

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ÜÇ SENE BOYUNCA İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICILIĞI
KRİTERLERİNİ TAŞIYAN HASTALARDA, ÜÇ SENELİK
TAKİP SONRASINDA GELİŞEN ALT YÜSEKLİĞİ İLE
İLİŞKİLİ PARAMETRELER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve GÜR YİĞİTASLAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ulus Salih AKARCA

**İZMİR
2021**

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜÇ SENE BOYUNCA İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICILIĞI
KRİTERLERİNİ TAŞIYAN HASTALARDA, ÜÇ SENELİK
TAKİP SONRASINDA GELİŞEN ALT YÜSEKLİĞİ İLE
İLİŞKİLİ PARAMETRELER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve GÜR YİĞİTASLAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ulus Salih AKARCA

**İZMİR
2021**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süresi boyunca hastalara yaklaşımını örnek aldığım, hoşgörölü ve içten tavırlarıyla en ufak bir sıkıntıda bile kapısını hiç düşünmeden çalabildiğim, her seferinde gerçek anlamda vakit ayırarak dinleyen ve mutlaka bir çözüm üreterek Ege Dahiliye’de geçirdiğim her anın huzurlu olmasında en büyük payı olduğunu düşündüğüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı’mız Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek’e,

Klinik tecrübelerini bizden esirgemeyen, eğitim hayatıma katkısı olan kliniğimizin birbirinden değerli tüm öğretim üyelerine ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hem hastalara yaklaşımı hem de klinik bilgisiyle örnek aldığım değerli bir doktor olan, tam anlamıyla bir araştırmacı ve akademisyen olarak bilime katkı sağlayan, uzmanlık eğitim ve tez sürecimde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ulus Salih Akarca’ya,

Bugünlere gelmemde emeklerini asla ödeyemeyeceğim bizi dersane kapılarında saatlerce beklemekten asla usanmayan ve bunu büyük bir zevkle yapan, sınav sonuçlarımıza bizden çok heyecanlanan ve başarılarımızda gözyaşlarını hiçbir zaman tutamayan, hayatındaki en değerlileri olduğumuzu her anımızda hissettiren canım babacığım Prof. Dr. Mehmet Atilla Gür’e,

Sonsuz hoşgörüsü ve güler yüzüyle etrafındakilere daima pozitif enerji saçan, ailemize her zaman huzur veren, ben anne olduktan sonra dahi görevi asla bitmeyen ve her türlü desteğini her an yanımda hissettiğim fedakar anneciğim Müberra Gür’e,

Hayatımın her döneminde en iyi arkadaşım, dert ortağım olan saatlerce telefon konuşmalarımız ve bitmek bilmeyen sohbetlerimizle birlikte evcilik oynamaktan, birlikte tez yazmaya dayanan süreçte her zaman en yakınım, ömrümün sonuna kadar da öyle olmasını istediğim kızımın Sisi’si, ailemizin neşesi biricik kardeşim Hukuk Fak. Arş. Gör. Dr. Hande Gür’e,

Hayatımı paylaştığım her an ‘iyi ki’ dediğim, karar veremediğim dibe battığımı düşündüğüm tüm zamanlarımda beni oradan çekip çıkaracak mantıklı kararları, planlama yeteneği ve sonsuz sabrıyla hayattaki en büyük şansım ve desteğim sevgili eşim Uzm. Dr. Onur Yiğitaslan’a,

Ve hayatımın anlamı, yaşam kaynağım, varlığına her an şükrettiğim canımın içi, dünyalar güzeli kızım Defne Yiğitaslan’a

Bana kattıkları için teşekkür ederim.

İzmir, 2021

Dr. Merve GÜR YİĞİTASLAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
TABLOLAR LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
KISALTMALAR LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatit B Virüs Tarihçesi	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri	5
2.3.1. Vertikal Bulaş	5
2.3.2. Horizontal Bulaş	5
2.4. Viroloji.....	6
2.5. HBV Genotipleri.....	7
2.6. HBV Replikasyonu	8
2.7. HBV Mutantları	9
2.7.1. Yüzey Mutantları	10
2.7.2. Prekor/kor Bölgesi Mutasyonları.....	10
2.7.3. Polimeraz Mutasyonları.....	10
2.7.4. X Mutantları.....	10
2.8. HBV Antijen ve Antikorları	11
2.8.1. Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg).....	11
2.8.2. Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti HBs)	11
2.8.3. Hepatit B Core Antijeni (HBcAg)	12
2.8.4. Hepatit B Core Antikoru (Anti HBc).....	12
2.8.5. HBeAg ve Anti HBe	12
2.8.6. HBV DNA	13
2.9. Akut HBV Enfeksiyonu.....	13
2.10. Kronik HBV Enfeksiyonu	14
2.10.1. İmmun Toleran Faz.....	15
2.10.2. İmmun Reaktif Faz (İmmun Klirens Fazı)	16

2.10.3. İnaktif HBV Taşıyıcı Fazı	16
2.10.4. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Fazı	17
2.10.5. HBsAg Negatif Faz.....	18
2.11. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tanı	19
2.12. Kronik HBV Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi	22
2.13. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Komplikasyonlar ve Mortalite	25
2.13.1. Siroz	25
2.13.2. Hepatoselüler Kanser	27
2.14. Kronik HBV Enfeksiyonunda Takip ve Tedavi	29
2.14.1. HBeAg Pozitif Kronik HBV’li Hastalarda Takip ve Tedavi.....	31
2.14.2. HBeAg Negatif Kronik HBV’li Hastalarda Takip ve Tedavi	32
2.15. Kronik HBV Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar.....	33
2.15.1. İnterferon	33
2.15.2. Nükleozid/ Nükleotid Analogları	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR.....	54

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B enfeksiyonu akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere yol açabilen, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan küresel bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğu eskiden inaktif taşıyıcı denilen HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazındadır. Bu şartları ne kadar süreyle taşıyanlara inaktif taşıyıcı denileceği tam olarak belirlenmese de genellikle en az 1 sene boyunca serum aminotransferazları normal ve HBV DNA seviyesinin düşük seyretmesi gerektiği kabul edilmektedir. İnaktif taşıyıcılık fazı, immün temizleme sırasında enfekte hepatositlerin temizlenmesi ve hücre içi virüsün baskılanması sonucunda HBeAg serokonversiyonu ile geçilen fazdır. Serum aminotransferaz düzeyleri normaldir ve HBV DNA düzeyi kanda ölçülemez ya da çok düşüktür (<2000 IU/ml) ve karaciğer histolojileri normaldir. Genel anlamla iyi prognoza sahip olan inaktif hepatit B taşıyıcılarında HCC ve siroz gelişme ihtimali düşüktür. Ancak siroz olmadan, az da olsa HCC gelişme riski bilinen bir gerçektir. Ayrıca hastaların bir kısmında transaminaz değerlerinde yükselme ve hepatik alevlenme görülebilir. Bu dönemdeki HBsAg düzeyinin uzun dönem prognozla ilişkisi bilinmekle beraber rutinde kullanılmayan bu ölçüm dışında hangi hastaların alevlenme göstereceğini ön görebilen kriterler henüz oluşturulmamıştır. Hastaların takiplerinde ALT yükselmesi olacağı ön görülebilirse, bu hastaların daha yakın takip edilmesi için tavsiyeler oluşturulabilir. Çalışmamızda, ALT değerleri normal seyreden ve diğer inaktif hepatit B taşıyıcılığı kriterlerini karşılayan hastaların takiplerinde ALT yüksekliği gelişenler incelendi. Bu çalışmayla, ALT yüksekliğiyle ilişkili parametrelerin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: 2005 yılından beri Ege Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği hepatoloji birimine başvuran ve takiplerini burada devam ettiren hastalardan Hepatit B taşıyıcılığı kriterlerini karşıyan poliklinik veri tabanına kayıtlı tüm hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. En az 4 yıllık takipte olan, takip edildikleri ilk yıllarda en az 3 sene boyunca aralıklı ölçülmüş iki veya daha fazla ölçümde ALT değerleri normal sınırlarda olan, bu üç sene içinde birbirinden en az 1 sene aralıklı yapılan en az 2 HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olan, ileri fibrozisi gösteren hiçbir delili olmayan (Fib-4 skorunun <1.45 olması, trombosit sayısının >200 000/mm³ olması, biyopsisi varsa fibrozisin olmaması veya minimal olması), antiviral tedavi almamış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Başka karaciğer hastalığı olan (delta hepatiti, hepatit C hastalığı, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit vs.), erkekler için günde 2, kadınlar için günde 1 birimden fazla alkol kullanan, HCC'si olan, kontrolsüz kalp yetmezliği, diyabet, tiroid bozukluğu ve diğer sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların ilk üç sene boyunca yapılan takiplerindeki en yüksek ALT, AST, ALP, GGT, üre,

kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, total bilirubin, total protein, albumin, protrombin zamanı, kan şekeri, ürik asit, lökosit, AFP, HBV DNA ve en düşük sodyum, trombosit, hemoglobin, lökosit düzeyleri kaydedildi. Üç senelik normal ALT değerlerinden sonra en az 1 sene daha takip edilen hastalarda ALT yüksekliği görülenler ve görülmeyenler karşılaştırıldı. ALT'nin normalin üst sınırını geçmesi ve ALT'nin normalin iki katını geçmesiyle ilişkili parametreler araştırıldı.

Bulgular: Dahil edilme kriterlerini karşılayan ve hariç edilme kriterlerine sahip olmayan toplam 223 hasta analizlere dahil edildi. Hastaların 106'sı erkek (%47.5), 117'si kadın (%52.5) idi. Yaş ortalaması 45.1±11.8 (19-77), median 46 idi. Ortalama takip süreleri 7.98±2.91 yıldır (median: 7.5 yıl) (en az: 4.04 yıl; en çok: 14.02 yıl). Üç yıldan sonraki takipte en yüksek ALT düzeyi: 9-194 U/L aralığındadır. ALT değeri normalin üst sınırını geçen (>35 U/L) hasta sayısı 26 (%11.7), geçmeyen hasta sayısı 197 (% 88.3)'dir. Bu 26 hastanın 6'sına antiviral tedavi başlanmıştır. 1 hastaya ALT yükselmesi olmamasına rağmen immünsupresif kullandığı için lamivudin başlanmıştır. ALT yükselenler ile yükselmeyenler arasında farklılık gösteren parametrelerden AST, ALP, total protein, albumin, üre, kreatinin, protrombin zamanı, kolesterol ve HBV DNA düzeyi anlamlı saptanırken; yaş ve cinsiyet anlamlı saptanmamıştır. Üç yıllık takipten sonra ALT yükselmesi ile ilişki gösteren parametrelerin çok değişkenli analiz sonuçlarına göre 'ALT>26 U/l ve albümin>4.3 g/dL olması' ve en yüksek HBV DNA düzeyi anlamlı saptanmıştır. Üç yıllık takipten sonra 6 hastada (% 2.7) ALT normalin iki katından fazla yükselmiştir. ALT iki katını geçenlerde çok değişkenli analize göre 'ALT>26 U/L ve albümin>4.3 g/dL olması', albümin düzeyi ve lökosit sayısı anlamlı saptanırken; cinsiyet ve yaş ALT iki katı yükselenlerde de anlamlı saptanmamıştır.

Sonuç: ALT düzeyinin prognoz için önemli parametre olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda takipte ALT yükselenler ve yükselmeyenlerin oranları ve aralarındaki farklılık gösteren parametreler araştırıldı. ALT normalin üst sınırını geçen ve ALT iki katından fazla yükselen hastalarda çok değişkenli analize göre prognostik indeksler elde edildi. ALT iki katından fazla yükselenlerde elde edilen prognostik indeks = $-40.05 + 2.71$ (eğer ALT>26 ve Alb>4.3 ise) + $6.12 \times \text{Albumin} + 0.00111 \times \text{Lökosit (x/mm}^3)$ şeklindedir. Bu indeksin ALT yükselmesini predikte etme değeri ROC analizi ile araştırıldı. AUC=0.93 saptanarak iyi bir ilişki görüldü. >0.13 cut-off değeriyle % 83 sensivite, % 97 spesifite oranı saptandı. Bu indeks, hastaların takiplerinde ALT yükselmesini tahmin etme konusunda yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B; inaktif hepatit B taşıyıcısı; ALT yükselmesi; reaktivasyon; izlem.

ABSTRACT

Introduction and aim: Hepatitis B infection is a global health problem that can lead to acute and chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular cancer, and is an important cause of morbidity and mortality. The majority of patients with chronic hepatitis B virus infection are in the HBeAg negative chronic infection phase, formerly called inactive carrier. Although it is not determined exactly how long those who have these conditions will be called inactive carriers, it is generally accepted that serum aminotransferases should be normal and HBV DNA level should remain low for at least 1 year. The inactive carrier phase is the phase in which HBeAg seroconversion occurs as a result of clearance of infected hepatocytes and suppression of intracellular virus during immune cleansing. Serum aminotransferase levels are normal and the HBV DNA level cannot be measured in the blood (<2000 IU / ml) and liver histology is normal. In general, inactive hepatitis B carriers with a good prognosis are unlikely to develop HCC and cirrhosis. However, it is a known fact that there is a small risk of developing HCC without cirrhosis. In addition, an increase in transaminase values and hepatic exacerbation can be seen in some of patients. Criteria that can predict which patients will experience exacerbation have not yet been established. If it can be predicted that patients will have ALT elevations in their follow-up, recommendations can be made to follow these patients more closely. In our study, patients who had normal ALT values and met other inactive hepatitis B carriage criteria were evaluated who developed ALT elevation during their follow-up. The aim of this study was to investigate the parameters associated with ALT elevation.

Materials and Methods: The files of all patients who have applied to the hepatology unit of Ege University Hospital Gastroenterology Clinic since 2005 and continued their follow-ups, who met the Hepatitis B carrier criteria, were retrospectively scanned. Patients were included in the study who at least 4 years of follow-up, whose ALT values within normal limits in two or more measurements measured intermittently for at least 3 years in the first years of follow-up, who have at least 2 HBV DNA levels <2000 IU / ml in these three years at least 1 year apart from each other, who have no evidence of advanced fibrosis (Fib-4 score <1.45 , platelet count $> 200\ 000$ / mm³, no or minimal fibrosis if biopsy is present), who have not received antiviral therapy. Patients with other liver diseases (delta hepatitis, hepatitis C disease, Wilson's disease, autoimmune hepatitis, etc.), using more than 2 units of alcohol per day for men and 1 unit per day for women, those with HCC, uncontrolled heart failure, diabetes, thyroid disorder and other systemic diseases were excluded from the study. The highest levels of ALT, AST, ALP, GGT, urea, creatinine, triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, total bilirubin, total protein, albumin, prothrombin time, blood sugar, uric acid, leukocyte, AFP, HBV DNA

and the lowest levels of sodium, thrombocyte, hemoglobin, leukocyte were recorded. Patients who were followed for at least 1 more year after 3 years of normal ALT values were compared whose ALT elevation or not. The parameters associated with ALT exceeding the upper limit of normal and ALT exceeding twice the normal were investigated.

Findings: A total of 223 patients who met the inclusion criteria and did not meet the exclusion criteria were included in the analyzes. 106 of the patients were male (47.5%), 117 of them were female (52.5%). The mean age was 45.1 ± 11.8 (19-77), the median was 46. Average follow-up time is 7.98 ± 2.91 years (median: 7.5 years) (minimum: 4.04 years; maximum: 14.02 years). The number of patients whose ALT values exceeded the upper limit of normal (> 35 U / L) was 26 (11.7%), and the number of patients not exceeding 197 (88.3%). 6 of these 26 patients were treated with antivirals. Although there was no ALT elevation in 1 patient, lamivudine was started because used immunosuppressant. While AST, ALP, total protein, albumin, urea, creatinine, prothrombin time, cholesterol and HBV DNA levels were found to be significant; age and gender were not found to be significant. After three years of follow-up, according to the multivariate analysis results of the parameters associated with ALT elevation, "ALT > 26 U / L and albumin > 4.3 g / dL" and the highest HBV DNA level were found to be significant. ALT increased more than twice the normal in 6 patients (2.7 %) after 3 years of follow-up. According to multivariate analysis, "ALT > 26 U / L and albumin > 4.3 g / dL", albumin level and leukocyte count were found to be significant; gender and age were not found to be significant in those whom ALT rises twice as high.

Results: It is known that ALT level is an important parameter for prognosis. In our study, the proportions of those who increased ALT and those who did not and the parameters differing between them were investigated. Prognostic indices were obtained according to multivariate analysis in patients whose ALT exceeded the upper limit of normal and ALT increased more than twice. The prognostic index obtained in those who increased ALT more than twice was $= -40.05 + 2.71$ (if ALT > 26 and Alb > 4.3) $+ 6.12 * \text{Albumin} + 0.00111 * \text{Leukocyte (x / mm}^3\text{)}$. The predictive value of this index for ALT elevation was investigated by ROC analysis. A good correlation was observed with AUC = 0.93. With a cut-off value of > 0.13 , 83% sensitivity and 97% specificity were determined. This index can be a guide for predicting ALT elevation in patients' follow-up.

Keywords: Chronic hepatitis B; inactive hepatitis B carriers; ALT elevation; reactivation; monitor.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hepatit B ve karaciğer hastalığı belirteçlerine göre kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların doğal seyrinin değerlendirilmesi	19
Tablo 2.	Kronik HBV enfeksiyonu evrelerinin tanı kriterleri	21
Tablo 3.	Knodell, Ishak ve Metavir skorlama sistemleri.....	24
Tablo 4.	EASL 2017 Klavuzu'na göre Hepatit B enfeksiyonunda tedavi endikasyonları	30
Tablo 5.	EASL 2017 Klavuzu'na göre tedavi edilmeyen hastalarda izlem önerileri	30
Tablo 6.	AASLD 2018 Klavuzu' na göre HBeAg pozitif kronik HBV'li hastalarda takip ve tedavi önerileri.....	31
Tablo 7.	AASLD 2018 Klavuzu' na göre HBeAg negatif kronik HBV'li hastalarda takip ve tedavi önerileri.....	32
Tablo 8.	Başvurudan itibaren ilk 3 yıl içindeki laboratuvar değerleri.....	39
Tablo 9.	Üç yıllık takipten sonra ALT yükselen ve yükselmeyenler arasında anlamlılık gösteren parametreler	40
Tablo 10.	Üç yıllık takipten sonra ALT yükselmesi ile ilişki gösteren parametreler (Lojistik regresyon analizi)	42
Tablo 11.	ALT iki katını geçme ile ilişkili parametreler	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Sol: 40-42 nm boyundaki hepatit B virionları (Dane paritikülü), Sağ: 20 nm boyundaki HBsAg partikülleri	3
Şekil 2.	Küresel Hepatit B Enfeksiyon Prevelansı	5
Şekil 3.	HBV Genomunun Genetik Organizasyonu ve Viral Protein Translasyonunun Mekanizmaları	7
Şekil 4.	Dünya Çapında Hepatit B Genotiplerinin Jeografik Dağılımı	8
Şekil 5.	HBV' nin yaşam döngüsü	9
Şekil 6.	Hepatit B Replikasyonu ve Antijenleri	13
Şekil 7.	Akut (soldaki) ve Kronik (sağdaki) HBV Enfeksiyonunun Seyri.....	14
Şekil 8.	Wild tip ve precore variant tipteki protein ürünleri tarafından kodlanan pre-core/core açık okuma çerçeveleri	15
Şekil 9.	Kronik Hepatit B Enfeksiyon Seyrinin Aşamaları.....	18
Şekil 10.	İlk 3 senelik takipteki en yüksek ALT'lerle, daha sonraki takipteki en yüksek ALT'ler arasındaki ilişki.....	41
Şekil 11.	Çok değişkenli analize göre geliştirilen prognostik indeksin ALT yükselmesini predikte etme değeri	43
Şekil 12.	ALT yükselen ve yükselmeyenlerde 3 yıllık takipten sonraki HBV DNA düzeyleri (Log IU/ml Ortalama ve %95CI)	44
Şekil 13.	Çok değişkenli analize göre geliştirilen prognostik indeksin ALT iki kat yükselmesini predikte etme değeri.....	46
Şekil 14.	ALT iki kattan az yükselenler ve ALT iki kat veya daha fazla yükselenlerde 3 senelik takipten sonraki HBV DNA düzeyleri.....	47

KISALTMALAR LİSTESİ

HBV	Hepatit B virüsü
DNA	Deoksiribo nükleik asit
RNA	Ribo nükleik asit
HBsAg	Hepatit B virüs yüzey antijeni
Anti HBs	Hepatit B virüs yüzey antikoru
HBcAg	Hepatit B virüs kor antijeni
Anti HBc	Hepatit B virüs kor antikoru
HBeAg	Hepatit B virüs 'e' antijeni
HBxAg	Hepatit B virüs x antijeni
HDV	Hepatit D virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immun yetmezlik virüsü
HCC	Hepatoselüler kanser
rcDNA	Gevşemiş dairesel DNA
cccDNA	Kovalent kapalı sirküler DNA
ORF	Açık okuma çerçevesi
NTCP	Sodyum Taurokolat Kotransport Polipeptit
KHB	Kronik hepatit B
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
GGT	Gama glutamil transferaz
PT	Protrombin zamanı
APRI	AST trombosit oranı indeksi
TE	Transient elastografi
NÜS	Normalin üst sınırı
EASL	Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
AASLD	Amerika Karaciğer Çalışmaları Birliği
HAI	Histolojik aktivite indeksi
NASH	Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi

MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
TAKE	Transarteriyel kemoembolizasyon
TAE	Transarteriyel embolizasyon
TARE	Transarteriyel radyoembolizasyon
RFA	Radyofrekans ablasyon
PA	Perkütan ablasyon
PAE	Perkütan alkol enjeksiyonu
Peg-IFN	Pegile interferon
NA	Nükleozid/nükleotid analogları
LMV	Lamivudin
TBV	Telbivudin
ADV	Adefovir dipivoksil
ETV	Entekavir
TAF	Tenofovir alafenamid
TDF	Tenofovir disproksil fumarat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada yaklaşık 400 milyon kişi kronik hepatit B taşıyıcısıdır. Ülkemizde bu sayı 3.5 milyon ve % 4 oranındadır. Dünyada yaklaşık iki milyar kişi yani her üç kişiden biri hayatı boyunca bu virüsle karşılaşmıştır (1).

Hepatit B enfeksiyonu akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere yol açabilen, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan küresel bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit B enfeksiyonuna sahip hastalara müdahale edilmezse %15-40 oranında siroz ve hepatoselüler kanser gelişme riski mevcuttur (2).

Hepatit B enfeksiyonunun temelde iki ana bulaş yolu vardır: Çoğunlukla perinatal bulaşların oluşturduğu vertikal bulaş ve cinsel yolla, kan-kan ürünleri ile perkutanöz yolla, açık kesik çizik yoluyla ve intravenöz madde kullanımından kaynaklı olarak örneklendirilebilecek horizontal bulaştır (3).

Hepatit B virüsü (HBV) sitotoksik bir virüs değildir. Kronik hepatit B enfeksiyonundaki karaciğer hasarının nedeni immün eliminasyon fazında virüse karşı oluşan lokal immün yanıttır. CD8+ T lenfositler hepatosit yıkımında esas rolü oynar (4).

Akut hepatit B enfeksiyonundan sonra kronikleşme yaşla birlikte azalır. Doğum esnasında enfekte olan bireylerde kronikleşme oranı % 95'ten fazla iken erişin döneminde bu oran % 5'ten azdır (1).

Kronik HBV enfeksiyonu altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği olarak tanımlanır (5). Genelde asemptomatik seyreder. Non spesifik semptomlar ve sağ üst kadranda ağrısı eşlik edebilir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda serum ALT ve HBV DNA düzeyleri prognoz için önemli belirleyicilerdir (6). Erkek cinsiyet, ileri yaş, genetik yatkınlık, diabetes mellitus, alkol kullanımı, devam eden HBV replikasyonu, eşlik eden karaciğer hastalığı, HDV HCV ko-enfeksiyonu prognozu etkileyen faktörlerdir ve siroza ilerlemeyi hızlandırır (7).

Kronik taşıyıcılık beş fazı içerir. HBeAg pozitif kronik enfeksiyon fazı, HBeAg pozitif kronik hepatit fazı, HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazı, HBeAg negatif kronik hepatit fazı ve HBsAg negatif faz.

HBeAg pozitif kronik enfeksiyon fazı, ya da eski ismiyle immün tolerans fazında hepatit B virüsüne karşı immün yanıt oluşmaz ve hepatosit hasarı gözlenmez. HBeAg pozitifdir, kanda yüksek düzeyde HBV DNA saptanabilir, serumda aminotransferazlar normaldir ve karaciğer biyopsisi yapılırsa minimal inflamasyon görülebilir. Doğumda yada erken çocukluk dönemindeki enfeksiyonda bu faz uzun sürerken erişkin döneminde kısa sürmektedir (8).

HBeAg pozitif kronik hepatit fazı hepatit B virüsüne karşı gelişen immün yanıt neticesinde hepatositlerde yaygın inflamasyon ve nekroz, yüksek serum aminotransferaz seviyeleri ile karakterizedir. Bu dönemde HBV DNA düzeyi immün toleran döneme göre daha düşüktür ve sıklıkla dalgalanma gösterir. Bu faz ne kadar uzun sürerse siroz olma ihtimali o kadar artar. Bu fazın sonrasında hastalar HBeAg negatif kronik enfeksiyon (inaktif taşıyıcılık) fazına geçebildikleri gibi HBeAg negatif kronik hepatit olarak da devam edebilirler (9).

Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğu eskiden inaktif taşıyıcı denilen HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazındadır. Bu şartları ne kadar süreyle taşıyanlara inaktif taşıyıcı denileceği tam olarak belirlenmese de genellikle en az 1 sene boyunca serum aminotransferazları normal ve HBV DNA seviyesinin düşük seyretmesi gerektiği kabul edilmektedir (10).

İnaktif taşıyıcılık fazı, immün temizleme sırasında enfekte hepatositlerin temizlenmesi ve hücre içi virüsün baskılanması sonucunda HBeAg serokonversiyonu ile geçilen fazdır. Serum aminotransferaz düzeyleri normaldir ve HBV DNA düzeyi kanda ölçülemez yada çok düşüktür (<2000 IU/ml) ve karaciğer histolojileri normaldir. Bu hastaların kronik hepatite dönüşme riski yıllık %1, yaşam boyu %15'tir. Bu hastalarda kronik hepatit ve siroz olmadan hepatoselüler kanser gelişme riski vardır (10,11). Ayrıca hastaların az bir kısmında transaminaz değerlerinde yükselme ve hepatik alevlenme görülebilir (12).

Hangi hastaların alevlenme göstereceğini ön görebilen kriterler henüz oluşturulmamıştır. Hastaların takiplerinde ALT yükselmesi olacağı ön görülebilirse, bu hastaların daha yakın takip edilmesi için tavsiyeler oluşturulabilir.

Çalışmamızda, ALT değerleri normal seyreden ve diğer inaktif hepatit B taşıyıcılığı kriterlerini karşılayan hastaların takiplerinde ALT yüksekliği gelişenler incelendi. Bu çalışmayla, ALT yüksekliğiyle ilişkili parametrelerin araştırılması hedeflendi.

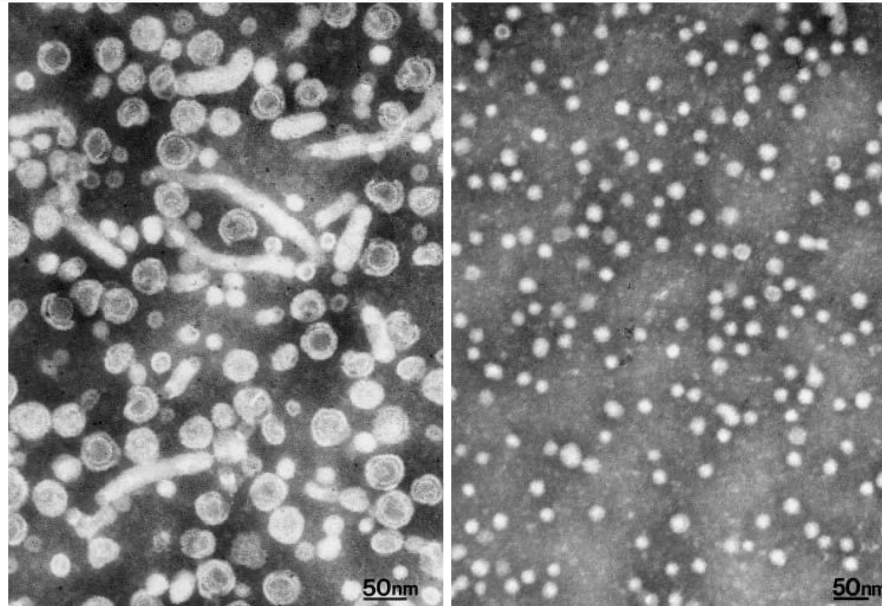
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüs Tarihçesi

1967 yılında Krugman ve arkadaşları tarafından klasik hepatit enfeksiyonu ve serum hepatiti olarak adlandırılan 2 tip hepatit enfeksiyonu tanımlanmıştır (13). İzleyen yıllarda özellikle serum hepatit hastalığı olarak tarif edilen hastalığı geçirenlerde, Prince ve Blumberg öncülüğünde daha sonra bizim Hepatit B virüs yüzey antijeni (HBsAg) olarak kabul edeceğimiz Avusturalya antijeni (AuAg) tanımlanmıştır (14–16). Avusturalya antijeni lösemi, Down Sendromu ve hepatitli hastaların serumlarında tespit edilmiştir.

1970'lerin başlarında elektron mikroskopik çalışmalarıyla bu tür partiküllerin deterjanla muamelesi sonucunda virüsün nükleokapsid çekirdeği açığa çıkarılarak bulaşıcı virion olan Dane partikülü görselleştirilmiştir. Sonrasında virüs genomunun karakterizasyonu, virion ilişkili proteinler ve akut-kronik hepatit B enfeksiyonundaki serolojik parametrelerin tanımı sağlanmıştır (17).

Şekil 1'de elektron mikroskopunda hepatit B virionu olarak adlandırılan 40-42 nm boyutundaki aktif bulaştırmacılıktan sorumlu Dane partikülleri ve 20 nm boyutundaki HBsAg yoğunluğu olan immünojenik partiküller görülmektedir (18).



Şekil 1. Sol: 40-42 nm boyundaki hepatit B virionları (Dane paritikülü), Sağ: 20 nm boyundaki HBsAg partikülülleri (18)

2.2. Epidemiyoloji

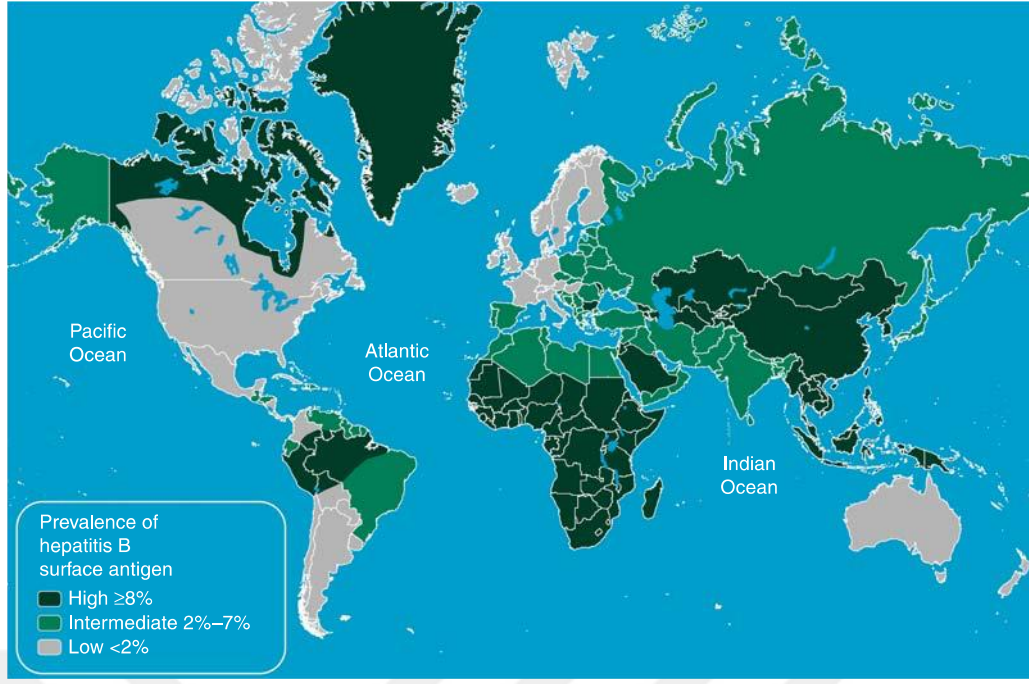
Hepatit B enfeksiyonu küresel bir sağlık sorunudur. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya çapında 2 milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bunların 248 milyonu kronik hepatit B enfeksiyonuna sahiptir. Kronik HBV enfeksiyonuna sahip hastaların yaklaşık %15-25 kadarı siroz yada karaciğer kanserinden hayatını kaybetmektedir (3).

Küresel Hastalık Yüğü Çalışması tahminine göre 2013'te Hepatit B'nin neden olduğu ölüm 686.000'dir. Yaş için standartlaştırılmış ölüm oranı 100.000'de 5.9'dur. 300.000 ölüm karaciğer kanserinden, 317.400 ölüm hepatit B'ye sekonder karaciğer sirozundan kaynaklanmaktadır (3). Hepatit B enfeksiyonu nedeniyle ölüm tüm nedenlere bağlı insan ölümlerinin 15. sırasında yer almıştır (19).

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğine göre HBV prevalansı > % 8 olan ülkeler yüksek, % 2- 8 arası olan ülkeler orta ve % 2'den az olan ülkeler düşük endemite bölgeleri olarak kabul edilmektedir (20). Hepatit B prevalansının en yüksek olduğu bölgeler Safra Altı Afrika ve Batı Pasifik Bölgeleri'dir. Bu bölgelerdeki birçok ülkede prevalans % 15'ten fazla olup yüksek ve orta yüksek endemik bölge olarak kabul edilir. Doğu Akdeniz ve Avrupa ise hafif-orta prevalans oranına sahiptir (%2-4.99). Batı Avrupa ve Amerika düşük endemik bölgelerdir, prevalans % 2'nin altındadır. Genel anlamda çoğu ülkede prevalansta düşüş olmakla birlikte Doğu Avrupa ve Afrika ülkelerinde kaydadeğer bir artış söz konusudur (3).

Ülkemiz ortalama % 4 prevalans oranına sahip olup orta endemik bölge olarak kabul edilmektedir. Bölgesel açıdan değerlendirildiğinde, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek HBsAg pozitifliği bulunmaktadır (1).

Küresel olarak hepatit B enfeksiyonu epidemiyolojisi, evrensel aşılama programlarının etkisi ve düşük-yüksek prevalanslı bölgeler arasındaki göç yoluyla değişmektedir (19).



Şekil 2. Küresel Hepatit B Enfeksiyon Prevelansı (19)

2.3. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

Hepatit B için iki ana bulaş şekli vardır: Vertikal ve horizontal bulaş.

2.3.1. Vertikal Bulaş

Genelde perinatal bulaş olarak adlandırılan enfekte anneden yenidoğana doğum esnasındaki bulaştır ki bu dünyadaki hepatit B bulaşlarının çoğundan sorumludur. HBV'li anneden yenidoğana bulaşı azaltmada en etkili yöntem doğumda uygulanan aşı programlarıdır. Ek olarak doğumda bir doz Hepatit B immunoglobulin (HBIG) uygulaması ile bulaşma riski % 5 'in altına indiği çalışmalarda gösterilmiştir (3).

2.3.2. Horizontal Bulaş

HBV oda sıcaklığında en az 7 gün boyunca replikasyonunu devam ettirebilir. Dolayısıyla kronik HBV' li kişilerdeki açık kesik, çizik ve yaralardan çevresel yüzeylere bulaş ve açık lezyonları olan diğer kişilerin bu enfekte yüzeylerle temasıyla bulaşma meydana gelebilir. Ayrıca hastane yada diğer sağlık kuruluşlarındaki steril olmayan enjeksiyon uygulamaları, enfekte kan ve kan ürünü transfüzyonu, böbrek diyalizine giren hastalarda steril olmayan ekipmanların kullanılması, kuaförlerde steril olmayan ekipmanlarla yapılan manikür-pedikür işlemleri, enjeksiyon yoluyla madde kullanımı, dövme-piercing uygulamaları ve cinsel yolla bulaş horizontal bulaşa verilecek örnekler arasındadır (3).

Horizontal bulaşmanın önlenmesi eğitim, enfeksiyon kontrol uygulamaları, hepatit B ev temaslılarının ve yüksek hepatit B riski taşıyan diğer kişilerin aşılınmasıyla mümkündür. Doğumdan itibaren uygulanan aşı programları sadece perinatal bulaşı değil tüm yaşam boyunca hepatit B bulaşının engellenmesinde önemli bir role sahiptir (3).

Perinatal bulaşla oluşan hepatit B enfeksiyonu çoğunlukla kronikleşir. Horizontal bulaşla oluşan hepatit B enfeksiyonu ise genelde kendini sınırlayan akut enfeksiyona yol açar (21).

HBV enfeksiyonu için yüksek riskli grupta olanlar:

- 1) HBV endemik bölgede yaşayanlar
- 2) HbsAg pozitif bireylerle aynı evde yaşayanlar ve/veya cinsel ilişkide bulunanlar
- 3) HBV enfekte anneden doğan bebekler
- 4) İntravenöz uyuşturucu madde bağımlıları
- 5) Dövme, piercing uygulaması yaptıranlar
- 6) Çok eşli bireyler
- 7) HCV, HIV enfeksiyonu olanlar
- 8) Böbrek diyalizine giren hastalar
- 9) İmmüsupresif tedavi yada kemoterapi alan hastalar
- 10) Sağlık çalışanlarıdır (22).

2.4. Viroloji

Hepatit B virüsü, Hepadnavirüs ailesinden olup kısmen çift sarmallı, gevşemiş dairesel DNA (rcDNA) genomunu çevreleyen dahili bir ikozahedral nükleokapsid içeren, pregenomik RNA'nın ters transkripsiyonu yoluyla çoğaltılan zarflı bir virüstür. Bir DNA virüsü olmasına karşın retrovirüsler gibi revers transkriptaz aracılığıyla RNA üzerinden replike olmaktadır (23).

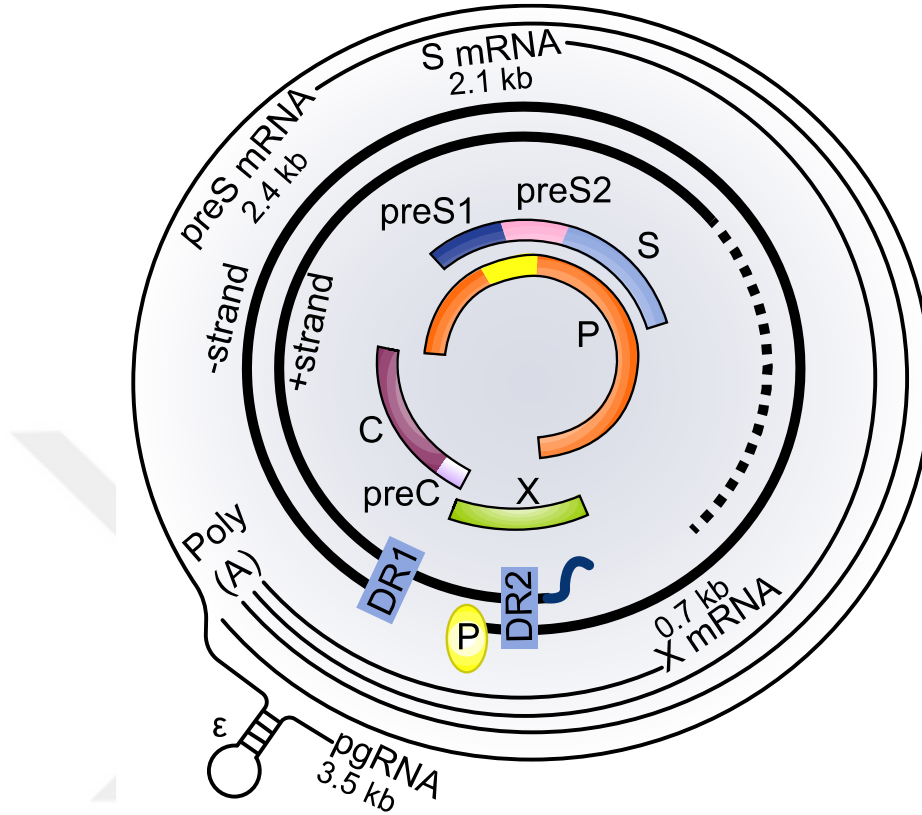
HBV genomunda viral proteinleri kodlayan kısmen yada tamamen birbiriyle örtüşen 4 adet açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame-ORF) mevcuttur. Tüm ORF'ler (S,C,X,P) aynı yönlüdür ve negatif iplikçik tarafından kodlanır. HBV genomunda altı başlangıç kodonu, dört farklı promotör bölge (pS1, pS2, pC, pX) ve iki transkripsiyon unsuru tanımlanmıştır (24).

Pre S/S geni HBsAg'yi oluşturan üç adet yüzey proteini kodlamaktadır: küçük (S), orta (M) ve büyük (L) proteinler.

Pre-C/C geni ise hepatit B core (HBc) antijenini oluşturan core proteinini ve yapısal olmayan bir protein olan Hepatit B e (HBe) proteinini kodlamaktadır.

P geni, HBV replikasyonunda yer alan iki enzim kodunu içeren revers kriptaz motifi ve RNase H motifi olmak üzere iki motifi olan HBV polimerazı kodlar.

X geni ise, HBV replikasyonunda yer alan ve onkojenik özellikleri olan transaktivatör özelliğindeki X proteinini kodlar (25).



Şekil 3. HBV Genomunun Genetik Organizasyonu ve Viral Protein Translasyonunun Mekanizmaları (25)

2.5. HBV Genotipleri

Dünya çapında nükleotid dizilim farklılığına göre en az 10 tip HBV genotipi tanımlanmıştır (A'dan J'ye kadar). Değişik coğrafi dağılımlar gösteren bu genotipler farklı klinik gidişatlar ile ilişkilidir (26).

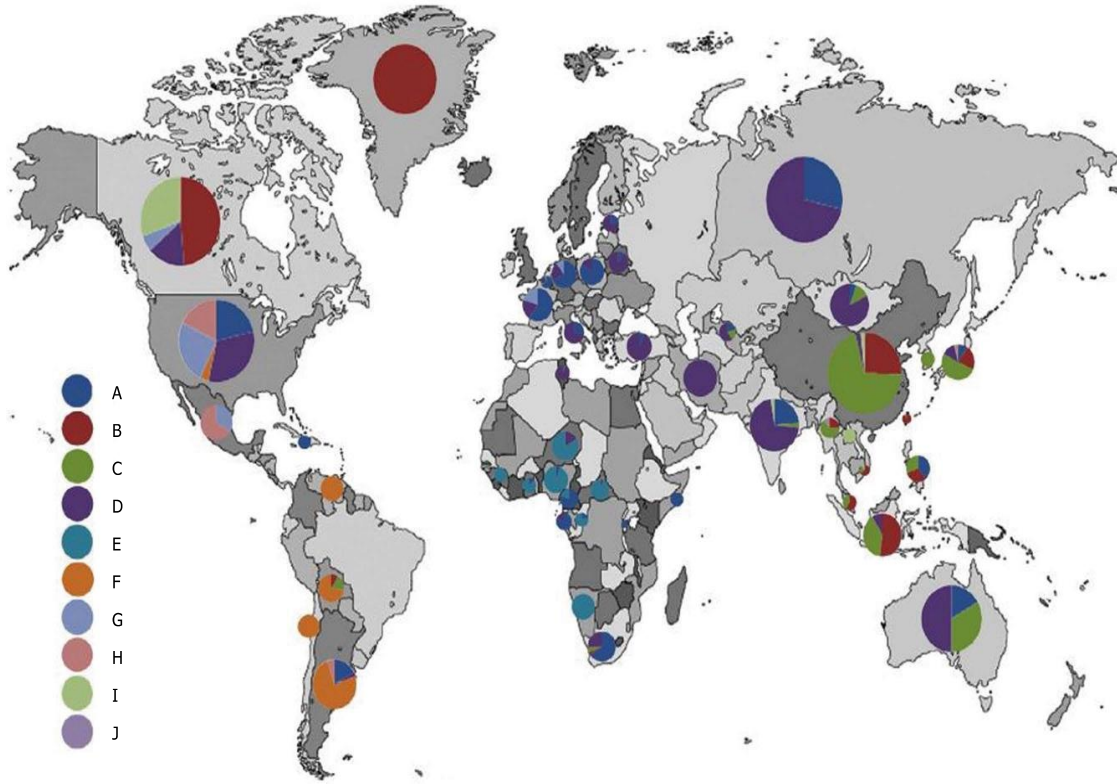
% 8'den fazla nükleotid dizilim farklılığı genotipleri, % 4-8 dizilim farklılığı ise subgenotipleri oluşturur (25,27).

Çoğu genotip genomu 3215 nükleotidden oluşur. Çerçeve eklenmesi yada silinmesiyle Genotip A, D, E ve G sırasıyla 3221, 3182, 3212 ve 3248 nükleotidden oluşur (25).

Genotip A-B en iyi genotiplerdir. Genotip A, Kuzey Amerika ve Afrika'da; Genotip B ve C Doğu Asya'da; Genotip D Akdeniz, Doğu Avrupa ve Hindistan'da; Genotip E Safra altı Afrika'da; Genotip F ve H Güney Amerika'daki yerli halkta; Genotip G genelde erkeklerle seks yapan erkeklerde sıktır ve diğer HBV genotipleri, HIV ile ko-enfeksiyon yapabilir ve karaciğer

sirozu için artmış risk oranına sahiptir (25). Genotip I, Vietnam ve Laos'ta izole edilmiştir. En yeni HBV genotipi olan Genotip J, Japonya'da tanımlanmıştır (27).

Genotip E, G, H'nin subgenotipleri yoktur. Buna karşın Genotip C 16 subgenotipe sahiptir ve muhtemelen en eski HBV genotipidir, artmış hepatoselüler karsinom insidansı ile ilişkilendirilmiştir (25).



Şekil 4. Dünya Çapında Hepatit B Genotiplerinin Jeografik Dağılımı (28)

2.6. HBV Replikasyonu

Hepatit B virüsündeki enfeksiyöz virion, yaklaşık 3200 bp boyutunda olup HBV polimeraza kovalent olarak bağlanan kısmen çift zincirli gevşemiş dairesel DNA (rcDNA) genomu içerir (29).

HBV zarfı, konakçı hepatositin hücre zarı ile birleşir ve virion endositoz ile hücre içine alınır. NTCP (Sodyum Taurokolat Kotransport Polipeptit) HBV girişi için bir reseptör olarak tanımlanmaktadır. Virion zarfı üzerindeki pre-S1 bölgesinin hepatoselüler NTCP'ye bağlanmasıyla HBV hepatosit içine girer (30,31).

Viral genomik DNA içeren nükleokapsid gevşetilmiş dairesel formunda (rcDNA) çekirdeğe taşınır (29). Bu gevşetilmiş dairesel DNA'nın negatif sarmalının 5' ucuna protein ve

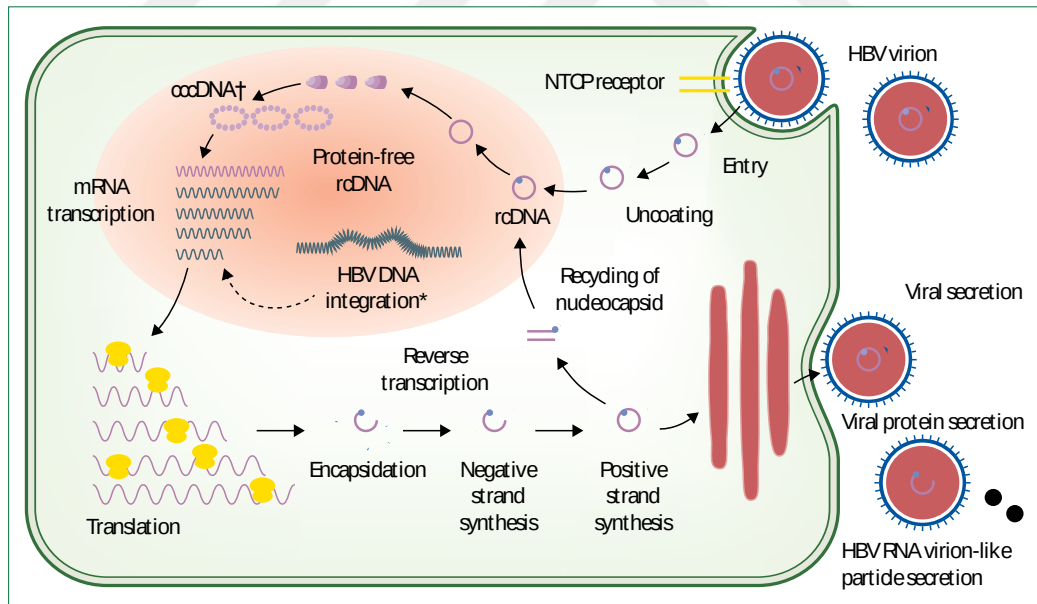
pozitif sarmalın 5' ucuna kısa RNA bağlanarak ligasyon yoluyla kovalent kapalı sirküler DNA (cccDNA)'ya dönüştürülür (30,32).

HBV DNA'nın kararlı cccDNA formu enfekte hepatosit sebatından ve çoğalmaya hazır hale dönüşünden sorumludur (29). Ayrıca antiviral tedaviye oldukça dirençlidir. Bu form, viral mRNA'ların transkripsiyonu için şablon görevi görür (30).

Pregenom mRNA, çekirdek proteini ve viral revers kriptaz sentezinde rol oynar. Bu işlemde hem protein hem de RNA uzaklaştırılır. Revers transkriptaz mRNA sonundaki 5' ucuna bağlanır ve bu kompleks daha sonra viral DNA sentezinin gerçekleştiği nükleokapsidler halinde paketlenir. Bu nükleokapsidler yeni virionlar olarak hepatositte salınırlar yada çekirdek içine girerek cccDNA kopya sayısını artırır (30,31).

DNA'nın pozitif ve negatif sarmallarının sentezinden sonra kısmen çift sarmallı DNA üretilmiş olur. HBsAg ve kısmen çift sarmallı dairesel DNA içeren nükleokapsid, yeni bir tam virion oluşturmak için toplanır ve endoplazmik retikuluma tomurcuklanır (31,33).

Olgun nükleokapsidler diğer hepatositleri enfekte etmek için ekzositoz yoluyla olgun HBV'ler (Dane partikülleri) olarak salgılanırlar (31).



Şekil 5. HBV' nin yaşam döngüsü (29)

2.7. HBV Mutantları

HBV revers transkriptaz enziminin hata düzeltme yeteneğinin olmaması, yüksek replikasyon oranı, örtüşen okuma çerçeveleri nedeniyle nükleotid yerleşiminde meydana gelen yanlışlıklar genom nükleotid dizisinde değişikliğe yol açarak mutasyonların meydana

gelmesine neden olmaktadır. Spontan mutasyonlar, DNA onarımı esnasında meydana gelen mutasyonlar ve mutajenler tarafından indüklenen mutasyonlar mevcuttur. Bu mutasyonların analizi, hepatit B'ye karşı tanı ve tedavi araçlarının güncellenmesi açısından önemlidir (34).

2.7.1. Yüzey Mutantları

HBsAg'yi kodlayan S geninde meydana gelen mutasyonlar, aşı ve HBIG koruyucu etkisiyle ortaya çıkan Hepatit B yüzey antikoru (Anti HBs)'lerin etki etmediği HBV enfeksiyonuna yol açabilir. Ayrıca okült (gizli) HBV enfeksiyonuna (HBsAg negatif, HBV DNA pozitif) neden olabilir (35). HBsAg'nin antijenitesini etkileyen bu mutasyonlar yalancı negatif hepatit B enfeksiyonuna işaret eder (36).

2.7.2. Prekor/kor Bölgesi Mutasyonları

Prekor/kor bölgesi, nükleokapsidi oluşturan yapısal HBcAg ve salgı proteini olan HBeAg olmak üzere iki proteini kodlar (35). Prekor bölgesinde durdurma kodonu haline dönüşen kodon HBeAg sentezini durdurur. Ancak virüsün en önemli yapısal proteinlerinden olan kor proteini HBcAg sentezini gerçekleştirir.

Önceleri, HBeAg kaybının aktif viral replikasyonun sonu ve hepatitin sonlanması bir işareti olduğuna inanılıyordu. İlk olarak Akdeniz bölgesinde, HBeAg kaybindan sonra aktif viral replikasyonun devam edebildiği ve karaciğer hastalığının ilerleyebildiği açıklanmıştır.

Günümüzde HBeAg negatif hepatit B, HBV genomundaki spesifik BCP ve prekor mutasyonlarının seçilmesi nedeniyle ortaya çıkan ancak ayrı bir hastalık antitesini temsil etmeyen bir KHB doğal gidişatıdır. Prekor/kor bölgesi mutantları ile yeni oluşan enfeksiyonun fulminan hepatit riskini artırdığı bilinmektedir (36).

2.7.3. Polimeraz Mutasyonları

Doğal olarak polimeraz mutasyonlarına çok az rastlanır. Nükleozid nükleotid analogları kullanılmadıkça nadiren görülür. Antiviral ilaç direnciyle ilişkili olup virüsün tedaviye olan direncini artırır (34).

2.7.4. X Mutantları

HBxAg regülatör bir protein olup, HBV replikasyonunda ve hepatoselüler karsinogenez gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (37).

Hepatoslüler karsinomalı hastalarda bazı X gen mutantları tanımlanmıştır. HBx proteininin oksidatif stresi teşvik etmesi ve mitokondriyal DNA hasar indüksiyonu yoluyla HCC gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (36).

2.8. HBV Antijen ve Antikorları

2.8.1. Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg)

HBsAg, Dane partikülleri olarak adlandırılan bulaşıcı virionların yüzeyinde eksprese edilen bir zarf proteinidir.

HBV enfeksiyonunun teşhisinde kalitatif olarak kullanılan ana belirteç olup akut hepatit B enfeksiyonunda serumda saptanan ilk belirteçtir. Virüsle ilk karşılaştıktan yaklaşık 6 hafta sonra HBsAg serumda belirir (1-10 hafta). 6 aydan sonra serumda HBsAg pozitifliği kronik enfeksiyon lehinedir (38).

Kronik HBV enfeksiyonunun tanı ve prognozunda da kullanılan ana belirteçlerden biridir. HBsAg ve HBV DNA'nın yüksek seviyelerde olması HCC için artmış risk oranını gösterir (39).

Hepatit B virüsünün yüzey antijeni, viral zarf ve enfekte bireyin serumunda dolaşan subviral partiküllerden oluşan HBV proteinlerini içerir. Hepatositlerin içindeki cccDNA'nın transkripsiyonel aktivitesini yansıtır (40).

Yıllık HBsAg kaybı % 0,5-2,3 oranındadır. HBeAg negatif olan HBsAg <100 IU/ml olan hastalarda spontan HBsAg serokonversiyon şansı yüksektir. HBV DNA seviyesi düşük olan tedavi edilmeyen hastalarda, HBsAg seviyesi hastalık aktivitesi ve prognoz için yol göstericidir (40).

2.8.2. Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti HBs)

HBsAg'ye karşı gelişen nötralizan antikordur. Anti HBs, akut enfeksiyon sonrası HBsAg serokonversiyonundan sonra oluşur (40).

Anti Hbs antikor titreleri yaşam boyunca dalgalanabilir ve birkaç sene sonra tespit edilemez seviyeye düşebilir.

Anti HBs'nin pozitifliği enfeksiyon sonrası iyileşme yada aşı sonrası bağışlamayı gösterir. Aşıya yanıtı göstermede kullanılan bir testtir ve Anti HBs titresinin >10 mIU/ml olması koruyuculuğu gösterir (38).

2.8.3. Hepatit B Core Antijeni (HBcAg)

HBcAg viral DNA'yı çevreleyen iç nükleokapsiddir. İntrahepatik cccDNA ve HBV DNA düzeyi ile koreledir (40).

İntraselüler bir antijen olup serumda saptanamaz, enfekte karaciğer dokusunda saptanabilir.

2.8.4. Hepatit B Core Antikoru (Anti HBc)

Akut hepatit B enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan ilk antikor Anti HBc IgM'dir. HBsAg kaybolmuş ancak Anti HBs henüz oluşmamış pencere dönemindeki hepatit B enfeksiyonunun tanısında tek pozitif belirteç olabilir.

Anti HBc IgG ise HBV ile karşılaşıldığının bir göstergesidir. Kronik HBV enfeksiyonlarında HBsAg ile birlikte bulunur, geçirilmiş HBV enfeksiyonunda ise Anti HBs ile birlikte saptanır (41).

HBsAg ve HBV DNA düzeylerine tamamlayıcı test olarak kullanılabilir. Aşılama ihtiyacını değerlendirmek, yeniden aktivasyonu tahmin etmek, tedavi yanıtını değerlendirmek ve gizli HBV enfeksiyonu tespit edebilmek için kullanılan önemli bir testtir.

Yüksek seviyelerde olması HBeAg serokonversiyonu ihtimalini artırır ve tedavi kesilmesinden sonra relaps riski ve HCC riskinin azalması ile ilişkilidir (41).

2.8.5. HBeAg ve Anti HBe

HBeAg yapısal olmayan bir proteindir, bir enfeksiyon belirteci olarak kullanılır. Viral kalıcılıkta önemli bir rol oynar ve immün modüle edici aktiviteye sahiptir.

HBeAg ve Anti HBe kantitatif olmayan immunolojik testlerdir. HBeAg precore RNA'dan türetilmiş olup enfekte karaciğer hücrelerinden salgılanır, yüksek enfektiviteye ve HBV replikasyonunu işaret eder (41).

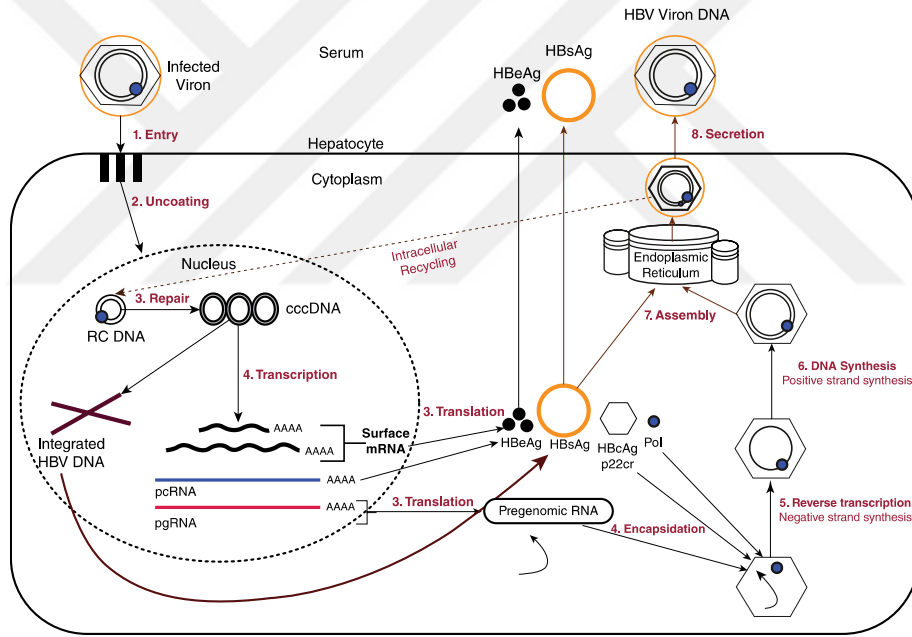
HBV'ye maruz kaldıktan 6-12 hafta sonra tespit edilebilir. Kendiliğinden veya antiviral tedaviyle HBeAg kaybı veya serokonversiyon yıllık % 5-10 oranındadır. HBeAg serokonversiyonu olup olmaması HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde HBeAg negatif kronik hepatit B fazı ya da inaktif HBV taşııcılığına geçişi belirlemede önemli bir basamaktır (41). Erken HBeAg serokonversiyonu komplikasyon gelişiminde azalmayla ilişkilidir (40).

2.8.6. HBV DNA

HBV DNA ölçümü HBV replikasyon aktivitesini göstermek için kullanılan testlerden biridir. Serum HBV DNA düzeyi genellikle gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (Real time PCR) ile belirlenir (42).

Serolojik olarak HBV DNA'nın ölçümü KHB tanısında, tedavi kararlarında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan önemli bir testtir (43).

Uzun süre HBV DNA baskılanması azalmış hepatit B komplikasyonlarıyla ilişkilidir (42). KHB' nin doğal seyrinde, özellikle HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA düzeyinin 2.000 IU/mL'den fazla olması HCC gelişiminde yüksek risk oluşturduğu Tayvan'da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte, düşük HBV DNA seviyeleri de spontan yada tedaviyle HBeAg kaybının göstergesi olabilmektedir (43).



Şekil 6. Hepatit B Replikasyonu ve Antijenleri (41)

2.9. Akut HBV Enfeksiyonu

Akut hepatit B enfeksiyonunun klinik gidişatı görüldüğü yaşa göre değişkenlik gösterir. Yenidoğan ve çocuklarda genelde asemptomatiktir ancak kronikleşir. Yetişkinlerde ise genelde semptomatiktir ancak kendini sınırlama eğilimindedir (44).

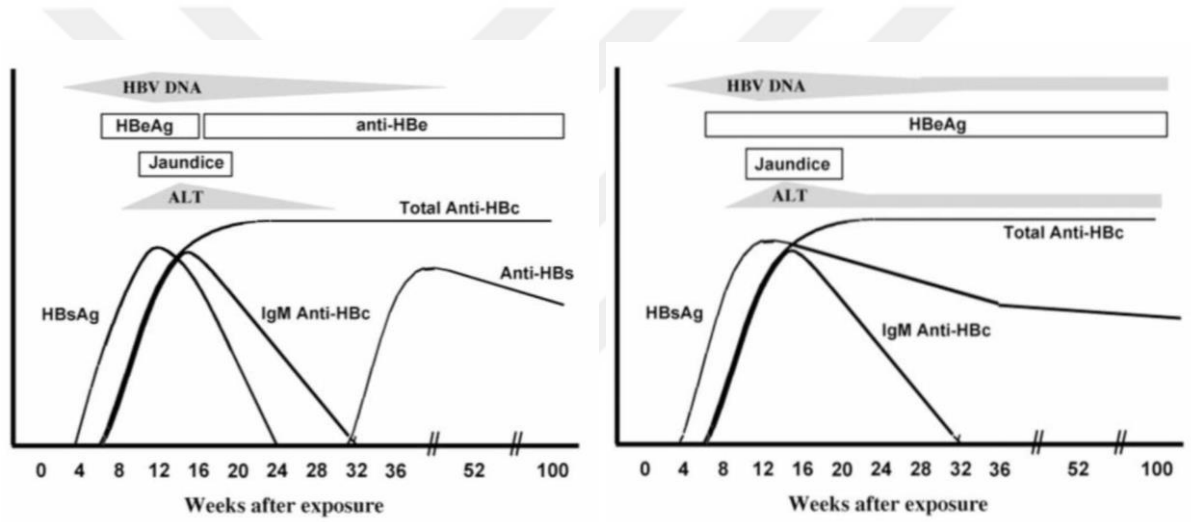
Hafif konstitusyonel semptomlardan akut karaciğer yetmezliğine kadar gidebilir. HBV aşısı, fulminan hepatit sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır (45).

İnkübasyon dönemi yaklaşık 2-3 aydır. İnkübasyon periyodunun ardından ateş, bulantı, iştahsızlık, yaygın vücut ağrısının eşlik ettiği prodromal dönem başlar. Bu fazda HBsAg seviyesi yükselir, HBV DNA saptanabilir ve serum ALT seviyesi artar. Akut hepatit B enfeksiyonunun tanısı HBsAg ve Anti HBc IgM'in serumda saptanmasına dayanır (46).

Birkaç gün süren preikterik faz sonrasında cilt ve skleralarda sarılık, idrar renginde koyulaşmayla karakterize ikterik faz başlar. Bu faz da 1-2 hafta sürer. Bu fazda serumdan HBsAg temizlenir ve HBV DNA saptanabilir seviyenin altına düşer.

Hastaların %1'inde akut karaciğer yetmezliği gelişir. Aniden yükselen ateş, sarılık, karın ağrısı, kusma, dezoryantasyon, konfüzyon, koma fulminan hepatit bulgularıdır (46).

Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastaların takipleri çok dikkatli yapılmalı ve karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze sevkı sağlanmalıdır.



Şekil 7. Akut (soldaki) ve Kronik (sağdaki) HBV Enfeksiyonunun Seyri (46)

2.10. Kronik HBV Enfeksiyonu

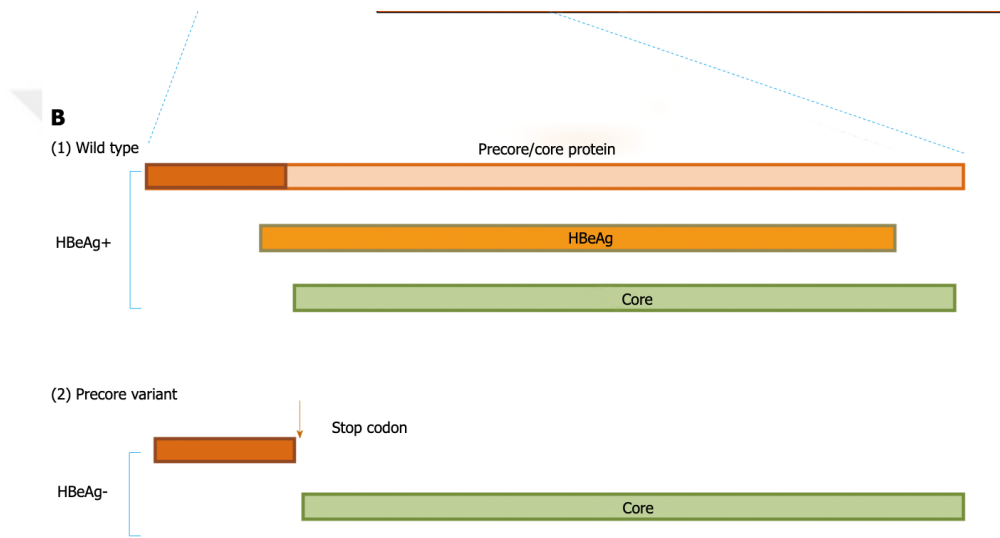
HBV sitopatik bir virüs değildir ve kronik hepatit B enfeksiyonundaki karaciğer hasarının nedeni virüse karşı oluşan sitotoksik T lenfosit aracılı immun yanıttır (47). Hücre ölümüne neden olan bir diğer neden apoptozdur. HBV proteinlerinin de apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca son zamanlarda HBV replikasyonunun da hücre ölümüyle ilişkisinin olduğu anlaşılmıştır (48).

Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde edinilen hepatiti B enfeksiyonu % 90 oranında kronikleşirken, adolesan dönemde bu oran % 50, erişkin dönemde edinilen enfeksiyon ise % 1-2 kronikleşme oranına sahiptir (48).

Kronik hepatit B enfeksiyonu genellikle başka bir sebeple kan verirken ya da kan bağışı yapılırken tesadüfen saptanır. Hastalar genelde asemptomatiktir ya da non spesifik semptomlar gösterirler.

HBeAg serumda saptandığında HBeAg pozitif kronik hepatit B, anti HBe antijeni saptandığında HBeAg serokonversiyonu, HBeAg negatif bulunduğunda ise HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonundan söz edilir.

HBeAg pozitif hastalar HBe antijeni sentezleyebilen wild tip virüsle enfektidir. HBeAg negatif olan hastalar precor mutant diye de adlandırılan türle enfektidir. Bu türde pre-c geninde bir stop kodon bulunduğundan HBe antijeni üretilmemektedir (Şekil 8) (49).



Şekil 8. Wild tip ve precore variant tipteki protein ürünleri tarafından kodlanan pre-core/core açık okuma çerçeveleri (49)

Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri virüs replikasyonu ve konakçı immün yanıtına göre değişkenlik gösterir.

5 fazdan oluşur: İmmün toleran faz, immün reaktif faz (immün klirens fazı), inaktif HBV taşıyıcı fazı, HBeAg negatif kronik hepatit B fazı ve HBsAg negatif fazı. Her hastada mutlaka bu fazların hepsi sırasıyla gerçekleşmez (50).

2.10.1. İmmün Toleran Faz

Perinatal ya da erken çocukluk döneminde HBV ile enfekte olan hastalarda yıllarca sürebilen immün toleran fazında Hepatit B virüsüne karşı immün yanıt oluşmaz (47).

HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA seviyesi, normal serum ALT düzeyi ve karaciğer histopatolojik incelemesinde minimal inflamasyon ile karakterizedir (50). Bu faz ‘yüksek replikasyon, düşük inflamasyon’ olarak tanımlanır (47).

İmmün toleran faz birkaç yıl sürebildiği gibi 30 yıldan fazla da sürebilir. HBV polimeraz geni ters transkriptaz özelliklerine sahip olduğundan, hepatit B virüsü konakçının hepatosit DNA'sına rastgele entegre olur ve yıllar boyunca sürekli yüksek HBV DNA seviyeleri ile seyrederek. Bu da entegrasyon bölgelerinin birikmesi anlamına gelir ve karaciğerde inflamasyon ve fibrozis olmadan HCC riskini artırır (51).

2.10.2. İmmün Reaktif Faz (İmmün Klirens Fazı)

HBeAg pozitifliği, düşük HBV DNA seviyeleri, yüksek serum ALT düzeyi ve karaciğer histopatolojik incelemesinde nekroinflamasyon ve fibrozise doğru hızlı bir ilerleme ile karakterizedir (50).

Bu fazda, konak immün sistemi HBV' yi yabancı olarak tanır ve hepatosit hasarına neden olan immün yanıtı başlatır (51).

HBeAg serokonversiyonuyla HBV replikasyonunda belirgin azalma sağlanarak biyokimyasal ve histolojik inflamatuvar aktivitede iyileşme olur (48,51).

Çalışmalar, yıllık ortalama spontan HBeAg serokonversiyon oranının % 8-15 arasında değiştiğini göstermiştir. HBeAg serokonversiyonunu sağlayabilen hastalarda HBV DNA baskılanır ve inaktif taşıyıcı fazına geçerler, HBV kontrol altına alınamayan hastalar ise HBeAg negatif kronik hepatit B fazına ilerleme gösterebilirler (52).

İmmün temizleme safhasının süresi ve alevlenmelerin sıklığı siroz ve HCC' ye ilerleme riski ile ilişkilidir (48).

2.10.3. İnaktif HBV Taşıyıcı Fazı

İnaktif taşıyıcılar, kronik HBV enfeksiyon hastalarının en büyük grubunu oluşturur (48). “İnaktif HBsAg taşıyıcı” tanımı, 1 yıl boyunca en az her 3-4 ayda bir bakılan HBV DNA düzeyinin <2000 IU/mL olması ve sürekli olarak normal serum ALT düzeyinin (<40 IU/mL) varlığını gerektirir (49).

HBeAg negatifliği, Anti HBe pozitifliği ve genelde normal karaciğer histopatolojisi ile karakterizedir. Bazı hastalarda HBV DNA>2000 IU/L’dir (50).

İmmün klirens fazı esnasında hastalık şiddetine göre biyopsi bulguları hafif inflamasyon ve minimal fibrozdan inaktif siroza kadar değişebilir (48).

Bazı taşıyıcılarda HBsAg serokonversiyonu gelişerek anti HBs oluşur ve HBsAg negatif hale gelir. HBV enfeksiyonunun yetişkinlikte edinildiği Batı ülkelerinde yılda % 1-2

oranında iken ve HBV enfeksiyonunun çoğunlukla perinatal veya erken çocukluk döneminde edinildiği endemik bölgelerde bu oran yılda % 0,05-0,8' dir. HBsAg'nin kaybı prognozu iyileştirir ancak sirozlu hastalarda karaciğer dekompanseasyonu ve HCC oluşumunu engellemez (48).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarının yaklaşık % 20-30' u takip sırasında kendiliğinden reaktivasyonuna uğrayabilir. Reaktivasyonun tekrarlaması ya da süreklilik göstermesi ilerleyici karaciğer hasarına hatta dekompanseasyona neden olabilir. Ancak inaktif HBsAg taşıyıcı fazının prognozu genellikle benignidir. Siroz ve HCC gelişme riski düşüktür (48). Bununla birlikte, HBsAg taşıyıcısı hastalarda siroz olmasa bile HCC gelişme riskine karşın hastaların takiplerinde bu açıdan tarama yapılmalıdır.

2.10.4. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Fazı

HBV ile enfekte popülasyonun yaşlanması nedeniyle dünya çapında HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının sayısı artmaktadır (53).

HBeAg negatif kronik hepatit B hastaları çoğunlukla asemptomatiktir. Bazı hastalar siroz ve HCC gelişimine kadar hastalıklarını fark etmezler (49).

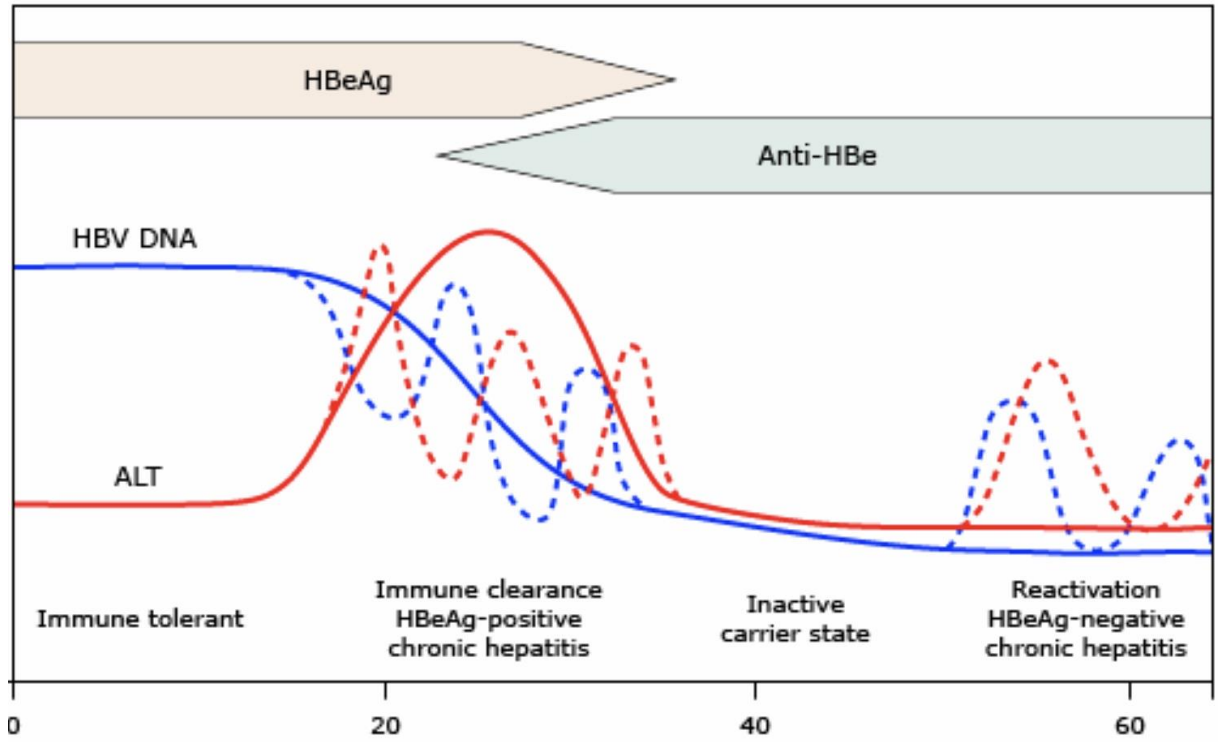
HBV DNA düzeyi dalgalı seyir gösterir ve çoğunlukla yüksek serum ALT düzeyi ile karakterizedir. Karaciğer histopatolojilerinde nekroinflamasyon ve fibrozis mevcuttur (50).

Takip sırasında, HBeAg negatif KHB aktivitesinin iki paterni vardır: 1) Sürekli yüksek viral replikasyon ve yüksek serum ALT AST düzeyleri, 2) Alevlenme ve gerileme ile karakterize dalgalı dönem.

Remisyon dönemleri kısa ya da uzun süreli olabilir. Uzun süreli remisyon durumunda bu hastalara yanlışlıkla inaktif hepatit B taşıyıcısı tanısı konabilir.

AST ALT yükselmeleri ise genellikle akut hepatit ataklarına benzer ve buna sarılık ve yüksek anti-HBc IgM seviyeleri eşlik eder. Bu hastalarda önceden kronik hepatit B tanısı yoksa yanlışlıkla akut hepatit B tanısı alabilir.

HBeAg negatif olanlarda seyir HBeAg pozitif olanlara göre daha ağırdır ve artmış siroz ve HCC riski söz konusudur (49).



Şekil 9. Kronik Hepatit B Enfeksiyon Seyrinin Aşamaları (54)

2.10.5. HBsAg Negatif Faz

HBsAg negatifliği, Anti HBc pozitifliği ile karakterizedir. Anti HBs antikorları pozitif ya da negatif olabilir. HBV DNA düzeyi genelde saptanmaz ve serum ALT düzeyi normaldir.

Son yıllarda hastaların karaciğerlerinde ve/veya serumlarında çok düşük seviyelerde HBV DNA barındırdığı ancak serumda saptanabilir HBsAg olmadığı gösterilen birçok vaka bildirilmiştir. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği'ne (EASL) göre, HBV enfeksiyonunun bu formu okkült HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

Okkült HBV enfeksiyonunun HCC gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Özellikle siroz başlangıcından sonra HBsAg kaybı meydana geldiyse. Siroz başlangıcından önce HBsAg kaybı olması durumunda, siroz ve HCC gelişme riski çok düşüktür. Ayrıca bu hastalara immunsupresif tedavi verilmesi HBV aktivasyonuna yol açabilmektedir (52).

Okkült HBV enfeksiyonu olanlar kan transfüzyonu durumunda alıcıya HBV bulaş kaynağı olabilmektedir (55).

EASL 2017 rehberinde kronik HBV enfeksiyonu doğal gidişatının evreleri yeniden isimlendirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hepatit B ve karaciğer hastalığı belirteçlerine göre kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların doğal seyrinin değerlendirilmesi (52)

	HbeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Orta/Yüksek	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4 - 10^7 U/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer Hastalığı	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski Terminoloji	İmmün Toleran	İmmün Reaktif	İnaktif Taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

2.11. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tanı

Kronik HBV enfeksiyonunun ilk değerlendirmesinde, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene, karaciğer fonksiyonunu yansıtan biyokimyasal parametreler ve serolojik hepatit belirteçleri (HBsAg, Anti HBs, HBeAg, Anti HBe, Anti HBc IgM ve Anti Hbc IgG, HBV DNA) kullanılır.

Hepatit B Vakfı (HBF 2018), HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc total içeren üçlü serolojik belirteç paneli ile hepatit B enfeksiyonu için tüm yetişkinlerin taranmasını önermektedir (38). Ancak bu görüş genel kabul görmemiştir ve sadece risk gruplarının taranması prensibi benimsenmiştir.

Karaciğer fibrozunun ciddiyeti, meydana gelen hasar sonucunda karaciğerden salınan enzimler olan AST ve ALT dahil olmak üzere biyokimyasal parametreler kullanılarak değerlendirilir (38,52).

Kronik hepatit B hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkili olarak değerlendirilen ALT seviyeleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerisine göre, normalin üst sınırı (NÜS) erkekler ve kadınlar için sırasıyla 30 U/L ve 19 U/L 'dir (38,56).

Diğer biyokimyasal parametreler gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, serum albümin, globulin, tam kan sayımı ve protrombin zamanıdır (PT) (38,52).

Karaciğer hasarının aşamasını değerlendirmek için invaziv ve invaziv olmayan yöntemler kullanılır. DSÖ, karaciğer fibrozunun evresini tahmin etmek için aşağıdaki formüllere göre hesaplanan AST/trombosit oranı indeksini (APRI) ve FIB-4 önerir:

$$\text{APRI} = [\text{AST} / \text{NÜS AST} \times 100 / \text{Trombosit sayısı}]$$

$$\text{FIB-4} = [\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)} / \text{Trombosit sayısı} \times \text{ALT (U/L)}] \text{ (38,56).}$$

Transient (geçici) elastografi (TE) başka bir noninvaziv yöntemdir. Ancak yüksek maliyet, yüksek ALT seviyeleri ve obezite nedeniyle hatalı sonuçlar gibi sınırlamaları nedeniyle DSÖ, APRI indeksini ileri karaciğer fibrozunu tahmin etmek için nispeten doğru bir yöntem olarak önermektedir(38,52,56). APRI formülünde normalin üst sınırı AST değerini 40 U/L olarak kullanılması önerilmiştir (38,56).

EASL 2017 Klavuzu, HBV ile enfekte hastalarda enfeksiyonun fazlarını sınıflandırmak için şunların bakılmasını önermektedir: 1) HBsAg, HBeAg/anti-HBe ve HBV DNA testleri 2) AST ve ALT dahil karaciğer testleri 3) Siroz olup olmadığının tespiti için invaziv olmayan bir test olarak TE (Fibroscan) ya da invaziv bir yöntem olarak karaciğer biyopsisi (38,56).

Amerika Karaciğer Çalışmaları Birliği (AASLD) 2018 Klavuzu' na göre, kronik HBV enfeksiyonu evrelerinin tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir (57).

Tablo 2. Kronik HBV enfeksiyonu evrelerinin tanı kriterleri (57)

Kronik Hepatit B	1. Serum HBsAg 6 aydan uzun süre pozitifdir. 2. Serum HBV DNA düzeyleri saptanamayan düzey ile birkaç milyon IU/L arasında değişebilir. 3. HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA düzeyleri tipik olarak 20.000 IU/mL'nin üzerindedir. HBeAg negatif hastalarda ise HBV DNA 2000-20.000 IU/L arasındadır. 4. Normal ya da artmış ALT ve/veya AST değerleri görülür. 5. Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit ile birlikte değişken seviyelerde nekroinflamasyon veya fibrozis görülebilir.
İmmun Toleran Kronik Hepatit B	1. Serum HBsAg 6 aydan uzun süre pozitifdir. 2. HBeAg pozitifdir. 3. HBV DNA seviyeleri çok yüksektir (Genelde >1 milyon IU/mL). 4. Normal ya da minimal yüksek ALT ve/veya AST seviyeleri görülür. 5. Karaciğer biyopsisi ya da non invaziv testlerde minimal inflamasyon vardır, fibrozis görülmez.
İmmun Aktif Kronik Hepatit B	1. Serum HBsAg 6 aydan uzun süre pozitifdir. 2. HBeAg pozitif ise HBV DNA>20.000 IU/mL, HBeAg negatif ise HBV DNA>2000 IU/mL görülür. 3. Aralıklı veya sürekli yüksek ALT ve/veya AST seviyeleri görülür. 4. Karaciğer biyopsisi ya da non invaziv testlerde, orta veya şiddetli nekroinflamasyon ve kronik hepatit vardır. (Bazı hastalarda fibrozis de mevcuttur.)
İnaktif Kronik Hepatit B	1. Serum HBsAg 6 aydan uzun süre pozitifdir. 2. HBeAg negatif, Anti HBe pozitifdir. 3. Serum HBV DNA<2000 IU/mL'dir. 4. AST ve ALT seviyeleri daima normaldir. 5. Karaciğer biyopsisinde anlamlı seviyede nekroinflamasyon yoktur. Biyopsi ya da non invaziv testlerde değişken derecelerde fibrozis seviyeleri gösterilebilir.

2.12. Kronik HBV Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi

Karaciğer biyopsisi hem inflamatuvar aktivite hem de fibroz evresini değerlendirerek karaciğer hasarının derecesini belirlemede kullanılan altın standart yöntemdir (58).

Birçok amaç için yapılmaktadır: 1) Klinik tanının doğrulanması, 2) Nekroinflamasyon ve fibrozun değerlendirilmesi (Grade ve Stage), 3) Olası eşlik eden hastalık süreçlerinin belirlenmesi (steatoz ve steatohepatit gibi) ve 4) Terapötik müdahalenin değerlendirilmesi (59).

Akut hepatit B hastalarına genellikle biyopsi yapılması gerekmez. Kronik hepatit B'nin akut alevlenmelerinde akut hepatit B tablosuna benzer bir görünüm mevcuttur. Prekor mutasyonu sonrası HBeAg negatif sık relaps yapan kronik hepatit B hastalarında da benzer histoloji söz konusudur ki bu da lobüler düzensizlik, balonlaşma dejenerasyonu, çok sayıda apoptotik cisim, Kupffer hücre aktivasyonu ve lenfosit predominant lobüler ve portal inflamasyon ile karakterizedir (58).

Kronik hepatit B (KHB)' de değişken derecelerde lenfosit predominant portal inflamasyon, interfaz hepatiti, spotty (fokal) lobüler inflamasyon vardır. İnflamasyon hafif bir portal genişlemeden periportal fibrözis, köprüleşen fibrozis ve siroza kadar değişebilen hasar ile ilişkilidir (58).

Kronik viral hepatitin indüklediği immun yanıtta temel inflamatuvar hücreler T hücreleridir, az miktarda da plazma hücreleri ve histiyositler eşlik eder. İnfiltrasyon bazen hafif seyirli olup az sayıda portal yolları etkilerken bazen de çok sayıda portal yolu etkiler.

İnterfaz hepatiti (eski adıyla piecemeal nekrozu) olarak adlandırılan süreçte lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu portal parankimal alan geçilip periportal hepatositlerde apoptoz indüklenir. Sonuçta portal yol düzensizleşir. Ayrıca safra kanallarında proliferasyon ve fibrozis olur (60).

Tek bir hepatositin litik nekrozu fokal nekroz, birden çok bitişik hepatositin etkilendiği nekroz konfluent nekroz, portal yolları birbirine ve santral vene bağlayan inflamasyon ile karakterize nekroz ise köprüleşme nekrozu olarak adlandırılır (58).

Zamanla, özellikle devam eden interfaz hepatitinde hepatik yıldızlı hücreler ve portal myelofibroblastların aktivasyonu portal ve periportal fibrozis meydana gelebilir. Bu da portal yolların genişlemesine neden olur.

Köprüleşme fibrozu portal yolları birbirlerine bağlar. İnterfaz hepatiti ve periportal fibrozun ilerlemesiyle periportal hepatositlerin rejeneratif hiperplazisi olur. Köprüleşme fibrozisi ve karaciğer parankim nodülleri siroz habercisidir (60).

Kronik hepatit şiddetinin değeriendirilmesi için yıllar içinde çeşitli derecelendirme ve evreleme skorlamaları geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri sayesinde hastalık evresinin belirlenmesi, tedavi kararının verilmesi ve prognozunun değeriendirilmesi sağlanır.

İlk olarak 1981’de Knodell ve arkadaşları tarafından histolojik aktivite indeksi (HAI) tanımlanmıştır. 1995’te Ishak ve arkadaşları tarafından nekroinflamatuvar aktivitenin değeriendirildiği ‘grade’ ve fibrozisin değeriendirildiği ‘stage’ hesaplamalarına olanak tanıyan modifiye Knodell (ISHAK) yayınlanmıştır. 1996 yılında ise 10 patoloğun çalıştığı çalışma grubu tarafından METAVIR skorlama sistemi ortaya konulmuştur (59). Günümüzde en çok kullanılan ISHAK ve Knodell skorlama sistemleridir.



Tablo 3. Knodell, Ishak ve Metavir skorlama sistemleri (59)

Knodell Skoru	İshak Skoru	Metavir Skoru
Periportal +/- köprüleşme nekrozu Yok=0 Hafif=1 Orta (portal alanların çevresinin <%50'si)=3 Belirgin (portal alanların çevresinin >%50'si)=4 Orta derce piecemeal + köprüleşme nekrozu=5 Belirgin piecemeal +köprüleşme nekrozu=6 Multilobüler nekroz=10	Periportal veya periseptal interfaz hepatiti Yok=0 Hafif (fokal, az sayıda portal alan)=1 Hafif/orta (fokal, çoğu portal alanda)=2 Orta (portal alan veya septaların %50'den azı)=3 Şiddetli (portal alan veya septaların %50'den fazlası)=4	Piecemeal nekrozu Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Ağır=3
	Konfluent nekroz Yok=0 Fokal konfluent nekroz=1 Bazı alanlarda zon 3 nekrozu=2 Çoğu alanda zon 3 nekrozu=3 Zon 3 nekroz+nadir P-S köprüleşme=4 Zon 3 nekroz+multipl P-S köprüleşme=5 Parasiner veya multiasiner nekroz=6	
Lobül içi dejenerasyon ve fokal nekroz Yok=0 Hafif (asidofil cisimler, balon dejenerasyonu ve/veya lobül ya da nodüllerin 1/3'ünden azında dağınık hepatoselüler nekroz)=1 Orta (1/3-2/3 olması)=3 Belirgin (>2/3 olması)=4	Fokal nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon Yok=0 10XBB'de 1 veya daha az=1 10XBB'de 2-4=2 10XBB'de 5-10=3 10XBB'de 10'dan fazla=4	Lobüler nekroz Yok/hafif=0 Orta=1 Ağır=2
Portal yangı Yok=0 Hafif (portal alanların 1/3'ünden azında serpilmiş yangısal hücreler)=1 Orta (1/3-2/3 artmış yangısal infiltrasyon)=3 Belirgin 2/3'ünden fazlasında yoğun yangı hücreleri)=4	Portal inflamasyon Yok=0 Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda=1 Orta, bazı veya tüm portal alanlarda=2 Orta/belirgin, tüm portal alanlarda=3 Belirgin, tüm portal alanlarda=4	
Fibrozis Yok=0 Fibröz portal genişleme=1 Köprüleşme fibrozisi=3 Siroz=4	Yapısal değişiklik, fibrozis ve siroz Yok=0 Bazı portal alanlarda fibröz genişleme (kısa fibröz septa var veya yok)=1 Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme (kısa fibröz septa var veya yok)=2 Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme + nadir portal-portal köprüleşme=4 Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) nadir nodül (inkomplet siroz)=5 Siroz (muhtemelen veya kısmen)=6	Fibrozis Yok=0 Yıldızimsı genişleme, septa yok=1 Portal alan genişlemesi + seyrek septa=2 Çok septa, siroz yok=3 Siroz=4

2.13. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Komplikasyonlar ve Mortalite

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomun (HCC) ana nedenidir. KHB hastalarının yaklaşık %10' unda kronik aktif hepatit vardır ve yılda % 2-7 oranında karaciğer sirozu gelişir. KHB hastalarında karaciğer hastalığının ilerlemesi, aktif viral replikasyon ile yakından ilişkili olduğundan, yüksek düzeyde HBV DNA, hastalığın ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Antiviral tedaviler ile Hepatit B virüs replikasyonunun baskılanması bu riski azaltır (61).

KHB hastalarında hastalığın progrese olması ve komplikasyon gelişmesi viral ve konakçı faktörlerine bağlıdır. Viral faktörler; yüksek HBsAg ve HBV DNA düzeyi, HBeAg pozitifliği, HBV'nin genotipi ve mutant HBV'ler olarak sıralanabilir. Konak faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, genetik yatkınlık, sigara, alkol, obezite, diabetes mellitus ve ailede HCC öyküsü yer alır (61).

Kronik HBV taşıyıcılarının yaşam boyu siroz ve/veya HCC geliştirme riski % 15-40 arasındadır.

2015 yılında yaklaşık 1 milyon kişi kronik HBV komplikasyonları nedeniyle ölmüştür. HIV, tüberküloz ve sıtma gibi diğer önemli enfeksiyonlardan kaynaklanan ölüm oranlarındaki azalmanın aksine, kronik HBV ile ilişkili komplikasyonlardan ölüm oranı son yıllarda artmıştır. Özellikle, HBV sirozu ile ilişkili ölümler, 2010'da 312.400 iken 1990'da 241.700 idi. Kronik HBV ile ilişkili HCC kaynaklı ölümlerin sayısı 2010'da 341.400 iken 1990'da 210.200 idi (62).

2.13.1. Siroz

Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun en sık görülen komplikasyonu siroz gelişimidir (63). Dekompanse HBV sirozu olan hastalar için prognoz kötüdür ve 5 yıllık sağkalım %14 civarındadır. Kompanse HBV sirozlu hastalarda ise bu oran % 84' tür (64).

Karaciğer sirozunun etiyolojisi değişken olmakla birlikte, histopatolojisi ortaktır. Hepatositlerin dejenerasyon ve nekrozu, karaciğer parankiminin yerine fibrotik doku ve rejeneratif nodüllerin gelmesi ile karakterizedir (65).

Karaciğer sinüzoidleri, hepatik yıldız hücreleri ve bazı mononükleer hücreleri içeren geçirgen bir bağ dokusu tabakası (disse alanı) üzerinde duran fenestre edilmiş endotel ile kaplıdır. Disse alanının diğer tarafı, karaciğer fonksiyonlarını yerine getiren hepatositlerle kaplıdır. Sirozda, disse alanı skar dokusu ile doldurulur ve endotelyal fenestrasyonlar kaybolur (66).

Normal yara iyileşme tepkisinin devamında fibrinojenezin anormal bir şekilde devam etmesi, düzensiz yara iyileşmesiyle oluşan karaciğer fibrozu ve neticesinde oluşan siroz

nedeniyle meydana gelen anjiogenez, vasküler yeniden şekillenme, sinüzoidal kapillarizasyon karaciğer fizyolojisini etkileyerek sonuçta portal hipertansiyon ve karaciğer disfonksiyonuna neden olabilir (67).

Karaciğer hasarının ilerlemesiyle karaciğer disfonksiyonuyla birlikte sirozun klinik tablosu ortaya çıkar. Cilt ve skleralarda ikter, yüz kollar ve gövdede saptanabilen spider anjiomlar, çomak parmak, palmar fasyanın kalınlaşmasıyla oluşan dupuytren kontraktürü, karaciğerde üretilen pıhtılaşma faktörlerinin ve trombosit sayısının azalmasıyla cilt altı ekimoz ve kanama, yüksek östrojen seviyeleri nedeniyle oluşan palmar eritem, jinekomasti ve testiküler atrofi, merkaptanların karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenmesi azaldığında "fetor hepaticus" diye adlandırılan hastaların nefesindeki tatlımsı koku, yükselen serum amonyak seviyesiyle birlikte flapping tremmor, disfonksiyonel karaciğer tarafından azalan toksin klirensi ile gelişen zihinsel bozukluk ve koma meydana gelen klinik bulgular arasındadır (65).

Karın muayenesi esnasında büyük, hassas bir karaciğer saptanabilse de daha sıklıkla fibrotik ve büzülen yapısı nedeniyle karaciğerin palpe edilmesi zordur. Kan akışının azalması portal sistemde geri basıncın artmasına neden olur. Sonuçta meydana gelen portal hipertansiyonla birlikte splenomegali meydana gelebilir. Mide ve özofageal venöz sisteme kollateralize olan kan akışı mide ve özefagus varislerinin meydana gelmesine neden olur. Venöz sistemdeki basınç kritik seviyeye ulaştığında, bu damarların yırtılması yaşamı tehdit eden hematemaze yol açabilir. Portal dolaşımdaki geri basınç ayrıca kolonik varisler, hemoroidler ve "caput medusa" olarak adlandırılan göbek çevresindeki portosistemik kollaterallerin gelişmesine neden olabilir.

Sirozun ileri dönemlerinde splanknik dolaşımdaki artan basınç şanti karın içine, alt ekstremitelere, skrotum ve vulvaya giren sıvıyla birlikte asite neden olur. Karaciğer protein sentezi azaldığından hipoalbuminemi bu durumu şiddetlendirir. Asit varlığı enfeksiyon için predispozan bir faktördür (65).

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sirozu saptamak için hassas değildir ve kesin tanı hala histolojiye dayanmaktadır. Radyografik yöntemler daha ziyade asit, HCC ve hepatik veya portal ven trombozu gibi siroz komplikasyonlarının tanısında kullanılır.

Kolay ulaşılabilen ve ucuz bir yöntem olan USG, karaciğer yapısı hakkında bilgi verir. Nodülerite ve artmış ekojenite, tipik olarak sağ lobda atrofi, solda özellikle kaudat loblarda hipertrofi bulguları saptanabilir. Portal hipertansiyonun sonografik bulguları arasında splenomegali, asit ve portosistemik kollateral venler vardır. Şüpheli HCC için ilk görüntüleme yöntemidir, ancak HCC' yi saptamak için duyarlılığı ve özgüllüğü BT veya MRG' ye göre

düşüktür. Doppler USG, portal ve santral venlerin açıklığı ve akım hızlarını değerlendirerek portal tromboz ve portal hipertansiyon tanısına olanak sağlar (65,66).

Transient elastografi, özel bir makine (Fibro-Scan) ile gerçekleştirilen bir ultrason tekniğidir. Karaciğerden yayılan düşük frekanslı elastik kayma dalgalarının hızını ölçer. Kayma dalgası hızı, karaciğer sertliği yani fibroz ile ilişkilidir (68).

Sirozun doğal seyri, hem sirozun etiyolojisine hem de altta yatan nedenin tedavisine bağlıdır. Yıllık dekompanseasyon oranları HCV için % 4, HBV için % 10' dur. Varis kanaması, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit ve assit varlığı dekompanseasyon göstergeleridir. Dekompansasyon meydana geldiğinde, nakil olmazsa ölüm oranı 5 yıl içinde % 85'e varmaktadır. Bununla birlikte, karaciğer hastalığının komplikasyonları ortaya çıkana kadar siroz genelde ağrısız olabildiği için asemptomatik seyreterek teşhis edilmeyen ve otopside saptanan siroz oranı yüksektir.

Çok sayıda çalışma, hem karaciğer hasarının derecesini karakterize edebilen hem de sirozlu hastaların prognozunu klinik ve laboratuvar parametrelerine dayalı olarak tahmin edebilen bir sınıflandırma sistemi geliştirmeye çalışmıştır. Child-Pugh ve MELD-Na bu sistemlerden en çok kullanılandır.

Şu anda, siroza yol açan moleküler mekanizmaların tam anlaşılabilmesi nedeniyle, karaciğer sirozu halen efektif tedavi edilememektedir. Karaciğer nakli, tek küratif seçenek olmaya devam etmektedir. Ancak varis kanaması, assit, spontan bakteriyel peritonit ve hepatik ensefalopati gibi sirozun yaygın komplikasyonlarını hem önlemek hem de tedavi etmek için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (66).

2.13.2. Hepatoselüler Kanser

Dünya çapında HCC' nin önde gelen etiyolojisi kronik hepatit B'dir. KHB' de HCC için risk faktörleri arasında demografik özellikler, viral faktörler, klinik özellikler ve çevresel faktörler sayılabilir. Demografik özellikler başlıca Asya veya Afrika soyları, erkek cinsiyet, ileri yaş, ailede HCC öyküsü olarak sayılabilir. Viral faktörlerden yüksek düzeyde HBV replikasyonu, uzun enfeksiyon süresi, HCV, HIV veya HDV ile koenfeksiyon olması riski artırırken klinik olarak siroz varlığı da HCC için artmış risk faktörü olarak değerlendirilir (69).

HCC, tüm birincil karaciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 85'ini oluşturur. Dünya çapında önemli bir artış göstererek kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni haline gelmiştir. HCC vakalarının % 70-80'i hepatit B veya C virüslerinin neden olduğu kronik enfeksiyona sekonder sirozla ilişkilidir (70).

Tek odaklı, çok odaklı veya yaygın infiltratif bir tümör olarak ortaya çıkabilir. Vasküler invazyon potansiyeli yüksek bir tümördür. Siroz ile ilişkili olduğunda, HCC genellikle rejeneratif bir nodülün malign dönüşümünden kaynaklanır (71).

Ortalama tümör yarılanma süresi yaklaşık 200 gündür. Tümör büyüdükçe bu süre azalır. 3 cm'den aşağı tümör genelde kapsüllüdür ve düşük vasküler invazyon potansiyeli mevcuttur. Yaklaşık 5 cm boyutuna ulaştığında, indifferansiye olmaya ve metastaz kapasitesi kazanarak vasküler invazyon göstermeye başlar (71).

HCC için risk faktörlerine sahip olan hastalar, periyodik HCC taramasından geçmelidir. USG, karaciğer sirozu olan hastalarda HCC taraması için tercih edilen yöntemdir ve altı ayda bir yapılmalıdır. Taramanın serum alfa-fetoprotein bakışıyla beraber yapılması gerektiğini savunanlar vardır (72). HCC tanısında sonraki aşama kontrastlı batin MRG veya BT'dir. Perkütan iğne biyopsisi özellikle kür şansı olan hastalarda dikkatli yapılmalıdır. % 2-3 oranında biyopsi esnasında tümör yayılımı riski vardır (73).

Erken evrede teşhis edilen hastalar, etkili cerrahi rezeksiyon, transplantasyon veya perkütan ablasyon gibi tedavilerden fayda görürler. Ancak teşhis anında, HCC vakalarının yalnızca küçük bir kısmı potansiyel olarak küratif bir tedaviye uygundur (74).

HCC teşhis edildiğinde, evreleme için toraks BT önerilir. Ekstrahepatik metastaz sıklıkla akciğer ve kemiğe olur. Metastatik vakalarda, ortalama sağkalım genellikle 10 aydır. Ekstrahepatik metastaz varlığında karaciğer rezeksiyonu ve transplantasyonunu kontrendikedir (71).

Perkütan ablasyon (PA), radyofrekans ablasyon (RFA) veya perkütan alkol enjeksiyonu (PEI), genellikle 3 cm'den daha küçük boyutta olan tümörler için potansiyel olarak iyileştirici bir tedavidir. Ablatif tedaviler genelde, ileri yaş ve klinik komorbidite nedeniyle hem karaciğer rezeksiyonu hem de transplantasyonu için uygun olmayan hastalarda tümör ilerlemesini kontrol etmek için uygulanır. Çalışmalar, RFA'nın erken evre HCC'lerin tedavisinde cerrahi rezeksiyona benzer etkinliğe sahip olduğunu, üstelik daha düşük komplikasyon oranı ve maliyetle ilişkili olduğunu göstermiştir (73).

Transarteriyel embolizasyon (TAE) ve transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) öncelikle vasküler invazyon veya metastazı olmayan rezeke edilemeyen HCC'lerde uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca erken evre HCC'lerde tümör lokalizasyonu nedeniyle ablasyon tedavisinin güvenli olmadığı durumlarda alternatif bir tedavi seçeneğidir. Tümör küçülmesini sağlayarak neoadjuvan tedavi olarak da kullanılabilir.

Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) portal ven invazyonlu tümörler dahil rezeke edilemeyen, multifokal HCC'li hastaların tedavisinde tercih edilir (73).

Sorafenib, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3, trombositin türetilmiş büyüme faktörü reseptörü-PDGFR β) ve Raf ailesi kinazlarını hedefleyen küçük molekülü bir multikinaz inhibitörüdür. Sorafenib, ileri evre HCC' li hastaların birinci basamak sistemik tedavisi için onaylanan ilk ilaçtır. VEGFR1–3, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR1–4), PDGFR α , RET ve KIT'i hedefleyen multikinaz inhibitörü Lenvatinib'in de, Sorafenib' den aşağı olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (75).

2.14. Kronik HBV Enfeksiyonunda Takip ve Tedavi

HBV enfeksiyonunu önlenmesi ve tedavisi ile ilgili yıllar içindeki ilerlemelere rağmen, KHB iyileştirilemeyen bir enfeksiyon olmaya devam etmektedir. Çünkü virüsün rezidüel cccDNA'sı, serum HBsAg'nin temizlenmesinden ve hatta Anti-HBs geliştirilmesinden sonra bile karaciğerde tespit edilmektedir. HBV DNA dizileri, hepatositlerin genomuna entegre olmaktadır (76,77).

Antiviral tedavinin amaçları; viral replikasyonu baskılayarak karaciğer hasarının ilerlemesini durdurmak ve kronik HBV enfeksiyonundan kaynaklanan komplikasyonları önlemek veya geciktirmektir (55).

Uygun tedaviye karar verirken birkaç faktör göz önünde bulundurulmalıdır: 1) Hastanın özellikleri: yaş, genetik, komorbiditeler, ko-enfeksiyonlar, önceki tedavi ve kontrendikasyonlar 2) HBV enfeksiyonunun özellikleri: HBV genotipleri ve viral heterojenite, HBeAg durumu, HBV DNA seviyeleri 3) Karaciğer hastalığı parametreleri: ALT seviyeleri, nekroinflamasyon derecesi ve fibrozun evresi. 4) İlaç özellikleri: etkinlik, kullanılabilirlik, maliyet, yan etkiler ve HBV direnç profili (76).

KHB hastalarında tedavi başlanması için öneriler EASL ve AASLD Klavuzları'nda sunulmaktadır (Tablo 4, Tablo 6, Tablo 7).

Tablo 4. EASL 2017 Klavuzu'na göre Hepatit B enfeksiyonunda tedavi endikasyonları (52)

HBV DNA>2000 IU/mL olan HBeAg pozitif veya negatif kronik hepatit B hastalarında ALT>NÜS ve/veya en azından orta derecede karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozis olması durumunda tedavi edilmelidir (kanıt düzeyi 1, öneri derecesi 1).
Kompanse veya dekompanse sirozu olan hastalarda ALT düzeyinden bağımsız olarak tespit edilebilir HBV DNA düzeyi olması durumunda tedavi edilmelidir (kanıt düzeyi 1, öneri derecesi 1).
HBV DNA: 20.000 IU/mL ve ALT>2XNÜS olan hastalar fibröz derecesine bakılmaksızın tedavi başlanmalıdır (kanıt düzeyi 2, öneri derecesi 1).
HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, normal ALT ve yüksek HBV DNA değerine sahip, karaciğer histolojik lezyonlarının ciddiyetine bakılmaksızın 30 yaşından büyüklerse tedavi edilebilir (kanıt düzeyi 3, öneri derecesi 2).
HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, ailede HCC veya siroz öyküsü olup ekstrahepatik belirtiler gösteriyorsa tipik tedavi endikasyonları karşılanmasa bile tedavi edilebilir (kanıt düzeyi 3, öneri derecesi 2).

Tablo 5. EASL 2017 Klavuzu'na göre tedavi edilmeyen hastalarda izlem önerileri (52)

Yukarıdaki tedavi endikasyonlarının herhangi birini yerine getirmeyen 30 yaşından küçük HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların en az 3-6 ayda bir takip edilmelidir (kanıt düzeyi 2, öneri derecesi 1).
Yukarıdaki tedavi endikasyonlarından herhangi birini yerine getirmeyen ve serum HBV DNA <2.000 IU/ml olan HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar 6-12 ayda bir takip edilmelidir (kanıt düzeyi 2, öneri derecesi 1).
Yukarıdaki tedavi endikasyonlarından herhangi birini yerine getirmeyen ve serum HBV DNA >2,000 IU/ml olan HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar ilk yıl 3 ayda bir ve sonrasında 6 ayda bir takip edilmelidir (kanıt düzeyi 2, öneri derecesi 1).

2.14.1. HBeAg Pozitif Kronik HBV'li Hastalarda Takip ve Tedavi

Tablo 6. AASLD 2018 Klavuzu' na göre HBeAg pozitif kronik HBV'li hastalarda takip ve tedavi önerileri (57)

ALT<NÜS HBV DNA>20.000 IU/mL	Tedavi etme. 3-6 ayda bir ALT ve HBV DNA düzey takibi, 6-12 ayda bir HBeAg takibi yap
ALT>NÜS ama <2xNÜS HBV DNA>20.000 IU/mL	ALT yüksekliğine neden olabilecek diğer nedenleri dışladıktan sonra non-invaziv testler ve/veya karaciğer biyopsisi için değerlendir. Stage>F2* veya Grade>A3** ise tedavi et. Özellikle >40 yaş ve ALT>NÜS devam ediyorsa
ALT>NÜS ama <2xNÜS HBV DNA: 2000-20.000 IU/mL	Serokonversiyon gelişebilir. Bu nedenle 1-3 ayda bir izle. Eğer 6 aydan uzun sürerse tedavi et.
ALT>2xNÜS HBV DNA>20.000 IU/mL	Tedavi et
ALT>2xNÜS HBV DNA: 2000-20.000 IU/mL	Serokonversiyon gelişebilir. Bu nedenle 1-3 ayda bir izle. Eğer 6 aydan uzun sürerse tedavi et.

*Fibrozis derecesi **Nekroinflamatuvar aktivite evresi

2.14.2. HBeAg Negatif Kronik HBV'li Hastalarda Takip ve Tedavi

Tablo 7. AASLD 2018 Klavuzu' na göre HBeAg negatif kronik HBV'li hastalarda takip ve tedavi önerileri (57)

ALT<NÜS HBV DNA>2000 IU/mL	ALT ve HBV DNA düzeyini 1 yıla kadar 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir takip et. ALT yükselirse, ALT yüksekliğine neden olabilecek diğer nedenleri ekarte ettikten sonra non-invaziv testler ve/veya karaciğer biyopsisi açısından değerlendirir. Stage>F2* veya Grade>A3** ise tedavi et. ALT>NÜS devam ediyorsa ve DNA>2000 ise özellikle >40 yaş ise tedavi et.
ALT<NÜS HBV DNA<2000 IU/mL	Tedavi etme. 3-6 ayda bir ALT ve HBV DNA düzey takibi ve yıllık HBsAg takibi yap.
ALT>NÜS ama <2xNÜS HBV DNA>2000 IU/mL	ALT ve HBV DNA düzeyini 1 yıla kadar 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir takip et. ALT yükselirse, ALT yüksekliğine neden olabilecek diğer nedenleri ekarte ettikten sonra non-invaziv testler ve/veya karaciğer biyopsisi açısından değerlendirir. Stage>F2* veya Grade>A3** ise tedavi et. ALT>NÜS devam ediyorsa ve DNA>2000 ise özellikle >40 yaş ise tedavi et.
ALT>NÜS ama <2xNÜS HBV DNA<2000 IU/mL	ALT ve HBV DNA düzeyini 1 yıla kadar 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir takip et. ALT yükselirse, ALT yüksekliğine neden olabilecek diğer nedenleri ekarte ettikten sonra non-invaziv testler ve/veya karaciğer biyopsisi açısından değerlendirir. Stage>F2* veya Grade>A3** ise tedavi et. ALT>NÜS devam ediyorsa ve DNA>2000 ise özellikle >40 yaş ise tedavi et.
ALT>2xNÜS HBV DNA>2000 IU/mL	Tedavi et.
ALT>2xNÜS HBV DNA<2000 IU/mL	ALT ve HBV DNA düzeyini 1 yıla kadar 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir takip et. ALT yükselirse, ALT yüksekliğine neden olabilecek diğer nedenleri ekarte ettikten sonra non-invaziv testler ve/veya karaciğer biyopsisi açısından değerlendirir. Stage>F2* veya Grade>A3** ise tedavi et. ALT>NÜS devam ediyorsa ve DNA>2000 ise özellikle >40 yaş ise tedavi et.

*Fibrozis derecesi **Nekroinflamatuvar aktivite evresi

2.15. Kronik HBV Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar

Kronik hepatit B tedavisine ilk yaklaşım immun modölatörlerdir. 1991’de ilk olarak interferon (IFN-alfa) onaylandı. Sonraları daha güvenli olan pegile formu (Peg-IFN alfa) kullanıma girdi. Peg-IFN’un temel etki mekanizması uzun vadeli immun kontrol indüksiyonuna dayanmaktadır. Ancak, hastaların tedaviye değişken yanıt vermesi ve yan etkilerinin fazla olması zaman zaman hastaların tedaviye uygun bulunmamasına neden olarak kullanım kısıtlılığı meydana getirmiştir (78).

Şu anda, nükleozid ve nükleotid analoglarının (NA), hem genel olarak düşük yan etki profiline sahip olması, hem de hemen hemen tüm hastalarda viral baskılamının elde edilmesini sağlaması nedeniyle KHB tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte HDV koenfeksiyonuna sahip hastalarda tek etkili tedavi Peg-IFN’dur (79).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da KHB tedavisi için onaylanmış nükleozid/nükleotid analogları lamivudin (LMV), telbivudin (TBV), adefovir dipivoksil (ADV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) tenofovir alafenamid (TAF) ve entekavir (ETV)’dir. LMV, TBV, ETV nükleozid analogları olarak gruplanırken; ADV, TDF ve TAF nükleotid analogları arasındadır (80).

NA etki mekanizması, viral polimeraz inhibisyonu ile virion oluşumunun azalmasıdır. Ancak, NA’lar yakın zamanda enfekte olmuş hepatositlerde de novo cccDNA sentezini durduramaz. NA ile tam iyileşmenin olmamasının nedeni budur.

HBV DNA ve HBsAg seroklirensi (serokonversiyonlu veya serokonversiyonsuz) olarak düşünülen “fonksiyonel iyileşme” daha makul bir hedeftir. Ancak, tedavi edilen hastaların çok az bir kısmında bu hedefe ulaşılmaktadır. Hastalarda çoğunlukla, özellikle de HBeAg negatif KHB olanlarda ömür boyu NA tedavisi gereklidir.

LMV, TBV ve ADV gibi NA’larda direnç gelişimi olabilirken yeni ajanlar olan TDF, TAF ve ETV’de bu ihtimal düşüktür. Hepatit B virüsünün tam eradikasyonu için virüse yaşam döngüsünün farklı bölümlerinden etki edebilen kombinasyon tedavisi gündeme gelmiştir ancak sonuçlar hala değerlendirme aşamasındadır ve tartışmalar devam etmektedir(78).

2.15.1. İnterferon

IFN alfa, viral DNA sentezinin inhibisyonu ve antiviral enzim üretiminin indüklenmesi yoluyla etki eden bir antiviraldir. Aynı zamanda bir immun modölatördür (81).

IFN alfa, virüsle enfekte olmuş hücrelerin temizlenmesini sağlayarak KHB hastalarının bir kısmında sürekli bir virolojik yanıt elde ederek bunun tedavi sonrası da devam

etmesini sağlar. Ortalama kayıp HBeAg'de % 33 ve HBsAg'de % 8 olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (82).

Peg-IFN alfa'nın geliştirilmesiyle IFN alfaya göre daha etkin tedavi, daha uzun yarılanma ömrü, daha düşük fonksiyonel doz seviyeleri ve daha az yan etki elde edildi. Peg-IFN ayrıca HBV ile enfekte olan hepatosit hücrelerine karşı daha spesifik bir immun modülatörüdür. Peg-IFN alfa'nın, Peg IFN-2a ve Peg IFN-2b olmak üzere iki kategorisi vardır.

HBeAg negatif KHB hastalarında, Peg IFN ile tedavi edilenlerin, HBsAg seviyelerinin, tedaviden sonra üç yıla kadar baskılanmış olduğu bulundu. Bu da sürekli virolojik yanıtın güçlü bir göstergesidir (82).

Peg-IFN ile tedavinin avantajları ve dezavantajları vardır. Sınırlı tedavi süresi (genelde 48 hafta), daha yüksek HBeAg ve HBsAg serokonversiyon oranı, daha yüksek tedavisiz sürekli yanıt şansı ve ilaç direncinin olmaması avantajlarıdır. Öte yandan, deri altına enjeksiyon yoluyla kullanımı, yan etkiler nedeniyle iyi tolere edilememesi ve sirotik hastalara uygulanamaması dezavantajlarıdır. Gebelik ve dekompanse siroz IFN tedavisinin mutlak kontrendikasyonlarıdır (83).

IFN tedavisinin belli başlı yan etkileri arasında yorgunluk, grip benzeri semptomlar, ruh hali değişiklikleri, kemik iliği baskılanması ve otoimmün hastalıkların alevlenmesi vardır(84).

2.15.2. Nükleozid/ Nükleotid Analogları

• Lamivudin

Hepatit B tedavisinde onaylanan ilk nükleozid analogudur. Aktif anaboliti, viral revers transkriptazı yarışmalı bir şekilde inhibe ederek ve proviral DNA zincir uzantısını sonlandırarak HBV replikasyonunu önler.

İyi tolere edilebilen, düşük yan etki profiline sahip ucuz bir ilaçtır (85). Ancak günümüzde yüksek ilaç direnç oranları nedeniyle fazla tercih edilmemektedir (86).

En sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve yorgunluktur. Lamivudin tedavisi ile nadiren ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Lamivudine bağlı rabdomiyoliz bunlardan biridir (85).

• Telbivudin

Telbivudin, HBV DNA sentezini seçici olarak inhibe eden bir timidin nükleozid analogudur. KHB hastaları için 2006 yılında 600 mg/gün dozunda onaylanmıştır (85).

Telbivudin, lamivudin ve adefovire kıyasla HBV'ye karşı daha güçlü bir NA'dır. HBeAg pozitif KHB hastalarının % 60' ında ve HBeAg negatif KHB hastalarının %88' inde 1

yıllık virolojik remisyon oranlarına ulaşır (86). Ancak, yüksek direnç oranları telbivudinin kullanımını sınırlamaktadır.

En sık görülen yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonu, yorgunluk ve baş ağrısıdır(85).

- **Entekavir**

Entekavir, bir guanozin analogudur ve hepatositler içinde aktif metaboliti ETV trifosfata metabolize edilmelidir. Viral polimerazın dört katalitik aktivitesinden üçünü doğrudan inhibe ederek etki eder: hazırlama, revers transkripsiyon ve DNA bağımlı DNA sentezi. Uzun süre kullanımda bile yan etki profili düşük güvenli bir ilaçtır (87).

En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, yorgunluk, baş dönmesi, karın ağrısı ve bulantıdır.

Direnç riski minimum olan veya hiç olmayan güçlü bir antiviral ajandır ve bu nedenle genellikle KHB'li hastaların tedavisinde önerilen birinci basamak NA'lardan biridir (86).

- **Adefovir**

Adefovir dipivoksil, nükleotid analogu olan adefovirin oral bir ön ilacıdır. Tedavi için kullanılan 10 mg'lık dozdan daha yüksek adefovir dozları ile tedavi, nefrotoksite riskini artırmıştır (87).

Önceleri lamivudin direnci gelişen hastalar için yaygın olarak kullanılan bir seçenek olmuştur. Ancak düşük antiviral etkinlik, uzun süreli kullanımda orta derecede direnç riski ve yüksek maliyeti nedeniyle yerini tenofovire bırakmıştır (86).

En yaygın yan etkileri farenjit, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve grip benzeri semptomlardır (85).

- **Tenofovir**

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), bir nükleotid analogu olan tenofovir ön ilacıdır ve hidroliz yoluyla tenofovire dönüştürülür. HBV DNA polimerazı ve ters transkriptazı inhibe eden antiretroviral rejimlerin ana bileşenlerinden biri olan tenofovir, HIV tedavisinde de önemli bir rol oynar. FDA tarafından 2001' de HIV enfeksiyonu ve 2008' de KHB enfeksiyonunda 300 mg/gün dozunda onaylanmıştır (86).

Tenofovir de entekavir gibi direnç riski minimum olan veya hiç olmayan güçlü bir antiviradır ve KHB'li hastaların tedavisinde önerilen birinci basamak NA'lardan biridir. Lamivudin ve telbivudin direnci olan hastalar için oldukça etkili bir seçenektir (86).

En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit, sırt ağrısı ve mide bulantısıdır. Osteomalazi, uzun süreli tenofovir tedavisi sırasında ortaya çıkabilir. Randomize klinik

Çalışmalarda, tenofovir ile tedavi edilen HIV enfeksiyonlu hastalarda büyük bir kemik mineral yoğunluğu kaybı (BMD) tanımlanmıştır. Kemik mineral yoğunluğunda azalma için risk faktörlerine sahip hastalarda (ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı vb.) TDF dikkatli kullanılmalı ve periyodik olarak BMD ölçümü yapılmalıdır (85).

TDF ile tedavi edilen hastalarda ayrıca nefrotoksisite de gözlenmiştir, risk faktörleri arasında ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, erkek cinsiyet, önceden var olan böbrek yetmezliği, nefrotoksik ilaçların birlikte kullanımı ve HCV koenfeksiyonu vardır.

Son zamanlarda, tenofovir alafenamid (TAF), TDF' ye umut verici bir alternatif olmuştur. TAF tedavisinin daha az yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle böbrek ve/veya kemik komplikasyonları riski taşıyan KHB hastalarının tedavisinde uygulanması önerilmektedir. TAF' ın ayrıca düşük dozlarda TDF' den daha güçlü bir HBV replikasyon inhibitörü olduğu ve ALT seviyelerini normal sınırlara döndürmede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak halen, TAF tedavisinin klinik önemi tam olarak belirlenmemiştir ve bu ön ilacın uzun süreli kullanımını takip eden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'na yaptığımız başvuru neticesinde '21-1.1T/65 onay kararı' ile onay alındıktan sonra araştırmamız, Ege Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği hepatoloji birimine başvuran ve takiplerini burada devam ettiren hastalar arasında yapılmıştır.

2005 yılından beri takip edilen, Hepatit B taşıyıcılığı kriterlerini karşılayan hepatoloji poliklinik veri tabanına kayıtlı tüm hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve aşağıdaki kriterlerin tamamını taşıyan hastalar çalışmamıza dahil edildi:

- 1) En az 4 yıllık takip olması
- 2) Takip edildikleri ilk yıllarda en az 3 sene aralıklı ölçülmüş iki veya daha fazla ölçümde ALT değerlerinin normal sınırlarda ölçülmüş olması
- 3) Bu üç sene içinde birbirinden en az 1 sene aralıklı yapılan en az 2 HBV DNA düzeyinin bütün ölçümlerde <2000 IU/ml olması
- 4) Hastalarda ileri fibrozisi gösteren hiçbir delilin olmaması (Fib-4 skorunun <1.45 olması, trombosit sayısının >200 000/mm³ olması, biyopsisi varsa fibrozisin olmaması veya minimal olması)
- 5) Antiviral tedavi almamış olması

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar ise çalışma dışı tutuldu:

- 1) Başka karaciğer hastalığı olması (delta hepatiti, hepatit C hastalığı, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit vs.)
- 2) Günde erkekler için 2, kadınlar için 1 birimden fazla alkol kullanılması
- 3) HCC olması
- 4) Kontrolsüz kalp yetmezliği, diyabet, tiroid bozukluğu ve diğer sistemik hastalıkların varlığı.

Bu hastaların ilk üç sene boyunca yapılan takiplerindeki en yüksek ALT, AST, ALP, GGT, üre, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, total bilirubin, total protein, albumin, protrombin zamanı, kan şekeri, ürik asit, lökosit, AFP, HBV DNA ve en düşük sodyum, trombosit, hemoglobin, lökosit düzeyleri kaydedildi.

Üç senelik normal ALT değerlerinden sonra en az 1 sene daha takip edilen hastalarda ALT yüksekliği görülenler ve görülmeyenler karşılaştırıldı.

ALT'nin normalin üst sınırını geçmesi ve ALT'nin normalin iki katını geçmesiyle ilişkili parametreler araştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS V:22.0 ve MedCalc V19.0 programlarıyla yapıldı. İlk 3 yılda yukarıda sayılan parametrelerle, 3 yıldan sonraki ALT yükselmesi ve ALT'nin normali iki katı geçmesi arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile araştırıldı.

Anlamlılık için $p < 0.05$ değeri esas alındı. İlişki gösteren parametreler multipl regresyon analizine konuldu ve çok değişkenli analize göre bir prognostik indeks elde edildi. Bu indeksin ALT yükselmelerini ön görmedeki sensitivitesi, spesifisitesi ve sınır değeri ROC analizi ile araştırıldı.



4. BULGULAR

Toplam 223 hasta analizlere dahil edildi. Hastaların 106'sı erkek (%47.5), 117'si kadın (%52.5) idi. Yaş ortalaması 45.1 ± 11.8 (19-77), median 46 idi.

Ortalama takip süreleri: 7.98 ± 2.91 yıldır (median: 7.5 yıl) (en az: 4.04 yıl; en çok: 14.02 yıl).

Tablo 8. Başvurudan itibaren ilk 3 yıl içindeki laboratuvar değerleri

Değişkenler	Mean±SD	Median	Min-Max
En yüksek Log HBV DNA	3,2665±1,09	3,3764	0-8,2304
En yüksek ALT	23,9±6	24	10-35
En yüksek AST	25,2±8,9	24	14-119
En yüksek ALP	99,9±47,6	86	41-304
En yüksek GGT	27,2±33,4	19	6-348
En yüksek Total bilirubin	0,86±0,48	0,75	0,28-3,43
En yüksek Direkt bilirubin	0,28±0,18	0,23	0,1-1,6
Total protein			
En düşük	7,15±0,7	7,2	0,12-8,8
En yüksek	8,05±0,52	8,1	6,8-9,3
En düşük albumin	4,31±0,44	4,4	1,1-5,2
En yüksek AKŞ	108,1±37,5	100	79-460
En yüksek üre	33,4±10,8	32	16-129
En yüksek kreatinin	0,98±0,75	0,88	0,5-9
En yüksek protrombin zamanı	12,94±2,41	12,4	11-34,8
En yüksek INR	1,07±0,23	1	0,88-3,2
En düşük Na	138,2±13,8	140	0,4-151
En yüksek Kolesterol	208,2±44,1	207	110-497
En düşük HDL	47,4±12,2	47	19-88
En yüksek LDL	134,8±73	128	37-1002
En yüksek Triglicerid	149,3±75,8	127,5	31-407
En yüksek AFP	8,1±23,8	3,4	0,6-299,2
En yüksek Ürik asit	5,06±1,33	5	1,9-9,1
En düşük Hb	13,3±1,6	13,3	8-16,6
En düşük Htc	39,8±4	39,7	26,1-47,6
Lökosit			
En düşük	5677±1371	5630	1068-9380
En yüksek	7802±1942	7600	3840-15550
En düşük Trombosit	209215±55864	204500	20600-368000
3 yıldan sonraki takipte			
Log HBVDNA	3,0874±1,2108	3,1508	0-9
En yüksek ALT	26,4±17,7	23	9-194

Üç yıldan sonraki takipte en yüksek ALT düzeyi: 9-194 U/L aralığındadır. ALT değeri normalin üst sınırını geçen (>35 U/L) hasta sayısı 26 (%11.7)' dir. ALT değeri normalin üst sınırını geçmeyen hasta sayısı 197 (% 88.3)'dir.

Bu 26 hastaların 6'sına antiviral tedavi başlanmıştır. 1 hastaya ALT yükselmesi olmamasına rağmen immüsupresif kullandığı için lamivudin başlanmıştır.

ALT yükselenlerde yaş 41.2 ± 14.4 iken ortalama 44, ALT normal seyredenlerde 45.6 ± 11.4 iken ortalama 46 saptanmıştır (p: 0.141).

Erkek cinsiyetteki hastalarda ALT yükselen sayısı 17 (% 65.3) iken; kadın cinsiyette ise ALT yükselen sayısı 9 (% 34.6)'dur (p: 0.061).

ALT yükselen ve yükselmeyen hastaların ilk 3 yıllık takipte anlamlılık gösteren değerleri Tablo 9'da listelenmiştir.

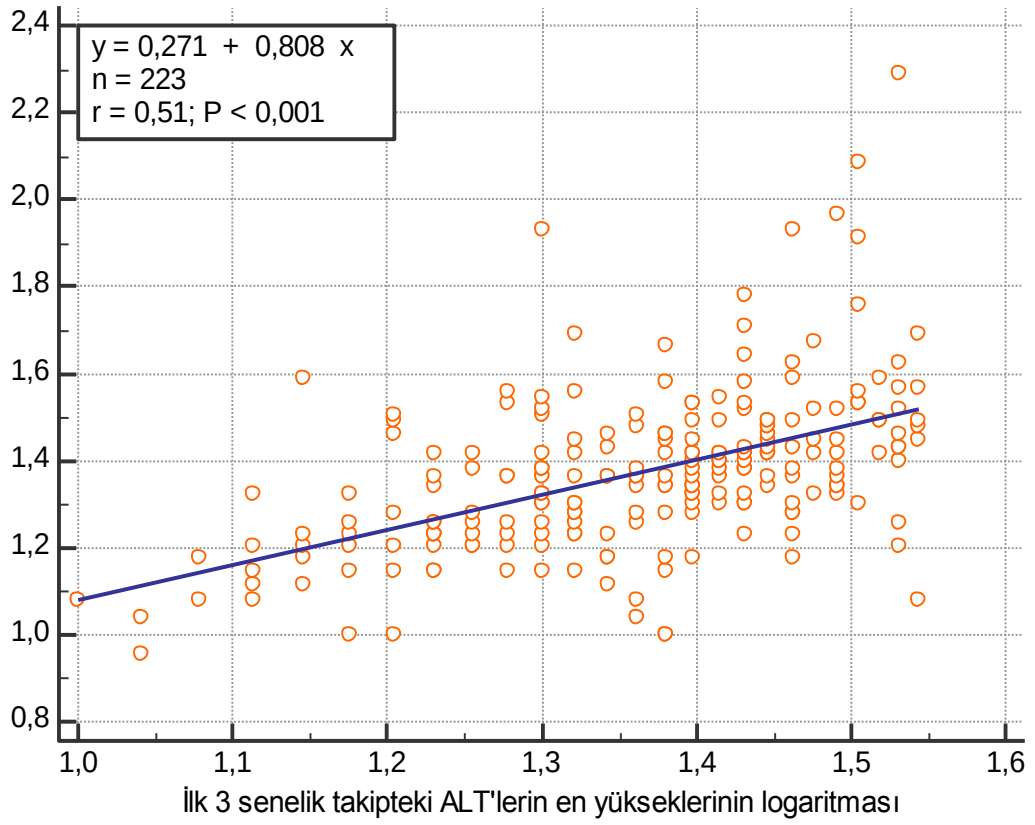
ALT, AST, ALP, total protein, albümin, üre, kreatinin, protrombin zamanı, kolesterol ve HBV DNA düzeyi ALT yükselmesinde anlamlı saptanırken; yaş ve cinsiyet anlamlı saptanmamıştır.

Tablo 9. Üç yıllık takipten sonra ALT yükselen ve yükselmeyenler arasında anlamlılık gösteren parametreler

	ALT yükselenler		ALT normal seyredenler		p
	Ort $\pm$ SD	Ortanca	Ort $\pm$ SD	Ortanca	
ALT	26.8 $\pm$ 5.4	27	24.1 $\pm$ 5.6	25	<0.0001*
AST	26.9 $\pm$ 8.0	27.5	24.9 $\pm$ 7.2	24	0.022*
ALP	101.2 $\pm$ 54.1	86.5	95.5 $\pm$ 43.5	85	0.025*
T.protein	7.38 $\pm$ 0.41	7.30	7.00 $\pm$ 0.40	6.95	0.039
Albumin	4.6 $\pm$ 0.21	4.5	4.2 $\pm$ 0.47	4.3	0.027
Üre	35.2 $\pm$ 7.9	35.5	34.4 $\pm$ 13.1	32.0	0.012
Kreatinin	0.95 $\pm$ 0.10	0.95	0.98 $\pm$ 0.75	0.85	0.01**
Protrombin zamanı	13.1 $\pm$ 2.1	12.4	12.7 $\pm$ 1.8	12.3	0.034**
Kolesterol	191 $\pm$ 37	208	215 $\pm$ 43	211.5	0.019**
Log HBV DNA	3.904 $\pm$ 1.268	3.834	3.192 $\pm$ 1.046	3.352	0.004

*: Logaritmik transformasyon sonrası t-testi

** : MannWhitney U testi



Şekil 10. İlk 3 senelik takipteki en yüksek ALT’lerle, daha sonraki takipteki en yüksek ALT’ler arasındaki ilişki

Üç yıllık takipten sonra ALT yükselmesi ile ilişki gösteren parametrelerin çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ‘ALT>26 U/L ve albümin>4.3 g/dL olması’ ve en yüksek HBV DNA düzeyi anlamlı saptanmıştır (Tablo 10).

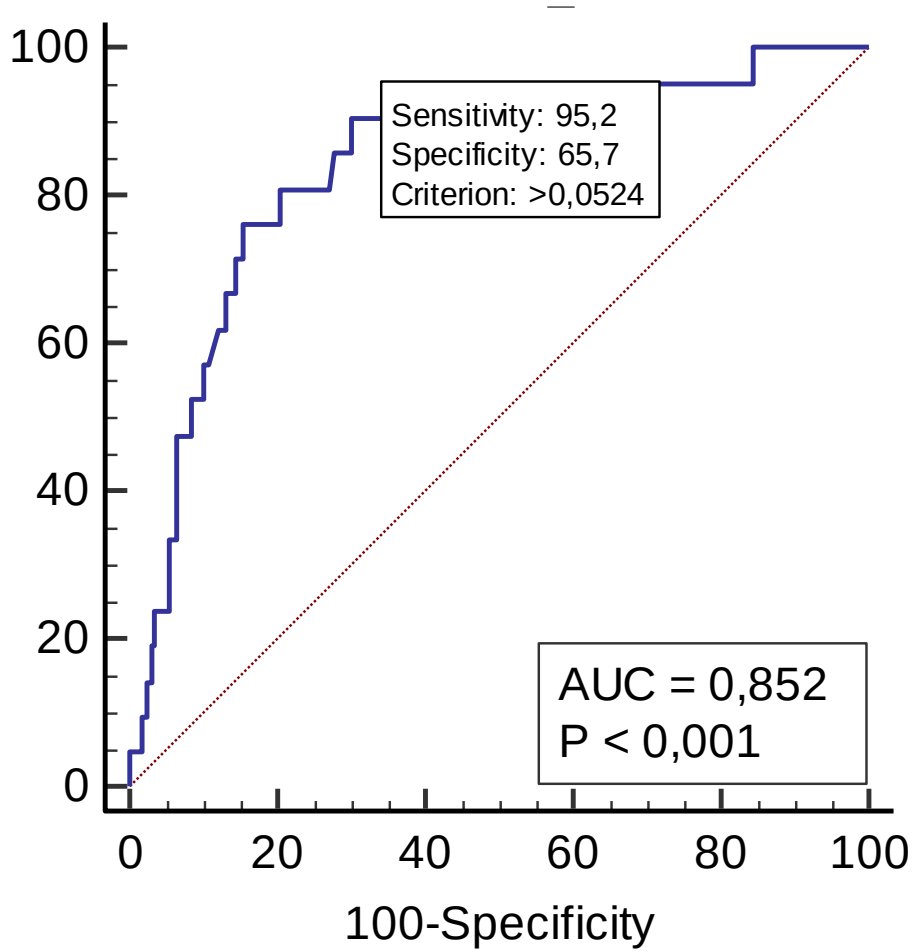
Tablo 10. Üç yıllık takipten sonra ALT yükselmesi ile ilişki gösteren parametreler (Lojistik regresyon analizi)

Değişkenler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	95% CI	p	OR	%95 CI	p
ALT>26 U/l olma	5,9	2,4 -14,8	0,0001	-	-	-
Alb>4.3 g/dl olma	0,3	0,1-0,8	0,0112	-	-	-
ALT>26 ve alb>4.3	7,6	3,2-18,1	<0,0001	12,1	4,2-34,6	<0,0001
Log ALP (maks)	11,6	1,3-103,4	0,0282	-	-	-
Log ALT (maks)	4901	34-700903	0,0008	-	-	-
Log AST (maks)	38,8	1,4-1066,1	0,0304	-	-	-
Log HBV DNA (maks)	1,9	1,2-3,14	0,007	1,78	1,01 to 3,15	0,0452
Kolesterol (maks)	0,98	0,97-0,99	0,0098	-	-	-
Total protein (min)	2,9	1,2-6,6	0,0141	-	-	-
Total protein (maks)	2,3	1,026-5,262	0,043	-	-	-
Albumin (min)	6,1	1,4-26,6	0,0158	-	-	-

Variable	b	Std. Error	Wald	P
ALT>26 Alb>4.3	2,49032	0,53843	21,3917	<0,0001
Log_max_HBV DNA	0,57922	0,28927	4,0094	0,0452
Sabit	-5,14129	1,13929	20,3645	<0,0001

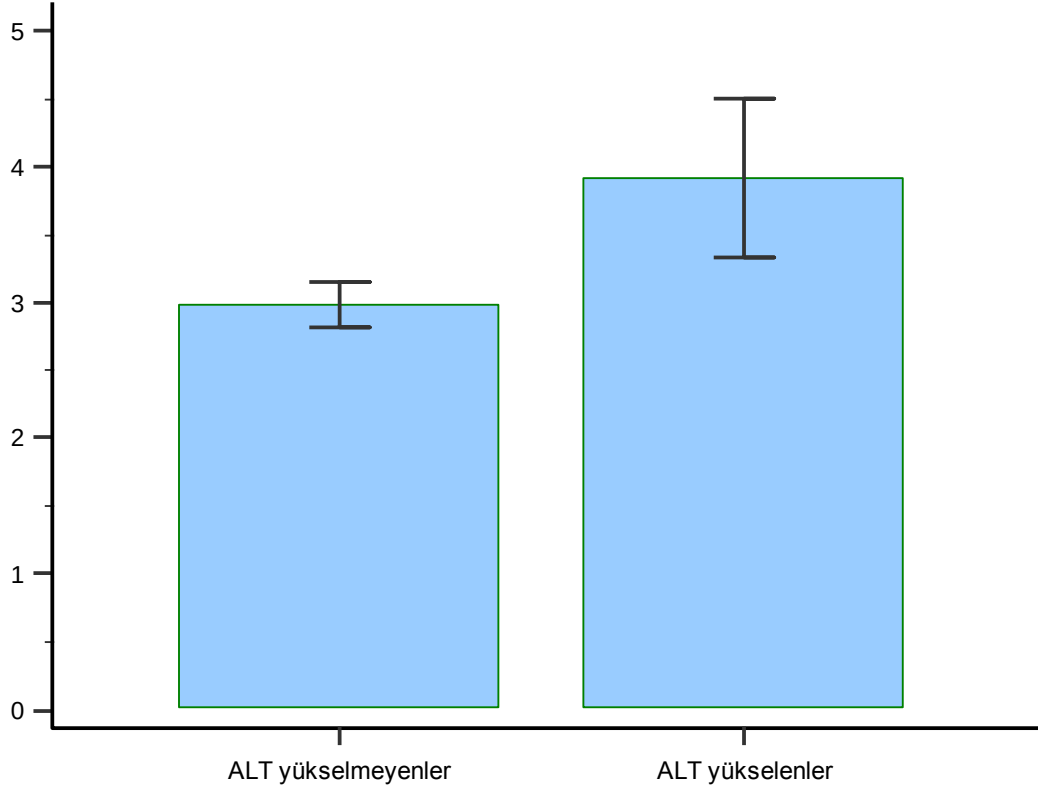
Çok değişkenli analize göre geliştirilen prognostik indeks = -5.1413 + 0.5792* (Log HBV DNA) + 2.49 (eğer ALT>26 ve Alb>4.3 ise).

Bu indeksin ALT yükselmesini predikte etme değeri ROC analizi ile araştırıldı (Şekil 11). AUC=0.85 saptanarak iyi bir ilişki görüldü. >0.05 cut-off değeriyle % 95 sensitivite, % 65 spesifite oranına sahiptir.



Şekil 11. Çok değişkenli analize göre geliştirilen prognostik indeksin ALT yükselmesini predikte etme değeri

Üç yıllık takipten sonra ALT değeri yükselmeyenlerde HBV DNA düzeyi: 2.9 ± 1.1 log IU/mL iken; ALT değeri yükselenlerde ise 3.9 ± 1.4 log IU/mL saptanmıştır ($p=0.0002$) (Şekil 12).



Şekil 12. ALT yükselen ve yükselmeyenlerde 3 yıllık takipten sonraki HBV DNA düzeyleri (Log IU/ml Ortalama ve %95CI)

Üç yıllık takipten sonra 6 (% 2.7) hastada ALT düzeyi normalin iki katını geçmiştir. ALT iki katından fazla yükselenlerin yaşı 39.8 ± 17.0 , yükselmeyenlerin ise 45.2 ± 11.6 'dır ($p=0.224$).

ALT <2 katı olan 217 hastanın 115 (%53)'i kadın, 102 (% 46)'si erkek iken; ALT>2 katı olan 6 hastanın 2 (% 33)'si kadın, 4 (% 66) 'ü erkektir ($p=0.427$).

ALT iki katını geçenlerde çok değişkenli analize göre 'ALT>26 U/L ve albümin>4.3 g/dL olması', albümin düzeyi ve lökosit sayısı anlamlı saptanırken; cinsiyet ve yaş ALT iki katı yükselenlerde de anlamlı saptanmamıştır (Tablo 11).

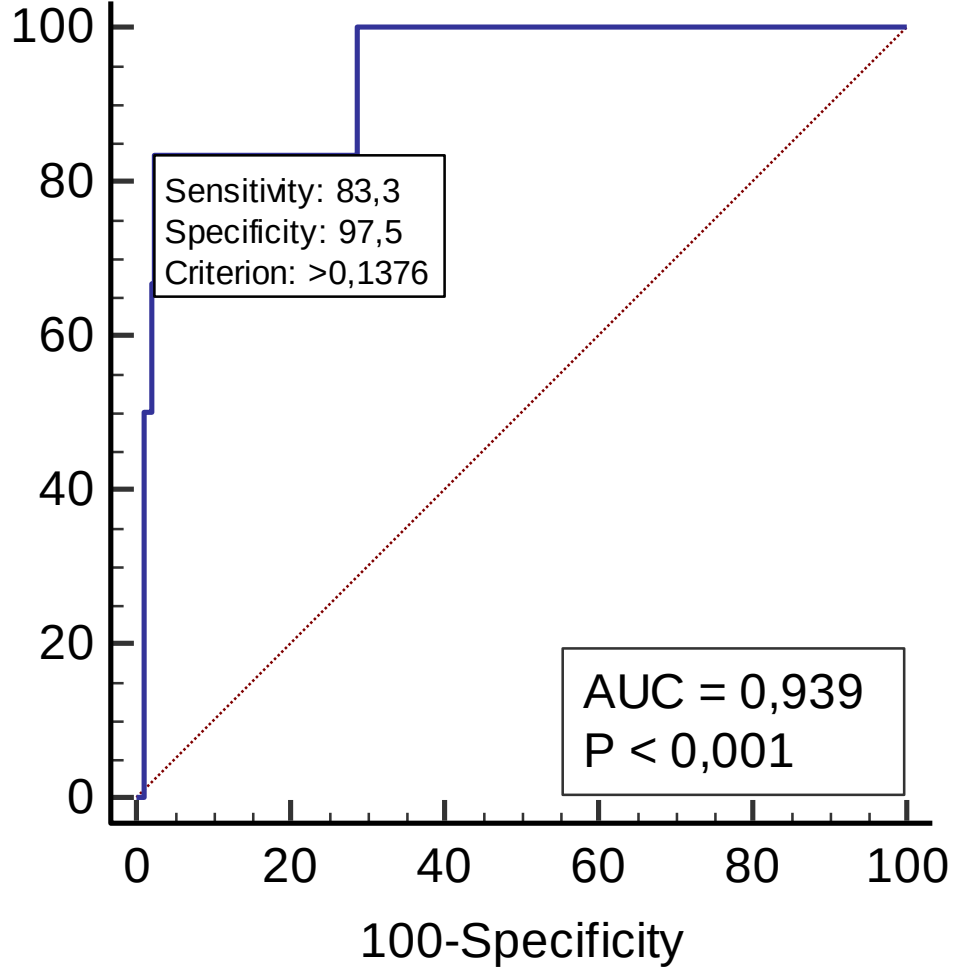
Tablo 11. ALT iki katını geçme ile ilişkili parametreler

Değişken	Tek değişkenli analiz			çok değişkenli analiz		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
ALT >26 U/l	9,2763	1,0643-80,8485	0,0438	-	-	-
ALT >26 U/l ve Alb>4.3 g/dl	22,125	2,515-194,619	0,0052	15,013	1,353-166,613	0,0274
Log ALT	2,01E+05	1,6030-25,1E+009	0,0415	-	-	-
Albumin	79,72	2,97-2137,04	0,0091	456,94	1,35-154759,27	0,0393
Lökosit	1,0007	1,0001-1,0013	0,0237	1,0011	1,0002-1,0020	0,0159
Sodyum	1,3905	1,0503-1,8409	0,0213	-	-	-

	b	SE	Wald	p
ALT >26 U/l ve Alb>4.3 g/dl	2,70892	1,22794	4,8668	0,0274
Albumin g/dl	6,12455	2,97198	4,2468	0,0393
Lökosit /mm ³	0,00111	0,00046032	5,8153	0,0159
Sabit	-40,04754	15,37126	6,7879	0,0092

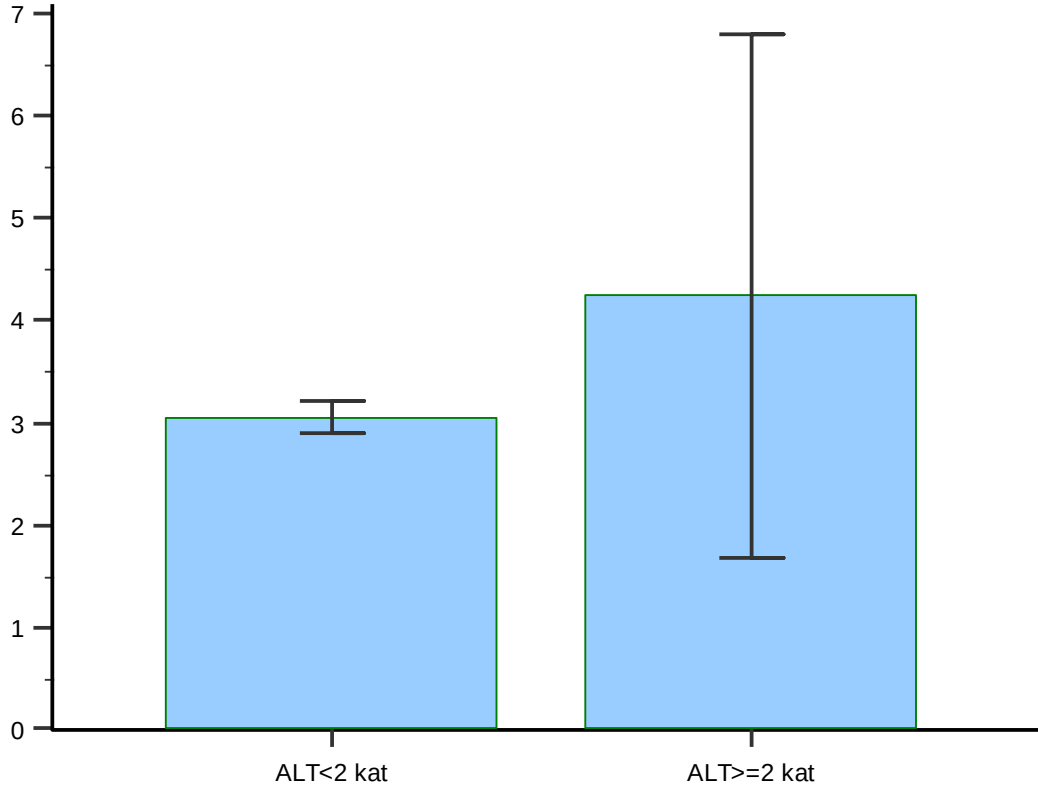
Çok değişkenli analize göre geliştirilen prognostik indeks = -40.05 + 2.71 (eğer ALT>26 ve Alb>4.3 ise) + 6.12*Albumin + 0.00111*Lökosit (x/mm³) şeklindedir.

Bu indeksin ALT yükselmesini predikte etme değeri ROC analizi ile araştırıldı (Şekil 13). AUC=0.93 saptanarak iyi bir ilişki görüldü. >0.13 cut-off değeriyle % 83 sensivite, % 97 spesifite oranına sahiptir.



Şekil 13. Çok değişkenli analize göre geliştirilen prognostik indeksin ALT iki kat yükselmesini predikte etme değeri

ALT iki katın altında olanlarda HBV DNA düzeyi: 3 ± 1.1 log IU/mL arasında saptanırken; ALT iki katından fazla yükselenlerde 4.2 ± 2.4 log IU/mL saptanmıştır.



Şekil 14. ALT iki kattan az yükselenler ve ALT iki kat veya daha fazla yükselenlerde 3 senelik takipten sonraki HBV DNA düzeyleri

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü' nün 2017 yılında yayınladığı küresel hepatit raporuna göre 2015 yılında 257 milyon insanın HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Yine bu raporda 2015 yılında viral hepatitler nedeniyle 1,34 milyon insanın öldüğü ve bu sayının tüberküloz, sıtma ve HIV enfeksiyonuna bağlı ölümlerdeki azalmanın aksine arttığı belirtilmektedir. 2015 yılındaki viral hepatite bağlı olan ölümlerin 720.000'inin siroza, 470.000'inin HCC'ye bağlı olduğu bildirilmekte iken (56); 2010' da siroza bağlı ölüm sayısı 312.400, 1990'da 241.700 idi. HCC'ye bağlı ölümlerin sayısı 2010'da 341.400 iken 1990'da 210.200 idi (62).

Bu nedenle HBV enfeksiyonu önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğunun inaktif HBV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (48).

Tüm dünyada inaktif taşıyıcı olan yaklaşık 300 milyon insan vardır. HBeAg yokluğu, anti-HBe varlığı, çok düşük ya da tespit edilemeyen seviyelerde HBV DNA, tekrarlayan ölçümlerde normal ALT seviyeleri ve minimal nekroinflamasyon veya normal histoloji varlığı ile karakterizedir. Bu hastalarda normal şartlarda karaciğer biyopsisi yapılması gerekmez ve tedavi önerilmez (10).

İnaktif taşıyıcıların prognozu genellikle benignidir. Bu hastaların uzun vadeli (18 yıla kadar) takibinde sürekli bir biyokimyasal remisyon söz konusudur. Bu da siroz veya HCC gelişme riskinin çok düşük olmasıyla ilişkilendirilir. Ancak sirozu olmayan hastalarda bile HCC gelişme riski mevcuttur. Yaşı 50'den büyük olan ve ailede HCC öyküsü olan hastalarda 6-12 ayda bir AFP ve USG bakısı yapılmalıdır (10,48).

Bazı taşıyıcılar sonunda HBsAg negatif hale gelir ve anti HBs geliştirir. HBsAg kaybı ile prognoz iyileşebilir, ancak HBsAg klirensi siroz oluşumundan sonra meydana geldiyse karaciğer dekompanseasyonu veya HCC oluşumu tamamen engellenmez (48).

EASL tarafından yapılan yeni adlandırmaya göre HBeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hastalar genel olarak iyi prognoza sahip olsalar da, bu hastaların eski terminolojiden anlaşıldığı üzere gerçekten de tam anlamıyla inaktif bir hastalığa sahip olmadıkları, reaktivasyon ve HCC gelişme riskine sahip oldukları göz ardı edilmemelidir (88).

Çalışmamızda, 3 sene boyunca ALT değerleri normal seyreden ve diğer inaktif hepatit B taşıyıcılığı kriterlerini karşılayan hastaların, 3 senelik takiplerinden sonra ALT değerleri incelendi. Bu çalışmayla, ALT değeri yükselen ve yükselmeyenler karşılaştırılarak, ALT yükselmesine neden olan parametrelerin araştırılması hedeflendi. Ege Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği hepatoloji birimine 2005 yılından itibaren başvuran ve takiplerini burada devam ettiren Hepatit B taşıyıcılığı kriterlerini karşıyan hastalar seçildi. Dahil edilme

kriterlerini karşılayan toplam 223 hasta dahil edildi. Hastaların 106'sı erkek (%47.5), 117'si kadın (%52.5) idi. Yaş ortalaması 45.1 ± 11.8 (19-77), median 46 idi. Ortalama takip süreleri 7.98 ± 2.91 yıl idi (median: 7.5 yıl)

Üç yıldan sonraki takipte en yüksek ALT düzeyi: 9-194 U/L aralığındadır. ALT değeri normalin üst sınırını geçen (>35 U/L) hasta sayısı 26 (%11.7), ALT yükselmeyen hasta sayısı 197 (88.3) olarak saptandı. 6 hastada (% 2.7) ise ALT normalin iki katından fazla yükseldi. Literatüre baktığımızda inaktif taşıyıcıların takiplerinde ALT yükselme oranı ile ilgili benzer bulgular mevcuttur. Buna örnek iki çalışma aşağıda özetlenmiştir.

Chu ve Liaw (89) tarafından 2009'da yapılan bir çalışmada, normal ALT seviyeleri olan toplam 1965 HBeAg negatif taşıyıcıdan 1097'si sürekli normal ALT seviyeleri ile giderken, 554 hastada dalgalanma gösteren ALT seviyeleri saptanmıştır. 520 (% 26.4) taşıyıcıda en yüksek ALT düzeyi normalin iki katından az yükselirken, 34 (%1.7)'ünde ALT düzeyi normalin iki katının üzerine çıkmıştır ve 314'ünde (%16) hepatit B reaktivasyonu gözlenmiştir.

Tong ve Trieu (6) tarafından 2013'te yapılan bir çalışmada, toplam 146 inaktif taşıyıcının ortalama 8 yıllık bir takip sonrasında 103 hastada ALT düzeyi < 40 U/L iken; 39 hastada (%26.7) 40-80 U/mL arasında ALT yükselmeleri görülmüştür. Hastaların 4'ünde (%2.7) ise ALT düzeyi >80 U/L saptanmıştır.

İnaktif taşıyıcıların takiplerinde HBV reaktivasyonu olabileceği unutulmamalıdır. Hastaların yaklaşık % 20-30' u takip sırasında spontan olarak reaktivasyona uğrayabilir. Reaktivasyonun tekrarlaması ya da süreklilik göstermesi ilerleyici karaciğer hasarına hatta dekompanseasyona neden olabilir. Reaktivasyon genellikle asemptomatiktir ancak bazen akut viral hepatiti taklit edebilir (10).

İnaktif hepatit B taşıyıcılarında alevleme olması halinde bu durumun erken tespit edilerek ileri tetkik ve tedavisinin yapılabilmesi amacıyla, bu hastaların düzenli olarak izlenmeleri önem arz etmektedir. Ancak şu da bilinen bir gerçektir ki inaktif HBV taşıyıcısı olan hastaların belirgin bir semptomlarının olmaması ve kendilerini hasta olarak hissetmemeleri kontrollerine zaman zaman uyum göstermemelerine neden olmaktadır. Ayrıca bu hastaların kontrolleri sırasında genellikle sadece tetkik yapılması, herhangi bir tedavi uygulanmaması nedeniyle hastalar bir süre sonra kontrollerine gelmekten vazgeçebilmektedirler. Hastalara bu konuda yeterli bilgilendirme yapılmalı ve takip sürecine olan uyumları artırılmalıdır. Özellikle daha sonradan reaktivasyon gösterecek olanların önceden tahmin edilmesi hasta takibi bakımından önemlidir.

Çalışmamızda ALT yükselenler ile yükselmeyenler arasında farklılık gösteren parametrelerden AST, ALP, total protein, albumin, üre, kreatinin, protrombin zamanı,

kolesterol ve HBV DNA düzeyi anlamlı saptanırken; yaş ($p=0.141$) ve cinsiyet ($p=0.061$) anlamlı saptanmamıştır. Üç yıllık takipten sonra ALT yükselmesi ile ilişki gösteren parametrelerin çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ‘ALT>26 U/L ve albümin>4.3 g/dL olması’ ($p<0.0001$), en yüksek HBV DNA düzeyi ($p=0.0452$), albümin düzeyi ($p=0.0393$) ve lökosit sayısı ($p=0.0159$) anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre takipleri sırasında ALT’si normal olsa bile normalin üst sınırına yakın olanlar, HBV DNA düzeyi üst sınıra yakın olanlar, lökosit ve albumin değerleri daha yüksek olanlarda ALT alevlenme riskinin yüksekliğinden söz edilebilir. Bu alevlenme yüksek oranda ön görülebilir. Tarafımızca geliştirilen skordama ile daha yakından takip edilmesi gereken hastalar seçilebilir.

Farzi H ve arkadaşlarının (90) 2014’te yaptığı, normal serum ALT seviyeleri ve HBV DNA <2.000 IU/mL olan 399 inaktif hepatit B taşıyıcısının dahil edildiği bir çalışmada, 103 (% 25.8) hasta ALT normalin üst sınırını geçmiştir. ALT yükselmesiyle ilişkili parametreler arasında erkek cinsiyet ($p <0,001$), çalışmaya girişte daha küçük yaş ($p = 0.015$) ve çalışma başlangıcında daha yüksek serum ALT seviyeleri ($p <0.001$) anlamlı saptanmıştır. Bu çalışmadaki normalin üst sınırına yakın ALT seviyelerinin anlamlı saptanması çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda serum ALT düzeylerinin prognoz için önemli bir belirleyici olduğu bilinmektedir (6). Tai ve arkadaşlarının (91) 2009’da yaptığı bir çalışmada, başlangıç ALT düzeyinin normalin üst sınırının 2 katından daha az olan toplam 4376 asemptomatik HBeAg negatif HBsAg taşıyıcısı, 3-12 ayda bir ALT ölçümü ve ultrasonografi ile izlenerek 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Başlangıç ALT düzeyi 3673 kişide normal olup, takip boyunca 1720 (% 46,8) hastada yükselmiştir. Karaciğer sirozu, HCC ve mortalite insidansı, takip sırasında özellikle de ALT en az 2 yükselenlerde artış göstermiştir. Sürekli normal ALT düzeyi ise uzun dönemde çok iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

ALT normal sınırlarda bile olsa normalin üst sınırına yakın olanlarda karaciğer komplikasyonları daha fazla görülmektedir. Bizim çalışmamızda da ilk 3 sene boyunca ALT’si normal sınırlarda olanların dahi ALT’si normalin üst sınırına daha yakın olanlarda daha sonra ALT yüksekliği görülmüştür. Bu da karaciğer ilişkili komplikasyon gelişme riskinin bu kişilerde fazla olabileceğinin bir göstergesi olabilir.

Park ve Choi’nin (92) 2019’da yaptığı çalışmada, ALT için normalin üst sınırı olarak geleneksel seviye (<40 U/L) ve daha düşük ALT seviyeleri (erkekler için <30 U/L, kadınlar için <19 U/L) karşılaştırılmıştır. Düşük ALT üst sınır değerlerinin karaciğere bağlı mortalite, HCC ve dekompanse karaciğer olaylarını tahmin etmede daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Hyeon C Kim ve arkadaşlarının (93) 2004'te yaptığı bir çalışmada da aminotransferaz düzeyi normal aralıkta (35-40 U/L) bile olsa üst sınıra yakın olmasının karaciğer hastalığından kaynaklı ölüm oranını artırdığı gösterilmiştir.

ALT üst sınırına yakın olması bile prognozu etkilemekte iken ALT'nin erken normalizasyonunun da prognoza etkisi büyüktür. Choi ve arkadaşlarının (94) 2020'de yaptığı bir çalışmada; ETV veya TDF ile tedavi edilen KHB hastalarında erken ALT normalizasyonu, başlangıçta ve tedavi sırasındaki yağlı karaciğer veya sirozdan bağımsız olarak düşük HCC riski ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre yüksek albumin düzeyinin ALT yükselmesi ile ilişkisinin olması her iki parametrenin de kas kütlesiyle ilgili olmasından kaynaklı olabilir. Nitekim çalışmamızda gösterilmemiş bir bulgu olan, ilk 3 seneki takiplerde serum albumin düzeyi ile ALT düzeyinin korele olması bunu destekler niteliktedir ($r=0.187$ $p=0.0050$ -Spearman's correlation test). E. A. Mutlu ve arkadaşların (95) 2006'da yaptığı bir çalışmada ele alınan iki vakanın yüksek proteinli diyet ve fiziksel egzersize bağlı transaminaz ve albumin düzeylerinin beraber yükseldiği görülmüştür.

Elde ettiğimiz sonuçlardan bir diğeri olan lökosit sayısı ile ALT yükselmesi arasındaki ilişkide ise inflamasyonda salınan sayısız sitokinlerin rolü olabilir. Yine çalışmamızda gösterilmemiş bir bulgu olan ilk 3 seneki takiplerde lökosit sayısı ve ALT düzeyi arasında bu defa daha zayıf olmakla birlikte korelasyon vardır ($r=0.1325$, $p=0.0486$). Yu J ve arkadaşlarının (96) normal ve yüksek kilolu Çinli'lerde 2017'de yaptığı bir çalışmada serum ALT düzeyi ile CBC (Tam kan sayımı) arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Saptadığımız bir diğer sonuç olan HBV DNA düzeyi yüksek olanlarda ALT yükselmesi zaten beklenen bir durumdur. Literatürde bununla ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle, HBeAg negatif HBV enfeksiyonunda HBV DNA düzeyi ve ALT düzeyi daha çok paralellik göstermektedir.

Kumar ve arkadaşları (97) tarafından ise 2009'da yapılan, HBeAg negatif, anti HBe pozitif, başvuru esnasında ALT'si normal (<40 U/L) olan 217 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 43 hastada (%19.8) spontan ALT yükselmesi (ALT düzeyi en az normalin iki katını geçmesi) gözlenmiştir. Başvuru anında >30 yaş, erkek cinsiyet, başlangıç ALT >35 U/L olması, başlangıç HBV DNA >10.000 kopya/mL olması, prekor mutant olması ve fibroz skoru >2 saptanması spontan ALT yükselmesiyle ilişkili bulunmuştur. Burada da başlangıç ALT ve HBV DNA düzey yüksekliğinin anlamlı bulunması çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Michelle Martinot-Peignoux ve arkadaşlarının (98) 2013'te asemptomatik HbeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu olan 129 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ilk yıl takibinin sonunda 82 hasta (% 64) inaktif taşıyıcı, 23 hasta (% 18) aktif taşıyıcı ve 24 hasta (%)

19) reaktivasyon hastası (ALT $1.3\text{--}28.0 \times \text{NÜS}$, ardından normalizasyon epizodları ve/veya yüksek seviyelerde HBV-DNA ($3.60\text{--}9.39 \log \text{IU/mL}$)) olarak sınıflandırılmıştır. Ortalama serum ALT düzeyinin reaktivasyon hastalarında diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanması serum HBV DNA düzeyi ile ALT arasındaki korelasyonu göstermektedir.

Bununla birlikte, inaktif taşıyıcıların takiplerinde sonradan meydana gelen ALT yükselmesi her zaman HBV ile ilişki olmayıp örneğin karaciğer yağlanması özellikle de hafif yükselmelerin sebebi olabilir. Fakat çalışmamızda takipte HBV DNA düzeyinde görülen artış, ALT yükselmesinde HBV replikasyonunda meydana gelen artışın rolü olacağını düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda ALT yükselenler ile yükselmeyenler arasında farklılık gösteren parametrelerden AST, ALP, total protein, albumin, üre, kreatinin, protrombin zamanı, kolesterol ve HBV DNA düzeyi anlamlı saptanırken; yaş ve cinsiyet anlamlı saptanmamıştır.
- Üç yıllık takipten sonra ALT yükselmesi ile ilişki gösteren parametrelerin çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ‘ALT >26 U/L ve albümin >4.3 g/dL olması’ ve en yüksek HBV DNA düzeyi anlamlı saptanmıştır.
- ALT iki katını geçenlerde ise ‘ALT >26 U/L ve albümin >4.3 g/dL olması’ ,albümin düzeyi, lökosit sayısı anlamlı saptanmıştır.
- ALT normalin üst sınırını geçen ve ALT iki katından fazla yükselen hastalarda çok değişkenli analize göre prognostik indeksler elde edilmiştir.
- ALT iki katından fazla yükselenlerde elde edilen prognostik indeks = $-40.05 + 2.71$ (eğer ALT>26 ve Alb>4.3 ise) + $6.12 \times \text{Albumin} + 0.00111 \times \text{Lökosit (x/mm}^3\text{)}$ şeklindedir. Bu indeksin ALT yükselmesini predikte etme değeri ROC analizi ile araştırılmış ve AUC=0.93 saptanarak iyi bir ilişki görülmüştür. >0.13 cut-off değeriyle % 83 sensitivite, % 97 spesifite oranı saptanmıştır.
- Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre ALT, HBV DNA, lökosit ve albumin değerleri daha yüksek olan inaktif taşıyıcılarda ALT alevlenme riskinin yüksekliğinden söz edilebilir ve bu alevlenme yüksek oranda ön görülebilir.
- Böylece daha yakından takip edilmesi gereken hastalar seçilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Akhan S, Aymioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Derg.* 2014;27(1):2–18.
2. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2021 Mar 9];49(S5):S45–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22898>
3. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease [Internet]. Vol. 20, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2016 [cited 2021 Mar 5]. p. 607–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326116300514>
4. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlil S. Chronic Hepatitis B infection a review [Internet]. Vol. 319, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018 [cited 2021 Mar 19]. p. 1802–13. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2679946>
5. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. In: *Seminars in Liver Disease* [Internet]. Copyright © 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.; 2004 [cited 2021 Mar 19]. p. 17–21. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-828674>
6. Tong MJ, Trieu J. Hepatitis B inactive carriers: Clinical course and outcomes. *J Dig Dis* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Mar 19];14(6):311–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1751-2980.12051>
7. Mallet V, Hamed K, Schwarzing M. Prognosis of patients with chronic hepatitis B in France (2008–2013): A nationwide, observational and hospital-based study. *J Hepatol.* 2017 Mar 1;66(3):514–20.
8. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B [Internet]. Vol. 23, *Seminars in Liver Disease*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2003 [cited 2021 Mar 19]. p. 47–58. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-37590>
9. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis G V. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: Natural history and treatment [Internet]. Vol. 26, *Seminars in Liver Disease*. Copyright © 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel: +1(212) 584-4662.; 2006 [cited 2021 Mar 19]. p. 130–41. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-939751>

10. Chwla Y. Hepatitis B virus: Inactive carriers. *Virology J* [Internet]. 2005 Sep 28 [cited 2021 Mar 19];2(1):82. Available from: <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-82>
11. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005 [Internet]. Vol. 43, *Hepatology*. Hepatology; 2006 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16447285/>
12. Pita I, Horta-Vale AM, Cardoso H, Macedo G. Hepatitis B inactive carriers: An overlooked population? Vol. 21, *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia; 2014. p. 241–9.
13. Krugman S. Infectious Hepatitis. *JAMA* [Internet]. 1967 May 1 [cited 2021 Mar 2];200(5):365. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1967.03120180053006>
14. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1968 [cited 2021 Mar 2];60(3):814–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC225124/>
15. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med*. 1967;66(5):924–31.
16. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. *Bull New York Acad Med J Urban Heal* [Internet]. 1968 Dec [cited 2021 Mar 2];44(12):1566–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1750308/>
17. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread [Internet]. Vol. 11, *Hepatology International*. Springer; 2017 [cited 2021 Mar 5]. p. 500–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-017-9829-7>
18. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Mar 11 [cited 2021 Mar 2];350(11):1118–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra031087>
19. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(5).
20. Güçlü E, Faruk Geyik M, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği E, Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları D, Adresi Y, Ertuğrul Güçlü Ardahan Devlet Hastanesi U, et al. DERLEME Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma [Internet]. Vol. 4, *Konuralp Tıp Dergisi*. 2012 [cited 2021 Mar 20]. Available from: www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

21. Tsai KN, Kuo CF, Ou JHJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence [Internet]. Vol. 26, Trends in Microbiology. Elsevier Ltd; 2018 [cited 2021 Mar 5]. p. 33–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X17301762>
22. Janahi EM. Prevalence and Risk Factors of Hepatitis B Virus Infection in Bahrain, 2000 through 2010. Ray R, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Feb 3 [cited 2021 Mar 17];9(2):e87599. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0087599>
23. Hu J. Hepatitis B Virus Virology and Replication. In Springer International Publishing Switzerland; 2016 [cited 2021 Mar 17]. p. 1–34. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-22330-8_1
24. Dandri M. Epigenetic modulation in chronic hepatitis B virus infection. Semin Immunopathol [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2021 Mar 7];42(2):173–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00281-020-00780-6>
25. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability [Internet]. Vol. 64, Journal of Hepatology. Elsevier B.V.; 2016 [cited 2021 Mar 6]. p. S4–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816000635>
26. Lin CL, Kao JH. New perspectives of biomarkers for the management of chronic hepatitis B [Internet]. Vol. 22, Clinical and Molecular Hepatology. Korean Association for the Study of the Liver; 2016 [cited 2021 Mar 6]. p. 423–31. Available from: <http://e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2016.0069>
27. Lin C-L, Kao J-H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Mar 2];26(SUPPL. 1):123–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x>
28. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 May 14 [cited 2021 Mar 6];20(18):5427–34. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i18/5427.htm>
29. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection [Internet]. Vol. 392, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2021 Mar 6]. p. 2313–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618318658>
30. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection – An update [Internet]. Vol. 3, Microbial Cell. Shared Science Publishers OG; 2016 [cited 2021 Mar 17]. p. 420–37. Available from: <https://pmc/articles/PMC5354569/>

31. Inoue T, Tanaka Y. The role of hepatitis B core-related antigen [Internet]. Vol. 10, Genes. MDPI AG; 2019 [cited 2021 Mar 6]. p. 357. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/10/5/357>
32. Nassal M. HBV cccDNA: Viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. Gut [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Mar 6];64(12):1972–84. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2015-309809>
33. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. Virology [Internet]. 2015;479–480:672–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.031>
34. Rajput MK. Mutations and methods of analysis of mutations in Hepatitis B virus [Internet]. Vol. 6, AIMS Microbiology. AIMS Press; 2020 [cited 2021 Mar 9]. p. 401–21. Available from: </pmc/articles/PMC7755589/>
35. Caligiuri P, Cerruti R, Icardi G, Bruzzone B. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection [Internet]. Vol. 22, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2016 [cited 2021 Mar 9]. p. 145–54. Available from: </pmc/articles/PMC4698481/>
36. Lazarevic I. Clinical implications of hepatitis B virus mutations: Recent advances. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 10];20(24):7653–64. Available from: </pmc/articles/PMC4069294/>
37. Choi YM, Lee SY, Kim BJ. Naturally occurring hepatitis B virus mutations leading to endoplasmic reticulum stress and their contribution to the progression of hepatocellular Carcinoma [Internet]. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019 [cited 2021 Mar 9]. Available from: </pmc/articles/PMC6387469/>
38. GUVENIR M, ARIKAN A. Hepatitis b virus: From diagnosis to treatment [Internet]. Vol. 69, Polish Journal of Microbiology. Polish Society of Microbiologists; 2020 [cited 2021 Mar 10]. p. 391–9. Available from: </pmc/articles/PMC7812357/>
39. HBsAg-negative Hepatitis B Virus Infection and Hepatocellular Carcinoma - Liping Chen - Discovery Medicine [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.discoverymedicine.com/Liping-Chen/2014/10/hbsag-negative-hepatitis-b-virus-infection-and-hepatocellular-carcinoma/>
40. Kotha S, Neong SF, Patel K. Serum biomarkers for diagnosis and monitoring viral hepatitis and hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 18, Expert Review of Molecular Diagnostics. Taylor and Francis Ltd; 2018 [cited 2021 Mar 7]. p. 713–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737159.2018.1496020>

41. Ginzberg D, Wong RJ, Gish RG. Hepatitis B virus diagnostics: anything new? In: *Clinical Dilemmas in Viral Liver Disease* [Internet]. Wiley; 2020 [cited 2021 Mar 7]. p. 220–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119533481.ch38>
42. Li FC, Li YK, Fan YC. Biomarkers for hepatitis B virus replication: an overview and a look to the future [Internet]. Vol. 14, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd.; 2020 [cited 2021 Mar 18]. p. 1131–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474124.2020.1815530>
43. Buti M, Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Tabernero D, Esteban R. Role of Biomarkers in Guiding Cure of Viral Hepatitis B. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2021 Mar 18];40(1):49–60. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-3401031>
44. Sagnelli E, Sagnelli C, Pisaturo M, Macera M, Coppola N. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 7];20(24):7635–43. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i24/7635.htm>
45. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis B virus infection in children and adolescents - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Mar 7]. Available from: https://www.uptodate-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents?search=acute hepatitis b&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
46. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Mar 7];49(SUPPL. 5):S13–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22881>
47. Kennedy PTF, Litwin S, Dolman GE, Bertoletti A, Mason WS. Immune tolerant chronic hepatitis B: The unrecognized risks [Internet]. Vol. 9, *Viruses*. MDPI AG; 2017 [cited 2021 Mar 8]. p. 96. Available from: <http://www.mdpi.com/1999-4915/9/5/96>
48. Shi Y-H, Shi C-H. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jul 7 [cited 2021 Mar 8];15(25):3099. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v15/i25/3099.htm>
49. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 8];20(24):7644–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069293/>

50. Puri P. Acute exacerbation of chronic hepatitis B: The dilemma of differentiation from acute viral hepatitis B [Internet]. Vol. 3, Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2013 [cited 2021 Mar 7]. p. 301–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0973688313006099>
51. McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection. Med Clin North Am [Internet]. 2014;98(1):39–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.08.004>
52. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Mar 10];67(2):370–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875/>
53. Chan HLY, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 - A core group report [Internet]. Vol. 55, Journal of Hepatology. Elsevier; 2011 [cited 2021 Mar 9]. p. 1121–31. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827811004971/fulltext>
54. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. Hepatology [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Mar 6];66(4):1296–313. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29323>
55. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. Semin Immunopathol. 2013;35:39–52.
56. WHO | Guidelines on hepatitis B and C testing. WHO [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 10]; Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
57. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Mar 12];67(4):1560–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478458/>
58. Mani H, Kleiner DE. Liver Biopsy Findings in Chronic Hepatitis B. 2009; Available from: www.interscience.wiley.com
59. Brunt EM. Hepatology at the Millennium Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. 2000.
60. Lefkowitch JH. Liver Biopsy Assessment in Chronic Hepatitis [Internet]. Vol. 38, Archives of Medical Research. 2007 [cited 2021 Mar 11]. p. 634–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440906003079>

61. Lee HW, Ahn SH. Prediction models of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients [Internet]. Vol. 22, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2016 [cited 2021 Mar 12]. p. 8314–21. Available from: [/pmc/articles/PMC5055862/](#)
62. Mak L-Y, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, et al. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ B [Internet]. 2018 May 23 [cited 2021 Mar 12];(38):262–79. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_200939
63. Van Bömmel F, Berg T. Treatment of HBV related cirrhosis [Internet]. Vol. 33, Liver International. Liver Int; 2013 [cited 2021 Apr 12]. p. 176–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286862/>
64. Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis [Internet]. Vol. 23, Seminars in Liver Disease. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2003 [cited 2021 Apr 12]. p. 89–100. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-37591>
65. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis [Internet]. Vol. 93, Medical Clinics of North America. Elsevier; 2009 [cited 2021 Mar 19]. p. 787–99. Available from: <http://www.medical.theclinics.com/article/S0025712509000339/fulltext>
66. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis [Internet]. Vol. 371, The Lancet. NIH Public Access; 2008 [cited 2021 Mar 12]. p. 838–51. Available from: [/pmc/articles/PMC2271178/](#)
67. Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? Liver Int [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Mar 18];35(s1):78–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.12710>
68. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management [Internet]. Vol. 100, American Family Physician. 2019 Dec [cited 2021 Mar 19]. Available from: www.aafp.org/afp
69. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Mar 12];156(2):477-491.e1. Available from: [/pmc/articles/PMC6340716/](#)
70. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006 Oct 1;45(4):529–38.

71. Chedid MF, Kruehl CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Kruehl CDP, et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND OPERATIVE MANAGEMENT [Internet]. Vol. 30, Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva; 2017 [cited 2021 Mar 12]. p. 272–8. Available from: [/pmc/articles/PMC5793147/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793147/)
72. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 May 1;134(6):1752–63.
73. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2010 [cited 2021 Mar 20]. p. 448–58. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2010.100>
74. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Mar 20]. Available from: [https://www.cell.com/cancer-cell/pdf/S1535-6108\(04\)00058-3.pdf](https://www.cell.com/cancer-cell/pdf/S1535-6108(04)00058-3.pdf)
75. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [Internet]. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2021 Mar 12]. p. 589–604. Available from: [/pmc/articles/PMC6813818/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381818/)
76. Hadziyannis SJ. Update on hepatitis b virus infection: Focus on treatment [Internet]. Vol. 2, *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. Xia and He Publishing Inc.; 2014 [cited 2021 Mar 13]. p. 285–91. Available from: [/pmc/articles/PMC4521240/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521240/)
77. Coffin CS, Lee SS. Gastroenterology expert column - Chronic hepatitis B - Who should be treated? [Internet]. Vol. 8, *MedGenMed Medscape General Medicine*. Medscape Health Network; 2006 [cited 2021 Mar 13]. p. 75. Available from: [/pmc/articles/PMC1681932/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1681932/)
78. Moreno-Cubero E, Sánchez del Arco RT, Peña-Asensio J, Sanz de Villalobos E, Miquel J, Ramón Larrubia J. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B patients? [Internet]. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2018 [cited 2021 Mar 13]. p. 1825–38. Available from: [/pmc/articles/PMC5937201/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35937201/)
79. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Mar 20];63(1):261–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.28156>
80. Dény P, Zoulim F. Virus de l'hépatite B: du diagnostic au traitement. *Pathol Biol*. 2010 Aug 1;58(4):245–53.

81. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2021 Mar 20];49(S5):S103–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22956>
82. Duraisamy GS, Bhosale D, Lipenská I, Huvarova I, Růžek D, Windisch MP, et al. Advanced Therapeutics, Vaccinations, and Precision Medicine in the Treatment and Management of Chronic Hepatitis B Viral Infections; Where Are We and Where Are We Going? [Internet]. Vol. 12, *Viruses*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Mar 13]. p. 998. Available from: [/pmc/articles/PMC7552065/](https://pmc/articles/PMC7552065/)
83. Woo ASJ, Kwok R, Ahmed T. Alpha-interferon treatment in hepatitis B [Internet]. Vol. 5, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2017 [cited 2021 Mar 13]. p. 6–6. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/14391/html>
84. Scaglione SJ, Lok ASF. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology*. 2012 May 1;142(6):1360-1368.e1.
85. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B [Internet]. Vol. 9, *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Co; 2017 [cited 2021 Mar 13]. p. 227–41. Available from: [/pmc/articles/PMC5316843/](https://pmc/articles/PMC5316843/)
86. Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Review article: nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Mar 13];39(1):35–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12538>
87. LEEMANS WF, TER BORG MJ, DE MAN RA. Review article: success and failure of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Dec 7 [cited 2021 Mar 13];26(SUPPL. 2):171–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2007.03481.x>
88. Koffas A, Kumar M, Gill US, Jindal A, Kennedy PTF, Sarin SK. Chronic hepatitis B: the demise of the ‘inactive carrier’ phase [Internet]. Vol. 1, *Hepatology International*. Springer; 2021 [cited 2021 Mar 24]. p. 3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10137-2>
89. Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Mar 24];104(7):1693–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455130/>
90. Farzi H, Daryani NE, Mehrnoush L, Salimi S, Alavian SM. Prognostic values of fluctuations in serum levels of alanine transaminase in inactive carrier state of HBV infection. *Hepat Mon* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2021 Mar 24];14(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829590/>

91. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* [Internet]. 2009 Jun [cited 2021 Apr 7];49(6):1859–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19378345/>
92. Park, Choi, Jun, Han, Yeo, Nguyen. Low Alanine Aminotransferase Cut-Off for Predicting Liver Outcomes; A Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Sep 11 [cited 2021 Apr 13];8(9):1445. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31514449/>
93. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective cohort study. *Br Med J* [Internet]. 2004 Apr 24 [cited 2021 Apr 13];328(7446):983–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028636/>
94. Choi J, Kim G-A, Han S, Lim Y-S. Earlier Alanine Aminotransferase Normalization During Antiviral Treatment Is Independently Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Apr 13];115(3):406–14. Available from: <https://journals.lww.com/10.14309/ajg.0000000000000490>
95. Mutlu E, Keshavarzian A, Mutlu G. Hyperalbuminemia and elevated transaminases associated with high-protein diet. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2021 Apr 13];41(6):759–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16716979/>
96. Yu J, Pan Q, Yang J, Zhu C, Jin L, Hao G, et al. Correlations of complete blood count with alanine and aspartate transaminase in chinese subjects and prediction based on back-propagation artificial neural network (BP-ANN). *Med Sci Monit*. 2017 Jun 19;23:3001–9.
97. Kumar M, Chauhan R, Gupta N, Hissar S, Sakhuja P, Sarin SK. Spontaneous Increases in Alanine Aminotransferase Levels in Asymptomatic Chronic Hepatitis B Virus-Infected Patients. *Gastroenterology*. 2009 Apr 1;136(4):1272–80.
98. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouénan C, Lada O, Netto-Cardoso ACF, Boyer N, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA. *J Clin Virol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 Apr 7];58(2):401–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004660/>