üzeri
HBV	326	217	147	104	73	37
HBV ve Alkol	43	24	13	8	6	4
Alkol	242	188	139	89	59	36

Kıyaslanan Gruplar	p değeri
Alkol& HBV	p<0,001
Alkol& HBV ve Alkol	p<0,24
HBV& HBV ve Alkol	p=0.004

HBV hastalarında HBV DNA'nın HSK gelişimindeki rolü Kaplan Meier grafiği ile gösterildi (şekil 11).

Şekil 11: HSK Gelişiminde HBV DNA'nın Rolü



Kıyaslanan Gruplar	p degeri
HBV DNA $\geq 10^5$ & HBV DNA $< 10^5$	P=0,5985

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza göre HBV ve alkol birlikteliğinde takip sonrası ilk yıllarda HSK gelişme prevalansı alkole göre daha yüksektir. Ancak HBV grubu ile arasında istatistiksel fark görülmemektedir. Ayrıca 3 yıldan sonra HBV ve alkol birlikteliği, alkol grubuna benzer şekilde HSK gelişme prevalansı plato çizmektedir.

Gruplar arasında siroz gelişim yaşları arasında herhangi bir fark görülmemiştir ($p=0,247$). Wen Lin ve arkadaşlarının 966 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada HBV ve alkol birlikteliğinin siroz gelişme ortalama yaşını, sadece HBV grubu ve sadece alkol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşürdüğü görülmektedir (sırası ile 43, 47, 49). Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak her üç grupta HSK gelişmesi lineer artış göstermektedir. Ayrıca HBV ve alkol birlikteliği (yıllık HSK insidansı 9,9), hem HBV grubu (yıllık HSK insidansı 4,1) hemde alkol grubundan (yıllık HSK insidansı 2,1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla HSK geliştiği görülmektedir¹³¹.

Ancak Sang Kwon ve arkadaşlarının 292 hastada yaptığı vaka kontrollü çalışmada HBV'ye bağlı siroz gelişen hastalarda 80 gr/gün ve üzerinde alkol alımının HSK gelişimi üzerine etkisi araştırılmış. Hastalarda alkol alımının HSK gelişimini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmadığı yönünde değerlendirilmiştir ($p=0,689$). Ayrıca bu çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi gruplar arasında anlamlı bir yaş farkı saptanmamıştır¹³².

Tsutsumi ve arkadaşlarının 1203 sirozlu hastanın 10 yıllık takibini yaptığı başka bir çalışmada HBV'ye bağlı ve HCV'ye bağlı siroz gelişen hastalarda yüksek doz alkol alımının HSK üzerine etkisi araştırılmış. Çalışmanın sonucunda HSK

gelişimi açısından HCV ile alkol kullanımının sinerjik bir etkisi saptanırken aynı etki HBV ve alkol birlikteliğinde görülememiştir. Çalışmada HBV'ye bağlı sirozlu hastalarda alkol kullanımının HSK gelişimini artırmadığı yönünde değerlendirilmiştir.¹³³.

Çalışmamızda hastalarımızın yıllık HSK gelişim riski açısından Wen Lin ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında çalışmamızda her üç grupta HSK gelişim riski düşük olduğu saptanmıştır. Bunun nedenleri: Çalışmamızdaki hastaların oral antiviral kullanımının düzenli olması olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki hem HBV grubunda hemde HBV ve alkol birlikteliği grubunda HBV DNA ve HBeAg düzeyi Wen Lin ve arkadaşlarının çalışmasındaki düzeylere göre daha düşük saptanmıştır.

HBV DNA düzeyi ve HBeAg düzeyi HSK ile ilişkilidir. HBeAg yüksekliği ve HBV DNA yüksekliği olan hastalarda HSK gelişim riski artığı birçok çalışmada gösterilmiştir^{42,106,134,135}. Ayrıca ülkemizde diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi Genotip D HBV ağırlıklı olarak görülmektedir²⁷. Wen Lin ve arkadaşlarının çalışmalarındaki hastaların ağırlıklı olarak genotip B ve C oluşturmaktadır. Tong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genotip C yüksek sıklıkta genomik mutasyon görmektedir ve dolaşımında daha yüksek HBV DNA düzeyi ile seyretmesi nedeniyle Genotip C'de daha sık HSK görülmektedir¹³⁶. Bu nedenlerle çalışmamızdaki HBV grubunda ve HBV alkol birlikteliğinin olduğu gruptaki HSK gelişim riskinin düşük olduğu açıklanabilir.

Çalışmamızdaki alkol grubunda görülen yıllık HSK riski de karşılaştırdığımız çalışmaya göre oldukça düşüktür. Bunun nedeni Uzak Doğuda görülen ALD ve ALDH gen morfizminin yüksek olmasından kaynaklanabilir¹³⁷⁻¹³⁹. Kadın cinsiyetin alkol

duyarlılığı erkek cinsiyete göre daha fazladır^{63,64}. Çalışmamızda kadın cinsiyet sayısı diğer çalışmaya göre daha az olması, çalışmalar arasında alkol alım miktarları ve süresinin farklı olması iki çalışma arasındaki HSK gelişim riskinin farklı olmasına neden olmuş olabilir.

Chen ve arkadaşlarının Uzak Doğu'da 3653 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada HBV'ye bağlı siroz hastalarında HBV DNA düzeyinin 100 000 kopya/ml üzerinde ve altında olmasının HSK gelişimi üzerine etkisi araştırılmış. Hastalarda yüksek HBV DNA düzeyi ile HSK gelişimi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur¹³⁴. Çalışmamızda HBV grubunda ve HBV alkol birlikteliğinin olduğu grupta HBV DNA düzeyi ile HSK gelişimi arasında bir ilişki saptanamamış olmasıda ilginçtir (p=0,59). Çalışmamızdaki HBV grubu ve HBV alkol birlikteliği grubunun median takip sürelerinin kısa olması (sırası ile 10,9 ve 25,4 ay), HSK gelişimine etki eden ek faktörler nedeniyle birçok hastanın çalışma dışı bırakılması ve dekompanze hastaların fazla olması HSK gelişiminde fark olmamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın sağkalım analizinde hem Alkol grubu hemde HBV alkol birlikteliği olan grubu, HBV grubuna oranla mortalitesinin anlamlı şekilde fazla olduğu bulunmuştur (Alkol&HBV p<0,001, HBV ve Alkol&HBV p=0,004). Bunun nedeni hastalardaki HSK gelişimi değil hastaların siroza bağlı komplikasyonlardan daha fazla kaybedilmesinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızı sınırlayan birçok faktör söz konusudur. Çalışmamız tek bir hastaneye başvuran hastaların toplanmış olması tüm Türkiye toplumunu yansıtmıyor olabilir. Serimizde siroz evresi ileri (Child B ve C) olan hastalar daha fazla olduğundan mortalite oranı yüksektir. Sirozlu hastalar takipleri sırasında HSK gelişmesi için

gereken süreye ulaşılamadan siroz komplikasyonlarından kaybedilmektedir. Bu nedenle de HSK ortaya çıkmadan olgular çalışma dışı kalmıştır.

Çalışmamızda diğer bir kısıtlılık da HBV ve alkol birlikteliği olan hastaların siroz etiyojisinde esas faktörün hangisi olduğu belirlenememiştir.

Sonuç olarak HBV de alkol de yüksek karsinojenik etkiye sahiptir. Karsinogenezin ortaya çıkmasında HBV daha baskın olarak görülmektedir. Hastaların yakın ve düzenli takibi gerekmektedir. Prospektif ve daha uzun süre takipli daha ayrıntılı sonuçlar elde edilebilecektir.

6.KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97-107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996343>. Accessed January 26, 2015.
2. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1828-1853. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375963>. Accessed February 4, 2015.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34(6):1225-1241. doi:10.1053/jhep.2001.29401.
4. 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. doi:10.1128/JVI.80.6.2797-2807.2006.
5. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557-2576. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.061.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S35-S50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508101>. Accessed February 4, 2015.
7. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;155(4):323-331. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836196>. Accessed February 4, 2015.
8. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Ethanol Alters Energy Metabolism in the Liver. 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22524/>. Accessed February 4, 2015.
9. Longnecker MP, Enger SM. Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and risk of cancer. *Clin Chim Acta.* 1996;246(1-2):121-141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814961>. Accessed February 4, 2015.
10. Rehm J, Baliunas D, Borges GLG, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction.* 2010;105(5):817-843. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.02899.x.
11. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology.* 2002;36(5 II):1206-1213. doi:10.1053/jhep.2002.36780.

12. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S13-S21. doi:10.1002/hep.22881.
13. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. 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 Recomm Rep*. 2005;54(RR-16):1-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371945>. Accessed January 26, 2015.
14. Tabak F TS. *Viral Hepatit.*; 2013:67-68.
15. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20(1):1-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330727>. Accessed January 26, 2015.
16. Y. Ç. No Title. In: Ökten A, ed. *Gastroenterohepatoloji.*; 2001:370-371.
17. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med*. 1976;295(17):909-913. doi:10.1056/NEJM197610212951701.
18. Lai CL, Ratziu V, Yuen M-F, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003;362(9401):2089-2094. doi:10.1016/S0140-6736(03)15108-2.
19. Urbanus AT, van Houdt 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). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941800>. Accessed January 26, 2015.
20. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985;151(4):599-603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973412>. Accessed January 28, 2015.
21. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:3-10. doi:10.1055/s-2004-828672.
22. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-1129. doi:10.1056/NEJMra031087.
23. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(9):4398-4402.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=39549&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 16, 2015.

24. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-662. doi:10.1002/hep.23190.
25. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(2):227-242. doi:10.1016/j.jhep.2008.10.001.
26. Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S. Hepatitis B virus genotypes and response to antiviral therapy. *Clin Lab*. 2006;52(1-2):43-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16506363>. Accessed January 28, 2015.
27. Ozdemir 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16547844>. Accessed January 28, 2015.
28. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology*. 2013;10:239. doi:10.1186/1743-422X-10-239.
29. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem*. 1997;43(8 Pt 2):1500-1506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9265901>. Accessed January 28, 2015.
30. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect*. 2002;4(8):829-835. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270730>. Accessed January 28, 2015.
31. Sterneck M, Kalinina T, Günther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998;28(5):1390-1397. doi:10.1002/hep.510280530.
32. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-352. doi:10.1016/j.jhep.2007.11.011.
33. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Dig Dis Sci*. 1986;31(6):620-624. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3709326>. Accessed January 28, 2015.
34. 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. doi:10.1002/hep.510310232.
35. Keeffe EB, Dieterich DT, Han S-HB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008

update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1315-1341; quiz 1286.
doi:10.1016/j.cgh.2008.08.021.

36. Brook G, Soriano V, Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS*. 2010;21(10):669-678. doi:10.1258/ijsa.2010.010234.
37. Yim HJ, Lok AS-F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S173-S181. doi:10.1002/hep.20956.
38. Chu C-J, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002;36(6):1408-1415. doi:10.1053/jhep.2002.36949.
39. Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):36-40.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1142223&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 28, 2015.
40. Ocana S, Casas ML, Buhigas I, Lledo JL. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1553-1557. doi:10.3748/wjg.v17.i12.1553.
41. Papatheodoridis G V, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):167-178. doi:10.1016/S1473-3099(07)70264-5.
42. Chu C-M, Hung S-J, Lin J, Tai D-I, Liaw Y-F. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med*. 2004;116(12):829-834. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.040.
43. Fung SK, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S54-S64. doi:10.1016/j.jhep.2004.11.014.
44. Papatheodoridis G V, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001;34(2):306-313.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11281561>. Accessed January 13, 2015.
45. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1839-1843.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3569757>. Accessed January 28, 2015.

46. Fung SK, Lok ASF. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*. 2004;40(4):790-792. doi:10.1002/hep.1840400407.
47. Coffin CS, Fung SK, Ma MM, Canadian Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(12):917-938. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551569&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 9, 2015.
48. Sung JJY, Tsoi KKF, Wong VWS, Li KCT, Chan HLY. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1067-1077. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03816.x.
49. Wong VW-S, Chan HL-Y. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B: a unique presentation of a common disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(7):1179-1186. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05924.x.
50. Lim SG, Mohammed R, Yuen M-F, Kao J-H. Prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(8):1352-1357. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05985.x.
51. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(2):61-68. doi:10.1056/NEJM199807093390201.
52. Van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*. 2010;51(1):73-80. doi:10.1002/hep.23246.
53. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):147-159. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e45951.
54. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1743-1751. doi:10.1053/j.gastro.2006.09.020.
55. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009;50(6):2001-2006. doi:10.1002/hep.23346.
56. Chang T-T, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1001-1010. doi:10.1056/NEJMoa051285.

57. Chang T-T, Liaw Y-F, Wu S-S, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886-893. doi:10.1002/hep.23785.
58. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503-1514. doi:10.1002/hep.22841.
59. Lai C-L, Gane E, Liaw Y-F, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2576-2588. doi:10.1056/NEJMoa066422.
60. Han G-R, Cao M-K, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2011;55(6):1215-1221. doi:10.1016/j.jhep.2011.02.032.
61. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2442-2455. doi:10.1056/NEJMoa0802878.
62. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140(1):132-143. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.011.
63. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*. 1994;20(6):1442-1449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7982643>. Accessed February 4, 2015.
64. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. 1997;41(6):845-850. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1891602&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 3, 2015.
65. İLTER T. *KLİNİK GASTROENTEROLOJİ VE ATLASI*.; 2012:1009-1011.
66. Testino G. Alcoholic hepatitis. *J Med Life*. 2013;6(2):161-167. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3725441&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 4, 2015.
67. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-328. doi:10.1002/hep.23258.
68. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S39-S45. doi:10.1016/S0168-8278(12)60005-1.

69. Chinnaswamy P, Vijayalakshmi V. Subtypes of ADH2 gene in alcoholics. *Indian J Clin Biochem.* 2005;20(2):104-109. doi:10.1007/BF02867408.
70. Crawford JM. Histologic findings in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):699-716. doi:10.1016/j.cld.2012.08.004.
71. Baraona E, Pirola RC, Lieber CS. Pathogenesis of postprandial hyperlipemia in rats fed ethanol-containing diets. *J Clin Invest.* 1973;52(2):296-303. doi:10.1172/JCI107185.
72. LIEBER CS, JONES DP, LOSOWSKY MS, DAVIDSON CS. Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. *J Clin Invest.* 1962;41:1863-1870. doi:10.1172/JCI104643.
73. Savolainen MJ, Baraona E, Leo MA, Lieber CS. Pathogenesis of the hypertriglyceridemia at early stages of alcoholic liver injury in the baboon. *J Lipid Res.* 1986;27(10):1073-1083. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3794550>. Accessed February 4, 2015.
74. LIEBER CS, SCHMID R. The effect of ethanol on fatty acid metabolism; stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro. *J Clin Invest.* 1961;40:394-399. doi:10.1172/JCI104266.
75. Yamada S, Mak KM, Lieber CS. Chronic ethanol consumption alters rat liver plasma membranes and potentiates release of alkaline phosphatase. *Gastroenterology.* 1985;88(6):1799-1806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4039695>. Accessed February 4, 2015.
76. Yamada S, Lieber CS. Decrease in microviscosity and cholesterol content of rat liver plasma membranes after chronic ethanol feeding. *J Clin Invest.* 1984;74(6):2285-2289. doi:10.1172/JCI111656.
77. Nomura F, Lieber CS. Binding of acetaldehyde to rat liver microsomes: enhancement after chronic alcohol consumption. *Biochem Biophys Res Commun.* 1981;100(1):131-137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7259740>. Accessed February 4, 2015.
78. Behrens UJ, Ma XL, Bychenok S, Baraona E, Lieber CS. Acetaldehyde-collagen adducts in CCl4-induced liver injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;173(1):111-119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2175175>. Accessed February 4, 2015.
79. Baraona E, Liu W, Ma XL, Svegliati-Baroni G, Lieber CS. Acetaldehyde-collagen adducts in N-nitrosodimethylamine-induced liver cirrhosis in rats. *Life Sci.* 1993;52(15):1249-1255. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8464325>. Accessed February 4, 2015.

80. Wehr H, Rodo M, Lieber CS, Baraona E. Acetaldehyde adducts and autoantibodies against VLDL and LDL in alcoholics. *J Lipid Res.* 1993;34(7):1237-1244. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371070>. Accessed February 4, 2015.
81. Lane BP, Lieber CS. Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol with adequate diets. *Am J Pathol.* 1966;49(4):593-603. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1907245&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 4, 2015.
82. Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, Lieber CS. Pathogenesis of alcohol-induced accumulation of protein in the liver. *J Clin Invest.* 1977;60(3):546-554. doi:10.1172/JCI108806.
83. Hislop WS, Bouchier IA, Allan JG, et al. Alcoholic liver disease in Scotland and northeastern England: presenting features in 510 patients. *Q J Med.* 1983;52(206):232-243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6604294>. Accessed February 6, 2015.
84. Hardison WG, Lee FI. Prognosis in acute liver disease of the alcoholic patient. *N Engl J Med.* 1966;275(2):61-66. doi:10.1056/NEJM196607142750201.
85. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol.* 1971;56(6):515-525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5134879>. Accessed February 6, 2015.
86. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 7(1):122-128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3804191>. Accessed February 6, 2015.
87. Mendenhall CL, Gartside PS, Roselle GA, Grossman CJ, Weesner RE, Chedid A. Longevity among ethnic groups in alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol.* 1989;24(1):11-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2645888>. Accessed February 6, 2015.
88. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6260):263-266. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1504019&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 6, 2015.
89. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986;31(5):468-475. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3009109>. Accessed February 6, 2015.

90. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1987;92(1):208-214. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3781189>. Accessed February 6, 2015.
91. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int*. 2003;23(1):45-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640727>. Accessed February 6, 2015.
92. Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt A):1-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189749>. Accessed February 6, 2015.
93. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998;279(7):535-540. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9480365>. Accessed February 6, 2015.
94. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-1245. doi:10.1038/sj.bjc.6600596.
95. Powell WJ, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med*. 1968;44(3):406-420. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5641303>. Accessed February 6, 2015.
96. *Zakim and Boyer's Hepatology*. Elsevier; 2006. doi:10.1016/B978-1-4160-3258-8.50002-4.
97. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol*. 1986;2(1):33-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3950362>. Accessed February 6, 2015.
98. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 55(2):74-108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761078>. Accessed October 29, 2014.
99. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508102>. Accessed January 29, 2015.
100. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European

Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35(3):421-430.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592607>. Accessed January 7, 2015.

101. Liaw Y-F, Chen Y-C, Sheen I-S, Chien R-N, Yeh C-T, Chu C-M. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 2004;126(4):1024-1029.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15057742>. Accessed January 28, 2015.
102. Ozturk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet.* 1991;338(8779):1356-1359.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1682737>. Accessed February 6, 2015.
103. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature.* 1991;350(6317):429-431. doi:10.1038/350429a0.
104. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro J-J, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl:S441-S448.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12534775>. Accessed February 6, 2015.
105. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):759-768.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694101>. Accessed January 28, 2015.
106. Kao J-H, Chen P-J, Lai M-Y, Chen D-S. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol.* 2004;72(3):363-369. doi:10.1002/jmv.10534.
107. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer.* 2004;101(5):1009-1017.
doi:10.1002/cncr.20427.
108. Di Bisceglie AM, Carithers RL, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998;28(4):1161-1165. doi:10.1002/hep.510280436.
109. Ozkal P, Ilgin-Ruhi H, Akdogan M, Elhan AH, Kaçar S, Sasmaz N. The genotoxic effects of hepatitis B virus to host DNA. *Mutagenesis.* 2005;20(2):147-150. doi:10.1093/mutage/pei021.
110. Oyagbemi AA, Azeez OI, Saba AB. Hepatocellular carcinoma and the underlying mechanisms. *Afr Health Sci.* 2010;10(1):93-98.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2895801&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 6, 2015.

111. Ringelhan M, Heikenwalder M, Protzer U. Direct effects of hepatitis B virus-encoded proteins and chronic infection in liver cancer development. *Dig Dis.* 2013;31(1):138-151. doi:10.1159/000347209.
112. Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(1):74-81.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4065878&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 6, 2015.
113. Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005;42(5):760-777. doi:10.1016/j.jhep.2005.02.005.
114. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis.* 2011;32(8):1122-1132. doi:10.1093/carcin/bgr108.
115. Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *J Lab Clin Med.* 2006;147(2):58-66. doi:10.1016/j.lab.2005.10.003.
116. Ma N-F, Lau SH, Hu L, et al. COOH-terminal truncated HBV X protein plays key role in hepatocarcinogenesis. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5061-5068. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-5082.
117. Qu Z-L, Zou S-Q, Cui N-Q, et al. Upregulation of human telomerase reverse transcriptase mRNA expression by in vitro transfection of hepatitis B virus X gene into human hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma cells. *World J Gastroenterol.* 2005;11(36):5627-5632.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16237755>. Accessed February 6, 2015.
118. Li W, Miao X, Qi Z, Zeng W, Liang J, Liang Z. Hepatitis B virus X protein upregulates HSP90alpha expression via activation of c-Myc in human hepatocarcinoma cell line, HepG2. *Virology.* 2010;7:45. doi:10.1186/1743-422X-7-45.
119. Poreba E, Broniarczyk JK, Gozdzicka-Jozefiak A. Epigenetic mechanisms in virus-induced tumorigenesis. *Clin Epigenetics.* 2011;2(2):233-247. doi:10.1007/s13148-011-0026-6.
120. Andrisani OM. Deregulation of epigenetic mechanisms by the hepatitis B virus X protein in hepatocarcinogenesis. *Viruses.* 2013;5(3):858-872. doi:10.3390/v5030858.
121. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer.* 2011;11:446. doi:10.1186/1471-2407-11-446.

122. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:14-22. doi:10.1634/theoncologist.2010-S4-14.
123. Lachenmeier DW, Sohnius E-M. The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(8):2903-2911. doi:10.1016/j.fct.2008.05.034.
124. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(8):599-612. doi:10.1038/nrc2191.
125. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15943-15954. doi:10.3748/wjg.v20.i43.15943.
126. Lambert M-P, Paliwal A, Vaissière T, et al. Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. *J Hepatol*. 2011;54(4):705-715. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.027.
127. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):674-687. doi:10.1038/nrc1934.
128. Gu J-W, Bailey AP, Sartin A, Makey I, Brady AL. Ethanol stimulates tumor progression and expression of vascular endothelial growth factor in chick embryos. *Cancer*. 2005;103(2):422-431. doi:10.1002/cncr.20781.
129. Grewal P, Viswanathen VA. Liver cancer and alcohol. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):839-850. doi:10.1016/j.cld.2012.08.011.
130. French SW, Oliva J, French BA, Li J, Bardag-Gorce F. Alcohol, nutrition and liver cancer: role of Toll-like receptor signaling. *World J Gastroenterol*. 2010;16(11):1344-1348. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2842526&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 6, 2015.
131. Lin CW, Lin CC, Mo LR, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(4):730-735. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.045.
132. Kwon OS, Jung YK, Kim YS, et al. Effect of alcohol on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis: a cross-sectional case-control study. *Korean J Hepatol*. 2010;16(3):308-314. doi:10.3350/kjhep.2010.16.3.308.
133. Tsutsumi M, Ishizaki M, Takada A. Relative risk for the development of hepatocellular carcinoma in alcoholic patients with cirrhosis: a multiple

logistic-regression coefficient analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(4):758-762. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800396>. Accessed February 13, 2015.

134. Chen C-J, Yang H-I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73. doi:10.1001/jama.295.1.65.
135. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347(3):168-174. doi:10.1056/NEJMoa013215.
136. Tong MJ, Blatt LM, Kao J-H, Cheng JT, Corey WG. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int*. 2007;27(10):1356-1363. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01585.x.
137. Couzigou P, Coutelle C, Fleury B, Iron A. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, alcoholism and alcohol related disease. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994;2:21-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8974312>. Accessed February 13, 2015.
138. Chao YC, Liou SR, Chung YY, et al. Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in Chinese patients. *Hepatology*. 1994;19(2):360-366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7904979>. Accessed February 13, 2015.
139. Aktas EO, Kocak A, Senol E, et al. Determination of the effects of alcohol dehydrogenase (ADH) 1B and ADH1C polymorphisms on alcohol dependence in Turkey. *Sci Justice*. 2012;52(1):58-61. doi:10.1016/j.scijus.2011.05.002.