



**T.C**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICILARININ DOĞAL SEYRİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. KEMAL KURAL**

**İZMİR - 2011**



**T.C**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICILARININ DOĞAL SEYRİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. KEMAL KURAL**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. MÜJDE SOYTÜRK**

**İZMİR 2011**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VI
ÖZET .....	VII
SUMMARY.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.HEPATİT B VİRÜSÜNÜN YAPISI .....	3
2.2.EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.2.1.Dünya ve Türkiye’ de HBV enfeksiyonu prevalansı.....	4
2.2.2.HBV enfeksiyonu bulaş yolları.....	6
2.3.GENOM YAPISI.....	7
2.4.REPLİKASYON STRATEJİSİ.....	9
2.5.VİRAL PROTEİNLER.....	12
2.5.1.Yüzey (Kılıf) proteinleri.....	12
2.5.2.Kor proteinleri.....	14
2.5.3.P proteini.....	14
2.5.4.X proteini.....	15
2.6.HBV MUTANTLARI.....	15
2.6.1.Yüzey mutantları.....	16
2.6.2.Prekör/kor mutantları.....	16
2.6.3.Polimeraz mutantları.....	17
2.6.4.X mutantları.....	17
2.7.DUYARLILIK VE DİRENÇ DURUMU.....	17
2.8.İMMUNPATOGENEZ.....	18
2.9.PATOGENEZ.....	19
2.10.KLİNİK BULGULAR VE TANI.....	21
2.10.1.Akut HBV enfeksiyonu.....	21
2.10.2.Kronik Hepatit B’ de Klinik Bulgular ve Tanı.....	24
2.10.3.HBV enfeksiyonun Serolojik Tanısı.....	26
2.11.İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICILARI.....	28
2.11.1.İnaktif Hepatit B taşıyıcıları ile HSK gelişimi arasındaki ilişki.....	28
3.GEREÇ-YÖNTEM ve HASTALAR.....	31
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇLAR.....	47
7.KAYNAKLAR.....	48

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince en iyi şekilde yetişmemde emeği geçen, desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden azami olarak faydalanmamı sağlayan başta tez hocam Doç. Dr. Müjde SOYTÜRK olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkey ŐİMŐEK ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine,

İstatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından Uzm. Dr. Dilek SOLMAZ'a

Hayatım boyunca verdiğim tüm kararlarımda bana güvenen, saygı duyan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük payı olan anneme, babama, kardeşime

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Güler Oben KURAL'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Kemal KURAL

İzmir, 2011

## KISALTMALAR

HBV	:Hepatit B Virüsü
HCV	:Hepatit C Virüsü
HDV	:Hepatit D Virüsü
HSK	:Hepatoselüler Karsinom
HBeAg	:Hepatit B e Antijeni
DCP	:Des- $\gamma$ -carboxyprotrombin
ALT	:Alanin transaminaz
AST	:Aspartat transaminaz
ALP	:Alkale Fosfataz
GGT	:Gama-glutamil transferaz
HAİ	:Hepatik Aktivite İndeksi
LAM	:Lamimudin
AFP	:Alfa-fetoprotein
PT	:Protrombin Zamanı
DNA	:Deoksiribonükleik asit
RNA	:Ribonükleik asit
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
İV	:İntravenöz
AntiHbs	:Hepatit B Yüzey Antikoru
AntiHbe	:Hepatit B Virüs e Antikoru
Anti-HBc IgM	:Hepatit B Virüs Kor IgM Antikoru
Anti-HBc IgG	:Hepatit B Virüs Kor IgG Antikoru
HbcAg	:Hepatit B Kor Antijeni
HbsAg	:Hepatit B Yüzey Antijeni
mRNA	:messanger Ribonükleik asit
HbxAg	:Hepatit B Virus X Antijeni
HBIG	:Hepatit B Virus Immunglobulin
ORF	:Open Reading Frame
DR	:Direk Repeats

MBP	:Mannoz Bağlayıcı Protein
USG	:Ultrasonografi
kDA.....	:Kilo Dalton
KCFT	:Karaciğer Fonksiyon Testleri
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
cccDNA.....	:Covalently Closed Circular Deoksiribonükleikasit
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MR	:Manyetik Rezonans
LHBs	:Büyük Kılıf proteini
G	:Guanozin
C	:Sitozin
yy.....	:Yüzyıl
ABD:.....	:Amerika Birleşik Devletleri
VKİ:.....	:Vücut Kitle İndeksi
NUS:.....	:Normalin Üst Sınırı

## ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Resim 1.</b> HBV partikülleri elektron mikroskopi görüntüsü.....	3
<b>Şekil 1.</b> Hepatit B virus partikülleri.....	3
<b>Şekil 2.</b> Dünyada HbsAg prevalansı.....	5
<b>Şekil 3.</b> Hepatit B genomunun yapısı.....	8
<b>Şekil 4.</b> HBV replikasyonu.....	11
<b>Şekil 5.</b> Akut HBV Enfeksiyonunun Seyri .....	24
<b>Şekil 6.</b> Kronik HBV Enfeksiyonunun Seyri.....	25
<b>Şekil 7.</b> Kronik HBV Enfeksiyonunun Evreleri.....	26
<b>Şekil 8.</b> Hastaların Alkol Kullanımına Göre Dağılımı.....	34
<b>Şekil 9.</b> Hastaların İzlemdeki DNA Durumları.....	35
<b>Şekil 10.</b> Hastaların Serum Transaminaz Değerlerinin Seyri.....	35
<b>Şekil 11.</b> İlımlı Karaciğer Enzim Yüksekliği olan Hastaların USG Bulguları.....	36
<b>Şekil 12.</b> AFP Yüksekliği Saptanan Hastaların MR Bulguları.....	37

<b>Şekil 13.</b> Hastaların Eşlik Eden Diğer Hastalıkları.....	38
<b>Şekil 14.</b> Grupların Fibrozis Skorlarının Şematik Gösterimi.....	40
<b>Şekil 15.</b> Grupların HAI Skoru Şematik Gösterimi.....	41



## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Modifiye HAI derecelendirilmesi.....	21
<b>Tablo 2</b> HBV Serolojik Tanı.....	27
<b>Tablo 3.</b> Hastaların Klinik ve Demografik Verileri.....	33
<b>Tablo 4.</b> Hastaların takip parametreleri.....	34
<b>Tablo 5.</b> Hastaların USG Bulguları.....	37
<b>Tablo 6.</b> Hastaların Klinik Seyri.....	38
<b>Tablo 7.</b> Reaktivasyon Gelişen Hastalara Ait Veriler.....	39
<b>Tablo 8.</b> Aktive Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Demografik Verileri	39
<b>Tablo 9.</b> Reaktivasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların İzlem Verileri....	40

## ÖZET

### **Giriş ve Amaç**

İnaktif hepatit B taşıyıcılarında hepatoselüler karsinom (HSK) gelişimini, aktivasyon ve seroklirens oranlarını belirleyerek inaktif hepatit B taşıyıcılığının klinik seyrini araştırmaktır.

### **Gereç ve Yöntem**

DEÜTF Gastroenteroloji Kliniği'nde inaktif hepatit B taşıyıcısı olarak en az 6 ay izlenmiş tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve veriler retrospektif olarak taranmıştır. Önceden kronik HBV nedeni ile tedavi almış, kronik karaciğer hastalığı olan ve 6 aydan kısa süreli izlemi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İnaktif hepatit B taşıyıcılığı; HBV-DNA'nın negatif, çok düşük düzeyde veya PCR ile tespit edilemeyecek düzeyde olması, ALT düzeyinin normal değerlerde olması, HBeAg yokluğu ve Anti-HBe varlığı ile varsa karaciğer biyopsisinde fibrozisin hafif veya hiç olmama durumu olarak tanımlanmıştır.

### **Sonuçlar**

Çalışmaya 502 hasta (Ort. yaş: 51,9±12) dahil edildi. Hastaların 219'u (%43,6) bayan, 283'ü (%56,4) erkekti. Ortalama izlem süresi 44,5±36,8 (aralık 6-168) ay, kontrole geliş aralıklarının ortalaması ise 6,2 (aralık 1-52) ay idi. Hastaların 28'inde (%5,6) alfa-fetoprotein düzeyinde yükseklik ve 49'unda (%9,7) geçici karaciğer enzim yüksekliği tespit edildi. Hastaların 5'inde seroklirens (%1)(15,3/10.000 hasta yılı) ve 13'ünde (%2,6)(39,7/10.000 hasta yılı) aktivasyon tespit edildi. Hastaların hiç birinde HSK gelişimi olmadı.

### **Tartışma**

İnaktif hepatit B taşıyıcılığının doğal seyri oldukça iyidir. HSK gelişimi açısından düşük risk vardır. Ancak aktivasyon açısından dikkatli olunmalı ve düzenli aralıklarla izlem yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İnaktif hepatit B, Hepatoselüler Karsinom, Aktivasyon, Seroklirens, İzlem

## **SUMMARY**

### **Introduction and Aim**

To investigate the clinical progression of inactive hepatitis b carrier state by defining the development of hepatocellular carcinoma, activation and determination of seroclearance rates in inactive hepatitis b carriers.

### **Material and Method**

This retrospective study included all inactive hepatitis B carrier patients with 6 months of follow-up in DEUTF Gastroenterology Outpatient Clinic. The patients treated for chronic HBV, less than 6 months of follow-up patients and chronic liver disease patients are all excluded. Inactive hepatitis B carrier state is defined as negative, very low or undetected levels of HBV-DNA by PCR, normal serum ALT levels, negative serum HBeAg, positive Anti-HBe and mild or no fibrosis in liver biopsy if available.

### **Results**

502 patients (mean age: 51.9±12) are included in the study. 219 patients (43.6%) are female, 283 patients (56.4%) are male. Average follow up period was 44.5±36,8 (range 6-168) months, average follow up interval period was 6.2 months (1-52 months). In 28 patients (5.6%) high alpha-fetoprotein level and in 49 patients (9.7%) transient high liver function tests are detected. In 5 of the patients (1%) have seroclearance level of 15.3/10.000 patient year and in 13 of the patients have (2.6%) 39.7/10.000 patient year activation is detected. None of the patients developed hepatocellular carcinoma.

### **Discussion**

The prognosis of inactive hepatitis B carrier state is usually benign. The risk of developing HCC is low. However it is significant to have regular follow-ups to monitor activation.

**Key words:** Inactive Hepatitis B, Hepatocellular Carcinoma, Activation, Seroclearance, Monitor

# İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICILARININ DOĞAL SEYRİ

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer hastalığına neden olan etkenler arasında viral hepatitlerin hem Türkiye’de hem de dünyada önemli bir yeri vardır. Hepatit B virusu (HBV) , Hepatit C virusu (HCV) ve Hepatit D virusu (HDV) kronik hepatit yaptığı bilinen viruslar arasındadır (1,2).

Bu virusların insanlarda yaptığı etki asemptomatik viral infeksiyondan karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma (HSK) kadar geniş bir yelpaze oluşturmaktadır.

Bu viruslar içinde en sık kronik hepatit etkeni olan HBV’ dir. Günümüzde dahi ciddi bir halk sorunudur. Geçmişte ve günümüzde dünyanın üçte birinin bu virus ile enfekte olduğu ve tüm dünyada 350 milyon kişinin kronik olarak HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (3). Dünya genelinde her yıl 1 milyonun üzerinde kişi HBV ilişkili son dönem karaciğer hastalığı nedeni ile kaybedilmekte ve bu son dönem karaciğer hastalarının %5-10’u karaciğer nakline gitmektedir (4-6). Tüm Avrupa’da yıllık 1 milyon kişi HBV ile enfekte olmakta ve bunların 90.000’ i kronikleşmektedir. Halen karaciğer sirozu ve HSK etyolojik nedenleri arasında birinci sırada kronik HBV infeksiyonu gelmektedir.

Türkiye’ de yapılan çalışmalarda kronik HBV taşıyıcılığı %4 ile %10 arasında saptanmış olup dünyada orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır (7-10). Kronik HBV hastalarında karaciğerde fibrozis ve siroz da gelişebilir. Hbe antijeni (HbeAg) negatif hastalarda yıllık siroz insidansı %2-5,5 oranında görülmekte iken, HBeAg negatif hastalarda bu oran %8-10 arasında değişmektedir (66).

Kronik HBV infeksiyonu dinamik bir süreçtir. İnaktif hepatit B taşıyıcılığı da bu dinamik sürecin bir parçasıdır. İnaktif hepatit B taşıyıcılığı; HBe antijeni HBeAg yokluğu veya Anti-HBe oluşumu, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) bazlı çalışmalarla saptanamayan veya çok düşük miktarda saptanan HBV Deoksiribonükleikasit (HBV-DNA) düzeyi, tekrarlayan ölçümlerde normal Alanin transmaninaz (ALT) düzeyi, karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar yanıtın olmaması veya çok düşük olması ve fibrozisin yokluğu olarak tanımlanmaktadır.

Onsekiz yıla varan uzun dönem izleminde inaktif hepatit B taşıyıcılarında prognoz çok iyidir. Siroz ve HSK oluşma riski çok düşüktür. Ancak sirozu olmayan bu durumdaki hastaların çok az bir kısmında izlemde HSK gelişimi gösterilmiştir (16-19).

HSK gelişimi direk mortalite ile ilişkilidir. Tanısı zor olan hastalıklardan olması nedeni ile önem arz etmektedir ve bu tip hastaların takibinin nedeni önemli olduğunun bir göstergesi olarak söylenebilir. Sirozu olmayan Kronik HBV hastalarında yıllık %0,6 HSK gelişimi görülürken bu oran sirozu olan Kronik HBV hastalarında %3 civarındadır (66).

Bizim çalışmamızın birincil amacı; inaktif hepatit B taşıyıcılarında HSK gelişme riskini ve buna katkıda bulunabilecek diğer faktörleri araştırmaktır. Çalışmamızın ikincil amacı ise inaktif hepatit B taşıyıcılarında aktivasyon ve/veya seroklirens oranlarını belirleyerek inaktif hepatit B taşıyıcılığının klinik seyrini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı

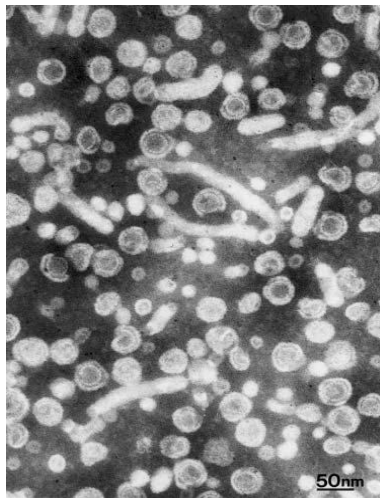
HBV, Hepadnavirus ailesinden hepatotropik bir virustur (Resim 1). Hepadnavirus ailesi içerisinde insanda hastalık yapan tek virustur ve hayvan DNA virusları içerisinde en küçük olanıdır. 3200 baz çiftinden oluşan kompleks bir yapıya sahiptir. Kendi endojen DNA polimerazı ve kısmen tek, kısmen çift sarmal yapıda genomları vardır.

HBV-DNA tarafından temelde 4 tip viral protein yapar. S,C,P ve X genlerini kullanarak gerekli proteinleri üretir. Direk olarak replike olmaz, negatif sarmal DNA' nın pregenomik Ribonükleik asit (RNA) intermediyatlarından ters transkripsiyon ile çoğalır. Sonrasında DNA bağımlı DNA polimeraz ile pozitif sarmal DNA negatif sarmal DNA'dan transkripsiyon yoluyla üretilir.

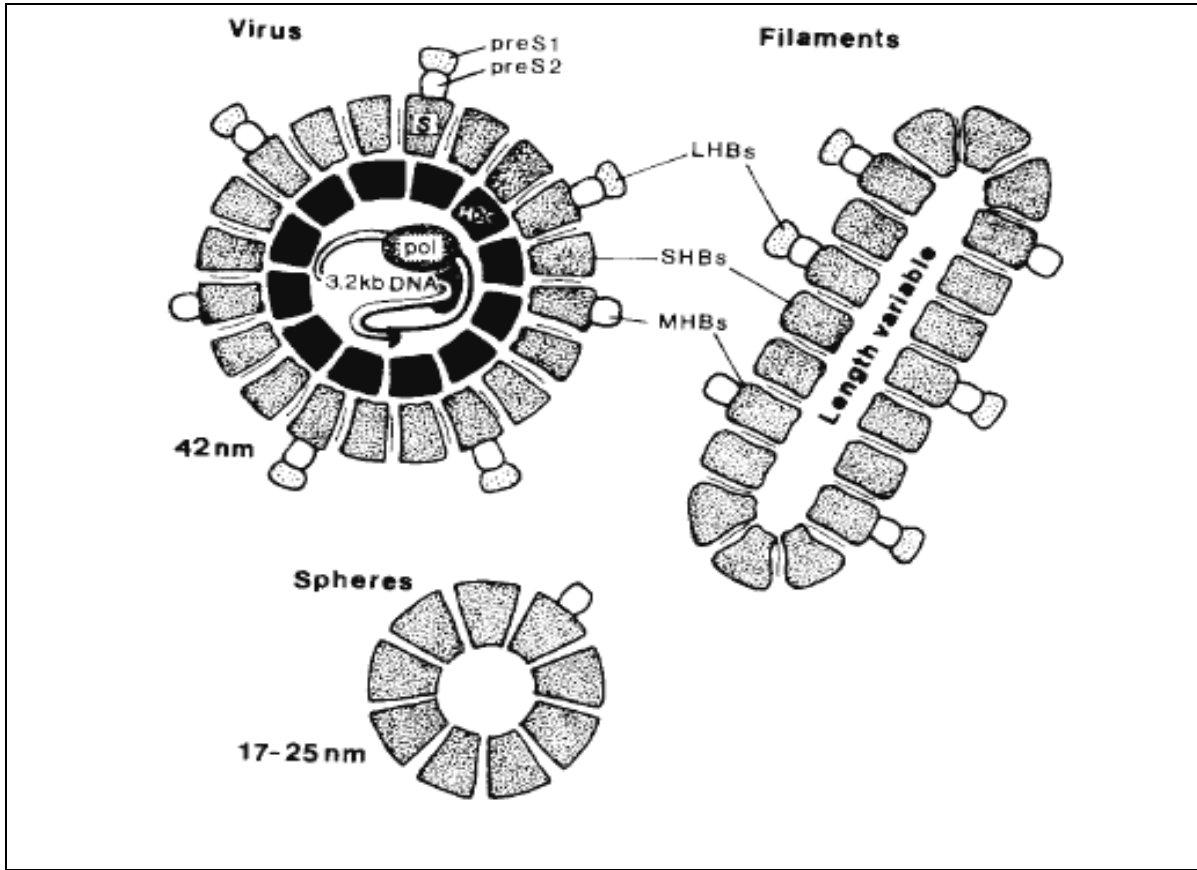
Elektron mikroskopun kullanıma girmesi ile HBV' nin 3 tip partikülü olduğu saptanmıştır;

1. Sferik partiküller; Ortalama 22 nm çapında ve infeksiyöz özelliği yoktur.
2. Tubüler partiküller: Ortalama 22 nm çapında ve infeksiyöz özelliği yoktur.
3. Dane partiküller: 42 nm çapında infeksiyöz özellikte ve tam bir virion formundadır.

Her üç partikül de infekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500mg/ml) saptanabilen ve HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip immunojenik partiküllerdir (Şekil 1).



Resim 1. Hepatit B virus partikülleri elektron mikroskobu görüntüsü (20).



Şekil 1. Hepatit B virus partikülleri (21)

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

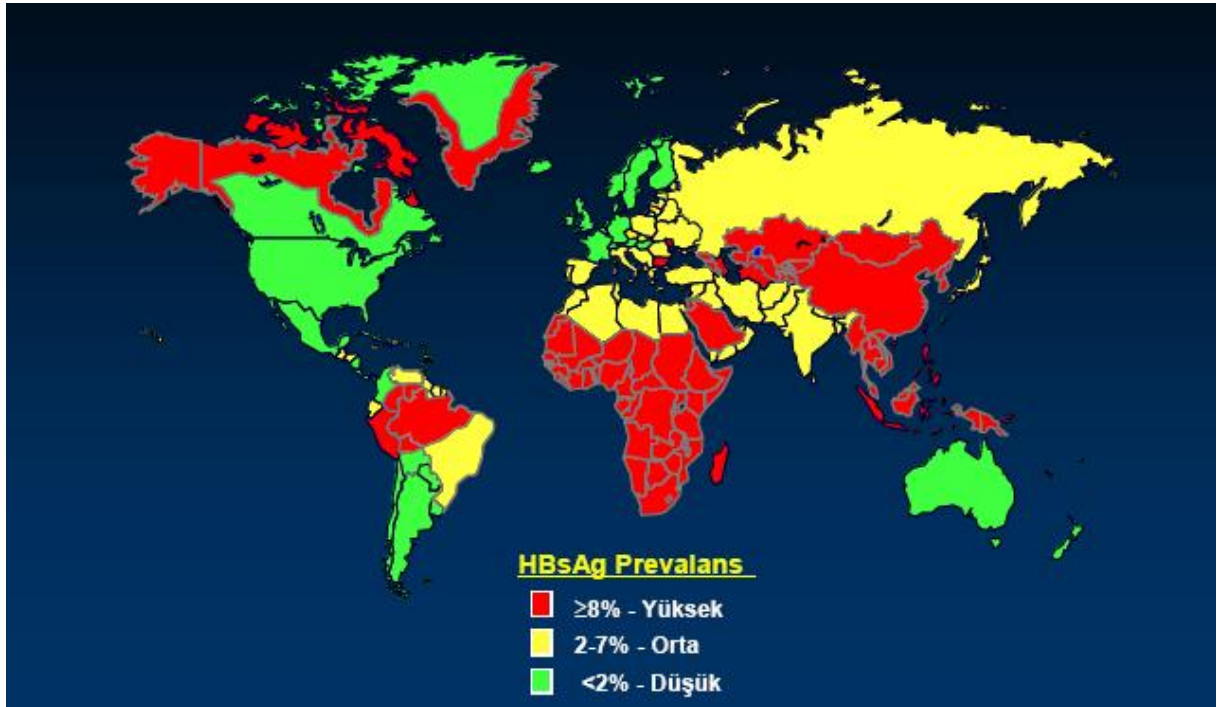
### 2.2.1. Dünya ve Türkiye’de HBV enfeksiyonu prevalansı

Dünya çapında yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaştığı ve bunlardan 350 milyonunun kronik HBV enfeksiyonu ile sonuçlandığı bildirilmektedir (22). Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) verilerine göre de Avrupa’da her yıl yaklaşık 1 milyon insan HBV ile enfekte olmakta, bunların 90.000’i kronikleşmektedir. Tüm dünyada HBV ilişkili son dönem karaciğer hastalığı nedeniyle her yıl bir milyonun üzerinde insan ölmektedir.

Tüm dünyada hepatit B enfeksiyonunun bulaşma yolu ve sıklığı değişmektedir. HbsAg oranlarına göre dünya 3 endemik bölgeye ayrılmıştır (Şekil 2);

- Düşük endemik bölge: Taşıyıcılık oranı %2'nin altındadır. Enfeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez. Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa düşük endemik bölgeler arasındadır (21).
- Orta endemik bölge: Taşıyıcılık oranı %2-8 arasındadır. Enfeksiyon ile karşılaşma oranı %20-60 arasındadır. Güney ve Doğu Avrupa, Orta Asya, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika orta endemik bölgeler arasındadır (21).
- Yüksek endemik bölge: Taşıyıcılık oranı %8 üzerindedir. Bireylerin %60'ından fazlası enfeksiyonla karşılaşmıştır. Afrika, Çin ve Güneydoğu Asya yüksek endemik bölgeler arasındadır (21).

Türkiye taşıyıcılık açısından dünyada orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Ülkemizde HBV'nin yaygınlığı bölgesel olarak farklılık göstermekle beraber prevalansı %4-10 arasındadır (7-10). Genel olarak batıdan doğuya doğru sıklığı giderek artmaktadır. Ancak yinede de yöresel farklılıklar görülmektedir. Örnek olarak Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ ve Erzurum çevresinde HbsAg pozitifliği daha sık saptanmaktadır (1, 2). Yapılan çalışmalara göre Diyarbakır ve çevresi (%10) yüksek endemik bölge olarak bildirilmektedir (23).



**Şekil 2.** Dünyada HbsAg prevalansı (21)



## 2.2.2. HBV infeksiyonu bulaş yolları

Hepatit B infeksiyonunun başlıca rezervuarı kronik HBV taşıyıcılarıdır. Hastalık oral-fekal olarak bulaşmadığı için gıda ve sular bulaşta suçlanmaz ancak hasarlı oral mukozadan enfekte kan ve kan ürünlerinin teması ile bulaşabilir. HBV infeksiyonunun bulaş yolu bölgesel farklılık göstermektedir. Başlıca bulaş yolları; perkütan, horizontal, vertikal-perinatal ve cinsel yolla olmak üzere 4'e ayrılabilir.

- Perkütan bulaşma: Bu bulaşma şekli genellikle intravenöz (İV) ilaç kullananlarda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerin (ABD)'de yeni hepatit B vakalarının %16'sını İV ilaç ve madde kullananların oluşturduğu gösterilmiştir (24). Bununla beraber dövme, akupunktur, hemodiyaliz ve cerrahi yolla da bulaş görülmektedir. Bütünlüğü bozulmuş deri ve göz bulaşta rol alır. Ayrıca kan ile bulaşmaya bağlı olarak diş fırçaları, biberonlar, oyuncaklar, tıraş bıçakları, kaşık-çatal, havlu, yapay solunum aygıtları, endoskoplar ve laboratuvar aletleri perkutan geçişte rolü olduğu bilinen araçlardır. Kan ürünleri dışında tükürük, idrar, semen, feçes, ter, gözyaşı, sinovyal sıvılar, vajinal salgılar, kordon kanı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) da virüs varlığı (HBsAg, HBV-DNA) tespit edilmiştir. Semen ve tükürük kandakine göre 1000 kez daha az virion içermesine rağmen yine de enfeksiyöz dozda hepatit B virüsü içerdiğinden bulaşmada önemlidir. HbeAg negatif materyal ile bulaş HbeAg pozitif ile karşılaştırıldığında risk daha düşüktür (25).
- Cinsel yolla bulaş: Gelişmiş ülkelerdeki en sık bulaş yoludur. ABD'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada HBV'nün %39 oranında heteroseksüel ve %24 homoseksüel yolla geçtiği saptanmıştır (24). Akut veya kronik hastaların eşleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluştururlar.
- Perinatal-vertikal yolla bulaş: Anneden bebeğe geçiş inutero, doğum sırasında veya doğumdan sonra olabilir. Özellikle HbsAg (+) olan annede HbeAg durumu bulaşıcılık yönünden önemlidir. HbeAg (+) olanlarda bulaşıcılık daha yüksektir ve oran %90'lara kadar yükselmektedir (26). Gebelik durumunda ilk vizitte mutlaka hepatit açısından taranmalıdır. HBV taşıyıcısı olduğu bilinen bir annenin doğan bebeğine yapılan hepatit

B immunglobulin (HBİG) ve aşı ile bulaş önlenir. Yapılan çalışmalarda sezaryen ile normal doğum arasında bulaş açısından fark saptanmamıştır. Yine emzirme ile HbsAg (+) annelerden geçiş gösterilmemiştir (27). Ancak memedeki çatlaklar çok nadir de olsa bulaşa neden olabilir.

- Horizontal bulaş: Parenteral, cinsel ve vertikal yol dışında da HBV ile bulaş olabilir. HBV vücut dışında da uzun süre canlılığını koruyabilmektedir. Bu nedenle HBV taşıyıcısının olduğu ailelerde diğer aile fertlerinde bulaş ortak kullanılan diğer eşyalarla olabilmektedir. Bu geçiş deri ve mukoza bütünlüğünün bozulduğu durumlarda daha sık görülmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde bu geçişin sıklığında artış gözlenmektedir (28).

### 2.3. GENOM YAPISI

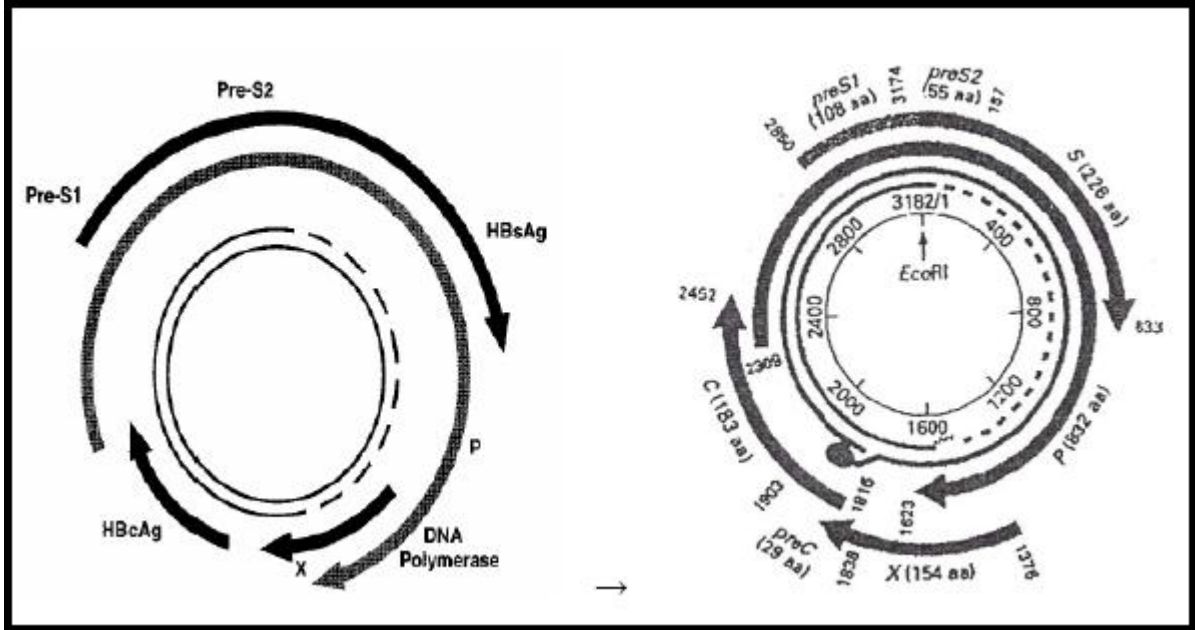
HBV kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA molekülü taşır (Şekil 3). DNA'nın moleküler ağırlığı  $2,3 \times 10^6$  dalton, Guanin+Sitozin (G+C) oranı ise yaklaşık %49'dur. HBVDNA 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2800 nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki sarmaldan meydana gelmiştir. Bu zincirler ortak baz çiftlerine sahip olup, sirküler bir yapı halinde bulunmakla beraber her birinin 3' ve 5' uçları birleşik olmadığından aslında lineer moleküllerdir. İki sarmal arasında değişik uzunlukta tek sarmallı bir bölge vardır. Negatif zincirinin 5' ucunda, sentez sırasında 'primer' olarak görev yapan terminal bir protein bulunurken; pozitif zincirinin 5' ucunda aynı işlevi yerine getiren bir RNA oligomeri yer alır. Negatif sarmalın 3' ucu ise 9-10 nükleotidlik artı uç (terminal redundancy) ile sonlanır.

Bu alan viral replikasyon sırasında pozitif DNA sarmalının sentezindeki 'template switching' işleminde DNA polimerazın da etkisi ile kısa zincirin tamamlanmasında ve sonuçta süper kıvrımlı, tamamen çift sarmallı, çember şeklindeki DNA molekülünün oluşumunda rol oynar (21, 29, 30)

Viral DNA'nın yapısal bütünlüğü her iki zincirin 5' uçlarında bulunan koheziv bölgelerinden birbirlerine tutunmaları ile sağlanır. Bu bölgeler 10-12 nükleotidlik yinelenen dizinlerden meydana gelmiş sabit bölgeler olup, DR (direk repeats) olarak adlandırılır. HBV de iki adet DR vardır. Uzun zincirin 5' ucu

1826. nükleotidde DR1 içinde, kısa olanın 5' ucu ise 1592. nükleotidde DR2 içinde yer alır. DR2 uzun zincirin 3' ucuna yakın bir yerde bulunur (31, 32).

HBV' de genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S,C,X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (open reading frame: ORF)' ne sahiptir. ORF' lerin transkripsiyonu promoter (başlatıcı) ve enhancer (güçlendirici) denilen düzenleyici dizinler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonsiyonel olarak tanımlanmış en az 4 promoter (pre-S1 prom, S prom, X prom ve pre-C prom) ve 2 enhancer (Enh 1 ve Enh 2) bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca S geni içersinde yer alan ve Enh 1 ile bağlantılı olarak glukokortikoid varlığında gen ekspresyonunu yaklaşık 5 kat kadar arttıran bir elemanın varlığı da tanımlanmıştır (30, 33).



Şekil 3. Hepatit B genomunun yapısı (21)

Genomun en uzun geni olan P geni; X ve C genleri ile kısmen, S geni ile tamamen çakışmış halde bulunmakta sonuç olarak uzun sarmal 1,5 defa okunmaktadır. Bu özellik ile HBV bilinen hayvan virusları içinde en küçük genomik yapıya sahip olmakla beraber kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virustur (21).

Gen organizasyonundaki S geni yüzey proteinlerini, C geni kapsid proteinlerini, X geni X proteinini ve P geni de DNA polimerazı kodlamaktadır. Ancak başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve S olmak üzere üç, C geni üzerinde ise pre-C ve C olmak üzere iki bölge bulunmakta; dolayısıyla farklı başlangıç kodonlarından sentezlenen proteinler de farklı olmaktadır. Bu nedenle 4 adet ORF'e sahip olmasına rağmen HBV tarafından yedi farklı polipeptid üretilmektedir (30, 34, 35).

#### **2.4. REPLİKASYON STRATEJİSİ**

HBV'nin konak hücreye bağlanmasında rol oynadığı düşünülen fibronektin, transferin reseptörü, apolipoprotein H, polimerize insan albumini, pre-S2 glikan, HBV bağlayan faktör gibi birçok reseptör tanımlanmıştır (36). Her ne kadar S proteinine özgü bazı reseptörlerin (endoneksin 2, siyaloglikoprotein gibi) önemi gösterilmiş olsa da HBV'nin hepatositlere tutunmasında L ve M proteinlerinin de önemli olduğu saptanmıştır. İn vitro olarak pre-S1 ve pre-S2' de karaciğere spesifik tutunma bölgeleri tanımlanmıştır (31,32).

Pre-S1 ürünü olan L protein, karaciğer plazma membranına ve mononükleer hücrelere bağlanabilir. Mononükleer hücrelere bağlanmakla birlikte HBV'nin bu hücrelerde aktif olarak replike olduğuna dair bir kanıt yoktur. L ve M proteinleri hepatoblastoma hücrelerine de direkt olarak tutunabilirler (31).

Hepadnavirusların replikasyonu ile ilgili bilgilerin çoğu havyan modelleri üzerinden belirlenmiş olup replikasyonda üç önemli özellik vardır (35);

1. DNA sarmallarının sentezi sırasında negatif iplikçiğin sentezi pozitif iplikçiğin sentezinden önce tamamlanmalıdır.
2. Viral polimeraz aynı zamanda revers transkriptaz olarak fonksiyon görür.
3. Negatif iplikçiğin sentezinde 5' ucuna kovalen olarak bağlı terminal protein 'prime' edilirken, pozitif iplikçiğin primingi viral genomik RNA'dan derive olan bir oligoribonükleotiddir.

Hepatosite bağlanan virusun konak hücre çekirdeğine nasıl ulaştığı tam olarak aydınlatılamamıştır. HBV muhtemelen reseptöre bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girmekte, viral DNA ile nükleokapsid viryondan ayrılmakta ve işlenmeden konak hücre çekirdeğine taşınmaktadır. Kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest halde bulunan DNA'nın kısa sarmalının eksik olan bölümü

endojen DNA polimeraz tarafından tamamlanır. Bu sırada uzun sarmalın 5' ve 3' uçları arasındaki açıklık da onarılmış ve sonuçta tümüyle çift sarmallı, süper kıvrımlı, uçları kapalı, sirküler yapıda bir HBV-DNA (ccc DNA) meydana gelir. Replikasyonun normal seyri sırasında HBV-DNA'nın konak genomuna integrasyonu görülmez. HBV ile infekte bazı kişilerin serumunda nadir olarak hepatit B kor antijeni (HbcAg)'nin varlığı gösterilmiş olsa da bu antijen viral replikasyon sırasında konak hücre çekirdeğinde sıklıkla tespit edilebilmektedir. Bu nedenle HbcAg'nin nukleusa girmesinin cccDNA'nın ortaya çıkmasından önce olduğu tahmin edilmektedir (32,35).

Kalıp olarak cccDNA'dan konak hücre RNA polimerazının (RNA polimeraz 2) yardımı ve viral düzenleyicilerin (4 adet promoter; 2 adet enhancer) etkisi ile viral RNA'lar sentezlenir.

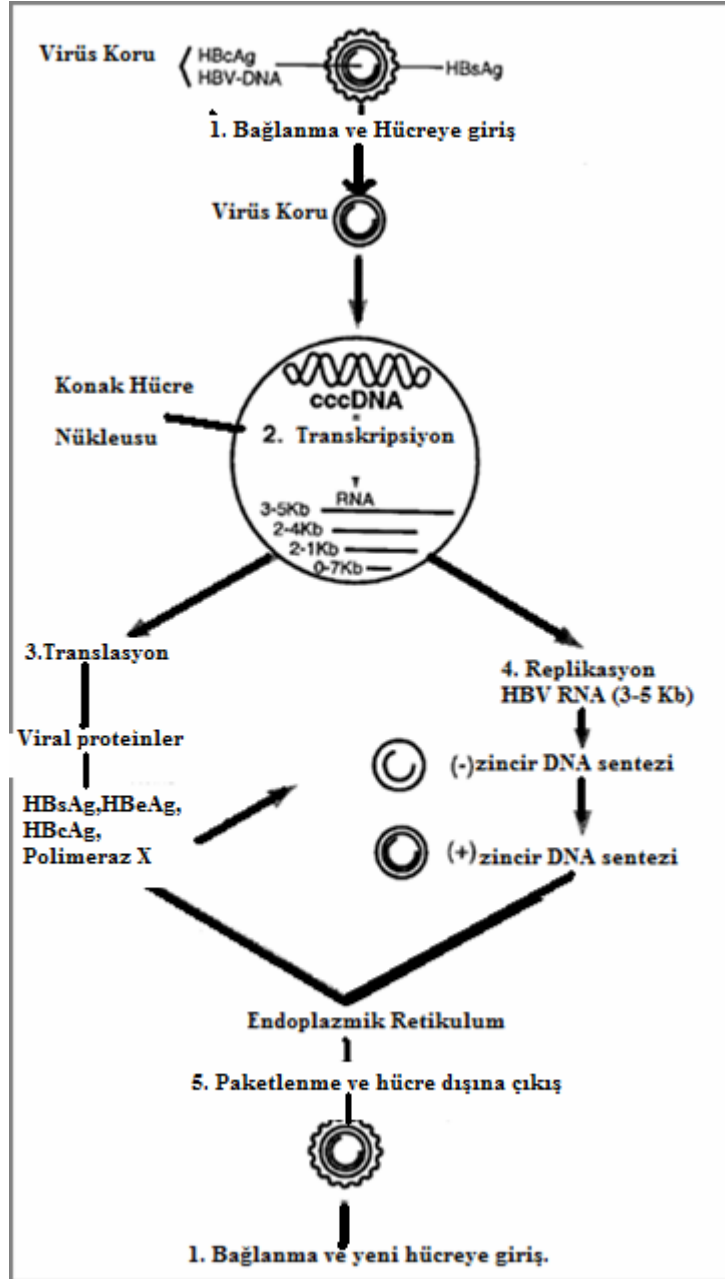
HBV DNA'ların hepsinin 3' uçları aynı nükleotidde (1934.nükleotid)'dir. Bunlar C genine ait ORF'den gelen sinyalin özelliğine göre ya mesenger RNA (mRNA) ya da pregenom görevi yaparlar. HBV'nin de fonksiyonu bilinen 4 mRNA transkripti belirlenmiştir. Genomdan daha uzun olan 3,5 kb'lık kalıp, viral replikasyondan ve pre C/C ile polimeraz proteinlerinin ekspresyonundan sorumludur. 2,4 kb'lık transkript pre-S1, pre-S2 ve HbsAg'yi kodlarken 2,1 kb'lık olanı pre-S1 haricindeki yüzey proteinlerini kodlamaktadır. En küçük (0,7 kb) transkript ise X proteininden sorumludur.

Translasyon sırasında oluşan pregenom, kor partikülü içine yerleşir. Konak hücre sitoplazmasında devam eden replikasyon boyunca 3,5kb'lık RNA (+RNA)'dan (-) DNA sarmalı sentezlenir (35).

Negatif iplikçiğin sentez işlemi; DR1'in 3' ucundaki terminal proteinin bulunduğu yerden başlar. Sentez ilerledikçe RNA otomatik olarak RNaz etkisi ile tahrip edilir. Kısa zincirin sentezinde kalıp olarak uzun sarmal kullanılır. Sentez DR2'nin 3' ucundan başlar ve uzun zincirin 5' ucundaki terminal protein geçilinceye kadar devam eder. Genomun sirkülasyonu (-) iplikçiğin 3' ucundaki 9-10 nükleotidlik terminal artık sayesinde olur. Kısmen çift sarmallı sirküler yapıdaki kor kısmının kılıf proteinleri tarafından çevrelenmesi ve aynı zamanda polimerazın da tükenmesi nedeniyle kısa zincirin sentezi tamamlanamaz ve bu sarmal eksik kalır (30).

Hbs proteinleri, endoplazmik retikulumda öncelikle transmembran proteinleri olarak sentezlenir. Oligomerizasyon, molekül içi ve moleküller arası

disülfid köprülerinin oluşması ile olgunlaşır, tomurcuklanma sırasında membran lipidleri ile birlikte kor partiküllerini çevreleyip hücre dışına çıkarlar. HbsAg, cccDNA formasyonunu inhibe ettiğinden bunun HBV replikasyonunda negatif feedback mekanizması olduğu kabul edilir (31, 32).



Şekil 4.HBV replikasyonu(21)

## 2.5. VİRAL PROTEİNLER

### 2.5.1. Yüzey (Kılıf) proteinleri

HBV-S geni tarafından kodlanan kılıf proteinleri (Hbs), hem Dane partiküllerinin yüzeyinde hem de infekte hastaların karaciğer ve serumlarında saptanan 22 nm çapında küresel ve tübüler partiküllerin yapısında bulunmaktadır. Jel elektroforezi tekniği ile yapılan çalışmalar yüzey proteinlerinin değişik molekül ağırlıklarında (24000-42000 dalton arasında) glikolize ve nonglikolize altı farklı polipeptidin değişik oranlarda bir araya gelmesi ile oluştuğunu ortaya koymuştur. Aslında tek bir gen tarafından kodlanan bu proteinlerdeki farklılıklar sentezinin aynı gen üzerindeki farklı başlangıç kodonlarından başlaması nedeni ile olmaktadır. 2850-3174 nükleotidler arasında yer alan pre-S1 gen bölgesi 108 aminoasitten oluşan polipeptid sentezlerken 3174-157. nükleotidler arasında bulunan pre-S2 bölgesi 55 aminoasitlik bir protein molekülünü, 157-833. nükleotidler arasındaki S bölgesi ise 226 aminoasitten oluşan polipeptid sentezini gerçekleştirmektedir. Her üç bölgenin başlangıç kodonları farklı olmakla beraber ortak 3' ucuna sahip olduklarından, sentez hangi kodondan başlarsa başlasın aynı 3' ucunda sonlanmaktadır ve 3 değişik protein molekülü sentezlenmektedir (29, 34).

**L Tipi:** Okuma işlemi gen üzerindeki ilk kodondan başlarsa pre-S1+pre-S2+S bölgelerinin tümü okunacağından kılıfın büyük proteini (L protein: LHBs) sentezlenir. Bu protein 39 kiloDalton (kDa) molekül ağırlığında 389 aminoasitten oluşmuş bir polipeptid olup glikolize edilmiş formu 42 kDa ağırlığındadır ve sırası ile p39, gp42 şeklinde gösterilir. LHBs en fazla Dane partiküllerinin yüzeyinde bulunur (32). LHBs'nin 21-47. aminoasitleri arasındaki bölgenin hepatositlere tutunma özelliğine sahip olduğu saptanmış ve bu bölgeye karşı oluşturulan bağlanmayı engellediği gösterilmiştir. İnaktif hepatit b taşıyıcılarında düşük düzeyde ama devamlı üretilen LHBs' in hepatositlerde lezyon oluşumuna ve HSK gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir(37).

**M Tipi:** Okuma işlemi S geni üzerindeki ikinci kodondan başlarsa bu kez pre-S2+S bölgelerinin ürünü olan orta protein ( M protein: MHBs) sentezlenir. Bu protein 33 kDa molekül ağırlığında 281 aminoasitten oluşmuştur. Replikasyon olmadığı durumlarda HbsAg içinde yer almaz. Bu nedenle pre-S2 antijeninin varlığı viral replikasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir (37). L ve

M proteinleri infeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve bunlara karşı gelişen antikorların gösterilmesi iyileşmenin habercisidir (38).

HBV' nin hepatositlere bağlanmasında rol oynadığı düşünülen yapılardan biri de MHBs'dir. Bu proteinin pre-S2 gen bölgesi tarafından kodlanan parçası monomerik albumin ve diğer albumin türlerine bağlanmadığı halde glutraldehit ile polimerize edilmiş insan serum albuminine bağlanma özelliğine sahiptir. HBV' nin karaciğer hücrelerine tutunmasında rolünün olabileceği düşünülen bir diğer reseptör de pre-S2 glikandır. HBV' nin bu bölgeden mannoz bağlayıcı protein(MBP) aracılığı ile hepatositlere bağlandığı sanılmaktadır. Kronik HBV infeksiyonu gelişiminde MBP gen mutasyonunun rolü olabileceği düşünülmektedir. Buna göre 52. kodon mutasyonu, MBP 'nın opsonin gibi fonksiyon görmesini engeller ve fagositer hücre tarafından alımında bozukluk meydana gelir. Bu durumda hepatositlerin virusla bağlanması artar ve sonuçta karaciğerin infektif yükü fazlalaşır (37).

**S Tipi:** Okuma işlemi sadece S bölgesini içerir ise küçük protein (S proteini: SHBs) sentezlenir. Bu protein 24kDa ağırlığında ve 226 aminoasitten oluşmuş bir peptiddir. HBsAg' nin büyük kısmını oluşturan SHBs kılıfın major proteini olarak kabul edilir ve B lenfositleri için epitopik bölgeye sahiptir (38, 39). Kanda dolaşan S geni ürünlerinin %5-15' i M , %1-2' si L ve geri kalanı S proteininden oluşmaktadır. Dane partiküllerin de L:M:S oranı yaklaşık 1:1:4 şeklindedir.

HbsAg'de en fazla bulunan aminoasitler lösin, fenilalanin, sistein veya sistindir. SHBs' yi oluşturan aminoasitlerin belli bölgelerdeki diziliş farklılıklarına göre HbsAg üzerinde en az 5 antijenik determinant (a,d/y ve w/r) bulunduğu saptanmıştır. Bu subtiplerde ortak olarak yer alan gruba özgül "a" determinanti 124-147.aminoasitler arasındaki hidrofilik bir bölgedir. Bu determinanta karşı oluşan antikorlar HBV' nin hepatositlere bağlanmasını engeller ve tüm subtiplere karşı bağışıklık sağlar. Viriyonun dış yüzeyinde bulunan a determinanti aşı veya doğal infeksiyon sonrası oluşan yüzey antijenine karşı oluşan antikor ( anti-Hbs)'ların büyük kısmını bağlama özelliğine sahiptir (40). HBsAg'nin diğer iki determinanti d/y ve w/r'dir. Her ikisi de SHBs içinde yer alır. Ancak w antijeni heterojenite gösterir. Son çalışmalarda 9 değişik HBsAg subtipi (ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrg+ ve adrg-) tanımlanmıştır. Ayrıca "x" ve "g" gibi ek determinantların varlığı da gösterilmiştir (37).



### 2.5.2 Kor Proteinleri

HBV genomu C geninde bir ORF bulunmasına rağmen, gen üzerinde okuma işleminin başladığı iki farklı kodon (nükleotid 1816 ve 1903) yer alır. Bu nedenle pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılan C geni antijenik özellikleri farklı iki değişik protein olan Hepatit B e antijeni (HbeAg) ve HbcAg sentezleme kabiliyetine sahiptir.

**Hbe proteini:** Pre-C bölgesinden başlayan okuma sonrasında oluşur. Kanda dolaşan HbeAg spesifik olarak serum albumini, immunglobulin ve alfa-antitripsine bağlanma özelliğine sahiptir. Yüksek düzeyde viremik HbsAg taşıyıcılarında serumda çok miktarda HbeAg içerdiği saptanmış, replikasyonda rol oynayan pre-C/C geni tarafından sentezlenmesi nedeni ile aktif replikasyonda belirlenmesinde belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüş ancak HBVDNA' nın kullanıma girmesi ve mutant HBV infeksiyonlarının saptanmasından sonra çok güvenilir bir parametre olmadığı anlaşılmıştır (41).

**Hbc proteini:** C geninin ikinci bölgesi tarafından sentezlenen polipeptidin (p23) ön kısmı 29 aminoasitlik ek sekansı olmadığı için endosoplazmik retikuluma gidemez ve konak hücre stoplazmasında kalır. Pre-C olmadan p23 ekspresyonu hücre içinde kora benzer partiküllerin oluşmasına neden olur. Hücre stoplazmasında modifikasyona uğrayan p23 HbcAg olarak bilinen yapı haline gelir ve viral DNA' ya sıkıca bağlanır. Sıklıkla intranükleer yerleşimlidir ancak aktif replikasyon ve hastalık döneminde sitoplazmada yaygın olarak saptanabilir (32,39). HbeAg ekstraselüler ortama sekrete edildiği halde HBcAg için böyle bir durum söz konusu değildir. Bu nedenle dolaşımda serbest halde bulunmaz. Kanda sadece Dane partiküllerinin içinde bulunur. Doğal enfeksiyonun seyri sırasında HbcAg' ye karşı yüksek titrelerde antikor cevabının gelişmesi bu antijenin çok kısa bir sürede olsa serumda serbest halde bulunduğunu düşündürmüştür Chermello ve ark. bu durumu kanıtlamışlardır (42). HbcAg' nin immunitesi HbsAg'den daha fazladır ve T hücre bağımsız antijen özelliği gösterir. HBV ile infekte hastaların hemen tamamında gerek HbeAg gerekse HbcAg' ye karşı hücresel ve humoral cevap gelişir.

### 2.5.3. P proteini

P geni HBV genomunun yaklaşık  $\frac{3}{4}$ ' ünü kaplayan en uzun gendir. Nükleotid 2309 ile 1623 arasında yer alır ve 832 aminoasitten oluşmuş 92 kDa

molekül ağırlığında protein sentezler. Revers transkriptaz, endonükleaz ve hem DNA hemde RNA' ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. P proteininin immunojen özelliği vardır (38).

#### **2.5.4.X proteini**

X geni HBV genomunda 1376 ile 1838. nükleotidler arasında yeralan en küçük gen bölgesidir. Bu gen tarafından sentezlenen hepatit B X antijeni (HbxAg) 154 aminoasitten meydana gelmiş 16 kDa ağırlığında küçük bir proteindir. X proteini tümör gen supresör gen ürününün (p 53) işlevini bozar. Bu durum HBV ilişkili hepatokarsinogenez sürecinin ilk aşamasında X proteininin etkili olduğunu düşündürmekte ve HbxAg'nin hepatosellüler karsinom gelişiminde rol oynayabileceğini akla getirmektedir.

HbxAg' nin HBV transkripsiyonunu da aktive ettiği gösterilmiştir. X sekansına karşı oluşan antikolar HSK ve HBV ile infekte karaciğer dokularındaki X proteininin saptanmasında kullanılmış ve HbxAg yüzey ve kor antijenlerinden çok daha az tespit edilmiştir. X sekansına ait sentetik peptidler hasta serumlarında anti-Hbx antikolarının saptanmasında kullanılmış ve bu belirteçin HSK erken tanısında yararlı olabileceği belirtilmiştir (43, 44).

#### **2.6. HBV MUTANTLARI**

Kısmen çift sarmallı bir DNA virusu olan HBV, yaşam siklusu sırasında pregenomik RNA'dan revers transkripsiyonla DNA'ya dönüşür. Hernekadar hızlı replikasyon yeteneğine sahip bir virus olarak bilinse de, revers transkriptaz enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeni ile bu aşamada nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar meydana gelmekte ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyonel değişimler ortaya çıkmaktadır. Klinik seyir, tedavi ve koruma açısından önemli sorunlar yaratan bu duruma tahmin edilenden daha sık rastlanmaktadır. HBV ile infekte olgulardan elde edilen değişik suşlar üzerindeki çalışmalar genom üzerinde herhangi bir yerde ortaya çıkabilen bu mutasyonların;

- Nokta mutasyonu
- Bir veya daha fazla sayıda nükleotidin silinmesi
- Aynı sekansın düz veya ters biçimde tekrar edilmesi

- Nükleotid sekanslarının yeniden düzenlenmesi gibi farklı genetik mekanizmalarla oluştuğunu göstermiştir (40).

### **2.6.1. Yüzey mutantları**

Yüzey varyantları ile ilgili olarak tanımlanan ilk önemli mutasyon allellerdeki subtip determinant çiftlerinde (d/y veya w/r) saptanmıştır. HbsAg fenotipleri arasında farklı coğrafik dağılımlar görünse de subtip değişikliğinin enfeksiyonun doğası üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Tüm subtiplerde "a" determinanti ortak olduğundan ve bu bölgeye karşı oluşan antikorlar HBV' nin hepatositlere bağlanmasını engellediğinden ister aşı, isterse doğal bağışıklık ile herhangi bir tipe karşı gelişmiş olan humoral bağışık yanıt tüm serotiplere karşı koruyuculuk sağlar. Fakat a determinantındaki değişiklik hallerinde antikorların koruyuculuk özelliği kalmaz (44).

### **2.6.2. Prekor/kor mutanları**

Anti-Hbe serokonversiyonu gösteren bazı hastalardan izole edilen HBV-DNA' ların incelenmesi ise prekor/kor geni üzerindeki mutasyonların varlığı ortaya konmuştur. Prekor bölgesindeki en önemli mutasyon HbeAg'nin üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Söz konusu nokta mutasyonu kor bölgesinin start kodonundan önce meydana geldiğinden ve HbeAg ile HbcAg farklı mRNA moleküllerinden sentezlendiğinden HbeAg üretilemez ancak HbcAg sentezi devam eder. HBV replikasyonu için HbeAg translasyonu gerekli değildir. Prekor alanda ortaya çıkan mutasyonlar viral replikasyonu etkilemez aksine HbeAg negatif mutantların ortaya çıkmasına neden olur. HbeAg' nin gerçek fonksiyonu net olarak bilinmemektedir ancak konağın HBV'ye karşı gelişen cevabını kontrol ettiği sanılmaktadır. Orijinal (wild) tip HBV ile oluşan enfeksiyonda şifa ve hastalık arasındaki seyir, NK ve T hücre yanıtlarına bağlı olarak gelişir. Mutant suş konağın sitotoksik cevabından kaçarak canlılığını sürdürür. Üzerinde HbeAg bulunan hepatositler anti-Hbe'nin de etkinliği ile lizise uğrar ve HbeAg negatif mutant suş baskın hale gelir (41).

Kor promoter mutasyonları prekor mutasyonlar ile beraber veya bunlar olmaksızın ortaya çıkabilir. HBV DNA üzerindeki kor promoter X geninin 3' ucunda yer alır ve mRNA sentezini kontrol eder. Bu mRNA progenom gibi

davranarak kor proteini ve DNA polimeraz-revers transkriptaz sentezinde rol oynar. Aynı zamanda HbeAg prekürsörünü kodlayan ve biraz daha uzun olan mRNA sentezini de sağlar. Bu nedenle kor promoterde ortaya çıkan mutasyonlar hem RNA hem de bunların gen ekspresyon ürünlerinin sentezini etkiler.

### **2.6.3. Polimerez mutantları**

Hepadnavirusler de retroviruslarda olduğu gibi revers-transkripsiyon yöntemi ile çoğalırlar. Revers-transkriptazları polimeraz aktivasyonu için gerekli olan yüksek derecede korunmuş olan tirozin-metionin-aspartat-aspartat (YMDD) bölgesine sahiptir. Uzun süre lamuvidin (LAM) tedavisinde HBV-DNA'nın yeniden pozitifleştiği saptanmış ve YMDD bölgesinin incelendiğinde metioninin izolösün veya valin ile yerdeğiştirdiği YVDD ve YİDD mutasyonları saptanmıştır (45, 46).

### **2.6.4. X mutantları**

X gen bölgesi replikasyon içi çok önemlidir. Çünkü X proteini HBV genlerini transaktive eder ve kor promoter, enhacer 2, DR1 ile DR2 bu bölgede yer almaktadır (47). X geninde meydana gelen değişik mutasyonların foksiyonel önemi tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla beraber bu tip varyantların infektiviteleri zayıf ve replikasyon seviyeleri düşüktür. Kronik HBV, HSK, fulminant hepatitli ve sirozun son döneminde bulunan hastalarda X geni üzerindeki 130. ve 131. kodonlarda nokta mutasyonu bildirilmiştir.

## **2.7. DUYARLILIK VE DİRENÇ DURUMU**

HBV serum içinde 30-32 C<sup>0</sup> de 6 ay, -20 C<sup>0</sup>de ise yıllarca canlılığını korur. Serum içinde 60 C<sup>0</sup>ye 4 saat dayanabilir ama albumin içinde aynı ısı derecesindeki dayanıklılığı daha uzun olup, 10 saat kadardır. Kurutulmuş virus 25 C<sup>0</sup>de saklandığında 1 hafta süreyle canlılığını devam ettirir. Kuru sıcak hava ile 180 C<sup>0</sup>de 1 saatte, otoklavda 121 C<sup>0</sup>de 15 dakikada, kaynatma ile 10-20 dakikada inaktive olur. Kimyasal ajanlardan; %0,1-0,2 glutaraldehit, %0,5-%1'lik sodyum hipoklorid izopropil veya etil alkol virusu inaktive eder. HbsAg içeren kan, plazma ve diğer kan ürünlerinin ultraviole ışınlarla tabi tutulmasının infektivite ve antijenik yapı üzerine etkisi yoktur.

## 2.8. İMMUNPATOGENEZ

HBV direk olarak sitotoksik değildir. Oluşan hepatosellüler hasardan HBV antijenlerine karşı oluşan konak immun cevabı sorumludur (48). HBV'ye karşı oluşan immun yanıt ve bunun patogenezdeki yeri net olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak özellikle HBV antijenine karşı oluşan güçlü T hücre cevabı ortaya koyulmuştur (49).

Bu T hücre cevabı hem MHC-I/T helper hemde MHC-II/T sitotoksik hücre kompleksini içermektedir. T sitotoksik hücreler HBV' nin birçok epitopuna karşı antiviral etkinlik göstermektedir. C ve P proteinlerine karşı da güçlü T helper cevabı oluşmakta ve akut enfeksiyonda görülmektedir. TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinlerin, serbest radikallerin ve proteazların hasarda rolü olduğu da bilinmektedir (50).

HBV enfeksiyonu izlemde 5 faza ayrılabilir. Bunlar;

1. **İmmuntoleran faz:** HBeAg'nin pozitif olduğu, HBV replikasyonunun çok yüksek olduğu, karaciğer enzimlerinin normal veya normalin hemen üzerinde ve karaciğerde nekroinflamatuvar yanıtın olmadığı veya çok az olduğu fazdır (11).
2. **İmmun reaktif faz:** HBeAg pozitif olduğu ancak HBV-DNA replikasyonunun çok düşük olduğu ve karaciğer enzimlerinde artış veya dalgalanmanın olduğu fazdır (11-12).
3. **İnaktif hepatit B taşıyıcılığı:** HBeAg den AntiHBe'ye serokonversiyon oluşur. HBV-DNA replikasyonu çok düşük veya saptanamayacak düzeydedir ve karaciğer enzimleri normal seviyededir (13).
4. **HBeAg-negatif Kronik HBV fazı:** HBeAg'den AntiHBe oluşumunu izleyen fazdır. Bu fazda karaciğer enzimleri ve HBV DNA'da dalgalanmalar olabilir. Mutant HBV enfeksiyonlarında düşük miktarda HBeAg sentezlenebilir ve HBV-DNA replikasyonu olabilir. Bu fazda hastalar genellikle komplikasyonlar açısından (siroz, dekompanseasyon, HSK gelişimi) düşük riske sahiptirler ancak aktivasyon olması halinde komplikasyon gelişim riski artar. Bu nedenle hastalar en az 1 yıl boyunca HBV-DNA ve ALT düzeyleri üç ayda bir izlenmelidir (14).

5. **HbsAg-negatif faz:** HBV-DNA karaciğerde düşük seviyede replikasyona devam eder. Anti-HBc antikoru oluşuktan sonra Anti-HBs antikorundan bağımsız olarak serumda HBV-DNA saptanmaz. Bu fazda prognoz iyidir ancak bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda reaktivasyon gözlemlenebilir (15).

## 2.9.PATOGENEZ

Viral hepatit karaciğerde hücreyi ölüme götüren hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, kolestaz ve iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize panlobüler bir hastalıktır. Karaciğer dokusunda bunun sonucu nekroz ve hasar ile bunlara karşı gelişen reaktif inflamasyon vardır. Biyopside erken dönemde sinuzoidal hücrelerde proliferasyon ve fokal nekroz vardır. Hepatositlerde intrasellüler ödem sonucu hidropik değişiklikler olur ve ileri dönemlerde balon dejenerasyon gelişince irreversibl hale gelir, en çok da sentralobüler bölgede lokalize olur (51). Hücre nekrozunda ise sitoplazma koyu boyanır ve yoğun bir görünüm alır ve bu hücrelere asidofil (Councilman) cisimler denilir.

Hepatosit nekrozu alanlarında inflamasyon yaygın olarak görülür. Ağır olgularda yaygın nekroz alanları da görülür. Vasküler yapıları birbirine bağlayan bant şeklindeki köprüleşme nekrozları portal-portal veya sentral-sentral ven arasında olabilir. Özellikle yaşlılarda görülen sentral-sentral ya da sentral-portal köprüleşme nekrozları hastalığın kronikleşeceğini gösteren bulgulardandır. Kronik hepatitler 1990'lı yıllara kadar kronik persistan, kronik aktif ve lobüler hepatit olarak sınıflandırılırken, bu tarihten itibaren etyolojiye yönelik olarak sınıflandırılmaktadır.

HBV ilişkili karaciğer hasarının temelinde immün ilişkili hasar bulunmaktadır. Bazı durumlarda HBV enfeksiyonunun direk sitotoksik etkisi ile de hepatosit hasarı ortaya çıkmaktadır.

- İmmün ilişkili karaciğer hasarı: HBV ilişkili karaciğer hastalıkları genel olarak sitotoksik ilişkili T hücre aracılığı ile meydana gelir. T hücreleri ve antikolar enfeksiyonun ilerlemesini de önler. Bir çalışmada akut HBV enfeksiyonunun inkubasyon periyodunda T hücre aktivasyonunu takiben NK hücrelerinin aktivasyonu saptanmıştır (52). Yine inkubasyon periyodunda HBV spesifik CD8+ ve CD4+ hücrelerin saptanması karaciğer hasarında ve enfeksiyonun kontrolünde bu hücrelerin önemini göstermektedir.

- Direk Sitolitik Karaciğer Hasarı: HBV genel olarak sitopatik virus değildir. Birçok vakada HBV DNA düzeyi ile karaciğer hasarı doğru orantılı değildir. Yenidoğanlarda özellikle perinatal bulaşta infeksiyonun erken döneminde yüksek viral yüke rağmen ALT seviyeleri normal düzeylerde (53). Bununla beraber özellikle karaciğer nakil sonrasında HBV rekürrensinde viral yükün artması ile karaciğer hasarının bir formu olan fibrotik kolestatik hepatit tablosu gelişebilir. Bu tablo HBV'nin direk sitopatik etkisi ile ilişkilendirilmiştir (54).

Kronik HBV enfeksiyonu gelişen hastaların immun yanıtının zayıf ve sınırlı olduğu da saptanmıştır (55). Kronik viral hepatitlerde oluşan klinik, serolojik ve morfolojik tablonun anlaşılmasında, karaciğer şekil ve yapısı ile ilişkili fonksiyonel durumun bilinmesi önemlidir. Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biyopsisi ile konur. Kronik hepatit tanısı için karaciğer biyopsisi çok önemlidir. Çünkü karaciğerin histolojik incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tespiti, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir.

Karaciğer biyopsisi histolojik incelenmesi önceleri kronik persistan, kronik aktif ve kronik lobüler hepatit olarak sınıflandırılırken, 1981 yılında Knodell ve arkadaşları nekroinflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan bir skorlama tablosunu oluşturmuşlardır (40). Ancak bunun da yeterli olmaması üzerine bugün yaygın olarak kullanılan İshak ve arkadaşların 1995 yılında sundukları Modifiye HAI (Hepatik Aktivite İndeksi) derecelendirmesi: Nekroinflamatuvar Skorlama tablosu (Tablo 1) geliştirilmiştir (56).

Biyopsi materyallerinin incenmesiyle, bu skorlama sistemindeki esaslar göz önüne alınıp puanlama yapılır. Çıkan değerler toplanıp; 1-3 arası minimal, 4-8 arası hafif, 9-12 arası orta, 13-18 arası ağır olarak kabul edilir (57).

İnterface Hepatit	Konfluent Nekroz	Lobüler Aktivite [Fokal (spoty) Litik Lezyon]	Portal İnflamasyon	Fibrozis	Skor
Yok	Yok	Fokal inflamasyon yok	Yok	Yok	0
Hafif (fakat az sayıda portal alan)	Fokal konfluent nekroz	10 luk objektifte 1 odak yada daha az	Hafif, bütün yada kimi portal alanlar	Bazı portal alanlarda fibroz genişleme +/- kısa fibroz septa	1
Hafif/orta (fakat çok sayıda portal alan)	Kimi alanlarda zon 3 nekrozu	10 luk objektifte 2-4 odak	Orta, bütün yada kimi portal alanlar	Portal alanların çoğunda fibroz genişleme +/- kısa fibroz septa	2
Orta (alanların %50'sinden azından fakat devamlı)	Çoğu alanlarda zon 3 nekrozu	10 luk objektifte 5-10 odak	Orta, belirgin, bütün portal alanlar	Portal alanların çoğunda fibroz genişleme + nadir P-P köprüleşme	3
Ağır (alanların %50'sinden fazlasının çevresinde)	Zon 3 nekrozu + az sayıda (P-S) köprüleşme	10 luk objektifte 10 odaktan fazla	Belirgin, bütün portal alanlar	Portal alanların çoğunda fibroz genişleme + sık P-P ve P-S köprüleşme	4
	Zon 3 nekrozu + çok sayıda (P-S) köprüleşme			Şiddetli köprüleşme (P-P ve P-S) ile birlikte nadir nodül ( inkomplet siroz)	5
	Panasiner yada multiasiner nekroz			Siroz	6

Tablo 1. Modifiye HAI derecelendirilmesi (56).

## 2.10. KLİNİK BULGULAR VE TANI

### 2.10.1 Akut HBV Enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonunun inkubasyon periyodu 4-28 hafta olarak belirlenmiştir, fakat çoğu vakada bu aralık 60-180 gün arasında değişmektedir. Hepatitin ortaya çıkması HbsAg' nin ortaya çıkmasından ortalama 4 hafta sonradır (58).

Viral hepatitler asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir göstermektedir. Hastalık çocuklarda ve gençlerde erişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyretmektedir. HBV enfeksiyonunun 4 yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaş üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik olarak geçirdiği bilinmektedir (59).



Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut hepatit B hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle beraber olabilir. HBV'yi almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır (58). Sklerada ikter, serum bilirubin düzeyi %2,5 – 3 mg üstünde olunca gelişir. Tipik semptomlar halsizlik ve yorgunluk olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün sürer. Bu dönemde iştahsızlık ile birlikte yemek ve sigara kokusunda hastalarda bulantı oluşturabilir. Sarılığın başlaması ve koyu idrar çıkması ile ikterik dönem başlar. İkterik vakalarda semptomlar ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya hızlıca düşebilir. Sarılığın başlaması ile hastalar kendilerini daha iyi hissederler. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı oluşur, nadiren kaşıntı uzayabilir, idrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir (58). Sarılığın süresi genellikle 1-3 haftadır ve 4 haftayı nadiren aşar. Viral hepatitli hastaların %25'inde görülen baş ağrısı, miyalji, titreme ve ateş gibi influenza benzeri semptomlar daha çok A hepatitinde görülür ve HBV hepatitinde çok aşıkardır (59, 60).

Akut hepatit B' li hastaların %10-20'sinde klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı belirtilerinin başlamasından birkaç gün veya hafta önce eritematöz makulopapüler raş, ürtiker, artralji, nadiren artrit ve bazen de ateş ile kendini gösteren ve "serum hastalığına benzer sendrom" olarak adlandırılan bir tablo mevcuttur. Bu tablo HBV' ye bağılı olarak gelişen immunkompleks ile ilişkilidir. Bu semptomlar genellikle 2-10 gün sürer, sarılığın ortaya çıkması ile kalıcı değişiklik bırakmadan hızla kaybolur nadiren haftalar ve aylarca sürebilir.

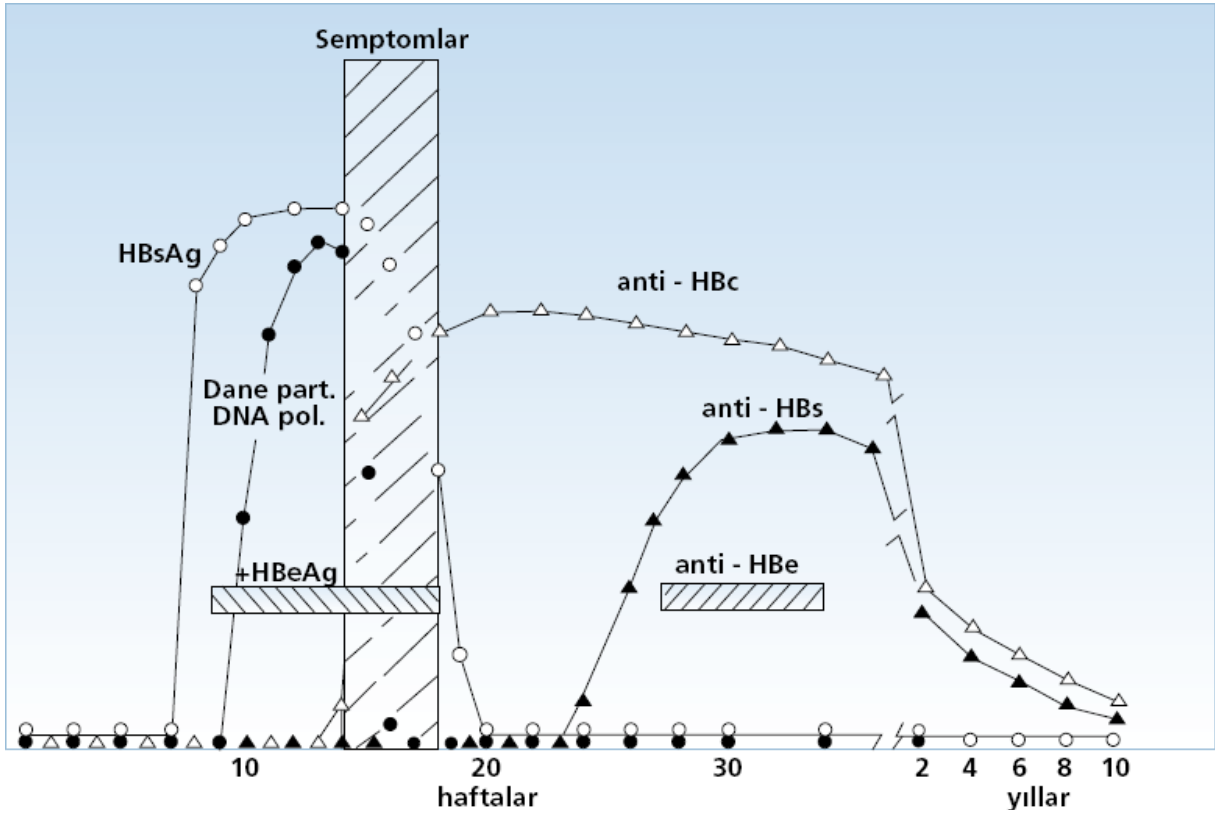
Akut ve kronik HBV infeksiyonunun seyri sırasında immunkompleks ile ilişkili olarak gelişen hastalıklar tanımlanmıştır. Poliarteritis nodoza'lı hastaların %69'unun HBV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut ve kronik hepatit B'nin seyri sırasında glomerulonefrit, miks kriyoglobulinemi, agamaglobulinemi, raynoud fenomeni, bülloz formasyon, eritema nodozum, ciddi depresyon, nörolojik hastalıklar (menenjit, Gullain Barre Sendromu, myelit, ensefalit), hematolojik hastalıklar ( agranulositoz, trombositopeni, aplastik anemi), poliarterit, miyokardit, polimiyaljika romatika gibi hastalıklar tanımlanmıştır (59, 60).

Yetişkinlerde akut hepatit B'nin klinik gidişi akut hepatit A ve C'den daha ciddi olmaya eğilimlidir ancak genel tabloda benzerlik vardır ve ayırt edilemez

(58-60). Çoğu enfeksiyonda belirgin semptom ve bulgu olmamasına rağmen serum transaminaz aktivitesinde anormallik mevcuttur. İktersiz olanlarda ikteri olanlara göre daha çok kronik olma eğilimi vardır (60). Daha az sıklıkla karaciğer fonksiyon bozukluğu olmadan ortaya çıkabilir ve sadece virus için spesifik testlerle tespit edilebilir. Fizik muayenede sağ st kadranda hassasiyet, hepatomegali, sklera, mukoza ve deride ikter mevcuttur. Hastaların %10-15'inde splenomegali tespit edilebilir.

Total serum bilirubini genellikle 10-14 gün yüksektir ve çoğu hastada 10 mg/dl'yi geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselişi genellikle semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 U/ml'nin üzerindedir ve ALT AST (aspartat aminotransferaz)'den daha fazla yükselir (59). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır ancak prognostik faktör değildir. Serum alkalin fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin seviyesi normaldir (59). Akut hepatitlerde protrombin zamanı (PT) normaldir ancak fulminan hepatit tablosu gelişmesi durumunda PT yükselir. PT'nin yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir.

Fulminan hepatit; karaciğer yetmezliği ve ensefalopatinin eşlik ettiği ciddi bir formdur ve bu vakalarda mortalite yüksektir. Ölüm genellikle semptomlar çıktıktan 1-3 hafta içinde gerçekleşir. Hastalarda huzursuzluktan komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri görülebilir. Karaciğerde küçülme, transaminazlarda ani azalma ve PT' de uzama, oligüri, azotemi, dem ve asit gelişebilir (59).

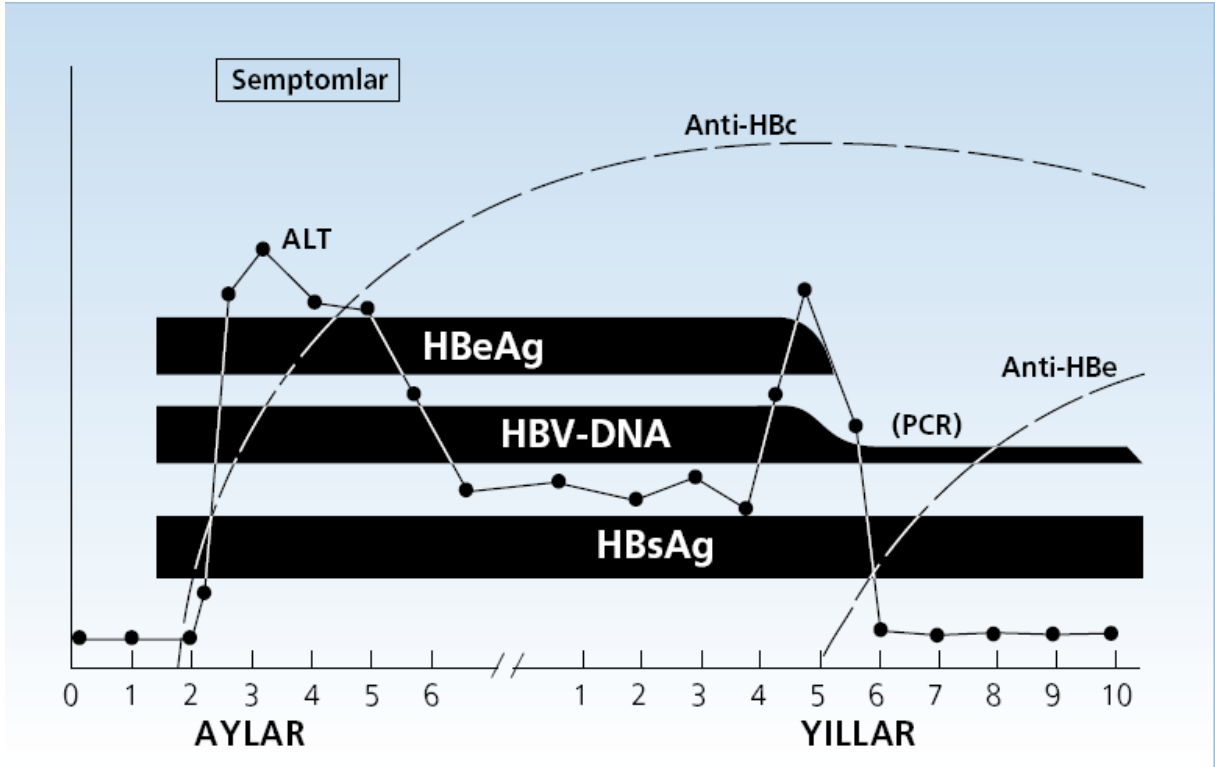


Şekil 5. Akut HBV Enfeksiyonunun Seyri (38)

### 2.10.2. Kronik Hepatit B' de Klinik Bulgular ve Tanı

Sağlıklı yetişkinlerde akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski %5 civarındadır (61). Altı aydan uzun süre serumda HBsAg tespit edilmesi taşıyıcılığı ifade eder. Serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan hastalarda sağlıklı taşıyıcı terimi kullanılabilir (61). Kronik HBsAg taşıyıcılarının her yıl %1-2'sinin HbsAg negatif olacakları tahmin edilmektedir. HbeAg kaybolduğu zaman HBV replikasyonu sona erer ve kronik HbsAg taşıyıcıları enfeksiyonun nonreplikatif dönemine geçerler. HbeAg'den anti-Hbe serokonversiyonu yıllık % 2,7-25 oranlarında gerçekleştiği bildirilmektedir (61). Genellikle taşıyıcılarda anti-HbcIgG pozitifdir. HbeAg'nin pozitif antiHbe'nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu, HbeAg'nin negatif, antiHbe'nin pozitif olması replikasyonun sona erdiğini gösterir. Ancak bazı durumlarda antiHbe'nin pozitif olması mutant bir HBV enfeksiyonunu gösterir (62). Bu durum kronik hepatitlerde prognoz ve tedavinin belirlenmesi bakımından önemlidir. AntiHbe pozitif olgularda %20, HbeAg pozitif olgularda %80 oranında HBVDNA'nın gösterilmesi, HbsAg pozitif

vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde PCR ile HBV-DNA bakılmasına zorunlu hale getirmiştir (63). HbeAg pozitif olan annelerde HBV'nin bebeklere geçiş riski %80-90 kadardır ve HBV enfeksiyonuna yakalanan yenidoğanların %85-90'ında kronik HbsAg taşıyıcılığı ve daha sonrasında kronik karaciğer hastalığı gelişmektedir (64).



Şekil 6. Kronik HBV Enfeksiyonunun Seyri (38)

Hastalığın kronikleşmesi karaciğerde viral replikasyonun devam etmesine ve hastanın immunolojik durumuna bağlıdır. Virüsün atılmaması muhtemelen HBV antijeni tanıyan spesifik T hücre yetmezliği ile ilişkilidir. Eğer konağın immun cevabı zayıf ise karaciğer hasarı oluşmaksızın normal karaciğer fonksiyonu ile birlikte virüs çoğalmaya devam eder. Hücrel immun cevabı biraz daha iyi olan hastalarda hepatoselüler nekroz devam eder, fakat hücrel cevap virüsü temizlemekte yetersiz olduğundan hastalık kronik hepatit ile sonuçlanır.

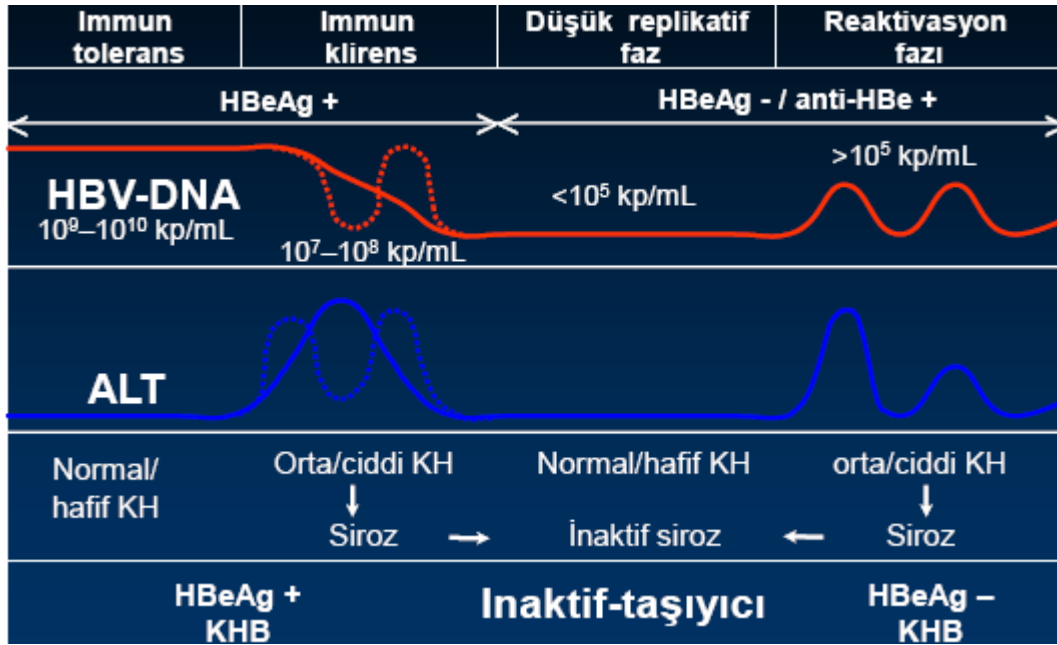
Kronik hepatit sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Çoğu hasta akut bir hastalık geçirdiğini hatırlamaz. Semptomlar karaciğer hasarının ciddiyeti ile korele değildir. Kronik hepatit B' de en önemli genel semptom yorgunluktur. Diğer

semptomlar bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir. Klinik bulgular sarılık, nadiren örümcek nevüs, büyük veya küçük karaciğer ve splenomegalidir. Asit ve özafagus varis kanamaları geç ortaya çıkan portal hipertansiyon belirtileridir.

AST, ALT ve GGT (gamaglobulin) orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz.

Kronikleşme yenidoğan, homoseksüel, AİDS'li, lösemi, kanser, böbrek yetmezliği ve immunsupresif tedavi alanlar gibi immun sistemi yetersiz olan hastalarda daha sık görülür (60).

HBsAg taşıyıcılığı ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerde nekroinflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konması ile mümkündür.



Şekil 7. Kronik HBV Enfeksiyonunun Evreleri (65, 66)

### 2.10.3 HBV Enfeksiyonunun Serolojik Tanısı

Hastalığın tanısında geleneksel olarak HBV antijenleri ve antikörlerinin serolojik yöntemlerle belirlenmesi kullanılmaktadır (67). Hepatit B serolojisi ve yorumlanması Tablo 2'de özetlenmiştir.

HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc-IgM	Anti-HBc-IgG	Anti-HBs	Yorum
+	-	-	-	-	-	Erken enfeksiyon dönemi
+	+	-	+	+	-	Akut enfeksiyon
-	-	-	+	+/-	-	Pencere dönemi
-	-	+	+	+	-	Akut hastalığın nekahat dönemi
-	-	+/-	-	+	+	Geçirilmiş enfeksiyon
+	+	-	-	+	-	Kronik enfeksiyon (infektivitesi yüksek)
+	-	+	-	+	-	Kronik enfeksiyon (infektivitesi düşük)
-	-	+	-	+	-	Kronik enfeksiyon
-	-	-	-	-	+	Aşılama ile kazanılmış bağışıklık

Tablo 2. HBV Serolojik Tanı

AntiHbs, HbsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immunitiyi gösterir. AntiHbs ile birlikte antiHbc IgG pozitifliği doğal immunitiyi, sadece AntiHbs pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğu gösterir. Immunkompleks oluşumu ile birlikte artrit ve raş gelişen hastaların %10-20'sinde klinik hepatit bulguları başlamadan önce ve antijenemi sırasında antiHbs ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca HbsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede antiHbs olabilir (58-59).

AntiHbc IgM ve IgG semptomların başlamasından sonra ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. HbsAg' nin kaybindan AntiHbs oluşumuna kadar geçen pencere döneminde antiHbc IgM' nin tespiti akut enfeksiyonun en önemli en önemli belirteçidir.

HBV'ye maruz kalanlarda antiHbc IgG yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir. HbsAg taşıyıcılarında antiHbc IgG yüksek titrede pozitif olarak saptanır. AntiHbs olmadan yüksek titrede antiHbc IgG pozitifliğinin saptanması viral enfeksiyonun devam ettiğini gösterir.

HbeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. HbsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir, 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. AntiHbe nisbeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. AntiHbe genellikle akut enfeksiyondan yıllar sonra kaybolur. HBV-DNA viral

replikasyonun en sensitif göstergesidir. HbsAg pozitifliğinde PCR ile HBV-DNA tespiti viremi düzeyinin saptanmasının en iyi göstergesidir (58, 60).

## **2.11. İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICILARI**

İnaktif hepatit B taşıyıcıları kronik hepatit B hastaları içinde en geniş grubu oluşturur. Dünya çapında yaklaşık 300 milyon inaktif hepatit B taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. İnaktif hepatit B taşıyıcıları; HbeAg yokluğu, AntiHbe pozitifliği, PCR bazlı çalışmalarla HBV-DNA saptanamaması ya da düşük düzeyde saptanması, tekrarlayan ölçümlerde normal ALT düzeyleri ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyonun minimal yada hiç saptanmaması olarak tanımlanmaktadır (25, 68).

İnaktif hepatit B taşıyıcılarının prognozu genellikle iyidir. Uzun süreli takiplerde (18 yılı aşkın) biyokimyasal remisyon, siroz ve HSK gelişme riski çok düşük bulunmuştur (18,68). Çok nadir olarak sirozu olmamasına rağmen hastalarda HSK gelişimi gözlenmiştir (18,19). Ek olarak inaktif hepatit B taşıyıcılarının %20 ile %30'unda izlemde spontan reaktivasyon gelişebilir (69, 70). HBV reaktivasyonu genellikle asemptomatiktir ancak akut viral hepatiti taklit edebilir (71). Bazı taşıyıcılarda kendiliğinden HbsAg kaybı olur ve antiHbs oluşur. Bu oran batı ülkelerinde %1-2 oranında olduğu saptanmıştır. HbsAg klirensi kadınlarda erkeklerden ve yaşlılarda gençlerden daha sık gözlenir. Ancak siroz gelişen inaktif hepatit B hastalarında seroklirens oluşumu HSK gelişimi ve dekompanzasyonu tamamen önleyemez.

### **2.11.1. İnaktif Hepatit B taşıyıcıları ile HSK Gelişimi Arasındaki İlişki**

HSK, HBV'nin neden olduğu morbitide ve mortalite ilişkili durumlardan birisidir. Kronik HBV ile HSK arasındaki ilişki ilk kez 1975 yılında ortaya konmuştur (72). HSK karaciğerin primer tümörüdür ve genellikle kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir. HSK dünyada en sık beşinci kanser olup, kanser ilişkili ölümler arasında 3. sırada yer almaktadır (73). Amerika'da 2007 yılında yaklaşık 19.600 yeni vaka görülmüş ve HSK nedeni ile 16.000 hasta kaybedilmiştir. Erkek ve kadınlar arasında görülme oranı 4:1'dir. Türkiye' deki duruma ait net veri olmamakla beraber kronik karaciğer hastalıklarındaki artışla beraber HSK sıklığında da artış olduğu düşünülmektedir. Tanısı zor bir hastalık

olup karaciğerin büyük rezervi nedeni ile genellikle tanı geç konulmaktadır. Ortalama hayat beklentisi 6 ile 20 ay arasındadır.

HSK gelişiminde en sık saptanan risk faktörleri; kronik HBV enfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu, kronik alkol kullanımı, alkole bağı olmayan karaciğer yağlanması, aflatoxin ve diğer mikotoksin maruziyetleri sayılabilir. Daha nadir olan nedenler arasında primer biliyer siroz, hemakromatozis,  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği, glikojen depo hastalığı, sitrölinemi, porfiria kutenea tarda, herediter tirozinemi ve Wilson hastalığı belirtilmiştir.

HSK gelişiminde HBV ile ilişkili direk ve indirek mekanizmalar rol oynamaktadır (74). HBV'nin konak genomuna girişinden sonra HBX genomu ve pre-S2/S genom bölgesi proteinlerinin onkogenleri aktivasyonu HBV ilişkili HSK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (75). HBX ve pre-S2/S viral proteinleri tümör hücrelerinin büyük kısmında yer almaktadır. HBX sitoplazmik bir proteindir. Sinyal mekanizmalarında viral genlerin transaktivasyonunda ve DNA tamir mekanizmalarında etki yaparak karsinogenezde rol oynar (76).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HSK gelişiminde en önemli risk faktörü karaciğer sirozudur. Bunun yanında HBV enfeksiyonu olan hastalarda;

- İleri yaş; Özellikle 40 yaş üstünde yapılan çalışmalarda rölatif riskin 8,3'den 17,7'ye çıktığı gösterilmiştir.
- Cinsiyet; Tayvan' da yapılan iki çalışmada erkeklerde HSK gelişiminde rölatif risk oranı kadınlara göre 2,1 ve 3,6 bulunmuştur (75).
- İrk; Asya ve Afrika kıtası ülkelerinde HBV taşıyıcılığı oranı dünya ortalamasının üzerindedir ve bu bölgelerde HSK gelişme riski orantılı olarak artmıştır (77).
- Aile öyküsü; Tayvan'da yapılan geniş olgu kontrol çalışmasında özellikle birinci derece yakınlarında HSK bulunan HBV taşıyıcılarında HSK gelişme riski kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (78).
- Yaşam biçimi ve çevresel faktörler; özellikle 10 yılı aşkın sürede günde 80 gramın üzerinde alkol tüketen Kronik HBV hastalarında HSK gelişme riski belirgin olarak artmıştır (79).
- Sigara; 12.000'nin üstünde olgunun dahil edildiği bir çalışmada sigara içen kronik HBV hastalarında sigara içmeyenlere göre HSK gelişme riski 1,5 kat artmış olarak saptanmıştır (80).



- Aflatoksin
- Obezite ve Diyabetes Mellitus; Davilla ve ark.nın yaptığı çalışmada diyabetin HSK gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmış (81) ve yine yapılan diğer bir çalışmada diyabeti olan kronik HBV hastalarında, olmayanlara göre rölatif risk 2,5 kat artmış olarak saptanmıştır (82).
- Viral faktörler; Beasley ve ark.nın 22.707 olguyu dahil ettiği bir çalışmada HbsAg pozitif olanlarda HBV taşıyıcısı olmayanlara göre HSK gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (83). Yine bir başka prospektif çalışmada 12.000 olgu 10 yıl boyunca izlenmiş ve Hbe antijeni pozitif olanlarda HSK gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (84). Bunun yanında hastaların HCV durumunun, sigara ve alkol kullanımının da bağımsız faktörler olarak HSK gelişimde etkili oldukları saptanmıştır. Diğer önemli bir çalışma olan REVEAL-HBV' de (Hepatit B hastalarında viral yük ve risk değerlendirmesi ile bunun kronik karaciğer hastalığı ve HSK gelişimi ile ilişkisi) HBV taşıyıcılarında 10.000 kopya/ml üzerindeki HBV DNA değerlerinin HSK gelişme riskini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (85). Kronik taşıyıcılarda HBV precore ve core promoter bölgelerinde mutasyonu olanlar ile C tipi genotipi olanlarda HSK gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (86).

İnaktif hepatit B hastalarının objektif olarak taranması HSK gelişim riskini kesinlikle azaltmaktadır. Yapılan prospektif çalışmalarda HbsAg pozitif olan karaciğer sirozlu hastalarda yıllık HSK gelişim riski %4,4 olarak gösterilmiştir (87).

HSK taramasında günümüzde kullanılan en yaygın iki yöntem abdominal ultrasonografi (USG) ve alfa-fetoproteindir (AFP). Uzak doğuda yapılan bir çalışmada 6 aylık aralarla yapılan bu değerlendirmelerin hayatta kalımı belirgin arttırdığı ve HSK' ya bağlı mortaliteyi %37 oranında azalttığı gösterilmiştir (88). Özellikle AFP tek başına HSK tanısında yetersizdir. Pozitif prediktif değeri HSK tanısında düşüktür. Bu nedenle gerek Amerikan gerekse Avrupa klavuzlarında tek başına özellikle erken evre HSK tespitinde kullanılması önerilmez. Ancak 400 ng/dl'nin üzerindeki değerler HSK açısından kuvvetle şüphe duyulmasını gerektirir. Bu durumda kesitsel görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Tanıda AFP'nin yetersiz olması nedeni ile yeni serum belirteçleri tanımlanmıştır. Bunlardan günümüzde AFP-L3 ve des-γ-carboxyprothrombin (DCP) kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada DCP'nin AFP-L3 ve AFP'ye göre HSK tanısı koyulmasında daha sensitif olduğu gösterilmiştir (88). Ancak yapılan başka bir çalışmada (HALT-C) DCP'nin diğer serum belirteçlerine bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (89).

HSK tanısında mutlaka görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. En yaygın olarak kullanılan yöntemler ultrasonografi (USG), 3 fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve dinamik manyetik rezonanstır (MR). Yapılan bir çalışmada MR'ın HSK tespitinde sensitivitesinin %75 ve spesifitesinin %76 olduğu ve bu oranlarla BT'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (90). MR ve BT'nin HSK'ü saptamadaki başarısı tümörün boyutu ile de ilişkilidir. MR incelemesinin 2 cm.nin üzerindeki bir tümörü saptamadaki başarısı %95 iken bu oran 2 cm altındaki tümörler için %33 olarak belirtilmiştir (91).

Karaciğerdeki 1-2 cm'lik lezyonlarda 2 farklı görüntüleme yönteminde de tipik arteriyel patern saptanması halinde HSK tanısı koyulabilir. Ancak görüntülemelerden birinde saptanırsa tanıda biyopsi düşünülmelidir. 2 cm üzerindeki kitlelerde tek bir görüntüleme yöntemi ile de tipik HSK görüntüsünün elde edilmesi tanı için yeterlidir. Ancak atipik görüntülerin saptanması halinde yine karaciğer biyopsisi düşünülmelidir.

### **3. GEREÇ – YÖNTEM ve HASTALAR**

Çalışmaya 12.05.2011 tarih ve 2011/16-24 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Karaciğer Polikliniği'ne başvuran ve en az 6 ay takibi olan 18 yaş üstü inaktif hepatit B taşıyıcıları çalışmaya alınmıştır.

Bilinen kronik karaciğer hastalığı olanlar, daha öncesinde aktif kronik hepatit B nedeniyle tedavi alanlar, takip süresi 6 aydan kısa olanlar ile yaşı 18'den küçük olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **Tanımlamalar**

**İnaktif hepatit B taşıyıcılığı** : HBsAg pozitifliği, HbeAg yokluğu, AntiHbe pozitifliği, PCR bazlı çalışmalarla HBV-DNA saptanamaması ya da düşük düzeyde saptanması, tekrarlayan ölçümlerde en az 6 ay normal ALT düzeyleri

ve/veya karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyonun minimal yada hiç saptanmaması olarak tanımlanmıştır

**Reaktivasyon** :İnaktif hepatit B taşıyıcısında izlemde karaciğer enzim yüksekliği, HBVDNA artışı(  $\geq 2000$  IU/ml ) ve/ veya karaciğer histopatolojik incelemesinde nekroinflamasyon ve fibrozisin saptanması olarak belirtilebilir.

**Seroklirens** :Kronik HBV hastalarında HbsAg kaybı ile birlikte serumda anti-Hbs oluşumudur.

**Hepatosellüler karsinom** :Genellikle kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen karaciğerin primer malign tümörüdür.

### **Değerlendirmeye alınan parametreler**

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), alkol kullanım öyküleri, HBV bulaşı açısından önemli olan verileri (cerrahi girişim, diş çekimi öyküsü vs), vücut kitle indeksleri (VKİ) gözden geçirilmiştir. İzlemde alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliği saptanan hastaların oranı, bu hastalara yapılmış görüntülemelerin (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans) sonuçları değerlendirilmiştir. Serum AFP değeri, radyolojik incelemeler ve/veya histopatolojik olarak (karaciğer biyopsisi ile) HSK tanısı almış olan hastaların belirlenmesi amaçlandı. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların fibrozis ve HAI değerleri kaydedildi.

Tüm hastaların başlangıç ve takip süresinde bakılmış olan HBV-DNA düzeylerinin yanı sıra serum transaminaz düzeyleri tespit edildi. İlimli transaminaz yüksekliği olan hastaların alkol kullanım oranları, ortalama VKİ değerleri ve USG bulguları ayrıca belirtildi.

### **İSTATİKSEL ANALİZ**

Tüm veriler SPSS 15.0 paket programına girildi. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında fark olan parametreler sürekli değişkenler için ikili gruplar şeklinde Mann Whitney U testi yapılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken dört gözlü tabloda ki-kare testi uygulandı.  $P < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

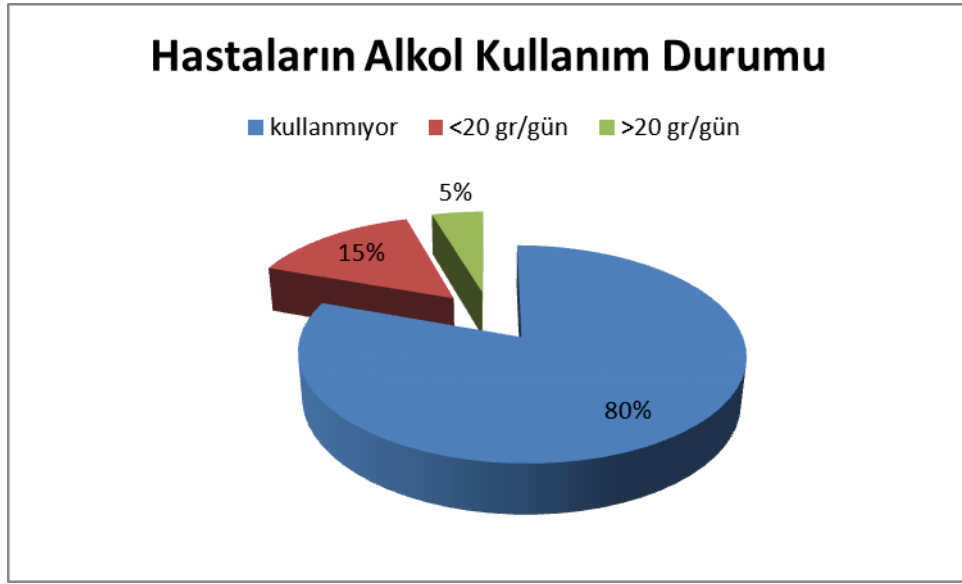
DEÜTF Hastanesi Karaciğer polklineğine başvuran inaktif hepatit B taşıyıcısı tanısı almış 794 hastanın verileri gözden geçirilmiştir. Bu hastalardan 292'si 6 aydan kısa süreli takibi olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmış ve 502 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.

Hastaların yaşları 19 ile 90 arasında (yaş ort: 51,9±12) değişmekte idi. Hastaların 238'ü (%56,4) erkek ve 219'u (%43,6) kadındı. 138 hastanın 5 yıl ve üzeri, 23 hastanın da 10 yıl ve üzeri takip edildiği saptandı. 5 yıl üzeri takip edilen hastaların yaş ortalaması 56,1±10,2 ve 10 yıl üzeri takip edilen hastaların yaş ortalaması da 55,4±11,2 idi. Tüm hastaların klinik ve demografik bilgileri tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3. Hastaların Klinik ve Demografik Verileri**

<b>Yaş (ortalama ± SD)</b>	<b>51,9±12</b>
<b>5 yıl ve üzeri takip edilen hasta sayısı</b>	<b>138</b>
<b>10 yıl ve üzeri takip edilen hasta sayısı</b>	<b>23</b>
<b>Cinsiyet (Erkek, %)</b>	<b>283 (% 56,4)</b>
<b>BMI (ortalama±SD)</b>	<b>25,70 ± 3,97</b>
<b>Alkol kullanımı (n, %)</b>	<b>98 (% 19,5)</b>
<b>Sigara kullanımı (n,%)</b>	<b>126 (% 33,8)</b>
<b>Kan transfüzyon öyküsü varlığı (n, %)</b>	<b>43 (% 8,6)</b>
<b>Ailede HBV öyküsü varlığı (n %)</b>	<b>86 (% 17,1)</b>
<b>Operasyon öyküsü varlığı (n, %)</b>	<b>233 (% 46,4)</b>
<b>Diş müdahalesi varlığı (n, %)</b>	<b>303 (% 61,2)</b>
<b>Sarılık öyküsü varlığı (n, %)</b>	<b>29 (% 5,8)</b>
<b>AntiHCV pozitifliği (n,%)</b>	<b>5 ( % 1)</b>
<b>AntiHAVIgG pozitifliği (n,%)</b>	<b>161 (%32,1)</b>

Hastaların %90'ı alkol kullanmıyorken, %15'i 20 gr/G'den az, %5'i ise 20gr/G'den fazla miktarda alkol tüketmekteydi.



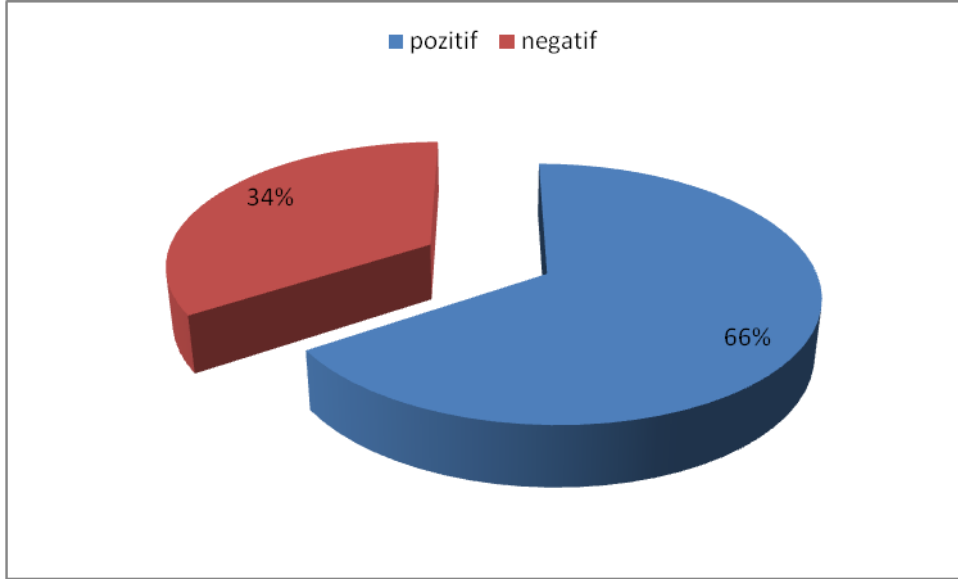
Şekil 8. Hastaların Alkol Kullanımına Göre Dağılımı

Hastalar en az 6 ay, en fazla 168 ay (ort:  $44,5 \pm 36,8$ ) boyunca izlenmişti. HBV taşıyıcılığı süreleri 1 yıl ile 24 yıl (ort:  $6,5 \pm 4,7$ ) arasında değişmekte idi. Hastaların toplamda en az 1 kez ve en fazla 29 kez (ort:  $7,5 \pm 5,5$ ) kontrole geldikleri, ortalama  $6,2 \pm 4,9$  (aralık 1,4-32) ayda bir izlendikleri saptandı. Hastaların izlemlerine ait veriler Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4. Hastaların Takip Parametleri (n:502)*	
<b>İzlem süresi (ay)</b>	<b><math>44,5 \pm 36,8</math></b>
<b>Taşıyıcılık süresi (yıl)</b>	<b><math>6,5 \pm 4,7</math></b>
<b>Takip aralığı (ay)</b>	<b><math>6,2 \pm 4,9</math></b>
<b>Ortalama kontrole gelme sayısı</b>	<b><math>7,5 \pm 5,5</math></b>

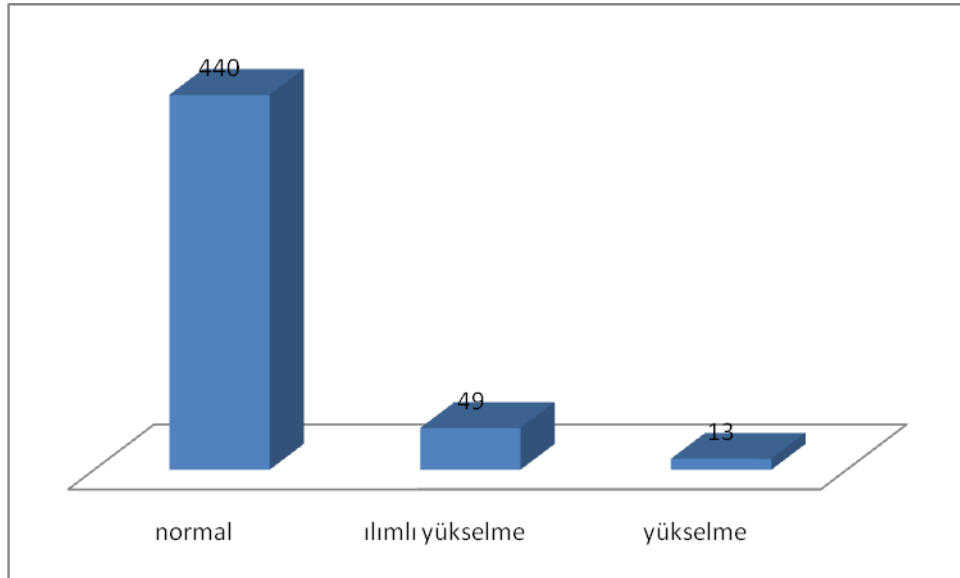
\* Tüm değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan 502 inaktif B taşıyıcısının izlem başlangıcında 463 (%92,2)’ünde HBV-DNA negatif iken 39 hastanın HBV-DNA değerlerine bakılmamıştı. Takipte ise hastaların 172’sinde HBV-DNA’nın ölçülebilir değerlere ulaştığı görüldü. Aktivasyon tespit edilen 13 hasta dışındaki 159 hastanın HBV-DNA düzeyi  $10^4$ ’ün altında idi.



Şekil 9. Hastaların İzlemdaki DNA Durumları

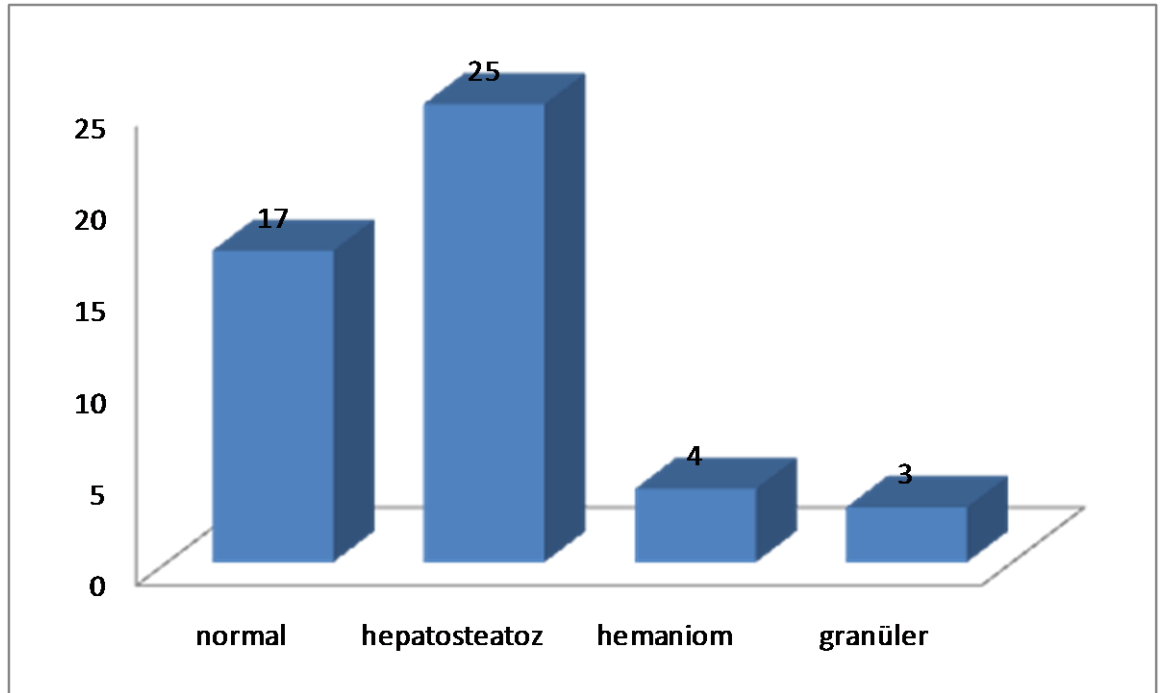
Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde 440 (%87,6) hastanın karaciğer enzimleri izlem boyunca normal seyrederken, 49 (%9,7) hastanın serum transaminaz düzeylerinde ılımlı yükselme ( $2 \times \leq \text{NUS}$ ) ve 13 (%2,5) hastada ise 2 katın üzerinde yükselme olduğu görüldü.



Şekil 10. Hastaların Serum Transaminaz Değerlerinin Seyri

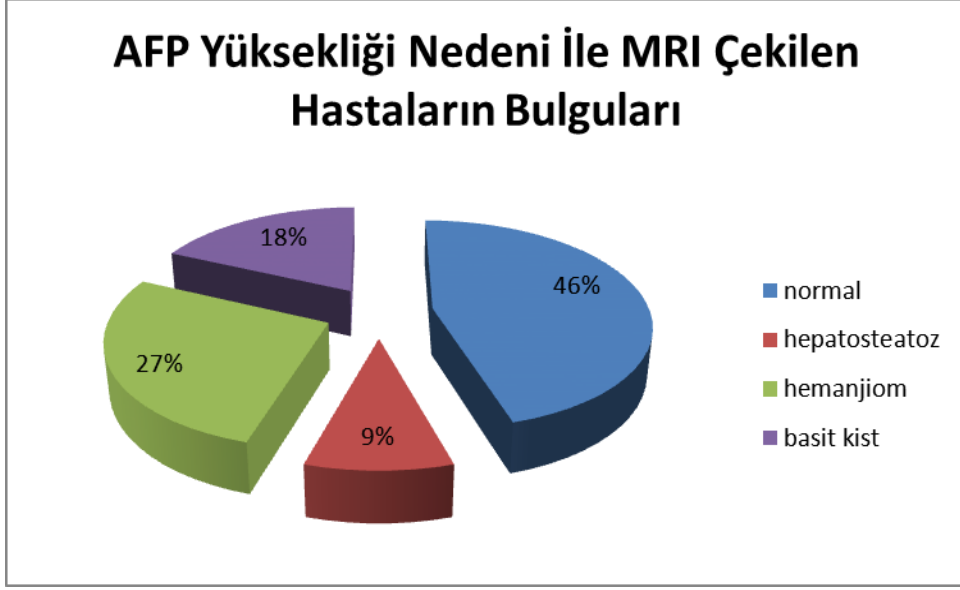
İlmi serum transaminaz yüksekliği ( $2 \leq \text{NUS}$ ) olan 49 hastanın batin USG incelemesinde; 25 hastada (%51) hepatosteatoz, 4 hastada hemanjiyom, 3 hastada karaciğerde granüler patern saptanmış ve 17 hastanın USG incelemesinin normal olduğu görülmüştür (Şekil 13). Hepatosteatoz saptanan hasta grubunun ortalama VKİ 27,4 olarak saptanmıştır.

Yine 49 ilimli serum transaminaz yüksekliği olan hastanın 17 (%34,6)'sinde alkol kullanım öyküsü mevcuttu ve bunların 8'i 20 gr/gün'ün üzerinde alkol kullanmaktaydı.



Şekil 11. İlmi Karaciğer Enzim Yüksekliği olan Hastaların USG Bulguları

Hastaların 135'inde (%26,9) AFP bakılmazken, 339 (%67,5) hastanın AFP değeri normal bulunmuş ve 28 (%5,6) hastanın ise AFP değeri izlem sırasında yükseklik saptandığı görülmüştür. Bu 28 hastanın 17 (%60,7)'inde geçici yükseklik varken 11 (%39,3)'inde sürekli AFP yüksekliği mevcuttur. AFP yüksekliği olan bu hastaların 11 (%39,3)'ine ileri inceleme olarak MR görüntülemesi yapılmış, 5 (%46)'inde normal bulgular, 3 (%27)'ünde hemanjiom, 2 (%18)'sinde basit kist ve 1 (%9)'inde hepatosteatoz saptanmıştır (Şekil 12).



Şekil 12. AFP yüksekliği saptanan hastaların MR bulguları

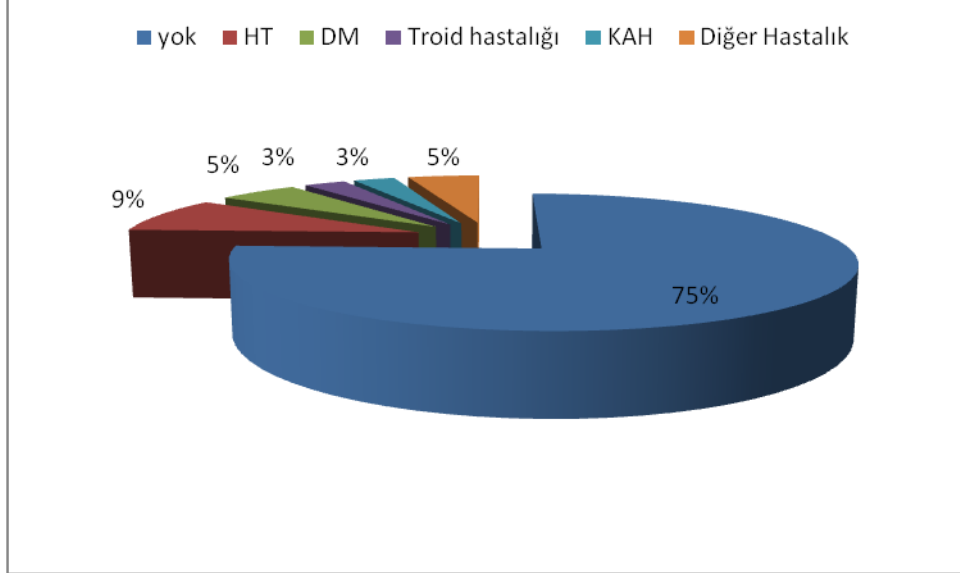
İnaktif B hepatiti taşıyıcılığı nedeni ile takip edilen 502 hastanın 501'ine USG değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastaların 307 (%61,3)'ünde normal bulgular saptanırken, 121 (%24,2)'inde yağlanma, 38 (%7,6)'inde hemanjiom, 20 (%4)'ünde granüler patern, 7 (%1,4)'ünde basit kist saptanmıştır. Hastaların USG bulguları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. İnaktif Hepatit B Taşıyıcılarının Batın USG Bulguları

USG bulguları (n= 501)	n (%)
<b>Normal</b>	<b>307 (61,3)</b>
<b>Yağlanma</b>	<b>121 (24,2)</b>
<b>Hemanjiom</b>	<b>38 (7,6)</b>
<b>Granüler</b>	<b>20 (4)</b>
<b>Basit kist</b>	<b>7 (1,4)</b>
<b>Yağlanma + hemanjiom</b>	<b>3 (0,6)</b>
<b>Kalsifikasyon</b>	<b>3 (0,6)</b>
<b>Kalsifikasyon + granüler</b>	<b>1 (0,2)</b>
<b>Granüler + yağlanma</b>	<b>1 (0,2)</b>



Eşlik eden diğer hastalıklar bakımından bakıldığında 302 (%75,7) hastada ek hastalık yokken, 21 hastada diyabetes mellitüs ve 35 hastada hipertansiyon saptandı (Şekil 13).



Şekil 13. Hastaların Eşlik Eden Diğer Hastalıkları

Hastaların izleminde hiçbir hastada hepatoselüler karsinom gelişimi gözlenmemiştir. 13 (%2,6) hastada aktivasyon gelişirken, 5 (%1) hastada seroklirens geliştiği saptanmıştır.

Tablo 6. Hastaların Klinik Seyri (n: 502)	
HSK Gelişme Oranı (n,%)	0
Reaktivasyon Oranı (n,%)	13 (2,6)
Klirens Oranı (n,%)	5 (1)

İnaktif hepatit B taşıyıcılarında reaktivasyona kadar geçen süre ortalama  $52 \pm 36,6$  ay (aralık 12-120) idi. Reaktivasyon gelişen hastaların ortalama ALT ve HBV-DNA düzeyleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Reaktivasyon Gelişen Hastalara Ait Veriler (n: 13)*	
Reaktivasyona kadar geçen süre (ay)	52,0±36,6
HBV-DNA (kopya/ml)	(18±4,5)x10 <sup>6</sup>
ALT (U/L)	117±39

\* Tüm değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Aktivasyon gelişen hastalar ile diğer hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında; aktivasyon gelişen grupta yaş ortalaması 45,6±11,1 iken aktivasyon olmayan grupta 52,1± 2,0 olarak bulunmuş ve arada anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,051). Aktivasyon gelişen grubun %53,8'i erkek iken diğer grupta hastaların %56,4'ünü erkekler oluşturmaktaydı ve gruplar cinsiyet açısından benzerdi (p=0,852). Reaktivasyon olanlarda ortalama VKİ 24,9±3,2 iken diğer grupta 25,7±4,0 olarak bulundu (p=0,650). Yine 2 grup arasında alkol ve sigara kullanımı açısından da fark saptanmadı.

Kan transfüzyonu öyküsü, aktivasyon gelişen hastaların %30,8'inde mevcuttu ve bu oran diğer gruba göre (% 8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p≤0,05). Yine aktivasyon olan grupta geçirilmiş operasyon öyküsü (%76,9) diğer grupla karşılaştırıldığında (%45,6) anlamlı yüksekti (p≤0,05). Diş müdahalesi öyküsü ise aktive olmayan grupta %62 iken aktivasyon gelişen grupta %30,8 olarak bulundu (p≤0,05). Reaktivasyon gelişen ve gelişmeyen hastalara ait klinik ve demografik verier Tablo 8'de verilmiştir.

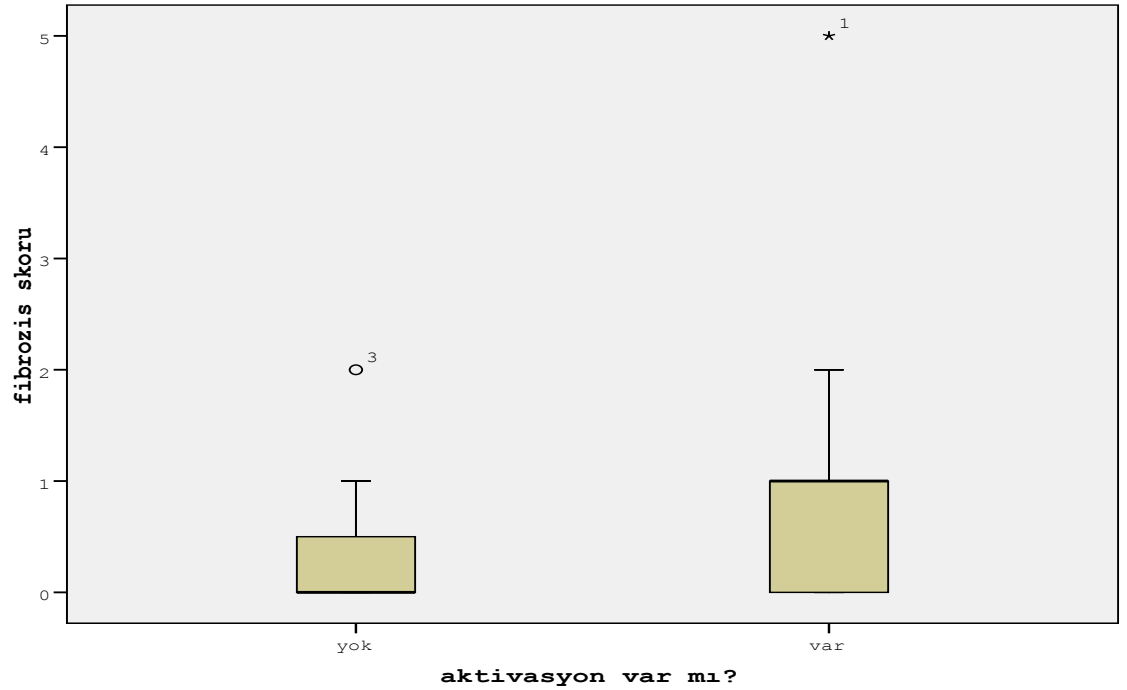
Tablo 8. Aktive Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Demografik Verileri

	Reaktivasyon var (n:13)	Reaktivasyon yok (n: 489)	P Değeri
Yaş (ortalama ± SD)	45,6 ± 11,1	52,1 ± 12,0	0,051
Cinsiyet (Erkek, %)	7; 53,8	276; 56,4	0,852
VKİ (ortalama ± SD)	24,9 ± 3,2	25,7 ± 4,0	0,650
Alkol kullanımı (n; %)	1; 7,7	97; 19,8	0,276
Sigara kullanımı (n;%)	2; 16,7	124; 34,3	0,203
Kan transfüzyonu öyküsü (n; %)	4; 30,8	39; 8,0	<b>0,004</b>
Ailede HBV öyküsü (n; %)	2; 15,4	84; 17,2	1,000
Operasyon öyküsü (n; %)	10; 76,9	223; 45,6	<b>0,044</b>
Diş müdahalesi (n; %)	4; 30,8	299; 62	<b>0,022</b>
Sarılık öyküsü (n; %)	0	29; 5,9	1,000
Anti-HCV pozitifliği (n; %)	0	5;1	0,861

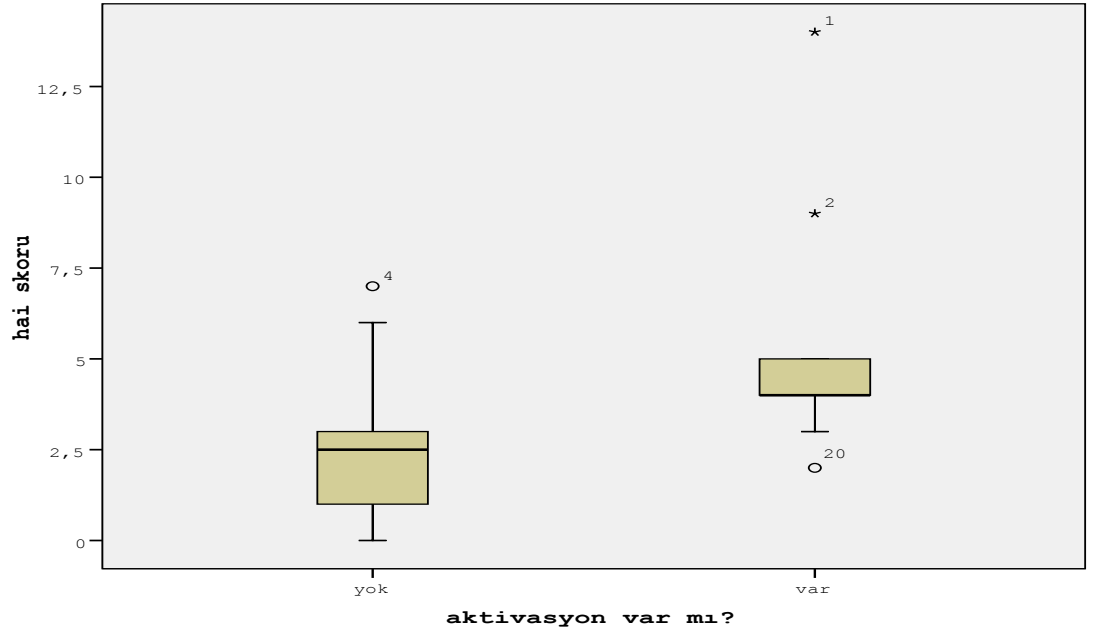
Reaktivasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların izlem süresi yönünden benzer olduğu görülmüştür. Aktive olan grup ortalama  $8,4 \pm 5,5$  yıl takip edilirken diğer grup  $6,4 \pm 4,6$  yıl takip edilmişti ( $p=0,185$ ). Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların HAI ve fibrozis skorları açısından değerlendirmeleri ve 2 gruba ait izlem verileri Tablo 9'da verilmiştir. Reaktivasyon grubunda HAI ve fibrozis skorları diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Şekil 17 ve 18).

Tablo 9. Reaktivasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların izlem verileri

	Reaktivasyon var (n: 13)	Reaktivasyon yok (n: 489)	P Değeri
Taşıyıcılık Süresi (yıl) (ortalama $\pm$ SD)	8,4 $\pm$ 5,5	6,4 $\pm$ 4,6	0,185
KC biopsisi yapılan hasta (n; %)	10; 76,9	18; 3,6	<0,001
Fibrosiz skoru (median/min- maks)	1 / 0-5	0 / 0-2	<b>0,041</b>
HAI skoru (median/min-maks)	4 / 2-14	2 / 0-7	<b>0,015</b>
AFP yükseklik oranları (n;%)	0	28; 5,7	0,372
ANA pozitiflik oranları (n;%)	0	10; 2	0,037



Şekil 14. Grupların Fibrozis Skorlarının Şematik Gösterimi



Şekil 15. Grupların HAI Skoru Şematik Gösterimi

## 5. TARTIŞMA

HBV infeksiyonu ile tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin karşılaştığı tahmin edilmektedir. Dünyada 350 milyon Kronik HBV hastası bulunmaktadır ve bu hastaların da 300 milyon gibi büyük bir kısmını inaktif hepatit B taşıyıcıları oluşturmaktadır. Bu nedenle HBV infeksiyonu günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. HBV infeksiyonu dinamik bir süreçtir. Özellikle HbeAg pozitif hasta grubunda yıllık % 8-10 serokonversiyon gelişmektedir (12). Serokonversiyon geliştikten sonra hastaların bir bölümünde viral replikasyon baskılanır ve ALT normal düzeylerde seyrederken diğer grupta antiHbe oluşmasına rağmen HBVDNA replikasyonu devam eder ve ALT düzeylerinde dalgalanmalar veya sürekli yükseklik görülebilir. Bu nedenle hastaların en az 6 aylık takip süreleri bu ayrımı yapabilmek açısından çok önemlidir. Çalışmamızda da 6 aydan az takip süresi olan hastalar bu nedenle çalışma dışı bırakılmıştır.

İnaktif hepatit B taşıyıcıları; HbeAg negatif ve AntiHbe' nin pozitif olduğu karaciğer fonksiyon testlerinin (özellikle ALT) normal olduğu, karaciğerin histopatolojik değerlendirmesinde fibrozisin olmadığı yada minimal nekroinflamatuvar değişiklikler ile karakterize olan durumdur (25,68). Genellikle bu grup hastanın klinik seyri iyidir. Morbitide ve mortalite ile direk ilişkili olan siroz gelişimi, karaciğer yetmezliği ve HSK görülmesi açısından inaktif hepatit B taşıyıcılarının prognozu çok iyidir (18,68).

Kronik HBV hastalarında HBV'nin konak genomuna girişinden sonra HBX genomu ve pre-S2/S genom bölgesi proteinlerinin onkogenleri aktivasyonu HBV ilişkili HSK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (75). HBX ve pre-S2/S viral proteinleri tümör hücrelerinin büyük kısmında yer almaktadır. HBX sitoplazmik bir proteindir. Sinyal mekanizmalarında viral genlerin transaktivasyonunda ve DNA tamir mekanizmalarında etki yaparak karsinogenezde rol oynar (76). Özellikle inaktif hepatit B taşıyıcılarında X proteini ve bunun onkogenetik aktivasyonu ile HSK gelişmesi ilişkilendirilmiştir. HSK dünyada en sık rastlanan kanserler içinde 5. sırada ve ölüm nedenleri açısından 3.sırada yer almaktadır (75). Bu nedenle HSK taraması çok önemlidir.

İnaktif hepatit B taşıyıcılarının takibi 6-12 ay aralıklarla yapılmalıdır. Bu bağlamda dikkat edilmesi gereken bir durumda hastalarda karaciğer sirozu görülmeden HSK gelişiminin olabileceğidir (18,19). Çalışmamızda takip ettiğimiz

502 inaktif hepatit B taşıyıcısında ortalama 45 ay boyunca izleminde siroz gelişimi ve HSK gelişimi gözlenmedi. 92 ve 316 hasta ile yapılan iki çalışmada sırası ile 10 yıllık ve 16 yıllık izlem süresinde inaktif hepatit B taşıyıcısı olan hastalarda HSK gelişiminin gözlenmediği gösterilmiştir ve sonuçlar çalışmamızı destekler niteliktedir (48, 92). Avrupa hepatit B klavuzlarında da inaktif hepatit B taşıyıcılarında HSK gelişim açısından takipte dikkatli olunması gerektiği , ancak bu oranın oldukça düşük olduğu belirtilmiştir(4).

2010 yılında yapılan Tayvan' da yapılan bir çalışmada 1932 inaktif hepatit B taşıyıcısı ile 18137 kontrol grubu HSK gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Ortalama 13 yıl izlem süresince geriye yönelik taramada inaktif hepatit B taşıyıcılarında HSK oranı ve karaciğer kaynaklı ölüm oranları %0,06 ile %0,04 bulunmuştur. Bu oran kontrol grubunda %0,02 ve %0,02 olarak saptanmıştır. Hazard ratio(HR) HSK açısından inaktif hepatit B grubunda kontrole göre 4,6 ve karaciğer kaynaklı ölüm oranı da 2,1 bulunmuştur. Sonuç olarak inaktif hepatit B hastalarında kontrol grubuna göre HSK gelişim ve karaciğer kaynaklı ölüm açısından potansiyel bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (93).

Ancak HBV infeksiyonunun coğrafik dağılım farklılığı göstermesi ve bunun yanında HSK gelişiminde etkili olabilecek diğer faktörler düşünüldüğünde inaktif hepatit B taşıyıcılarının izleminin önemi ortaya çıkmaktadır. Çünkü çalışmamızda taradığımız populasyon genel olarak Ege Bölgesi' ne ait verileri içermektedir. Ege Bölgesi Türkiye' de hepatit B taşıyıcılığı açısından endemisitenin düşük olduğu bölgelerdendir (100,101). Ayrıca bulaş açısında vertikal geçişe göre erişkin çağda horizontal bulaş daha ön plandadır. Bu nedenle çalışmamızda HSK gelişiminin görülmemesinde bu etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalar göstermiştir ki HbsAg taşıyıcılığı özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi' nde % 10 oranına kadar yükselmektedir (7-10). Bu nedenle dünyada ve ülkemizde farklı coğrafik bölgelerden yapılacak çalışmaların sonucunda HSK gelişimi açısından farklı sonuçların çıkması beklenmelidir.

Çevresel etkenler (bulaş yolu), HBV' nin genotipi ( özellikle C genotip), takip süreleri gibi etkenlerde önemlidir. Çalışmamızdaki 45 aylık takip süresi

literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında özellikle HSK gelişimini gözlemlemek açısından kısa olduğu söylenebilir ve çalışmanın bir handikapı olarak gösterilebilir. Ancak hastaların 138' inin 5 yıl üzeri ve 23 hastanın da 10 yıl üzeri takip edildiğini ve bu hastalarda da HSK gelişmediğini belirtmek gerekir.

İnaktif hepatit B taşıyıcılarının takibinde kullanılan diğer bir parametre AFP' dir. Amerika ve Avrupa klavuzları AFP değerlerindeki yükselmenin HSK açısından BT ve MR ile ileri tetkik edilmesini önermektedir (4,94). Çalışmamızda inaktif hepatit B taşıyıcıları içinde 28 (%0,06) hastanın AFP yüksekliği olduğu saptandı. Bunlardan 11 tanesine persistan AFP yüksekliği saptanması nedeni ile ileri inceleme olarak MR tetkiki yapıldı ve hastaların hiçbirinde HSK gelişimi gözlenmedi. Yapılan bir çalışmada 602 kronik viral hepatit B hastası ortalama 35 ay izlenmiş, hastaların 31' inde HSK gelişmesine rağmen sadece 4 hastada AFP değeri 400ng/ml üzerinde saptanmıştır. Bu da AFP taramasının tek başına HSK taramasında yeterli olmadığını göstermesi açısından anlamlıdır(95). AFP yüksekliği hastaların takibinde kesin HSK tanısı koydurmayacağı gibi negatif değerlerde tek başına HSK' yı dışlamaz. Çalışmamızdaki 11 persistan AFP yüksekliği olan hastada MR incelemesinde HSK saptanmaması da bunun destekleyici bir bulgusudur.

Hastalarda dikkat edilmesi gereken en önemli unsurlardan biri de aktivasyondur. Karaciğerde ALT' nin normalin 2 katı üzerine çıktığı, HBV DNA' nın pozitifleştiği ( $10^4$ - $10^8$  kopya/ml), ve histopatolojik inceleme ile nekroinflamasyonun tespit edildiği hastalar reaktivasyon olarak kabul edilmeli ve bu hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır. Taramalarımızda 13( %2, 6) hastada reaktivasyon geliştiği görülmüştür. İnaktif hepatit B taşıyıcılarında yapılan çalışmalarda reaktivasyon oranları %0 ile %20 arasında değişmekte ve belirgin farklılık göstermedir (48,92,98).

Hastaların aktivasyonunda izlem için geçen sürenin uzunluğu, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, ek olarak diğer viral hepatitlerin eşlik etmesi, yaş gibi faktörler önemlidir. Çalışmamızda aktivasyon gelişen hastalar ile diğer grubun karşılaştırılmasında taşıyıcılık süresi, takip süresi, cinsiyet, alkol kullanımı ve

sigara içimi gibi faktörler açısından arada fark bulunmamıştır. Ancak kan transfüzyonu ve cerrahi müdahalenin aktive olan grupta daha sık saptanması ilgi çekicidir. Bu sonuç özellikle İşlemler sırasında aktarılan viral yük miktarının özellikle reaktivasyonda etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak inaktif hepatit B taşıyıcılarının izleminde hastaların ALT düzeylerinde aralıklı dalgalanma olmakla beraber büyük kısmında normal saptanır. Taramalarımızda hastanın 440 (%87,6)' ında ALT değerlerinde yükseklik saptanmamıştır ve bu oran literatür ile benzerdir. Ancak hastaların 49 (%9,7)' unda ılımlı ( $2 \times \leq \text{NUS}$ ) ALT yüksekliği ve 13 hastada belirgin yükseklik görülmüştür. ALT yüksekliği olan hastaların hepside reaktivasyon olan gruptadır. İlimli ALT yüksekliği olan hastalar kendi arasında irdelendiğinde hastaların yaklaşık yarısında (%51) USG' de hepatosteatoz saptanmıştır. 4 hastada hemanjiom ve 3 hastada granüler patern gözlenirken ve 17 hastanın USG bulguları normal bulunmuştur. Ayrıca bu hasta grubunda 49 hastanın 17'si alkol kullanımı mevcuttu İzmir' den yapılan bir çalışmada 61 inaktif hepatit B taşıyıcısı izleme alınmış ve hastalara yapılan USG değerlendirmesinde tüm hastalarda normal bulgular saptanmış (99).

Buradan yola çıkarak ; İnaktif hepatit B taşıyıcılarında aseptomatik ılımlı karaciğer fonksiyon yüksekliklerinde öncelikle etken olabilecek diğer nedenlerin düşünülmesi gerektiğini belirtebiliriz. Bu durumlarda aktivasyon düşünülerek ileri kan tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerine başvurulması gereksizdir. Hastalar takip edilmeli, ALT yüksekliğinin sebat etmesi yada hastanın semptomatik olması halinde ileri tetkiklere başvurulması gerekmektedir.

Seroklirens inaktif hepatit B taşıyıcılarının klinik izleminde görülebilmektedir. Seroklirens yaptığımız çalışmada 5 (%1) hastada görülmüştür ve görülme oranı 15/10.000 hasta yılı olarak saptanmıştır. Çalışmalarda Batı ve Orta Avrupa ülkelerinde seroklirens %0,5-2 arasında saptanırken Asya ülkelerinde %0,8-1 oranında görülmektedir (94,95). Ancak HbsAg seroklirensi gelişen siroz hastaları yine de yakından izlenmelidir. Çünkü bu hastalarda seroklirens gelişimi sirozun komplikasyonlarının gelişimini ve HSK gelişimini önlemez (96,97).



Sonuç olarak yaptığımız çalışmada inaktif hepatit B taşıyıcılarının doğal seyri çok iyidir. Hastalarda HSK gelişme oranı çok düşüktür. Ancak hastalarda olası reaktivasyon gelişimi ve uzun dönemde HSK görülme riskinin artması nedeni ile düzenli olarak takip edilmeleri gerekmektedir.

## 6.SONUÇLAR

- Çalışmaya alınan 794 hastanın 202' sinde yeterli izlem süresi olmaması nedeni ile 502 inaktif hepatit B taşıyıcısı ile devam edildi.
- Hastalar ortalama  $44,5 \pm 36,8$  ay izlendi .
- 138 hasta 5 yıl ve üzeri, 23 hasta 10 yıl ve üzeri takip sürelerine sahipti.
- Hastaların büyük kısmında USG' de herhangi bir bulgu saptanmazken (307;%61,3), diğer hastalarda azalan sıklıkta hepatosteatoz (121;%24,2), hemanjiom (38;%7,6) ve granüler patern (20;%4) saptadı.
- Hastalarda HSK gelişimi gözlenmedi.
- Hastaların 13 (%2,6)' ünde aktivasyon saptandı.
- Hastaların büyük kısmının ALT değerleri normal izlendi (%87,6).
- İlimli karaciğer enzim yüksekliği saptanan 49 (%9,7) hastanın değerlendirmesinde yaklaşık yarısında hepatosteatoz saptandı (%51) ve 17 (%34,6)' sinde alkol kullanımı tespit edildi.
- Hastaların 28' inde AFP yüksekliği saptanmasına rağmen hiçbir hastada HSK saptanmadı.
- Persistan AFP yüksekliği saptanan hastalardan 11' ine yapılan MR incelemesinde, yaklaşık yarısında normal bulgular saptanırken azalan sıklıkta hemanjiom, basit kist ve hepatosteatoz tespit edildi.
- 5 (%1) hastada seroklirens saptadı.

## 7.KAYNAKLAR

1. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler), Viral Hepatit 2007 ( 1.Baskı) Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 2005:10-50.
2. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analiz. Kılıçturgay K, Badur S (Editörler), Viral Hepatit 2001 ( 1. Baskı), Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 2001:10-55.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B: Journal of Hepatology 2009; 50: 227–242 .
4. EASL. International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement. J Hepatol 2003; 39: 3–25.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. Semin Liver Dis 2004; 350:1118–1129.
6. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. Clin Gastroenterol 2004; 38: 158–68.
7. Ozsoy MF, Oncul O, Cavuslu S, et al. Seroprevalences of hepatitis B and C among health care workers in Turkey. J Viral Hepat 2003; 10: 150-156.
8. Demirtürk N, Demirdal T, Toprak D, et al. Hepatitis B and C virus in West-Central Turkey: seroprevalence in healthy individuals admitted to a university hospital for routine health checks. Turk J Gastroenterol 2006; 17: 267-272.
9. Erden S, Büyüköztürk S, Calangu S, et al. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. Med Princ Pract 2003; 12: 184-188.
10. Ozdemir D, Kurt H. Hepatit B virüsü enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık I, Tekeli E (Editörler) Viral hepatit 2007.(1. Baskı). İstanbul 2007; 108- 117.

11. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45:1056–1075
12. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507–539
13. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543–546.
14. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617–624.
15. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49: 652– 657.
16. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, *et al.* Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-1527.
17. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191-194.
18. Bellentani S, Dal Molin G, Miglioli L, *et al.* Natural history of HBV infection: a 9 years follow-up of the Dionysos cohort. *J Hepatol* 2002; 36: 228.
19. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Longterm outcome of hepatitis B e antigen positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26: 1338-1342.
20. Ganem D. Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991;168: 61-83.
21. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of Hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-366
22. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 2004 (Revised October 2000) WHO website; 2000
23. Hepatit B Güncelleme: Hepatit B güncelleme toplantısı, 12-13 Ocak 2007 Hilton –İstanbul, Toplantı Kitapçığı, 2007: 28.

24. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. MMWR Surveill Summ 2008; 57:1.
25. Tasyaran M. HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları, İstanbul, 2003: 121-128.
26. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. JAMA 1985; 253: 1740-1745.
27. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. Obstet Gynecol 2002; 99: 1049-1052.
28. Özacar T. Hepatit B Virusü. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M (Editörler), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008: 1882-1905
29. Ganem D: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Fields Virology (3rd ed). Lippincott, Raven Press, 1996; 2703-2737
30. Thiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. Nature 1985; 317: 489-495.
31. Robinson WS. Hepadnaviridae and their replication. Fundamental Virology (2nd ed) New York, Raven Pres Ltd, 1991; 989-1021.
32. Yenen OŞ: Viral hepatitler. İnfeksiyon Hastalıkları, Nobel Kitapevleri, İstanbul 1996: 641-700.
33. Serter D: Hepatit virusleri ve viral hepatitler. Virus, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 1997; 175-206
34. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Eng J Med 1997; 337: 1733-1745.
35. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342: 1335-1340.
36. Kann M, Lu X, Gerlich WH. Recent studies on replication of hepatitis B virus. J Hepatology 1995; 22: 9-13.
37. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. Fields Virology. Lippincott Raven Pres. 2001; 2923-2970.

38. Badur S. Hepatit B virusu(HBV):moleküler viroloji ve serolojik tanı. Viral hepatit '94, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1994: 65-90
39. Carneiro de Moura M, Marinho R. Natural history and clinical manifestations of chronic hepatitis B virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 7: 11-18.
40. Thomas HC, Carman WF. Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. *Viral hepatitis. Gastroenterology Clin. N.America* 1994; 23: 499-514.
41. Kılıçturgay K. Hepatit B virusunda mutasyon ve getirdiği sorunlar. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 1: 1-7.
42. Chermello L, Pontisso P, Schiavon E. Hepatitis B core antigen in serum during acute hepatitis B. *J Med Virology* 1998; 24: 361-365.
43. Feiltson MA, Duan L-X, Guon J, Blumberg BS. X region deletion mutants associated with surface antigen-positive hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1995; 108: 1810-1819.
44. Carman WF, Zanetti AR, Karayannis P. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virüs. *Lancet* 1990; 336: 325-329.
45. Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis gene variants. *J Virology Methods.* 1999; 83: 181-187.
46. Seta T, Yokasuka O, Saisho H. Emergent YMDD motif mutants of hepatitis B virus during lamivudine treatment of immunocompetent type B hepatitis patients. *J Med Virology* 2000; 60: 8-16.
47. Uchida T, Saitoh T, Shinzawa H. Mutations of the X region of hepatitis B virus and their clinical implications. *Pathol Int.* 1997; 47: 183-193.
48. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118:191-194.
49. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60.

50. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 1996; 4: 25-36.
51. Fiel MI. Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2010; 14(4): 555-575.
52. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, Brown D, Amlot PL, Williams R, Vergani D, Dusheiko GM, Bertolotti A. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32: 1117-1124.
53. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988; 8: 1130-1133.
54. Lau JY, Bain VG, Davies SE, et al. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 956-962.
55. Bertolotti A, Naoumov NV. Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 115-124.
56. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol*, 1995; 22: 696-699.
57. Tulanay Ö. Kronik Viral Hepatit Patolojisi. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları, İstanbul* 2003; 330-345.
58. Robinson WS. *Hepatitis B virus and Hepatitis D virus, Principles and Practice of Infection Diseases (4.th Edition)* Chuchill-Livingstone 1995: 1406-1435
59. Koff RS: *Viral Hepatitis, Diseases of the Liver, 7th Edition.* Philadelphia, J.B.Lippincott Company,1993: 492-577.
60. Sherlock S,Dooley J:*Cronic Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System (10.th Edition), London, 1997: 265-302*
61. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infection Diseases* 1995; 20: 992-1000
62. Krawitt EL: *Chronic Hepatitis, Principles and Practice of Infection Diseases, (4.th Edition)* 1995:1153-1159

63. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543.- 546.
64. Simms J, Duff P: Viral hepatitis in pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1993;17: 384-393.
65. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
66. Fattovich G , Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J.Hepatol* 2008; 48: 335-352.
67. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis b infection. *Hepatology.* 2009; 49: 45-55.
68. Buster E, H.L.A. Janssen. Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection. *Netherlands The Journal of Medicine* 2006; 64:175-185.
69. Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241.
70. Fattovich G, Olivari N, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut.* 2008; 57: 84-90.
71. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92: 1844-1850.
72. Blumberg BS, Larouze B, Millman I, London WT, Werner B, Hesser JE, Saimot G, Payet M. The relation of infection with the hepatitis B virus to primary hepatic carcinoma. *Am J Pathol* 1975; 81: 669–82.
73. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *New Eng J Med* 1999; 340: 745-750.
74. Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterology* 2007; 13; 74-81



75. Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological Characteristics and disease burden. *J Viral Hepat* 2009;16: 453–463
76. Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2006; 26:153–161
77. Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 346–53.
78. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, Chen PJ, Hsiao TJ, Lee PH, Chen CJ. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1159– 64.
79. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and Hepatocellular carcinoma *Gastroenterology* 2004; 127; 87-96.
80. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168–174.
81. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005;54:533–539.
82. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369–380.
83. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129–1133.
84. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347(3):168–174.
85. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65–73.

86. Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, Cheng JT, Corey WG. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in Hepatitis B antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int* 2007; 27(10):1356–1363.
87. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, Kao JH, Sun HE, Hsu L, Han SH, Durazo FA, Saab S, Blatt LM. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2009; 54(6):1337–1346.
88. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin JH, Han S, Saab S, Busuttil RW, Tong MJ. Des-gamma-carboxyprothrombin, alphafetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(10): 1541–1548.
89. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Kim HY, Lee WM, Bonkovsky HL. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 493–502.
90. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, Caralt T, Ayuso JR, Solé M, Sanchez M, Brú C, Bruix J. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38(4):1034–1042.
91. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5): 1208–1236.
92. Villeneuve JP, Desrochers M, Richer G. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106(4):1000-1005.
93. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, Su J, Sun CA, Liaw YF, Chen CJ. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138: 1747–1754.

94. Lok AS, McMahon BJ. AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE; Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2010;51(3):1087-1088.
95. Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16: 553–559.
96. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, Siu CW, Sander TJ, Bourne EJ, Hall JG, Condreay LD, Lai CL. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects *Hepatology*. 2004;39:1694-1701
97. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, Ting LT, Chang FY, Lee SD. Seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998; 28: 231-236.
98. Gigi E, Lalla T, Orphanou E, Sinakos E, Vrettou E, Raptopoulou-Gigi M. Long term follow up of a large cohort of inactive HbsAg carriers in Greece *J Gastrointestin Liver Dis*. 2007;16(1):19-22.
99. Olut A, Özünlü H, Bozdağ H, Özkalay N . *Mikrobiyol Bul*. 2007; 41: 429-433.
100. Kose S, Mandiracioglu A, Oral AM, Emek M, Gozaydin A, Kuzucu L, Turken M Seroprevalence of hepatitis B and C viruses: Awareness and safe practices of hairdressers in Izmir - A survey. *Int J Occup Med Environ Health*. 2011; 24(3): 275-82.
101. Afsar I, Gungor S, Sener AG, Yurtsever SG The prevalence of HBV, HCV and HIV infections among blood donors in Izmir, Turkey. *Indian J Med Microbiol*. 2008; 26(3): 288-289.