

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**KLİNİĞİ**



**HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B TANILI, ALT DÜZEYİ  
NORMAL, HBV DNA DÜZEYİ 10<sup>4</sup> kopya/ml'den YÜKSEK OLAN  
HASTALARDA KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARININ  
ANALİZİ VE KANTİTATİF SERUM HBsAg İLE KORELASYONU**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Şiran KESKE  
ANKARA-2011

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
KLİNİĞİ**

**HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B TANILI, ALT DÜZEYİ  
NORMAL, HBV DNA DÜZEYİ  $10^4$  kopya/ml'den YÜKSEK OLAN  
HASTALARDA KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARININ  
ANALİZİ VE KANTİTATİF SERUM HBsAg İLE KORELASYONU**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Şiran KESKE

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Rahmet GÜNER

ANKARA-2011

## ÖNSÖZ

Asistan olarak görev aldığım dönem boyunca bilgi, birikim ve tecrübesini bizimle paylaşan klinik şefimiz Prof. Dr. Mehmet A. Taşyaran'a, şef yardımcımız Doç. Dr. Gül Ruhsar Yılmaz'a, başasistanımız Dr. Tümer Güven'e, uzmanlarımız Dr. F. Banu Ünal Taşer, Dr. Medine Hascuhadar, Dr. Hülya Bilir, Dr. Serpil Altınkaya, Dr. Güzin Ekerci ve Dr. Sezgin Akman'a,

Bu çalışmaya desteğini esirgemeyen "Enfeksiyon Hastalıklarından Korunma ve Savaşım Derneği"ne,

Çalışmanın istatistiksel analizine katkılarından dolayı Ramazan Karakoç'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığa başladığım günden itibaren bazen bir hoca, bazen bir abla, bazen bir arkadaş gibi yanımda yer alan; gerek bilimsel, gerek sosyal anlamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Rahmet Güner'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunmaktan onur duyarım.

Son olarak bu özgün çalışmayı; her zaman yanımda yer alan aileme ve Pelin'e armağan ediyorum.

Dr. Şiran KESKE

Ankara, 2011

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Hepatit B Epidemiyolojisi .....	2
2.2- HBV Yapısı ve HBV Enfeksiyonunda Tanımlar .....	5
2.3- Kronik Hepatit B'nin Doğal Seyri .....	9
2.4- Kronik Hepatit B'de Tanı .....	12
3. MATERYAL-METOD .....	21
4. BULGULAR .....	25
5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇ .....	38
7. EKLER .....	39
8. KAYNAKLAR .....	44
9. ÖZGEÇMİŞ .....	48

## ÖZET

**Amaç:** HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalardan serum ALT düzeyi persistan olarak normal seyreden, ancak HBV DNA düzeyi 10.000 kopya/mL'nin üzerinde olan hastalarda karaciğer hasarının araştırılması ve HBV DNA ile serum kantitatif HBsAg düzeyinin korelasyonunun incelenmesi.

**Materyal-Metot:** 35 yaşından büyük, HBsAg pozitif, HBeAg negatif, son 12 ay içerisinde en az iki defa bakılan ALT düzeyi normal sınırlarda, HBV DNA  $\geq 10^4$  kopya/ml olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tamamına karaciğer biyopsisi yapıldı. İshak skorlama sistemine göre karaciğer histopatolojisi değerlendirildi. Ek olarak biyopsi yapıldığı gün hastalardan alınan serum örneklerinde HBV DNA ve kantitatif HBsAg çalışıldı. Veriler SPSS 16.0 versiyonunda analiz edildi. İki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında "Student's t" testi, ortancalarının karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanıldı. İki'den fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında "one way anova" testi, ortancalarının karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis" testi kullanılmıştır. Parametrelerin birbiriyle ilişkisi olup olmadığının incelenmesi için korelasyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Karaciğer biyopsi bulgularına göre hastaların yarısından fazlasında orta ve ileri nekroinflamasyon veya fibrozis görülmüştür. ALT değerleri düşük-normal ve yüksek normal olmak üzere 2 gruba ayrıldığında gruplar arasında HAİ bakımından fark saptanmıştır. Kantitatif HBsAg ile HBV DNA düzeyi arasında iyi derecede bir korelasyon saptanmıştır.

**Tartışma:** HBeAg negatif hastalarda HBV enfeksiyonu değişken bir seyir izlemektedir. Özellikle 35 yaşından büyük hastalarda ALT düzeyinden bağımsız olarak bu hasta grubuna karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. HBsAg kantitasyonu kronik HBV enfeksiyonunun evrelendirilmesinde önemli bir tetkiktir.

## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate liver damage and correlation between serum HBV DNA and quantitative HBsAg in HBeAg negative chronic Hepatitis B patients whose serum ALT levels are persistently normal and HBV DNA levels are higher than 10.000 copies/mL.

**Material and Method:** The patients who are HBsAg positive, older than 35 years old and whose HBV DNA levels are higher than  $10^4$  copies/mL, ALT level is normal at least one year before liver biopsy were included in the study. Liver needle biopsy was performed at all patients. Liver histopathologic findings were established according to the Ishak scoring system. Furthermore HBV DNA and quantitative HBsAg were investigated from the patient's blood sample that are taken in the day of the liver biopsy. SPSS 16.0 version was used for analyse of data. Student's t test for comparing mean values and Mann Whitney U test for comparing median values for dual groups. One way ANOVA and Kruskal Wallis test were used for comparing mean and median values for more than two groups. Lastly, correlation analyses were used to investigate the relationship between parameters.

**Results:** Thirty patients were included in this study. Moderate and severe necroinflammation or fibrosis were detected in more than half of the patients. HAI scores were different between the groups with low-normal and high normal ALT. There was a good association between HBsAg and HBV DNA levels.

**Discussion:** HBV infections have a different course in HBeAg negative patients. Liver biopsy should be done irrespective from serum ALT levels to the patients who are older than 35 years old in this group. HBsAg quantitation is a good marker in staging of chronic HBV infection.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

1. Kronik hepatit B'nin dünya genelinde coğrafi dağılımı (2006)
2. Hepatit B virüs yapısı
3. HBV enfeksiyonunun doğal seyri
4. Kronik hepatitte fibrozis gelişimi
5. HBV DNA testlerinin saptama aralıkları
6. HBV DNA ile HBsAg arasındaki korelasyon grafiği
7. HBsAg ile HAİ grupları arasındaki korelasyon grafiği
8. DNA ile HAİ grupları arasındaki korelasyon grafiği



## TABLÖLAR DİZİNİ

1. HBV enfeksiyonunun serolojik paterni
2. Perinatal olarak kazanılmış HBV enfeksiyonunun doğal seyri
3. HBV enfeksiyonunda serolojik, virolojik göstergeler ve yorumlar
4. Karaciğer histopatolojisinin derecelendirilmesi
5. Karaciğer histopatolojisinin evrelendirilmesi
6. Bağlantı katsayısı (r)'nin anlamı
7. Hastaların temel demografik ve epidemiyolojik özellikleri
8. Hastaların klinik ve virolojik özellikleri
9. Karaciğer biyopsi bulgularına göre yapılan sınıflama
10. ALT, HAI ve fibrozis alt gruplarında serum HBV DNA, HBsAg, ALT, HAI skoru, fibrozis skoru ve yaş açısından ortalamaların karşılaştırılması
11. Bağlantı (korelasyon) analizi sonuçları
12. Kronik hepatit seyrinde HBV DNA ve HBsAg düzeyleri



## KISALTMALAR

AASLD	Amerika Karaciğer Hastalıkları Çalışma Birliği
ALT	Alanin aminotransferaz
Anti HBe	Hepatit B e antijenine karşı oluşan antikor
Anti HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan antikor
AST	Aspartat aminotransferaz
CMIA	Kemilüminesan enzim immünolojik testi
DNALT	Düşük-normal ALT'li
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HAİ	Histolojik aktivite indeksi
HBcAg	Hepatit B kor antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HSK	Hepatoselüler karsinoma
KHB	Kronik hepatit B
MEIA	Mikropartikül enzim immünolojik yöntemi
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
PNALT	Persistan normal ALT
r	Korelasyon analizinde bağıntı katsayısı
RT-PC	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
VHSD	Viral Hepatitle Savaşım Derneği
VKİ	Vücut kitle indeksi
YNALT	Yüksek-normal ALT'li

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu dünyada çok sayıda kişiyi etkileyen ve kronik hepatit B, siroz ve karaciğer kanserine yol açarak çok sayıda ölüme yol açan viral bir enfeksiyondur. Dünya üzerinde dağılımı, insidansı bulaş yolları farklılıklar gösteren bu enfeksiyon akut hepatit B, hepatit B taşıyıcılığı ve kronik hepatit B gibi farklı kliniklerle karşımıza çıkmaktadır.

Enfeksiyonun klinik seyri virüsün prekor proteinlerinden köken alan hepatit B e antijeni (HBeAg)'nin var olup olmamasına göre iki gruba ayrılır. Bu iki grup içinde özellikle HBeAg negatif hastalar diğeriyle karşılaştırıldığında, daha düşük viral yük ve ALT düzeyine sahiptirler. Bu hastalar inaktif hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılığına yakın laboratuvar parametrelerine sahip olmalarına karşın karaciğerde orta ve ileri derecede hasar söz konusu olabilmektedir. Son yıllarda serum ALT düzeyi çeşitli sıklıklarla bakıldığında normal olarak sonuçlanan hastaların yer aldığı çalışmalarda hiç de azımsanmayacak bir oranda karaciğer hasarının olduğu gösterilmiştir. Özellikle 35-40 yaş üstünde daha belirgin görülen karaciğer hasarına sahip bu hastalarda, serum ALT düzeyi persistan olarak normal seyrediyor görünse dahi, dönem dönem normalin üst sınırının üstüne çıktığı, oluşan karaciğer hasarının her bir dalgalanmada karaciğerde inflamasyona ve fibrozise yol açtığı düşünülmektedir.

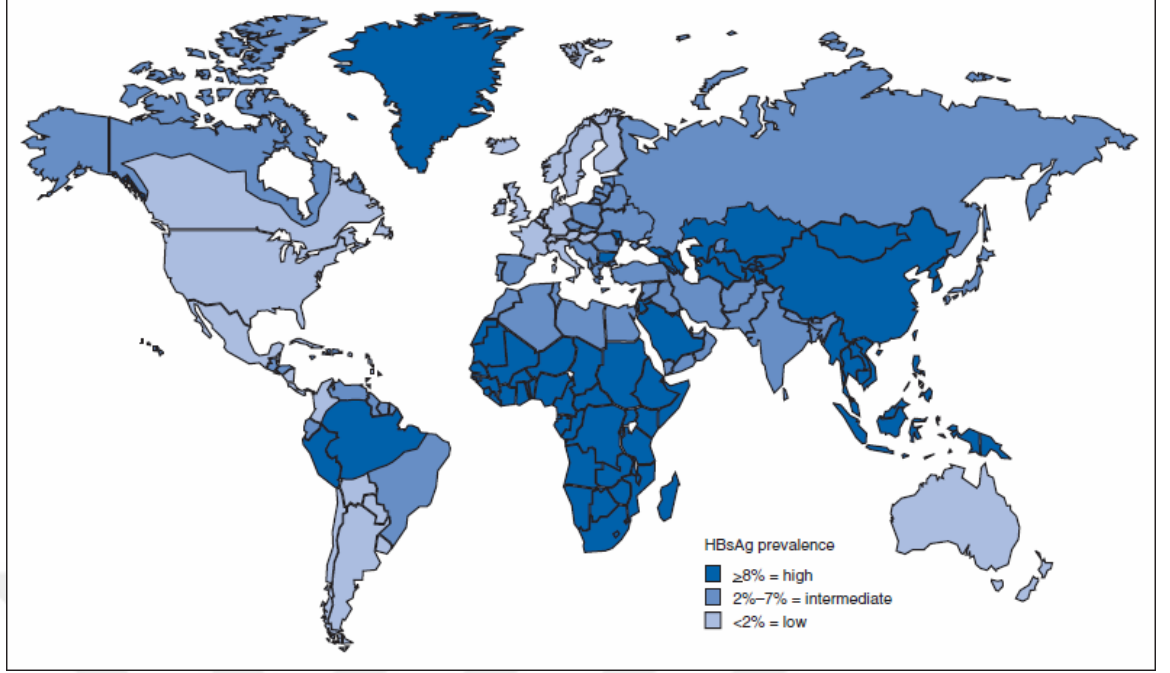
HBsAg kantitasyonu son yıllarda klinik kullanımda giderek artan bir öneme sahiptir. Gerek kronik hepatit B tanısında, gerekse hepatit B tedavisinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanımı konusunda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

HBsAg pozitif, HBeAg negatif olan, serum HBV DNA düzeyi  $\geq 10^4$  kopya/mL olup son bir yıl içinde en az iki kez bakılan serum ALT düzeyi normal sınırlarda olan 35 yaş üstü hasta grubunda karaciğer histopatolojik bulguların analiz edildiği bu çalışmada amaç daha önce karaciğer biyopsisi önerilmeyen bu hasta grubunda karaciğer hasarının ve buna bağlı tedavi gerekliliğinin ne oranda olduğunun araştırılmasıdır. Buna ek olarak HBeAg negatif hasta grubunda kantitatif HBsAg düzeyinin diğer göstergelerle korelasyonunun araştırılması da çalışmanın diğer bir amacını oluşturmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEPATİT B EPİDEMİYOLOJİSİ

HBV'yi dünyada yaklaşık olarak 400 milyon kişi taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl beş milyon akut hepatit B olgusu geliştiğini bildirmektedir (1). HBV'ye bağlı gelişen kronik hepatit kliniği, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma (HSK)'ya ilerleyebilir. Kronik hepatit B enfeksiyonu HSK'nın en sık sebebidir (2). Her yıl yaklaşık olarak bir milyon kişinin hepatit B nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir ve bu ölümlerin üçte birinin HSK'dan kaynaklandığı düşünülmektedir (1). HBV enfeksiyonunun insidansı ve bulaş yolları dünya genelinde farklılık göstermektedir. Şekil 1'de görüldüğü gibi ülkeler düşük, orta ve yüksek endemisite bölgeleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Sahra-altı Afrika, Asya'nın büyük bölümü ve Batı Pasifik'te %8-10, Hindistan ve Orta Doğu'da %5, Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey ve Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %2'den az görülmektedir (3,4). Batıdaki ülkelerde HBV enfeksiyonu daha nadir olup daha çok erişkin dönemde görülmekte iken, Asya ve Afrika gibi bölgelerde daha çok anneden bebeğe geçişle ve enfekte enjektörlerin tekrarlayan kullanımıyla bulaş görülmektedir (2). Akut hepatit B, hem mevsimsel olarak, hem de cinsiyet bakımından farklılık göstermezken, yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde çocukluk çağındaki akut viral hepatitler içindeki oranı düşüktür. Ülkemizde hepatit B epidemiyolojisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bulaş yolu bakımından incelendiğinde, 10 merkezde yapılan bir çalışmada, en sık bulaş yolu olarak cerrahi girişimler (%40.4) suçlanmış, bunu aile içi bulaş (%16.7) ve transfüzyon (%4) takip etmiştir. Kan ve kan ürünü alanlarda transfüzyon sonrası HBV bulaş riski 2/10.000 olarak bildirilmiştir (5).



**Şekil 1.** Kronik hepatit B'nin dünya genelinde coğrafi dağılımı (2006).

### 2.1.1. HBV'nin Bulaş Yolları

Hepatit B virüsünün insana bulaşma yolları maddeler halinde şu şekilde sıralanabilir.

#### 1. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas:

Transfüzyon hastaları, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, sağlık çalışanları, enfekte diş fırçası ve jiletlerle temas, ortak enjektör kullanımı, HBV ile enfekte kan ile temas etmiş delici kesici alet yaralanmaları ile bulaş olabilmektedir.

#### 2. Cinsel temas:

Cinsel partnerleri HBV ile enfekte kişiler olan ve çok partnerliler risk altındadır. Homoseksüellerde risk yüksektir.

### 3. Perinatal-vertikal bulaş:

Enfekte anneden yenidoğana bulaş şeklidir. Özellikle annede yüksek viremi varlığında sıklıkla doğum esnasında ve doğum sonrası bulaş görülebilmektedir. Anne sütü teorik olarak bulaştırıcıdır ancak çocuğu süten kesmeyi gerektirmez.

### 4. Horizontal bulaş:

HBV ile enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas sonrası bulaş görülebilmektedir (5).

#### **2.1.2. HBV Enfeksiyonu İçin Risk Grupları**

HBV enfeksiyonunun en sık saptandığı, riski yüksek olan hastalar aşağıda gruplandırılmıştır.

1. Çok sayıda seks partneri olan heteroseksüel kişiler
2. Homoseksüeller
3. Enfekte kişilerle cinsel ilişkiye girenler
4. Damar içi ilaç kullanıcıları
5. Kronik enfekte kişilerle ev içi yakın temas
6. Enfekte anneden doğan bebekler
7. HBV için yüksek endemik bölgeden göç eden bebekler ve çocuklar
8. Enfekte materyalle temas eden sağlık çalışanları
9. Hemodiyaliz hastaları

10. Akupunktur, dövme, "piercing"

11. İmmüsupresyon

12. Transplant alıcıları (6)

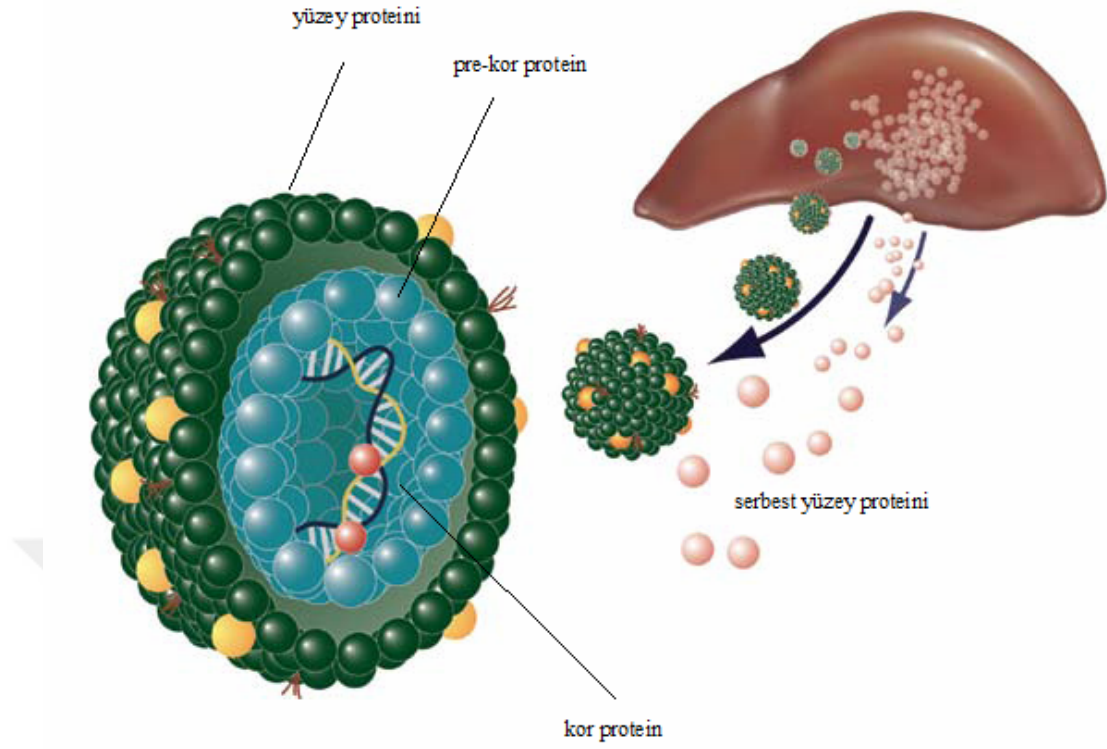
## **2.2. HBV YAPISI VE HBV ENFEKSİYONUNDA TANIMLAR**

### **2.2.1 HBV Yapısı**

HBV kişiye bulaştıktan sonra gerek vücutta kalma süresi gerekse karaciğere olan etkileri bakımından farklı seyir gösterebilmektedir. Bu farklı durumlar için uluslararası geçerliliği olan çeşitli tanımlar yapılmıştır. Bu tanımlara geçmeden önce HBV'nin yapısından kısaca bahsedecek olursak (Şekil 2) HBV *Hepadnaviridae* ailesinin prototip bir virüsü olup 20 nm çapındadır. Sferik ve filamentöz yapıda elementler ve konak kökenli lipidlerden oluşmaktadır. Enfeksiyöz HBV virion (Dane partikülü) sferik, 42 nm çaplı olup; hepatit B kor proteinini çevreleyen ve HBsAg'ni içeren bir lipid zarf ile çevrilidir. HBV'nin genomu 3.2 kilobazdan oluşan, parsiyel çift zincirli sirküler DNA'dan oluşmaktadır.

HBeAg, HBV pre-kor proteininden köken alan bir proteindir ve HBV'nin replikasyonunu ve bulaştırıcılığını gösterdiği kabul edilen bir göstergedir. Kronik enfeksiyonlarda e antijeni, uzun yıllar mevcudiyetini sürdürebilir. Anti HBe, HBeAg'ye karşı konağın oluşturduğu antikordur.

HBV kor antijeni (HBcAg) serumda saptanamaz ancak bu antijene karşı oluşan immünglobulin (Ig) M ve IgG saptanabilmektedir (7,8).



Şekil 2. Hepatit B virüs yapısı

Kısaca virüs yapısından bahsettikten sonra HBV enfeksiyonu ile ilgili tanımlar şu şekilde sıralanabilir.

### 2.2.2. Akut hepatit B:

HBV'nin kişiye ilk kez bulaşması sonrası ortaya çıkan klinik durumdur. HBV'nin inkübasyon süresi 2 hafta ile 4 ay arasında değişmektedir. Virüsün kişiye bulaşması sonrası, ortaya çıkan şikayet ve bulgular başlangıçta halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, sağ üst kadranda ağrı veya grip benzeri sendromdur (koriza, fotofobi, başağrısı ve myalji). Bu başlangıç kliniğinden yaklaşık on gün sonra sarılık başlar. Düşük düzeyde ateş, sarılık ve hafif hassas karaciğer en sık bulgular olarak görülmektedir. Laboratuvar verilerine bakacak olursak serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri 1000 IU/L'ye yükselmektedir. İkterik hepatitte genellikle ALT yükseldikten sonra serum bilirubin düzeyleri de yükselir. ALT yüksekliği karaciğer hücre hasarını gösterse de prognoz açısından değeri yoktur ve

iyileşen hastalarda 1-4 ay içinde normale dönmektedir. Akut hepatit geçiren olguların büyük kısmında HBsAg negatifleşir ve anti HBs oluşur ve bu kişiler hepatit B enfeksiyonuna karşı hayat boyu bağıışıklık kazanmış olurlar (8).

### **2.2.3. Kronik hepatit B enfeksiyonu:**

HBV ile persistan enfeksiyona bağılı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hasarı olarak tanımlanmaktadır.

Kriterleri:

- HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması ve
- HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA >20000 IU/ml, HBeAg negatif hastalarda HBV DNA > 2000 IU/ml olması ve
- ALT düzeyinin başka bir nedenle açıklanamayan persistan veya aralıklı yüksekliğı ile giden klinik tablo.

Kesin tanı, karaciğer biyopsisinde HBV'ye bağılı orta veya ciddi nekroinflamasyon bulgularının gösterilmesi ile konur.

### **2.2.4. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı:**

HBsAg'nin kişide persistan olarak pozitif olması ancak karaciğerde sürekli ve ciddi düzeyde nekroinflamasyon bulgularının olmamasıdır.

Kriterleri:

- HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması.
- HBeAg negatif, anti-HBe pozitif olması
- HBV DNA < 2000 IU/ml olması
- ALT- AST düzeylerinin normal seyretmesi
- Karaciğer biyopsisinde önemli düzeyde nekroinflamasyon ve fibrozis olmaması



### **2.2.5. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu:**

Kriterleri:

- HBsAg negatifliği
- Anti-HBc IgG pozitifliği
- Serum HBV DNA'nın saptanamaz düzeyde olması
- ALT düzeyinin normal olması

HBV enfeksiyonunu bir kez geçiren kişide hayat boyu bağışıklık oluşur.

### **2.2.6. HBeAg serokonversiyonu:**

Önceden HBeAg pozitif, anti-HBe negatif olduğu bilinen bir kişide HBeAg'nin negatifleşip, anti-HBe'nin pozitifleşmesidir.

### **2.2.7. HBsAg serokonversiyonu:**

Önceden HBsAg pozitif, anti-HBs negatif olduğu bilinen bir kişide HBsAg'nin negatifleşip, anti-HBs'nin pozitifleşmesidir.

Tablo 1'de HBV enfeksiyonunun serolojik göstergelerine göre klinik tabloların yorumu özetlenmiştir.

Akut hepatit B tanısında en önemli gösterge serumda pozitif olarak saptanan anti-HBc IgM'dir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonunda ise HBsAg negatifliği yanında anti-HBc IgG ve anti-HBs pozitifliği mevcuttur. İnaktif taşıyıcılığı kronik hepatit B'den ayırmak çoğu zaman zordur. Her iki durumda da HBsAg ve anti-HBc IgG pozitifdir. Kronik hepatit B'de serum HBV DNA düzeyi inaktif taşıyıcılığa göre daha yüksektir ve karaciğer histopatolojisinde kronik hepatit B bulguları mevcuttur (9).

**Tablo 1:** HBV enfeksiyonunun serolojik paterni (8).

Klinik form	HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBV-DNA
<b>Akut HBV, erken faz</b>	+	-	+	-	+	+/-	Yüksek
<b>Akut HBV, pencere dönemi</b>	-	-	-	+	+	+/-	Düşük
<b>HBeAg (+) KHB</b>	+	-	+	-	-	+	Yüksek
<b>HBeAg (-) KHB</b>	+	-	-	+	-	+	Orta
<b>İnaktif taşıyıcı</b>	+	-	-	+	-	+	Düşük/-
<b>Geçirilmiş hepatit B</b>	-	+/-	-	+	-	+	-

### 2.3. KRONİK HEPATİT B'NİN DOĞAL SEYRİ

Kronik HBV enfeksiyonun doğal seyrinde dört faz bulunmaktadır ancak hastaların hepsinde bu fazlar görülmeyebilir. Hastanın hangi fazı yaşayıp hangisini yaşamayacağı genellikle HBV'nin kişiye bulaştığı yaşla ilişkilidir. Tablo 2'de ve şekil 3'te bazı özellikleri gösterilmiş olan fazlar ve histolojik özellikleri şu şekilde sıralanabilir.

#### 2.3.1. İmmun Toleran Faz:

Birkaç yıldan 30 yıla kadar sürebilen bu faz boyunca karaciğerde inflamasyon ve fibrozis yoktur ya da minimal düzeydedir (11). HBeAg pozitifliği ve yüksek düzeyde HBV replikasyonu görülmektedir, aminotransferaz düzeyleri normal ya da çok az yüksektir. Spontan HBeAg kaybı ise çok düşük düzeydedir. Bu fazdaki hastaların bulaştırıcılığı yüksek düzeyde viremi nedeniyle yüksektir (12). Bu fazda kalan kronik

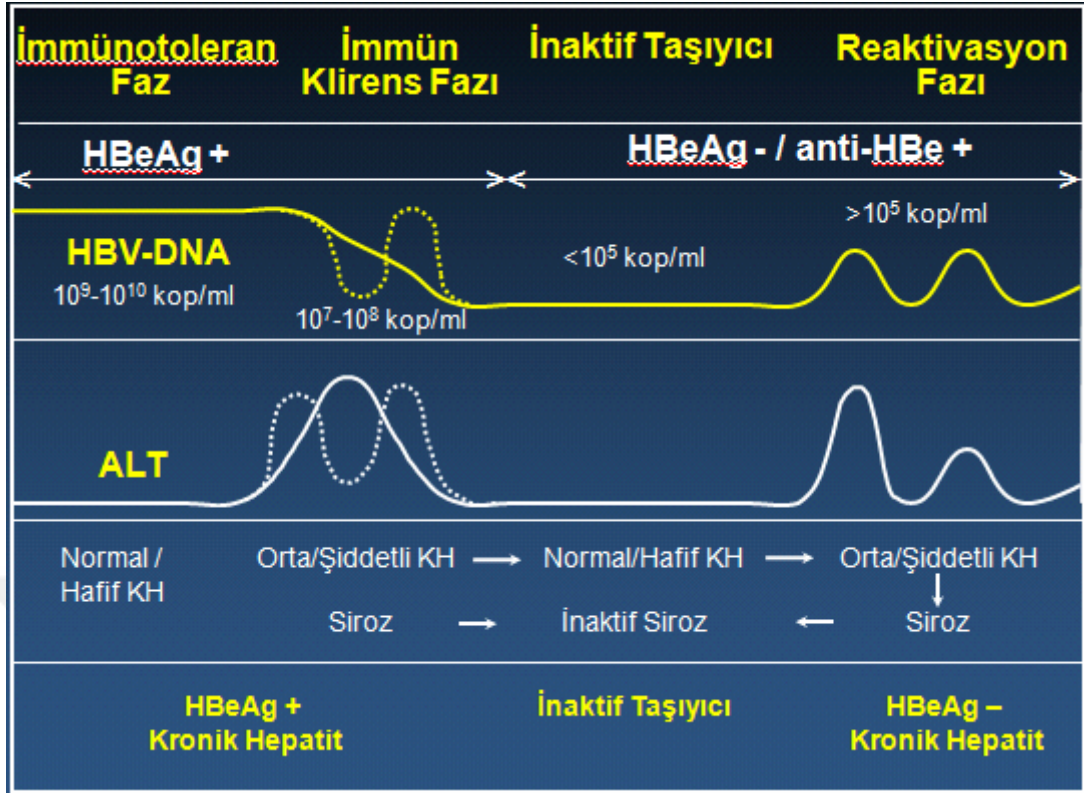
hepatit B'li hastalarda hastalık hafif düzeyde kalır, ancak immün aktif faza geçerse hastalık ilerleyebilir (11).

### 2.3.2. İmmün Klirens Faz:

HBeAg pozitifliği, immüntoleran fazla karşılaştırıldığında, daha düşük düzeyde HBV replikasyonu, yüksek ya da dalgalı seyreden aminotransferaz düzeyi ile karakterizedir (12). Bu fazda lenfositik portal inflamasyon ön plandadır. Bazen, köprüleşme nekrozu da görülebilir (Şekil 4). Nekroinflamasyonun devam etmesiyle çeşitli derecelerde fibrozis ve siroz gelişebilir. Hepatit B viremi yüksek düzeydedir. Yirmi beş yıllık takip sonrası siroz gelişim oranının %15 olduğu tahmin edilmektedir (11).

**Tablo 2:** Perinatal olarak kazanılmış HBV enfeksiyonunun doğal seyri (10).

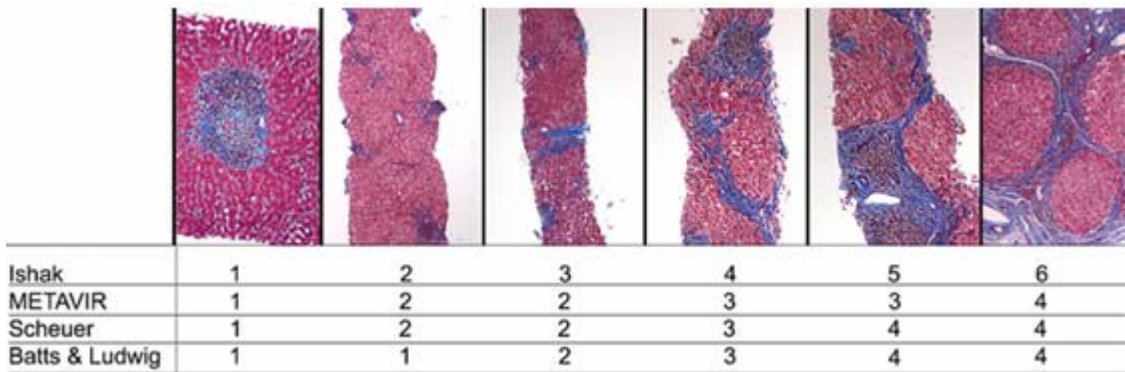
Özellik	İmmüntoleran Faz	İmmünklirens Faz	İnaktif Faz	Reaktif İmmünklirens Faz
Yaş (yıl)	<20-25	20-40	>35-40	>35-40
HBeAg	+	+	-	-
HBV DNA(IU/ml)	$>2 \times 10^{6-7}$	$>2 \times 10^{4-5}$	$<2 \times 10^3$	$>2 \times 10^{3-4}$
ALT	Normal	Yüksek/dalgalı	Normal	Yüksek/dalgalı
Nekro-inflamasyon	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok/minimal	Orta/ciddi
Fibrozis Skoru (İshak)	0-1	2-6	0-6	2-6
Prekor/kor prometer	Vahşi tip	Vahşi tip>mutant	Mutant>vahşi tip	Mutant>vahşi tip
Siroz gelişimi	Nadir	%2-4/yıl	Nadir	%2-3/yıl
HBsAg seroklirensi	Yok	Yok	%1-2/yıl	Yok



Şekil 3: HBV enfeksiyonunun doğal seyri.

### 2.3.3. İnaktif Faz:

Bu faz düşük ya da saptanamaz düzeydeki HBV DNA seviyesi ve normal aminotransferaz düzeyi ile karakterizedir (EASL). Karaciğer histolojisi immünotoleran fazdakine benzer, inflamasyon minimal düzeydedir. Bu fazda kalan hastalarda karaciğer fibrozisi minimal düzeydedir ya da yoktur ve progresyon gözlenmez (11).



Şekil 4: Kronik hepatitte fibrozis gelişimi.

#### **2.3.4. HBeAg negatif KHB:**

İmmün aktif fazda HBeAg'den serokonversiyonla anti-HBe antikorlarının oluşumu ile bu faza geçilebilir. Serum HBV DNA ve aminotransferaz düzeylerinin dalgalı seyri ve aktif hepatit tablosuyla karakterizedir. Bu durumda HBeAg negatiftir ve prekor/bazal kor promoter bölgelerindeki mutasyon nedeniyle HBV'nin varyant formunu taşırlar. Bu hastalar bazı özellikleriyle inaktif fazdaki hastalara benzerler, ancak hafif karaciğer hasarından siroz tablosuna kadar değişen geniş bir klinik yelpazeye sahiptirler. Bu hastalar dikkatli değerlendirilmeli ve ilk yıl, her üç ay ALT ve HBV DNA bakılmalıdır (12).

#### **2.3.5. HBsAg negatif faz:**

HBsAg kaybindan sonra karaciğerde saptanabilir düzeyde HBV DNA bulunabilir. Anti HBc oluşumundan sonra anti-HBs oluşmasa dahi serumda HBV DNA genellikle saptanmaz. Bu hastalarda immünsupresyonla birlikte reaktivasyon görülebilir (12).

### **2.4. KRONİK HEPATİT B'DE TANI**

HBV enfeksiyonunun tanısı klinik bulgulara ek olarak, biyokimyasal, histolojik ve serolojik verilere dayalıdır. Çeşitli viral antijenler ve bu antijenlere karşı vücudun oluşturduğu antikorlar, kişi HBV ile enfekte olduktan sonra serumda saptanabilir duruma gelir. Tablo 3'te bu viral antijenler ve oluşan antikorlara göre HBV enfeksiyonunun çeşitli klinik formları yer almaktadır (7).

HBV enfeksiyonunun değerlendirilmesinde hikaye ve fizik muayeneden sonra atılacak ilk adım karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı gibi hemen hemen tüm sağlık merkezlerinde yapılabilecek testleri yapmaktır. Ardından yukarıdaki tablo3'te görüldüğü gibi hepatit B enfeksiyonuna özgü serolojik göstergelere bakılmalıdır. HBV enfeksiyonu tanısında önemli yere sahip bazı tanı yöntemleri ve göstergeler şu şekilde sıralanabilir.

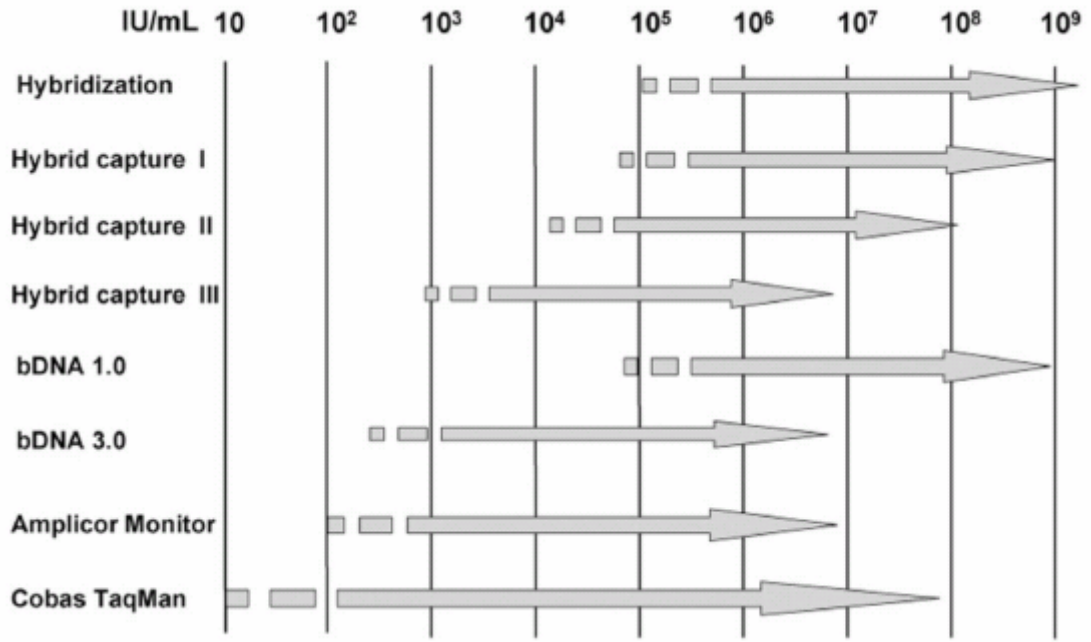
**Tablo 3:** HBV enfeksiyonunda serolojik, virolojik göstergeler ve yorumlar

<b>HBsAg</b>	HBV enfeksiyonu (Akut ve kronik)
<b>HBeAg</b>	Yüksek düzeyde HBV replikasyonu ve bulaştırıcılığı
<b>HBV DNA</b>	HBV replikasyon düzeyi, tedavi yanıtı için virolojik gösterge
<b>Anti-HBc IgM</b>	Akut hepatit B, kronik hepatit B'nin akut alevlenmesi
<b>Anti-HBc IgG</b>	Geçirilmiş ya da kronik HBV enfeksiyonu
<b>Anti-HBs</b>	Geçirilmiş enfeksiyon ya da HBV aşısı yanıtı
<b>Anti-HBe</b>	Düşük düzeyde HBV replikasyonu ve bulaştırıcılığı
<b>Anti-HBc IgG ve anti-HBs</b>	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu
<b>Anti-HBc IgG ve HBsAg</b>	Kronik HBV enfeksiyonu
<b>Anti-HBc IgG ve/veya anti-HBs ve HBV DNA</b>	Latent veya okült HBV enfeksiyonu

#### 2.4.1. HBV DNA:

Serum HBV DNA hepatit B virusunun replikasyon düzeyinin tayininde, hastalığın prognozunun değerlendirilmesinde, hastanın antiviral tedavi gerekliliğinin belirlenmesinde ve tedavi alan hastalarda tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılmaktadır. Mevcut gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) bazlı kitlerle (Taqman) serumda çok düşük düzeyde HBV DNA miktarı tayin edilebilmektedir (Şekil 5). HBV DNA tetkiki HBV enfeksiyonunun tanı ve yönetiminde son derece önemli bir gösterge olarak kullanılmaktadır.

Şekilde serum HBV DNA düzeyinin ölçümünde kullanılan testlerin ölçebildikleri en düşük ve en yüksek HBV DNA miktarları gösterilmektedir. İdeal bir test HBV DNA'nın en düşük replikasyonlarının dahi ölçülebildiği testtir (7).



**Şekil 5:** HBV DNA testlerinin saptama aralıkları

#### 2.4.2. HBsAg kantitasyonu:

HBsAg'nin serumda saptanması HBV'nin keşfi için ve günümüzde hala tanıda önemli bir adımdır. HBsAg'nin seroklirensi KHB'de tedavide şu an için ulaşılması hedeflenen önemli bir noktadır. HBsAg'nin seroklirensi enfeksiyonun immünolojik olarak kontrol altına alındığını gösterir.

Serumda HBsAg düzeyinin kantitatif olarak ölçülmesi ise son yıllarda çalışılmaya başlanan ve hastalığın doğal sürecini daha iyi anlamaya katkı sağlaması amaçlanan ve tedaviye yanıtı gösterebileceği düşünülen bir testtir. Serum HBsAg transkripsiyonla karaciğer hücre nükleusunda bulunan cccDNA (covalently closed circular DNA) ile koreledir ve enfekte hücreleri gösterdiği düşünülen bir göstergedir.

Serum HBsAg ile HBV DNA arasında bir korelasyon olup olmadığı KHB'nin çeşitli fazlarında çalışılmıştır. Her iki gösterge de immün toleran evrede çok yüksek olarak saptanmıştır. İmmün aktif fazda ise HBsAg düşüktür ve HBeAg serokonversiyonu sonrası daha da düşmektedir. İnaktif fazda ise her iki gösterge en düşük seviyededir. HBV DNA ve HBsAg için eşik değerler konusunda çalışmalar

yapılmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda eşik değerin HBsAg için yaklaşık olarak  $1-2 \times 10^3$  IU/mL ve HBV DNA için  $2 \times 10^3$  IU/mL olduğu belirtilmektedir. Bu değerlerle inaktif taşıyıcılığın % 94-100 oranında tanımlandığı bildirilmiştir. Özellikle HBV DNA ile birlikte kullanıldığında HBsAg'nin karaciğer biyopsi gereksinimini azaltacağı ifade edilmektedir.

Serum HBsAg düzeyinin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanımı konusunda çalışmalar yapılmaktadır. İnterferon ve oral antiviral tedavi altında serum HBsAg düzey değişikliği çalışılmaktadır ve bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olup henüz net bir sonuca varılamamıştır. Özellikle interferon alan hastalarda serum HBV DNA ile birlikte kullanıldığında kalıcı virolojik yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (13). 1994'te HBeAg pozitif hastalarda yapılan bir çalışmada interferon tedavisine yanıt veren ve HBeAg serokonversiyonu görülen hastalarda kantitatif olarak HBsAg düzeylerinde düşme gözlenmiştir ancak HBeAg serokonversiyonu olmayanlarda bu anlamlı düşüş görülmemiştir (14).

Kuşkusuz HBsAg kinetiği konusunda öğrenilmesi gereken çok bilgi vardır ve klinikte nerede etkin olarak kullanılabileceğinin de çalışmalarla belirlenmesi gereklidir. Ayrıca Avrupa ve Asya dışındaki kıtalarda da bu konuda çalışmalar yapılarak farklı HBV genotipli bireylerdeki farklılık ortaya konmalıdır. Tedaviye başlamada tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de vaka sayısı fazla çalışmalar yapılmalıdır (13).

#### **2.4.3. Karaciğer biyopsisi:**

Karaciğer biyopsisinin iki temel katkısı vardır. Birincisi çok sayıda karaciğer hastalığının tanısının koyulmasında kullanılır. İkincisi hastalığın ciddiyeti ile ilgili bilgi verir (evre, derece gibi). İlk fonksiyonu açısından biyopsinin duyarlılığı oldukça yüksektir. Semikantitatif olan ikinci fonksiyonu açısından daha az güvenilirdir. Ancak prognozun değerlendirilmesinde ve tedavi kararının verilmesinde önemli katkı sağlar.

Karaciğer biyopsisi kronik hepatit B enfeksiyonunda evrelendirme ve derecelendirme amacı ile kullanılmaktadır. Viral hepatit gibi kronik nekroinflamatuvar hastalıklarda derece; karaciğer inflamasyonu ve hücre hasarının düzeyini gösterir.



Kronik hepatitlerde evre ve dereceyi gösteren birçok yöntem vardır. Aşağıdaki tablolarda en çok kullanılan ve geçerli kabul edilen skorlama sistemleri ve herbir evre ve dereceye karşılık gelen tanımlar bulunmaktadır. Ayrıca kompleks sayısal sistemler de bulunmaktadır. Bunlar içinde en çok kullanılan histoloji aktivite indeksi (HAI)'dir. İlk kez Knodell ve arkadaşları tarafından 1981 yılında tanımlanmıştır. Daha sonra İshak öncülüğündeki uluslararası bir çalışma grubu tarafından Knodell skorlama sistemi modifiye edilmiştir ve İshak skorlama sistemi oluşturulmuştur.

Fibrozis skoru da hastalığın siroza ilerleme safhaları hakkında bilgi verir ve karaciğer biyopsilerinin birçoğunun yapılma amacını içerir. Skorlama sistemleri arasında İshak evreleme skoru içerdiği 6 evre ile en sensitif evreleme yöntemidir (15). Tablo 4 ve 5'te karaciğer histopatolojisinin değerlendirilmesinde (derece ve evre) kullanılan çeşitli skorlama sistemleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

**Derecelendirme:** Karaciğerde bulunan enflamasyonun aktivitesini/miktarını tanımlar

**Tablo 4:** Karaciğer histopatolojisinin derecelendirilmesi

*KHB'nin Derecelendirilmesi		Yaklaşık Eşit Sayısal Değer			
Genel Tanı	Açıklama	Knodell	İshak	Metavir	Batts-Ludwig
<b>Kronik Hepatit, minimal</b>	Sadece interface hepatitinin seyrek odaklarında hasar ve/veya noktasal parankim hasar	0-3	0-3	A1	1. derece
<b>Kronik hepatit, hafif</b>	Hem interface hepatiti hem de hafif parankimal hasar hafiftir	3-5	3-6	A1	2. derece
<b>Kronik Hepatit, orta derecede</b>	Hem interface hepatiti hem de parankimal hasar orta derecededir	6-9	7-9	A2	3. derece
<b>Kronik Hepatit, Belirgin</b>	Hem interface hepatiti hem de parankimal hasar belirgindir	10-12	10-15	A3	3. derece
<b>Belirgin köprüleşme nekrozu ile kronik hepatit</b>	Hem interface hepatiti hem de parankimal hasar belirgindir ve köprüleşme nekrozu vardır	14-18	16-18	A3	4. derece

En yaygın kullanılan sistem olması bakımından İshak skorumu sistemini inceleyecek olursak; HAI skorunun 0-6 arasında olması hafif, 7-9 arası orta,  $\geq 10$  olması ise belirgin karaciğer hasarını göstermektedir.

**Evrelendirme:** Karaciğer fibrozisinin evrelerini tanımlar

**Tablo 5:** Karaciğer histopatolojisinin evrelendirilmesi

<b>KHB'nin Evrelendirilmesi: Fibrozisin Ölçülmesi</b>	<b>Yaklaşık Eşit Sayısal Değer</b>			
	<b>Genel Tanı</b>	<b>Knodell (IV)</b>	<b>İshak</b>	<b>Metavir</b>
<b>Fibrozis yok</b>	0	0	F0	0. evre
<b>Portal fibrozis (az)</b>	1	1	F1	1. evre
<b>Portal fibrozis (çok)</b>	1	2	F1	1. evre
<b>Az sayıda fibroz köprü</b>	3	3	F2	2. evre
<b>Çok sayıda fibroz köprü</b>	3	4	F3	3. evre
<b>Tam gelişmemiş siroz</b>	4	5	F4	4. evre
<b>İlerlemiş siroz</b>	4	6	F4	4. evre

Tüm evreleme sistemlerinde skorun artması portal fibrozisin ve fibroz köprülerin arttığını göstermektedir. İshak skorlama sisteminde 6 evre bulunmaktadır ve evre 5 ile 6 karaciğer sirozunu göstermektedir (16-19)

#### **2.4.4. Karaciğer biyopsi endikasyonları:**

Karaciğer biyopsisinin hangi hasta gruplarına yapılacağı ile ilgili olarak uluslararası rehberlerde öneriler mevcuttur. Amerika Karaciğer Hastalıkları Çalışma Birliği (AASLD) 2009 yılında bir güncelleme yapmıştır. Ülkemizde Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından KHB hastalarının yönetimi ile ilgili yayınlanan rehberde de benzer öneriler yer almıştır.

Buna göre aşağıda belirtilen hasta gruplarına karaciğer biyopsisi yapılması önerilmiştir.

- HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi  $>20.000$  IU/mL ( $>10^4$  kopya/mL) olan hastalarda 3-6 aylık izlemde ALT düzeyi normalin üst sınırının en az 2 katı seviyesinde seyredenlere
- HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi  $>20.000$  IU/mL olan hastalarda serum ALT düzeyi persistan olarak normalin üst sınırında ya da hafif yüksek olan  $>40$  yaş hastalarda
- HBeAg negatif, HBV DNA  $\geq 20.000$  IU/mL olup en az 3 ay serum ALT düzeyi normalin üst sınırının en az 2 katı seviyesinde seyredenlere
- HBeAg negatif, HBV DNA 2,000-20,000 IU/mL arasında olup persistan olarak serum ALT düzeyi normalin üst sınırının 1-2 katı seviyesinde seyredenlere karaciğer biyopsisi önerilmektedir (20-22).

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonları son rehberler ışığında şu şekilde sıralanabilir.

- Serum HBV DNA  $\geq 2000$  IU/mL ( $10^4$  kopya/mL),
- Karaciğer patolojisinde kronik hepatit bulguları olan (HAI  $\geq 4$  ve/veya fibrozis skoru  $\geq 2$ ) hastalar,
- ALT normal ya da yüksek hastalar (22)

Son yıllarda özellikle HBeAg negatif olup, serum ALT düzeyleri normal seyretse de yüksek viral replikasyona sahip 35-40 yaşından büyük hastalarda karaciğerde orta ileri düzeyde hasar ortaya çıkabileceği görülmektedir. Bu hasta grubunda karaciğer transaminazları persistan normal ya da aralıklı yüksek seyretmektedir ve eğer hastaların karaciğer enzimleri daha sık aralıklarla incelenmezse aralıklı yükselmeler fark edilememektedir. HBV'nin replikasyon düzeyi de HBeAg pozitif hastalarla karşılaştırıldığında daha düşüktür. Gerek karaciğer enzim düzeylerinin düşük olması gerekse HBV replikasyon düzeyinin daha az olması sebebiyle bu hasta grubunda

karaciğer hasarı beklentisi daha düşüktür. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda bu durumun hiç de masum olmadığı ve hastaların azımsanmayacak önemli bir grubunda karaciğerde orta veya ileri derecede hasar olduğu görülmüştür. Bu hastalarda HBeAg negatif olmasına karşın kor ve prekor mutasyonların daha çok olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (23).

Bizim çalışmamızda da HBV enfeksiyonu olan, HBeAg negatif, serum ALT düzeyi persistan normal seyreden ve HBV DNA düzeyi  $\geq 10,000$  kopya/mL olan 35 yaşından büyük hastalarda karaciğer biyopsi bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır.



### 3. MATERYAL-METOD

#### 3.1. Hastalar

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine 01.09.2009-31.06.2010 tarihleri arasında başvuran 35 yaş ve üzerinde HBsAg pozitif, HBeAg negatif/ anti-HBe pozitif saptanan persistan normal ALT düzeyine (PNALT) sahip, HBV DNA düzeyi 10.000 kopya/mL ve üzerinde olan 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalara karaciğer iğne biyopsisi yapılmış ve İshak skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir. Alt grup analizi için serum ALT düzeyi erkeklerde 30 IU/mL'nin ve kadınlarda 19 IU/mL'nin altında olan hastalar düşük-normal ALT (DNALT)'li, bu değerlerin üstünde olanlar ise yüksek-normal (YNALT)'li olarak gruplandırılmıştır.

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 35 yaşından büyük
- HBsAg pozitif,
- HBeAg negatif,
- Son 12 ay içerisinde en az iki defa bakılan ALT düzeyi normal sınırlarda (normal aralık 5-49 U/mL),
- HBV DNA  $\geq 10^4$  kopya/ml olan hastalar

#### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Hepatit B dışında diğer hepatik virüsler ya da HIV ile enfekte kişiler,
- Alkol kullanan hastalar,
- Karaciğere toksik etkisi olan madde kullananlar,
- Otoimmün hepatiti olanlar,
- Başka bir nedene bağlı kronik hepatiti olanlar,
- Önceden kronik hepatit B için tedavi verilmiş ya da verilmekte olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **3.2. Laboratuvar Testleri:**

Serum ALT düzeyi modifiye IFCC enzimatik kolormatik yöntemle Siemens Advia 2400 (Japonya) cihazında çalışılmıştır.

HBsAg AxSYM HBsAg (V2) kiti ile mikropartikül enzim immünolojik yöntemi (MEIA) ile,

HBeAg ve anti HBe, Architect HBeAg/anti HBe kiti ile kemilüminesan enzim immünolojik testi (CMIA) ile çalışılmıştır.

### **3.3. Kantitatif HBV DNA:**

Serum örneğinden DNA ekstraksiyonu için QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN) kullanıldı. Serum HBV DNA düzeyi RT-PCR yöntemiyle Arthus QIAGEN HBV-RG PCR kiti kullanılarak ROTOR-GENE Q cihazında çalışılmıştır ve birimi kopya/mL olarak belirtilmiştir.

### **3.4. Kantitatif HBsAg:**

Karaciğer biyopsisi yapıldığı gün hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrıştırılıp eksi 80 °C'de saklanmıştır. Serum örneklerinde HBsAg kantitasyonu için “high sensitive immunoassay Architect ci8200” entegre sistemi (Abbott Diagnostics, Germany) kullanılmıştır.

HBsAg'nin saptanması için monoklonal anti-HBs ile kaplanmış mikropartiküllerin kullanıldığı Architect HBsAg kemilüminesan mikropartikül immün testi kullanılmıştır. Örnekler saflaştırılmış olarak ölçülmüş ve HBsAg Manual Diluent (Abbott Diagnostics)'te 1:10 oranında dilüe edilmiştir. Architect testinin ölçüm duyarlılığı 0,05 ve 250 IU/mL HBsAg arasındadır.

### 3.5. Karaciğer biyopsisi:

Karaciğer iğne biyopsisi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde lokal anestezi ile Menghini iğne biyopsi yöntemi ile aynı hekim tarafından yapılmıştır.

Biyopsi materyalleri patoloji bölümü tarafından değerlendirilmiş ve İshak skorlama sistemi uygulanarak skorlama yapılmıştır (24). Bu skorlama sistemine göre hesaplanmış olan nekroinflamatuvar skor ve fibrozis skoru hasta takip formlarına (EK-1) kaydedilmiştir.

Karaciğer biyopsisi işlemi öncesi her hastaya sözlü olarak işlem ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verilmiş ve yazılı olarak verilen onam formu hasta tarafından imzalatılmıştır. Karaciğer biyopsisi onam formu ekte belirtilmiştir (EK-2).

### 3.6. İstatistiksel analiz:

Veriler SPSS 16.0 versiyonunda analiz edilmiştir. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında “Student's t” test, ortancalarının karşılaştırılmasında “Mann Whitney U” testi, ikiden fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında “one way anova” testi ve ortancalarının karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis” testi kullanılmıştır. Parametrelerin birbiriyle ilişkisi olup olmadığının incelenmesi için korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi sonucu elde edilen bağıntı katsayısı (r)'nin ne anlama geldiği tablo 6'ya göre yorumlanmıştır.

**Tablo 6: Bağıntı katsayısı (r)'nin anlamı**

Bağıntı Katsayısı (r)	Anlamı
0-0.25	Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki
0.25-0.50	Zayıf-orta derecede ilişki
0.50-0.75	İyi derecede ilişki
0.75-1.00	Çok iyi derecede ilişki



Karaciğer histopatolojik bulguların oluşumunda olası etkileri olabilecek parametrelerin bu etkilerinin ne kadar olduğunun saptanması için regresyon analizi yapıldı.



#### 4. BULGULAR

Toplam 30 hastanın yer aldığı çalışmada hastaların epidemiyolojik özellikleri tablo 7'de klinik ve virolojik özellikleri tablo 8'de gösterilmiştir.

Hastaların 15'i erkek, 15'i kadın olup yaş ortalaması  $47,23 \pm 9.04$  (35-73 yaş)'tü. Olası bulaş yollarına bakıldığında en sık bulaş yolunun aile içi bulaş (%56.7) olduğu saptandı. Biyokimyasal parametrelerden ALT düzeyine baktığımızda ortalamasının  $24,4 \pm 8.2$  olduğu en düşük değer 10 IU/mL, en yüksek değer 40 IU/mL olduğu görülmektedir. HBV DNA için ortanca değer  $2,3 \times 10^4$  kopya/mL, en yüksek saptanan değer  $10^7$  kopya/mL idi. Kantitatif olarak ölçülen HBsAg ortanca değeri 1865 IU/mL (aralık 42-21610 IU/mL) olarak belirlendi. Hastaların karaciğer biyopsi bulguları İshak skorlama sistemine göre değerlendirildi ve HAI skoru ortalaması  $5,4 \pm 2.7$  olup 0 ile 11 arasında değişmekteyken fibrozis skoru ortalaması  $1,63 \pm 1.4$  olup 0 ile 5 arasında değişmektedir.

**Tablo 7:** Hastaların temel demografik ve epidemiyolojik özellikleri

Özellik	Ortalama
Yaş	$47,23 \pm 9.04$ yıl
Cinsiyet	n (%)
Erkek	15 (50)
Kadın	15 (50)
Bulaş yolu	
Aile içi	17 (56,7)
Cinsel yol	1 (3,3)
Mesleki	1 (3,3)
Horizontal	1 (3,3)
Diğer	10 (33,3)

**Tablo 8:** Hastaların klinik ve virolojik özellikleri

Özellik n=30	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	47,23	9,035	35	73
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	25,94	4,1	16,07	40,06
ALT (IU/mL)	24,47	8,2	10	40
HBV DNA (kopya/mL) <sup>2</sup>	2.3x10 <sup>4</sup>	2.6x10 <sup>6</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>7</sup>
HBsAg (IU/mL) <sup>2</sup>	1865	6096	42	21610
HAI <sup>3</sup>	5,4	2,7	0	11
Fibrozis <sup>3</sup>	1,63	1,38	0	5

<sup>1</sup>Vücut kitle indeksi= Vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)

<sup>2</sup>Ortanca değerdir

<sup>3</sup>Ishak skorlama sistemine göre verilmiştir

Karaciğer biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde HAI'ye göre hastalar hafif-orta ve ileri olmak üzere 3 kategoriye ayrılmıştır. Hastaların % 66,7'sinde (20/30) hafif derecede, % 30'unda orta, % 3,3'ünde ise ileri derecede karaciğer hasarı saptanmıştır. Dolayısı ile çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde tablo 9'da görüldüğü gibi hastaların % 56,7'si (17/30 hasta) tedavi başlanması gereken hastalardır.

**Tablo 9:** Karaciğer biyopsi bulgularına göre yapılan sınıflama

	Sayı (%)
<b>HAI</b>	
Hafif	20 (66,7)
Orta	9 (30)
İleri	1 (3,3)
<b>Tedavi endikasyonu</b>	
Var	17 (56,7)
Yok	13 (43,3)

Tedavi endikasyonu olan ve olmayan hasta grupları serum ALT düzeyi, HBV DNA düzeyi ve kantitatif HBsAg düzeyi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Student's t test ve Mann Whitney U testi) ( $p>0.05$ ). HAI skoruna göre hafif, orta ve ileri derecede karaciğer hasarı şeklinde yapılan gruplama sonrası, gruplar arasında serum ALT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), yaş açısından anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ) (Tek yönlü ANOVA testi-2den fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılması). Yine HAI skoruna göre yapılan gruplamada gruplar arasında HBV DNA ve kantitatif HBsAg düzeyi açısından da anlamlı fark bulunamadı (Kruskal-Wallis nonparametrik 2'den fazla grubun ortancalarının karşılaştırma testi) ( $p>0.05$ ).

Karaciğer biyopsi sonucuna göre yapılan evrelemede evre 0 ve 1 hafif, evre 2, 3, 4 ve 5 ise ileri evre olarak tanımlanıp gruplandığında gruplar arasında yaş, HBV DNA, kantitatif HBsAg düzeyi ve ALT düzeyi açısından fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Son dönemde serum ALT düzeyi için normalin üst sınırının azaltılması gerektiği yönünde yayınlar ve hatta rehber önerileri mevcuttur. Buna göre erkeklerde ALT'nin üst sınırı 30 IU/mL, kadınlarda 19 IU/mL olarak belirlendiğinde, serum ALT düzeyi bu değerlerin altında olanlar düşük-normal ALT (DNALT)'li, üstünde olanlar yüksek-normal ALT (YNALT)'li olarak kabul edildiğinde ve bu gruplar karşılaştırıldığında elde edilen veriler tablo 10'da sunulmuştur. Buna göre iki grup arasında yaş, HBV DNA, kantitatif HBsAg ve fibrozis skoru açısından fark saptanmazken, HAI skoru YNALT'li grupta anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $p:0.04$ ).

**Tablo 10:** ALT, HAİ ve fibrozis alt gruplarında serum HBV DNA, HBsAg, ALT, HAİ skoru, fibrozis skoru ve yaş açısından ortalamaların karşılaştırılması

	HBV DNA	HBsAg kantitasyonu	Yaş	ALT	HAİ skoru	F skoru
<b>HAI</b>						
0-6 hafif	$2 \times 10^4 \pm 2.2 \times 10^5$	1709 ± 2356	46.2±7.2	23.9±9.2	3.9±1.7	0.95±1
7-9 orta	$2.6 \times 10^4 \pm 3.7 \times 10^6$	6972 ± 7904	46.7±9.2	24.9±5.8	8.1±0.9	2.8±0.7
>9 ciddi	$9.7 \times 10^6$	20580	73	33	11	5
<b>P</b>	<b>0.246</b>	<b>0.104</b>	<b>0.010*</b>	<b>0.560</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
<b>Fibrozis</b>						
0-1	$1.7 \times 10^4 \pm 2 \times 10^5$	1583±2799	46.8±6.4	22.4 ± 8.4	3.2 ± 1.7	0.31 ± 0.48
2-3-4-5	$4 \times 10^4 \pm 3.4 \times 10^6$	1893±7466	47.6± 10.8	26.06 ± 7.9	7.1 ± 2	2.65 ± 0.87
<b>P</b>	<b>0.154</b>	<b>0.325</b>	<b>0.81</b>	<b>0.23</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
<b>ALT</b>						
E<30, K<19	$2.1 \times 10^4 \pm 3.9 \times 10^4$	1527 ± 4358	45.25±8.2	19.25±5.4	4.5±2.45	1.18±0.3
E≥30, K≥19	$4.2 \times 10^4 \pm 3.7 \times 10^6$	2176 ± 7400	49.5±9.7	30.4±6.7	6.4±2.62	1.49±0.4
<b>P</b>	<b>0.058</b>	<b>0.228</b>	<b>0.204</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.04*</b>	<b>0.104</b>

\* p<0.05'i ifade eder

HBsAg kantitasyonu, HBV DNA, serum ALT düzeyi, HAİ ve fibrozis skorunun bağıntı (korelasyon) analizi yapıldığında tablo 11'de görüldüğü gibi HBV DNA ile kantitatif HBsAg arasında iyi derecede bir ilişki bulunmuştur ( $r= 0.548$ ,  $p<0.001$ ). HBV DNA ile HAİ ve fibrozis skoru arasında ise orta-zayıf derecede bir ilişki bulunmaktadır. Benzer şekilde HBsAg düzeyi ile ALT, HAİ ve fibrozis skoru arasında da zayıf-orta bir ilişki görülmektedir. HAİ skoru ile fibrozis skoru arasında da çok iyi derecede ilişki saptanmıştır ( $r=0.848$ ,  $p<0.001$ ). HAİ grupları ile HBsAg düzeyi ve HBV DNA düzeyleri arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla  $r=0,642$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0,529$ ,  $p<0.05$ ). Fibrozis evresi gruplarıyla HBV DNA, kantitatif HBsAg, ALT arasında ise zayıf-orta bir ilişki mevcuttur (sırasıyla  $r=0,236$ ,  $r=0,292$ ,  $r=0,226$ ,  $p>0.05$ ). Korelasyon analizinde saptanan değerler şekil 6, 7 ve 8'de grafik halinde sunulmuştur.

**Tablo 11:** Bağıntı (korelasyon) analizi sonuçları

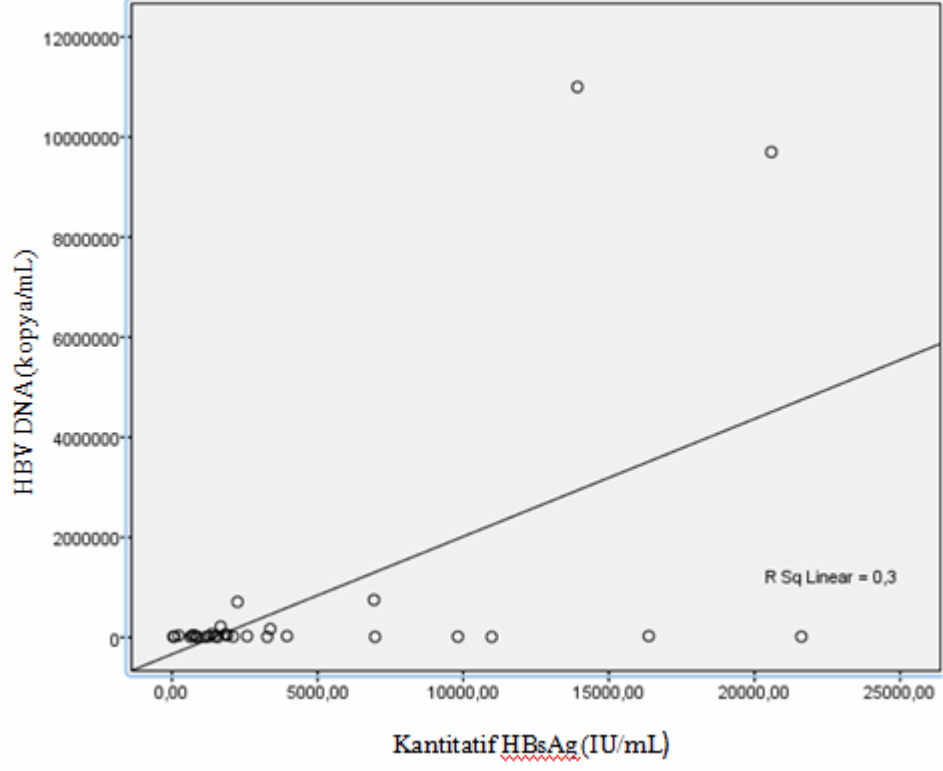
		HBsAg	ALT	HAİ	Fibrozis	HBV DNA	HAİ grup	Tedavi grup
HBsAg	r	1	0,36	0,454*	0,379*	0,548**	0,642**	0,292
	p		0,051	0,012	0,039	0,002	0,000	0,117
ALT	r		1	0,117	0,199	0,181	0,158	0,226
	p			0,538	0,292	0,340	0,405	0,230
HAİ	r			1	0,838**	0,353	0,826**	0,722**
	p				0,000	0,056	0,000	0,000
Fibrozis	r				1	0,353	0,767**	0,856**
	p					0,055	0,000	0,000
HBV DNA	r					1	0,529**	0,236
	p						0,003	0,209
HAİ grup	r						1	0,586**
	p							0,001
Tedavi grup	r							1
	p							

r: Korelasyon katsayısı

p: Yanılma katsayısı

\*korelasyon 0.05 seviyesinde iki yönlü olarak anlamlı

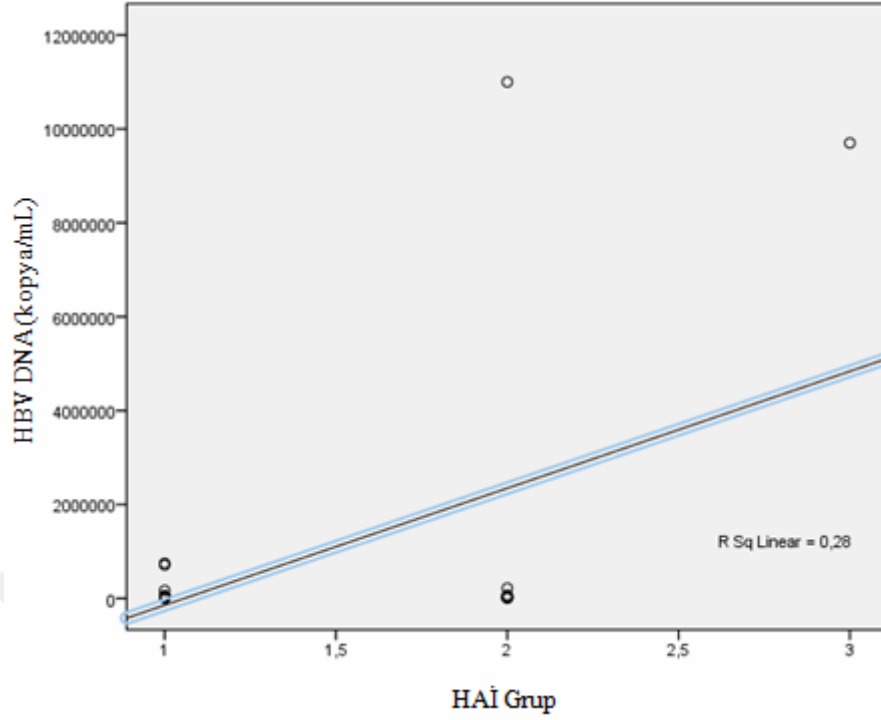
\*\*korelasyon 0.01 seviyesinde iki yönlü olarak anlamlı



Şekil 6: HBV DNA ile HBsAg arasındaki korelasyon grafiği







**Şekil 8:** HBV DNA ile HAİ grupları arasındaki korelasyon grafiği.

HAİ skoruna göre yapılan gruplamaya göre inflamasyon derecesinin artışı için olası riskler incelendi. Bu bağlamda çoklu regresyon analizi ile kantitatif HBsAg ile HAİ grubu arasında iyi bir ilişki olduğu ( $r=0,53$ ) ancak HBV DNA değişkeni kontrol edildiğinde korelasyonun çok zayıf olduğu ( $r=0,2$ ) görüldü. HBV DNA ile HAİ grubu arasında orta düzeyde ( $r=0,495$ ) bir ilişki saptandı. Ancak HBsAg değişkeni kontrol edildiğinde bu korelasyonun orta düzeyde ( $r=0,42$ ) olduğu görüldü. HBV DNA, kantitatif HBsAg'nin HAİ grubuna etkisi birlikte incelendiğinde iyi düzeyde ve anlamlı bir ilişki göstermektedir ( $r=0,676$ ,  $r^2=0,457$ ,  $p<0,001$ ). HBV DNA ve kantitatif HBsAg birlikte HAİ grubundaki toplam varyansın yaklaşık %46'sından sorumludur.

## 5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu özellikle HBeAg negatif hasta grubunda serum ALT düzeyini çok artırmadan, karaciğer fibrozisini artırarak siroza ve karaciğer kanserine yol açabilmektedir. ALT bu hasta grubunda inaktif hastalık için tek başına iyi bir gösterge değildir (25,26). Özellikle ileri yaş hastalarda daha ciddi risk oluşturan bu durumun daha erken teşhis edilmesi ve tedavi ile sürecin yavaşlatılması, durdurulması hatta geri döndürülmesi mümkün olabilmektedir.

Çalışmamız PNALT'li olan viral yükü yüksek HBeAg negatif hastaları içermektedir ve bu hastaların %33.3'ünde HAI>7 ve %56.7'sinde fibrozis evresi $\geq$ 2 olarak saptanmış olup, %56.7'si tedavi başlama endikasyonu sınırlarında saptanmıştır. Kronik inflamasyonun karaciğer fibrozisini ve karaciğer kanserini artırdığı bilinen HBV enfeksiyonunda HBeAg negatif hastalardaki anlamlı fibrozis ve inflamasyon bu hasta grubuna yaklaşımın değişmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Wang ve ark.'nın 28 hepatit B hastasını içeren çalışmasında, HBV DNA düzeyi  $>10^6$  kopya/mL olan, HBeAg pozitif ve PNALT'li hastalar yer almıştır. Çalışma sonunda hastaların %32'sinde evre 2 fibrozis (Batts-Ludwig skorlama evreleme sistemi) saptanmış, ALT için normal değerler daha aşağı seviyelere çekildiğinde dahi (ALT üst limiti erkeklerde 30, kadınlarda 19 IU/mL olarak seçilmiş) evre 2 fibrozis %13 olarak bulunmuştur. Otuz yaş üstü olmak, ikinci derece karaciğer inflamasyonu ve serum HBV DNA düzeyinin daha düşük olması, evre 2 fibrozis ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (27).

HBeAg pozitif ve negatif hastaların birlikte yer aldığı 192 hastalık retrospektif bir çalışmada, hastalar PNALT'li ve yüksek ALT'li olarak gruplara ayrılmıştır. PNALT'li hastaların % 18'inde evre 2 fibrozis, %34'ünde 2 veya 3. derece inflamasyon, toplamda %37'sinde anlamlı fibrozis veya inflamasyon saptanmıştır. PNALT'li hastalarda alt grup analizi yapıldığında ise fibrozisli hastaların çoğunun YNALT'li hastalardan oluştuğu gözlenmiştir. HBeAg pozitif hastalarda ALT yüksekliği ile fibrozis arasında ilişki varken, HBeAg negatif hastalarda bu ilişki gözlenmemiştir. İleri yaş, yüksek ALT, ileri derecede inflamasyon ve HBeAg pozitifliği fibrozis ile korelasyon göstermiştir. Çalışma

sonunda özellikle 40 yaş üstü viral yükü yüksek olan PNALT'li hastaların özellikle de YNALT'li olanlarına karaciğer biyopsisi yapılması gerektiği, bu grup hastalarda fibrozis ve inflamasyonun düşük PNALT'li hastalara göre 2-5 kat daha fazla olduğunu ifade edilmiştir (28).

Kumar ve arkadaşlarının 1387 hastayı analiz ettikleri çalışmalarında vakaların %60'ını HBeAg pozitif, % 40'ını HBeAg negatif hastalar oluşturmaktadır. HBeAg negatif, PNALT'li ve HBV DNA düzeyi  $10^5$  kopya/mL'nin altında olan hastaların % 21'inde histolojik olarak aktif karaciğer hastalığı ( $HAİ \geq 3$  ve/veya fibrozis evresi  $\geq 2$ ) saptamışlardır. Sonuç olarak özellikle HBeAg negatif hastalar için tanım ve önerilerin değiştirilmesi gerektiği hastaların belli bölümünde HBV DNA düzeyi ve ALT'den bağımsız olarak aktif histopatolojik bulguların saptanabileceği belirtilmiştir. Ancak binden fazla hastanın yer aldığı bu çalışmada her hastaya karaciğer biyopsisi yapılmamış olduğundan biyopsi seçiminde tarafsızlığın net olmamasının, sonuçları tartışmalı kıldığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise belirtilen süre zarfında kriterlere uyan ve çalışmaya alınan tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu nedenle bir taraflılık söz konusu değildir (29).

Yapılan bir başka çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan 141 inaktif hepatit B taşıyıcısının % 26'sında  $HAİ \geq 7$  olarak saptanmış, % 12'sinde ciddi karaciğer fibrozisi gözlenmiştir. Hastaların 10'unda ise hem  $HAİ \geq 7$ , hem de ciddi fibrozis (fibrozis skoru  $\geq 3$ ) görülmüş olup bu hastaların tamamının erkek ve 25 yaşından büyük olması dikkati çekmiştir (30).

Otuz beşi inaktif HBV taşıyıcısı (HBV DNA  $< 20,000$  IU/mL) olan 399 hastadan oluşan bir seride, inaktif taşıyıcıların %17'sinde histolojik bulgulara göre tedavi başlama endikasyonu olduğu saptanmıştır. Çalışmada HBV DNA düzeyi  $< 20,000$  hatta  $< 2000$  IU/mL olan vakaların çoğunda tedavi başlamak için histolojik endikasyon bulunduğunu aksine HBeAg negatif olup PNALT düzeyine sahip HBV DNA  $> 2000$  IU/mL olan hastalarda ise hafif histolojik lezyonlar görüldüğü ve bu hastalarda karaciğer biyopsisinin hızla yapılmasına gerek olmadığı, yakın takibin yeterli olduğu bildirilmiştir (31).

Shao ve arkadaşlarının %83.6'sı HBeAg pozitif, % 16.4'ü HBeAg negatif hastalardan oluşan 213 vakalık çalışmada, HBeAg negatif hastalarda serum HBV DNA düzeyi ile yaş, histopatolojik değişiklikler arasında HBeAg durumundan bağımsız olarak herhangi bir korelasyon saptamazken, HBV DNA ile ALT arasında korelasyon olduğu ( $r=0.351$ ,  $p=0.042$ ) saptanmıştır. Ancak bu korelasyonun güçlü bir korelasyon olmadığı açıktır. Aynı çalışmada ALT ve AST ile hastalığın derecesi arasında ise güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (sırasıyla  $r=0.862$ ,  $r=0.802$  ve  $p <0.01$ ) (32). Çalışmamızda da benzer şekilde HBV DNA ile AST ve ALT arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur.

Serum ALT düzeyinin normal aralıkları konusunda son yıllarda farklı görüşler yer almıştır. Rutin laboratuvar testlerinde eşik değerin, HBV enfeksiyonu olan hastalar için yüksek olduğu ve ALT'nin üst sınırının erkeklerde 30 IU/mL, kadınlarda 19 IU/mL olması gerektiği görüşü giderek kabul görmektedir. Nitekim AASLD ve NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) inaktif taşıyıcılığı daha iyi karakterize edebileceği düşüncesi ile ALT için eşik değerlerde değişiklik yapmışlardır.

PNALT düzeyine sahip HBeAg negatif taşıyıcılarda yapılan bir başka analizde ALT düzeyi normal aralıkta olup, YNALT ile DNALT olanlar karşılaştırıldığında, YNALT'si olan hasta grubunda yaş ortalamasının, HBV DNA düzeyinin daha yüksek olduğu ve bazal kor/promoter mutasyonun daha fazla olduğunu saptamışlardır (33). Çalışmamızda ise YNALT ile DNALT grupları arasında HBV DNA düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Vaka sayısının artırılarak çalışma sonuçlarımızın daha güçlü hale getirileceği ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Assy ve arkadaşları 91 hasta içeren çalışmalarında serum ALT düzeyi erkeklerde  $<30$  IU/mL, kadınlarda  $<19$  IU/mL ve HBV DNA  $<100,000$  kopya/mL olan grupta KHB riskinin %5 olduğu, oysa serum ALT düzeyi erkeklerde  $>30$  IU/mL, kadınlarda  $>19$  IU/mL ve HBV DNA  $>100,000$  kopya/mL olan grupta KHB riskinin % 86 olduğu sonucuna varmışlardır (34). Benzer gruplama yapılarak çalışmamız verileri iredelendiğinde düşük normal ve yüksek normal ALT'li gruplar arasında yaş, HBV DNA düzeyi, kantitatif HBsAg düzeyi, fibrozis skoru açısından anlamlı fark saptanmazken, HAİ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=$

0.04). Assy ve ark.'nın çalışmasında ele alınan HBV DNA düzeyinin, çalışmamız hasta grubunda yüksek olması, verilerin farklılığına yol açmış olabilir.

HBsAg kantitasyonu ile ilgili literatürde öne çıkan birkaç çalışma tablo 12'de sunulmuştur. Farklı hasta gruplarında ve muhtemelen farklı genotipe sahip hastalarda yapılmasına karşın çalışmalarda elde edilen sonuçlarla hastalığın evresine göre hem HBsAg hem de HBV DNA düzeylerinin değişiklik gösterdiği saptanmıştır.

**Tablo 12:** Kronik hepatit seyrinde HBV DNA ve HBsAg düzeyleri

	İmmüntoleran evre	İmmün klirens evre	İmmünkontrol/Inaktif taşıyıcı	Reaktive olmuş HBeAg negatif hastalık	Çalışma
	HBeAg (+) /anti-HBe (-)	HBeAg (+) /anti-HBe (-)	HBeAg (-) /anti-HBe (+)	HBeAg (-) /anti-HBe (+)	
HBsAg düzeyi (log <sub>10</sub> IU/mL)	5.0	3.0-4.0	1.5-2.2	2.5-3.0	Chan
	4.5	4.0	2.9	3.4	Jaros
	5.0	4.4	3.1	4.0	Nguyen
HBV DNA düzeyi (log <sub>10</sub> IU/mL)	7.5-8.5	6.0-7.0	1.0-2.4	3.9-4.6	Chan
	8.2	8.0	<2.6	5.0	Jaros
	8.0	7.5	2.5	5.5	Nguyen
HBsAg/HBV DNA oranı ((log IU/mL)	0.6-0.8	0.5-0.7	0.7	0.6-1.0	Chan
	0.5	0.5	1.0	0.6	Jaros
	0.6	0.6	1.2	0.7	Nguyen

En yüksek değerler immün toleran evrede görülmekte iken, immün klirens evrede HBsAg düzeyi düşük seyretmekte ve HBeAg serokonversiyonundan sonra progresif olarak azalmaktadır (35,36).

İlk olarak 2004 yılında Deguchi ve arkadaşları HBsAg'nin klinik önemini ortaya koyan bir çalışma yapmışlardır. HBeAg pozitif hastaların yer aldığı bu çalışmada HBsAg düzeyi ile HBV DNA arasında iyi derecede korelasyon saptanmıştır (r=0.862) (37). Sonrasında da çeşitli çalışmalarla HBsAg ile HBV DNA arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (38-43).

Bizim çalışmamızda da HBsAg düzeyi ile HBV DNA düzeyi arasında iyi bir korelasyon mevcuttu ( $r=0.548$ ,  $p: 0.002$ ). HBsAg düzeyi ile HAI ve fibrozis skoru arasında da orta düzeyde bir ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.454$ ,  $p<0.05$ ,  $r=0.379$ ,  $p<0.05$ ).

Kantitatif HBsAg düzeyinin kronik hepatit nedeniyle tedavi alan çeşitli hasta gruplarında viral süpresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer biçimde HBsAg seroklirensi olan hastalarda serum HBsAg düzeyinin zaman içindeki değişimini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (13).

Görüldüğü gibi çalışmamızda serum HBsAg düzeyinin HBV DNA ile korelasyonu HBeAg negatif hastalarda değerlendirilmiştir ve literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Non-invaziv bir metot olması ve klinik açıdan önemli korelasyonlar göstermesi nedeni ile kantitatif HBsAg'nin gelecekte çok daha ön plana çıkan bir gösterge olarak daha sık kullanılacağı açıktır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışma; HBeAg negatif hastalarda serum ALT düzeylerinin normal olmasının karaciğerde hasar olmadığı anlamı taşımadığını göstermesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Çalışmada yer alan vakaların yarısından fazlasında orta ve ileri derecede karaciğer hasarı gösterilmesi bu hasta grubunda karaciğer biyopsisi yapmanın ne kadar önemli olduğunu net bir şekilde göstermiş olmakla beraber, bazı hastalarda neden karaciğer hasarı görülmediği ya da hafif düzeyde görüldüğü konusu hala gizemini korumaktadır. Karaciğerde inflamasyon ve fibrozis oluşumuna yol açan başka faktörlerin olduğu bilinen bir gerçektir. Vakaların önemli bir kısmında görülen karaciğer hasarının oluşumuna etki eden faktörlerin daha geniş vaka serileri ile araştırılması gerekmektedir.

Son yıllarda serum ALT düzeyinin normal aralıklarının HBV enfeksiyonu olan hastalarda ne olması gerektiği ile ilgili farklı görüşler ileri sürülmektedir. Çalışmamızda yüksek-normal ALT ve düşük-normal ALT olarak iki grup oluşturulduğunda sadece HAI skoru açısından gruplar arasında fark olduğu gösterilmiştir. Ancak vaka sayımız böyle bir karşılaştırma yapmak için düşüktür. Bu sayı ALT açısından hastaların iki ayrı gruba ayrılması ve analiz edilmesi için yeterli değildir.

HBsAg kantitasyonu son yıllarda çalışmalarda sıkça karşımıza çıkmaktadır. Önceleri serum HBV DNA düzeyi ile korelasyonu araştırılan bu parametre; sonrasında özellikle tedavi alan hastalarda incelenmiştir. Tedavi altında değişimi, tedavi yanıtında kullanılabilirliği konusunda çalışmalar giderek artmaktadır.

Çalışmamız HBeAg negatif hastalarda kantitatif HBsAg ile HBV DNA'nın korelasyonunu göstermiştir ve bu anlamda önceki çalışmalara destek veren bir çalışmadır.

## 7. EKLER

### 7.1. EK-1

#### HASTA FORMU

#### EPİDEMİYOLOJİ

Ad: Yaş: Dosya no: Hasta no:

Boy: Kilo: BMI:

Bulaş yolu:

Kan  Cinsel yol  Aile içi  Mesleki  
 Berberde traş  Ameliyat  Horizontal  Diğer

#### SEROLOJİ/MOLEKÜLER

HBsAg: HBeAg: Anti-HBe: Anti-HBc IgG:

Anti-HCV: Anti-HDV: Anti-HIV: HAV IgG:

HBV DNA: HBsAg (Kantitatif):

#### LABORATUVAR

ALT:

Biyopsi: Son 12 ay içinde en yüksek/en düşük:

Persistan N: Aralıklı yüksek:

AST: GGT: ALP:

Glu: T. prot: Alb:

Total bilirubin: Direkt bilirubin:

Beyaz küre: Hemoglobin: Hematokrit: Platelet:

aPTT: PT: INR:

Alfa fetoprotein:

#### BİYOPSİ

İshak Skorum Sistemi

Evre: HAİ:



## 7.2. EK-2

### ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ KARACİĞER BİYOPSİ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU

**Sayın Hastamız,**

Tıbbi durumunuz ve hastalığınızın tedavisi için size öneriler tıbbi/cerrahi tedavi ve tanıya yönelik tüm işlemler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. Tıbbi tedavi ve cerrahi girişimlerin yararlarını ve olası risklerini öğrendikten sonra yapılacak işleme rıza gösterme ya da göstermemek yine kendi kararınıza bağlıdır. Bu açıklamanın amacı sizi daha bilinçli bir şekilde hazırlamaktır. Arzu ettiğiniz takdirde sağlığınız ile ilgili tüm bilgi ve dokümanlar size veya uygun göreceğiniz bir yakınınıza verilebilir. Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında bilgilendirmeyi reddedebilirsiniz.

#### **Karaciğer biyopsisi ne amaçla yapılır?**

Karaciğer biyopsisi kronik viral hepatitin karaciğere yaptığı hasarın derecesini değerlendirmek için en iyi en duyarlı yöntemdir. Ayrıca hastaya uygulanan çeşitli tedavilerin etkinliğinin takibinde de yararlıdır. Sadece sarılıkların tanısında değil diğer birçok karaciğer hastalığının tanısında oldukça değerli bir metottur.

#### **Biyopsi öncesi dikkat edilmesi gereken hususlar nelerdir?**

Biyopsi öncesi son bir hafta içerisinde aspirin, ibuprofen, naproksen, warfarin gibi ilaçlar alınmamalıdır. Lokal anestezi ilaçlarına alerji olup olmadığı sorulmalıdır. Hastalara kanama bozukluğu (hemofili gibi) olup olmadığı sorulmalıdır. Kan sayımı kontrol edilmelidir. Batın ultrasonografisi ile kist ve damar yumağı olmadığından emin olunmalıdır.

#### **İşlem öncesi uyarılar**

İşlem öncesi, sakinleştirici ve / veya ağrının kontrolü amacıyla size ilaç verilebilir. İşlem sırasında uyanık olmanız gerekir. Deri antiseptik ile temizlenir. İğnenin gireceği alana lokal anestezi ilaç enjekte edilir. Biyopsi iğnesinin karaciğere girişi sırasında hafif ağrı hissedebilirsiniz. Karaciğerden alınan örnek tetkik için patolojiye gönderilir.

#### **İşlem sonrası uyarılar**

Biyopsiden sonra hastaların en az 10 saat hastanede gözlenmesinde yarar vardır. Hastalar 5-7 gün istirahat etmeli, bir hafta süresince 5-7 kg'dan fazla ağırlık kaldırmamalı, yine bu süre içerisinde kanı sulandırıcı ilaçlar alınmamalıdır.

#### **Poliklinik şartlarında karaciğer biyopsisi yapılabilir mi?**

Evet, ancak poliklinik karaciğer biyopsisi yapıldığında da hastalar en az 10 saat yakın gözlem altında tutulmalıdır, ancak mümkünse bir gece hastanede yatarak takip etmek daha doğrudur.

#### **Karaciğer biyopsisi yapılması sırasında ve sonrasında görülen istenmeyen durumlar**

Bu konuda deneyimli kişilerin yaptığı biyopsilerde risk son derece azdır. Buna karşın biyopsi sırasında veya sonrasında bazı istenmeyen durumlar gelişebilir.

**\*Sık görülmeyen durumlar**

- a. İğnenin giriş yerinde kanama veya karın içi boşluğa kanama olması
- b. Çok nadiren, iğne girdiği alana yakın dokulara hasar verebilir. (Örneğin: safra kesesi, ince barsaklar, böbrek)

**\*Daha sık görülen durumlar**

- c. Biyopsi yapılan yerde ağrı: Genellikle 24 saat sürer. Gerekirse ağrı kesici alınabilir.
- d. Bayılma

**\*Önemli fakat sık görülmeyen durumlar**

- e. Enfeksiyon gelişmesi
- f. Hava embolisi: Karaciğerden kan damarları içine hava kabarcıklarının girmesiyle oluşur.
- g. Safra kesesinin yırtılması ve safranın batına yayılması
- h. Ölüm

**Karaciğer biyopsisi kimlere yapılmaz?**

- a. Biyopsi olmayı kabul etmeyen uyumsuz hastalara
- b. Karaciğer dışı safra yollarında tıkanıklık olanlara
- c. Pıhtılaşma bozukluğu olanlara
- d. Batında yaygın sıvı toplananlarda
- e. Karaciğerde kist olanlarda
- f. Karaciğerde damar yumağı olanlarda

**İNVAZİV GİRİŞİM UYGULANAN HASTA İÇİN BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU**

Hastanın adı-soyadı:

Telefon:

Doğum tarihi:

Tıbbi tanı:

Hasta kayıt numarası:

Girişim ya da operasyonun tarihi:

Adresi:

Kaçıncı biyopsi:

Tedavi öncesi:

Tedavi sonrası(kontrol):

**ONAY**

Doktorumdan tıbbi durumumun tanı ve tedavisi ile ilgili yapılacak tıbbi/cerrahi tedavi veya tanı amaçlı girişimler konusunda bilgi aldım. Oluşabilecek komplikasyonlar (istenmeyen etkiler) ve olası riskleri ayrıntıları ile anlatıldı. Bu tanı ve tedavi yöntemlerini reddettiğim zaman sağlığımı tehdit edici başka hangi risklerin

olabileceğini, bu tedavi yerine uygulanabilecek bir başka tıbbi yöntemin bulunup bulunmadığı konusunda bilgilendirildim. Hastalığım nedeniyle hastanede uygulanabilecek tüm tanı ve tedavi yöntemlerinin olası maliyeti konusunda gerekli bilgiler bana anlatıldı. Ben yukarıda daima ikametgah adresim yazılı ..... hastalığımın tedavisi için Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı Dr..... tarafından gerekli olan cerrahi müdahalenin yapılmasına veya biyopsi işlemi sırasında çıkma ihtimali olan diğer arıza ve komplikasyonlar sebebiyle tıbbi zaruret görüldüğü takdirde cerrahi girişim yapılmasına aklım başımda olduğu halde muvafakat ederim.

Tarih:

Saat:

Hastanın / Hastanın Yasal

Adı Soyadı

Temsilcisi

İmza

Doktor

Tanık

#### **Perkütan karaciğer biyopsisi için seçilen yöntem**

\* Mengini Tekniği

\*Tru-cut iğne biyopsisi

\* Karaciğerden ince iğne aspirasyonu

\*Ultrasonografi eşliğinde karaciğer biyopsisi

#### **Komplikasyonlar**

\*Ağrı

\*Kanama

\*enfeksiyon

\*Safra kesesi perforasyonu

\*Safra peritoniti

\*Böbrek biyopsisi

\*Akciğer biyopsisi

\*Barsak biyopsisi

\*Hemotoraks

\*Ölüm

#### **TETKİK VE TEDAVİ RED TUTANAĞI**

Bilincim açık olarak doktorumdan tıbbi durumumun ne olduğunu öğrendim ve hastalığımla ilgili olarak hangi muayene, tetkik, tedavi ve girişimlerin uygulanması gerektiği konusunda bilgi aldım. Oluşabilecek komplikasyonlar (istenmeyen etkiler) ve riskleri, ayrıntılarıyla anlatıldı. Bu tetkik ve tedavileri kabul etmediğim zaman hangi tehlikelerin sağlığımı tehdit edebileceğini öğrendim.

Bütün bu bilgilendirmeye rağmen şahsıma herhangi bir muayene, tetkik, tedavi ve girişim yapılmasını kendi rızam ile reddediyorum ve doğacak sorumlulukları üstleniyorum.

Hastanın Adı-Soyadı	
Tıbbi Tanı	
Yapılması Planlanan Girişim	
Hasta veya Yasal Temsilcinin Adı-Soyadı	
Yasal Temsilcinin Yakınlık Derecesi	
Telefon	
İmza	
Tarih	

Sorumlu Doktor	Tanık
Tarih	Tarih
Adı-Soyadı	Adı-Soyadı
İmza	İmza

## 8. KAYNAKLAR

1. Dehesa-Violante M, Nunez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. Arch Med Res 2007;38:606-611.
2. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005;34(Suppl 1):1-3.
3. Bielawski KP, Stalke P. Molecular epidemiology of chronic hepatitis B virus infection in Northern Poland. J Clin Virol 2005;34(Suppl 1):63-69.
4. [http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PDFs/HBV\\_figure3map\\_08-27-08.pdf](http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PDFs/HBV_figure3map_08-27-08.pdf).
5. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B virüsü enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral hepatit 2007. İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007:108-117.
6. Caylan R, Keske S. Hepatit B epidemiyolojisi ve tanımlar. In: Arman D, Leblebicioglu H (Eds). İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi-13. Kronik Hepatit B. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:9-17.
7. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology 2009;49(5 Suppl):S13-21.
8. Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med 2008;75(12):881-889.
9. Kantarçeken B. Kronik hepatit B-doğal seyir. In: Tabak F, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2009. İstanbul, Viral hepatitle Savaşım Derneği, 2009:1-22.
10. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. Liver Int 2009;29(Suppl 1):100-107.
11. Fiel MI. Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. Clin Liver Dis 2010;14(4):555-575.
12. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50(2):227-242.
13. Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: A review. Hepatology 2011;53(6):2121-2129
14. Janssen HL, Kerhof-Los CJ, Heijntink RA, Schalm SW. Measurement of HBsAg to monitor hepatitis B viral replication in patients on alpha-interferon therapy. Antiviral Res 1994;23(3-4):251-257.
15. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol 2007;47(4):598-607.

16. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol* 2007;20:S3-14.
17. Knodell RG et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431-435.
18. Ishak K et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J hepatol* 1995;22(6):696-699.
19. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19(12):1409-1417.
20. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661-662.
21. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, Yoshida E, Renner E, Wong P, Deschênes M. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007;21(Suppl C):5C-24C.
22. Kronik hepatit B güncelleme çalışma grubu. Hepatit B enfeksiyonunda tanı ve tedavi. *Viral hepatit derg* 2008;13(3):87-96.
23. Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009;55(1):5-22.
24. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *J hepatol* 1995;22:696-699
25. Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, Leung NW, Tam JS, Sung JJ. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):406-412.
26. Sung JJ, Chan HL, Wong ML, Tse CH, Yuen SC, Tam JS, Leung NW. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hepat* 2002;9(3):229-234
27. Wang CC, Lim LY, Deubner H, Tapia K, Lau AW, Manansala J, Krows M, Shuhart MC, Kowdley KV. Factors predictive of significant hepatic fibrosis in adults with chronic hepatitis B and normal serum ALT. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(7):820-826.
28. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2007;47(6):760-767.
29. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134(5):1376-1384.

30. Al-Mahtab M, Rahman S, Akbar SM, Kamal M, Khan MS. Clinical use of liver biopsy for the diagnosis and management of inactive and asymptomatic hepatitis B virus carriers in Bangladesh. *J Med Virol* 2010;82(8):1350-1354.
31. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, Bilalis A, Kafiri G, Tzourmakliotis D, Archimandritis AJ. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008;48(5):1451-1459.
32. Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang LF, Li J, Dong JQ. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13(14):2104-2107.
33. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2007;45(5):1193-1198.
34. Assy N, Beniashvili Z, Djibre A, Nasser G, Grosovski M, Nseir W. Lower baseline ALT cut-off values and HBV DNA levels better differentiate HBeAg- chronic hepatitis B patients from inactive chronic carriers. *World J Gastroenterol* 2009;15(24):3025-3031
35. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52(4):1232-1241.
36. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, Levy M, Locarnini SA. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010;52(4):508-513.
37. Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, Asari S, Iwatani Y, Tsuchida T, Iinuma K, Mushahwar IK. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. *J Virol Methods* 2004;115:217-222.
38. Chen CH, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Hung CH, Lu SN. Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1213-1218.
39. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, Trepo C, Marcellin P, Goodman Z, Delaney WE 4th, Xiong S, Brosgart CL, Chen SS, Gibbs CS, Zoulim F. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004;126(7):1750-1758.
40. Kohmoto M, Enomoto M, Tamori A, Habu D, Takeda T, Kawada N, Sakaguchi H, Seki S, Shiomi S, Nishiguchi S. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. *J Med Virol* 2005;75:235-239.

41. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 2007;12:73-82
- 42 . Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Dauvergne A, Asselah T, Boyer N, Bedossa P, Valla D, Vidaud M, Nicolas-Chanoine MH, Marcellin P. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157
43. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Luo K, Wang Y, Hadziyannis S, Wolf E, McCloud P, Batrla R, Marcellin P. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150





## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Dr. Şiran KESKE**

### İLETİŞİM BİLGİLERİ

Adress: TEK lojmanlari, 83/6 Golbasi, Ankara /Turkiye  
GSM: +90 505 465 7075  
İş tel: +90 312 2912525/4260  
e-mail: doktorsiran@gmail.com

### İŞ TECRÜBESİ

EKİM 2010-OCAK 2011

Viyana Tıp Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Tropikal Tıp Bölümünde Klinik Gözlemcilik.

HAZİRAN 2006 - ...

ATATURK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,  
ANKARA, TÜRKİYE  
(<http://www.ataturkhastanesi.gov.tr>)

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimi

### EĞİTİM

EYLÜL 1999 – HAZİRAN 2005

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,  
ANKARA  
(<http://www.tip.hacettepe.edu.tr>)

EYLÜL 1998 - HAZİRAN 1999

ADNAN MENDERES ANADOLU LİSESİ,  
AYDIN, TÜRKİYE

EYLÜL 1992 – HAZİRAN 1998

ADYAMAN ANADOLU LİSESİ,  
ADYAMAN, TÜRKİYE

### YABANCI DİL

İNGİLİZCE-İYİ

## BİLİŞİM

Microsoft Office (Microsoft Word, Microsoft Excel, Microsoft Power Point, SPSS)

## YAYIN VE BİLDİRİLER

### Yayınlar:

1. Caylan R, **Keske S**, Durmaz T, Keles T, Tasyaran MA. A case of Brucella endocarditis in association with superficial femoral artery thrombus. Trop Doct 2009;39(4):251-252.
2. Güner R, Kalem AK, Hasanoğlu İ, **Keske Ş**, Yapar D, Gülen TA, Altıntaş D, Yılmaz GR, Taşyaran MA. Pandemik influenza (H1N1) 2009 virüs infeksiyonu epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri. Flora 2011;16(1):10-16.
3. Guner R, Hasanoglu I, **Keske S**, Kalem AK, Tasyaran MA. Outcomes in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and treated with tigecycline alone or in combination therapy. Infection 2011 Jul 26. [Epub ahead of print]

### Bildiriler:

1. Yılmaz GR, Guven T, Guner R, **Keske S**, Tasyaran MA. A healthcare-associated pneumonia case due to colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. The 4th EURASIA Congress of Infectious Diseases Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 1-5 June 2011. Abstract: 067.
2. Guner R, Tasyaran MA, **Keske S**, Hasanoglu I, Yapar D, Kalem AK, Gulen TA, Isikoglu S, Neselioglu S, Erel O. Strong relationship between total thiol status and thrombocytopenia in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Milano, Italy, 7-10 May 2011. Abstract: P1025.
3. Guner R, Hasanoglu I, Ascioğlu S, Kalem AK, **Keske S**, Tasyaran MA. Procedure specific surgical site infection rates in a tertiary care hospital in Turkey. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Milano, Italy, 7-10 May 2011. Abstract: P1643

4. Guner R, Hasanoglu I, **Keske S**, Tasyaran MA. Educational approach to reduce catheter-related bloodstream infections and catheter-related urinary tract infection rates in intensive care unit. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Milano, Italy, 7-10 May 2011. Abstract: R2587
5. Hasanoglu I, **Keske S**, Altinkaya S, Guner R. Antibiyoterapi ile tedavi edilen polimikrobiyal prostat absesi olgusu. 3. Turkiye EKMUD kongresi 12-16 Mayıs 2010. Ankara/Turkiye. P173
6. Guner R, Kaya A, Hasanoglu I, **Keske S** et al. Yeni influenza virus(H1N1) enfeksiyonu: Klinik deneyimimiz. 3. Turkiye EKMUD kongresi 12-16 Mayıs 2010. Ankara/Turkiye. P072
7. Arslan T, **Keske S**, Sariipek Z, Guner R. Nozokomiyal kandidemi saptanan nonnötropenik hastaların analizi Hastane infeksiyonları kongresi 1-4 Nisan 2010, Antalya/Türkiye. P093
8. **Keske S**, Yapar D, Yurdakul C, Hasanoglu I, Tasyaran M. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi invaziv alet ilişkili infeksiyon hızları Hastane infeksiyonları kongresi 1-4 Nisan 2010, Antalya/Türkiye. P092
9. Guner R, Arslan T, Kaya A, **Keske S**, Akman S, Tasyaran M. Lamivudine yanıtız altı kronik hepatit B hastasında tenofovir deneyimimiz. X. Ulusal viral hepatit kongresi 1-4 Nisan 2010, Antalya/Türkiye. P10-14
10. Guner R, **Keske S**, Yapar D, Hasanoglu I, Taser B, Tasyaran M Kronik hepatit B enfeksiyonunda entekavir tedavisi sonuçlarımız. X. Ulusal viral hepatit kongresi 1-4 Nisan 2010, Antalya/Türkiye. P10-13
11. Caylan R, Yapar D, **Keske S**, Hasanoglu I, Tasyaran MA. Nosocomial transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever, 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Austria, 10-13 April 2010. Abstract: R2339
12. Caylan R, **Keske S**, Yapar D, Arslan T, Tasyaran MA. Evaluation of Crimean-Congo haemorrhagic fever patients: Epidemiological, clinical and laboratory features. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Austria, 10-13 April 2010. Abstract: R2340
13. **Keske S**, Caylan R, Hasanoglu I, Kaya A, Altinkaya S, Tasyaran MA The efficacy of entecavir treatment in chronic hepatitis B patients. 5th APASL Single Topic Conference, 17-20 May 2009, Istanbul-Turkey
14. Caylan R, **Keske S**, Arslan T, Akman S, Tasyaran MA. Liver histologic findings of the patients whose ALT is persistantly normal and HBV DNA is higher than  $10^4$  copy/mL. 5th APASL Single Topic Conference, 17-20 May 2009, Istanbul-Turkey

15. Caylan R, **Keske S**, Durmaz T, Keles T, Tasyaran MA. A Case of Brucella Endocarditis in Association with Superficial Artery Thrombosis. 13th International Congress on Infectious Diseases, Kuala Lumpur-Malaysia, 2008.
16. Kaya Z, Yurdakul C, **Keske S**, Yapar D. Atatürk eğitim ve araştırma hastanesi vankomisin dirençli enterokok sürveyans sonuçları. Hastane enfeksiyonları kongresi 2008
17. **Keske S**, Çaylan R, Yapar D, Açıkgoz C, Taşyaran M. Multiple abse ile seyreden atipik *Mycobacterium* enfeksiyonu. EKMUD 2008
18. Arslan T, Yapar D, **Keske S**, Çaylan R, Taşyaran M. Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personelinin el hijyenine uyum oranları: Gözlem çalışması. Hastane enfeksiyonları kongresi 2008
19. **Keske S**, Kaya Z, Arslan T, Çaylan R. Nöroloji ve nöroşirurji yoğun bakım ünitesinde izlediğimiz invaziv alet ilişkili enfeksiyonlar ve etkenleri. 3. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu 2007 Poster birinciliği
20. Arslan T, Arslankoz S, **Keske S**, Yapar D, Bilir H, Çaylan R, Taşyan MA. Yoğun bakım ünitesinde tirotoksik krize bağlı ateş: Olgusu sunumu. Hastane İnfeksiyonları Eğitim Programı 2007

#### KATILDIĞIM KURS VE KONGRELER

Kasım 25, 2006	: Mezuniyet sonrası eğitim programı Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Kursu
Ekim 5 – 8, 2006	: EKMUD Bilimsel Platformu
Ekim 4 – 5, 2006	: EKMUD Temel Mesleki Gelişim Kursu
Kasım 1, 2006	: 3. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi Yoğun Bakım Enfeksiyonları Kursu
Haziran16, 2007	: VHSD Kronik Hepatit İzlem ve Tedavi Kursu
Ekim 23 – 24, 2007	: EKMUD İleri Mesleki Gelişim Kursu-Makale Yazımı
Nisan 19 – 22, 2007	: Hastane İnfeksiyonları Eğitim Programı
Nisan 3 – 6, 2008	: 9. Ulusal Viral Hepatit Kongresi
Mayıs 4 – 5, 2007	: Roche Klinik Çalışmalar Okulu-İyi Klinik Uygulamalar

<b>Kursu</b>	
Şubat 16 – 17, 2008	: EKMUD 2. Epidemiyoloji ve Salgın Analizi Kursu
Nisan 29 – Mayıs 3 2008	: 2. EKMUD Kongresi 2008
Mart 10 – 11, 2009:	ESCMID Postgraduate Education Course: Beta-lactamases in Community-acquired infections: from Lab to Clinic, Ankara-Turkey
Nisan 25 – 26, 2009:	"Özel Konak ve Mantar" eğitim toplantısı, İstanbul
Nisan 28, 2009:	Tatarcık Humması (Sandfly fever) Sempozyumu, Ankara
Kasım 13 – 14, 2009:	ESCMID Postgraduate Education Course: From Bench to Bedside: Viral Hepatitis, İstanbul-Turkey
Mart 22-26, 2010:	KLİMİK "Antibiyotik duyarlılığı için fenotipik yöntemler kursu" Aydın
Nisan 1-4, 2010:	VHSD, 10. Ulusal Viral Hepatit Kursu, Antalya.
Mart 1, 2010:	EKMUD, Tıpta İletişim Becerileri Kursu, İstanbul
Mart 1-5, 2010:	EKMUD, 3. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu, İstanbul
September 6-8, 2010:	ESCMID, Meningitis 2010, ESCMID Postgraduate Educational Course, İzmir
November 20, 2010:	Neues x 3-Aus Mikrobiologie, Infektiologie und Therapie, Vienna, Austria
December 8-11, 2010:	14th scientific meeting of the european society of chemotherapy/infectious diseases, Vienna, Austria
<b>KLİNİK DENEYİM</b>	
<p>Kırım Kongo Hemorajik Ateş, Kronik Hepatit B ve C Yönetimi, Akut Hepatitler, Influenza (H1N1), Tularemi, Bruselloz, Salmonelloz, İnfektif Endokardit, Akut Bakteriyel Menenjit tanılı çok sayıda hasta takibi</p> <p>Girişimsel işlemler:  Karaciğer iğne biyopsisi: 40 hasta  Lomber ponksiyon: 120 hasta</p>	
<b>REFERANS</b>	
<b>Doç. Dr. Rahmet Güner</b>	
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi /Ankara Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Şef Muavini	
Bilkent, No:3, Ankara Tel: 312 -2912525- 4867	

**Prof. Dr. Wolfgang Graninger**

Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Allgemeines Krankenhaus (AKH) der Stadt Wien - Universitätskliniken

Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien

Tel.Nr.: 01/40 400 - 4440

FaxNr.: 01/40 400 - 4418

**KİŞİSEL BİLGİLER**

<b>Doğum Tarihi</b>	31.05.1981
<b>Doğum Yeri</b>	Bingöl/TURKİYE
<b>Medeni Durumu</b>	Bekar
<b>Hobiler</b>	Latin Dansları, Basketbol, Futbol, Tenis, Matematik, Bilişim, Dart
<b>Üye olduğum Dernekler</b>	EKMUD, FEN, HIDER, VHSD
<b>Bulduğum Ülkeler</b>	Avusturya, Almanya, Hollanda, Fransa, Belçika, İtalya, Çek Cumhuriyeti