



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA  
BİYOKİMYASAL VE VİRAL PARAMETRELER İLE  
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Uğur BALIK**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR- 2017**



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA  
BİYOKİMYASAL VE VİRAL PARAMETRELER İLE  
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Uğur BALIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Muhsin KAYA**

**DİYARBAKIR- 2017**

## TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a, yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Muhsin KAYA'ya, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ'a, Prof. Dr. Kendal YALÇIN'a, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU'ya, Prof. Dr. Abdurrahman İŞIKDOĞAN'a, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN'a, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ'a, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER'e, Doç. Dr. Mazhar Müslüm TUNA'ya, Yrd. Doç. Dr. Abdullah KARAKUŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI'ya, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK'a, Yrd. Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY'a, Yrd. Doç. Dr. Emre Aydın'a, Uz. Dr. Elif Tuğba TUNCEL'e, Uz. Dr. Ali Veysel KARA'ya, Uz. Dr. Hüseyin KAÇMAZ'a, Uz. Dr. Zeynep ORUÇ'a, Uz. Dr. Halis YERLİKAYA'ya, Uz. Dr. Belma Özlem BALSAK'a, Uz. Dr. Hikmet SOYLU'ya ve Uz. Dr. Reşit YILDIRIM'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Muhsin KAYA'ya ve en önemlisi birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin istatistiksel analizinde bana yardımcı olan Doç. Dr. M. Ali KAPLAN'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam, abim ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Uğur BALIK**  
**Diyarbakır -2017**

## ÖZET

**Amaç:** Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu, asemptomatik taşıyıcılıktan siroza kadar geniş bir hastalık spektrumu içinde görülebilmekte ve karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kronik viral hepatitlerde günümüzde karaciğer biyopsisi histolojik aktivitenin ve fibrozis düzeyinin tespit edilmesi için standart olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada viral belirteçler ve karaciğer fonksiyon testleri ile karaciğer biyopsi sonucu arasındaki ilişki incelendi.

**Yöntem:** Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde Gastroenteroloji ünitesinde takip edilen KHB hastaları dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, ALT, AST, ALP, GGT, Total bilirubin düzeyi ile hastaların histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis evresi verileri retrospektif olarak kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 252 KHB hastası (77 kadın, 175 erkek) dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması  $37\pm 12$  yıl olarak hesaplandı. ALT ( $p<0.0001$ ,  $r=0.319$ ), AST ( $p<0.0001$ ,  $r=0.344$ ) ve GGT'nin ( $p=0.001$ ,  $r=0.258$ ) fibrozis evresiyle istatistiksel açıdan anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. HBsAg'nin ( $p=0.111$ ) ve HBV DNA'nın ( $p=0.081$ ) fibrozis evresiyle istatistiksel açıdan anlamlı ilişkisinin olmadığı tespit edildi. Hastaların HAI minimal (1-3), hafif (4-8), orta (9-12) olarak 3 gruba ayrılıp laboratuvar parametreleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde; ALT ( $p<0.0001$ ,  $r=0.367$ ), AST ( $p<0.0001$ ,  $r=0.384$ ), ALP ( $p=0.038$ ,  $r=0.139$ ), GGT ( $p<0.0001$ ,  $r=0.242$ ) ve HBV DNA'nın ( $p=0.002$ ,  $r=0.231$ ) seviyesi ile HAI'nin şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı olan pozitif bir korelasyon tespit edildi. Ancak HBsAg ( $p=0.817$ ) ile HAI arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak, günümüzde ileri evre karaciğer fibrozisini gösterebileceği düşünülen ve kolayca tekrarlanabilen biyokimyasal testlere ihtiyaç giderek artmaktadır. Çalışmamıza göre; karaciğer biyopsisinde HAI ve fibrozis evresini öngörmeye ALT, AST, GGT düzeyi önemli parametrelerdir. Ayrıca HBV DNA düzeyi HAI'ni öngörmeye önemli parametredir. HBsAg ve HBeAg'nin karaciğer biyopsi sonucunu öngörmeye anlamlı olmadığı görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Hepatit B, Histoloji, Biyokimya

## ABSTRACT

**Objective:** Chronic hepatitis B (CHB) infection can be seen in as wide spectrum of disease as asymptomatic carrier to cirrhosis and can lead to important complications such as hepatic failure and hepatocellular carcinoma (HCC). In chronic viral hepatitis, liver biopsy is currently used as a standard for determining histological activity and fibrosis level. This study examined the relationship between viral markers and liver function tests and liver biopsy results.

**Methods:** The study included patients with CHB who were followed at the Gastroenterology unit at the Dicle University Medical Faculty. Patients' demographic characteristics, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin levels and histological activity index (HAI) and fibrosis stage data were retrospectively recorded.

**Results:** 252 patients with CHB (77 females, 175 males) were included in the study. The mean age of all patients was calculated as  $37\pm 12$  years. It was found that there was a statistically significant correlation between fibrosis and ALT ( $p<0.0001$ ,  $r=0.319$ ), AST ( $p<0.0001$ ,  $r=0.344$ ) and GGT ( $p=0.001$ ,  $r=0.258$ ). It was found that there was no statistically significant relationship between HBsAg ( $p=0.111$ ) and HBV DNA ( $p=0.081$ ) with fibrosis. When the patients were divided into 3 groups as HAI minimal (1-3), mild (4-8), and middle (9-12) and the relationship with laboratory parameters was evaluated; a statistically significant positive correlation was found between the ALT ( $p<0.0001$ ,  $r=0.367$ ), AST ( $p<0.0001$ ,  $r=0.384$ ), ALP ( $p=0.038$ ,  $r=0.139$ ), GGT ( $p<0.0001$ ,  $r=0.242$ ) and HBV DNA ( $p=0.002$ ,  $r=0.231$ ) levels and the severity of HAI. However, no correlation was found between HBsAg ( $p=0.817$ ) and HAI.

In conclusion, there is a growing need for readily reproducible biochemical tests that are now thought to demonstrate advanced stage liver fibrosis. According to my work; ALT, AST, GGT levels are important parameters in predicting HAI and fibrosis stage in liver biopsy. In addition, HBV DNA level is an important parameter in predicting HAI. The results of HBsAg and HBeAg liver biopsy appear to be insignificant.

**Keywords:** Chronic Hepatitis B, Histology, Biochemistry

## İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
TABLO LİSTESİ .....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Hepatit B Enfeksiyonu .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji, İnsidans ve Prevelans .....	3
2.1.2. Bulaş Yolları .....	3
2.1.3. Viroloji .....	4
2.1.3.1. Genom Yapısı .....	5
2.1.3.2. Genotip ve Serotipler .....	7
2.1.3.3. HBV Mutantları .....	7
2.1.4. Patogenez .....	9
2.1.5. Tanı ve Seroloji .....	12
2.1.6. Klinik ve Doğal Seyri .....	14
2.2. Karaciğer Biyopsisi .....	18
2.3. Kronik Hepatit B Tedavisi .....	19
2.4. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar .....	21
2.4.1. İmmun Modülatör İlaçlar .....	21
2.4.2. Nükleozid ve Nükleotid Analogları .....	22
2.4.3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedaviyi Sonlandırma Zamanı .....	27
3. MATERYAL VE METOD .....	28
4. BULGULAR .....	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	34
6. KAYNAKLAR .....	38

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfalar

Şekil 1. Hepatit B virüsünün şematik yapısı .....	5
Şekil 2. Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri .....	17



## TABLO LİSTESİ

### Sayfalar

<b>Tablo 1.</b> Modifiye knodell (Ishak) skortama sistemi (Fibroz) .....	11
<b>Tablo 2.</b> Modifiye knodell (Ishak) skortama sistemi (HAI) .....	11
<b>Tablo 3.</b> KHB enfeksiyonunun fazları ve özellikleri .....	15
<b>Tablo 4.</b> Kronik böbrek yetmezliğinde lamivudin doz ayarlaması .....	23
<b>Tablo 5.</b> Kronik böbrek yetmezliğinde entekavir doz ayarlaması .....	24
<b>Tablo 6.</b> Kronik böbrek yetmezliğinde adefovir dipivoksil doz ayarlaması .....	25
<b>Tablo 7.</b> Kronik böbrek yetmezliğinde tenofovir doz ayarlaması .....	26
<b>Tablo 8.</b> Kronik hepatit B tedavi yanıtında kullanılan tanımlamalar .....	27
<b>Tablo 9.</b> Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları .....	30
<b>Tablo 10.</b> Hastaların laboratuvar parametreleri ile fibrozis evresi arasındaki ilişki.....	31
<b>Tablo 11.</b> Fibrozis evresi 0-3 ve 4-6 olan gruplarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması .....	32
<b>Tablo 12.</b> HAI'nin düzeyi ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi .....	33

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AFP</b>	: Alfa-fetoprotein
<b>AHB</b>	: Akut hepatit B
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin transaminaz
<b>Anti HBc IgM</b>	: Hepatit B çekirdek antikor immunglobulin M
<b>Anti HBc IgG</b>	: Hepatit B çekirdek antikor immunglobulin G
<b>Anti-HBe</b>	: Hepatit B e antikor
<b>Anti-HBs</b>	: Hepatit B yüzey antikor
<b>AST</b>	: Aspartat transaminaz
<b>b-DNA</b>	: B tipi DNA
<b>ccc-DNA</b>	: Çift sarmallı halkasal DNA
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>GGT</b>	: Gama glutamik asit
<b>HAI</b>	: Histolojik aktivite indeksi
<b>HBcAg</b>	: Hepatit B çekirdek antijen
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B e antijen
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B yüzey antijen
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HBV DNA</b>	: Hepatit B virüs DNA
<b>HSK</b>	: Hepatosellüler karsinom
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDV</b>	: Hepatit D virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>KHB</b>	: Kronik hepatit B
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mRNA</b>	: Mitokondrial RNA
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>NÜS</b>	: Normalin üst sınırı
<b>ORF</b>	: Açık okuma bölgesi

<b>p skoru</b>	: İstatistiksel açıdan anlamlı olan değer
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PTZ</b>	: Protrombin zamanı
<b>PEG-INF</b>	: Pegile interferon
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>SUT</b>	: Sağlık Uygulama Tebliği



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Her yıl 500 milyondan fazla insan hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmaktadır (1). Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar insanın HBV enfeksiyonu geçirdiğini gösteren serolojik bulguların olduğu tahmin edilmektedir (2,3).

Tüm dünyada 1982 yılından itibaren yüksek etkinlikli aşıların kullanılmasına rağmen her yıl 1 milyondan fazla insan kronik HBV enfeksiyonu ve komplikasyonları nedeniyle ölmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin 6 aydan uzun süre devam etmesini tanımlamakta olup, asemptomatik taşıyıcılıktan siroza kadar geniş bir hastalık spektrumu içinde görülebilmekte ve karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Ülkemiz HBsAg prevalansı açısından orta endemik ülkeler arasında (%2-7) yer almaktadır. Bu sınıflandırmada HBsAg ve anti-HBs pozitifliği, en sık bulaşma yolu ile hastalığın edinildiği yaş göre değerlendirilir. Ülkemizde HBsAg prevalansı son yıllardaki sosyoekonomik durumda kısmi düzelme, hijyen koşullarının iyileştirilmesi ve 1998 yılından itibaren ulusal bebeklik rutin aşı programına Hepatit B aşısının alınması sonucunda %5'lerden %3-4'lere inmiştir (4).

Hepatit B tedavisinde asıl amaç HBV enfeksiyonunun eradike edilmesi olsa da virüsün hepatosit nükleusunda yerleşerek ccc-DNA oluşturması nedeniyle günümüzde kullanılan ilaçlarla bunu sağlamak mümkün görünmemektedir. Bundan dolayı tedaviden beklenen en başarılı sonuç HBsAg serokonversiyonunun sağlanarak hastalığın ortadan kaldırılmasıdır. Güncel antiviral tedavinin hedefleri serum HBV DNA supresyonu sağlanarak HBV DNA'yı ölçülemez seviyede tutmak, biyokimyasal ve histopatolojik düzelme sağlamak ve HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu sağlamaktır. Bu amaçla immunmodulatorler (pegile interferon) ve viral polimeraz inhibitörleri (nükleotid ve nükleozid analogları) kullanılan antiviral ilaçlardır (5).

Karaciğer biyopsisi karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde günümüzdeki altın standart testtir (6). Kronik viral hepatitler toplumda oldukça yaygın olan ve karaciğeri diffüz olarak etkileyen hastalıklardır. Kronik viral

hepatitlerde fibrozis derecesi ile hastalığın prognozu açısından yakın ilişki bulunmaktadır (7).

Bu çalışmada Kronik Hepatit B hastalarında biyokimyasal ve viral parametreler ile histopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Hepatit B Enfeksiyonu**

#### **2.1.1. Epidemiyoloji, İnsidans ve Prevelans**

HBV enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusunun üçte birinin HBV ile karşılaştığı ve yaklaşık 350-400 milyon kişinin HbsAg taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (8). Her yıl yaklaşık 780 bin kişinin HBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlardan hayatını kaybettiği tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada HBV'ye bağlı gelişen hepatosellüler karsinom mortalitenin %50'sinden sorumlu olduğu bulunmuştur (9,10).

Enfeksiyonun kronikleşmesi edinme yaşına göre değişiklik gösterir. Yenidoğan ve 1 yıl içerisinde geçirilen enfeksiyon %90'nın üzerinde kronikleşmekte, 1-5 yaş arasında %30 civarında ve erişkin yaşta ise %5'lerin altında bir kronikleşme gözlenmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olanların %4-6'sında HSK, %30'unda siroz ve %23'ünde 5 yıl içerisinde dekompanse siroz gelişir (11).

Yapılan araştırmalarda, 1990'dan beri HBV enfeksiyon insidansının 100000'de 8.5'tan 1.5 vakaya inmiştir. Altı yaş üzerindeki prevelans ise %0.27'dir. 1992 yılından beri başlayan evrensel aşılama programı sonrasında 18 yaş ve üzeri bireylerde prevelans çok düşüktür. HBV enfeksiyonunun prevelansı ülkemizde %5 civarındadır. Bölgeler arasında farklılıklar olduğu, Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde daha yüksek oranlar olduğu gösterilmiştir (12). Dünyada ise prevelansın yüksek oranda olduğu (>%7) bölgeler Güneydoğu Asya, Çin, Afrika, Pasifik Adaları, Orta Doğu ve Amazon havzasını içerir (13).

#### **2.1.2. Bulaş Yolları**

HBV dört ana yolla bulaşmaktadır; enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal) ve enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (14).

1- Parenteral bulaş: HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas ile olmaktadır. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma gibi

yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleridir (15). Kan donörlerinin HBsAg açısından taranması bu yolla bulaşın azalmasına sebep olmuştur.

2- Cinsel temas: Semen ve vajinal sekresyonlarda bulunan HBV mukozal bölgelerden girerek enfeksiyona sebep olmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riski artar (16).

3- Enfekte anneden yenidoğana bulaş: Transplasental, perinatal ve postnatal HBV bulaşı olabilir. Akut maternal Hepatit B enfeksiyonunda fetusa geçiş ilk trimesterde %2-10, ikinci trimesterde %7-25, üçüncü trimesterde ise %60-80 seviyesindedir. Vertikal geçiş en sık enfekte kan ve vücut sıvılarından doğum esnasında olur. HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde en önemli bulaş şeklidir (16).

4- Horizontal bulaş: Aynı ev içinde yakın teması olan kişilerde görülen bulaş yoludur. HBV çevredeki yüzeylerde en az 7 gün canlı kalabilmektedir. HBV ile enfekte kişinin cinsel temas olmadan da diğer aile bireylerine HBV enfeksiyonunu bulaştırabilir. Bu şekilde indirekt bulaş olasıdır (17).

Ülkemizde HBV enfeksiyonunun bulaşında özellikle horizontal yol önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle hastalıktan korunma yollarıyla ilgili eğitim çalışmalarında horizontal bulaşın önemini vurgulanması ve risk gruplarında korunmaya yönelik önlemlere uyulması gerekmektedir (18).

### **2.1.3. Viroloji**

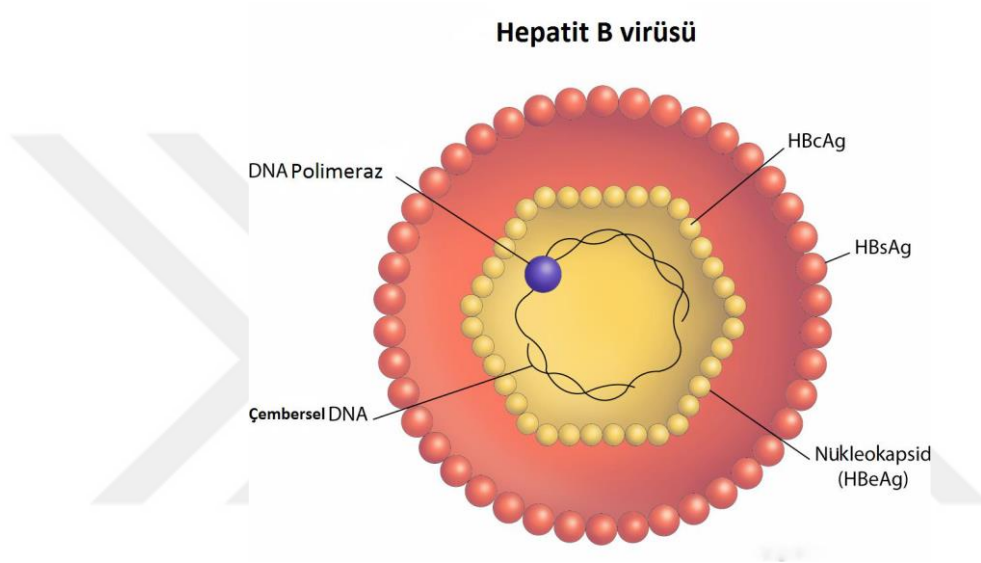
HBV; Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirüs genusunda yer alan küçük, 42 nm çapında, yuvarlak, zarflı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren bir DNA virüsüdür (Şekil 1). HBV sadece şempanzeleri ve insanları enfekte eder (19). Enfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi oluşturması nedeniyle diğer hayvan virüslerinden farklıdır. HBV'nin, kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelendiğinde; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle rastlanır (20,21,22,23).

1. Yaklaşık 42 nm (42-47 nm) çapında, enfektif özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, Dane partikülleri;

2. Yaklaşık 22 nm (16-25 nm) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, non-enfektif, küresel partiküller;

3. Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, non-enfektif, tübüler partiküller.

Üç form da enfekte konak serumunda yüksek miktarda saptanan, HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup immünojeniktir. Anti-HBs antikorları ile reaksiyon verirler. Non-enfektif formlar daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HBsAg'nin büyük kısmını 22 nm'lik küresel partiküller oluşturur (21,23,24).



**Şekil 1.** Hepatit B virüsünün şematik yapısı

HBV karaciğer doku tropizmine sahiptir ve hepatositlerde çoğalarak hepatit tablosuna neden olur. Uzunluğu 3200 bp olan kısmi çift sarmallı halkasal DNA genomu vardır. Konak hücreden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunur. HBsAg büyük (L), orta (M), küçük (S) yüzey antijenlerinden oluşur. Virüsün kapsidi 27 nm çapındadır. Kapsid polimeraz enzimi, çekirdek antijeni (HBcAg) ve viral genom içerir. Elektron mikroskobu ile enfekte serumda üç formda 5 viral partikül gösterilmiştir; Dane partikülü, filamentöz yapılar ve küçük yuvarlak partiküller (19).

#### **2.1.3.1. Genom Yapısı**

HBV; kısmen çift sarmallı, genotipe bağlı olarak 3182 ila 3248 nükleotide sahip DNA molekülü taşır (25,26). Negatif sarmal 3200 nükleotid, pozitif sarmal ise

1700-2800 nükleotid uzunluğundadır. İki sarmal da kovalent bağlı değildir. Negatif sarmal tamamlanmıştır ve 9 nükleotidlik fazlalığı bulunmaktadır. Pozitif sarmal her zaman tamamlanmamıştır ve değişken uzunluktadır, sabit bir 5' ucu bulunur fakat 3' uç değişkendir. Her iki sarmalın 5' ucu arasında kısa (HBV'de 220 baz çifti) bir yapıştırıcı üst üste gelen bölüm bulunur. Her iki sarmalın 5' ucunda, 10-11 nükleotidlik iki direk-tekrar dizisi (DR1 ve DR2) içerirler. Bir protein, viral RNA polimeraz, eksi sarmalın 5' ucuna kovalent olarak bağlıdır (27).

Virüsün genomunda, değişik proteinleri kodlayan 4 adet ORF (açık okuma bölgesi) bulunmaktadır. ORF'lar kompakt bir dizayna sahiptirler ve bu nedenle çeşitli genler çakışabilir. Sonuçta aynı DNA kullanılmasına rağmen farklı viral proteinler kodlanabilir (28). ORF'lar dört viral gen kodlamaktadırlar; yüzey (S), çekirdek (C), polimeraz (P) ve X geni.

**S geni:** Pre-S1 (L: geniş), Pre-S2 (M: orta) ve S (S: küçük) bölgelerinden oluşup, virus yüzey veya zarf antijenini (hepatitis B surface antigen – HBsAg) kodlayan genidir.

**C geni:** Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan hepatitis B core antijenini (HBcAg) kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden hepatitis B e antijeni (HBeAg) kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. Ekstraselüler alanda HBeAg solubl formdadır. HBeAg replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

**P geni:** P proteini/Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını kaplar. En geniş ORF'dir (yaklaşık 800 aminoasit içerir). DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. Polimeraz geni, yüzey geni ile çakışır.

**X geni:** Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir. X geni, X proteinini kodlar, bu protein yeniden aktivasyonda önemlidir ve hepatic karsinogenezde önemli olabilir (29,30).

### 2.1.3.2. Genotip ve Serotipler

HBV'nin A'dan H'ye kadar 8 major genotipi mevcuttur. Bu genotipler tüm genom dizisinde %8 ve S geninde %4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanmıştır. Genotipik dağılım coğrafik olarak değişiklik göstermektedir (31). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ön planda D genotipi ile karşılaşmıştır (32). Bunun yanında viral zarf glikoproteinlerinin antijenik farklılıklarına göre de en az dört stabil serolojik HBV alt tipi tanımlanmıştır. Bu tiplerin tümü "a" olarak belirtilen majör serolojik belirteç taşırlar. Buna göre HBV alt tipleri adw, ayw, adr ve ayr şeklinde isimlendirilmiştir (33). Bu tipler arasında önemli derecede biyolojik ya da patojenik farklılıklar saptanmamıştır. Dolayısıyla immünodominant olan ve nötralizan antikor yapımını indükleyen "a" antijeni hepsinde ortak olduğundan, herhangi bir serotipe karşı immünizasyon, tüm tiplere karşı çapraz koruma sağlamaktadır. HBV'nin coğrafik dağılımı ile genotipleri arasındaki ilişki, serotiplere göre daha uyumlu olduğundan moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotip tespitinin daha yararlı olduğunun üzerinde durulmaktadır (34).

### 2.1.3.3. HBV Mutantları

Hepatit B virüsü yüksek miktarda virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. İlaçlar ya da immün sistem tarafından replikasyon baskılanmadığı takdirde günde yaklaşık  $10^{11}$  virion oluştuğu düşünülmektedir. Bunun yanında revers transkriptaz enziminin onarıcı fonksiyonunun olmaması, yüksek virion üretimi ile bir araya geldiğinde replikasyonda yüksek düzeyde hata oluşmasına imkan verir. HBV polimerazının yıllık hata oranının nükleotid başına 1,4-5/10.000 olduğu saptanmıştır. Bu yüksek oran retrovirüslerle eşit ancak diğer DNA virüslerinden 104 kat daha fazladır. Mutasyon olduğu durumlarda enfekte kişilerde genetik olarak birbirine yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı özellikler taşıyan varyantların bir kombinasyonu oluşur. Enfekte konaktaki virüsten daha avantajlı bir özellik oluşur ise mutant virüs baskın duruma gelmektedir (35).

HBV'de oluşabilecek mutasyonlar klinik açıdan önemlidir. Bu mutasyonlar;

- Virüsün hücreye girişini kolaylaştırabilir.
- Virüsün antijenik yapısını değiştirerek immün yanıtı kaçılabilesine yol açabilir.

- Virüsün replikasyonunu artırabilir.
- Antiviral ilaçlara direnç gelişmesine yol açabilir (36,37).

**Precore/Core Gen Mutasyonu:** Bu mutasyonlar HBeAg ekspresyonunu azaltan ya da bloke eden mutasyonlardır. Precore mutasyonları precore gen bölgesinde translasyonel stop-kodon mutasyonu sonucu meydana gelir. Böylece HBeAg üretimi baskılanır. HBcAg sentezi bu kodondan daha sonra başladığı için mutasyondan etkilenmemektedir. Diğer bir mutasyon grubu olan core mutasyonu, bazal core promoteri etkilemekte ve transkripsiyonel precore ve core mRNA azalmasına neden olmaktadır. Böylece HBeAg salınımı %70 oranında azalmaktadır (38,19).

**Zarf Bölgesi Mutasyonu:** HBV'ye karşı nötralizan antikor yanıtına neden olan 'a' determinantındaki 124-147. aminoasitler arası subtiplerde oldukça korunmuş bir bölgedir. 145. pozisyonda bulunan glisinin arjinine dönüşmesine neden olan mutasyon virüste büyük antijenik değişikliğe neden olur. HBsAg'nin yapısında oluşan bu değişiklik, anti-HBs'nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olur. Aşılı çocuklarda HBsAg ve anti-HBs birlikteliği ile görülen bu mutant kökenler aşı ile indüklendiği için 'aşı kaçak mutantlar' olarak adlandırılmıştır. HBV re-enfeksiyonunu engellemek için karaciğer transplantasyonu sonrası yapılan hepatit B immünglobulin (HBIG) kullanımı sırasında da 12 ay içinde hastaların %20'sinde 'a mutantları' seçilmektedir. A determinantı mutantları, antijenik yapılarındaki değişiklik nedeniyle HBsAg tanısında kullanılan bazı testler tarafından saptanamamaktadır. Bu durumda da 'tanısal kaçak mutantlar' olarak adlandırılırlar (19).

**Polimeraz Bölgesi Mutasyonu:** KHB tedavisinde nükleozit/nükleotid analoglarının kullanımı ile polimeraz geninde mutasyon taşıyan virüslerin seçilerek ilaçların klinik etkinliğinde azalmaya neden olurlar. Lamivudin alan hastalarda ilk yılda %14-32, 4. yılın sonunda ise %70 oranında direnç görülür. HBV'de izlenen ve nükleozit analoglarına direnç oluşturan mutasyonların büyük kısmı polimeraz proteininin dNTP bağlayan bölgesinde (domain C, YMDD motifi) izlenmektedir (19).

**X Bölgesi Mutasyonu:** Bu mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve HBx fonksiyonunu etkilemektedir. HBx, viral transkripsiyonu serin proteazı inhibe ederek artırır. HSK oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (19).

#### **2.1.4. Patogenez**

HBV, immün sistem tarafından yakalanmadan çoğalma ve yayılmaya çalışması ile konağın virüsü kendisine en az zarar ile elimine etmesi esasına dayanan konak ve virüs arasındaki ilişki son derece dinamik bir süreçtir. Yapılan bazı çalışmalarda HBV'nin hepatositlerde hasarının immünopatolojik mekanizmalar ile ortaya çıktığı vurgulanmaktadır. HBV'nin hücreler üzerine direkt sitotoksik etki göstermemesi ile ilgili elde edilen bulgular, tüm HBV taşıyıcılarının asemptomatik olması ile uyusmaktadır (39).

HBV enfeksiyonunu doğumda alan yeni doğanlarda yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyon oranına rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Bunun tam tersi HBV'ye bağlı fulminan hepatitlerde görülmektedir. Bu olgularda düşük HBV DNA düzeyine rağmen yaygın hepatosellüler nekroz mevcuttur. Yeni doğanlarda virüse karşı immün yanıt yokken, fulminan hepatitte güçlü bir immün yanıt vardır (19).

Yapılan araştırmalar, virüsün temizlenmesi ve karaciğer hasarının, özgül immün yanıtlara bağlı olduğunu göstermiştir. Akut enfeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır (19). Sitotoksik T lenfositleri, enfekte hepatositleri ortadan kaldırıp virüsün temizlenmesini sağlarken, diğer taraftan karaciğer hasarına katkıda bulunarak aminotransferazların düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Hepatit B virus enfeksiyonunda, hücrel immün yanıt virüsle enfekte hücreleri elimine ederken, humoral immün yanıt da dolaşımdaki viral partikülleri temizlemekte ve virusun yayılımını sınırlamaktadır. Virusa karşı oluşan nötralizan antikorlar aynı zamanda virusun duyarlı hücrelere girmesini de önlemektedir. Ancak nötralizan antikorlar, akut enfeksiyonun geç dönemlerinde devreye girdiğinden klinik iyileşmenin olduğu hastalarda HBV reaktivasyonu ve/veya re-enfeksiyonunu önlemede görev almaktadırlar (40).

Viral mutasyonların patogeneze üzerine etkileri ile ilgili veriler; bazı HBV mutantlarının farklı klinik tablolara neden olabildiğini, enfeksiyonun doğal seyrini değiştirebildiğini ve antiviral ajanlara direnç oluşturabildiğini göstermektedir. Örneğin prekor stop-kodon mutasyonları HBeAg'nin kaybına, kor promotör mutasyonları viral replikasyonun artışına, RT/polimeraz gen mutasyonları antivirallere karşı dirence ve yüzey geni mutasyonları HBsAg antijenitesinin değişmesine ve nötralizan antikorlardan kaçışa yol açmaktadır.

Viral varyantların ve bazı viral proteinlerin hepatositler üzerindeki direkt biyolojik etkilerinden ayrı olarak, günümüzde hepatit B enfeksiyonlarının patogenezinde konak immün yanıtının, özellikle de virusa özgül CD8+ T hücre yanıtının, temel rolü oynadığı görüşü kabul edilmektedir (41).

Akut hepatit B enfeksiyonu geçirip iyileşenlerde HBV'nin karaciğerden tamamen temizlendiği düşünülmekteydi. Ancak viral antijen, antikor ve spesifik sitotoksik T hücrelerin kaybolmasına karşın, yüksek duyarlılıklı HBV DNA ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi neticesinde akut hepatit B enfeksiyonunun klinik iyileşmesinden 10 yıl sonra dahi serum veya karaciğerde HBV genom izleri saptanmıştır. Akut hepatit B enfeksiyonu geçirip iyileşmiş, daha sonra immünsupresif veya kanser tedavisi almış birçok hastada HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Bu gözlemler akut enfeksiyondan sonra HBV'nin vücuttan tamamen eradike edilemediğini göstermektedir (42).

Patolojik olarak hepatit B'nin tanısında kullanılan fibrozis ve histolojik aktivitesini gösteren bir çok skorlama sistemi mevcuttur. Knodell skorlama sistemi, Scheuer skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemi ve Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemleri kullanılabilir (43). Günümüzde en sık kullanılan Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemidir (Tablo 1 ve 2).

Histolojik aktivite indeksi ilk kez Knodell tarafından 1981'de yayınlanmıştır. Karaciğer biyopsisinde daha objektif sonuçlar verilebilmesi amacıyla düzenlenmiş sayısal bir sistemdir. Bu sisteme göre periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ile fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis değerlendirilmektedir. İlk üçünün değerlendirilmesinden elde edilen sayısal değerlerin toplamı histolojik aktivite indeksi (HAI) olarak belirlenmiştir ve karaciğerdeki inflamasyonun şiddetini

göstermektedir. Maksimum puan 18'dir. Fibrozis düzeyleri ise 0,1,2,3,4,5 ve 6 olarak değerlendirilir. Fibrozisin  $\geq 5$  olması sirozu göstermektedir (44).

**Tablo 1.** Modifiye knodell (Ishak) skorum sistemi (Fibroz) (43)

<b>Fibrozis</b>	<b>Skor</b>
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibroz genişleme ve +/- kısa fibroz septa	1
Çoğu portal alanda fibroz genişleme ve +/- kısa fibroz septa	2
Çoğu portal alanda fibroz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibroz genişleme ve belirgin köprüleşme	4
Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası ve kesin)	6

**Tablo 2.** Modifiye knodell (Ishak) skorum sistemi (HAI) (43)

<b>Modifiye HAI derecelendirmesi Nekroinflamatuvar skorlar</b>	<b>Skor</b>
<b>a.Periportal veya periseptal interface hepatit(piecemeal nekroz)</b>	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt veya septaların %50'sinden azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt veya septaların %50'sinin fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
<b>b.Konfluent nekroz</b>	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
<b>c.Fokal (spotty) litik lezyon, apoptozis ve fokal inflamasyon</b>	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
<b>d.Portal inflamasyon</b>	
Yok	0
Hafif (bazı ve tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı ve tüm portal alanlarda)	2
Orta / belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

### 2.1.5. Tanı ve Seroloji

HBV enfeksiyonunun serolojik belirteçleri hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antijenine karşı gelişen antikör (Anti-HBs), hepatit B e antijeni (HBeAg), hepatit B e antikoru (Anti-HBe), hepatit B çekirdek antikörleri Anti-HBc IgM ve IgG dir. Serum HBsAg enfeksiyonun primer belirteçidir. Genellikle enzim immunoessay (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanır. HBV tanısı pozitif HBsAg temelinde konulduktan sonra, tanıyı destekleme amaçlı alanin aminotransferaz (ALT), HBV DNA düzeyi, anti-HBc IgG, HBeAg durumu ve karaciğer fibrozu değerlendirilmelidir (45,46). HBcAg enfekte hepatositlerde eksprese olan intraselüler bir antijendir; serumda saptanamaz. Kor antikörleri ise serumda saptanabilir; anti-HBc IgM, akut hepatit B tanısında önemli bir göstergedir. Anti-HBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir. HBeAg prekor proteini tarafından kodlanarak eksprese edilen ve genellikle replikasyonu ve enfektiviteyi gösteren bir antijendir (47,48).

**HBsAg**, HBV'nin yüzeyindeki kompleks yapıda bir antijendir. Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve aktif enfeksiyonun kanıtı olarak değerlendirilir. HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg'nin varlığı ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta kadar devam eder (49).

**Anti-HBs**, HBsAg'ye karşı oluşan antikördür. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra anti-HBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu dönemde tanıyı atlamamak için anti-HBc IgM bakılmalıdır. Akut hepatit B geçirenlerin %5-15'inde anti-HBs oluşmamaktadır (50). Kandaki anti-HBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve sonrasında yıllarca pozitiflik devam eder (49). Anti-HBs re-enfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (51). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına anti-HBs pozitifliği saptanır (50).

**HBcAg**, dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki

nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (49). Enfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımında saptanamaz (50).

**Anti-HBc**, HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir ve hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır. Anti-HBc IgM pozitifliği 6-24 ay boyunca devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikoru tanıya yardımcıdır (52). Kronik enfeksiyon sırasında re-enfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. Anti-HBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (49).

**HBeAg**, hem akut hem de kronik hepatitlerde enfektivite göstergesi olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (49). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır (30). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır (53). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (30).

**Anti-HBe**, HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamadığında gelişmektedir. Anti-HBe saptanan taşıyıcıların enfektiviteleri düşüktür. Anti-HBe pozitifliği birkaç ay veya yıl devam edebilir (50).

**HBV DNA**; PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastalarda enfektivite göstergesinde en etkili metoddur. HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (50). Başlıca b-DNA ve real time PCR yöntemleri ile tayin edilmektedir. Hastanın inaktif taşıyıcı veya kronik hepatit olup olmadığının ayırımında önemlidir (54).

HBV enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. Enkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (49).

### 2.1.6. Klinik ve Doğal Seyri

HBV enfeksiyonu sonrasında 6 ay süreyle pozitif HBsAg görülmesi kronik hepatit B geliştiğini gösterir. Çoğu hasta akut dönemi asemptomatik geçirir. %40-50'sinde sarılık mevcuttur. Kronik hepatit B geliştiğinde genellikle asemptomatik olmakla beraber halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü, uyku bozukluğu, depresyon gibi nonspesifik şikayetler görülebilir (55). Sarılık, asit, splenomegali ve özofagus varis kanamaları portal hipertansiyona bağlı geç ortaya çıkan belirtilerdir. Hastaların bir kısmında splenomegali ile birlikte hepatomegali saptanmaktadır. Kronik hepatit B'de laboratuvar testleri genellikle normal bulunur. Hastalarda protrombin zamanında (PTZ) uzama, hipoalbuminemi ve hipersplenizm saptanması halinde sirozdan şüphe edilmelidir (56).

Kronik hepatitlilerde hastalık ilerledikçe tüm vucutta kas güçsüzlükleri ve kas atrofileri görülebilir. Siroz gelişenlerde özellikle palmar eritem ve tenar/hipotenar atrofiler sık görülür. Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati diğer el bulgularındandır. Ensefalopatik hastalarda ellerde kuşkanadı çırpınmasına benzeyen ve flepping tremor olarak adlandırılan bulgular tespit edilebilir. Karaciğer boyutu değişkenlik göstermekle beraber genellikle fibroza bağlı küçülmüştür. Portal hipertansiyonun gelişimi ile birlikte splenomegali sık rastlanan bir bulgudur. Kadın hastalarda gonadal yetmezlik ve buna bağlı oligomenore, amenore ve infertilite görülebilir. Erkek hastalarda jinekomasti, hipogonadizm ve impotans gelişebilir (30).

KHB enfeksiyonunun doğal seyri virus-konak etkileşimine göre 4 ayrı dönemde incelenebilir (51) (Şekil 2). Ayrıca fazların özellikleri tablo 3'te gösterilmiştir (57).

#### 1. İmmün Tolerans Fazı

İmmün tolerans fazın karakteristik özelliği HBeAg pozitifliğidir. HBV replikasyonu (Serum HBV DNA düzeyleri) yüksek, aminotransferazlar normal veya düşük seviyelerdedir. Karaciğer nekroinflamasyonu ya hiç yoktur veya hafiftir. Fibroze progresyon yavaştır. Bu aşamada spontan HBeAg kaybı oranı çok düşüktür. Bu ilk aşama perinatal dönemde ya da yaşamın ilk yıllarında enfekte olan

kişilerde daha sık ve daha uzun sürelidir. Viremi ve bulaştırıcılık yüksek düzeydedir (58).

## 2. İmmün Klirens Fazı (HBeAg Pozitif KHB, İmmün Reaktif Faz)

İmmün klirens fazın karakteristik özelliği HBeAg'nin pozitif oluşudur. HBV replikasyonu immün tolerans fazı ile karşılaştırıldığında daha düşük seviyededir (HBV DNA düzeyleri düşüktür). Aminotransferaz seviyeleri artmış, orta şiddetli ya da dalgalıdır. Karaciğer nekroinflamasyonu ve fibrozise ilerlemesi önceki evreye göre daha hızlıdır. Bu faz immün tolerans fazdan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir (58). ALT yükselmelerinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bu yükselmenin, virüsün HBcAg ve HBeAg'lerine karşı ortaya çıkan T lenfosit cevabı sonucu olan hepatosit lizisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (59).

Hastalar sıklıkla asemptomatiktir ancak bazı vakalarda akut hepatite benzeyen alevlenmeler olabilir. Bu alevlenmelerin çoğu HBeAg serokonversiyonu ile sonuçlanmazken, her alevlenme karaciğerde hasarın daha fazla ilerlemesine neden olur. Bu nedenle immün klirens dönemi ne kadar uzun sürerse ve ne kadar sık alevlenmeler olursa hastalarda karaciğer sirozu ve HSK gelişmesi o kadar fazla oranda görülmektedir. Sebebi bilinmeyen bir şekilde bu dönemde olan alevlenmeler erkeklerde daha fazla görülmektedir. Spontan HBeAg klirensi yıllık %10-20 oranında olmaktadır ve genotip A ve B'li hastaların genotip C ve D'lilere oranla bu dönemi daha kısa süre yaşadığı ve daha erken HBeAg serokonversiyonuna uğradığı bilinmektedir (59).

**Tablo 3.** KHB enfeksiyonunun fazları ve özellikleri (57)

	İmmün tolerans faz	HbeAg pozitif KHB	İnaktif HbsAg taşıyıcısı	HbeAg negatif KHB*
HbsAg	+	+	+	+
HbeAg	+	+	-	-
Anti-Hbe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	↑-Dalgalı
HBV DNA	>10 <sup>5</sup> kopya/mL	>10 <sup>4</sup> kopya/mL	<10 <sup>4</sup> kopya/mL	>10 <sup>4</sup> kopya/mL**
Histoloji	Normal/Hafif	Aktif	İnaktif	Aktif

\*precore mutant \*\*bu konuda uzman görüşleri farklı

Bu dönemin sonunda HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmiş olur. Hastaların %67-80'inde immün klirens faz; HBV DNA düşüklüğü veya kaybolması, ALT normalliği ve nekroinflamatuvar aktivitenin azlığı veya yokluğu ile sonuçlanır. Yani hastaların büyük çoğunluğu inaktif taşıyıcılık dönemine geçer. İmmün klirens fazın sonucunda her zaman HBeAg negatif olmayabilir ve HBV DNA kaybolmayabilir. Bu hastalarda HBeAg pozitifliği ile seyreden tekrarlayan ataklar görülebilir. Bu duruma HBeAg pozitif kronik hepatit B denilir ve bu gruptaki hastalar karaciğer sirozu ve HSK riskinin yüksek olduğu, prognozun en kötü olduğu hastalardır (59).

### **3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı (İmmün Kontrol Fazı)**

İnaktif HBV taşıyıcılığında, HBeAg serokonversiyonunu takiben çok düşük veya belirlenemeyen serum HBV DNA düzeyleri ve serum transaminazlarının normal oluşu bu dönemin karakteristik özelliğidir. Her 3-4 ayda bir HBV DNA ve serum transaminaz düzeyleri takip edilmelidir. Serum HBV DNA düzeyleri <2000 IU/ml ve ALT düzeyleri normal sınırlarda olmalıdır. Bazen inaktif taşıyıcılarda HBV DNA düzeyleri 2000 IU/ml'den büyük olabilir. Genellikle 20,000 IU/ml'nin altındadır. HBV DNA >2000 IU/ml olan hastalar ve yüksek ALT değerleri olan hastalarda karaciğer hasarının değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi tavsiye edilmelidir. Uzun vadeli HBV inaktif taşıyıcılarında siroz veya HSK riski azdır. HBsAg kaybı ve Anti-HBs antikorları serokonversiyonu olguların %1-3'ünde kendiliğinden oluşabilir. Genellikle bu olgularda birkaç yıl sonra HBV DNA sürekli olarak tespit edilemez hale gelir (58). Hastalar bu dönemde ömür boyu kalabileceği gibi dördüncü dönem olan HBeAg negatif kronik hepatit dönemine de geçebilmektedirler (60).

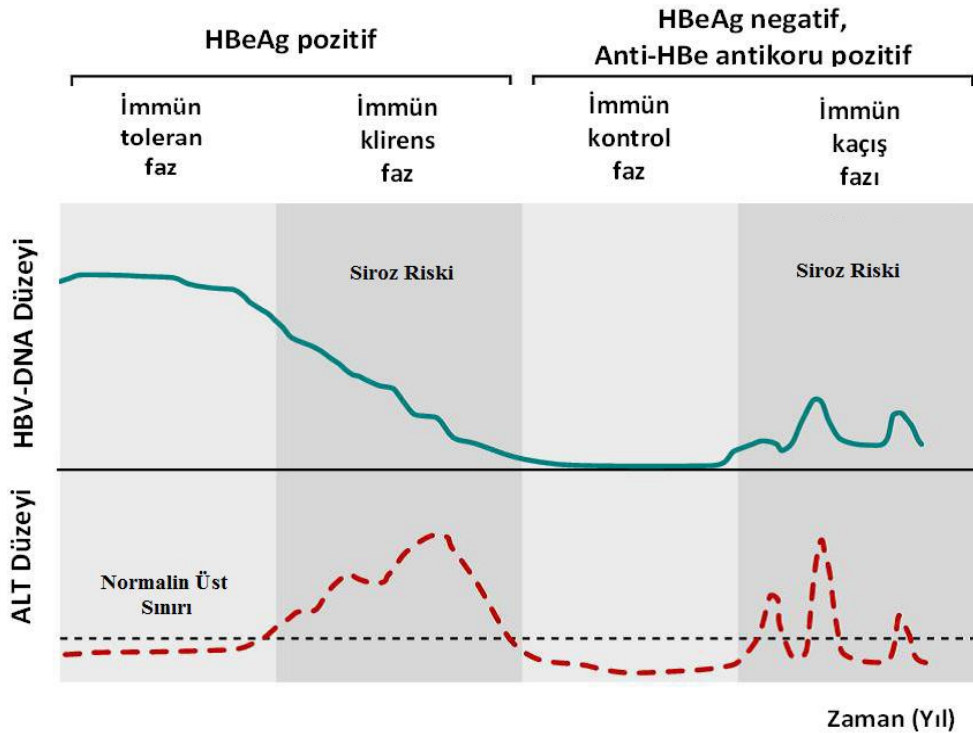
#### **İnaktif HBV Taşıyıcılığı Tanısal Kriterleri**

- 1- HBsAg (+) >6 ay veya HBsAg (+) / Anti-HBc IgM (-) >6ay
- 2- HBeAg (-), Anti-HBe (+)
- 3- Serum HBV DNA <2000 IU/ml
- 4- Sürekli normal transaminaz değerleri

5- Yapılırsa karaciğer biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler (opsiyonel) (58,60).

#### 4.Reaktivasyon Fazı (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B, İmmün Escape Fazı)

Bu fazda HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, yükselmiş transaminaz ve HBV DNA düzeyi mevcuttur. Düşük serum HBV DNA seviyelerine sahip (<2000 IU/ml) ve normal serum transaminaz düzeyi olan hastalar uygun bir takip olmadıkça inaktif HBsAg taşıyıcısı sınıfına konulmamalıdır. Çünkü HBeAg negatif hastalar geniş transaminaz dalgalanmalarına sahiptir ve başvuruda yaklaşık %20-30'unda normal transaminaz seviyesine rağmen histolojik olarak kronik hepatit vardır (63,64). Bu nedenle inaktif HBsAg taşıyıcılığı durumu ile HBeAg negatif kronik hepatit B arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Hastaların en az yılda bir kez serum HBV DNA ve üç ayda bir ALT düzeylerinin izlenmesi, HBeAg negatif kronik aktif hepatitli olgularda alevlenmelerin tespitine imkan verir (63).



Şekil 2. Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri (64)

Kronik HBV enfeksiyonunun son yıllarda tanımlanan bir formu da gizli (occult) enfeksiyondur. HBsAg negatif ancak serum ya da karaciğer dokusunda HBV DNA pozitif olması gizli HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır (52).

## 2.2. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde günümüzdeki altın standart testtir (6). Karaciğer biyopsisi perkütan, transvenöz ve laparoskopik olmak üzere 3 yolla yapılmaktadır (66).

En çok perkütan karaciğer biyopsi tekniği kullanılır, fakat bazı komplikasyonları, örnekleme hatası ve değerlendirme farklılıkları gibi sınırlamaları vardır. Perkütan karaciğer biyopsisi transtorasik ya da subkostal, körleme ya da görüntüleme eşliğinde yapılmaktadır (67). Perkütan karaciğer biyopsisinin mortalite oranı % 0.009 olup, biyopsi sonrası da bazı minör (%13.6) ve majör komplikasyonlar (%1) gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında; sıklıkla ağrı (%30), kanama, geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobilia, pnömotoraks, pnömoperitoneum, pnömoskrotum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül, karsinoid kriz sayılabilir (68). Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkin karaciğerinin 1/25.000 ile 1/50.000'ini oluşturduğu için karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen hastalıklarda tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini doğru bir şekilde yansıtamayabilir. Son çalışmalarda optimum karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20 mm uzunluğunda ve 11 tam portal alan ihtiva etmesi önerilmektedir (6).

Kronik hepatit B hastasında, HBV DNA  $\geq 2000$  IU/ml olan ve;

1. ALT normalin üstünde olan veya

2. ALT sürekli normal olup, yaş  $\geq 35$  veya ileri karaciğer hastalığı belirtileri olan (AST>ALT, trombositopeni, albumin düşüklüğü, globulin yüksekliği, protrombin zamanında uzama gibi) hastalar herhangi bir kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi için değerlendirilmelidir. Karaciğer biyopsi sonucu İshak skorlamasına göre; histolojik aktivite indeksi (HAI)  $\geq 6$  veya fibrozis  $\geq 2$  olan hastalara tedavi verilmelidir (69).

### 2.3. Kronik Hepatit B Tedavisi

HBV'ye karşı etkin antiviral aktivite gösteren birçok ajanın varlığına rağmen, akut HBV enfeksiyonlarında özgül antiviral tedavi uygulanmamaktadır. Semptomatik akut hepatit B'li hastalara destekleyici tedavinin uygulanması yeterlidir. Kronik hepatit B'li hastalarda ise antiviral tedavi, siroz ve HSK gelişiminin önlenmesi ve riskin azaltılması amacıyla uygulanmaktadır. Tedavinin başarısı; virusun süpresyonu (HBV DNA'nın negatifleşmesi, HBeAg ve HBsAg kaybı) ve karaciğer fonksiyonlarının düzelmesi (ALT düzeyinin normale dönmesi, karaciğer histolojisinin düzelmesi) ile ölçülmektedir. KHB'de tedaviye başlamadan önce hastaların detaylı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir (70). KHB'li hastayı değerlendirmeye anamnez, fizik muayene, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, trombosit sayımı, protrombin zamanı ve HBV replikasyon testleri yapılarak başlanmalıdır. Hastanın yaşı, karaciğer hastalığının ciddiyeti, verilecek tedaviden beklenen olası yarar ve tedavinin yan etkileri açısından hasta değerlendirilmelidir. Ayrıca hasta HDV, HCV ve HIV ko-enfeksiyonu açısından tetkik edilmelidir. Anamnezde alkol kullanımı, ailesinde HBV enfeksiyonu varlığı ve karaciğer kanseri varlığı sorgulanmalıdır.

İlk değerlendirmeden sonra bazı hasta gruplarında tedaviye başlamadan izlemek planlanabilir. Bu hastalar; HBeAg pozitif, HBV DNA'sı 20.000 IU/mL'nin üstünde ve ALT düzeyi normal olan grup ve inaktif HBsAg taşıyıcılarıdır. Her iki gruptaki hastalar için HSK açısından tarama yapılması gereklidir. HSK için 6 ayda bir ultrasonografi ve alfa-fetoprotein (AFP) kontrolü ile izlem yapılmalıdır (69,71).

HBeAg pozitif ilk gruptaki hastalar ilk yıl süresince her üç ayda bir izlenmelidir ve HBeAg pozitifliği devam ettiği sürece; her üç ayda bir, HBeAg negatifleştiği durumda ise her 6 ayda bir izlenmeye devam edilmelidir. Yapılan çalışmalarda, ALT düzeyi ile karaciğerin histopatolojik incelemesinde nekroinflamatuvar aktivitenin büyük oranda paralellik gösterdiği anlaşılmış ve ALT düzeyi sürekli normal seyreden hastaların karaciğer biyopsisinde, ALT yüksek olan hastalara göre daha hafif inflamasyon bulguları saptanmıştır. Ancak ALT düzeyi ile birlikte mutlaka HBV DNA düzeyi de değerlendirilmeli ve ALT düzeyi normal olsa da HBV DNA düzeyi yüksek seyreden hastalarda belirgin inflamatuvar aktivite ve

fibrozis ile karşılaşılabilceği ve bu hastaların tedavi gerektirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (72).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında izlem; KHB'de HBV DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceğinden, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HbsAg taşıyıcısı tanısı konulmamalıdır. Hastalar ilk yıl üç ay arayla ALT yönünden izlenmeli; ALT düzeyi normal devam eden olgularda ise izlem 6-12 ayda bir yapılmalıdır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir (73,74).

Kronik hepatit B hastasında, HBV DNA  $\geq 2000$  IU/ml olan ve;

1. ALT normalin üstünde olan veya

2. ALT sürekli normal olup, yaş  $\geq 35$  veya ileri karaciğer hastalığı belirtileri olan (AST>ALT, trombositopeni, albumin düşüklüğü, globulin yüksekliği, protrombin zamanında uzama gibi) hastalar herhangi bir kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi için değerlendirilmelidir. Karaciğer biyopsi sonucu İshak skorlamasına göre; histolojik aktivite indeksi (HAI)  $\geq 6$  veya fibrozis  $\geq 2$  olan hastalara tedavi verilmelidir (69).

Ülkemizde antiviral tedavi yıllardır Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) önerilerine uygun olarak planlanmaktadır. KHB'de güncel SUT kriterleri:

1. HBV DNA  $\geq 10.000$  kopya/ml, HAI  $\geq 6$  veya fibrozis  $\geq 2$  tedavi başlama kriterleridir.

2. ALT  $> 2$  NÜS (normalin üst sınırı), HBeAg negatif, HBV DNA  $\leq 10^7$  kopya/ml veya HBeAg pozitif, HBV DNA  $\leq 10^9$  kopya/ml ise INF alfa veya PEG-INF alfa ile en fazla 48 hafta tedavi verilebilir.

3. Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.

4. Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24. haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde ise diğer antivirallere geçilebilir.

5. Tenofovir veya entekavir tedavisinin 48. haftasında halen HBV DNA pozitif olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral kombine edilebilir.

6. Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.

7. Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif ve anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

#### **2.4. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

KHB’de tedaviye başlamadan önce hastanın HBV DNA düzeyi, ALT düzeyi, HBeAg pozitifliği ve virusun genotipi tedavi başarısı ve ilaç seçiminde son derece önemlidir. Yapılan araştırmalar HBeAg (+), bazal HBV DNA’sı düşük düzeyde (<7 log IU/ml), genotip A ve B ile enfekte, HAI yüksek, başlangıç serum ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katından yüksek olanların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiğini göstermiştir. Oral antiviral tedavi alacaklarda da bazal HBV DNA düzeyinin düşük, serum ALT seviyesinin yüksek ve histolojide nekroinflamatuvar aktivitenin yüksek olması tedaviye cevabı olumlu etkileyen faktörlerdir (75).

##### **2.4.1. İmmun Modülatör İlaçlar**

###### **İnterferonlar**

İnterferonlar; virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: interferon alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) (79). 1991 yılında FDA tarafından onaylanan ve KHB tedavisinde kullanılan ilk ilaç alfa-interferon’dur. Hem direkt antiviral hem de immünmodülatör etki gösterir. Değişik sürelerle uygulanan alfa-interferon tedavisine yanıt %30-40 kadardır (77). Tedavinin belirli süre olması, ilaca karşı direnç gelişmemesi ilacın avantajları olarak görülürken, yan etki profili ve kalıcı remisyon oranının düşük olması dezavantajları olarak değerlendirilir. İnterferonlar makrofaj gibi hücrelerin aktivitesini artırarak enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. Aynı zamanda sitokin üretimini uyararak viral replikasyonu baskırlar. Anti-proliferatif (anti-tümöral) etkileri de vardır (78).

###### **Pegile İnterferon (Peg-INF)**

İnterferon molekülüne polietilen glikol polimerinin bağlanmasıyla plazma yarı ömrü daha uzun, yan etkisi daha az olan pegile interferonlar elde edilmiştir. FDA

onayını 2005 yılında almıştır. Pegile interferon alfa-2a haftada bir kez 135 veya 180 mikrogram, pegile interferon alfa-2b ise haftada bir 1,5 mikrogram/kg dozunda 48 hafta uygulanır (75).

#### **2.4.2. Nükleozid ve Nükleotid Analogları**

##### **Lamivudin**

KHB tedavisinde ilk kullanıma giren, 1998'de FDA onayı almış, güvenirliliği ve etkinliği ispatlanmış L-nükleozid analogudur (79). İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti olan trifosfota dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozid trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyonu durdurur. Sonuçta, virüs replikasyonu bloke olduğu halde virüs hepatositler içerisinde varlığını devam ettirmektedir. Bu durum tedavi kesimi sonrası HBV DNA artışının sebebi olabilir. Nüks ve direnç potansiyelinin yüksek olmasına rağmen ucuz olması sebebiyle çoğu endemik bölgede kullanılmaktadır. 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 alınabilir (78). Vücut sıvılarına iyi dağılır, plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür. Renal yolla değişmeden atılır. Bu sebeple böbrek yetersizliği durumunda tablo 4'te görüldüğü gibi doz ayarlaması yapılmalıdır (80).

Viral supresyon dışında uzun süreli tedavide HBeAg serokonversiyon oranı da artar; bu oran ikinci yılın sonunda %27, üçüncü yılın sonunda %40 ve dördüncü yılın sonunda %47'dir (81). Lamivudin tedavisi alan olgularda; tedavi almayan gruplara göre hastalık progresyonu yavaşlamakta, karaciğer komplikasyonları, fibrozis ve siroza gidişte azalma izlenmektedir (82). Üç yıllık lamivudin tedavisi ile fibrozis veya siroz progresyonunun belirgin yavaşladığı ve mevcut fibrozis skorunda azalma olduğu gözlenmiştir (83). Tedaviye devam edilmesi durumunda direnç riski taşımaktadır, her yıl %15-20 oranında lamivudine direnç gelişimi izlenir. Direnç oranları birinci yıl %14-32, ikinci yıl %38, üçüncü yıl %53 ve dördüncü yıl %67 şeklinde süre uzadıkça artar (79). Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovir duyarlıdır. Lamivudin direnci entekavire direnç gelişimini de kolaylaştırır. HIV pozitif hastalarda tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişebilir.

Lamivudinin önemli bir yan etkisi yoktur. Nadiren fatal olabilen steatoza bağlı hepatomegali ve laktik asidoz bildirilmiştir. Gebelik, obezite ve/veya uzun süreli tedavi riski arttırabilir. Gebelik risk kategorisi C'dir, plasentadan bebeğe ve anne sütüne geçer (19,78).

**Tablo 4.** Kronik böbrek yetmezliğinde lamivudin doz ayarlaması

<b>Kreatin klirensi (ml/dk)</b>	<b>İlk doz</b>	<b>İdame</b>
<5	35 mg	10 mg
5-15	35 mg	15 mg
15-30	100 mg	25 mg
30-50	100 mg	50 mg
>50	Doz ayarlaması yapılmaz	Doz ayarlaması yapılmaz

### **Telvibudin**

KHB tedavisinde kullanılan timidinin L-deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası aktif formu HBV DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışmaktadır (84). FDA onayını 2006 yılında alan telbivudin, HBV DNA'yı baskılamada lamivudinden daha etkin bulunmuştur. Direnç gelişme olasılığı fazla olan bu ilaç lamivudine çapraz direnç geliştirmektedir. Bu nedenle tek başına kullanımı uzun vadeli görülmemektedir (85). HBeAg (+) hastalarda bir yıllık tedavi sonrasında; HBV DNA negatifleşmesi %60, ALT normalizasyonu %77, HBeAg kaybı %26 olarak saptanmıştır. HBeAg (-) hastalarda ise HBV DNA negatifleşmesi %88, ALT normalizasyonu %74 bulunmuştur. HBeAg (+) hastalarda birinci ve ikinci yılın sonunda genotipik direnç oranları sırasıyla %5 ve %25.1, HBeAg (-) hastalarda %2.3 ve %10.8 bulunmuştur (84,86).

### **Entekavir**

Anti-retroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid), siklopentil guanosa analogu olan genetik bariyeri yüksek güçlü bir antiviraldir. Aktif formu entekavir trifosfattır. Yarılma ömrü 15 saat olup, HBV replikasyonunu üç basamakta inhibe etmektedir. Bunlar HBV DNA polimeraz, revers transkriptaz

üzerinden negatif DNA sarmalının yapımı ve pozitif DNA sarmalının yapımı şeklindedir. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. Biyoyararlanımı çok iyidir ancak gıdalar emilimini geciktirir bu sebeple aç karna alınmalıdır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Ancak lamivudin kullanım öyküsü olan hastalarda doz yüksek tutulmalıdır ve yüksek doza rağmen direnç gelişme olasılığı sebebiyle takip gerektirir. Erişkin dozu, nükleozid analogu almamış olgularda 0,5 mg/gün; lamivudin dirençli viremide 1 mg/gün olarak 2005 yılında FDA tarafından onay almıştır (78). Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) böbrek yetmezliğinde Tablo 5'te görüldüğü gibi doz ayarı gerekir (87).

**Tablo 5.** Kronik böbrek yetmezliğinde entekavir doz ayarlaması

<b>Kreatin klirensi (ml/dk)</b>	<b>Naiv hasta doz</b>	<b>Lamivudin dirençli hastada doz</b>
>50	0,5 mg/gün	1 mg/gün
30-50	0,25 mg/gün veya 0,5 mg/48 saat	0,5 mg/gün
10-30	0,15 mg/gün veya 0,5 mg/72 saat	0,3 mg/gün veya 0,5 mg/48 saat
HD/CAPD hastalarında	0,05 mg/gün veya 0,5 mg/5-7 gün	0,1 mg/gün veya 0,5 mg/72 saat

HD: Hemodiyaliz, CAPD: Sürekli Ambulatuvar Periton Diyalizi

Entekavir tedavisiyle HBeAg pozitif hastalarda bir yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %21, HBV DNA negatifliği ise %69-82 arasında bildirilmektedir (91). Entekavire karşı gelişen direnç oranı ise nükleozid naiv hastalarda beş yılda %1-2 arasında bildirilmekteyken, lamivudin dirençli hastalarda kullanıldığı zaman birinci yıl %6, ikinci yıl %14, üçüncü yıl %30'u aşan direnç görülmektedir (88). Bu farkın nedeni; entekavir direnç oluşum aşamasında, öncelikle lamivudin direnç mutasyonlarının oluşması ve ardından ikincil mutasyonların ortaya çıkması olduğu gösterilmiştir (89). Entekavir iyi tolere edilmesine rağmen baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivite görülebilir.

Yağlanmaya bağlı hepatomegali ve ilerlemiş karaciğer hastalığında laktik asidoz gibi fatal seyreden yan etkilerin geliştiği vakalar bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi C'dir (78).

### **Adefovir dipivoksil**

Anti-retroviral, revers transkriptaz inhibitörüdür. Adefovirin, perioral etkili prodrogu olan adefovir dipivoksil 2002'de KHB tedavisinde lisans almış ikinci antiviral ilaçtır. Revers transkriptazı ve DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. Yarılanma süresi 7,5 saat olup böbrek yetersizliğinde bu süre uzar. Bu sebeple Tablo 6'da görüldüğü gibi doz ayarı gerekir (80). Erişkin dozu 10 mg/gün'dür. İlacın kullanımı hastanın aç veya tok olmasından etkilenmez (78,90).

**Tablo 6.** Kronik böbrek yetmezliğinde adefovir dipivoksil doz ayarlaması

<b>Kreatin klirensi (ml/dk )</b>	<b>Doz</b>
>50	Doz ayarlaması yapılmaz
20-50 arası	10 mg/48 saat
10-20 arası	10 mg/72 saat
Hemodiyaliz hastalarında	10mg/7 gün

Yapılan çalışmalarda tedavi süresi uzadıkça yanıt oranının da arttığı saptanmıştır. HBeAg pozitif hastalarda 48 haftalık tedavi sonrası %12-24 oranında HBeAg serokonversiyonu görülürken; 144 haftalık tedavi sonrası %43 oranında HBeAg serokonversiyonu görülür. Bir yıllık tedavi sonunda saptanamayan HBV DNA oranı %20-22 olarak bildirilmiştir (78).

Direnç oranları üç yıllık tedavi ile %5.9 ve beş yıllık tedavi ile %29 olarak bulunmuştur (91). Yıllara göre direnç artışı beş yıllık sırasıyla; % 0, % 3, % 11, % 18 ve % 29 olarak bildirilmiştir (69). Adefovirde direnç gelişimi; genotip D, ileri yaş ve öncesinde lamivudin tedavisi alan hastalarda tek başına adefovir verilmesi ile ilişkilendirilmiştir (92). Lamivudin direnci sebebi ile lamivudinden adefovire geçerken, akut alevlenmeyi engellemek için üç ay her iki ilacın da bir arada

kullanılması ve ardından lamivudinun kesilmesi önerilmektedir. Gebelik risk kategorisi C'dir (78).

### **Tenofovir disoproksil fumarat**

FDA onayını 2008'de alan tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilirdi için daha güçlü bir antiviraldir. Retrovirüsler ve hepadnaviruslere karşı seçici etkinlik göstermektedir. Bu sebeple HIV ile ko-enfekte hastalarda da etkilidir. KHB'ye bağlı dekompanse siroz olanlarda da iyi tolere edilir (93). Tenofovirin dozu HBV enfeksiyonunda perioral 300 mg/gün'dür, bu da 245 mg tenofovir disoproksile eşdeğerdir. Tenofovir disoproksil fumarat oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan tenofovire, sonrasında T hücrelerinde fosforilasyon reaksiyonu ile metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder, DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Böbrek aracılığı ile %70-80'i değişmeden atılır. Bu nedenle böbrek hastalığında tablo 7'de görüldüğü gibi doz ayarlanmalıdır (44,69).

**Tablo 7.** Kronik böbrek yetmezliğinde tenofovir doz ayarlaması

<b>Kreatin klirensi (ml/dk)</b>	<b>Doz</b>
>50	300 mg/gün
30-50	300 mg/48 saat
10-30	300 mg/72-96 saat
Hemodiyaliz hastalarında	300 mg/7 gün

Tenofovir ve adefovir ile 48 haftalık tedavi sonunda HBV DNA düzeyinin <10<sup>5</sup> kopya/ml olması yönünden iki ilaç karşılaştırıldığında; tenofovirin %100, adefovirin %44 ile sonuçlandığı ve tenofovirin daha üstün olduğu saptanmıştır (69). Tenofovire bağlı Fankoni sendromu, böbrek yetersizliği, osteomalazi ve kemik dansitesinde %5-7 oranında azalma bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi B'dir. Anne sütüne geçişi ile ilgili yeterince çalışma yoktur (78).

KHB’de tedavi yanıtları için kullanılan bazı tanımlar tablo 8’de belirtilmiştir (69).

#### 2.4.3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedaviyi Sonlandırma Zamanı

HBeAg pozitif hastalarda antiviral tedavinin HBeAg serokonversiyonu olup HBV DNA düzeyinin PCR ile ölçülemeyecek düzeylere inene kadar verilmesi; sonrasında tedaviye 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. HBeAg serokonversiyonu olan ancak HBV DNA ölçülebilir düzeyde olup aynı seviyede sebat eden hastalarda tedaviye altı ay daha devam edilmesi önerilir, hasta siroz değilse tedavi kesilebilir. HBeAg negatif KHB’li hastalarda serum HBV DNA negatifliği uzun süre devam etse bile ilaç kesilince relapslar sık görülür. Bu sebeple tedavi sonlandırma zamanı belirlenemez (94).

**Tablo 8.** Kronik hepatit B tedavi yanıtında kullanılan tanımlamalar

<b>Yanıt</b>	<b>Tanım</b>
<b>Primer yanıt</b>	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.
<b>Kısmi virolojik yanıt</b>	Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
<b>Virolojik yanıt</b>	İnterferon tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda ise tedavinin 48. haftasında da HBV DNA’nın real time PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir.
<b>Serolojik yanıt</b>	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
<b>Biyokimyasal yanıt</b>	Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesidir.
<b>Histolojik yanıt</b>	Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puan düzelme olmasıdır.
<b>Tam yanıt</b>	Biyokimyasal ve virolojik yanıt ile birlikte HbsAg’nin kaybolmasıdır.
<b>Tedavi sonu yanıt</b>	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
<b>Kalıcı yanıt</b>	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniği ve polikliniğinde kronik HBV enfeksiyonu tanısı konulan karaciğer biyopsisi yapılmış vakalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak dosya taraması yapılarak kaydedildi. Kronik HBV enfeksiyonu dışında kronik hepatit C, kronik hepatit delta, otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, metabolik karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, karaciğer transplantasyonu, kontrol altına alınmamış diyabet, gebelik, immunsupresyon tedavisi alınması ve dekompanse kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalik fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe ve HBV DNA düzeyleriyle beraber karaciğer biyopsisinden hepatik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skorları kaydedildi.

HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe seviyeleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Mikrobiyoloji ABD Seroloji laboratuvarında Cobas E601- E411 cihazı ile Roche kiti kullanılarak ölçülmüştür. HBV DNA değerleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Seroloji laboratuvarında Cobas Amplipre ile izole edilip, Cobas Taqman cihazı ile PCR olarak Quantitative kiti ile çalışılmıştır. HBV DNA sonucu IU/ml birimiyle belirtilmiştir. Test en az 1 IU/ml, en fazla  $1.70 \times 10^8$  IU/ml virüsü saptayabilmektedir, ancak bazı hastaların dış merkez sonuçları da çalışmamızda kullanılmıştır.

ALT, AST, ALP, GGT ve total bilirubin seviyeleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında Architect C16000 cihazı ile Abbott kiti kullanılarak ölçülmüştür. Hastaların ALT düzeyinin referans aralığı 0-35 U/L; AST düzeyinin referans aralığı 0-30 U/L; ALP düzeyinin referans aralığı 40-150 U/L; GGT düzeyinin referans aralığı 5-55 U/L ve total bilirubin düzeyinin referans aralığı 0,2-1 mg/dL olarak belirtilmiştir.

Hastaların karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesinde Modifiye Knodell skorlaması (İshak) kullanılmış, başlangıç hepatik aktivite indeksi (HAI) (grade) ve fibrozis (stage) skorları kaydedilmiştir. Çalışmada fibrozis skoru 1'den 6'ya kadar

derecelendirildi. Modifiye Ishak skorlama sistemine göre rapor edilen biyopsi sonuçlarına göre HAI skoru 1-3 ise minimal, 4-8 ise hafif, 9-12 ise orta ve >12 ise şiddetli imflamasyon olarak kabul edildi.

Hastaların HBsAg, HBeAg, anti-HBe, ALT, AST, ALP, GGT, Total bilirubin, HBV DNA gibi laboratuvar parametreleri ile fibrozis evresi (0'dan 6'ya kadar) ve histolojik aktivite indeksi arasındaki ilişkiye bakıldı.

### **İstatiksel İnceleme**

Hasta verileri MS Excel programına kaydedildi. Daha sonra sayısal veriler SPSS 18.0 programına aktarılıp istatistiksel inceleme yapıldı. Kategorik olmayan ve normal dağılım gösteren veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ile gösterildi. Normal dağılım göstermeyen ve alt-üst sınırı geniş aralıkta olan veriler ortanca ve (alt sınır-üst sınır) olarak gösterildi. Grup değişkenlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında Mann Whitney U analizi yapıldı. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi uygulandı. Sonuçlar: anlamlılık;  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 252 kronik HBV hastası dahil edildi. Hastaların 77'si kadın (%30.6) ve 175'i erkekti (%69.4). Tüm hastaların yaş ortalaması  $37\pm 12$  yıl olarak hesaplandı. Hastaların ortalama ALT değerleri  $127\pm 266$  U/L, ortalama AST değerleri  $76\pm 209$  U/L, ortalama ALP değerleri  $87\pm 40$  U/L, ortalama GGT değerleri  $37\pm 39$  U/L ve ortalama total bilirubin düzeyi  $0,86\pm 0,7$  mg/dL olarak saptandı. Hastaların ortalama HBsAg düzeyi  $3190\pm 1976$  (COI) ve ortalama HBV DNA düzeyi  $5.96\pm 1.89$  log IU/ml saptandı. Karaciğer biyopsisinde fibrozis evresi 0 olan 5 hasta, 1 olan 59 hasta, 2 olan 141 hasta, 3 olan 27 hasta, 4 olan 7 hasta, 5 olan 11 hasta ve 6 olan 2 hasta saptandı. Hastaların ortalama fibrozis evresi  $2\pm 1$  ve ortalama histolojik aktivite indeksi  $6\pm 2.3$  olarak bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları

<b>Hasta sayısı</b>	252
<b>Erkek, n (%)</b>	175 (69.4)
<b>Kadın, n (%)</b>	77 (30.6)
<b>Yaş (yıl)</b>	$37\pm 12$
<b>HBsAg (COI)</b>	$3190\pm 1976$
<b>ALT (U/L)</b>	$127\pm 266$
<b>AST (U/L)</b>	$76\pm 209$
<b>ALP (U/L)</b>	$87\pm 40$
<b>GGT (U/L)</b>	$37\pm 39$
<b>HBV DNA (log IU/ml)</b>	$5.96\pm 1.89$
<b>Total bilirubin (mg/dL)</b>	$0,86\pm 0,7$
<b>Fibroz evresi (0'dan 6 ya kadar)</b>	$2\pm 1$
<b>HAI (1'den 18'e kadar)</b>	$6\pm 2.3$

Serum HBsAg, HBeAg, anti-HBe, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin ve HBV DNA seviyeleri ile karaciğer biyopsisinde fibrozis evresi arasındaki ilişki tablo 10'da gösterilmiştir. Çalışmamızda serum HBsAg, HBeAg, anti-HBe, ALP, total bilirubin ve HBV DNA düzeyi ile fibrozis arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Serum

ALT ( $p<0.0001$ ), AST ( $p<0.0001$ ) ve GGT ( $p=0.001$ ) düzeyiyle fibrozis evresi arasında anlamlı ilişki saptandı. Çalışmada fibrozis evresi ile olan ilişkisinde anlamlı bulduğumuz ALT, AST ve GGT'nin arasındaki korelasyona bakıldı. ALT ( $r:0.319$ ,  $p<0.001$ ), AST ( $r:0.344$ ,  $p<0.001$ ) ve GGT ( $r:0.258$ ,  $p<0.001$ ) ile fibrozis evresi arasında korelasyon bulundu.

**Tablo 10.** Hastaların laboratuvar parametreleri ile fibrozis evresi arasındaki ilişki

	Fibrozis Evre 0	Fibrozis Evre 1	Fibrozis Evre 2	Fibrozis Evre 3	Fibrozis Evre 4	Fibrozis Evre 5	Fibrozis Evre 6	P değeri
<b>HBsAg (COI)</b>	5042±2129	2945±2132	3172±1963	2831±1441	4100±1262	4135±1849	3720±3300	0.111
<b>HBeAg</b>	0,099±0,013	416±657	257±494	220±406	87±232	169±372	320±44,6	0.142
<b>Anti-HBe</b>	0,00±0,002	2,04±30,3	1,45±2,67	1,26±1,99	0,55±1,43	0,83±1,75	-	0.558
<b>ALT (U/L)</b>	58±74	67±80	147±323	109±105	153±86	159±94	732±959	<b>&lt;0.0001</b>
<b>AST (U/L)</b>	27±12	38±35	89±269	64±58	94±54	99±51	319±378	<b>&lt;0.0001</b>
<b>ALP (U/L)</b>	76±39	84±43	86±38	92±36	96±55	99±29	150±38	0.113
<b>GGT (U/L)</b>	16±5	28±21	34±36	37±29	73±57	73±45	240±85	<b>0.001</b>
<b>T. bil. (mg/dL)</b>	0,8±0,5	0,85±0,4	1,1±2,2	1±0,8	0,9±0,3	0,8±0,3	1,2±1,2	0.948
<b>HBV DNA (log IU/ml)</b>	4,78±2,09	5,37±2,1	6,15±1,8	6,57±1,83	5,87±1,07	5,95±1,35	5,17±3,74	0.081

Hastaların fibrozis evresi 0-3 ve 4-6 olmak üzere 2 gruba ayrılıp laboratuvar parametreleri ile ilişkisine yeniden bakıldığında HBsAg ( $p=0.025$ ), ALT ( $p=0.001$ ), AST ( $p<0.0001$ ), ALP ( $p=0.043$ ) ve GGT ( $p<0.0001$ ) seviyesi ile ileri fibrozis evresi (evre 4-6) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ancak total bilirubin, HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeyi ile ileri evre fibrozis arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Fibrozis evresi 0-3 ve 4-6 olan gruplarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması

	<b>Fibrozis evre 0-3</b>	<b>Fibrozis evre 4-6</b>	<b>P değeri</b>
<b>HBsAg (COI)</b>	3115±1972	4082±1700	<b>0.025</b>
<b>HBeAg</b>	289,9±533,9	125±300,4	0.262
<b>Anti-HBe</b>	1,55±2,77	0,73±1,53	0.283
<b>ALT (U/L)</b>	120±261	220±309	<b>0.001</b>
<b>AST (U/L)</b>	72±214	121±126	<b>&lt;0.0001</b>
<b>ALP (U/L)</b>	85±39	106±43	<b>0.043</b>
<b>GGT (U/L)</b>	32±31	95±77	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Total bilirubin (mg/dl)</b>	1±1,7	0,9±0,4	0.383
<b>HBV DNA (log IU/ml)</b>	5,97±1,92	5,85±1,46	0.563

Hastaların histolojik aktivite indeksi minimal (1-3), hafif (4-8), orta (9-12) olarak 3 gruba ayrılıp laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde; ALT ( $p<0.0001$ ), AST ( $p<0.0001$ ), ALP ( $p=0.038$ ), GGT ( $p<0.0001$ ) ve HBV DNA'nın ( $p=0.002$ ) seviyesi ile histolojik aktivite indeksinin şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı olan pozitif bir korelasyon tespit edildi. Ancak total bilirubin, HBsAg, HBeAg ve anti-HBe ile histolojik aktivite indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 12). Çalışmada ayrıca HAI'nin şiddeti ile ilişkisinde anlamlı bulduğumuz ALT, AST, ALP, GGT ve HBV DNA düzeyi arasında korelasyona bakıldı. ALT ( $r:0.367$ ,  $p<0.001$ ), AST ( $r:0.384$ ,  $p<0.001$ ), ALP ( $r:0.139$ ,  $p<0.042$ ), GGT ( $r:0.242$ ,  $p<0.001$ ) ve HBV DNA ( $r:0.231$ ,  $p<0.001$ ) ile HAI'nin şiddeti arasında korelasyon bulundu.

**Tablo 12.** HAI'nin düzeyi ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

	<b>HAI minimal</b>	<b>HAI hafif</b>	<b>HAI orta</b>	<b>P değeri</b>
<b>HBsAg (COI)</b>	3307±1966	3135±2018	3358±1771	0.817
<b>HBeAg</b>	251±578	296±534	213±382	0.059
<b>Anti-HBe</b>	1,48±3,4	1,55±2,65	1,23±2	0.638
<b>ALT (U/L)</b>	74±103	98±206	340±489	<b>&lt;0.0001</b>
<b>AST (U/L)</b>	44±44	62±216	184±254	<b>&lt;0.0001</b>
<b>ALP (U/L)</b>	84±32	84±39	107±47	<b>0.038</b>
<b>GGT (U/L)</b>	36±41	29±26	76±66	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Total bilirubin (mg/dL)</b>	0,8±0,3	0,9±1,9	1,3±1,6	0.337
<b>HBV DNA (log IU/ml)</b>	4,95±1,85	6,04±1,88	6,59±1,61	<b>0.002</b>

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Her yıl 500 milyondan fazla insan hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmaktadır (1). Kronik HBV enfeksiyonu HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süre devam etmesini tanımlamakta olup, asemptomatik taşıyıcılıktan siroza kadar geniş bir hastalık spektrumu içinde görülebilmekte ve karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir (4).

Kronik viral hepatitlerde günümüzde karaciğer biyopsisi histolojik aktivitenin ve fibroz düzeyinin tespit edilmesi için altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak hızla gelişen teknolojiyle kronik viral hepatitlerde tanı ve tedavi olasılıklarının artması hatta transplantasyon sonrasında da bunlara ihtiyaç duyulması non-invaziv testlerin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Henüz hiçbirinin biyopsiye üstünlüğü kesinleşmemekle birlikte gelişmiş ülkelerde deneysel modellerin yanısıra kronik viral ve alkolik hepatitli olgularda yapılan klinik çalışmalarda serumdaki birçok olası fibroz belirteçlerin değerliliği araştırılmaktadır. Perkutan iğne biyopsisi ile kronik hepatit B tanılı olgularda; karaciğerdeki fibrozis belirteci olabilecek olası serum değerlerinin ne oranda değiştiğini, fibrozisi yansıttığını ve fibrozisin klasik biyokimyasal karaciğer testleri ile ilişkisini ortaya koymak kolay değildir (95). Bu açıdan değerlendirildiğinde histolojik bulguların şiddeti ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin anlaşılması, ilerde karaciğer biyopsisinin yapılmadan inflamasyon derecesini anlamada yol gösterici olabilir.

Serum ALT ve AST düzeyinin kronik hepatitin histolojisini öngörmede önemli laboratuvar parametreleri olduğu bilinmektedir. Bu konuyla ilgili destekleyici pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen net bir cut-off değeri belirlenememiştir.

Alam ve arkadaşlarının 499 KHB tanısı olan hasta ile yaptıkları çalışmada serum ALT, HBV DNA ve yaşın HAI ve fibrozis evresi ile olan ilişkisi araştırılmış. Hastaların %57.3'ü HBeAg negatif tespit edilmiş. ALT düzeyi; 181 hastada normal, 200 hastada minimal artmış (x 1-2 kat) ve 118 hastada üst limitin 2 katı üzerinde olduğu görülmüştür. ALT ile HAI ve fibrozis evresi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edilmiştir (p=0.01). Aynı çalışmada, HBV DNA düzeyinin HAI ve fibrozis evresi ile olan ilişkisine

bakıldığında; HBeAg negatif olan hastalarda istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptanmış ( $p<0.01$ ), HBeAg pozitif hastalarda ise bu sonuca ulaşılammıştır (96).

Serum GGT düzeyi viral hepatitlerde kendi başına fibrozis ile ilişkili olabileceği düşünülen bir parametredir. Son zamanlarda serum GGT düzeyi ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Aygün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHB tanısı ile takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 140 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Tüm hastaların hepatit belirteçleri, HBV DNA düzeyi, tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri gözden geçirilmiş. Karaciğer histopatolojisine göre fibrozis evresi (0-2) düşük ve (3-4) olan yüksek olmak üzere 2 gruba ayrılıp karşılaştırma yapılmış. Hastaların karaciğer biyopsi sonuçlarına göre; 57 (%40.7) hastada düşük fibrozis skoru (evre 0-2), 83 (%59.3) hastada yüksek fibrozis skoru saptanmış. Düşük fibrozis skoru ile yüksek fibrozis skoru arasında total bilirubin, ALP, HBsAg ve HBV DNA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun yanında 2 grup arasında; ALT ( $p=0.01$ ), AST ( $p=0.02$ ) ve GGT ( $p=0.002$ ) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (95). Eminler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 246 kronik hepatit B ve 151 kronik hepatit C hastaları çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar İshak skorlama sistemine göre HAI 0-12 olan gruba düşük aktivite, HAI 13-18 arasında olan gruba da yüksek aktivite olmak üzere 2 gruba ayrılmış. Buna ek olarak fibrozis skoru 0-2 olan düşük ve 3-4 olan yüksek fibrozis skoru olarak kabul edilmiş. Çalışma sonuçlarına göre KHB'li hastaların 215 tanesi HAI düşük grupta, 31 tanesi HAI yüksek grupta olduğu tespit edilmiş. Aynı şekilde 37 hastada düşük fibrozis skoru, 89 hastada yüksek fibrozis skoru saptanmış. HAI grupları arasında ALT, ALP ve HBV DNA düzeyi ile ilgili olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Öte yandan GGT düzeyleri; yüksek HAI skoruna sahip hastalarda, düşük HAI skoruna sahip hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Fibrozis skoru açısından 2 grup arasında inceleme yapıldığında HBV DNA düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak ALT ( $p<0.005$ ), AST ( $p<0.001$ ), GGT ( $p<0.001$ ) ve ALP ( $p<0.05$ ) açısından incelendiğinde yüksek fibrozis skoru, düşük fibrozis skoruna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (97). Bu çalışmaların yazarları serum GGT düzeylerinin fibrozis

derecesini öngörmeye kullanılabilecek bir parametre olduğu sonucunu çıkarmışlardır.

Myers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALT, AST, GGT ve total bilirubin ile HAI ve fibrozis evresi arasındaki ilişkiye bakılmış. ALT ( $p=0.0005$ ), AST ( $p=0.001$ ) ve GGT'nin ( $p=0.005$ ) şiddetli histolojik aktivite ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede ilişkili olduğu tespit edilmiş. Aynı zamanda GGT ( $p=0.001$ ) ve AST'nin ( $p=0.005$ ) fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş (98).

Catherine ve arkadaşlarının 394 hasta ile yaptığı çalışmada (HBeAg pozitif: 198 hasta, HBeAg negatif: 196 hasta) HBeAg negatif olan hastaların %58'inde (HBV DNA  $>25.000$  IU/ml) fibrozis derecesi 2-3-4 tespit edilmiştir. HBeAg negatif hasta grubunda HBV DNA düzeyiyle fibrozis evresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon ( $p=0.001$ ) tespit edilmesine rağmen HBeAg pozitif hastalarda bu ilişki tespit edilememiştir. HBeAg pozitif hastalarda, ALT düzeyi ile şiddetli inflamasyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0.003$ ) (99).

Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV DNA düzeyi ile karaciğer inflamasyon şiddeti ve fibrozis evresi arasında ilişki olmadığı tespit edilmiş. Ek olarak alt grup analizi yapıldığında HBeAg negatif hastalarda fibrozis şiddetinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş. Rutin karaciğer fonksiyon testleri açısından değerlendirildiğinde; karaciğer inflamasyon derecesi ve fibrozis evresiyle ilişkili olarak total bilirubin ve ALT'nin önemli olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.025$ ) (100). Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu çalışmayı destekleyen veriler bulunmuştur. HBeAg pozitif hastalarda daha düşük HBV DNA düzeyine rağmen HAI ve fibrozis evresi, HBeAg negatif ve yüksek HBV DNA düzeyi olan gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir (101).

Genel olarak kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda yüksek viral yük ile artmış karaciğer hasarı arasında ilişki bulunmaktadır. Ancak 306 KHB enfeksiyonu olan hasta ile yapılmış çalışmada hastaların %90'ında yüksek viral yük tespit edilmiş. Bunların %45'inde yüksek viral yük olmasına rağmen belirgin olmayan ( $HAI <7$ ) hepatik nekroinflamasyon tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra hafif dereceli fibrozisi olan ( $<$  evre 3) hastaların %76'sında yüksek viral yük tespit edilmiştir.

Bunların sonucu olarak HBV DNA düzeyi ile HAI ve fibrozis evresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir (102).

Biz bu çalışmamızda, karaciğer nekroinflamasyonunun non-invaziv laboratuvar testleriyle tahmin edilebilirliği hipotezinden yola çıkarak, karaciğer biyopsi sonucunda elde edilen histolojik aktivite indeksi ve fibrozis evresi ile hastanın HBsAg, HBeAg, anti-HBe, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin ve HBV DNA düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmamıza karaciğer biyopsisi yapılan 252 kronik viral hepatit B hastası dahil edildi. Hastalar histolojik aktivite indeksi minimal (1-3), hafif (4-8), orta (9-12) olarak 3 gruba ayrıldı ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisi değerlendirildi. ALT ( $p<0.0001$ ), AST ( $p<0.0001$ ), ALP ( $p=0.038$ ), GGT ( $p<0.0001$ ) ve HBV DNA'nın ( $p=0.002$ ) yüksekliği ile histolojik aktivite indeksinin şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı olan pozitif bir korelasyon tespit edildi. Ancak HBsAg ( $p=0.817$ ) ile histolojik aktivite indeksi arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Tüm fibrozis grupları değerlendirildiğinde ALT ( $p<0.0001$ ), AST ( $p<0.0001$ ) ve GGT'nin ( $p=0.001$ ) fibrozis evresiyle istatistiksel açıdan anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Hastalar fibrozis evresi 0-3 ve 4-6 olmak üzere 2 gruba ayrılıp yeniden değerlendirildiğinde; ALT, AST ve GGT'ye ek olarak HBsAg'nin ( $p=0.025$ ) ve ALP ( $p=0.043$ )'nin fibrozis evresiyle ilişkili olduğu ancak HBV DNA'nın ( $p=0.081$ ) her iki istatistiksel analizde de fibrozis evresiyle anlamlı ilişkisinin olmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak, günümüzde ileri evre karaciğer fibrozunu gösterebileceği düşünülen ve kolayca tekrarlanabilen biyokimyasal testlere ihtiyaç giderek artmaktadır. Yeni testlerin ortaya konulabilmesi için geriye dönük yapılan karaciğer biyopsileri ile biyokimyasal bulguların karşılaştırıldığı çalışmalar yol gösterici olmaktadır. Her ne kadar çalışmamızda hedefimiz olan HBV DNA ve HBsAg ile fibrozis arasında anlamlı ilişki tespit etmemiş olsak da; çalışmamız kronik viral hepatitlerde karaciğer histolojik aktivitesini öngörmeye ALT, AST, GGT ve HBV DNA'nın düzeylerinin önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Koziel MJ Sıddıqı, Hepatitis B virüs and Hepatitis Delta virüs, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds), Principles of infectious Diseases, 6th Ed, New York; Churchill Livingstone, 2005: 1864-90.
2. EASL international consensus conference on Hepatitis B, The EASL jury. J Hepatol 2009; 50: 227-42.
3. Fattovich G, Bartolotti F, Donato F, natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. J hepatol. 2008; 48: 335-52
4. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi-yayınların irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E(editörler) Viral hepatit 2007; 9-50.
5. Lok ASF, McMahon B. J. Chronic Hepatitis B: Update 2009, AASLD Practice Guidelines Hepatology 2009; 50: 1-38.
6. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 249-59.
7. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (eds). Viral hepatit 2003. Ankara: viral hepatitle savaşım derneği, 2003: 10-45.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2012; 30: 1-19.
9. WHO.HepatitisB.Factsheet204.2015.www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en
10. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-128.
11. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 77-82.
12. A.W. Topçu, D. Söyletir; Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi: 3. baskı, İstanbul: Hepatit virusları:2008:147.2:1882-1901.

13. Te HS, Jensen DM, Epidemiology of hepatitis B and C viruses; a global overview. *Clin Liver Dis* 2010; 17: 1-21
14. Urbanus AT, Van Houdt R, Van de Laar TJ, Coutinho RA. Viral hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. *Euro Surveill.* 2009;14(47). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941800>. Accessed October 18, 2016.
15. Güçlü E. ve ark. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012; 4(2): 54-58.
16. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.Baskı, Cilt 2, s 1882-1904, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
17. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP, Hepatitis B virüs infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic reviews* 2006; 28: 112-25.
18. Barut HŞ, et al. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(2): 359-65.
19. Özacar T. Hepatit B virusu. Topçu AW, Söyletir D. *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 3. baskı, İstanbul 2008;1882-1904.
20. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM (Eds.). *Fundamental Virology*. 2nd ed. New York, Raven Press Ltd, 1991: 989-1021.
21. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M (Eds) *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700.
22. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
23. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2002*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002: 69-105.
24. Gül H.C. (1999). Kronik hepatit B' li olgularda interferon- alfa + lamuvidin kombine tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, GATA Askeri Tıp Fakültesi, Ankara.
25. Kann M (2002). Structural and molecular virology. In: *Hepatitis B Virus Guide*. Lai CL, Locarnini S, editors. London: International Medical Press, pp. 9-22.

26. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M *et al.* (2002). Hepatitis B virus replication. In: Hepatitis B Virus Guide. Lai CL, Locarnini S, editors. London: International Medical Press, pp. 43–54.
27. Arslan A. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. Güncel gastroenteroloji, Mart 2003.
28. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A: The hepatitis B virus. *Nature*:1985; 317-485.
29. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill Am, et al. Viral Dynamics in hepatitis B virüs infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:4398,1996.
30. Birengel S. Tekeli E. Kronik Hepatit B' de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Koksall İ, Leblebicioğlu H.(Ed'ler) Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s.11-22). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007.
31. Kato H, Orito E, Gish RG, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, et al. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F). *J Virol.* 2002; 76: 6131-7.
32. Leblebicioğlu H, Eroğlu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 537-41.
33. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 14-21.
34. Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005; 23: 2409-23.
35. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler viyolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007*. 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 96-107.
36. Thomas HC, Carman WF. Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994; 23(3):499-514.
37. Bertolotti A, Sette A, Chisari FV, Penna A, Levrero M, De Carli M, Fiaccadori F, Ferrari C. Natural variants of cytotoxic epitopes are T cell receptor antagonists for cytotoxic T cells. *Nature.* 1994; 369(6479):407-10.

38. Arslan U, Tuncer İ, Fındık D ve ark. HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif kronik hepatit B olgularında prekor/Kor bölge mutasyonlarının ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2008; 22: 123-29.
39. Kimbi GC, Kramvis A, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into chromosomal DNA during acute hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6416-21.
40. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wolmann J. Formulation and application of a numerical Scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *J Hepatol*. 2003;38: 382-6.
41. Nguyen T, Desmond P, Locarnini S. The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2009;3: 5-15.
42. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis*. 2007; 11: 685-706.
43. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22: 696-699.
44. Elizabeth MB. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *Hepatology* 2000;31: 1.
45. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50: 661-2.
46. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-61.
47. Altındış M, Yoldaş O. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve molekuler testler. *In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 161-80.
48. Lok AS. Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 24 Ocak 2014]. <http://www.uptodate.com/contents/serologic-diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection>.

49. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör). Virüs riketsiya ve klamidy hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-206.
50. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yucel A, Tabak E (editorler). Günümüzde virüs hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: s;21-30.
51. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Semp. No:58, Kasım 2007; 79-90.
52. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit on tanıli hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. Viral Hepatit Dergisi 1998; (1): s;56-58.
53. Ozdener H. Hepatit Viruslerinin molekuler biyolojisi. Viral Hepatit Dergisi 1997; (1): s;1-18.
54. İlter T. ve ark. Klinik gastroenteroloji ve atlas cilt 1, İzmir Güven Kitabevi, 2011; 946972, 1055-1058.
55. Balcıoğlu D, Özdemir S, Tabak F, Balık D, Tekeli E. Kronik hepatitli hastalarda noropsikiatrik bulgular. Viral Hepatit 2005, Ankara, Viral Hepatitle Savasım Derneği. 2005;76-82.
56. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004; 11(2):97-107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996343>. Accessed October 18, 2016.
57. Pungpapong S, Kim W. R, Poterucha J. J. Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. Mayo Clin Proc. 2007;82: 967-975.
58. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection Journal of Hepatology 2012; 57: 167–185.
59. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. Hepatology 2016. 7th Edition-2016.
60. Değertekin B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği, Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2010; 3 (1): 45-52.
61. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. International journal of Medical Sciences 2005; 2: 36-40.

62. Kantarçeken B. Kronik Hepatit B-Doğal Seyir. Edt; Tabak F, Balık Ğ. Viral Hepatit 2009 kitabı. Viral hepatitle savaşım derneği 2009; 1: 3-22.
63. Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Tsochatzis E, Chrysanthos N, Georgiou A, Kafiri G, et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection. Gut. 2008; 57: 500-506.
64. Sarri G, Westby M, Thomas H. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: Bmj. 2013;346:1-5.
65. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatology 2007;46:160-70.
66. Gilmore IT, Burroghs A, Murry IM, et al. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy. Gut 1995; 36: 437-41.
67. Tobin MC, Gilmore IT. Plugged liver biopsy in patients with impaired coagulation. Dig Dis Sci 1989;34: 13-5.
68. Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clin Chemistry 2004; 50: 1344-55.
69. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-539.
70. 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.
71. Aydın K. Kronik hepatit B'de güncel tedavi. ANKEM Derg 2006; 20: 203-207.
72. Köksal İ. Leblebicioğlu H. Kronik Hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: 2009: 11-24.
73. 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 (6-7): 436-450.
74. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. Am J Gastroenterol 2006; 101 Suppl 1 : S7-12.
75. 3.Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, VHSD,2011,Ankara.
76. Sümbül M. Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara, 2005;182-198.

77. O'Brien C, Moonka D, Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S. Viral Hepatitis – Diagnosis, Therapy, and Prevention. New Jersey: Humana Press, 1999;251.
78. Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
79. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al. International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-568.
80. Genç HS. Kronik hepatit B hastalarında lamivudin ve adefovir dipivoksil tedavilerinin etkinlikleri ve güvenilirlikleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Samsun 2009.
81. Chien RN, Liaw YF. Nucleos(t)ide analogues for hepatitis B virus: Strategies for longterm success. *Best Pract Res. Clin. Gastroenterology* 2008; 22: 1081-1092.
82. Ting TC, Yun FL, Shun SW, et al. Long Term Entecavir Therapy Results in the Reversal of Fibrosis / Cirrhosis and Continued Histological Improvement in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-893.
83. George VP, Spilios M, Athanasios JA. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B virus infection. *World journal of Gastroenterology* 2008;14(45):6902-6910.
84. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2007;357(25):2576-2588.
85. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler; Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008;585-591.
86. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 486-495.
87. Fontana RJ. Side effects of long term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 185-195.
88. S. James Matthews. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 184-203.

89. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3498-3507.
90. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine* 2003;348(9):808-816.
91. 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;348:800-814.
92. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 283-290.
93. Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol* 2003; 3: 207-220.
94. Emmet BK, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6: 1315-1341.
95. Aygün C. Kronik Viral Hepatit B tanısı olan hastalarda serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozisi ilişkisi, 2010.
96. Alam S. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B, 2011.
97. Eminler A.T. The relation between liver histopathology and GGT levels in viral hepatitis: More important in hepatitis B, 2014.
98. Roberts P. Myers, Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B, 2003.
99. Catherine M. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negatif but not HBeAg-pozitif chronic hepatitis B, 2010.
100. Xu QH, Relationship between liver function test, serum HBeAg or HBV DNA level and liver pathological changes in patients with chronic hepatitis B, 2008.
101. Fan HM, Relationship between liver pathological characteristics and serum HBeAg and HBV DNA in 1057 patients with chronic hepatitis B, 2008.

102. Ayup Al Mamun, Impact of viral load on liver damage in Bangladesh, 2013.

