

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HBV DNA VE HBSAG
QUANTİFİKASYON DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Muhammet Emin KUTU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK
2015**

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HBV DNA VE HBSAG
QUANTİFİKASYON DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Muhammet Emin KUTU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK
2015**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kronik Hepatit B Hastalarında HBV DNA ve HBSAG Quantifikasyon
Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Muhammet Emin KUTU

Tez Savunma Tarihi : 13/08/2015

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

Prof.Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Ömer ŞENTÜRK

Doç.Dr. Erkan ARPACI

UYGUNDUR



ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı' nın tüm öğretim üyelerine,

Çalışma sürecinde ve tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ' a,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü desteği veren ve her zaman yanımda olan sevgili eşim'e, oğlum Ahmet Emir'e ve beni bugünlere getiren saygıdeğer anne ve babama teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Muhammet Emin KUTU
Zonguldak, 2015

ÖZET

Kutu E. M., Kronik Hepatit B Hastalarında HBV DNA ve HBsAg Quantifikasyon Düzeyleri Arasındaki İlişki, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2015.

Amaç: Son yıllarda KHB hastalarında peginterferon tedavisi seyrinde serum HBsAg düzeylerinin monitorizasyonu popülerlik kazanmaktadır. Fakat oral antiviral ajanların serum HBsAg düzeylerine etkisi tam bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, oral antiviraller ile tedavide serum HBsAg düzeylerini izleyerek tedavi seyrindeki kullanılabilirliğini araştırmaktır. Ayrıca çalışmamızda HBV DNA düzeyleri ölçülerek, iki marker tedavi monitorizasyonu başarısı açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda çalışmamıza tüm hastaların karaciğer histopatolojik verileri de dahil edildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Gastroenteroloji ve Hepatoloji bölümünde 2013-2015 yılları arasında yürütüldü. Çalışmamıza daha önceden KHB enfeksiyonu için tedavi almamış, 31 erkek, 19'u kadın toplam 50 hasta dahil edildi. 11 hastanın HBeAg'si pozitifken, 39 hastanın HBeAg'si negatifti. Çalışmamızdaki 10 hasta tenofovir, 10 hasta entekavir, 12 hasta lamuvidin, 18 hasta da telbuvidin almaktaydı. Hastaların 0, 3 ve 6. ay HBV DNA ve serum HBsAg düzeyleri kaydedildi. Serum HBsAg ELISA yöntemiyle (Roche cobas 6000 sistemi, e601 modülü), HBV DNA düzeyleri kantitatif PCR yöntemiyle (Taqman, Roche Diagnostic Systems) ölçüldü.

Bulgular: Dört antiviral tedavi grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Her hasta İshak fibrosis skoruna göre sınıflandırılmış olup, 1 hasta evre 1, 21 hasta evre 2, 24 hasta evre 3, 4 hasta da evre 4 idi. Hastaların fibrosis evreleri ile serum HBsAg ve HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalar HBeAg pozitif ve negatif olarak gruplandırıldığında, HBV DNA ve serum HBsAg düzeyi HbeAg pozitif grupta beklenildiği üzere daha yüksek saptandı. Hastaların HBV DNA ve serum HBsAg başlangıç düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken (P:0,004), antiviral tedavinin 3. ve 6. ay düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Antiviral tedavi gruplarında 3. ay sonunda serum HBsAg düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmazken (p:0,061), 6. ay sonunda TDF

grubunda %80, ETV grubunda %79, LTD grubunda % 46 ve LAM grubunda % 38 düşüş saptandı.

Sonuç: Kronik viral hepatit B olgularında serum HBsAg düzeyleri ile hastalığın evresinin ilişki göstermediği saptandı. HBeAg pozitif olgularda bazal serum HBsAg düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bazal serum HBV DNA ve HBsAg düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. Entekavir ve tenofovir alan grupta serum HBsAg düşüşleri , lamivudin ve telbuvidin alan gruba göre daha hızlı saptandı. KHB hastalarında oral antiviral tedavi seyrinde serum HBsAg monitörizasyonu faydalı görünmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, serum HBsAg, HBV DNA ve karaciğer fibrozisi

ABSTRACT

Kutu E. M., Relationship Between HBV DNA and HBsAg Quantification Levels In With Chronic Hepatitis B Patients, Bulent Ecevit University Medical School, Department of Internal Medicine, Zonguldak, 2015.

Aim: Serum HBsAg monitorization during peginterferon treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection has gained popularity in the recent years. However, there is very scarce data about the effect of various oral antiviral agents on serum HBs Ag levels. The purpose of our study was to investigate if there is any use of monitoring serum HBs Ag levels during oral antiviral drug therapy. We also measured HBV DNA levels throughout the study and compared two markers with regard to the success of monitorization. We also included liver histopatology data in every patient as well.

Methods: Our study has been done in the department of gastroenterology and hepatology in Bülent Ecevit University Hospital. A total of 50 treatment naive CHB patients (19 female, 31 male) were enrolled to our study. HBeAg was positive in 11 patients, while it was negative in 39 patients. Ten patients received tenofovir (TDF), 10 entekavir (ENT), 12 lamuvidin (LAM) and 18 telbuvidin (LTD). Serum HBV DNA and HBsAg were recorded at 0, 3rd and 6th months of antiviral treatment. Serum HBsAg level was measured by using ELISA (Cobas 6000 Systems,e601 modul) and HBV DNA by PCR method (Taqman, Roche Diagnostic Systems).

Results: There was no significant difference with respect to age and sex distribution in these 4 treatment groups. Fibrosis scoring was made in each patient according to Ishak's scoring system and there was 1 patient with stage 1, 21 with stage 2, 24 patients with stage 3 and 4 with stage 4. We could not find any correlation with fibrosis stage and HBs Ag or HBV DNA levels. Serum HBV DNA and HBsAg levels were found to be significantly higher in HBeAg positive group than HBe Ag negative group. Although there was a positive correlation between basal serum HBV DNA and HBsAg levels (P:0,004), this disappeared during 3rd and 6th month of therapy in all treatment groups. A significant reduction was not observed at 3rd month in serum HBsAg levels in all patients, (p : 0.061), while at the end of the 6 th month, serum HBs Ag decline was %80 in TDF group, %79 in ETV group, %46 in LTD group and %38 in LAM group.

Conclusion: We found that the degree of liver fibrosis in chronic HBV infection did not correlate with serum HBsAg levels. Basal serum HBsAg levels were detected significantly higher in HBeAg positive patients. There was a positive correlation between basal serum HBV DNA and HBsAg levels. Serum HBsAg titer was shown to decrease faster with TDF and ENT than LAM and LTD. There does not seem to carry any benefit to monitor HBs Ag during oral antiviral therapy in HBV infection.

Keywords: Chronic hepatitis B, serum HBsAg, HBV DNA and liver fibrosis.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİL DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Viroloji	3
2.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları	5
2.3. HBV enfeksiyonunda klinik ve doğal seyir	7
2.3.1. Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları	8
2.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları	9
2.4. HBV enfeksiyonunda tanı	13
2.4.1. Serolojik Tanı	13
2.4.2. Patolojik Tanı.....	14
2.5. Laboratuvar	14
2.6. Kronik HBV Enfeksiyonunun Komplikasyonları ve Hasta Prognozu	15
2.7. HBV Enfeksiyonunda Tedavi	17
2.7.1. Akut HBV Enfeksiyonunda Tedavi.....	17
2.7.2. KHB Enfeksiyonunda Tedavi.....	17
2.7.2.1. KHB enfeksiyonunda kimlere tedavi verilmelidir?	18
2.7.2.2. KHB Enfeksiyonunda Interferon Tedavisi	19
2.7.2.3. KHB Tedavisinde Kullanılan Oral Antiviral Ajanlar	20
2.7.2.4. KHB' de Tedavi Önerileri.....	25
2.7.2.5. KHB enfeksiyonunda tedavi takibi	26
2.7.2.6. Antiviral direnç	26
2.7.2.7. KHB enfeksiyonunda tedaviyi sonlandırma zamanı.....	28
2.8. HBsAg Kantitasyonu.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Grubu ve Yöntem	32
3.2. İstatistiksel Analiz	33

4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	40
6.SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	46
8.EKLER.....	64
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin Transaminaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat Transaminaz
Anti-HBe	: Hepatit B virüs e antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B virüs yüzey antikoru
Anti-HBc	: Hepatit B virüs kor antikoru
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HBV DNA	: Hepatit B virüs DNA
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs
IFN	: Interferon
IU	: İnternasyonal Ünite
KHB	: Kronik Hepatit B
LAM	: Lamivudin
MELD	: Model for End-stage Liver Disease
PCR	: Polimerize Zincir Reaksiyonu.
PEG	: Pegile
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. HBV'nin temel yapısı.	4
Şekil 2. KHB hastalarında doğal seyir.	13
Şekil 3. Hbs Ag üretim yolları.....	31
Şekil 4. HBV DNA ve qHbsAg başlangıç düzeyleri arasında zayıf-orta korelasyon	36
Şekil 5. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastaların antiviral ajanlara göre gruplandırıldığında başlangıç 3. ve 6.ay ortalama qHbsAg düzeyleri	37
Şekil 6. Antiviral gruplarında 6. Ay Sonunda qHBsAg düzeylerindeki düşüşler	37
Şekil 7. Tenofovir kullanan hastalardaki 6. Ay Sonunda qHBsAg düzeylerindeki düşüşler(%).....	38
Şekil 8.Entekavir kullanan hastalardaki 6. Ay Sonunda qHBsAg düzeylerindeki düşüşler(%).....	39

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı.....	5
Tablo 2. KHB enfeksiyonunun dönemleri.	12
Tablo 3. Tedavi yanıtı tanımlamaları.	19
Tablo 4. Peg-INF ve oral nükleoz(t)idlerin avantaj ve dezavantajları.	25
Tablo 5. Nükleoz(t)id analogları için antiviral direnç tanımları	28
Tablo 6. Kronik hepatit B' nin önerilen tedavisi.	29
Tablo 7. Hastaların çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri.....	32
Tablo 8.Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete ve HBeAg durumuna göre dağılımı .	34
Tablo 9. Fibrozis evresine göre hastaların dağılım oranları.....	34
Tablo 10. Histolojik aktivite indeksine göre hastaların dağılım oranları.....	35
Tablo 11. HBeAg pozitif ve negatif grupların demografik, histolojik ve laboratuvar özellikleri.....	35
Tablo 12. Tenofovir ve Entekavir kullanan hastalardaki 6.ay sonunda qHBsAg düzeylerindeki düşüşler	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HBV enfeksiyonu global bir sağlık sorunu olup, dünya çapında yaklaşık 2 milyar kişi bu virüsle karşılaştığı ve bunlardan 400 milyonunun kronik hepatit B (KHB) ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir(1,3).

HBV'li kişilerde hepatik yetmezlik, siroz ve HCC gelişme riski artmıştır. Her yıl 500 bin-1.2 milyon kişi KHB enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar, siroz ve HCC nedeniyle ölmektedir. HBV'nin tüm siroz vakalarının %30'undan, tüm HCC vakalarının %53'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Tüm dünyada HCC insidansı artmıştır, tüm kanser tipleri içinde yaklaşık %5 oranında olup beşinci sırada yer almaktadır (2-7,31).

Hastalığın doğal seyrine bakıldığında, perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmektedir.Erişkinlerde ise durum daha farklı olup, %95'inde doğal bağışıklık görülürken, yaklaşık %5'inde kronik enfeksiyon gelişmektedir.KHB'lerin bir kısmında inaktif taşıyıcılık durumu gelişebilir.Kronik hepatit B hastalarında yıllık siroz gelişme insidansı %2-10 arasındadır.Siroz gelişen hastaların her yıl %4' ünde dekompanzasyon, %2-8' nde HCC gelişmektedir ve %3' ü kaybedilmektedir(4-7,88).

HBsAg'nin negatifleşmesini sağlamak ve Anti-HBs serokonversiyonu elde etmek oldukça güçtür.HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir.Dolayısıyla antiviral tedaviden beklenen uzun vadeli viral supresyondur(8).

Lamivudin, entekavir, tenofovir ve telbivudin viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral kullanımlı antiviral ajanlardır(9,31). Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir.Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların önemli dezavantajlarıdır .Tedavi yanıt değerlendirilmesinde HBV DNA düzeyinin PCR ile tespitine dayalı metodlar kullanılmaktadır.Fakat bu yöntem pahalı ve her merkezde ulaşılamayan bir yöntemdir.Kantitatif HBsAg düzeyi ELİSA temelli yöntemler ile tespit edilebilen, daha kolay çalışılabilecek bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizde bu bilgiler ışığında çalışmamızda kronik hepatit B hasta grubunda HBsAg ve HBV DNA düzeyleri ilişkisini , HBsAg

kantitatif düzeyleriyle hastalığın histopatolojisi arasındaki ilişkiyi,antiviral tedavi alan gruptaki serum HBsAg değişimlerini araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

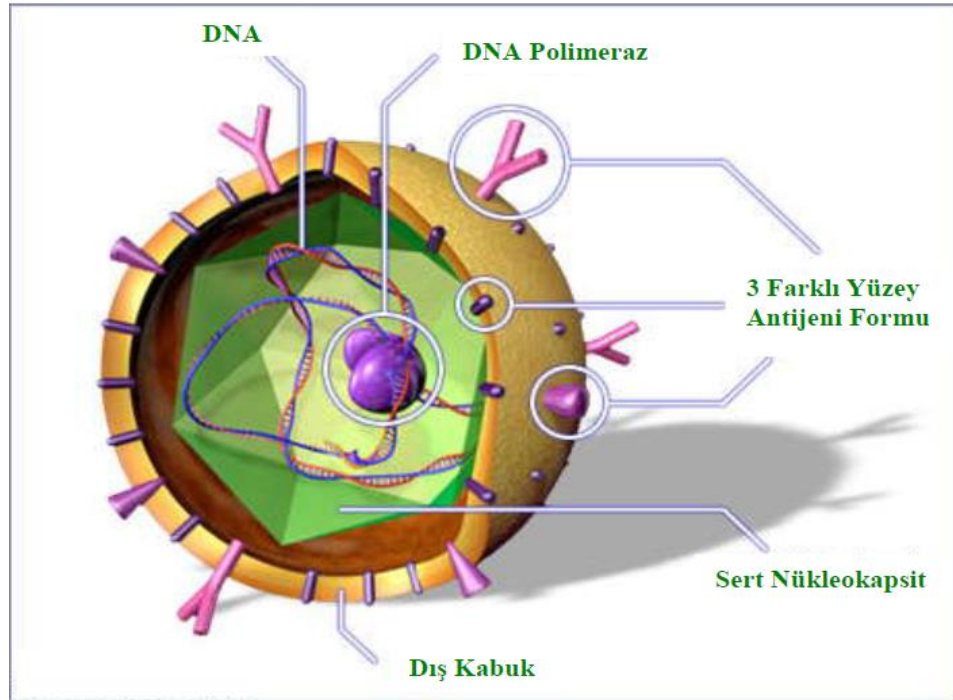
2.1. Viroloji

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan infektif olmayan küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir (10-12). HBV' nin bilinen tek konağı insandır. HBV antijenik yapı bakımından en zengin virüstür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve aşağı yukarı %70 çift, %30 tek iplikli çembersel DNA' dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virüs muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (13,17).

Hepatosit içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybeder, genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replikasyon başlar. HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır (89,90). Replikasyon için kısmi çift sarmal yapı, tam çift sarmal hale gelir. HBV DNA' sından pregenomik RNA meydana gelir ve revers transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün prekor bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinlerine bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve revers transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV DNA' sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (17).

HBV genomunun dört major geni mevcuttur. S geni; Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virus yüzey veya zarf antijenini (HBsAg) kodlayan genidir. C geni; kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan hepatitis B core antijen (HBcAg)' ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg' i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. HBeAg' nin kandaki varlığı yüksek düzeyde viral replikasyona işaret eder. Bu viral antijenik yapılara karşı insanın immün sistemi çeşitli antikorlar oluşturarak yanıt verir. HBeAg negatif prekür mutanlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir. P (polimeraz) geni; viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. X geni; Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir. Laboratuvar teknikleri ile bunların saptanması yoluyla enfeksiyonun hangi aşamada (geçirilmiş, akut ya da kronik) olduğuna dair bilgi edinilebilir (91,92).

Şekil 1. HBV'nin temel yapısı.



HBV genomları moleküler düzeyde incelendiğinde, A' dan H' ye 8 genotip bulunmuştur. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda dominant olarak D genotipi

bulunmaktadır (14-16). Virüsün coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir (90).

Prekor ve kor bölgesindeki mutasyonlar Asya ve Avrupa toplumlarındaki HBeAg negatif KHB' lilerde %50-80 arasında bildirilmektedir. Bunlar sıklıkla D genotipinde gözlenirken A genotipinde oldukça seyrek olarak bulunmaktadır, çünkü D genotipindeki nükleotid dizileri mutasyonlara uygunluk göstermektedir (18). Tüm dünyada kronik hepatit B enfeksiyonunun büyük bir kısmı Asya ülkelerinde görüldüğü için en sık görülen genotipler genotip B ve genotip C' dir (11).

Tablo 1.HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı (11,31).

Genotip	Coğrafi dağılım
A	Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Afrika
B	Güneydoğu Asya, Çin, Japonya
C	Güneydoğu Asya, Çin, Japonya
D	Akdeniz Bölgesi (Türkiye), Güney Avrupa, Hindistan
E	Afrika
F	Amerikan Yerlileri, Orta ve Güney Amerika, Polinezya
G	Fransa, A.B.D.
H	Orta Amerika

2.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

HBV enfeksiyonu, önemli bir küresel sağlık problemi olup, tüm dünyada 2 milyar kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Bunlardan 400 milyonu kronik olarak enfekte olup tahminen yıllık 1 milyon kişi HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölmektedir (19). HBV, akut ve kronik hepatitin önemli nedenidir. HBV' nin endemik olduğu Afrika, Asya ve Akdeniz ülkelerinde yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonuna rastlanılmaktadır. Bu enfeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (93).

HBV enfeksiyonunun en önemli rezervuarı kronik HBV taşıyıcılarıdır. Tüm dünyada yaklaşık 600 milyon HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Taşıyıcılar veya akut hastalık geçiren kişiler hastalığın bulaşmasında etkilidir. Tüm HBsAg pozitif kişiler bulaştırıcıdır. HBeAg pozitifliği durumunda ise bulaştırıcılık çok daha yüksektir; çünkü HBeAg yüksek titrede HBV varlığının göstergesidir (94). HBV bulaşmasından enfekte kan ve vücut sıvıları (semen, vajinal sıvılar, tükürük gibi) sorumludur. Fekal oral yolla bulaşmasa da enfekte bireyin kan veya salgısı hasarlı mukoza ile temas ederse bulaşma söz konusu olabilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (95-99).

Virüsün dört ana bulaşma paterni vardır: Enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (31-35).

HBV enfeksiyonu prevalansı coğrafi bölgeye ve popülasyonların alt gruplarına göre büyük ölçüde değişim göstermektedir. DSÖ' ne göre dünya popülasyonunun yaklaşık %45' i HBV prevalansının yüksek (HBsAg pozitif olan olguların popülasyonun % 8' i ve üzerinde) olduğu bölgelerde, %43' ü orta endemisitenin (HBsAg pozitifliği %2-7) olduğu bölgelerde ve sadece % 12' sinin düşük endemisiteye (HBsAg pozitifliği %2' nin altında) sahip bölgelerde yaşadığı belirtilmektedir (100).

HBsAg taşıyıcılığı açısından Dünya üç endemik bölgeye ayrılmaktadır:

- 1- Düşük endemisite bölgeleri:** Taşıyıcılık oranının %2' nin altında olduğu bölgelerdir. A.B.D, Batı-Kuzey Avrupa, Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda gibi ülkeler olup HBsAg taşıyıcılığı %0.25-%2 arasında değişmektedir. Sıklıkla cinsel temas daha az oranda da parenteral temasla bulaş olmaktadır.
- 2- Orta endemisite bölgeleri:** Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Türkiye, Akdeniz ve Karadeniz' e kıyısı olan ülkelerdir. HBsAg taşıyıcılık oranı % 2-7 arasında olan yerlerdir. Perkütan, cinsel, horizontal ve daha az oranda perinatal bulaşın görüldüğü yerlerdir.

3- Yüksek endemisite bölgeleri: Taşıyıcılığın %8 ve üzerinde olduğu bölgelerdir. Tayland, Hong Kong, bazı Afrika ülkeleri, Alaska ve Güneydoğu Asya' da diğer bazı ülkeler yüksek endemisiteye sahiptirler. HBsAg taşıyıcılık oranı %7' nin üzerinde olan ülkelerdir. Erişkinler arasında cinsel temas en önemli yeri tutarken taşıyıcılığın en önemli sebebinin HBeAg (+) anneden doğan bebeklere perinatal bulaş olduğu kabul edilmektedir (90,93,31).

Türkiye' de HBV epidemiyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunların sonucuna göre, ülkemizde yaklaşık 6,8 milyon sağlıklı kişide HBsAg pozitifliği vardır; AntiHBs pozitifliği %30-40 arasında bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde HBV seropozitifliğinin %50' lere yakın olduğunu göstermektedir. Bu durum Türkiye' de halkın yarısının HBV ile temas ettiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde HBV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (11). Türkiye' de yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit B' nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir (20,21).

2.3. HBV enfeksiyonunda klinik ve doğal seyir

Virüsün alınmasından sonra 1 ila 4 ay süren inkubasyon periyodunu takiben enfeksiyon tablosu ortaya çıkar. Yetişkinlerin %70' inde ve 5 yaş altı çocukların %90' ında subklinik bir tablo söz konusudur. Bulantı, iştahsızlık, yorgunluk, hafif ateş ve sağ üst kadranda ağrısı olabilir. Karaciğer dışı organlara ait yakınmalar nadirdir ve sıklıkla kas eklem ağrıları ve ürtiker olmaktadır. Akut enfeksiyon semptomları 1-3 ayda geriler sadece yorgunluk hali uzayabilir. Bu akut dönemin tedavisi daha çok destek tedavisinden oluşur ve hospitalizasyon nadiren gerekir. Hepatik transaminaz düzeylerinin [Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST)] artışı, hepatoselüler hasarı yansıtır ve akut evrede birkaç yüz ile 20000 IU/L arasında değişir. Serum bilirubin düzeyleri genellikle 20 mg/dl' nin altındadır. Hafif düzeyde anemi ve lenfositoz siktir. Daha ağır hastalık durumunda protrombin zamanında uzama ve serum albümin düzeyinde azalma olabilir (90).

Pek çok inaktif HBV taşıyıcısı, devamlı intrahepatik virüs replikasyonuna rağmen minimal karaciğer hasarı ile birlikte asemptomatiktir. Bu durum HBV' nin direk olarak hepatositlere sitotoksik olmadığını gösterir (12,22). Hepatoselüler hasarın ciddiyeti konak immün yanıtın gücü ile ayarlanır (23-25). Fulminan HBV enfeksiyonunda çok güçlü konak immün yanıtı sonucu, ciddi karaciğer hasarı sonrasında hızlı viral klirens gerçekleşir (26-28).Ancak neonatal dönemde immün sistem immatür olduğu için HBV' ye maruziyet durumunda minimal akut karaciğer hasarı oluşur, fakat kronik enfeksiyon oranı oldukça yüksektir (%90).Enfekte hepatositlerin hepatit B virüs peptitlerini sunan HLA 1 yardımı ile virüs spesifik CD8 sitotoksik T hücreleri tarafından tanınması, karaciğer hasarı ve virüs kontrolüne neden olan temel mekanizmadır. HBV' nin kronik taşıyıcılarında böylesi virüs spesifik T hücre yanıtları büyük oranda etkisini kaybetmiştir (12,29,30).

2.3.1. Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkubasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir (31, 41-45). Akut HBV enfeksiyonunun inkubasyon dönemi 60–180 gün olarak belirlenmiştir.Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir.HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaşma yoluna ve yaşa göre değişiklik gösterir.Enfeksiyonun edinilme yaşı arttıkça kronikleşme riski azalır. Yenidoğan ve infant dönemde enfeksiyon kazanıldığında %95 gibi yüksek oranda kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30' a düşmektedir. 6-15 yaş arası %6, erişkin yaşlarda ise akut HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme %1-5 civarındadır.İnfantlardaki bu yüksek kronikleşmenin nedeni fetusun uterusunda viral proteinlerin transplasental geçişini takiben virüse karşı tolerans geliştirmesidir (3-4).

Akut HBV enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Olguların büyük kısmı anikterik ve/veya asemptomatik seyrettiği için genellikle akut dönemde saptanamamaktadır. Klinik bulgu veren olguların da büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir (37). HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın

altındaki çocuklarda % 10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların % 50' sinde sarılık görülür. Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların % 10 kadarında gelişmektedir. İmmün kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve ürtikeryal veya makülopapüler raş, artralji ile seyreden bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur. Akut hepatit B seyrinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine rastlanılabilir. Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral efüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3–10 gün kadar sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi, hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirübini % 2.5–3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede, minimal özgün olmayan bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (% 10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir (12,52,53,55,101,102).

2.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Akut enfeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B' nin göstergesidir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra hastaların %5-10' unda kronikleşme söz konusudur. Hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder (103,104).Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroenflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür.HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur (105).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (49). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (50,51). Görülebilen diğer semptomlar ise; sarılık, spider anjiom, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. KHB enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskulitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (52,53,54).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri 5 farklı döneme ayrılabilir:

1. İmmün tolerans dönemi: Hastalar genellikle semptomsuzdur. Bu dönemde HBeAg, HBsAg ve HBV DNA yüksek titrelerde ($> 10^5$ kopya/ml) pozitif bulunur, buna karşılık serum transaminaz düzeyleri normal veya hafif yüksektir. Karaciğer biyopsisi normal veya minimal enflamatuvar aktivite gösterir. İmmünohistokimyasal incelemede hepatositlerde nükleus içinde HBcAg bulunur. Bu evre birkaç hafta gibi kısa bir süre olabileceği gibi uzun yıllar boyunca da devam edebilir (31,36,106). Bu dönemde spontan veya tedavi ile ilişkili HBeAg serokonversiyonu son derece düşüktür ($< 5\%/yıl$). Bu nedenle tedavi önerilmez. İmmün tolerans dönemdeki hastalarda prognoz iyidir (107-109).

2. İmmün klirens (yanıt) dönemi: HBV ile enfekte hücrelerin yıkımı sonucu inflamatuvar süreç başlar, transaminaz düzeyleri yükselir. Bu durum enfekte hepatositlerin hasarını yansıtır. Bu evrede karaciğer biyopsilerinde belirgin inflamatuvar aktivite ve hastalığın süresi ile ilişkili olmak üzere değişik derecelerde fibrozis gözlenebilir. HBV DNA ve HBsAg titresi bir önceki döneme göre daha düşüktür. Hastaların çoğunda HBeAg pozitifliği devam etmektedir, ancak yılda % 3-25 oranında spontan HBeAg/anti-HBe antikor serokonversiyonu gözlenir (110,111). Bu fazın önemli bir özelliği transaminazlarda görülen alevlenmelerdir. İmmünklirens fazın süresi, alevlenmelerin sıklığı / ciddiyeti siroz ve karaciğer kanseri riskini arttırmaktadır. İmmün klirens dönemin önemli bir sonucu HBeAg serokonversiyonudur.

Spontan HBeAg serokonversiyonunun yüksek oranlara ulaşmasını sağlayan faktörler; ileri yaş, başvuruda yüksek ALT, akut alevlenme, HBV genotipi (B>C) ve etnisite (Asya' lılar dışı) dir. Yüksek transaminaz düzeylerinin, konak immün yanıtının ciddi ve dolaylı bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır (107-109).Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktör, immün yanıt döneminin süresi ve şiddetidir.Çünkü karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma ilerleme riski bu evrede yüksektir.Bu süre içerisinde viral mutasyonlar gerçekleşebilir ve replikasyon hızla sürer.Bu durumda enfeksiyonun daha ağır seyredeceği öngörülebilir.Akut HBV enfeksiyonu olan yetişkinlerin büyük bölümü hızla bu evreye girer. Kronik enfeksiyonu olan yeni doğanlar ile çocuk ve yetişkinlerin bazılarında HBeAg/anti-HBe antikor serokonversiyonu tamamlanmıştır ve hastalarda HBeAg (-), anti-HBe antikor (+) bulunur (31,36,112).

3.İnaktif HbsAg taşıyıcılığı dönemi: HBsAgpozitif, transaminazlar önceki dönemden daha düşükhatta normal sınırlarda olabilir. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvaraktivite genelde hafif minimal fibrozis ile karşılaşılır.HBV DNA seviyeleri düşük veya saptanamaz düzeylerde dir. HBeAg negatiftir (31,36,113,114).

4.Rezulusyon (Bağımsızlık) evresi: Bu evrede HbsAg tespit edilemez. HBV DNA genellikle belirlenemez vereaktivasyon beklenmez. HBV ile enfekte kronik hastaların yaklaşık %1' i her yıl buevreye geçer (31,36,114,115).

5.Reaktivasyon fazı (HBeAg negatif KHB): HBeAg serokonversiyonu sonrasında HBeAg serokonversiyonuna rağmen HBV replikasyonu veya iyileşme periyodunu takiben HBV reaktivasyonu HBeAg negatif kronik hepatite neden olmaktadır. Bu genellikle HBeAg üretimini engelleyen prekor ve/veya bazal core/promoter mutasyonlarla oluşmaktadır.HBeAg pozitif hastalara göre daha ileri yaşadırlar, ALT ve HBV DNA düzeyleri daha düşük seviyelerde ve dalgalanan bir seyir gösterme eğilimindedir.Hastalık aktivitesinin spontan kalıcı iyileşmesi nadirdir. Tedavi sonu yanıt oranı ve kalıcı yanıt oranı daha düşük ve sonuçta siroza gidiş oranı daha yüksek olarak bildirilmektedir (1,3,36,31,56,57).

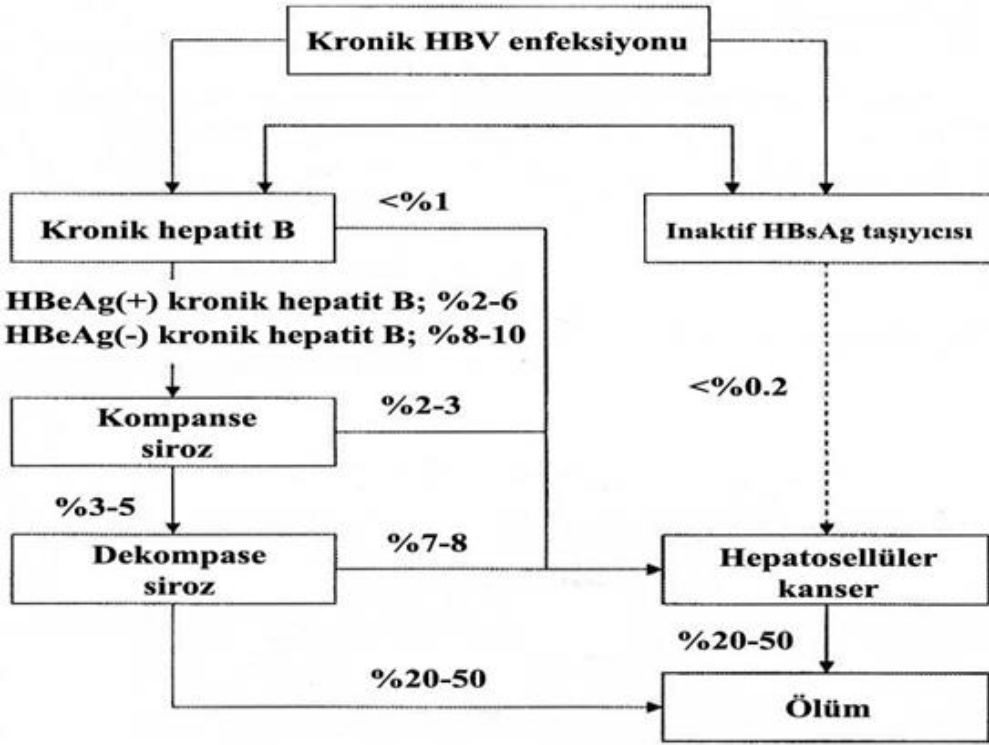
Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir.Bu olguların %15-20' sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20' sinde ise hepatoselüler karsinoma saptanır.Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/anti HBe antikor

serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (55,52).

Tablo 2. KHB enfeksiyonunun dönemleri (36,31).

Faz	ALT	Karaciğer histolojisi	HBV DNA	HBeAg / Anti-HBe	HBsAg
İmmün tolerans faz	Normal veya minimal veya yüksek	Minimal aktivite (fibrozis yok veya çok az)	Yüksek seviyeler HBV DNA >20.000 IU/ml	pozitif/negatif	pozitif > 6 ay
İmmün klerens faz (HBeAg pozitif KHB)	Devamlı veya aralıklı yüksek	Aktif; kronik hepatit (nekroinflamatuvar skor ≥ 4)	Yüksek seviyeler HBV DNA >20.000 IU/ml	pozitif/negatif	pozitif > 6 ay
İnaktif HBsAg taşıyıcılığı fazı	Normal	İnaktif; genellikle minimal fibrozis (nekroinflamatuvar skor <4)	Düşük veya saptanamayan seviyeler HBV DNA <2000 IU/ml	negatif/pozitif	pozitif > 6 ay
Reaktivasyon fazı (HBeAg negatif KHB)	Sıklıkla dalgalı seviyelerde yüksek	Aktif; kronik hepatit (nekroinflamatuvar skor ≥ 4)	Dalgalı seviyeler HBV DNA >2000 IU/ml	negatif/pozitif	pozitif > 6 ay
Rezulusyon	Normal	İnaktif; fibrozis çok az	HBV DNA negatif	negatif/pozitif	negatif

Şekil 2. KHB hastalarında doğal seyir.



2.4. HBV enfeksiyonunda tanı

Bu hastalığın tanısında geleneksel olarak HBV antijen ve antikorlarının serolojik yöntemlerle belirlenmesi kullanılmaktadır (117). Son yıllarda HBV DNA' nın moleküler yöntemlerle saptanması giderek yaygınlaşmaktadır. Bu yöntem viral replikasyonun en iyi şekilde gösterilmesi, serolojik göstergelerin doğrulanması, tanı ve tedavinin takibi ve mutant virüs enfeksiyonlarının neden olduğu karışıklıkların aydınlatılması açısından önemlidir (118).

2.4.1. Serolojik Tanı

Hepatit B enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs antikor, anti-HBe antikor, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğundan saptanamaz (119,45-47). Serolojik testler akut ve

kronik HBV enfeksiyonunun ayrılmasında, enfektivite değerlendirilmesinde, immünite araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranması amacı ile kullanılır (54).

HBV DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir.HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV DNA tespit edilmesi, viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir (54,120).HBV DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonu kanıtı olarak değerlendirilir.HBV DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede son derece yararlıdır (120).

2.4.2. Patolojik Tanı

Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biyopsisi ile konur.Kronik hepatit tanısı için karaciğer biyopsisi çok önemlidir.Çünkü karaciğer incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tesbiti ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir.Karaciğer dokusunda nekroz ve hasar ile buna karşı gelişen reaktif bir iltihap vardır.Karaciğerde gelişen nekroz, çeşitli tip ve lokalizasyonlarda tespit edilir.Akut hepatit seyrinde ve prognozunda önemli yere sahiptir. Farklı birçok tip gösterdiği ve bu tiplerin aynı karaciğerin farklı kısımlarında ve hatta tek bir biyopsi örneğinin farklı alanlarında bulunabildiği gözlenebilir. Buna göre hepatic nekroz, fokal, multifokal, zonal, konfluent olabilecektir (121).

Knodell ve arkadaşları 1981 yılında nekroinflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan bir skorlama tablosu geliştirmiştir Bu histolojik aktivite indeksi günümüzde modifiye edilerek kullanılmaya devam etmektedir. Son olarak etyolojik ajanın da hesaba katıldığı ve kronik hepatit tablosunu grade ve evre şeklindeki skorlamalarda kronik viral hepatitlerde morfolojik değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (120).

2.5. Laboratuvar

Akut HBV enfeksiyonunda serum aminotransferaz yükselmiştir, akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir.Transaminazların

yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar.Serum pik düzeyi genellikle 1000 U/ml' nin üzerindedir ve alanin aminotransferaz (ALT), genelde aspartat aminotransferaz (AST)' dan daha fazla yüksektir nadiren 10.000 IU/L'nin üzerine çıkar. Serum bilirubin düzeyleri nadiren 300 mmol/L' nin üzerindedir. Alkalen fosfotaz komplike kolestaz dışında genellikle normal sınırın iki katından daha düşük seviyelerdedir. Protrombin zamanı genellikle normaldir, 5 saniye kadar uzun olabilir, daha fazla uzaması hepatik yetmezlik geliştiğinin göstergesidir (31).

Kronik HBV enfeksiyonunda pek çok hastada karaciğer fonksiyon testleri, özellikle immün tolerans ve inaktif taşıyıcı aşamalarında normaldir.Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz.Ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddette < 100 IU, orta şiddette 100-400 IU, ağır şiddette > 400 IU olarak kullanılmaktadır (31).

2.6. Kronik HBV Enfeksiyonunun Komplikasyonları ve Hasta Prognozu

Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde hafif-orta fibrozis, kompanze siroz, hepatik dekompanzasyon ve HCC görülebilir.Virüsün enfekte hepatositlerden eradikasyonu için konağın immün sistemi periyodik olarak aktive olur.Ancak bu aktivasyonlar hastalıkta alevlenmelere sebep olarak fibroziste ilerlemeye ve sonuçta siroz gelişimine neden olabilir (58).

HBeAg pozitif hastalarda yıllık siroz insidansı %2-5.5 ve beş yıllık kümülatif siroz insidansı %8-17 olarak bildirilmektedir. Hepatik alevlenmeler HBeAg pozitif fazda daha sık meydana geldiğinden, daha uzun süreli HBeAg pozitif evre geçiren hastalarda daha sık ve uzun süreli nekroinflamatuvar karaciğer hasarı meydana gelir ve siroz oluşma ihtimali artar.(59,60). HBeAg negatif KHB' li hastalarda ise siroza gidiş daha yüksek oranda ve daha kısa sürede olmaktadır. Bunlarda yıllık siroz insidansı % 3-10 arasında ve beş yıllık kümülatif siroz insidansı ise %13-38 arasında bildirilmektedir (1,3,61). HBV enfeksiyonu doğal seyrinde en geç faz olan HBeAg negatif KHB hastalarında sirozun daha sık görülüyor olmasının temel nedeni, bu hastaların daha ileri yaşlı ve daha ileri karaciğer hastalığına sahip olmalarıdır(62,63).HBeAg durumuna ek olarak, HBV genotipinin ve yüksek HBV

replikasyonunun da HBV enfeksiyonu doğal seyrini etkilediği gösterilmiştir (64-72). Bir popülasyon temelli prospektif kohort çalışmasında, kronik HBV enfeksiyonu olan 3582 Tayvanlı hasta 11 yıl tedavisiz izlenmiş (69). Sirozun kümülatif insidansının, artmış HBVDNA düzeyleri ile arttığı gösterilmiştir (<300 kopya/ml olanlarda %4.5; $\geq 10^6$ kopya/ml olanlarda %36.2). Multivariate regresyon modelinde HBV DNA düzeylerinin siroza progresyonu göstermede en güçlü prediktör olduğu gösterilmiştir. Anormal ALT düzeyleri, erkek cinsiyet ve ileri yaş, artmış siroz riski ile beraberdir. Bu çalışmadaki hastaların çoğu orta yaşlı (ortalama 45 yaş), HBeAg negatif (%85) ve normal ALT düzeyi olan (%94) hastalardı. Siroza progresyonda etkili diğer risk faktörleri genotip (73), alkol alımı (74) ve birlikte hepatit C, hepatit D veya HIV ile enfekte olması sayılabilir (75).

HCC karaciğerin en sık primer tümörüdür. Dünyada, özellikle de endemik bölgelerde HBV enfeksiyonu en sık nedenidir (76). Türkiye’de de yine en sık neden HBV enfeksiyonudur (77). Kronik olarak HBV ile enfekte kişilerde HCC sıklığı, enfekte olmayanlara göre 100 kat fazladır. HCC için tek ve en önemli risk faktörü siroz olmasıdır. Sirozu olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık HCC oranı %1’ in altındayken, siroz olanlarda %2-3 arasında değişmektedir (65,68,78). Yapılan çalışmalarda HCC gelişiminde belirleyici olan diğer faktörler ise HBeAg pozitifliği ve yüksek HBV DNA düzeyleri, ALT yüksekliği, uzun süreli enfeksiyon, HCV ile ko-enfeksiyon (79) veya HDV ile koenfeksiyon, ailede HCC hikayesi olması (80), aşırı alkol alımı (81) sigara içilmesi (82), HBV genotip C (vs genotip B) ve kor promotor mutasyonlarıdır (83,66). HBV enfeksiyonunun erken çocukluk döneminden beri olmasından dolayı Asya ve Afrika ırkında, beyaz ırka göre HCC riski çok daha fazladır. (84). HBeAg pozitif hastalarda HCC sıklığının HBeAg negatif hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. HBsAg pozitif kişilerde HCC gelişmesi açısından relatif risk %9.6 iken, hem HBsAg hem de HBeAg pozitif kişilerde %60.2’ dir (3,85,86). Karaciğer ile ilişkili mortalite oranları kompanse sirozu olanlarda yıllık %3.3, beş yıllık %15’ tir. Hepatik dekompanzasyon gelişenlerde ise beş yıllık mortalite oranları %70-85’ tir (3,87).

2.7. HBV Enfeksiyonunda Tedavi

2.7.1. Akut HBV Enfeksiyonunda Tedavi

Akut HBV enfeksiyonu müdahale veya antiviral tedavi gerekmeden kendiliğinden iyileşir. Hastaların %0,1- %0,5' inde fulminan hepatit gelişebilir (48).Hastalara istirahat önerilir.Diyet kısıtlamasına gerek yoktur (37). Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı-elektrolit desteği yapılmalıdır. Ciddi bulantı, kusma, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL' nin, protrombin zamanı 17 saniyenin üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir (37,38). Akut Fulminant B hepatiti, sarılık ve koagülopatiyle birlikte karaciğer fonksiyonlarının hızla bozulması ve hepatik ensefalopatinin varlığıyla tanımlanan bir klinik tablodur.Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevki planlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılamayanlarda mortalite yüksektir (39-41).

2.7.2. KHB Enfeksiyonunda Tedavi

KHB' li hastalar tedavi edilmezse siroz, hepatik dekompanseasyon ve HCC gelişme riskine sahiptir.KHB tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC' ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (1,31,36).HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir.HBV DNA yüksek seyreden KHB'li hastalar daha yüksek progresif karaciğer hastalığı, siroz, hepatik dekompanseasyon, HCC ve ölüm riski taşımaktadır(116). İdeal tedavi amacı HBsAg' nin kaybı veya Anti-HBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral

tedavi ile nadiren sağlanabilir.HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (1,36,31). Antiviral tedaviden beklenen uzun süreli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmün modülatörler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleozid ve nükleotid analogları) (9,31).

Günümüzde KHB hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (8).

2.7.2.1. KHB enfeksiyonunda kimlere tedavi verilmelidir?

HBeAg pozitif hastalarda; ALT seviyesi normalin 1.5 kat yüksek,HBV DNA \geq 20.000 IU/ml (10^5 kopya/mL), karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitesi \geq 4 ve/veya fibroz \geq 2 (Ishak) ise (124,125), ALT seviyesi normal ile 1.5 kat arasında olan hastalar 35-40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve nekroinflamatuvar aktivitesi \geq 4 ve/veyafibroz \geq 2 olanlar tedavi edilmelidir (124,126,127).

HBeAg negatif hastalarda; HBV DNA seviyesi \geq 2.000 IU/ml (10^4 kopya/ml), biyopside kronik hepatit bulunan (HAI \geq 4 ve/veya fibroz \geq 2) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir (124,126,128).

Sirozlu hastalarda; Kompanse sirozu olan hastalar ALT düzeyinden bağımsız olarak, HBV DNA seviyesi \geq 2.000 IU/ml ise tedavi edilmelidir, ALT yüksek ise diğer nedenler dışlandıktan sonra HBV DNA $>$ 50 IU/ml ise tedavi edilmelidir (124). Dekompanse sirozu olan hastalar HBV DNA $>$ 50 IU/ml ise tedavi edilmelidir. (124,126,127).

Tablo 3. Tedavi yanıtı tanımlamaları.

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	INF ve lamivudin için tedavinin 12. haftasında, diğer antiviral ajanlar için 24. haftasındaHBV DNA düzeyinde 1 log IU/ml' den daha az azalma olmasıdır.
Virolojik yanıt	Tedavinin 24. Haftasında İnterferon tedavisi alan olgularda HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise HBV DNA' nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir (<60 IU/ml).
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Histolojik aktivite indeksinde, tedavi öncesine kıyasla, en az 2 puanlık azalma ve tedavi öncesi biyopsideki fibroz skorunda belirgin iyileşme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg' nin kaybolmasıdır.

2.7.2.2. KHB Enfeksiyonunda Interferon Tedavisi

IFN bir immünmodülatör protein olup HBV enfeksiyonu tedavisinde için ilk onay alan ilaçtır. Uzun süreli bir tedavi gerektirmeyip tedavinin belli bir süreyi kapsamaması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı iken yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. IFN' lar çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immünmodülatör etkilerini başlatırlar. Makrofajlar, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak virüsle infekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. Aynı zamanda interferon sitokin üretimini uyararak viral replikasyonu baskılar. IFN' ların başlıca, antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif (anti-tümöral) etkileri vardır.

İnterferon molekülüne polietilenglikol polimerinin bağlanmasıyla plazma yarı ömrü daha uzun olan pegile interferonlar elde edilmiştir. KHB için önerilen kullanım süresi 48 haftadır (1,2). HBeAg pozitif hastalarda pegile interferon ile tedavi sonu

HBeAg serokonversiyonu %30, saptanamaz HBV DNA %24 olarak bildirilmektedir. HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt oranı % 38-44 ve en az 6 aylık takip sonrası kalıcı yanıt oranı % 20-30 olarak bildirilmektedir (2,58).

Uzun süreli INF kullanımı tedaviye yanıt oranını %25 arttırmaktadır (124). INF dozundan bağımsız 216 hastanın katıldığı bir çalışmada 6 aylık tedavi sonrası yanıt % 11 iken, tedavi süresi 12 aya çıkartıldığında bu oranın % 22' ye çıktığı görülmüştür (129). 2008 yılında yayınlanan bir metaanalizde ise INF kullanan hastalarda HCC riskinin % 34 oranında azaldığı gösterilmiştir (130). Sonuç olarak INF' un uzun dönemde hayatta kalma ve HCC üzerine etkisi ırklar, HBV genotipi ve izlem süresine bağlı olarak değişmekle beraber INF tedavisi alamayanlara göre farklı bir etkisinin olmadığını da düşündürmektedir. Peg-INF ile ilgili uzun dönem verilerin halen yeterli olmadığı da bilinen bir gerçektir.

2.7.2.3. KHB Tedavisinde Kullanılan Oral Antiviral Ajanlar

Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disoproksil ve telbivudin viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral kullanımlı antiviral ajanlardır. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir. Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların önemli dezavantajlarıdır (1-3). Günümüzde nükleozid analogları olarak Lamivudin, telbivudin ve Entekavir, nükleotid analogu olarak da Adefovir dipivoksil (ADV) HBV enfeksiyonu tedavisinde son 10 yıl içinde kullanım onayı almıştır. (122,138,139).

Nükleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA' a bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri). Çoğu nükleozid analogları sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından virüs özgün polimerazlar ile etkileşir. Her bir nükleozid analogu kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir(123).

Lamivudin

Lamivudin, ilk kullanıma giren L-nükleozid analogudur. İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti olan trifosfota dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozit trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyonu durdurmaktadır. İnterferondan farklı olarak, Lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır; HBeAg pozitif ve negatif KHB enfeksiyonlarında, kompanse veya dekompanse sirotik hastalarda ve çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir. HBV tedavisinde önerilen doz perioral 100 mg/gün' dür. Pediatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün(maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok karnına alınabilir. Böbrek yetersizliği durumunda doz modifiye edilmelidir (2,123,137,143-154).

Bir yıl süreyle lamivudin uygulanan HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu; % 16-18 civarındadır. HBeAg serokonversiyon oranları 5 yıldan uzun süre tedavi sürdürülebilen hastalarda %50' nin üzerine çıkmaktadır bu hastaların bir kısmında zaman içerisinde HBsAg de negatifleşebilir (135). HBeAg negatif hastalarda lamivudinin 1 yıllık tedavi sonrasında % 60-70 hastada HBV DNA düzeyini PCR ile saptanamayacak düzeyin altına indirdiği gösterilmiştir. Ancak hastaların %90' ında tedavi kesildiğinde nüks söz konusudur (136). Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır(134). Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. M204V veya M204I mutasyonları, C bölgesinde kompensatuvar mutasyonlar (V173L,L180M) ile bir arada olabilir. YMDD varyantların oranı 1.yılda % 15-25, 2.yılda %35-40 iken, 4.yılda %70' e erişir.

Lamivudin kullanan hastalarda direnç gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetersizliğinin derecesine paralel olarak doz azaltılmalıdır. Pankreatit öyküsü veya riski olan çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. HIV pozitif hastalarda tek başına kullanıldığında hızla HIV direnci gelişebilir. Fatal olabilen steatoza bağlı hepatomegali ve laktik asidoz bildirilmiştir. Gebelik, obezite, ve/veya uzun süreli tedavi riski arttırabilir. Gebelik risk faktörü C' dir. Lamivudin plasentayı geçer (2,123,137,143-154).

Entekavir

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid), siklopentil guanosin analogudur. Aktif formu entekavir trifosfattır. Yarılanma ömrü 15 saattir. HBV replikasyonunu 3 ayrı yoldan inhibe etmektedir. Bunlar; HBV DNA polimeraz primerlerinin oluşumunun inhibisyonu, pregenomik RNA' dan HBV DNA' nın negatif zincirinin revers transkripsiyonu ve HBV DNA' nın pozitif zincirinin inhibisyonudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV DNA titresini 4,6 log₁₀ azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Biyoyararlanımı çok iyidir. Ancak daha önceden lamivudin kullanmış olan hastalarda doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Adefovir dirençli suşlar (N236T polimeraz mutant) ile enfeksiyonda ise normal dozunda kullanılır. 0,5 mg ve 1 mg tablet formları vardır. Gıdalar emilimini geciktirir ve AUC %20 oranında azalır. Dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Oral solüsyon su veya diğer içecekler ile karıştırılmamalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nükleozid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin dirençli viremide 1 mg/gün' dür. Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70' i değiştirilmeden atılır) Cl_{cr} <50 ml/dak ise doz ayarlanmalıdır (2,123,137,143-154).

Yapılan çalışmalarda özellikle tedavi naiv hastalarda direnç gelişim oranları çok düşük düzeylerde bulunmaktadır (142). Entekavir tedavisiyle HBeAg pozitif hastalarda bir yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %21, saptanamaz HBV DNA düzeyi ise %69-82 arasında bildirilmektedir (2,140,141). HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt %75-85, kalıcı yanıt %48' dir. Entekavire karşı gelişen direnç oranı ise nükleozid naiv hastalarda beş yılda % 1-2 arasında bildirilmektedir. Lamivudin dirençli hastalarda kullanıldığı zaman 1.yıl: %6, 2. yıl: %14, 3. yıl: %30' u aşan direnç görülmektedir (142).

Fatal olabilen, yağlanmaya bağlı hepatomegali ve laktik asidoz olguları bildirilmiştir. Tedavi kesildiğinde ciddi alevlenme görülebilir. Bu açıdan karaciğer testleri birkaç ay süre ile takip edilmeli, gereğinde tedavi yeniden başlanmalıdır. De novo veya iyatrojenik renal disfonksiyonu olana hastalarda renal fonksiyonlar takip edilmeli, gereğinde doz ayarlamaları yapılmalıdır. Lamivudin direnci gelişmiş

hastalarda çapraz direnç söz konusu olabilir.HIV tip1' e etkisizdir.Pediatric hastalar ve karaciğer transplantasyonu hastaları için henüz yeterli veri yoktur.Gebelik risk faktörü C' dir (2,123,137,143-154).

Tenofovir

Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkan sağlamıştır. Geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır.Tenofovir retrovirüsler ve hepadnavirüslere seçici etkinlik göstermektedir.HBV ile monoinfekte ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV)/HBV koinfekte hastalarda etkilidir.

Nükleozid analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi avantajının yanı sıra DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyer içeriyor olması direnç açısından daha az sorun yaşanacağı düşünülmektedir (155).

HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid analogudur. HIV enfeksiyonunun tedavisinde en az 2 ilave antiretroviral ile kombine edilerek kullanılmalıdır. HIV enfeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. HBV DNA düzeyini 6,6 log₁₀ azaltır. HBV enfeksiyonunun tedavisinde perioral dozu 300 mg/gün' dür.245 mg Tenofovir disoproxil' e eşdeğer, 300 mg disoproxil fumarat tabletleri halinde bulunur.Aç veya tok karnına alınabilir.Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80' i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile Clcr <50 ml/dak ise doz ayarlanmalıdır.

48 haftalık tenofovir ve adefovir tedavisi sonunda HBV DNA düzeyinin <10⁵ kopya/ml olması yönünden iki ilaç karşılaştırıldığında, %100' e karşı %44 ile tenofovirin daha üstün olduğu saptanmıştır.Heathcote ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tenofovir kullanılan hastaların 15 (%6)' inde HBsAg kaybı, 11' inde anti-HBs gelişimi tedavinin 96.haftasında gözlenen sonuçlardır (156).

Nükleozid analogları ile fatal hepatosteatoz ve laktik asidoz bildirilmiştir.Tabloya transaminazlarda artış eşlik etmeyebilir.Gebelik, obezite, ve/veya uzun süreli tedavi riski arttırabilir.Böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması

yapılmalıdır. Akut böbrek yetmezliğine veya Fanconi sendromuna yol açabilir. Özellikle aktif tubuler sekresyon için yarışanlar başta olmak üzere, diğer nefrotoksik ilaçlar ile kullanılırken; zayıflarda; kan tenofovir düzeyini arttıran ilaçlar ile bir arada kullanımda; karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Osteomalaziye yol açabilir; serum PTH, 1,25 D vitamini düzeyleri artabilir. Kemik yoğunluğunda %5-7 oranında azalma saptanabilir. Osteopeni riski taşıyan hastalarda periyodik kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmalı; kalsiyum ve D vitamini ilave edilmelidir. Hastalarda devam eden bulantı, kusma, karın ağrısı, ellerde ayaklarda uyuşukluk, keçelenme, ağrı, deri döküntüsü, kaslarda güçsüzlük, tremor varlığında derhal hekime başvurmaları öğretilmelidir. Gebelik risk kategorisi B' dir. Çocuklarda kronik kullanımda kemik demineralizasyonuna yol açmaktadır. Emzirme, süte geçişi ile ilgili yeterince çalışma yoktur, kontrendikedir (2,123,137,143-154).

Telbuvudin

HBV'ye karşı güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleosid analogudur. HBVDNA'yı reverse transkriptazın doğal substratı (sentetik timidin analogu) ile yarışarak inhibe eder. DNA zincirinin sonlanmasına neden olur.

Tablo 4. Peg-INF ve oral nükleoz(t)idlerin avantaj ve dezavantajları (5).

Parametreler	Peg-INF	Oral antiviraller
Uygulama yolu	Subkutan	Oral
Tolere edilebilirlik	Yan etki çok fazla doz azaltma veya tedaviyi kesme gerekebilir	İyi tolere edilir
Takip edilmesi gerekenler	Sitopeni, TSH, Depresyon	Nükleotidler için serum kreatinin düzeyleri
HBeAg serokonversiyonu (%)	30 (1 yılda)	30 (2 yılda) 40-50 (5 yılda)
HBeAg (+) hastada HBV DNA azaltma düzeyi (log10 kopya/ml)	4.5	3.5-6.9
HBeAg (-) hastada HBV DNA azaltma düzeyi (log10 kopya/ml)	4.1	3.9-5.2
HBeAg (+) hastada HBsAg kaybı (%)	3	0-3 (1 yılda), 3-5 (2 yılda)
HBeAg (-) hastada HBsAg kaybı (%)	4 (1 yılda), 8 (1 yıl tedavi sonrası 3. Yılda)	<1 (1.yılda), 5 (4-5 yılda)
Direnç gelişimi (%)	yok	Lam,ADV,Telb: 0-30 (1.yılda),3-40 (2.yılda) Entekavir: 1.2 (5.yılda) Tenofovir: 0 (2.yılda)
Kompanse siroz	Önerilmez	Dekompanseasyonu önler
Dekompanse siroz	Kontraendike	Hayat kurtarıcı olabilir

2.7.2.4. KHB' de Tedavi Önerileri

Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda yüksek etkinlik, iyi tolere edilebilirlik ve düşük direnç oranları nedeniyle ilk seçenek ilaçlardır (1,36). Tenofovir HBV-HIV koenfeksiyonu olan hastalarda etkili antiviral aktivite göstermektedir. Entekavir ve tenofovir tedavisinin lamivudin veya adefovire göre daha üstün olduğunun gösterilmesi, lamivudin ve adefovir ile uzun dönem tedavide yüksek oranda direnç gelişmesi nedeniyle lamivudin ve gelişmesinedeniyle lamivudin ve adefovir naiv hastalarda ilk tercih edilecek ilaç listesinden çıkarılmıştır (5,36). ALT düzeyi > 3x ve HBV DNA <10⁷IU/ml ise pegile

interferon ve nükleoz(t)id tedavisine yanıt oranı yüksektir (1). ALT < 2x ve HBV DNA > 2x10⁷ IU/ml ise pegile interferon tedavisine yanıt oranı düşüktür, bu hastalarda entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir. Tenofovir adefovire göre daha üstündür ve tedavide adefovir yerine tercih edilir (1,5,36,124). Kompanse sirozda tedavide entekavir veya tenofovir ilk seçenek ilaçlardır (1).Lamivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır (124).Dekompanse sirozda ise transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır.Lamivudin, adefovir, entekavir tedavisi uygulanabilir.Pegile interferonlar kontrendikedir (1).Naiv hastalarda pegile interferon alfa ve lamivudin ikili tedavisinin kronik hepatit B' de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir.Antivirallerin kombinasyonlarının direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (131).

2.7.2.5. KHB enfeksiyonunda tedavi takibi

KHB tedavisinde pegile interferon alfa alan hastalarda; ilk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır (124,126). Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda ise; tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile yapılmalıdır. HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Oral nükleoz(t)id analogları tedavisi alanlar için güncel tedavi takip stratejisi; serum HBV DNA düzeyinin 12. ve 24. haftada değerlendirilmesidir. 24. hafta sonunda elde edilen sonuçlar virolojik yanıt, tam yanıt, kısmi yanıt veya yetersiz yanıt şeklinde kategorize edilmektedir. Tam yanıt, HBV DNA düzeyi <60IU/ml; kısmi yanıt HBV DNA düzeyi 60-<2000 IU/ml; yetersiz yanıt ise HBV DNA düzeyinin >2000 IU/ml olmasıdır (1,124).

2.7.2.6. Antiviral direnç

KHB tedavisinde oral antiviral ilaç serum HBV DNA düzeyinde önemli azalmalara neden olurken, HBsAg serokonversiyonu son derece nadir olarak gerçekleşmekte ve hastalığı kontrol altına alabilmek için uzun süre kullanımları gerekmektedir. Uzun

sürelî tedavinin getirdiği iki önemli sorun ise ilacın kullanım güvenliğinin yüksek olma zorunluluğu ve dirençli HBV suşlarının ortaya çıkmasıdır. Antiviral direnç gelişimi; tedavi öncesi HBV DNA düzeyi, antiviral ajanın etkinliği, önceden nükleoz(t)id tedavisi alması, tedavinin süresi ve kullanılan ilacın genetik bariyer derecesi gibi birçok faktöre bağlıdır. Direnç gelişimi, başlangıçta oluşan yanıtın kaybı ve HBV DNA' nın yeniden artmasıyla ilişkilidir. Bunu biyokimyasal breakthrough ve histolojik iyileşmenin geriye dönüşü izler. Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir; (124,132,133).

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml artış
 2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme
 3. Klinik kötüleşme, ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi
 4. HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi
- Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır.

Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur (36). Günümüzde peg-INF ile direnç gelişimi bildirilmemiştir. Uzun süreli kullanımda en yüksek direnç lamivudinde (5 yılda % 70), orta düzeyde adefovirde (5 yılda %29) ve en düşük direnç entekavirde (lamivudin direnci yoksa 5 yılda % 1.2) ve tenofovirde henüz direnç bildirilmemiştir (4,36). Adefovir, lamivudine dirençli mutantlar klinik etkinlik göstermektedir. Ancak Adefovir kullanımında rtN236T mutasyonu ve daha az olarak da, rtA181V mutasyonu yoluyla direnç gelişebilmektedir. Entekavir ise lamivudine dirençli HBV mutantlarında daha düşük etkinlik göstermektedir. Klinik uygulamada, entekavire karşı gelişen direnç mutasyonları (rtI169T, rtT184S/G, rtS202I ve rtM250V) şeklindedir(134).

Tablo 5. Nükleoz(t)id analogları için antiviral direnç tanımları (36,124).

Tanım	Özellik
Virolojik breakthrough	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde > 1 log (10 kat) IU/ml artış olması
Viral rebound	Tedavi sırasında virolojik yanıt alındıktan sonra HBV DNA seviyelerinin >20.000 IU/ml veya tedavi öncesi dönemin üzerine çıkması
Biyokimyasal breakthrough	Tedavi sırasında ALT normalizasyonu sağlandıktan sonra ALT düzeylerinin normalin üst sınırından daha yüksek seviyelere ulaşması
Genotipik direnç	Nükleoz(t)id analoglarına karşı in-vitro direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

2.7.2.7. KHB enfeksiyonunda tedaviyi sonlandırma zamanı

HBeAg (+) hastalarda antiviral tedavinin HBV DNA düzeyi PCR ile ölçülemeyecek düzeylere inene ve HBeAg serokonversiyonu oluşuncaya kadar verilmesi; sonrasında ise tedaviye 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. HBeAg serokonversiyonu olan ancak HBV DNA ölçülebilir düzeyde olup aynı seviyede sebat eden hastalarda tedaviye 6 ay daha devam edilmesi önerilir, hasta siroz değilse tedavi kesilebilir. HBeAg kaybı olmazsa uzun süre tedavi edilmelidir. Çünkü bu hastalarda tedavinin ilerleyen zamanlarında HBeAg serokonversiyonu sağlanabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda HBeAg serokonversiyonu olmadan tedavi kesilirse vireminin tekrarlama riski yüksektir. Relaps gelişen hastalarda tekrar tedavi verilebilir (36).

HBeAg (-) hastalarda tedavinin güvenli bir biçimde sona erdirilme zamanı tam olarak belirlenmemektedir. HBeAg negatif KHB' li hastalarda serum HBV DNA negatifliği uzun süre devam etse bile relapslar sık görülür. Peg IFN tedavisi ile serum HBsAg konsantrasyonu azalırsa kalıcı virolojik yanıtın oluşma olasılığı yüksektir. Bu hastalarda saptanamayan HBV DNA düzeylerine ulaşıldıktan sonra oral antivirallerle (Lam ve ADV hariç) uzun süreli tedavi verildiğinde relaps gelişme oranı daha düşüktür. Bu hastalarda uygun tedavi süresi halen bilinmemektedir (5,36,73).

Tablo 6. Kronik hepatit B' nin önerilen tedavisi (36).

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	<20.000IU/ml	Normal	*Tedavi gereksizdir. * 6-12 ay arayla (ilk 1 yıl 3 ayda bir) takip edilir. *Hastada ciddi HAI varsa düşük replikasyon olsa bile tedavi verilir.
+	>20.000IU/ml	Normal	*Tedavi ile HBeAg serokonversiyon oranı düşüktür. *Hasta >35-40 yaş ise karaciğer biyopsi yapılmalı ve HAI yüksek saptanırsa tedavi başlanmalı; biyopsi yapılmazsa hasta ALT yüksekliği gelişene kadar takip edilmelidir. *Tedavide entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b tercih edilmeli
+	>20.000IU/ml	Yüksek	*Tedavi edilmeli; entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b ilk tercih edilmelidir.
-	<2.000 IU/ml	Normal	*Tedavi gereksizdir (çoğu HBsAg taşıyıcısıdır). *Her 6-12 ayda bir takip edilmelidir. *Hastada ciddi HAI varsa düşük replikasyon olsa bile tedavi önerilir.
-	>2.000 IU/ml	Normal	*Biyopsi yapılması ve eğer histolojik aktivite varsa tedavi edilmelidir. *Biyopsi yapılmadıysa ALT yüksekliği takip edilmelidir. *Tedavide entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b ilk tercih edilmelidir.
-	>2.000 IU/ml	Yüksek	*Tedavi edilmeli; entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b ilk tercih edilmelidir. *Oral antiviraller ile tedavi süresi uzun olmalıdır

2.8. HBsAg Kantitasyonu

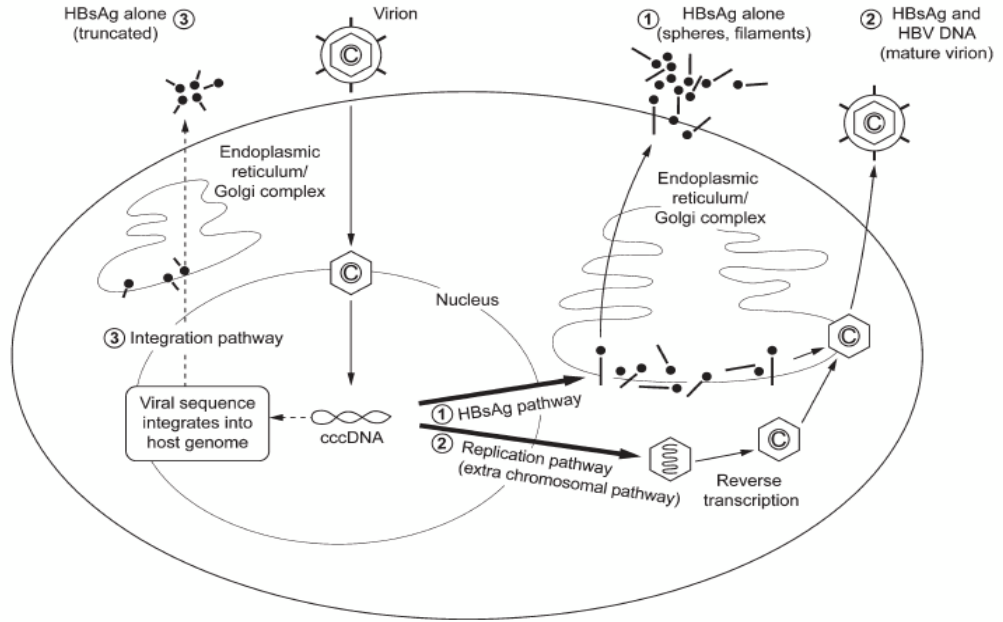
Geçmişte HBsAg'yi kalitatif olarak ölçme imkanı sağlayan radyoimmunassay ve enzim immunoassay gibi yöntemle kullanılmış olup, kantitatif olarak HBsAg seviyesini ölçen yöntemler yakın zamanda kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan biri Architect HBsAg QT (Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Germany) chemiluminesens mikropartikül immunoassay olup klinikte yaygın olarak kullanılan yöntemdir.

Architect HBsAg QT, insan serum ve plazmasındaki HBsAg konsantrasyonunu kantitatif belirlenmesi için chemiflex olarak adlandırılan esnek bir tahlil protokolü olan iki aşamalı bir immunassaydır. İlk aşamada örnek ve paramanyetik mikropartiküllerle kaplı anti-HBs birleştirilir.Örnekte bulunan HBsAgmikropartiküllerle kaplı anti-HBs ile bağlanır.Yıkamadan sonra acridinium işaretlianti-HBs konjugatı eklenir. Bir yıkamanın ardından, pretrigger ve trigger solusyonları reaksiyon karışımına eklenir.Ortaya çıkan chemiluminesens reaksiyonu relatif ışık ünitesi (RLU) olarak ölçülür.Örnekte bulunan HBsAg miktarı ile Architect immunassaysistem optiğinin ölçtüğü RLU arasında doğrusal bir ilişki vardır. Architect HBsAg tamotomatik bir sistemdir ve 0.2 ng/ml'lik HBsAg'ye kadar tespit edebilir (157).

Sık kullanılan diğer bir yöntem ise; ElecsysHBsAgII(RocheDiagnostic Indianapolis,IN, USA).İlk inkubasyon basamağında,örnekteki antijen-sandviç kompleksi oluşturmak için ruthenium kompleksi ile işaretlenmiş HBsAg spesifik monoklonal/poliklonal(koyun) antikoru ve biyotinilated monoklonal HBsAg spesifik antikorları ile reaksiyona girer.İkinci basamakta, streptovidin kaplı mikropartiküller eklenir ve biyotin ve streptovidin ile etkileşim sonucu katı faza geçer. Bu eşikindeksi olarak rapor edilir ve eğer index 1.0'dan daha büyükse örnek reaktif kabul edilir (157).

HBsAg konak genomuna entegre olmuş HBV DNA'dan konak enzimleri kullanılarak ya da transkripsiyonel aktif cccDNA molekülünün translasyonu sonucu üretilmektedir.cccDNA, bir mini kromozom olup, viral bir şablon olarak görev yapar ve KHB enfeksiyonunun devamlılığı için havuzu yeniler. Bu yüzden KHB tedavisinde cccDNA'nın biyolojisini anlamak gereklidir.Fakat cccDNA'yı incelemek için invaziv işlem gerektiğinden cccDNA yerine kullanılabilir marker arayışına gidilmiştir.Bu amaçla HBsAg ile cccDNA arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışmada HBsAg kantitatif düzeyinin teorik olarak karaciğerdeki total cccDNA seviyesini yansıttığı gösterilmiştir.(158).

Şekil 3. Hbs Ag üretim yolları



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve Yöntem

Çalışma 2013-2015 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Gastroenteroloji ve/veya Hepatoloji polikliniğine başvurmuş, klinik, patoloji ve laboratuvar değerlendirilmesi sonucu KHB tanısı almış, nükleotid ve nükleozid analogları ile tedavi edilmiş ve/veya tedavisi devam etmekte olan 50 adet hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bu 50 hastaya ait veriler incelendi. Çalışmaya alınan hastalarda serum qHBsAg, makro ELISA yöntemiyle (Roche cobas 6000 sistemi ,e601 modulu) ile çalışılırken, HBV DNA düzeyleri kantitatif PCR yöntemiyle (Taqman, Roche Diagnostic Systems) çalışılmıştır.

Hastaların çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri

<p>Çalışmaya alınma kriterleri:</p> <p>Kronik hepatit B tanısıyla tetkik ve takip edilecek olmak</p> <p>Karaciğer biyopsisi mutlak endikasyonu olması ve/veya biyopsisi yapılmış olması</p> <p>18-80 yaş arasında olmak</p>
<p>Çalışmaya alınmama kriterleri:</p> <p>Daha önce hepatit B tedavisi almış olmak</p> <p>18 yaş altı ve 80 yaş üzeri hastalar</p>

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırmada tüm veriler normal ve normal olmayan dağılım ayırımı yapılarak analiz yöntemine karar verilecek. Parametrik veriler student-t test ile, nonparametrikler Anova ile değerlendirilerek farklılıklar belirlenecek.

Gruplar arası farklılık Ki-kare veya Fisher testi ile bakılacak. Bağımlı değerkenler PAired T test ile karşılaştırılacak. Değerkenler arası ilişki multiple-regresyon analizi ile araştırılacaktır. P değer CI % 95 te 0.05 alınarak anlamlı veya anlamsız kabul edilecektir. İstatiksel hesaplamada SPSS programı kullanılacaktır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza daha önceden KHB enfeksiyonu için tedavi almamış, 31 erkek, 19'u kadın toplam 50 kronik hepatit B enfeksiyonu olan hasta dahil edildi. 11 hastanın HBeAg'si pozitifken, 39 hastanın HBeAg'si negatifti.

Tablo 8.Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete ve HBeAg durumuna göre dağılımı

Hasta	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Total n (%)
HBeAg (+)	4 (%36,4)	7(%63,6)	11 (% 22)
HBeAg (-)	15 (%38,5)	24(%61,5)	39(% 78)
Total	19(%38)	31(%62)	50(%100)

Çalışmamızda HBeAg pozitif ve negative grupta yaş ortalamaları sırasıyla 38 ve 40 olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0.778).

Çalışmamıza alınan hastaların % 2 evre1, % 42 evre 2 ,% 48 evre 3, % 8 evre 4 idi ve evre 5 hastamız mevcut değildi.

Tablo 9. Fibrozis evresine göre hastaların dağılım oranları

Fibrozis Evresi	HBeAg pozitif n (%)	HBeAg negatif n (%)	Total n (%)
Evre 1	0 (%0)	1(%100)	1(%100)
Evre 2	2 (%9,5)	19(%90,5)	21(%42)
Evre 3	7 (%29,2)	17(%70,8)	24(%48)
Evre 4	2 (%50)	2(%50)	4(%8)
Evre 5	0 (%0)	0(%0)	0(%0)

Hastaları fibrozis evresine göre gruplandırdığımızda; hastaların fibrozis evreleri, qHBsAg ve HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,689).

Tablo 10. Histolojik aktivite indeksine göre hastaların dağılım oranları

Histolojik aktivite indeksi (HAI)	Total n (%)
1-4	5 (% 10)
5-9	37 (% 74)
10-18	8 (% 16)

Hastalar histolojik aktivite indeksine göre 0-4, 5-9,10-18'lik gruplara ayrılarak incelendi. Evrede olduğu gibi histolojik aktivite indeksine göre de gruplar arasında qHBsAg ve HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (P=0,689).

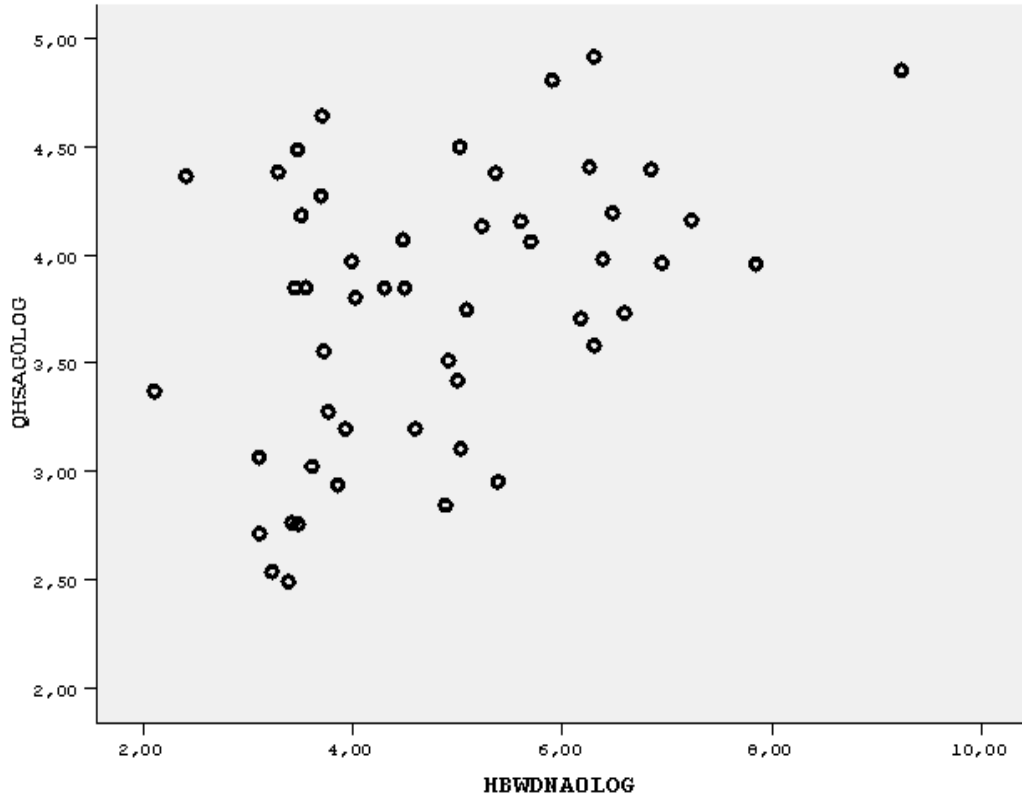
Çalışmamızda kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalar HBeAg pozitif ve negative olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Grupların demografik ,histolojik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. HBeAg pozitif ve negative gruplar arasında PT ,total bilirubin,direk bilirubin,albümin, beyaz küre, trombosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. Serum HBV DNA düzeyi HbeAg pozitif grupta HBeAg negative gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.001). Serum qHBsAg düzeyi de HBV DNA ya benzer şekilde HbeAg pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0.002)

Tablo 11. HBeAg pozitif ve negatif grupların demografik, histolojik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	HBeAg(+)	HBeAg(-)	p
	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	
Yaş	38(24-80)	40(21-66)	0,778
qHBsAg (iu/ml)	15634(5384-82120)	5075(309-64170)	0,002*
HBVDNA(iu)	2990000(257-80000000)	9810(129-8900000)	<0,001*
AST (U/L)	43(23-474)	26(14-122)	0,005*
ALT (U/L)	59(20-800)	31(9-184)	0,014*
T.bilirubin (mg/dl)	0,8(0,4-2,6)	0,6(0,3-2,3)	0,100
D.bilirubin (mg/dl)	0,2(0,1-1,2)	0,2(0,1-2,3)	0,760
Albumin	4,4(4-5,3)	4,7(3,9-5,5)	0,715
Plt ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	199(71-439)	211(48-447)	>0,05
PT	1,04(0,9-1,2)	1(0,8-1,4)	0,500

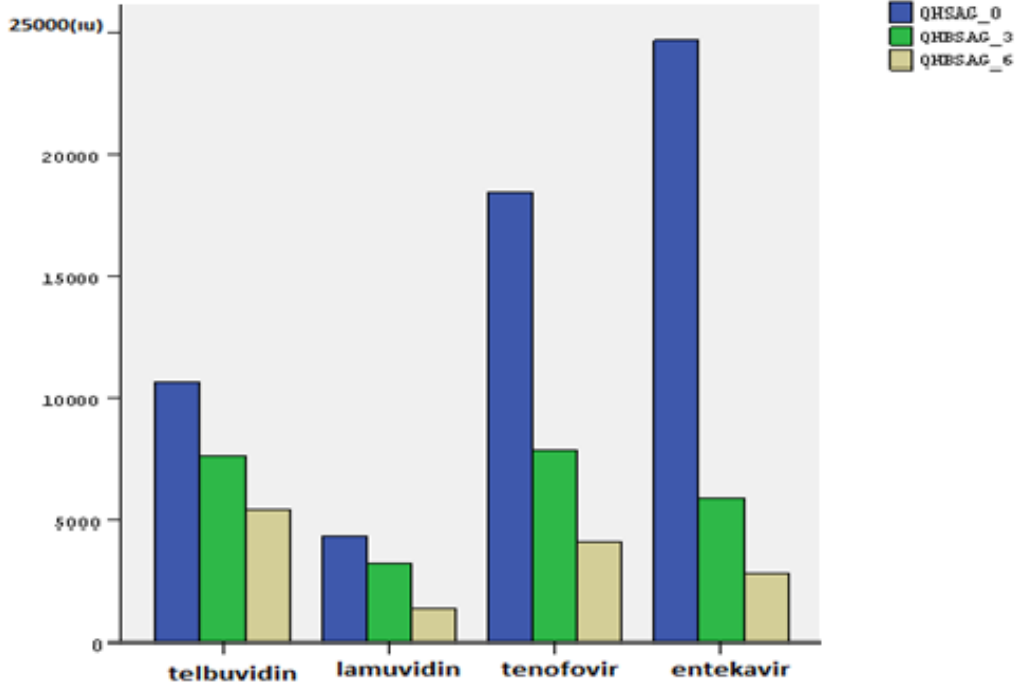
Çalışmamızda kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalar HBV DNA ve qHBsAg düzeylerine göre kıyaslandığında başlangıç düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanırken (P:0,004) 3. ve 6. ay düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Şekil 4. HBV DNA ve qHbsAg başlangıç düzeyleri arasında zayıf-orta korelasyon



Çalışmamızda kronik hepatitB enfeksiyonu olan hastalar kullandıkları antiviral ajanlara ve başlangıç ,3. ve 6.ay qHbsAg düzeylerine göre gruplandırıldı.

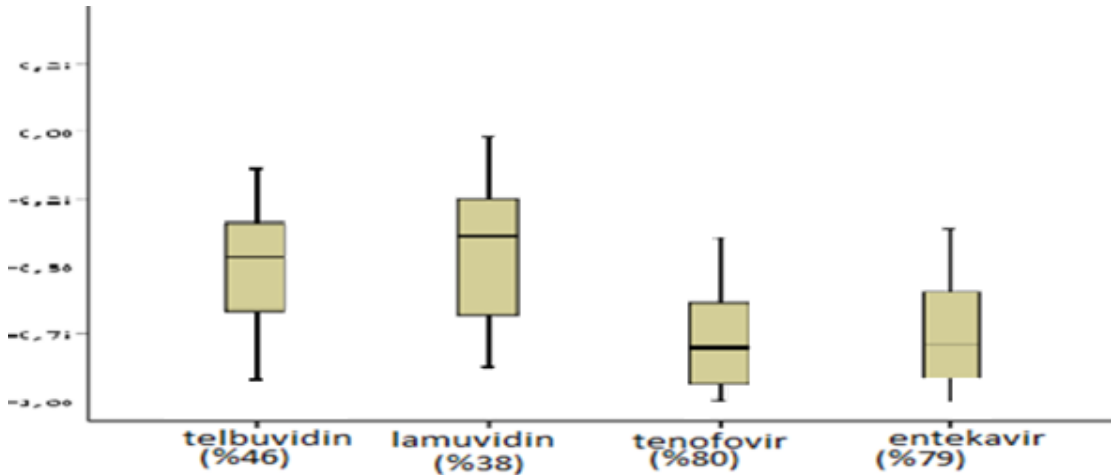
Şekil 5. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastaların antiviral ajanlara göre gruplandırıldığında başlangıç 3. ve 6.ay ortalama qHbsAg düzeyleri



Çalışmamızda kronik hepatit B hastaları kullandıkları antiviral ajanlara göre gruplandırıldı ve qHbsAg düzeylerindeki % düşüşler kıyaslandı.

Antiviral gruplarında 3.ay sonunda qHbsAg düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmazken (p=0,061) 6.ay sonunda tenofovir grubunda %80,entekavir grubunda %79,telbivudin grubunda %46 ,lamivudine grubunda %38 düşüş saptandı (0,005).

Şekil 6. Antiviral gruplarında 6. Ay Sonunda qHbsAg düzeylerindeki düşüşler (%).

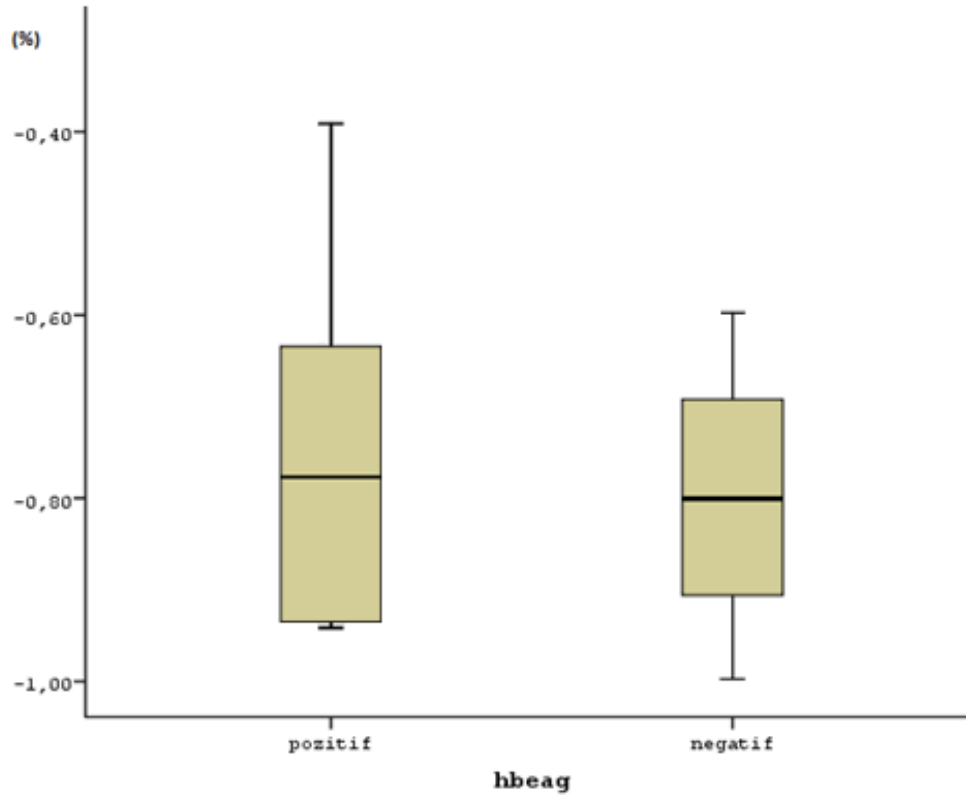


Çalışmamızda Tenofovir ve entekavir kullanan kronik hepatit B li hastalar hbeag pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında 6.ay sonunda qHBsAg düşüşleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

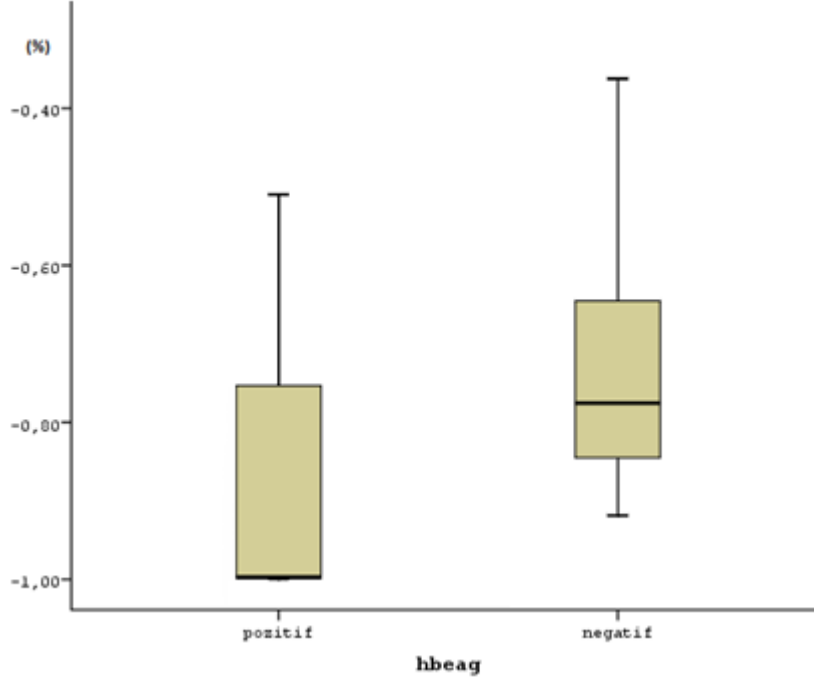
Tablo 12. Tenofovir ve Entekavir kullanan hastalardaki 6.ay sonunda qHBsAg düzeylerindeki düşüşler

6.ay sonunda qHBsAg Düşüşleri(%)	HBeAg(+) Medyan (min-max)	HBeAg(-) Medyan (min-max)	p
Tenofovir	% -77,7(-38 -94)	% -80(-1-60)	>0,05
Entekavir	% -99,7(-1 -51)	% -77,5(-36-92)	>0,05

Şekil 7. Tenofovir kullanan hastalardaki 6. Ay Sonunda qHBsAg düzeylerindeki düşüşler(%).



Şekil 8.Entekavir kullanan hastalardaki 6. Ay Sonunda qHBsAg düzeylerindeki düşüşler(%).



Entekavir kullanan hastalarda HBeAg pozitif grupta qHBsAg düzeylerinde literatürle uyumlu şekilde daha fazla düşüş saptanırken muhtemel hasta sayısından (n=3) istatistiksel fark tespit edilmedi ($P>0,05$).

5. TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonunun tanısında HBV serolojik belirteçleri ve transaminaz düzeyleri kullanılırken viral replikasyon ve tedaviye yanıtı değerlendirmede HBV DNA düzeyi kullanılmaktadır (159). HBV DNA düzeyinin her merkezde çalışılmaması ve pahalı bir tetkik olması nedeniyle alternatif göstergelerin arayışına gidilmiştir (160). Günümüzde serum HBsAg düzeyinin HBV DNA düzeyi yerine kullanılıp kullanılamayacağına ilişkin araştırmalar ve qHBsAg düzeyinin tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar bildirilmeye devam etmektedir.

Tüm bu çalışmalar doğrultusunda KHB enfeksiyonu olan hastaların serum HBsAg kantitatif düzeyi ile HBV DNA düzeyi ilişkisini, serum HBsAg kantitatif düzeyinin tedavi takip göstergesi olarak kullanılabilirliğini ve karaciğer histopatolojisiyle ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda ortalama HBV DNA ve HBsAg kantitatif düzeyi HBeAg (+) grupta HBeAg (-) gruba göre oranla anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.05$). HBV DNA ve HBsAg başlangıç düzeyleri arasında zayıf-orta korelasyon mevcuttu. HBeAg (+) grupta yaş ortalaması daha düşük bulundu. Entekavir ve tenofovir alan grupta HBsAg düşüşleri lamivudin ve telbuvidin alan gruba göre daha yüksek saptandı. Entekavir alan hastalarda HBeAg (+) grupta HBsAg düşüşü daha belirgin olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmazken, HBsAg düzeyi ile karaciğer histopatolojisi (Evre-HAİ) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

KHB hastalarında HbsAg kinetiğinin incelendiği 424 olgulu çalışmaya Togo ve ark. yaş ortalaması 40 olan, 239 erkek/185 kadın hasta dahil etmişler ve bu hasta grubunda HBsAg kantitatif düzeyi ile HBV DNA düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon bildirirken, yaş ve HBsAg düzeyi arasında negatif korelasyon saptamışlardır ($p<0,001$) (161). Kim ve ark. da, daha önce tedavi almamış 645 KHB hastası dahil ettikleri çalışmada HBsAg düzeylerini fazlara göre analiz etmişler ve en yüksek HBsAg seviyesini immuntoleran fazda saptarken, en düşük qHBsAg seviyesini HBeAg negatif fazda bildirmişler (162). Bu çalışmada da, diğer çalışmalarla benzer şekilde yaş ile HBsAg düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,001$).

HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatifleşmesi enfeksiyonunun daha ileri dönemlerinde gerçekleşmektedir. HBeAg pozitif hastalar negatif hastalara göre daha küçük yaşta olmaktadır. Bizim çalışmamızda HBeAg pozitif ve negative grupta yaş ortalamaları sırasıyla 38 ve 40 olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.778$).

Zoulin ve ark. daha önce tedavi almamış KHB'li hastaları, tenofovir ve entekavir bazlı tedavi esnasında takip etmişler. Bu hastalarda 12., 48., ve 96. haftalar da HBsAg düzeyleri çalışmışlar ve HBeAg pozitif hasta grubunda qHBsAg düzeyleri daha yüksek saptanırken, bu grupta tedavi sonrası HBsAg düşüşünün daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (163). Benzer başka bir çalışmada Keshvari ve ark. daha önce tedavi almamış 151 KHB hastasını HBeAg durumuna göre gruplandırarak (121 hasta HBeAg negative, 30 hasta HBeAg pozitif) incelemişlerdir (164). HBeAg negative hasta grubunda fibrozis skorlarının daha ileri olduğunu bildirirken, HBeAg pozitif grupta ise HBsAg ve HBV DNA düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir ($p<0,01$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HBsAg seviyesi, HBeAg pozitif hasta grubunda HBeAg negatif hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0,002$).

Karaciğer histopatolojisiyle HBV DNA düzeyleri ilişkisini araştırdıkları çalışmada Shao ve ark. 178 HBeAg pozitif , 35 HBeAg negative toplam 213 KHB hastası çalışmaya dahil etmişler. Bu hastaların serum HBV DNA düzeyleri, ALT değerleri ve karaciğer histolojisi incelenmiş ve sonuç olarak HBeAg pozitif hasta grubunda HBV DNA seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (165). Benzer şekilde Alam ve ark. 1022 HBeAg pozitif ve HBeAg negative koenfeksiyonu olmayan KHB'li hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmada, HBeAg negatif grupta HBV DNA düzeyinin daha düşük seyrettiğini ve bu grupta fibrozis skorunun daha ileri olduğunu bildirmişlerdir(166).

HBV DNA replikasyon göstergesi olması nedeniyle, HBeAg pozitif hasta grubunda daha yüksek seviyede olması beklenir. Bizim çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde HBV DNA seviyesi HBeAg pozitif hasta grubunda HBeAg negatif gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0,001$).

Gupta ve ark. nın, HBV DNA ve HBsAg düzeylerinin ilişkisini araştırdığı çalışmaya ek hastalığı olmayan ve HBV DNA düzeyi ölçülebilen 166 KHB li hasta

dahil edilmiş. HBV DNA COBAS Taqman, HBsAg Architect QT yöntemiyle ölçülmüş. Hastaların ortalama HBV DNA düzeyi $1,7 \times 10^3$ IU/ml, ortalama HBsAg düzeyi $8,7 \times 10^3$ IU/ml saptanmış. Çalışma sonucunda HBV DNA ve HBsAg düzeyleri arasında anlamlı korelasyon ($p < 0,001$) izlenirken, bu korelasyon HBeAg pozitif grupta daha belirgin tespit edilmiş(167). Bir diğer çalışmada, Thompson ve ark. 71 HBeAg pozitif , 78 HBeAg negative KHB li toplam 149 hasta dahil ettikleri çalışmada HBV DNA ve HBsAg düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlenirken, bu korelasyonun HBeAg pozitif grupta daha belirgin olduğu tespit etmişlerdir(168).

Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın başlangıç HBsAg düzeyi ile HBV DNA düzeyleri arasında zayıf-orta derecede korelasyon saptanırken ($p = 0,004$) 3.ay ve 6. ayda korelasyon saptanmadı. Hastaları HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olarak gruplandırdığımızda ise iki parametre arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Günümüzde yapılan çalışmalarda ALT ve HBV DNA seviyesinin tek başına karaciğerdeki hasarı değerlendirmede yanlış sonuçlar verebildiği, bu amaçla fibrozisi belirlemede hastalarda HBsAg kantitatif düzeyinin kullanılabileceği bildirilmektedir. Cheng ve ark., serum HBsAg kantitatif düzeyinin karaciğer histopatolojisiyle ilişkisini araştırdığı 18-70 yaş arası , ek hastalığı olmayan 198 KHB' li hasta grubunda Knodell nekroinflamasyon skoru 7 ve üzeri, fibrosis skoru 4-6 arası olan hastalarda HBsAg kantitatif düzeyinin belirgin daha düşük saptamıştır($p < 0,001$)(169). Benzer başka bir çalışmada Peignoux ve ark. fibrosis evresiyle HBsAg kantitatif düzeyini ilişkisini araştırmışlar. Daha önce tedavi almamış ko-infeksiyonu olmayan karaciğer biyopsisi yapılmış 101 HBeAg pozitif, 305 HBeAg negative hasta dahil edilen çalışmada, HBeAg pozitif hasta grubunda HBsAg düzeyi ile HBV DNA düzeyleri arasında pozitif yönde belirgin korelasyon saptanırken, HBsAg düzeyi ile fibrosis derecesi arasında negative yönlü korelasyon bildirilmiştir (170). Bu doğrultuda yapılan bir çok çalışmada HBsAg seviyesi ile fibrosis derecesi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir

Çalışmamızda bu bilgiler doğrultusunda hastalarımızı fibrosis evresine ve histolojik aktivite indeksine göre gruplandırarak incelediğimizde, ortalama HBsAg ve HBV DNA seviyesi bakımından anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

KHB tedavisinde asıl amaç HBsAg serokonversiyonudur. Spontan HBsAg serokonversiyonu nadir olup, nükleozid/nükleotid analogları viral yükü erken

dönemde baskılamasına rağmen, hepatosit içindeki hepatit B virüsünü tam olarak eradike edememektedirler. Bunun sebebi; revers transkriptaz blokajı yaparak DNA sentezini engellemelerine rağmen, bu ilaçların cccDNA ve HBsAg üzerine etkilerinin olmamasıdır. Son zamanlarda HBsAg kantitatif düzeyinin nükleozid/nükleotid analoglarına yanıtı değerlendirmede kullanılıp kullanılmayacağına ilişkin çalışmalar artarak devam etmektedir. Peginterferon tedavisi esnasında serum HBs antijen titresinde tedavinin erken fazında olan düşüş kalıcı virolojik yanıt oluşumunda, HBs Ag temizlenmesinde ve ccc DNA düzeylerinde azalma ile direkt korelasyon gösterdiği benzer çalışmalarla bildirilmiştir (171).

Reijnders ve ark., HBsAg kantitatif düzeyinin KHB'li hastalarda peginterferon ve entekavir tedavisi seyrindeki kinetiğini araştırmışlar. Çalışmaya dahil edilen HBeAg pozitif 61 hastaya peginterferon, 33 hastaya entekavir tedavisi verilirken, HBeAg negative 69 hastaya peginterferon, 37 hastaya entekavir tedavisi verilmiş. HBeAg pozitif hastalarda HBsAg kantitatif düzeylerinde her iki grupta düşüş izlenirken, peginterferon grubunda daha keskin bir düşüş izlenmiş. HBeAg negative hastalarda ise sadece peginterferon kolunda belirgin düşüş bildirilmiştir (172).

Heathcote ve ark., tenofovirin etkinlik ve güvenliğini araştırdıkları çalışmada 3 yıl boyunca hastaları takip etmişler. 144. hafta sonunda HBeAg negatif hastaların %87'si HBeAg pozitif hastaların %72 sinde HBV DNA seviyeri 400 kopyanın altında saptanmış. Aynı çalışmada HBsAg düzeyleri açısından değerlendirildiğinde tenofovir tedavisi alan hastalarda HBsAg kaybı 1.yıl %3, 2.yıl %6, 3.yıl %8 olarak bildirilmiştir (173).

Gish ve ark., entekavir ve lamivudin alan iki ayrı grup hastada HBsAg kinetiğini araştırmışlar. 96 hafta tedavi 24 hafta gözlem sonrası hastalardan entekavir kullanan grupta % 5 HBsAg kaybı gözlenirken, bu oran lamivudin alan hastalarda % 2,8 bildirilmiştir. Ayrıca HBsAg kaybı izlenen hastaların %96 sında HBV DNA seviyesi 300 kopyanın altında saptanmıştır(174).

Zoutendijk ve ark., tenofovir ve entekavir ile tedavi edilen hastaların takip edildiği çalışmada, HBeAg pozitif hastalarda HBsAg düşüşlerinin daha belirgin olduğunu, ayrıca bu hastalarda HBsAg kaybı sağlayabilmek için ortalama tahmini

sürenin 36 yıl olduğu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada HBeAg negatif grupta bu sürenin 39 yıla ulaşabileceği bildirilmiştir(175).

Bizim çalışmamızda, antiviral tedavi gruplarında 3. ay sonunda qHBsAg düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmazken ($p=0,061$) 6. ay sonunda tenofovir grubunda %80, entekavir grubunda %79, telbuvidin grubunda %46, lamivudin grubunda %38 HBsAg düşüşü saptandı ($p=0.005$).

Sonuç olarak, KHB hastalarında nükleozid/nükleotid analogları ile tedavide HBsAg kaybı için uzun süreli tedavi gerekmektedir. Serum HbsAg düzeyinin tedavi takibinde kullanılabilirliğini araştıran çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da beklenildiği gibi entekavir ve tenofovir alan grupta HBsAg düşüşleri birbirlerine yakın olmakla birlikte, bu düşüş lamivudin ve telbuvidin alan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Literatürdeki mevcut diğer araştırmalar da göz önüne alındığında HBsAg düzeyinin KHB tedavi monitorizasyonunda faydaları yönünde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1-HBV DNA ve HBsAg kantitatif düzeyleri literatürle uyumlu şekilde HBeAg (+) grupta HBeAg (-) gruba göre oranla anlamlı ölçüde yüksek saptandı.

2- HBV DNA ve qHBsAg başlangıç düzeyleri arasında zayıf-orta korelasyon saptandı.

3-HBeAg (+) grupta yaş ortalaması literatürle uyumlu şekilde daha düşük bulundu fakat istatistiğe yansımada.

4-Entekavir ve tenofovir alan grupta qHBsAg düşüşleri birbirlerine yakın olmakla birlikte , lamivudin ve telbuvidin alan gruba göre daha yüksek saptandı.

5-Entekavir alan hastalarda HBeAg (+) grupta qHBsAg düşüşü literatürle uyumlu şekilde daha belirgin olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı.

6-qHBsAg düzeyi ile karaciğer histopatolojisi (Evre-HAI) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. The EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 227–42.
2. Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 661-62.
3. Fattovich G, Bartolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 335-52.
4. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373: 582–92.
5. Dienstag JL. Hepatitis B Virüs İnfection. *N EngJ Med* 2008; 359: 1486-1500.
6. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
7. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology* 2006; 45: 529-38.
8. EASL international consensus conferance on hepatitis B. *J. Hepatology* 2003; 39: 3-25.
9. Savaş C. Kronik B Hepatiti Tedavisinde kombinasyon tedavisi. *Viral Hepatit Kitabı* 2009
10. Levinson W, Jawetz E. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. *Lange Tıp Kitabı, Barış Kitapevi*, 1998.
11. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. *Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri*, 2007.
12. Ganem A.M. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1118–29.
13. Robinson WS, Clyton, Greenman. DNA of a human hepatitis B virus candidate. *J. Virol.* 1974; 14: 384-91.

14. Türe-Özdemir F, Duman D, Ertem D, Avşar E, Eren F, Özdoğan O, Kalaycı C, Aslan N, Bozdayı AM, Tözün N. Determination of hepatitis B genotips in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk. J. Gastroeneterol* 2005; 16: 183-87.
15. Bozdayı M, Bozkaya H, Türkyılmaz H, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. *J. Clin. Virol.* 2001; 21: 91-101.
16. Yalçın K, Değertekin H, Bahcecioğlu IH et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. *Infection* 2004; 32: 24-29
17. Akarca U. S. Hepatit B virusu mutasyonları. *Viral Hepatit Slayt Seti* 2008.
18. Funk MI, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg negative chronic hepatitis B and associated with precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002; 9: 52-61.
19. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Vaccine* 1998;16: 48-51
20. Jean-Pierre Allain. Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. *Journal of Clinical Virology* 2006; 36: 12-17.
21. Kılıçturgay K, Mıstık R, Balık D. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Viral Hepatit 98. Viral Hepatitle Savasım Derneği Yayını.* Ankara 1998; 1-40.
22. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 191-94.
23. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2005; 34: 139-42.
24. Eddleston AL, Mondelli M. Immunopathological mechanisms of liver cell injury in chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 1986;3: 17-23.

25. Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J. Med Virol.* 2002; 67: 454-57.
26. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy a prospective case series. *Am J Hematol.* 2005; 80: 197-203.
27. Idilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematooncological malignancies who receive chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55: 828-31.
28. Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM, Chiou TJ. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Int J Hematol.* 2005; 81: 349-51.
29. A. Bertoletti, M. Maini, Roger Williams. Role of hepatitis B virus specific cytotoxic T cells in liver damage and viral control. *Antiviral Research* 2003; 60: 61-66.
30. M. K. Maini, C. Boni, K. Lee, et al. The role of virus-specific CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 2000; 32: 46-54.
31. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections. *International Journal of STD & AIDS* 2010; 21: 669-67.
32. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe a review. *Euro Surveillance Bull Eur Maladies Transmissibles Eur Commun Dis Bull* 2008; 13: 1560-69.
33. Urbanus AT, van Houdt R, van de Laar TJ, Coutinho RA. Viral hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. *Euro Surveillance Bull Eur Maladies Transmissibles Eur Commun Dis Bull* 2009; 14: 1560-75.
34. Gilson RJ, de Ruiter A, Waite J, et al. Hepatitis B virus infection in patients attending a genitourinary medicine clinic: risk factors and vaccination coverage. *Sex Trans Inf* 1998; 74: 110-15.

35. Ward H, Day S, Weber J. Risky business: health and safety in the sex industry over a 9 year period. *Sex Trans Infect* 1999; 75: 340–43.
36. Emmet B, Keeffe, Douglas T, Dieterich, Steven-Huy B, Han, Ira M, Jacobson, Paul Martin, Eugene R, Schiff, Hillel Tobias. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6: 1315–41.
37. Curry MP, Chopra S, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005: 1426-41.
38. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-66.
39. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26: 62-68.
40. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience *Ann Surg* 1995; 222: 109-19.
41. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 96: 1583-88.
42. McIntyre N. Clinical presentation of acute viral hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 533–47.
43. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992–1000.
44. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention and treatment. *Clin Chem* 1997; 43: 1500–06.
45. Hann HW, Han SH, Block TM, et al. Symptomatology and health attitudes of chronic hepatitis B patients in the USA. *J Viral Hepat* 2008; 15: 42–51.
46. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 967–75.

47. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16: 65–72.
48. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 952-55.
49. Balcıoğlu İ, Ozdemir S, Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Kronik hepatitli hastalarda noropsikiyatrik bulgular. *Viral Hepatit 2005*. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 76-82.
50. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes asıgnificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-12.
51. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. İmpaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 27-31.
52. Usluer G, Leblebicioğlu H. Hepatit B virusu mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Guneş Kitapevi Yayınları Ankara 2002: 16-23.
53. Cohen J, Powderly WG, Ryder S. Viral Hepatitis. *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby 2004: 529-45.
54. Kurt H, Tekeli E, Balık İ. Hepatit B virus infeksiyonu. *Viral Hepatit 2003*. Ankara, viral hepatitle savaşım derneği 2003; 129-34.
55. Gitlin N. Hepatitis B: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clin Chem* 2003; 34: 1390- 06.
56. M.R. Brunetto, F. Oliveri, B. Coco, G. Leandro, P. Colombatto, J.M. Gorin and F. Bonino. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J. Hepatol.* 2002; 36: 263–70.

57. Yao-Shih Hsu, Rong-Nan Chien, Chau-Ting Yeh et al. Long term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-27.
58. George V Papatheodoridis, Spilios Manolakopoulos et al. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet Infectious Diseases* 2008; 8: 167-78.
59. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116: 829–34.
60. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493–96.
61. Scott K. Fung, Lok A.S. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 54-64.
62. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001; 34: 306-13.
63. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. Longterm follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology* 1988; 8: 1651-54.
64. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839-43.
65. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 759-68.
66. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol.* 2004; 72: 363-69.

67. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1756-62.
68. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-27.
69. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, The Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-86.
70. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-59.
71. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 19-26.
72. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al, Japan HBV Genotype Research Group. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology* 2001; 33: 218-23.
73. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection. *Hepatology* 2004; 40: 790-92.
74. Ohnishi K, Iida S, Iwama S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 1982; 49 672-77.
75. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 1024-29.
76. Massimo C, Angelo S. Etiology, natural history and treatment of hepatocellular carcinoma. *Antiviral Research* 2003; 60: 145-50.

77. Uzunlimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022-28.
78. Tsubota A, Arase Y, Ren F, Tanaka H, Ikeda K, Kumada H. Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw. *J Med Virol*. 2001; 65: 257-65.
79. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004; 53: 744-49.
80. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 1159-64.
81. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002; 155: 323-31.
82. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the US. *Cancer* 2004; 101: 1009-17.
83. Baptista M, Kramvis A, Kew MC. High prevalence of 1762(T) 1764(A) mutations in the basic core promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers. *Hepatology* 1999; 29: 946-53.
84. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al, Reveal-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
85. H.I. Yang, S.N. Lu, Y.F. Liaw, S.L. You, C.A. Sun and L.Y. Wang et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74.

86. H.L.Y. Chan, J.Y.L. Ching, M.L. Wong, A.Y. Hui, L.C.T. Hung. Persistently positive hepatitis B E antigen is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma *Journal of Hepatolog.* 2003; 38: 90-91.
87. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1–7.
88. Ahmad A, Alvarez F. Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCVvinduced hepatitis. *J Leuk* 2004; 76: 743-59.
89. You J, Sriplung H, Geater A, Chongsuvivatwong V, Zhuang L, Li YL, Lei H, Liu J, Chen HY, Tang BZ, Huang JH. Impact of viral replication inhibition by entecavir on peripheral T lymphocyte subpopulations in chronic hepatitis B patients. *BMC Infect Dis* 2008; 22: 123-32.
90. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
91. Hollinger FB and Dienstag JL. Hepatitis B and D virusus, *Manuel of Clinical Microbiology*, 6th ed. Washington DC, ASM Press 1999: 1035–44.
92. Bahn A, Hilberd K, Martine U, Westedt J, Von Weiz Sacker F, Wirth S. Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol* 1995; 47: 336–41.
93. Kurt H, Tunçbilek S, Tekeli ME. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 1995; 1: 38-41.
94. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med* 1976; 295: 909-13.
95. Felek S. Karaciğer Ve Safra Yolları Enfeksiyonları. Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul 2004. Nobel Tıp Kitabevi: 195-212.

- 96.Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19: 610-19.
- 97.Yalçın K, Değertekin H, Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan. Akut Viral Hepatitler. Gastroenteroloji Ankara. Türk Gastroenteroloji Vakfı 2002: 467- 77.
- 98.Taşyaran MA, Tekeli E. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2003. İstanbul 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği: 121-28.
- 99.Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral Hepatitis B. Lancet 2003; 362: 2089-94.
100. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2005; 23: 1-31.
- 101.Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. Microbes Infect 2002; 4: 829-35.
- 102.Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Ann Hepatol 2002; 1: 192-95.
- 103.Şenol E. Hepatit B. Galenos Aylık Tıp Dergisi 1998; 1: 12-17.
- 104.Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. Aktüel Tıp Dergisi 2003; 8: 25- 31.
- 105.Krawitt EL, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Chronic Hepatitis. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. New York: Churchill-Livingstone 2003: 1153-59.
106. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is the function of the secreted hepatitis Be antigen to induce immunologic tolerance in utero?. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 81: 6563–99.
- 107.Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 1990; 2: 87-106.

108. Fung SK, Lok AS. Treatment of chronic hepatitis B: who to treat, what to use, and for how long?. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 839-48.
109. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: 173-81.
110. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV-DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36: 1408-15.
111. Yuen MF, Lai CL. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 20-24.
112. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Prognostic factors in severe exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 979-84.
113. Dusheiko G. Hepatitis B. *Clinical Hepatology* 2nd ed, Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J. Oxford University Press 1999: 876-96.
114. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 617-32.
115. Perillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009-22.
116. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,070 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-33.
117. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed, Vol, Macgraw Hill, Newyork 2001: 1721-37.
118. Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balık. Kronik hepatit B'li hastalarda HBV DNA'nın önemi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 1: 279-80.
119. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Viral Hepatitis- Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press 1999: 193-204.

120. Korkutan İ. Kronik hepatit B'li çocuklarda interlekin-1 beta, tumor nekrozis faktor-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Cukurova Üniversitesi, Adana 2006.
121. Tulunay O. Kronik Viral Hepatit Patolojisi. In: Tekeli E. Balık İ. (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul. Viral Hepatitle Savasım Dernegi 2003: 330-45.
122. Mene S, Paul I, Cote J, Kobra BE, Butler SD, George AL, etal; and Tennant1 BC. Antiviral effect of oral administration of tenofovir disoproxil fumarate in woodchucks with chronic woodchuck hepatitis virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 1: 2720-28.
123. S. Villet, C. Pichoud, A. Ollivet, J.P. Villeneuve, C. Trepo and F. Zoulim. Sequential antiviral therapy leads to the emergence of multiple drug resistant hepatitis B virus. *Hepatology* 2005; 42: 581-91.
124. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
125. Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 436-50.
126. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International* 2008; 2: 263-83.
127. Colle I, Adler M, Brenard R, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 389-420.
128. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection?. *Hepatology* 2008; 48: 1451-59.
129. Manesis K, Hadziyannis SJ. Interferon- alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroneterology* 2001; 121: 91-100.

130. Sung JJY, Tsoi KKF, Wong VWS, Chan LY. Meta-analyses: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1067-77.
131. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
132. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254-65.
133. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 1414-19.
134. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27: 1670-77.
135. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudin as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Eng J Med* 1999; 34: 1256-63.
136. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heatcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen negative/ hepatitis B virus DNA positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29:889-96.
137. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.
138. P. Marcellin, T. Chang et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B patients. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 31-32.

139. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-14.
140. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A et al. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J* 2006; 354: 1001-10.
141. Dimou E, Papadimitropoulos V, Hadziyannis JS. The role of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3: 1077–86.
142. S. James Matthews. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 184-203.
143. Davis GL. Prophylaxis and treatment of viral hepatitis. Wolfe MM, Davis GL, Farraye FA, Giannella RA, Malagelada JR, Steer ML (eds). *Therapy of digestive disorders*, 2.baskı, Çin: Saunders Elsevier 1999: 503-23.
144. P. Angus, R. Vaughan, S. Xiong, H. Yang, W. Delaney, C. Gibbs, C. Brosgart, D. Colledge, R. Edwards, A. Ayres, A. Bartholomeusz and S. Locarnini. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292–97.
145. B. Werle-Lapostolle, S. Bowden, S. Locarnini, K. Wurstorn, J. Petersen, G. Lau, C. Trepo, P. Marcellin, Z. Goodman, W.E.T. Delaney, S. Xiong, C.L. Brosgart, S.S. Chen, C.S. Gibbs and F. Zoulim. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750–58.
146. M.N. Brunelle, A.C. Jacquard, C. Pichoud, D. Durantel, S. Carrouee-Durantel, J.P. Villeneuve, C. Trepo and F. Zoulim. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005; 41: 1391-98.

147. L.M. Wolters, B.E. Hansen, H.G. Niesters, D. DeHertogh and R.A. de Man. Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2002; 37: 137–44.
148. C.L. Lai, M. Rosmawati, J. Lao, H. Van Vlierberghe, F.H. Anderson, N. Thomas and D. Dehertogh. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1831–38.
149. K. Lacombe, J. Gozlan, P.Y. Boelle, L. Serfaty, F. Zoulim, A.J. Valleron and P.M. Girard. Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS* 2005; 19: 907–15.
150. F. Bani-Sadr, P. Palmer, C. Scieux and J.M. Molina. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1062–64.
151. Y. Benhamou, R. Tubiana and V. Thibault. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 177–78.
152. Lai, CL, Han, KH, Yoon, SK, et al. Interim report for a phase II, multi-centre, dose-escalating study of LB80380/ANA380 in hepatitis B patients with lamivudine-resistant YMDD mutant HBV. *J Hepatol* 2005; 42: 31-43.
153. P. Marcellin, G.K. Lau, F. Bonino, P. Farci, S. Hadziyannis, R. Jin, Z.M. Lu, T. Piratvisuth, G. Germanidis, C. Yurdaydin, M. Diago, S. Gurel, M.Y. Lai, P. Button and N. Pluck. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1206–17.
154. T. Ide, R. Kumashiro, Y. Koga, et al. A Real time quantitative PCR method for hepatitis B virus in patients treated with lamivudine for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2048-51.
155. Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol* 2003; 3: 207-20.

156. Look A.S.F, Mc Mahan B.J. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
157. Mühlbacher A, Weber B, Bürgisser P, Eiras A, Cabrera J, Louisirirochanakul S, et al. Multicenter study of a new fully automated HBsAg screening assay with enhanced sensitivity for the detection of HBV mutants. *Med Microbiol Immunol.* 2008;197:55-64.
158. Thomas HC, Lemon S, Zuckerman et al. *AJ. Viral Hepatitis. Structure and molecular virology.*2005;149-180
159. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004; 40(4): 790-2.
160. Jafri SM, Lok AS. Antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010; 14(3): 425-38.
161. S. Togo, M. Arai, A. Tawada, T. Chiba, T. Kanda, K. Fujiwara, F. Imazeki and. Clinical importance of serum hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B. *Viral hepatitis* 2011 Oct;18(10):e508-15.
162. Yu J. Kim, Hyun C. Cho, Moon S. Choi, Joon H. Lee, Kwang C. Koh, Byung C. Yoo and Seung W. Paik. The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B. *Liver International* ISSN 1478-3223.
163. Fabien Zoulim, Giampiero Carosi , Susan Greenbloom , Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j 56–63

164. Maryam Keshvari 1,2,3; Seyed Moayed Alavian 2,3; Heidar Sharafi 2,3, Comparison of Serum Hepatitis B Virus DNA and HBsAg Levels Between HBeAg-Negative and HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients. *Jundishapur J Microbiol.* 2015 March; 8(3): e21444.
165. Jie Shao, Lai Wei, Hao Wang, Yan Sun, Lan-Fang Zhang, Jing Li, Jian-Qiang Dong. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007 April 14; 13(14): 2104-2107.
166. Shahinul Alam, Nooruddin Ahmad, Golam Mustafa, Khorshed Alam, Mobin Khan. Characteristics of Treatment Naïve Chronic Hepatitis B in Bangladesh: Younger Populations are More Affected; HBeAg-negatives are More Advanced. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2008 14(1): 15-9
167. E Gupta, A Kumar . Serum hepatitis B surface antigen levels correlate with high serum HBV DNA levels in patients with chronic hepatitis B: a cross-sectional study.
168. Alexander J.V. Thompson,1,2 Tin Nguyen,1,2 David Iser,1,2,3 Anna Ayres,1 Kathy Jackson,1 Margaret Littlejohn,1 John Slavin,2 Scott Bowden,1 Edward J. Gane,4 William Abbott,4 George K.K. Lau,5 Sharon R. Lewin,3,6,7 Kumar Visvanathan,6,8 Paul V. Desmond,2 and Stephen A. Locarnini1. Serum Hepatitis B Surface Antigen and Hepatitis B e Antigen Titers: Disease Phase Influences Correlation with Viral Load and Intrahepatic Hepatitis B Virus Markers. *Hepatology* , Vol. 51, No. 6, 2010
169. Pin-Nan Cheng, Hung-Wen Tsai , Yen-Cheng Chiu, Cheng-Hsun Ho , I-Chin Wua, Ting-Tsung Chang. Clinical significance of serum HBsAg levels and association with liver histology in HBeAg positive chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Virology* 57 (2013) 323–330.

170. Michelle Martinot-Peignoux, Roberto Carvalho-Filho , Martine Lapalus , Ana Carolina Ferreira Netto-Cardoso , Olivier Lada, Richard Batrla , Friedemann Krause , Tarik Asselah, Patrick Marcellin. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *Journal of Hepatology* 2013 vol. 58 j 1089–1095.

171. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F et al. Hepatitis B surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 29:1141-50.

172. Jurriën G.P. Reijnders , Vincent Rijckborst, Milan J. Sonneveld , Sandra M, Scherbeij n. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *Journal of Hepatology* 2011 vol. 54 j 449–454

173. E.heathcote, p.Marcellin, Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B. *gastroenterology* Vol. 140, No. 1

174. R. G. Gish, T.-T. Chang, C.-L. Lai, Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, 2010, 17, 16–22.

175. Roeland Zoutendijk, Bettina E. Hansen, Anneke J. van Vuuren, Serum HBsAg Decline During Longterm Potent Nucleos(t)ide Analogue Therapy for Chronic Hepatitis B and Prediction of HBsAg Loss. *JID* 2011:204 .

8.EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 20/05/2014
TOPLANTI NO : 2014/10

KARARLAR :

- 3- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ'ın sorumluluğunda yürütülecek olan 2014-47-25/02 Protokol no'lu "Kronik Hepatit B Hastalarında HBV DNA ve HBSAg Quantifikasyon Düzeyleri Arasındaki İlişki" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günhur ÖZBAKİŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı