



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI



KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HBSAG KİNETİĞİNİN DİĞER
VİRAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Seven ULUDOKUMACI
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Reşat ÖZARAS

İSTANBUL - 2016



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 30215

ÖNSÖZ

Kim ne derse desin, asistanlık zorlu bir süreçtir... Emek ister, uykusuz, yorgun hatta aç kalmayı gerektirir zaman zaman.. Bunu göze alarak başlanan bu süreç, kimileri için fazlası ile hayal kırıklığı yaratırken, benim gibi bir kısım “şanslı kişi”ler için ise dostluk, kardeşlik, keyif, muhabbet, bağlılık ve “aile” kavramlarıyla bütünleşir... Sona yaklaşılrken, bir zamanlar varma hayalini kurduğun bitiş çizgisine ulaştığın anda; geri adım atarsın gelir...

Çok isteyerek ama ne ile karşılaşacağımı bilmeden adımımı attım CTF Enfeksiyon’a... Kader, çok sevgili ve çok kıymetli Prof. Dr. Gökhan (abim) Aygün’ü karşıma çıkarmasa idi muhtemelen bir başka bölümde kendimi bulmaya çalışıyor olurum... Kendisi bana mikrobiyolojiyi öğretti, sevdirdi, kafama TUS tercihleri için “enfeksiyonu yaz” düşüncesini soktu ve Cerrahpaşa Enfeksiyon’u birinci tercih yaptırdı... İyi ki varsın Gökhan Abi...

İlk dönemler zordu...”Adaptasyon,” “oryantasyon”, “öğrencilikten hekimliğe geçiş” derken en çok desteğe ve yol gösterilmeye ihtiyaç duyduğum anlarda hep “birisi” ya da “birileri” oldu yanımda... O dönemin asistan abileri; Ersin, Uluhan, Ferhat, Rıdvan. Asistan ablaları: Selda, Hilal, Esra, Sibel ve Kübra... Ve kendi deyimi ile “kıymetli hocam” Abdurrahman... Tabii ki biricik, sevgili Birgül ablam, daha sonraki yıllarda Mücahit Abim ile İlker Abim, her daim soru ve sorunlarımda yanımda, destek oldu, yol gösterdi...

Asistanlık benim için tıbbi yeniden öğrenmekti bir bakıma. Hastaya yaklaşım, bilmem gerekenler, sorulması gerekenler, araştırılacaklar vs... Bu okyanus kadar derin ve zengin bilgi hazinesini, “şanslı ben” öğrenilebilecek en güvenilir kaynaktan, o konuda söz sahibi olmuş, o konunun otorü kişilerden edinebildiğim kadar edinmeye çalıştım... Kendileri, kapılarını her çaldığımda bana ellerinden geldiğince yardımcı olup, yoluma ışık tuttular...

Tezimin konusunu belirleme sürecinden son noktasını koyma anına kadar desteğini hissettiğim, olgulara karşı bilimsel yaklaşımlarını kendime örnek aldığım, beni moralim bozuk bile olsa güldürmeyi başaran, eğlenceli sunumlarını nerede olursam olayım kaçırmak istemeyeceğim değerli hocam Prof. Dr. Reşat Özaras,

Kendisi ile özellikle asistanlık yıllarımda son dönemlerinde daha çok paylaşımlarda bulunma imkânı bulabildiğim, bilgisinden, tecrübesinden, bilime ve eğitime olan titiz yaklaşımından daha çok faydalanabilmek istediğim, bölüm başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Recep Öztürk,

Tecrübesini, olgulara karşı pratik yaklaşım bilgilerini bizimle paylaşan, eğitimimiz için gerekli özveriye bizden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Fehmi Tabak,

Bilimsel ortamlardaki paylaşımcılığı ile eğitimimiz için çaba gösteren, önemli günlerimizde (evlilik, doğum vs..) yanımda olup desteğini hissettiren, her konuda yardımcı olmaya hazır değerli hocam Prof. Dr. Neşe Saltoğlu,

Her koşulda ve saatte asistanlarını toplayıp bilimsel konularda yapılan tartışmalarla bilgilerimizi zenginleştiren, hastaya yaklaşımını benimseten, değerli hocam Prof. Dr. Ali Mert,

Sabırlı, anlayışlı, yardımsever, iyi günde, kötü günde, hastalıkta, sağlıkta, kayıtsız, şartsız, “kim olursan ol gel” diyen, yol gösteren biricik ve çok sevgili doçentlerim Birgül Mete, Mücahit Yemişen ve İlker İ. Balkan,

Yaşadığım zorlukları, zorlu nöbetleri, öfkeleri, panik atakları, stresleri, yorgunlukları bilen, anlayan ve birebir yaşayan, aynı zamanda beraber güldüğümüz, düşündüğümüz, eğlendiğimiz, nice güzel anılar ve anlar paylaştığımız, olmayan kız kardeşimin yerine koyduğum, ne mutlu ki yolum kesişti dediğim, çok sevgili dostlarım Aslı, Bahar, Berna...

Sabırla, güler yüzle, uyum ve anlayışla, birbirlerimizi destekleyerek çalıştığımız, hepsi birbirinden kıymetli sevgili asistan arkadaşlarım; Sibel, Ümran, Halis, Mustafa ve Serkan,

Laboratuvarımızda eğitim almanın yanı sıra güzel arkadaşlıklar kazanmama da fırsat tanıyan, başta sevgili ve değerli büyüğüm Ayşe Nur Hondur olmak üzere, her konuda yardımcı olmaya hazır, paylaşımcı ve sevgi dolu arkadaşlarım,

İlk günümünden beri güleryüzlerini, selamlarını, yardımlarını ve desteklerini eksik etmeyen, özveriyle çalışan, başta Nihal (ablam) Küçükboyacı olmak üzere, tüm hemşire ve personel arkadaşlarım,

Kısacası benim “büyük ailem”...

Ve;

Olmazsa olmazım, hayatımın anlamı, adı “küçük” ailem;

Benimle nöbet tutan, benimle konsultasyona çıkan, hiç anlamadığı konuların uzun seminerlerini sabırla dinleyen, tazosin dozunu ezberleyen, “tienam ver sen ona” diye yorum yapabilen, benden çok enfeksiyoncu olup çıkan; sadece tezimin yazma aşamasında değil; bin küsur serumla boğuşmaktan, laboratuvarda gecenin bir saatine kadar işleri yetiştirmeye çalışmaya; tezimin istatistiğinden, yazım hatalarını düzeltmeye kadar her adımda inanılmaz bir özveri ile yardımcı olan ve olmaya hazır insan; sayesinde hayatımda olduğu için yine “şanslı” sıfatını kendime yakıştırdığım, biricik sevgilim Atay,

Yaşından büyük olgunlukla beni ders çalışmaya el sallayarak uğurlayan, bazen günlerce görüşemesek de yeniden gördüğünde sevgiyle ve özlemle sarılan, bu zorlu yolculukta benim tutunduğum en kuvvetli dal... Hayatın bana sunduğu bir diğer ve en değerli şey; Erke'm,

Erke'nin en yakın oyun arkadaşı, beni güle oynaya evden yollamasının altta yatan nedeni, uzman olmamı en çok isteyen, sabırsızlıkla bekleyen ve bunun için kıymetli desteğini esirgemeyen, hayatımın her anında yanımda olan, bu güzel günleri yaşamam için elinden geleni yapan bir tanem, annem,

İlkokula başladığım yıllardan bu yana eğitimim için maddi manevi elindeki tüm olanakları sunan, hayatımın önemli kararlarını alma aşamasında yardım konusunda başrolü oynayan, canım babam,

Desteklerini şükranla andığım diğer aile büyüklerim,

Ve, “olmasaydı olmazdık” cümlesini başım dik şekilde söylediğim, daima söyleyeceğim Atam'a,

Derin minnet duygularımla...



Tezimde kullandığım serumların toplanmasında, hasta bilgilerinin paylaşımında emeği geçen REALİST çalışma grubunda görevli olan tüm meslektaşlarıma ve proje çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	3
İÇİNDEKİLER	5
KISALTMALAR	7
TABLO LİSTESİ	9
ŞEKİL LİSTESİ.....	10
GRAFİK LİSTESİ	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Hepatit B Virus Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi	13
2.2. Hepatit B Virüsünün Virolojisi	15
2.2.1. Virüs Genomu.....	15
2.2.2. Virüsün Serumdaki Belirteçleri:	16
2.3. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri	19
2.3.1. İmmuntoleran dönem	19
2.3.2. İmmunreaktif (immunklerens) dönem:	19
2.3.3. İnaktif taşıyıcılık dönemi:	20
2.3.4. Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif kronik hepatit B):	20
2.3.5. HBsAg negatif dönem:	21
2.4. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu İle İlgili Başlıca Tanımlamalar	21
2.5. Enfeksiyonun Klinik Seyri.....	22
2.5.1. Akut hepatit	23
2.5.2. Kronik hepatit	23

2.6. Kronik Viral Hepatit B Enfeksiyonunda Histopatolojik Tanı.....	24
2.7. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Tedavisi	26
2.7.1. HBeAg pozitif hastalarda tedavi kararı:	27
2.7.2. HBeAg negatif hastalarda tedavi kararı:	28
2.7.3. Siroz hastalarında tedavi:	28
2.7.4. Tedavi Seçenekleri.....	29
2.7.5. Tedavi Süresi Ve Kesim Kararı.....	31
2.8. HBsAg Kantitasyonu Ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Yeni Gelişmeler.....	31
3. MATERYAL VE METOD.....	34
3.1. Hasta seçimi ve çalışma dışı bırakma kriterleri	34
3.2. Biyokimyasal ve Serolojik Laboratuvar Ölçümleri.....	34
3.3. Virolojik yanıt kriterleri.....	35
3.4. Etik	35
3.5. İstatistiksel analiz yöntemleri	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Tüm hasta örneklerine dair bulgular.....	36
4.2. Hastaların tedaviye yanıtlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi	42
4.2.1. Entekavir grubu	42
4.2.2. Tenofovir grubu	45
4.2.3. Lamivudin grubu.....	49
4.2.4. PEG-IFN alfa 2a, PEG-IFN alfa 2b ve Standart IFN alfa 2a grupları.....	52
5. TARTIŞMA	56
6. ÖZET	64
7. SUMMARY AND CONCLUSION.....	66
8. KAYNAKLAR.....	68

KISALTMALAR

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases – Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği

AFP: Alfa-fetoprotein

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

cccDNA: Covalently closed circular deoxyribonucleic acid – Kovalent kapalı dairesel deoksiribonükleik asit

EASL: European Association for the Study of Liver – Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay – Enzim bağlı immünosorbent assay

HAİ: Histolojik aktivite indeksi

HBcAg: Hepatitis B core antigen – Hepatit B kor antijeni

HBsAg: Hepatitis B surface antigen - Hepatit B yüzey antijeni

HBeAg: Hepatitis B e antigen

HBV: Hepatit B virüsü

HBV DNA: Hepatit B virüsü deoksiribonükleik asidi

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HSK: Hepatosellüler karsinom

INR: International normalized ratio – Uluslararası normalleştirilmiş oran

KHB: Kronik hepatit B

KVY: Kalıcı viral yanıt

mRNA: Messenger ribonucleic acid – Mesajcı ribonükleik asit

NA: Nükleozit/Nükleotit analogu

NÜS: Normal üst sınır

PCR: Polymerase chain reaction – Polimeraz zincir reaksiyonu

PEG-IFN: Pegylated interferon – Pegile interferon

Pre C: Prekor

qHBsAg: Kantitatif HBsAg

sIFN: Standart interferon

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 Viral hepatit B belirteçleri	18
Tablo 2 Kronik HBV Enfeksiyonu farklı fazları ve serolojik göstergeler.	21
Tablo 3 Modifiye histolojik aktivite indeksi	24
Tablo 4 Tedavi gruplarında hasta ve serum sayıları ile yaş ve cinsiyet dağılımı	36
Tablo 5 Hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları.	37
Tablo 6 Entekavir tedavisi alan hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları.....	42
Tablo 7 Tenofovir tedavisi alan hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları.....	45
Tablo 8 Lamivudin tedavisi alan hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları.....	49
Tablo 9 İnterferon tedavisi alan hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları.....	52

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1 AASLD tedavi algoritması	28
--	----



GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1 Tüm hastalarda qHBsAg değerlerinin aylara göre değişimi.	38
Grafik 2 Tüm hastalarda HBV DNA (log 10 U/ml) değerlerinin aylara göre değişimi.	38
Grafik 3 Tüm hastalarda qHBsAg değerlerinin HBV DNA (log 10 U/ml) değerlerinin aylara göre değişimi.....	39
Grafik 4 Tüm tedavi gruplarında ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi	40
Grafik 5 Tüm hastalarda albümin düzeyi ve trombosit sayılarının aylara göre değişimi	40
Grafik 6 Entekavir grubundaki hastalarda qHBsAg (IU/mL) ve HBV DNA (log 10 IU/ml) değişimi.....	43
Grafik 7 Entekavir grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi	44
Grafik 8 Entekavir grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi	44
Grafik 9 Tenofovir grubundaki hastalarda qHBsAg ve HBV DNA (log 10) değerlerinin aylara göre değişimi.....	46
Grafik 10 Tenofovir grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi	47
Grafik 11 Tenofovir grubundaki hastalarda albümin düzeyi ve trombosit sayısı ölçümlerinin aylara göre değişimi.....	48
Grafik 12 Lamivudin grubundaki hastalarda qHBsAg ve HBV DNA (log 10) değerlerinin aylara göre değişimi.....	50
Grafik 13 Lamivudin grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi.....	50
Grafik 14 Lamivudin grubundaki hastalarda albümin düzeyi ve trombosit sayısı ölçümlerinin aylara göre değişimi	51
Grafik 15 Interferon grubundaki hastalarda qHBsAg ve HBV DNA (log 10) değerlerinin aylara göre değişimi.....	53
Grafik 16 Interferon grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi	54
Grafik 17 Interferon grubundaki hastalarda albümin düzeyi ve trombosit sayısı ölçümlerinin aylara göre değişimi.....	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hepatit B (KHB) tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye ise hastalığın orta endemik olduğu ülkeler arasındadır. Tüm dünya nüfusunun ve ülkemiz nüfusunun ~%5'i taşıyıcı olup, bu yüzdenin karşılığı tüm dünyada 400-500 milyon, ülkemizde ise 3-4 milyon kişidir. Taşıyıcıların ise yaklaşık %25'i kronik hepatittir. Karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara neden olması açısından tanı, izlem ve tedavisinin dikkatle yapılması gereken bir hastalıktır. Gelişebilecek komplikasyonlar, uygun tedavi ile önemli ölçüde azalmaktadır.

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunun tanısı, virüsün yüzey antijeni (HBsAg)'nin saptanması ile başlar. Serumda HBV DNA, HBeAg, anti-HBe ve alanin aminotransferaz (ALT) testleri, radyolojik ve histopatolojik çalışmalarla kesin tanı konur.

Son yıllarda HBV alanındaki çalışmalarda, HBV DNA negatif olsa bile viral aktivite ve replikasyonun devam edebildiği ve bu aktivasyonun HBsAg'nin kantitatif olarak ölçümü ile gösterilebileceği gerçeği ortaya çıkmıştır. Kantitatif HBsAg (qHBsAg), kovalent bağlı çembersel DNA (cccDNA)'nın transkripsiyonel aktivitesini yansıtan bir belirteçtir. Günümüzde, kantitatif HBsAg (qHBsAg) sadece aktif enfeksiyon varlığını göstermesi yönüyle değil, tedaviye başlama ya da tedaviyi sonlandırma kararını vermede de önemli bir rol üstlenmiştir. Bu parametrenin, tedavi altında izlenen hastalarda HBV DNA ve transaminaz düzeyleri ile korelasyonu, tedaviye yanıtaki kinetiği, farklı tedavi rejimleri altındaki seyri ile ilgili bilgiler artmaktadır.

Kronik hepatit B hastalığının güncel tedavisi nükleoz(t)id analogları (NA) (tenofovir, entekavir, lamivudin, telbivudin) veya PEG-interferon (PEG-IFN) ile yapılmaktadır. Uygulanan tedavi rejimleri ile HBsAg titresinin ilişkisi de araştırmaya açık bir konudur.

Çalışmamızda, HBV enfeksiyonu nedeni ile takipli, yukarıda adı geçen 4 farklı tedavi grubunda yer alan (telbivudin grubu dışında diğerleri) 335 hastanın tedavi öncesi başvuru ve tedavinin 1.-6.-12.-18. aylarında alınan serum örneklerinde HBsAg kantitasyonunun yapılması, sonuçların eş zamanlı bakılmış olan diğer viral parametrelerle korelasyonu, farklı tedavi gruplarındaki hastaların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virus Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

Günümüzde HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olmuştur. Dünya genelinde yaklaşık olarak 2 milyar kişinin virüsle karşılaştığı, 250 milyon kişide kronik enfeksiyon geliştiği ve yılda yaklaşık 600.000 hastanın HBV ile ilişkili karaciğer hastalığından dolayı kaybedildiği bildirilmektedir (1-3). Efektif aşılama programları ile birçok ülkede akut hepatit insidansında azalma gözlenirse de, HBV enfeksiyonu hâlâ önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak önemini korumaktadır.

HBsAg, ilk kez 1967 yılında Blumberg ve ark. (4) tarafından Avustralyalı bir hastanın kanında saptanıp tanımlanmıştır. Keşfedilen ilk hepatit B yüzey antijenine 'Avustralya antijeni' denilmiştir. Serumda HBsAg saptanması, günümüzde HBV enfeksiyonun geçerliliğini koruyan tanı kriteridir.

Türkiye'de yaklaşık 6,8 milyon kişide HBsAg pozitifliği vardır. Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs) pozitifliği ise Türkiye genelinde %30-40 arasında bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde HBV seropozitifliğinin %50'lere yakın olduğunu göstermektedir. Bu durum ülkemizde nüfusun yarısının HBV ile temas ettiğini göstermektedir. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde HBV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (5). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda HBV'nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığı, 18-20 yaşlarında ise toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığı görülmektedir (6).

Doğumda aşılama yapılmamış yüksek endemik bölgelerde doğanlara, damar içi ilaç kullanıcılarına, homoseksüellere, birden çok seks partneri olanlara, organ ya da kan vericilerine, hemodializ hastalarına, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere, kronik hepatit B hastası ile aynı evi paylaşan, aynı iğne ile teması olan, seksüel temasta bulunanlara ve hepatit C virüsü (HCV) ve/veya insan immun yetmezlik virüsü (HIV) pozitif olanlara tarama yapılması önerilmektedir (7-11).

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır:

1-Mukozal ya da kutanöz temas:

Enfekte kan ve vücut sıvılarının mukozal ya da kutanöz teması söz konusudur. Hemodiyaliz hastaları, intravenöz (IV) ilaç bağımlıları, aynı diş fırçası ya da jileti kullananlar, dövme ya da piercing yaptıranlar, kan transfüzyonu yapılan hastalar, özellikle cerrahlar, hemşireler ve patologlar olmak üzere sağlık çalışanları risk grubundadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kan verecek donörlerin HBsAg'ye ek olarak, hepatit B kor antikorunun (anti-HBc) da taranmasını önermektedir (12).

2-Cinsel temas:

Gelişmiş ülkelerde bulaşın en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yetişkinlik döneminde maruz kalınan HBV enfeksiyonunun yaklaşık %39'unun nedeni heteroseksüel, %24'nün nedeni ise homoseksüel geçiştir.

3-Vertikal (perinatal) bulaş:

Prevelansın yüksek olduğu bölgelerde en sık bulaş nedenidir. Enfekte anneden yeni doğana bulaş gebelik sırasında, doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. HBeAg (+) anneden doğan, hepatit B immunglobulin almayan ve doğum sonrası hemen aşılanmayan çocukların yaklaşık %90'ı enfekte olur (13). Yenidoğan aşılması %95'i bulan koruyuculuk sağlar. Sezaryen doğumun anne-bebek transmisyonunu önlediğine dair kesin bilgi yoktur.

4-Horizontal bulaş:

Aile içi temas ön plandadır. Minör deri ve mukozal travmalar sonucu çeşitli vücut sıvıları, diş fırçası, jilet gibi gereçler aracılığı ile bulaş olabilir.

HBV enfeksiyonundan en iyi korunma yöntemi aşılanmadır. Dünya genelinde birçok ülkede yenidoğanlar aşılanmaktadır. Aşılama, immun olmayan, sağlık çalışanı, HBV enfeksiyonu olan hasta ile yakın teması olan, damar içi ilaç kullanımı olan vs. gibi bulaş riski yüksek olan kişilere de önerilmektedir.

Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün bulaşına katkıda bulunur ve dezenfektana karşı direnç sağlar (14,15).

2.2. Hepatit B Virüsünün Virolojisi

2.2.1. Virüs Genomu

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur (16). Bilinen en küçük DNA virüsüdür, sadece 3200 nükleotidden oluşur. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan infeksiif olmayan küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir (17,18). İnsan, HBV'nin bilinen tek konağıdır. HBV, antijenik yapı bakımından zengindir.

HBV, hepatosit içine hücreye tutunmada sorumlu olduğu düşünülen pre-S1 bölgesindeki epitoplara aracılığı ile girer. Tutunma sonrasında virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması sonrası viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır (19,20). Genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replikasyon başlar. DNA virüsü olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır (21,22). Replikasyon için kısmi çift sarmal yapı, tam çift sarmal hale gelir ve işlem sonucunda cccDNA meydana gelmiş olur (15). cccDNA, HBV'nin hepatosit içinde kalıcı olmasında etkilidir ve virusun, tedaviye rağmen gelişebilecek reaktivasyonlarından sorumludur. Hücresel RNA polimerazlar yardımı ile virüsün kısmi çift iplikli DNA molekülü oluşur ve bunu içeren nükleokapsidler endoplasmik retikulumla salınır. Nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzunu artırır. Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplasmik retikulumdan Golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (18,23)

HBV genomunun dört major geni mevcuttur:

S geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşur. Virus yüzey veya zarf antijenini (HBsAg) kodlayan genidir. HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik göstegesidir.

C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan hepatit B çekirdek (core) antijenini (HBcAg) kodlar. C gen organizasyonu, pre kor (pre C) bölgesinden başlarsa HBeAg, C bölgesinden başlarsa HBcAg sentezlenmektedir. HBcAg, intraselüler bir antijendir, enfekte

hepatositlerden salınır, serumda saptanamaz, sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Anti-HBc ise enfeksiyon süresince serumda saptanabilir.

Hücrede prekor sekansında translasyon başladığında, HBeAg salınımı başlar. HBeAg, karboksi terminalinin bir bölümünden kodlanır, ekstraselüler bölgeye salınır. Yüksek düzeyde viral replikasyonu ve bulaştırıcılığı gösteren markıdır. Serumdaki varlığı genelde yüksek serum HBV DNA düzeyleriyle ilişkilidir. Pozitifliği, anneden bebeğe enfeksiyonun geçiş oranını artırır.

P (polimeraz) geni; Viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar.

X geni; Viral replikasyon için önemli olan iki farklı proteinin kodlandığı düşünülen küçük bir gendir. HBxAg'yi kodlar. Bu antijen hepatosit gen aktivatörü olarak bilinir. Onkojeniteyi potansiyalize eden, hepatoma veya kronikleşme ile ilişkili antijendir (24,25).

HBV genomları moleküler düzeyde incelendiğinde, A'dan H'ye 8 adet genotip bulunmuştur. Yakın dönemde I ve J de dâhil olmak üzere iki genotip daha eklenmiştir. Genotip farklılıkları, HBeAg serokonversiyonunu, prekor veya kor bölgelerinin mutasyonal paternlerini, antiviral tedaviye yanıtı etkiler. Türkiye'de yapılan çalışmalar D genotipinin baskın olduğunu göstermiştir (26–28).

2.2.2. Virüsün Serumdaki Belirteçleri:

Laboratuvar teknikleri ile serumda HBV enfeksiyonu ile ilişkili antijen ve antikorların saptanması yoluyla enfeksiyonun hangi aşamada (geçirilmiş, akut ya da kronik) olduğuna dair bilgi edinilebilir (29,30).

HBV enfeksiyonunun serolojik tanısında HBsAg, HBeAg, anti-HBs, antiHBe, antiHBc IgM, antiHBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğu için serolojik olarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile saptanamamaktadır.

HBsAg, akut HBV enfeksiyonunda serumda bulaştan 1-10 hafta sonra, hepatik semptomların ya da ALT'nin yükselmesinden önce saptanabilir. Kendiliğinden iyileşen hastalarda, HBsAg, dört ila altı hafta sonra saptanamaz düzeylerde olur. Altı aydan uzun süre saptanabilir kalması halinde ise kronikleşme söz konusudur. Bu oran immun normal kişilerde %1'den azdır (31).

Kronik HBV enfeksiyonu olanların yılda yaklaşık %0.5'nde HBsAg kaybı olmaktadır (32). HBsAg kaybı sonrasında, anti-HBs serumda saptanabilir. Çoğu hastada anti-HBs ömür boyu pozitif kalır, uzun süreli bağışıklığı gösterir. Bazı hastalarda ise haftalar ya da aylar süren, anti-HBs'nin serumda saptanamadığı bir pencere dönemi olur. Bu dönemde HBsAg ve anti-HBs birlikte serumda saptanamaz. Tanıya, serumda anti-HBc IgM saptanması yardımcı olur.

HBcAg, intraselüler antijendir ve infekte hepatositlerde ortaya çıkar. Serumda saptanmaz. Anti-HBc enfeksiyon durumunda serumda saptanabilir. Anti-HBc IgM, akut enfeksiyon varlığında baskın antikordur. Serumda akut enfeksiyon tablosundan sonra 2 yıla kadar saptanabilir. Kronik hepatit B alevlenmelerinde ise titresi artış gösterebilir (33). Bu durum, tanıda karmaşaya neden olabilir (31,34).

Endemik bölgelerde, populasyonun %10-20'nde izole anti-HBc pozitifliği gözlenir. Bu durum üç tabloda gözlenir; 1) pencere döneminde, 2) akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden yıllar sonra, oluşmuş olan anti-HBs'nin saptanamayacak düzeyde azaldığı durumda, 3) uzun süredir varolan KHB enfeksiyonunda, HBsAg titrelerinin saptanamayacak düzeylerde olduğu durumlarda. İzole anti-HBc varlığında, serum HBV DNA düzeyleri %0-20 oranında PCR (polymerase chain reaction-polimeraz zincir reaksiyonu) ile saptanabilir (35). Hastaların %70'inde karaciğer dokusundan HBV DNA elde edilebilir. İzole anti-HBc pozitifliği olan kan ve organ vericilerinde, insidansı %0.4-78 oranında değişkenlik göstermekle birlikte, HBV enfeksiyonunun bulaşı bildirilmiştir (35–37). Transplant için verici olacak kişilerde oluşabilecek bu risk dikkate alınmalıdır.

İzole anti-HBc pozitifliği olan hastalarda anti-HBc, anti-HBe, HBsAg, anti-HBs tekrarlanmalıdır. Anti-HBc pozitifliği mevcut ise, anti-HBc IgM yakın zamandaki akut bir enfeksiyonu ekarte etmek için istenmelidir. Anti-HBe geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda düşük seyirli kronik HBV enfeksiyonunu dışlamak için HBV DNA görülmelidir. Anti-HBc IgG, iyileşen bireylerde, anti-HBs gibi yaşam boyu pozitif kalır (Tablo 1).

HBeAg, replikasyon ve enfektiviteyi gösteren markırdır. Serumdaki varlığı genelde yüksek düzey HBV DNA'nın varlığına işaret eder. HBeAg pozitif anneden bebeğe virüsün geçiş oranı daha yüksektir (38–40). HBeAg'nin, anti-HBe'ye serokonversiyonu genelde akut enfeksiyonun erken döneminde HBsAg'nin, anti-HBs'ye serokonversiyonundan önce görülür. Bununla birlikte, HBeAg serokonversiyonu yıllar boyunca oluşmayabilir. Bu kronik hasta grubunda, HBeAg pozitifdir ve yüksek serum HBV DNA düzeyleri, aktif karaciğer hastalığı mevcuttur. Perinatal

yoldan enfekte olan HBeAg pozitif hastalarda ise normal serum ALT düzeyleri ve minimal karaciğer inflamasyonu görülebileceği göz önünde tutulmalıdır (41,42). HBeAg serokonversiyonu, serum HBV DNA düzeylerinde azalma ve karaciğer hastalığında remisyonla ilişkilidir (43,44). Fakat bazı hastalarda serokonversiyona rağmen aktif karaciğer hastalığı devam edebilir (45–47).

Real time PCR tekniğinin ortaya çıkması moleküler tanı konusundaki en önemli gelişmelerden biridir. HBV DNA düzeyleri, klinikte tedavi kararını vermede ve izlemde kullanılır. Yüksek düzeylerde saptanması ve bu tabloya aktif karaciğer hastalığının eşlik etmesi halinde tedaviye başlanma kararı verilebilir. HBeAg pozitif hastalarda tedaviye başlama kriteri HBV DNA cut-off değeri 100.000 kopya/mL ya da 20.000 IU/mL dir. HBeAg negatif hastalarda bu değer 2000 IU/mL ile sınırlanmıştır.

Tablo 1 Viral hepatit B belirteçleri

Gösterge	Tanımı	Yaygın terminoloji	Pozitif testin anlamı
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni	Yüzey antijeni	HBV enfeksiyonu (akut veya kronik hastalık olup olmadığını saptamak için ilave testlere ihtiyaç vardır)
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor	Yüzey antikor	HBV'ye karşı bağışıklık (doğal enfeksiyona veya HBV aşılmasına bağlı olarak)
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor	Kor antikor	Doğal enfeksiyon (akut, düzelmiş veya kronik); aşılama sonrası görülmez
Anti-HBc IgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerdeki enfeksiyon (6 ay içinde); HBsAg olmaksızın anti-HBc IgM varlığı, HBsAg'nin saptanabilir seviyelerin altına düştüğü bazı akut HBV enfeksiyonlarında pencere dönemini gösterir; bazı kronik HBV enfeksiyonlarında sürebilir

Çeşitli çalışmalarda, 40 yıldan uzun süreli yüksek sebat eden HBV DNA ($>4 \log 10$ kopya/mL) varlığı, siroz ve HCC gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (48,49). Uzun zamandır enfekte olduğu bilinen hastalarda birkaç kez bakılan HBV DNA düzeylerinin yüksek bulunması halinde tedaviye başlanması düşünülebilir. HBV DNA düzeylerinin izlemi antiviral tedaviye yanıtı izlemde ve virolojik yanıtızsızlık tespitinde önem taşır. Potent antiviraller sayesinde HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeylerde baskılanması sağlanmıştır.

2.3. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Kronik HBV enfeksiyonunda hastalığın seyrini virus replikasyonu ile konağın immun yanıtı arasındaki denge belirler. Cinsiyet, alkol tüketimi, diğer hepatit virusları ile koenfeksiyon varlığı gidişatı etkileyen diğer faktörlerdir. Konağın yanıtına göre kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri 5 fazda incelenebilir.

2.3.1. İmmuntoleran dönem

Hayatın ilk 5 yılında veya perinatal yolla alınan enfeksiyonda daha sık görülür. Bu dönemde, konakçının immun sistemi tam olarak olgunlaşmamıştır. Virüse karşı ortaya çıkan immun tolerans nedeniyle enfekte hepatositlere karşı yeterli bağışık yanıtın ortaya çıkmamasından dolayı virüs replikasyonunu devam ettirmektedir. Dönemin karakteristik bulguları; HBeAg pozitifliği, yüksek HBsAg ve HBV DNA titreleri, normal alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliğidir. HBV replikasyonunun yüksek düzeyde olmasına karşın immun yanıt yetersiz olduğu için karaciğerde nekroinflamasyon veya fibroz görülmez (50). Yüksek viremi nedeniyle bireylerde bulaştırmacılık oldukça fazladır. Perinatal yolla enfekte olan bireylerde bu evrenin süresi 10-30 yıla kadar uzayabilir. Bu dönemde spontan veya tedavi ile ilişkili HBeAg serokonversiyonu ihtimali çok düşük ($<5\%$ /yıl) olduğu için tedavi önerilmez. Bu fazdaki hastalarda prognozu oldukça iyidir.

2.3.2. İmmunreaktif (immunklerens) dönem:

Perinatal dönemde enfekte olan bireylerde yaşamın 2-3. dekatında immuntoleran fazı takiben ortaya çıkar. Bu evrede HBV'ye karşı edinilmiş ve doğal immun yanıtta artış söz konusudur. Buna bağlı olarak hepatoselüler hasar gelişmeye başlar. Bağışıklık sistemi matür hale geldikçe HBV antijenlerine karşı immün aracılıklı hepatosit hasarı oluşmaya başlar. HBV DNA düzeyi, enfekte

hepatosit kitlesinin azalması nedeniyle düşer. Persistan veya intermittan transaminaz yükselmeleri ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon gözlenir. HBeAg pozitifdir, spontan HBeAg kaybı yılda %10-20 oranında artmıştır (51,52). Hastaların küçük bir kısmında hepatik dekompanseasyon ve nadiren de olsa yetmezliğe bağlı ölüm görülebilir (53).

2.3.3. İnaktif taşıyıcılık dönemi:

HBeAg serokonversiyonu sonrası dönemdir. Anti-HBe pozitif, HBV DNA düzeyi çok düşük ya da saptanamayacak düzeydedir. Aminotransferaz düzeyleri normaldir. Karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite düşmüştür. Siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gelişme riski, immunolojik olarak hastalık kontrol altında olduğu için oldukça düşüktür. Her yıl olguların %1-3'ünde spontan HBsAg kaybı ve anti-HBs oluşumu görülür. İnaktif HBsAg taşıyıcılığında klinik genellikle iyi seyir gösterse de sağlıklı popülasyona göre daha yüksek siroz ve HSK gelişme ihtimali olduğundan en azından altı ayda bir serum transaminaz takibi ve yılda bir HBV DNA takibi yapılmasında fayda vardır. HBV enfeksiyon seyrinin dalgalı olmasından dolayı hastalar 12 aylık izlemde en az üç ALT ve iki ya da üç HBV DNA değeri görmeden kategorize edilmemelidir. Çalışmalar HBsAg kantitasyon değeri ile HBV DNA düzeyinin birlikte değerlendirilmesinin, inaktif taşıyıcılar ile HBeAg negatif kronik hepatit hasta grubunun ayırımında faydalı olabileceğini göstermiştir. Buna göre; HBeAg negatif hastada HBsAg <1000 IU/ mL ve HBV DNA <2000 IU/ mL olması durumunda %94 ihtimal ile inaktif taşıyıcı olduğu söylenebilir (54).

2.3.4. Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif kronik hepatit B):

Kimi inaktif HBsAg taşıyıcılığı olan bireylerde yıllar içinde viral replikasyon yeniden başlayabilir. Hastalarda HBV replikasyonu devam etmekte ve aktif karaciğer hasarı olmaktadır. Buna bağlı olarak, anti-HBe antikorlarının oluşmasına karşın, ALT yüksek, karaciğerde kronik inflamasyon mevcuttur. Dalgalanmalar gösteren HBV DNA ve aminotransferaz düzeylerinin olduğu periyodik reaktivasyonlar izlenir. Bu tablodan, hastaya ait olduğu düşünülen bir rezidüel vahşi tip virüsün ya da genomunun prekor ve/veya kor promoter bölgesindeki mutasyondan ötürü HBeAg oluşturamayan mutant bir HBV nin sorumlu olduğu düşünülmektedir (55–58). Bu vakaların uzun dönem prognozu kötüdür. HBeAg pozitif olan hastalara kıyasla siroz ya da HSK gelişme riski iki kat daha yüksektir, remisyon oranı düşüktür.

2.3.5. HBsAg negatif dönem:

Enfeksiyonun bu dönemi, HBV replikasyonunun düşük düzeylerde devam etmesi ve karaciğerde HBV DNA saptanmasıyla karakterizedir. Çoğu hastada HBsAg klerensini takiben ilk 10 yılda PCR tekniği ile serumda HBV DNA saptanabilir (59). Anti-HBs ve anti-HBc pozitifdir. HBsAg kaybı sonucunda siroz, dekompanseasyon ve HSK riski azalır. İmmunosupresyon bu hastalarda fulminant hepatite kadar ilerleyebilen reaktivasyona yol açabilir (60,61) (Tablo 2).

Tablo 2 Kronik HBV Enfeksiyonu farklı fazları ve serolojik göstergeler.

HBsAg	HBeAg	Anti HBc IgM	Anti HBc IgG	AntiHBs	AntiHBe	HBV DNA	Anlamı
+	+		+	+		+++	Replikatif
+			+	+	+	±	Nonreplikatif
+	±	+	+	+		+	Akut Alevlenme
+			+	+	+	++	Mutant
-	-		±	±		+	Okkult HBV

2.4. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu İle İlgili Başlıca Tanımlamalar

Akut hepatit: Akut hepatit B tanısı serumda HBsAg ile anti-HBc IgM saptanması ile konur. Erken dönemde HBV replikasyonunu gösteren HBeAg ve HBV DNA da saptanabilir. İyileşme, HBV DNA'nın kaybı, HBeAg serokonversiyonu, HBsAg'nin anti-HBs'ye dönüşümü ile anlaşılabilir. Pencere döneminde yalnızca anti-HBc Ig M saptanabilir.

Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu: Anti-HBs ve anti-HBc IgG varlığı ile karakterizedir. Aşı sonrası oluşmuş bağışıklıkta ise yalnızca anti-HBs pozitifdir.

Kronik HBV Enfeksiyonu: Kronik HBV enfeksiyonu tanısı 6 aydan uzun süren HBsAg varlığı ile konur. Antiviral tedavi kararı için HBV replikasyonunun belirteci olan serum HBV DNA düzeyleri ve HBeAg görülmelidir. Kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalar HBV DNA ve ALT

düzeylerinin değişken seyri nedeniyle karaciğer hasarının izlemi açısından yakın takip altında olmalıdır. Gereğinde takipler neticesinde tedaviye başlama kararı verilebilir.

Hepatit B akut alevlenme: Transaminaz düzeyinin önceki değerinin iki katından yüksek olması ya da normalin 10 katından fazla artmasına denir (9).

Hepatit B reaktivasyonu: İnaktif HBsAg taşıyıcısı bireylerde ya da hastalığı düzelmiş hepatit B hastalarında karaciğerde aktif nekroinflamasyonun tekrar ortaya çıkmasıdır. Akut alevlenmede olduğu gibi transaminaz düzeyleri yüksek seyreder.

HBeAg klirensi: HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg'nin negatifleşmesine denir.

HBeAg serokonversiyonu: HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg kaybı sonrası anti-HBe pozitifleşmesi olarak tanımlanır.

HBeAg reversiyonu: Daha önce HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif olan bir kişide HBeAg'nin yeniden pozitifleşmesine denir.

HBsAg serokonversiyonu: HBsAg pozitif bir kişide HBsAg'nin negatif ve anti-HBs'nin pozitif hale gelmesine denir.

Okkult (gizli) hepatit: Okkult hepatit, HBsAg negatif olan hastalarda PCR ile HBV DNA'nın saptanması durumudur. Çoğu hastada DNA düzeyleri çok düşük düzeylerde dir. HBV DNA, karaciğer dokusundan da elde edilebilmekle beraber karaciğer transplantasyonu sonrası alıcılarda HBV enfeksiyonu gelişme ihtimali vardır (37,62).

2.5. Enfeksiyonun Klinik Seyri

Akut HBV enfeksiyonu geçiren bireyde yeterli bir immun yanıt gelişmez ise kronik enfeksiyon gelişir. HBsAg pozitifliğinin akut enfeksiyonu takiben altı aydan uzun sürmesi kronik hepatit B geliştiğinin göstergesidir. Bu durum erişkinlerin %5'inde görülür. Kronikleşmiş hastalıkta, viral replikasyon karaciğerde devam eder.

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı etkenin bulaş yoluna, virüsün edinildiği yaşa, HBV replikasyonunun seviyesine, bireyin immune durumuna göre değişiklik gösterir. Kronikleşme, enfeksiyon yenidoğan ve infant döneminde kazanıldığında %90 civarında görülürken, bir-beş yaş arasında bu oran %20-50 kadardır. Erişkin çağda ise bu oran %3-5'e geriler.

HBV direkt sitopatik etkiye sahip değildir. Hepatit B virus enfeksiyonun seyrinde karaciğerde oluşan hasarda konağın çeşitli viral antjenlere karşı oluşturduğu spesifik ve nonspesifik immun yanıtı rol oynamaktadır. Asemptomatik hepatit B taşıyıcılarında karaciğer histolojisinin ve fonksiyonunun normal bulunması bu durumu açıklar.

Akut dönemde, subklinik ya da anikterik seyir olabileceği gibi bazı hastalarda fulminan hepatite gidiş de gözlenebilir. Kronik fazda ise hasta asemptomatik taşıyıcı durumundan kronik hepatit, siroz ve HSK gelişimine kadar değişen klinikte olabilir.

2.5.1. Akut hepatit

Hastaların yaklaşık %70'i bu dönemde subklinik ya da anikteriktir. %30 hastada ikter gelişebilir. Altta yatan bir başka karaciğer hastalığı durumunda ya da bir diğer hepatit virüsü ile koenfeksiyon durumunda tablo daha ciddi seyreder (63). Fulminan hepatit yaklaşık %0.1-0.5 hastada ortaya çıkabilir. Bu tablonun ortaya çıkma nedeninin enfekte hepatositlerin immun aracılıklı ciddi yıkımı olduğu düşünülmektedir. Fulminan hepatit geçiren hastalarda başvuru anında HBV replikasyonunun saptanamaması durumunu bu nedene bağlayabiliriz (64).

Akut hepatitte inkubasyon periodu 1-4 ay sürer. Prodromal dönemde halsizlik, iştahsızlık, bulantı, sarılık ve sağ üst kadranda ağrısı gözlenebilir. Sarılık ve semptomlar 1-3 ay sonra genelde kaybolur. AST ve ALT değerleri 1000-2000 IU/L ulaşabilir. ALT, genelde AST'den daha yüksektir. Anikterik hepatit kliniğindeki hastalarda serum bilirubin konsantrasyonu normal olabilir. Protrombin zamanı ise prognoz için en iyi göstergedir. İyileşme dönemine giren hastaların serum aminotransferaz değerleri genelde 1-4 ayda normalleşir. ALT nin 6 aydan uzun süre yüksek sebat etmesi, kronik hepatite gidişin göstergesi olabilir.

2.5.2. Kronik hepatit

Hastaların çoğu, dekompanse siroz gelişmemiş ise, asemptomatiktir. Semptomların ise en belirgin olanı halsizlik ve yorgunluktur. Kronik hepatit tablosunda fizik muayene normal olabileceği gibi, dekompanse siroz hastalarında sarılık, asit, peripheral ödem, splenomegali ve ensefalopati gözlenebilir. Laboratuvar bulguları normal olabileceği gibi çoğu hastada AST ve ALT değerleri hafif ya da orta derecede yükselmiştir. Alevlenme dönemlerinde, ALT, normal değerlerin üst sınırının 50 katı fazla değerlerde olabilir. Alfa fetoprotein (AFP) değerleri ise 1000 ng/mL'yi bulabilir. Hipersplenizm varlığında (lökopeni ve trombositopeni gelişmiş ise) ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu (hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı, hiperbilirubinemi) varlığında

siroza ilerlemeden kuşkulandırılmalıdır. Siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanamaları, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom kronik hepatit B enfeksiyonunun başlıca komplikasyonları olarak sayılabilir. HBV ile enfekte olan olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, siroz gelişmiş hastaların da yaklaşık %20'sinde hepatoselüler karsinoma rastlanır.

2.6. Kronik Viral Hepatit B Enfeksiyonunda Histopatolojik Tanı

Kronik viral hepatitlerin histolojik olarak tanısı, hepatositlerin iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonu olarak betimlenebilir (65). Kronik viral hepatitlere bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon, fibrozis ve hepatosellüler değişikliklerin en etkin olarak tanısı, karaciğer iğne biyopsisi sonucu elde edilen doku meteryalinin histopatolojik olarak incelenmesi ile elde edilmektedir (65) (Tablo 3).

HBV'nin ana replikasyon yeri hepatositlerdir. Bununla birlikte HBV ilişkili karaciğer hasarının direkt olarak virüsün hepatotoksik özelliğinden kaynaklandığı söylenemez. Hepatoselüler hasarın oluşumunda en önemli nokta, virüsün konakçı immün sistemiyle karşılıklı etkileşimidir (66).

Tablo 3 Modifiye histolojik aktivite indeksi

MODİFİYE HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ (HAI)	
Modifiye HAI evrelendirmesi:	
Yapısal değişiklikler, fibrozis, siroz	
Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Porto-portal (P-P) yanısıra porto-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

MODİFİYE HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ (HAI)	(DEVAM)	
Nekroinflamatuvar skorlar		Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (“piecemeal nekroz”)		
Yok		0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)		1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)		2
Orta (trakt ya da septaların %50’den azında, çevresinde devamlılık gösteren)		3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50’den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)		4
B. Konfluent nekroz		
Yok		0
Fokal konfluent nekroz		1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)		2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)		3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme		4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme		5
Panasiner veya multiasiner nekroz		6
C. Fokal (“spotty”) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon		
Yok		0
1 veya daha az odak (x100’lik her büyütmede)		1
2-4 odak (x100’lük her büyütmede)		2
5-10 odak (x100’lük her büyütmede)		3
10’dan fazla odak (x100’lük her büyütmede)		4
D. 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

Enfekte karaciğer hücrelerinin, sitotoksik T hücre aracılığı ile lizise uğraması temel mekanizmadır. Karaciğer hasarı, virüsle enfekte hepatositlere karşı gelişen immün yanıtla oluşur. Özellikle fulminan HBV enfeksiyonu gelişen hastalarda immün yanıtın çok şiddetli olması sebebi ile hızlı bir viral klirens gelişir. Bunun sonucunda ölümcül karaciğer hasarı ortaya çıkmaktadır. İmmüntoleran dönemde, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, histopatolojik olarak minimal hepatoselüler hasar görülürken, nekroinflamatuvar lezyonlar, immünklirens fazda belirginleşme gösterir.

Günümüzde kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun histopatolojik değerlendirmesi için Ishak ve arkadaşları tarafından geliştirilen “Modifiye Knodell sistemi” olarak bilinen skorlama sisteminden faydalanılmaktadır (Tablo 3). Modifiye Knodell sisteminde, sınır hepatiti, birleşik nekrozlar ve portal inflamasyon ayrı ayrı değerlendirilip verilen sayısal skorlar toplanılarak “histolojik aktivite indeksi” belirlenmektedir. Histopatolojik incelemede, karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite; periportal inflamasyon (köprüleşme nekrozu ile birlikte olan veya olmayan), lobular inflamasyon ve portal inflamasyona göre değerlendirilir. Fibrozis-evre skoru ise ayrı bir kriter olarak incelenir. Kısacası, inflamasyon ve nekroz hastalığın aktivite derecesini gösterirken, fibrozis hastalığın evresini gösterir ve prognostik değer taşır.

2.7. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Tedavisi

Hastanın başlangıç değerlendirmesinde, tedavi kararını ve başlanacak olan ilacın hangisi olacağını belirleyen bir kısım sorgulamalar yapıp tetkikler istenir. Hastanın anamnezi alınır, fizik muayenesi yapılır. HCV/HIV koenfeksiyonu, alkol kullanımı, ailede HBV ve karaciğer hastalığı varlığı araştırılır.

Laboratuvar testleri olarak; tam kan sayımı, AST, ALT, total bilirubin, alkalen fosfataz, albumin, protrombin zamanı, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, anti-HAV IgG, anti-HIV, anti-HCV, anti-HDV, demir ve total demir bağlama kapasitesi, AFP testleri istenir.

Karaciğer biyopsisi, HBsAg pozitifliği altı aydan uzun süren, HBV DNA >20.000 IU/mL ya da >10⁵ kopya /mL olan ve AST/ALT değerleri dalgalı-yüksek seyreden hastalara planlanabilir.

KHB’de tedavinin nihai amacı, HBsAg seroklirensi ve/veya anti HBs oluşumu, HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması ve karaciğer hasarında düzelme sağlanmasıdır. HBV DNA baskılanması, enfeksiyonun, kovalent bağlı cccDNA enfekte hepatositin çekirdeğinde sürekli

kalmasından ötürü tamamen eradike edilemediği için önemlidir. Bu sağlandığı taktirde siroz, hepatoselüler karsinom gibi uzun dönem komplikasyonların önüne geçilebilmektedir.

Akut HBV enfeksiyonu olan hastalarda, kuagülopatinin (INR (International Normalized Ratio) > 1.5) eşlik ettiği ciddi hepatit tablosunda ya da semptomların uzun süre devam ettiği, başvurudan sonra dört haftaya kadar devam eden belirgin sarılığın gözleendiği (bilirubin 10>mg/dL) durumlarda, karaciğer transplantasyonu olmuş hastalarda reenfeksiyonu engellemek amacıyla nükleoz(t)id analogları ile tedavi düşünülür (9). Fulminan hepatit tablosunda, immundüşkünlerde, hepatit C ya da D virüsü ile koenfekte olan hastalara tedavi önerilir. Tedavi dört hafta ara ile bakılan ardışık iki testte HBsAg klerensinin gösterilmesi sonrasında kesilebilir.

Kronik HBV enfeksiyonunda, hastaların HBeAg pozitif ya da negatif olması tedavi kararını belirlemede göz önünde bulundurulur.

Tedavi endikasyonu olmayan iki grup hasta vardır:

- 1) İmmuntoleran fazdaki hastalar
- 2) İnaktif taşıyıcı olan hastalar

Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği'nin (EASL) 2012 yılı rehberinde, tedavi karar kriterleri şöyle belirtilmiştir; HBV DNA>2000 IU/mL, ALT normal değerlerin üstünde, karaciğerde ciddi ya da orta derecede nekroinflamasyon bulguları ve/veya en azından orta derecede fibrozisin bulunması halinde tedavi kararı verilir (Şekil 1) (67).

2.7.1. HBeAg pozitif hastalarda tedavi kararı:

Siroz olmayan, HBV DNA >20000 IU/mL ve ALT >2x NÜS (normal üst sınır) saptanan hastalara tedavi önerilmektedir. Kompanse karaciğer hastalığı olan, yeni tanı almış HBeAg pozitif hastalar, tedaviye başlamadan önce 3-6 ay spontan HBeAg serokonversiyonu olup olmaması açısından izlenebilir. Serum ALT değerleri, normal üst sınır değerinin iki katının altında sebat eden kronik HBV hastaları, ALT değerleri yükselme eğilimi gösterdiğinde tedavi başlanması koşulu ile tedavisiz izlenebilir. Bu durumun istisnaları vardır; HBeAg klerensinin sağlanamadığı tekrarlayan hepatit atakları olanlar, aktif ya da ilerlemiş histolojik bulguları olan (orta/ciddi inflamasyon ya da köprüleşen fibroz/siroz), ikterik atak geçiren hastalar, 40 yaş üstü olup HBeAg pozitifliğinin ve yüksek HBV DNA düzeylerinin sebat ettiği hastalar gibi (68–70). ALT düzeyi normal olan olgularda 3 ya da 6 ay aralıklarla ALT takibi, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü önerilmektedir.

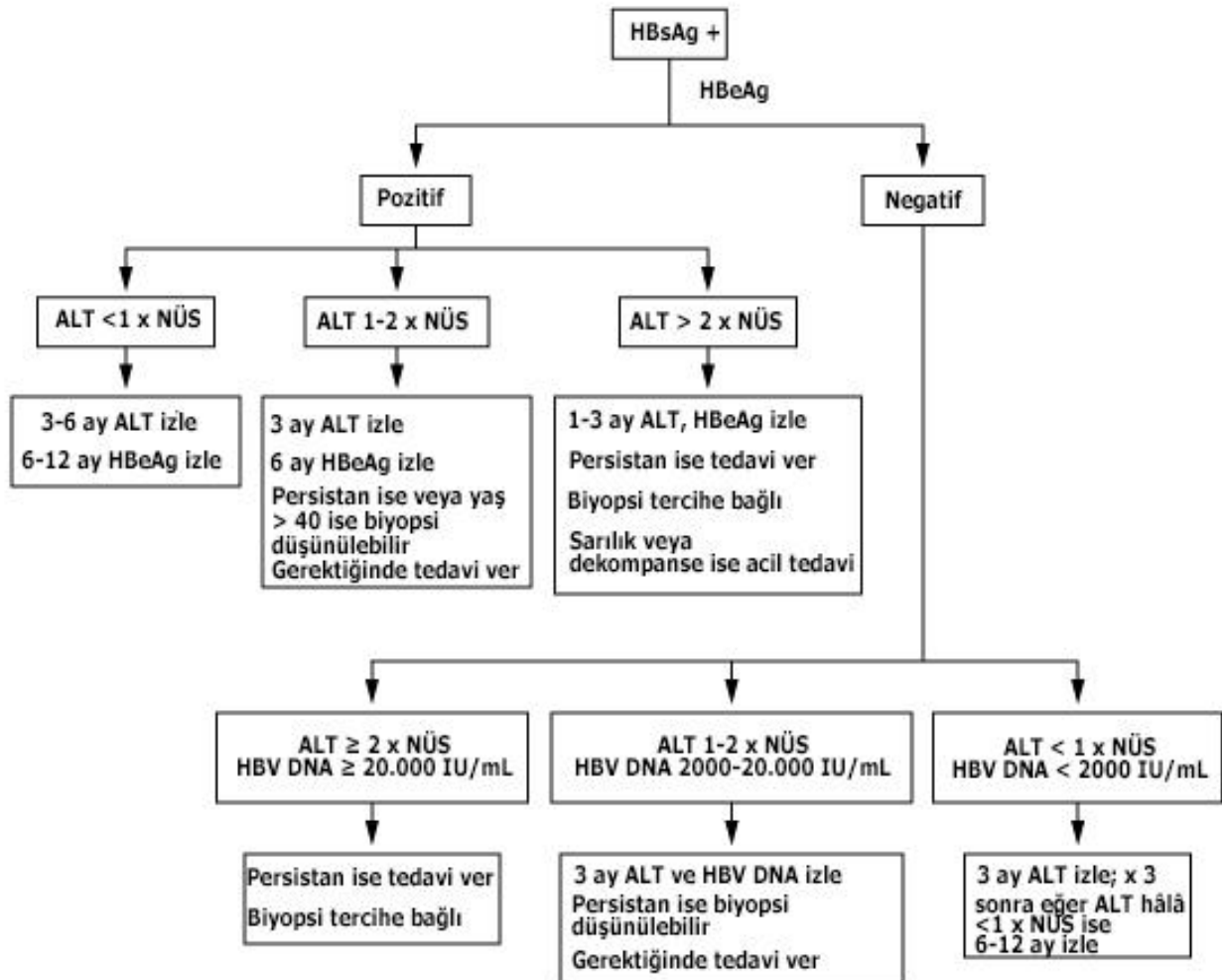
2.7.2. HBeAg negatif hastalarda tedavi kararı:

HBV DNA seviyesi $>2,000$ IU/mL, biyopside kronik hepatit saptanan HAI (Histolojik aktivite indeksi) ≥ 6 ve/veya fibrozis ≥ 2 , ALT $>2 \times$ NÜS olan hastalar tedavi edilmelidir (70–72). Bu grup hastada tedavisiz kalıcı remisyon nadirdir. Bu hastalarda seyir dalgalı olduğu için özellikle inaktif taşıyıcılardan ayrımının yapılabilmesi için seri takiplere ihtiyaç duyulur.

2.7.3. Siroz hastalarında tedavi:

Kompanse sirozu ve HBV DNA >2000 IU/mL olan hastalar ile dekompanse sirozlu, saptanabilir düzeylerde HBV DNA'sı olan hastalarda serum ALT değerlerine bakılmaksızın antiviral tedavi başlanması kararı verilebilir.

Şekil 1 AASLD tedavi algoritması



Tedavide ilk tercih edilen ajanlar, potent olmaları nedeniyle entekavir ve tenofovirdir. Nükleoz(t)id analogları (NA) ile tedavi, dekompanse sirozu ve saptanabilir HBV DNA düzeyi olan bütün hastalarda vakit kaybetmeden başlanmalıdır.

Bununla birlikte antiviral tedavinin yeterli olmadığı hastalar için karaciğer nakli açısından da hazırlıklı olmak gereklidir (67). Transplantasyon merkezleri ile birlikte çalışılmalıdır.

2.7.4. Tedavi Seçenekleri

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde birçok ilaç seçeneği mevcuttur. Standart interferonlar (sIFN), pegile interferonlar (Peg-IFN) ve 6 tane de NA kullanılmaktadır. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan NA, nükleozid (lamivudin, telbivudin, emtrisitabin, entekavir) ve nükleotid (adefovir ve tenofovir) analogları şeklinde ayrılabilir.

İnterferon:

İnterferon alfa tedavide ilk onaylanan ilaçtır. İmmünmodülatör etkisi ile birlikte antiviral aktiviteye de sahiptir. Pegilasyon teknolojisi, interferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması ile, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların (pegile interferonlar; PEG-IFN) oluşturulmasını sağlamıştır. Diğer tedavi seçeneklerine kıyasla interferonun avantajı, tedavi süresinin sınırlı olması, dirençli mutantların seçilmesinde rol almaması, daha kalıcı yanıt alınmasıdır. Diğer yandan bazı yan etkileri ciddi olabilmektedir. Kısa dönemde; grip benzeri sendrom ile kemik iliği süpresyonuna bağlı, anemi, lökopeni ve trombositopeni, uzun dönemde psikiyatrik yan etkiler, tiroid fonksiyon testlerinde bozulmalar, saç dökülmesi gibi yan etkiler ile karşılaşmaktadır. Dekompense sirozlu hastalarda, ciddi depresyon, otoimmün hastalık, kontrol altında olmayan hipo veya hipertiroidi varlığı gibi durumlarda kullanılmamalıdır. En uygun kullanım alanı, iyi kompanse karaciğer hastalığı olan, uzun süreli tedaviye sıcak bakmayan, gelecek 2-3 yıl içinde hamile kalmayı planlayan genç hastalardır. İnterferon tedavisine yanıtı olmayan hastalara antiviral tedaviler başlanabilir.

Lamivudin:

Majör avantajı, diğer oral ajanlara kıyasla fiyatının daha ucuz olması ve gebelikte kullanımı dâhil olmak üzere güvenilirlik açısından uzun süreli tecrübe sahibi olunmasıdır. Düşük potensi nedeniyle yanıt kaybı ve karaciğer hasarında ilerleme ile neticelenen direnç gelişimi en önemli sorundur ve bu durum entekavire direnç gelişimini de kolaylaştırır (73).

Adefovir Dipivoksil:

Potansiyel nefrotoksik etkisi nedeni ile ve daha potent antiviral ilaçların keşfedilmesinden sonra tedavide birinci seçenek tedaviler arasında tercih edilmemektedir (73).

Entekavir:

Avantajı, potent antiviral etkisi ve ilaç direncinin düşük oranda görülmesidir. Bu nedenle dekompanse sirozlu hastaların tedavisinde önemli rol oynar. Lamivudin direnci olan HBV hastalarından ziyade primer tedavide kullanımı daha uygundur. Önceden oral tedavi almamış hastalarda entekavir kullanımı sonrası direnç gelişimi seyrek (5 yıllık tedavide yaklaşık %1). Fakat lamivudin-refrakter hastalarda 5 yıllık kullanım sonrası bu direnç oranı %50'lere çıkmaktadır.

Telbivudin:

Lamivudine ve adefovire oranla biraz daha potent olsa da lamivudine benzer şekilde dirençli mutantların seçilmesinde rol oynar. Tedaviden 2 yıl sonra HBeAg pozitif hastaların %25'inde HBeAg negatif hastaların ise %11'inde genotipik direncin geliştiği gösterilmiştir (74). Biraz daha pahalıdır. Bu nedenle primer tedavide kullanımı sınırlıdır. Myopati ve periferik nöropatiye neden olabilir. B kategorisinde olduğu için gebe hastalarda tenofovire alternatif olarak kullanılabileceği tavsiye edilmektedir (74).

Tenofovir:

Lamivudine dirençli HBV'nin baskılanmasında etkilidir. Tedavi almamış hastalarda birinci tedavi seçeneği olabileceği gibi lamivudin, telbivudin ya da entekavir direnci olan hastalarda birincil ya da ilave tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Sekiz yıllık tedavi sonunda direnç gelişimi gözlenmediği bildirilmiştir (75).

Kompense sirozlu hastalarda amaç karaciğer yetmezliğini ve HCC gelişimini önlemektir. Bu nedenle hastanın ömür boyu tedavi alması önerilir. Tedavi süresi uzun olacağı için entekavir ya da tenofovir tercih edilir. Dekompense sirozlu hastalarda da ömür boyu devam edecek olan tedavi planlanır. Tedavide lamivudin ve telbivudin monoterapisinden kaçınılır. Tenofovir başlanan hastaların renal fonksiyonları yakın takip edilmelidir. Renal yetmezliği olanlarda entekavir tercih edilebilir.

2.7.5. Tedavi Süresi Ve Kesim Kararı

Oral tedavilerin süresi kesin olarak tanımlanmamıştır.

HBeAg pozitif KHB hastalarında:

HBeAg serokonversiyonu tedavi kesimi için nihai basamaktır. HBeAg serokonversiyonu gelişip serum HBV DNA saptanamaz seviyelerde olan hastalarda, 2 ay aralıkla tekrarlanan testlerde HBeAg serokonversiyonu konfirme edildikten sonra, tedavi en az 12 ay daha verilip kesilebilir. Klinik çalışmalar, 5 yıl tedavi almış hastaların kabaca %50'nde HBeAg serokonversiyonunun sağlandığını göstermiştir. Tedavisi kesilen hastaların sonrasında çok yakın takibi gereklidir. Bu dönemde gelişebilecek viral relapslar, hepatit alevlenmelerine ve dekompanseasyona yol açabilir.

HBeAg negatif KHB hastalarında:

Tedaviyi sonlandırma basamağı net değildir. En az 2 ay aralıkla 2 kez bakılan HBsAg'nin kaybı netleşen hastalarda tedavi kesimi düşünülebilir. 5 yıllık tedavi sonunda yaklaşık %5 hastada HBsAg kaybı gözlenmiştir. HBeAg negatif KHB hastalarının tedavisi uzun sürelidir. Bu da beraberinde yan etkileri, ilaç direncini, maliyet artışını getirir.

Kompanse siroz hastalarında:

Tedavi hedefi, karaciğer yetmezliğini ve HSK gelişimini engellemektir. Hayat boyu tedavi gereklidir. HBsAg kaybında ya da HBeAg pozitif hasta grubunda HBeAg serokonversiyonunun sağlanıp en az 12 ay konsolidasyon tedavisi sonrası antiviral tedavinin idamesi tartışılmaktadır.

Dekompanse siroz hastalarında:

Ömür boyu tedavi gereklidir.

2.8. HBsAg Kantitasyonu Ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Yeni Gelişmeler

HBV enfeksiyonu tedavisinin yanıtını izlemde, uzun yıllar boyunca serum HBV DNA düzeyleri, HBeAg pozitif hastalarda serokonversiyonun sağlanması; ALT düzeylerinin normalleşmesi gibi belirteçlere bakılmıştır. Fakat bazı durumlarda, bu değerlerin tedavi başarısını değerlendirmede yetersiz kaldığı görülmüştür. Örneğin, NA tedavisi alan hastalarda, HBV DNA düzeyi hızlıca düşer ve saptanamayacak seviyelere gelir. Fakat yalnızca %50 hastada HBeAg kaybı gelişir. Bu

hastaların çoğunda ise tedavi kesildiğinde relaps görülür (76). HBeAg serokonversiyonunun takibi ise sadece antijen pozitif hasta grubunda yardımcı olur.

HBsAg, 40 yıl önce tanımlanmıştır (77) ve HBV enfeksiyonunun tanısını koymada başrolü üstlenmiştir. 90 lı yıllarda, HBsAg kantitasyonu güvenilir, basit ve ucuz bir metod olarak IFN tedavisi alan hastalarda, viral replikasyonun takibi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar, HBsAg'nin kantitatif serum düzeylerinin (qHBsAg), cccDNA'nın karaciğerdeki düzeyi ve transkripsiyonel aktivitesi hakkında bilgi verebileceğini göstermiştir. Buna bağlı olarak HBsAg titresi, tedavinin etkinliğini de gözler önüne seren bir markır olarak kabul görmektedir (78). Günümüzde, HBV DNA düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın doğal seyrinin takibinde ve tedavi başarısını değerlendirmede önemli rol oynamaktadır.

HBsAg serum düzeyinin, cccDNA miktarıyla korele olduğunu araştıran birçok yayın mevcuttur. Bu çalışmalardan bir tanesinde, bir kısmı adefovir tedavisi alan farklı grup HBV enfeksiyonlu hastalarda, PCR metodu ile intrahepatik cccDNA düzeyi karşılaştırılmış. Tedavi öncesi cccDNA düzeyleri, diğer hasta gruplarına göre (taşıyıcılar, HBeAg negatif kronik hastalar) HBeAg pozitif grupta belirgin yüksek bulunmuştur. Tedavi alan hastalarda ise, intrahepatik cccDNA'nın düşüş gösterdiği saptanmış. cccDNA miktarındaki değişimler ile serum HBsAg titrelerinin azalması arasında doğru orantı bulunmuş. ALT seviyelerindeki düşüş ile arasında ise belirgin bir korelasyon gözlenmemiş. cccDNA'daki değişimlerin, intraselüler HBV DNA değişimi ile ve serum HBV DNA değişimi ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır (79).

Bir başka çalışmada; 28 KHB hastasına, 48 hafta süre ile adefovir ve pegile interferon (PEG-IFN) alfa 2b kombinasyon tedavisi verilmiş. Tedavi öncesi ve sonrasında cccDNA seviyeleri araştırılmış. Tedavi sonunda, serum HBsAg titreleri ile intrahepatik viral DNA miktarının, tedavi öncesine oranla oldukça korele ($P < 0.001$) bir azalma gösterdiği saptanmış. Bu azalma cccDNA için de benzerlik gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Çalışmada, kombinasyon tedavisi sonunda, intrahepatik cccDNA miktarında belirgin bir azalma olduğu ve karaciğerdeki HBV DNA düzeyi ile serum HBsAg seviyesinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır (80).

Son birkaç yılda HBsAg düzeyini tayin eden ölçüm yöntemlerinde gelişme kaydedilmiştir. Bunlardan birincisi Architect HBsAg QT (Abbott Diagnostic, Abbott Park, IL, USA) chemiluminesens mikropartikül immunassay (CMIA) olup klinikte yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. İkinci metot ise; Elecsys HBsAg II'dir (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) (81).

cccDNA seviyesi ve HBsAg düzeylerinin arasında anlamlı bir ilişki olduğunun gösterilmesi ile, qHBsAg nin, tedavi öncesindeki başlangıç, tedavi sırasındaki ya da bitimindeki düzeylerinin tedavi sonunda alınacak yanıtı tahmin etmede prekürsör görevi görebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmeye çalışılmıştır (80).



3. MATERİYAL VE METOD

Çalışmamızda kullanılan hasta serumları, “Real Life – İstanbul Çalışması (Realist)” adı ile “Gerçek Hayatta Kronik Hepatit B Tedavisinde Değişik Tedavi Yaklaşımlarının Etkinlik ve Güvenilirliğini Uzun Süreli Olarak Değerlendiren Gözlem Çalışması” olarak Temmuz 2008 yılı itibariyle başlatılan çok merkezli bir çalışmadan elde edildi. Realist çalışmasının ana popülasyonunu, hekimin günlük uygulaması içinde karşılaştığı, KHB tanısı almış olan yeni hastalar oluşturdu. Çalışma, KHB tanısı alarak onaylanmış bir tedavi verilen hastalarda, açık, çok merkezli, karşılaştırmaz, bir gözlem çalışmasıdır.

Temmuz 2008 - Temmuz 2014 tarihleri arasında, 18 merkezin dâhil olduğu bu çalışmaya, yeni tanı KHB hastaları, HBeAg pozitif ve negatif hastalar ayrılmaksızın dâhil edildi. Bilgilendirilmiş ve yazılı olur izni alınan hastalardan başlangıç serum örneklerinin alınmasının ardından hastaya, endikasyon dâhilinde hekiminin uygun gördüğü bir tedavi başlandı. Başlangıç tetkiklerini hastanın serum HBV DNA, HBeAg, ALT, AST, albumin, hemogram ve diğer biyokimya testleri oluşturdu. Tedavinin 1., 6., 12. ve 18. aylarında kontrol tetkikler yapıldı. Serum örnekleri laboratuvarımızda - 80 °C’de muhafaza edildi.

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dışı bırakma kriterleri

Bir araştırma ilacı çalışmasına katılma, takipsizlik, hastanın olurunun çekmesi, idari sorunlar ve ölüm durumlarında hasta takibi bırakılmıştır.

3.2. Biyokimyasal ve Serolojik Laboratuvar Ölçümleri

Bütün hastaların HBsAg, HBeAg, Anti-HBe testleri ELISA yöntemiyle çalışılırken, HBV-DNA TaqMan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle çalışıldı (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, ABD). Tam kan sayımı, AST, ALT, albumin biyokimya laboratuvarında standart yöntemlerle çalışıldı. HBsAg kantitatif ölçümü için Elecsys HBsAg II assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kiti kullanıldı. Bu yöntem elektro-kemilüminesans immünoassay

temelinde işlemektedir. İlk inkübasyonda 50 mikrolitrelik bir örnek kullanılarak poliklonal ve monoklonal Anti-HBs antikorlu karışımı sandviç kompleks oluşturulur. İkinci inkübasyon aşamasında bu kompleks katı faza dönüştürülür. Ölçüm hücrelerinde manyetik alanda mikropartiküller elektrod yüzeyinde yakalanarak voltaj uygulaması ile kemilüminesans emisyonu başlatılır. Işıma alıcılarla ölçülür ve sonuçlar kalibrasyon eğrisi ile gösterilir (82).

3.3. Virolojik yanıt kriterleri

Kullanılan HBV ilaçlarına virolojik yanıt kriterleri olarak EASL Hepatit B Rehberinde belirtilen kriterler kullanılmıştır:

Interferon: Tedavinin 6. ayında ve tedavi sonunda (1. yılında), HBV-DNA'nın <2000 IU/mL olması

Nükleotid ve nükleozit analogları:

- a. Primer yanıt: Tedavinin 3. ayında HBV-DNA'nın, başlangıç değerine göre 1 log'dan (10 kattan) daha az düşmesi
- b. Virolojik yanıt: 3 ile 6 aylık aralarla ve hassas bir PCR yöntemi ile değerlendirilen HBV DNA değerinin saptanamaz düzeylerde olması
- c. Kısmi yanıt: Tedavinin en az 6. ayında HBV DNA'nın, başlangıç değerine göre 1 log'dan (10 kattan) daha fazla düşmesi fakat hala saptanabilir olması

3.4. Etik

Çalışma, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.12.2013 tarih 89125526-598 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.5. İstatistiksel analiz yöntemleri

Hasta verileri SPSS 22.0 (IBM Inc., Chicago, ABD) paket programı ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerler kullanılmıştır.

Araştırmada incelenecek kesikli değişkenlerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde veri özelliklerine uygun koşullarda bağımsız gruplar t testi, Pearson korelasyon analizi ve tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05'ten küçük veya eşit olması durumu olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tüm hasta örneklerine dair bulgular

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 335 hastaya ait 942 serumda HBsAg kantitatif ölçümü yapıldı. Aldıkları tedaviye göre hasta sayısı ve serum sayıları sırasıyla; entekavir için 106 hasta (%31,6), 307 serum (%32,5), tenofovir için 88 hasta (%26,3), 253 serum (%26,8), lamivudin için 88 hasta (%26,3), 257 serum (%27,2), PEG-IFN alfa 2a için 32 hasta (%9,6), 73 serum (%7,7), PEG-IFN alfa 2b için 20 hasta (%6), 49 serum (%5,2) ve standart IFN için 1 hasta (%0,3), 3 serumdur (%0,3).

Hastaların 111'i kadın (%33), 224'ü erkek (%37) olup ortalama yaş $41,19 \pm 13$ bulundu. Tedavi gruplarına göre dağılım Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 Tedavi gruplarında hasta ve serum sayıları ile yaş ve cinsiyet dağılımı

	Entekavir (n=106)	Tenofovir (n=88)	Lamivudi n (n=88)	PEG-IFN alfa 2a (n=32)	PEG-IFN alfa 2b (n=20)	Standart IFN (n=1)	Tüm hastalar (n=335)
Serum örneği sayısı (%)	307 (%32,5)	253 (%26,8)	257 (%27,2)	73 (%7,7)	49 (%5,2)	3 (%0,3)	942
Yaş	42,6 $\pm$ 13,1	40,2 $\pm$ 14,5	42,7 $\pm$ 11,5	36,8 $\pm$ 8,0	37,2 $\pm$ 10,3	20	41,2 $\pm$ 13
Cinsiyet (K/E) (%/%)	35 / 71 %33 / %67	31 / 57 %35 / %65	29 / 59 %33 / %67	11 / 21 %34 / %66	4 / 16 %20 / %80	K	111 / 224 %33/%67

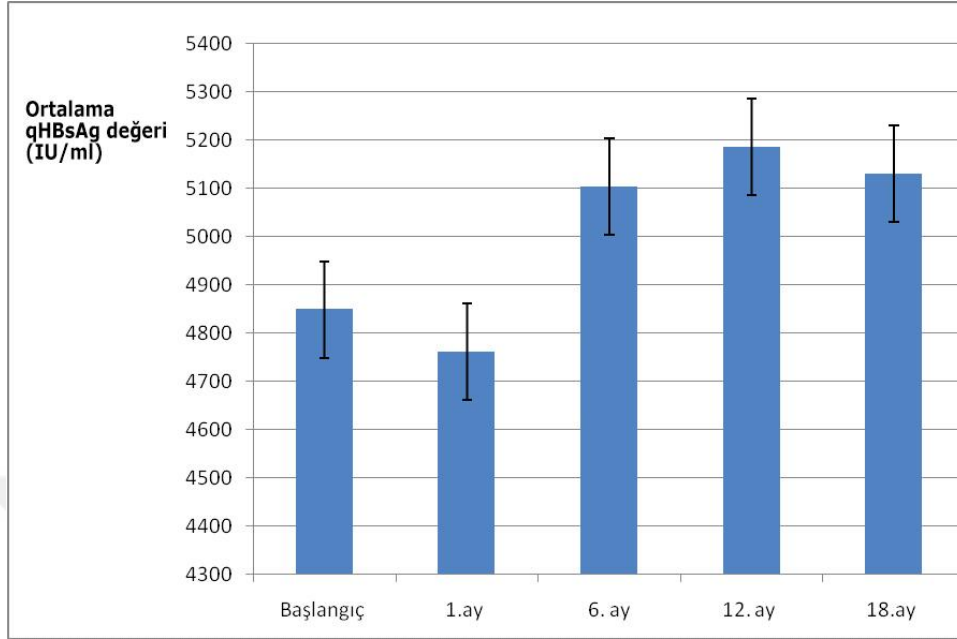
Başlangıç vizitinde HBeAg ölçümü yapılan 294 hastanın 232'si HBeAg negatif, (%79), 62'sinde HBeAg pozitif (%21) saptanmıştır.

Hastaların başlangıç ortalama ile standart sapma değerleri qHBsAg için 4849 ± 2440 IU/mL, HBV DNA için $4,03 \times 10^8 \pm 2,78 \times 10^9$ ($8,606 \pm 9,443$ log) U/mL, ALT için $111,93 \pm 134,71$ U/L, AST için $68,76 \pm 68,37$ U/L, trombosit sayısı için 196088 ± 58686 / μ L, albumin için ise $4,16 \pm 0,37$ g/dl bulundu (Tablo 5).

Tablo 5 Hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları.

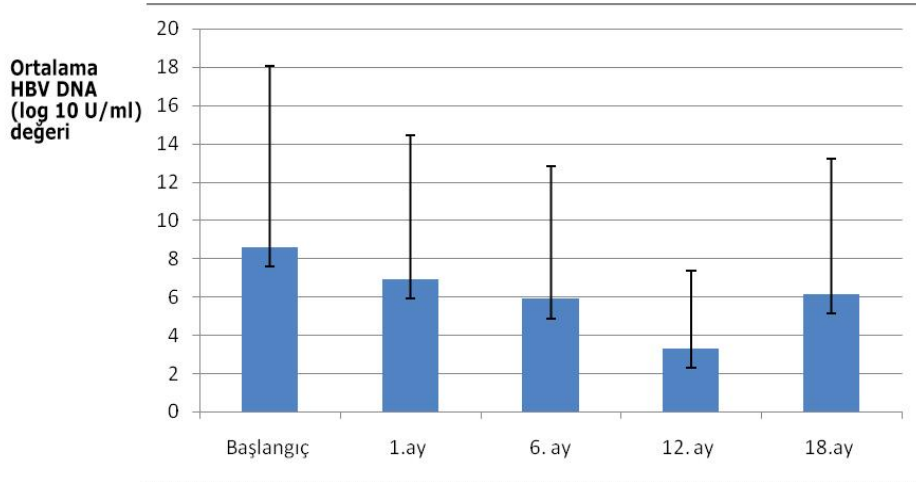
	Başlangıç	1.ay	6.ay	12.ay	18.ay
qHBsAg (IU/mL)	4849±2440	4761±2448	5103±2259	5187±2252	5131±2441
HBV-DNA (U/mL)	$4,03 \times 10^8$ $\pm 2,78 \times 10^9$	$8,58 \times 10^6$ $\pm 3,37 \times 10^7$	$7,57 \times 10^5$ $\pm 8,31 \times 10^6$	$2,03 \times 10^3$ $\pm 1,14 \times 10^4$	$1,39 \times 10^6$ $\pm 1,24 \times 10^7$
HBV-DNA (Log 10 U/mL)	6,415±1,637	3,908± 2,395	1,640±1,738	0,890± 1,290	0,596± 1,320
ALT (U/L)	111,93±134,71	68,71±72,58	33,36±21,79	30,61±20,73	26,48±12,76
AST (U/L)	68,76±68,37	48,23±46,05	29,31±14,38	28,43±20,40	25,94±10,93
Albumin (g/dl)	4,16±0,37	-	4,29±0,42	4,31±0,37	4,43±0,43
Trombosit (/mm ³)	196088±58686	184004±65731	196301±69556	196579±72784	198444±58285

Tüm tedavi gruplarındaki hastalar birlikte değerlendirildiğinde aylara göre ortalama qHBsAg düzeyleri (IU/ml) Grafik 1’de gösterilmiştir.



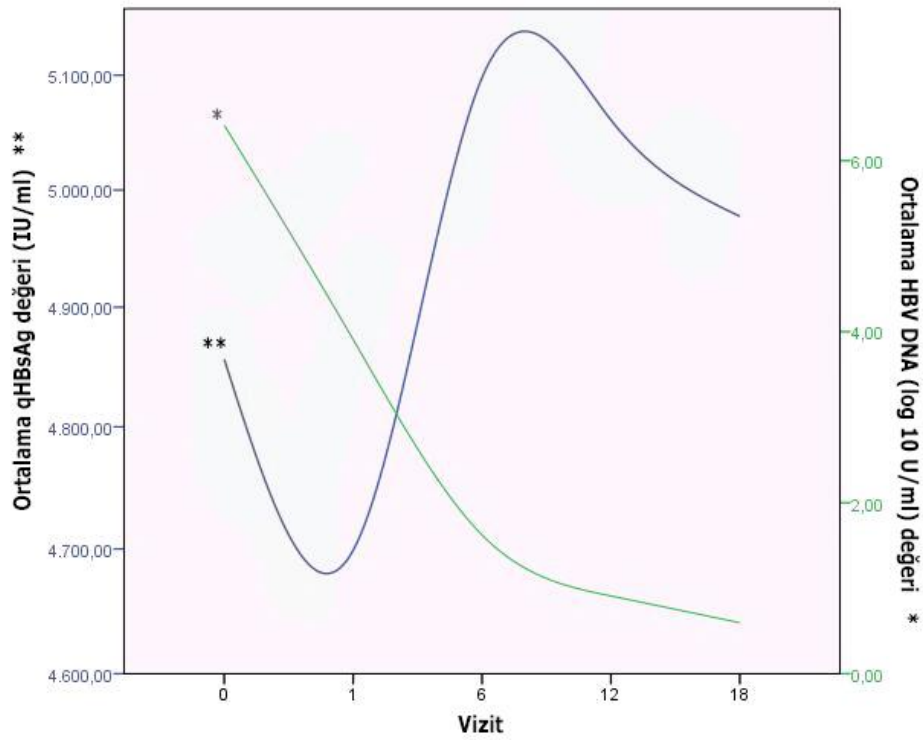
Grafik 1 Tüm hastalarda qHBsAg değerlerinin aylara göre değişimi.

Tüm tedavi gruplarındaki hastaların HBV DNA (log 10) değerlerinin aylar içindeki değişimi Grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2 Tüm hastalarda HBV DNA (log 10 U/ml) değerlerinin aylara göre değişimi.

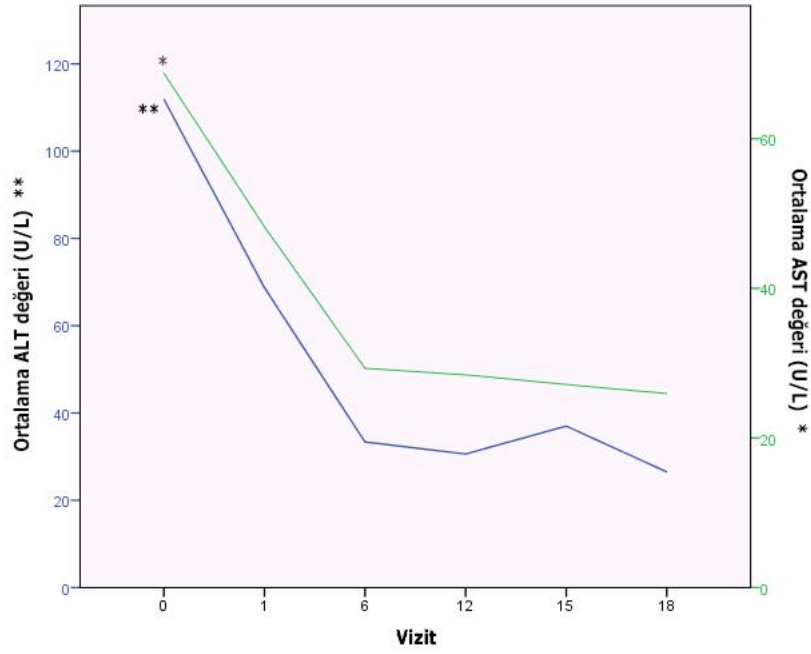
Tüm hastaların qHBsAg değerlerinin ve HBV DNA (log 10) düzeylerinin zaman içindeki değişiminin karşılaştırmalı olarak Grafik 3’te gösterilmiştir.



Grafik 3 Tüm hastalarda qHBsAg değerlerinin HBV DNA (log 10 U/ml) değerlerinin aylara göre değişimi

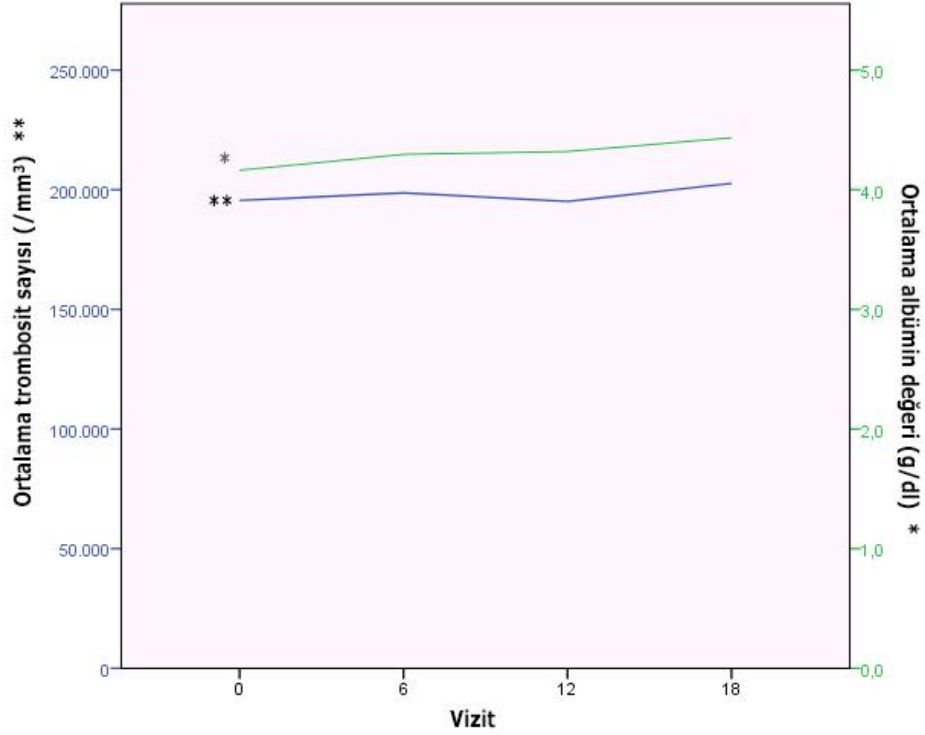
Tüm hastalar üzerinden yapılan ölçümlerde, başlangıç ve 18. ay düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA’da gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$). qHBsAg düzeylerinde ise değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.297$).

Tüm tedavi gruplarındaki hastaların ALT ve AST düzeyleri bir arada ele alındığında başlangıç ve 18. ay ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Aşağıdaki grafikte bu değişim gösterilmektedir (Grafik 4).



Grafik 4 Tüm tedavi gruplarında ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi

Albümin düzeyi ve trombosit sayısının, tüm serum örneklerinden yapılan ölçümlerinin aylara göre gösterdiği değişiklik aşağıdaki grafikte ele alınmıştır (Grafik 5).



Grafik 5 Tüm hastalarda albümin düzeyi ve trombosit sayılarının aylara göre değişimi

Bu değerlerden albümin düzeyinde izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamı bulunurken ($p<0.001$), trombosit sayısındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.729$).

Başlangıç ölçümlerinde HBeAg negatif 232 hastanın ortalama qHBsAg değeri 5435 (± 2200) (IU/mL), HBV DNA düzeyi $2,03 \times 10^8 \pm 1,74 \times 10^9$, HBV DNA (log 10) değeri 6,070 ($\pm 1,522$) (IU/mL) saptandı. Bu verilerle HBeAg pozitif olan hastalar için qHBsAg değeri 2655 (± 2013) (IU/mL), HBV DNA düzeyi $1,19 \times 10^9 \pm 5,07 \times 10^9$ ve HBV DNA (log 10) değeri 7,776 ($\pm 1,348$) (IU/mL) saptandı. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, HBeAg pozitif ve negatif hastaların başlangıç ölçümleri kıyaslandığında, HBsAg değerleri için anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.001$). Fakat HBV DNA değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.148$).

qHBsAg düzeyleri, gerek HBeAg pozitif hastaların, gerekse HBeAg negatif hastaların başlangıç ve 18. ay örneklerinde izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla; $p=0.176$, $p=0.158$).

HBV DNA değeri, gerek HBeAg pozitif, gerekse HBeAg negatif hastaların başlangıç ve 18. ay ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (HBeAg negatif; $p=0.324$, HBeAg pozitif; $p=0.569$).

HBeAg negatif hastalarda başlangıç qHBsAg düzeyleri ile HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemektedir ($p=0.146$). HBeAg pozitif hastalarda da korelasyon saptanmamıştır ($p=0.145$).

Tüm hasta örneklerinde başlangıç qHBsAg düzeyi ve HBV DNA değeri arasında da korelasyon gözlenmemiştir ($p=0.375$). Aynı grupta yapılan ölçümlerde HBV DNA ile AST ve ALT değerleri arasında da korelasyon izlenmemiştir (sırasıyla; $p=0.571$, $p=0.507$). qHBsAg değerinin, ALT ve AST düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.385$ ve $p=0.127$).

4.2. Hastaların tedaviye yanıtlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Hastaların almakta oldukları entekavir, tenofovir, lamivudin ve interferon tedavileri altında qHBsAg, HBV DNA, AST, ALT, albumin ve trombosit değerleri, başlangıç (0. ay), 1., 6., 12., 18. aylardaki ölçüm sonuçları karşılaştırıldı.

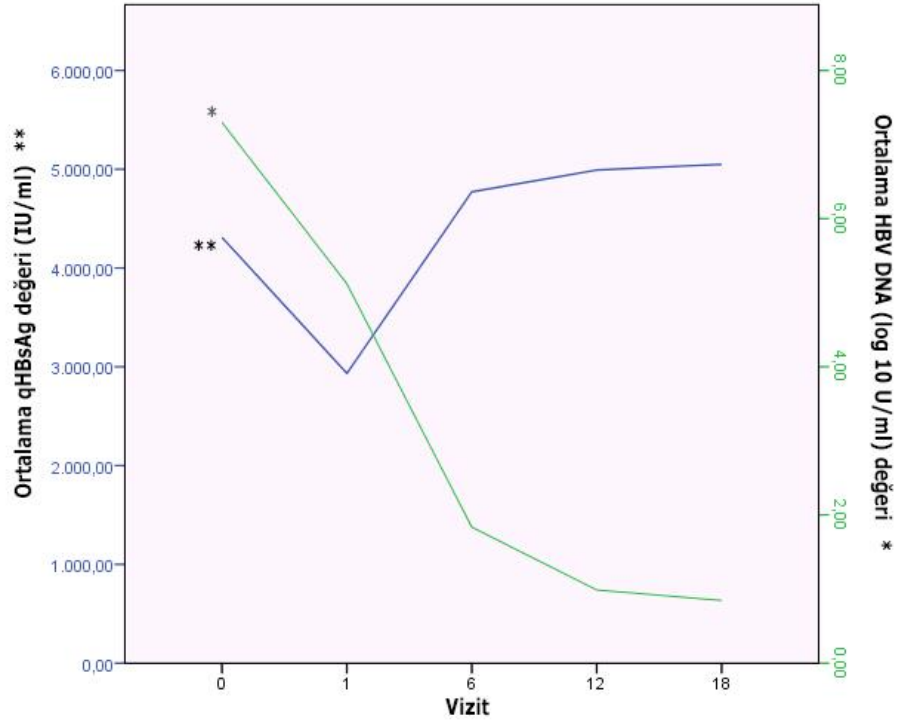
4.2.1. Entekavir grubu

Entekavir grubunda takiplerde elde edilen değerler tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6 Entekavir tedavisi alan hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları

	Başlangıç	1.ay	6.ay	12.ay	18.ay
qHBsAg (IU/mL)	4279±2583	4608±2532	4787±2242	5143±2571	5096±2300
HBV-DNA (U/mL)	4,43x10 ⁸ ±1,44x10 ⁹	2,11x10 ⁶ ±3,86x10 ⁶	8,70x10 ³ ±2,36x10 ⁴	2,83x10 ³ ±9,70x10 ³	3,92x10 ⁶ ±2,07x10 ⁷
HBV-DNA (Log 10 U/mL)	7,299±1,337	5,121± 1,514	1,888±1,673	0,957±1,498	0,845± 1,793
ALT (U/L)	111,87±86,37	76,10±90,18	29,77±11,94	27,13±15,25	25,29±11,95
AST (U/L)	69,57±57,53	53,72±66,03	27,10±9,25	27,03±10,99	25,29±9,58
Albumin (g/dl)	4,10±0,36	-	4,25±0,43	4,33±0,47	4,43±0,52
Trombosit (/mm ³)	197547±72606	183492±57499	194250±67908	192564±73369	183411±59628

Bu grupta qHBsAg (IU/mL) ve HBV DNA (log 10 IU/ml) değerlerinin takiplerde elde edilen sonuçlar Grafik 6'da gösterilmiştir.

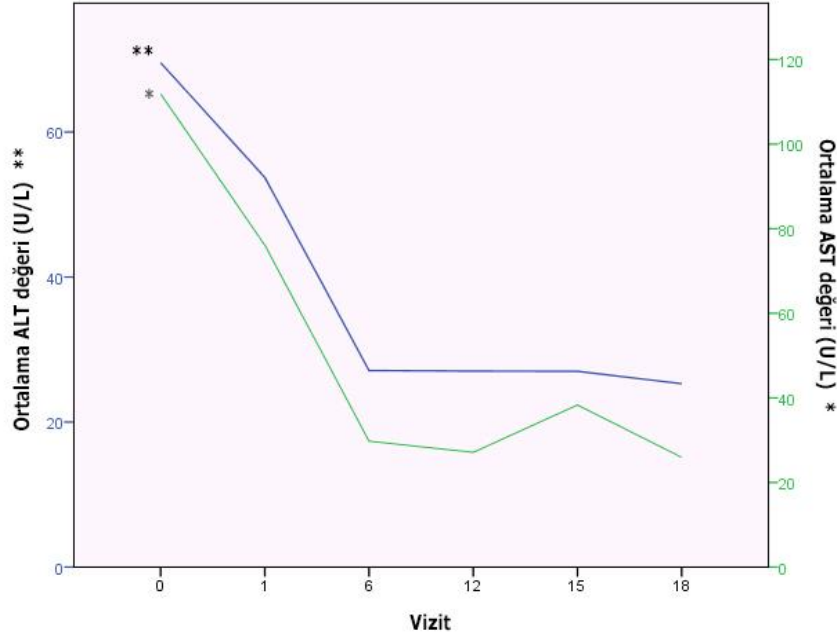


Grafik 6 Entekavir grubundaki hastalarda qHBsAg (IU/mL) ve HBV DNA (log 10 IU/ml) değişimi.

Başlangıç ölçümü ve 18. ay ölçümü değerleri arasında HBV DNA için gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p=0.005$). qHBsAg için bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.103$).

Bu grup hastada HBV DNA ile qHBsAg değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0.009$).

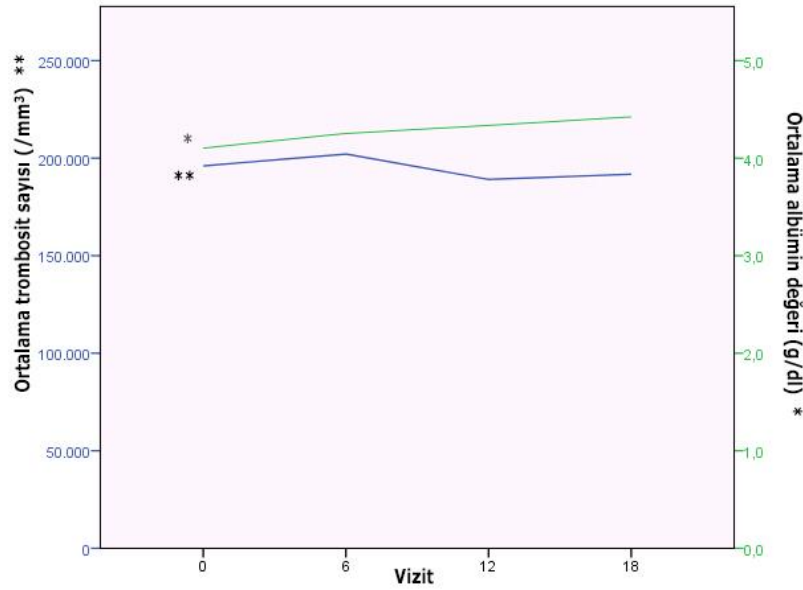
ALT ve AST düzeylerinin takiplerde elde edilen sonuçları aşağıdaki Grafik 7’de ele alınmıştır.



Grafik 7 Entekavir grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi

Ortalama AST ve ALT düzeylerinin başlangıç ve 18. aylardaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş saptandı ($p < 0.001$).

Albümin düzeyi ve trombosit sayısının aylara göre değişimini gösteren grafik aşağıda verilmiştir (Grafik 8).



Grafik 8 Entekavir grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi

Ortalama albümin düzeylerinin başlangıç ve 18. aydaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.007$). Trombosit değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.311$).

Entekavir tedavisi alan hastalar, HBeAg pozitif ve negatif olarak ayrıldığında; serumlarının başlangıç ve 18. ay ölçümlerinde karşılaştırıldığında, qHBsAg düzeylerinde saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.327$, $p=0.666$).

Aynı grup hastalarda HBV DNA değerinin başlangıç ve 18. aydaki karşılaştırması ise HBeAg pozitif grupta ($p=0.401$) ve HBeAg negatif grupta ($p=0.304$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

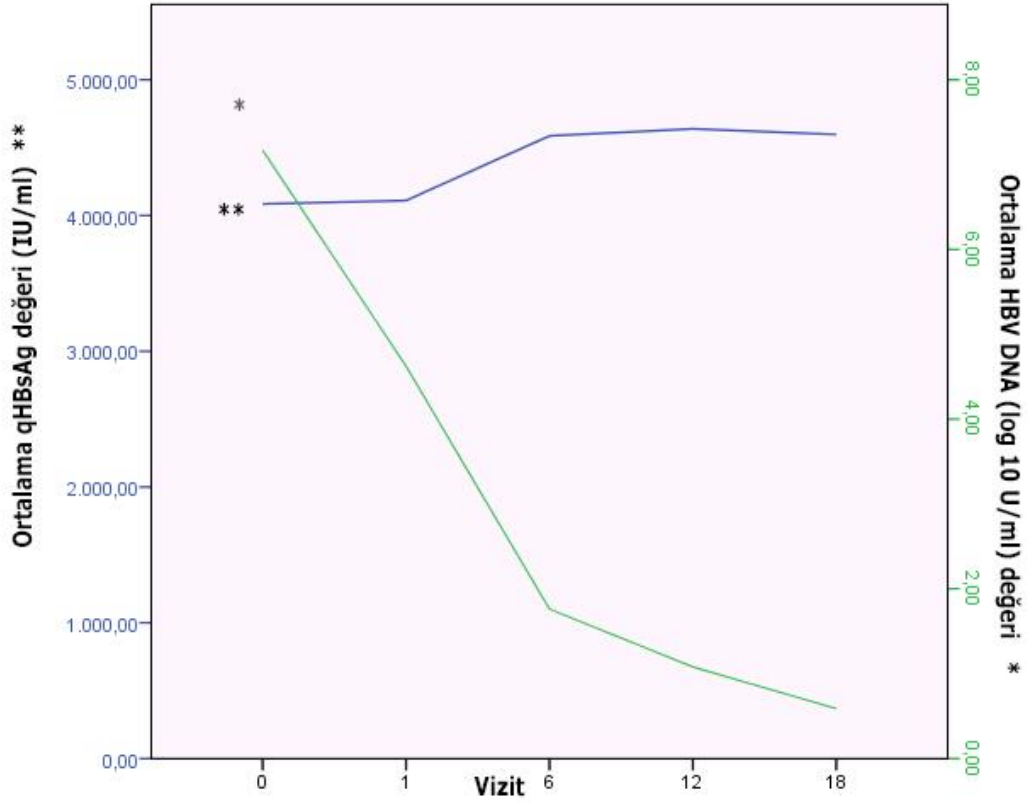
4.2.2. Tenofovir grubu

Tenofovir grubundaki hastaların takiplerinde elde edilen değerler tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7 Tenofovir tedavisi alan hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları

	Başlangıç	1.ay	6.ay	12.ay	18.ay
qHBsAg (IU/mL)	4119±2451	4435±2312	4367±2516	4816±2029	5111±2163
HBV-DNA (U/mL)	$4,51 \times 10^8$ $\pm 2,84 \times 10^9$	$2,31 \times 10^7$ $\pm 5,65 \times 10^7$	$1,09 \times 10^5$ $\pm 6,72 \times 10^5$	$3,33 \times 10^3$ $\pm 1,79 \times 10^4$	$5,03^1 \times 10 \pm 1,79 \times 10^2$
HBV-DNA (Log 10 U/mL)	7,170±1,227	4,624±2,573	1,761±1,616	1,079±1,254	0,588±0,899
ALT (U/L)	124,49±84,52	80,91±78,58	33,39±16,77±	33,67±19,72	27,00±10,43
AST (U/L)	77,03±51,30	52,43±38,25	28,78±9,79	28,10±8,88	27,30±11,65
Albumin (g/dl)	4,11±0,38	-	4,30±0,38	4,28±0,34	4,37±0,40
Trombosit (/mm ³)	189210±51713	198333±82925	217073±86626	209717±86734	210185±65876

Tenofovir grubunda qHBsAg (IU/mL) ve HBV DNA (log 10 IU/ml) değerlerinin takiplerde elde edilen sonuçlar Grafik 9’da gösterilmiştir.

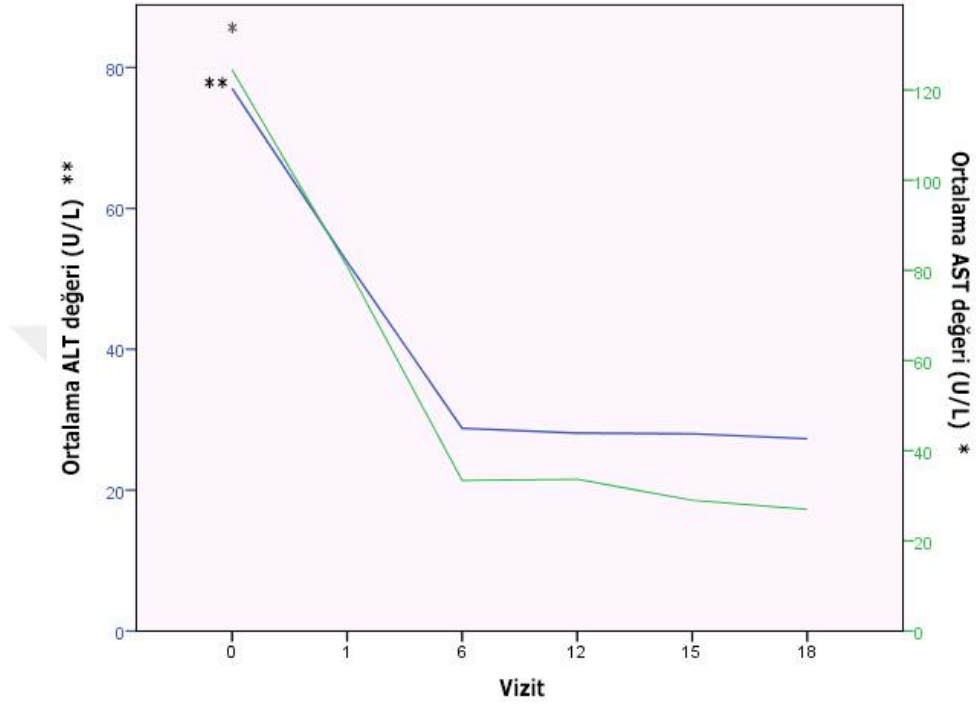


Grafik 9 Tenofovir grubundaki hastalarda qHBsAg ve HBV DNA (log 10) değerlerinin aylara göre değişimi

Başlangıç ölçümü ve 18. ay ölçümü değerleri arasında HBV DNA için gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0.472$). qHBsAg için de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.052$).

Bu grup hastada HBV DNA ile qHBsAg değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0.595$).

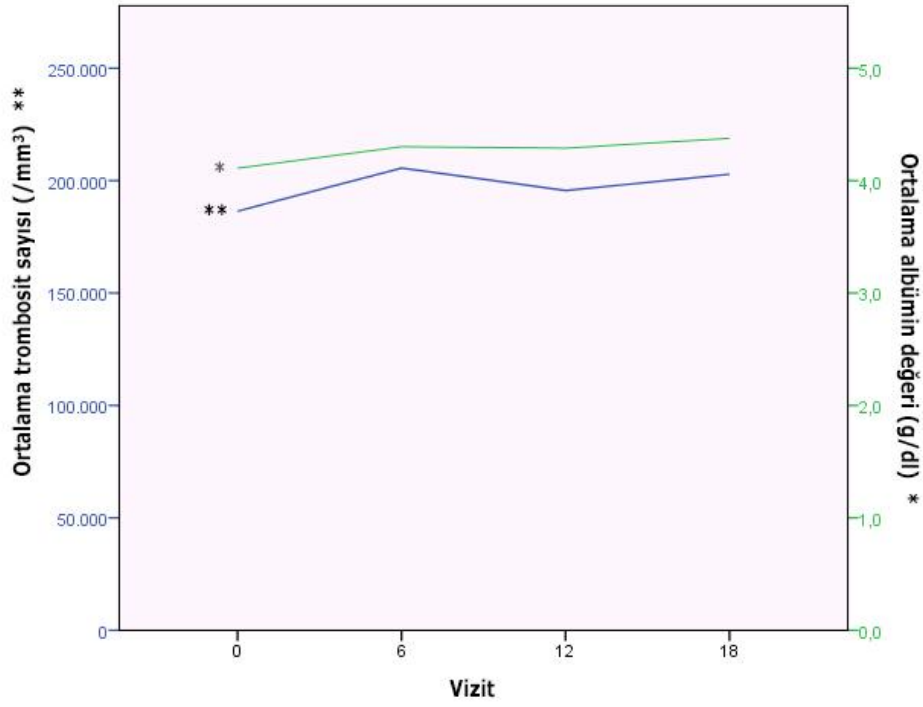
Hastaların ALT ve AST düzeylerinin takiplerde elde edilen sonuçları Grafik 10’da ele alınmıştır.



Grafik 10 Tenofovir grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi

Ortalama AST ve ALT düzeylerinin başlangıç ve 18. aylardaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş saptandı ($p < 0.001$).

Albümin düzeyi ve trombosit sayısının aylara göre değişimini gösteren grafik aşağıda verilmiştir (Grafik 11).



Grafik 11 Tenofovir grubundaki hastalarda albümin düzeyi ve trombosit sayısı ölçümlerinin aylara göre değişimi

Ortalama albümin düzeylerinin başlangıç ve 18. aylardaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.009$). Trombosit değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.096$).

Tenofovir grubunda, HBeAg pozitifliği gösteren hastaların serumlarında, başlangıç ve 18. ay ölçümleri karşılaştırıldığında HBsAg düzeylerinde saptanan değişiklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.042$). HBeAg negatif hastalarda aynı inceleme yapıldığında saptanan değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.683$).

Yine bu grup hastalar, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olarak ayrı ayrı incelendiğinde, başlangıç ve 18. aydaki HBV DNA değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; $p=0.489$, $p=0.498$).

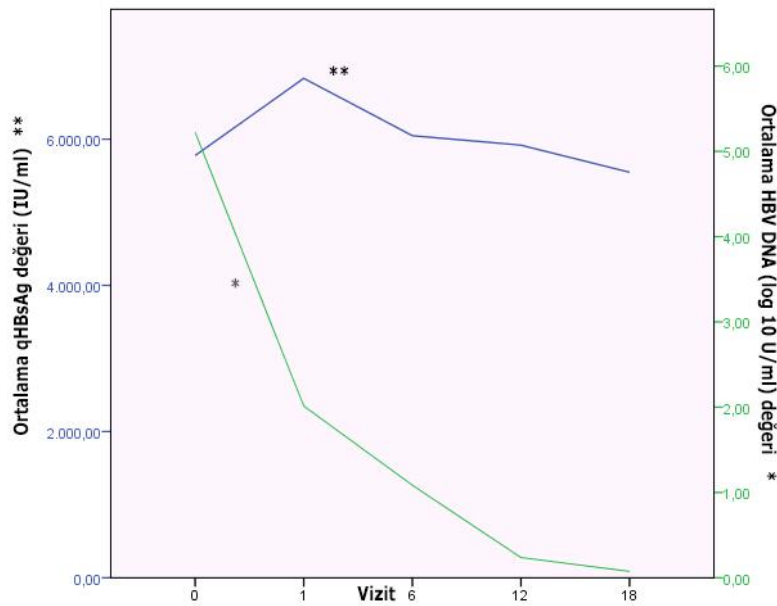
4.2.3. Lamivudin grubu

Lamivudin grubunda takiplerde elde edilen değerler tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8 Lamivudin tedavisi alan hastaların başlangıç ve takip ölçümleinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları

	Başlangıç	1.ay	6.ay	12.ay	18.ay
qHBsAg (IU/mL)	5793±1696	5551±2316	6026±2026	5865±2065	5423±1984
HBV-DNA (U/mL)	3,64x10 ⁷ ±1,91x10 ⁸	4,11x10 ⁴ ±9,10x10 ⁴	2,45x10 ³ ±1,32x10 ⁴	2,08x10 ¹ ±8,61x10 ¹	1,95x10 ¹ ±9,16x10 ¹
HBV-DNA (Log 10 U/mL)	5,225±1,145	2,013±2,265	1,085±1,390	0,236±0,676	0,074±0,350
ALT (U/L)	69,04±62,78	33,16±28,52	27,63±15,73	24,57±15,25	25,47±14,38
AST (U/L)	50±80±47,18	29,73±20,32	25,88±13,99	22,67±7,56	24,23±10,10
Albumin (g/dl)	4,17±0,38	-	4,29±0,48	4,28±0,26	4,43±0,35
Trombosit (/mm ³)	204582±55073	204117±48470	214307±43198	211900±37411	205466±45450

Lamivudin grubunda qHBsAg (IU/mL) ve HBV DNA (log 10 U/ml) değerlerinin takiplerde elde edilen sonuçlar Grafik 12’de gösterilmiştir

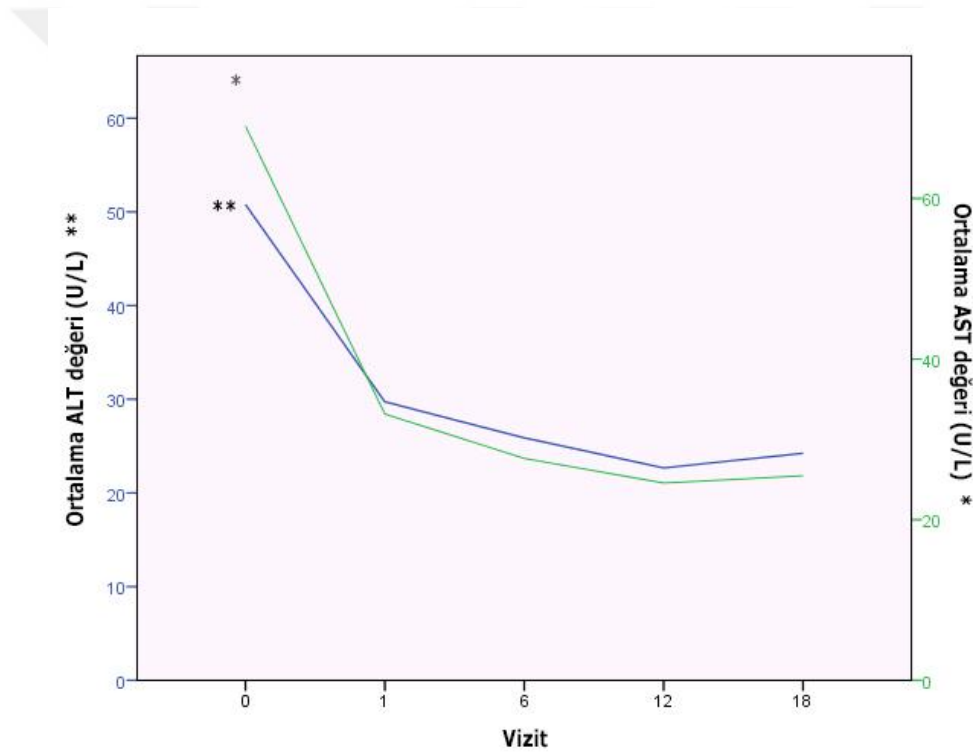


Grafik 12 Lamivudin grubundaki hastalarda qHBsAg ve HBV DNA (log 10) değerlerinin aylara göre değişimi

Lamivudin grubundaki hastaların başlangıç ölçümü ve 18. ay ölçümü değerleri arasında HBV DNA için gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0.374$). qHBsAg için bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.368$).

Bu grup hastanın HBV DNA ile qHBsAg düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p=0.831$)

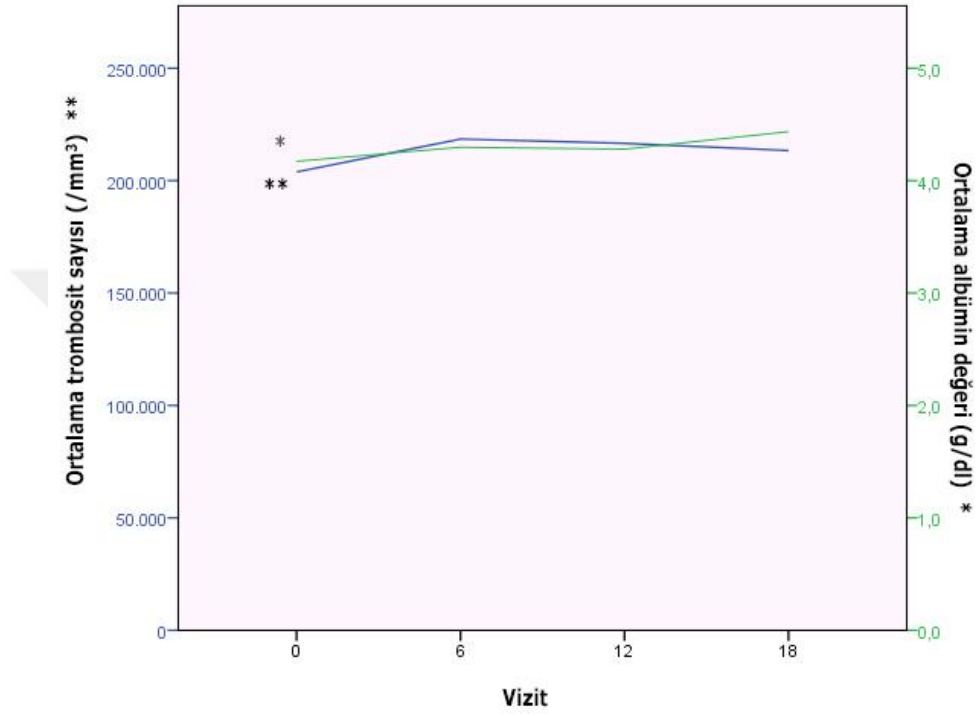
Bu hastaların ALT ve AST düzeylerinin takiplerde elde edilen sonuçları Grafik 13'te ele alınmıştır.



Grafik 13 Lamivudin grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi

Ortalama AST ve ALT düzeylerinin başlangıç ve 18. aylardaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş saptandı (AST için $p=0.003$; ALT için $p<0.001$).

Bu grupta albümin düzeyi ve trombosit sayısının aylara göre değişimini gösteren Grafik 14 aşağıda verilmiştir.



Grafik 14 Lamivudin grubundaki hastalarda albümin düzeyi ve trombosit sayısı ölçümlerinin aylara göre değişimi

Ortalama albümin düzeylerinin başlangıç ve 18. aylardaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.005$). Trombosit değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.938$).

Bu grupta, gerek HBeAg pozitif hastaların, gerekse HBeAg negatif olan hastaların serumlarında, başlangıç ile 18. ay ölçümleri karşılaştırıldığında HBsAg düzeylerinde saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.257$; $p=0.217$).

HBeAg pozitif ve negatif hastaların başlangıç ile 18. ay ölçümlerinde HBV DNA değerinde anlamlı fark saptanmadı (sırası ile; $p=0.667$, $p=0.480$).

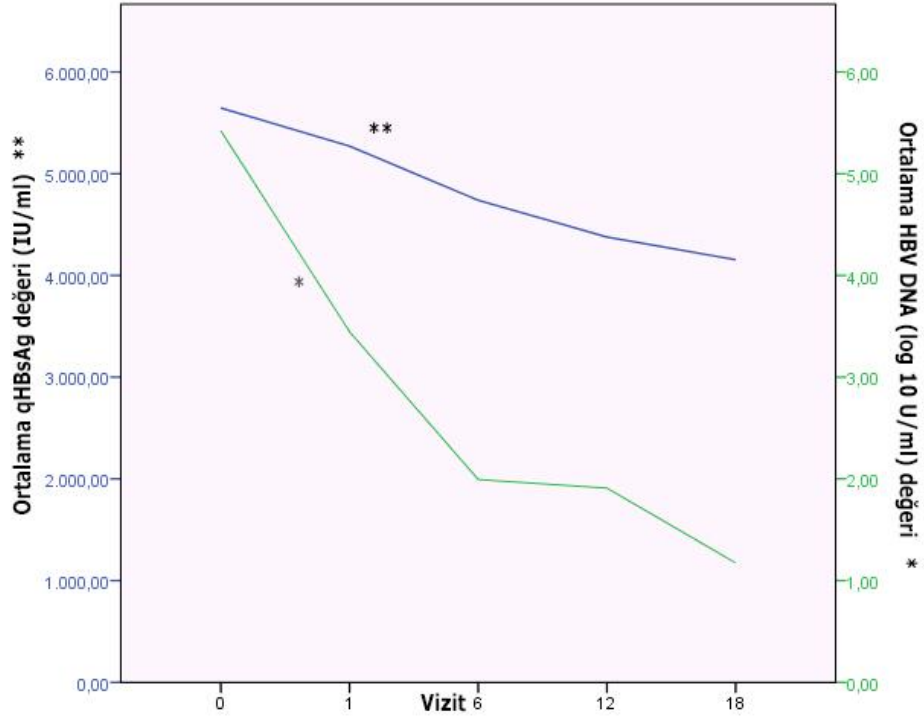
4.2.4. PEG-IFN alfa 2a, PEG-IFN alfa 2b ve Standart IFN alfa 2a grupları

PEG-IFN alfa 2a, PEG-IFN alfa 2b ve Standart IFN alfa 2a grupları istatistiksel hesaplamalarda örnekleme genişletebilmek amacıyla bir sınıfta toplanmıştır. İnterferon grubunda takiplerde elde edilen değerler tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9 İnterferon tedavisi alan hastaların başlangıç ve takip ölçümlerinde qHBsAg, HBV DNA, ALT, AST, albümin düzeyleri ve trombosit sayıları

	Başlangıç	1.ay	6.ay	12.ay	18.ay
qHBsAg (IU/mL)	5645±2124	4397±2515	4738±1776	4438±2225	4154±3281
HBV-DNA (U/mL)	9,00x10 ⁸ ±5,72x10 ⁹	3,02x10 ⁵ ±4,26x10 ⁵	4,70x10 ⁶ ±2,10x10 ⁷	3,50x10 ² ±4,75x10 ²	1,88x10 ³ ±4,98x10 ³
HBV-DNA (Log 10 U/mL)	5,421±1,716	3,446±2,220	1,993±2,384	1,718±1,266	1,174±1,689
ALT (U/L)	167,39±284,47	88,24±48,59	53,08±39,82	48,55±38,56	30,88±17,80
AST (U/L)	85,00±122,495	58,45±23,90	42,08±22,60	50,27±57,90	30,50±15,55
Albumin (g/dl)	4,34±0,33	-	4,38±0,26	4,58±0,16	4,75±0,25
Trombosit (/mm ³)	189568±38893	130545±42301	132269±45783	122454±43873	196375±65399

İnterferon grubunda qHBsAg (IU/mL) ve HBV DNA (log 10 IU/ml) değerlerinin takiplerde elde edilen sonuçlar grafikte gösterilmiştir (Grafik 15).

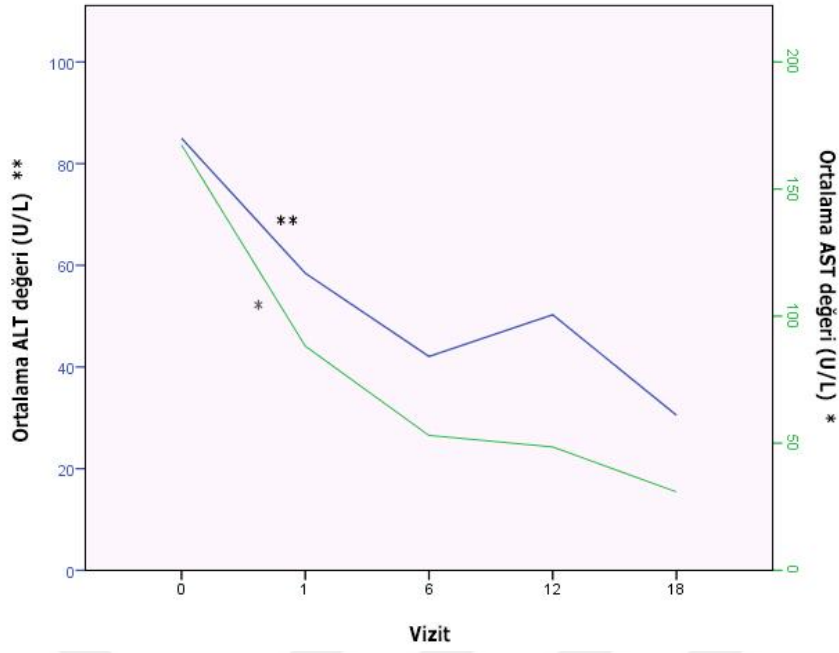


Grafik 15 Interferon grubundaki hastalarda qHBsAg ve HBV DNA (log 10) değerlerinin aylara göre değişimi

Başlangıç ölçümü ve 18. ay ölçümü değerleri arasında HBV DNA için gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0.661$). qHBsAg değerleri bu gruptaki hastalarda progresif bir düşüş göstermektedir. Fakat değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.101$).

İnterferon tedavisi alan grupta HBV DNA ile qHBsAg değerlerinde korelasyon saptanmamıştır. ($p=0.676$).

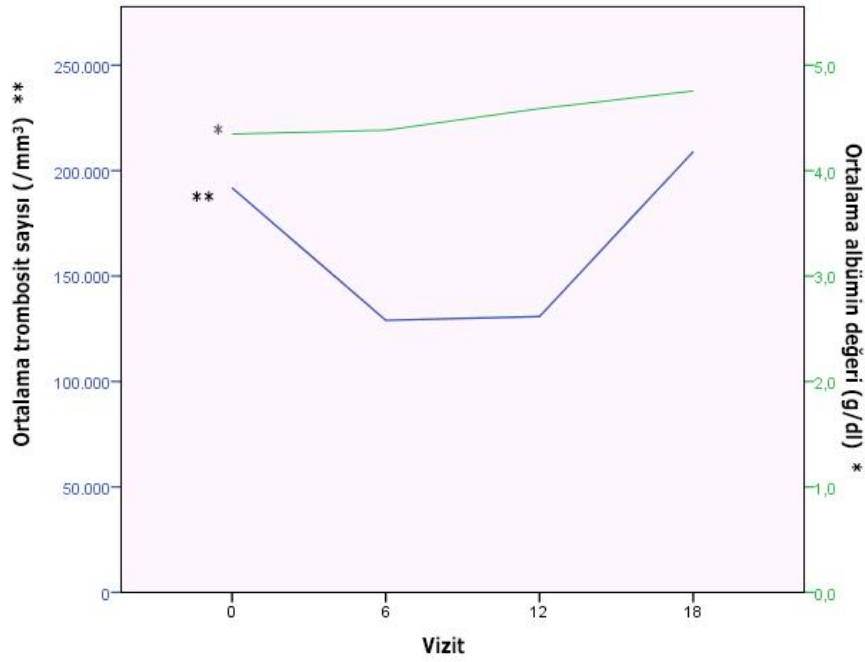
ALT ve AST düzeylerinin takiplerde elde edilen sonuçları aşağıdaki grafikte gösterilmiştir. (Grafik 16).



Grafik 16 Interferon grubundaki hastalarda ALT ve AST değerlerinin aylara göre değişimi

Ortalama AST ve ALT düzeylerinin başlangıç ve 18. aylardaki değerleri arasında gösterdiği değişiklik istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0.001$).

Bu grupta albümin düzeyi ve trombosit sayısının aylara göre değişimini gösteren grafik aşağıda gösterilmiştir (Grafik 17).



Grafik 17 Interferon grubundaki hastalarda albümin düzeyi ve trombosit sayısı ölçümlerinin aylara göre değişimi

Ortalama albümin düzeylerinin başlangıç ve 18. aylardaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.013$). Trombosit değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.686$).

Interferon grubunda, yeterli sayıda HBeAg pozitif serum örneği bulunmaması nedeniyle başlangıç ve 18. aylardaki HBsAg düzeyi farkı hesaplanamamıştır.

HBeAg negatif olan hastaların başlangıç ile 18. ay qHBsAg düzeyleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.182$). Yine bu gruptaki hastaların başlangıç ile 18. ay HBV DNA düzeyleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.023$).



5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu ile ilgili bilgi dağarcığımız serum HBsAg kantitasyonunun kullanılmaya başlanması ile oldukça genişlemiş, birçok araştırma için yeni kapılar açmıştır. qHBsAg düzeyinin, tedavi başlama kararının alınmasının yanı sıra, tedaviye yanıtın izlenmesi, kesim zamanını belirleme ve direncin saptanması gibi birçok konuda karara yardımcı bir parametre olduğu kabul edilmiş, HBV ile ilgili çeşitli sorulara yanıt için sayısız çalışma olanağı doğmuştur. Bu çalışmalara kısaca değinerek kendi verilerimizi karşılaştıracğıız.

qHBsAg'nin, hastalığın doğal seyrinde, hastalığın fazlarının ayrımı ve değerlendirilmesinde kullanılabileceğı, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. KHB enfeksiyonunun fazlarına göre HBsAg kantitatif düzeyinin değerlendirildiğı iki farklı çalışmada, qHBsAg titresinin immuntoleran dönemde, immunklerens dönemine göre, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatif hastalara nazaran daha yüksek olduğu saptanmış (83,84). En düşük değer inaktif HBsAg taşıyıcısı olan hastalarda tespit edilmiştir (85). Bu çalışmaya paralel olarak, Jaroszewicz et al. Avrupa'daki KHB hastaları üzerinde HBsAg kantitasyonunun hastalığın doğal seyri ile ilişkili olup olmadığını araştıran çalışmasında, antiviral tedavi almayan 226 hastada immuntoleran fazdan, düşük replikatif faza gidildikçe qHBsAg titresinin azaldığını tespit etmiştir. Aynı çalışmada, genotip ve qHBsAg ilişkisi irdelendiğinde, immunklerens fazda HBsAg titresinin genotip D hastalarda genotip A hastalarına göre hafif düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (83).

Genotipler arasındaki farklılıklara bakıldığında, A ve D genotipinde (özellikle Akdeniz ve Avrupa'da) yüzey antijen titresini daha yüksek olarak saptanmıştır (86). Brunetto et al. çalışmasında, PEG-IFN tedavisine %100 yanıtli genotip A ve B hastalarının (tedaviden 5 yıl sonraki HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'nin altında olan hastalar) qHBsAg titresini sırası ile 400 IU/ml ve 50 IU/ml'nin altında saptanmış olup, genotip C hastalarının %41'inde qHBsAg 50 IU/ml, genotip D hastalarının %60'ında ise HBsAg değeri 1000 IU/ml olarak bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda, başlangıç qHBsAg düzeyini ortalama 4849 ± 2440 IU/ml bulunmuştur. Ülkemizde HBV hastalarının neredeyde tamamı D genotipine sahiptir, bu nedenle çalışmamızda ek olarak genotip incelemesi yapılmamıştır.

Serum HBsAg düzeylerinin monitorizasyonu, lamivudin tedavisi alan hastalar için, ilaca dirençli suşların erken saptanmasında anlamlı oranda yardımcı bir parametredir. Daha potent ilaçlar olan entekavir ve tenofovir için ise, HBeAg pozitif hastalarda, NA tedavisi öncesi saptanan düşük HBsAg düzeyinin ya da tedavi esnasındaki hızlı titre düşününün, kalıcı virolojik yanıt (KVY) ve/veya HBeAg kaybı / serokonversiyonu öngörüsü için yardımcı bir prediktif değer olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (88). Fakat bu değer için kesin bir ‘cut-off’ henüz tanımlanmamıştır. 20 KHB hastasının kapsandığı küçük bir çalışmada, lamivudin tedavisi altında artış gösteren qHBsAg düzeyleri direnci ortaya koymuştur (89). Bir başka çalışmada, uzun zamandır lamivudin tedavisi alan HBeAg negatif 42 hastada, 6 aylık tedavi sonunda HBsAg düzeyleri 0.7 log IU/mL düşüş göstermiş ve bu sonuçlar virolojik ‘breakthrough’ gelişimi için %92 pozitif prediktif, %100 negatif prediktif değer olarak kabul edilmiştir (90).

Çalışmamızda lamivudin tedavisi alan 88 hastanın 257 serumuna ait yapılan incelemede, başlangıç qHBsAg değeri 5793 ± 1696 iken, 18. ayda 5423 ± 1984 IU/mL bulundu. HBV DNA değerleri ise $3,64 \times 10^7 \pm 1,91 \times 10^8$ U/mL’den $1,95 \times 10^1 \pm 9,16 \times 10^1$ U/mL’ye gerilemiştir. Bu bize direnç gelişmediğini göstermektedir. Fakat analizlerde, HBsAg ve HBV DNA değerlerindeki bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı sonucu yakalanamadı. Hastaların başlangıç ölçümü ve 18. ay ölçümü değerleri arasında HBV DNA için ($p=0.374$), qHBsAg için ise ($p=0.831$) saptanmış, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine HBV DNA ile qHBsAg düzeyleri arasında korelasyon da saptanmamıştır.

HBeAg negatif kronik hastalar ile inaktif taşıyıcı hastaların birbirlerinden ayrımı tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Serum HBV DNA ve ALT düzeyleri izleminin yanı sıra biyopsi bulguları da hasta ayrımını yapmada yardımcı rol oynar. qHBsAg düzeyinin de bu kararda etkisi bulunmaktadır. Bir çalışma, HBsAg ≥ 1000 IU/ml ve HBV DNA ≥ 2000 IU/ml olan hastaların kronik HBV enfeksiyonu olan reaktivasyon riski yüksek gruba dâhil olduğunu %96 negatif prediktif değeri ve %92 duyarlılık saptayarak bildirmiştir (91).

2011 yılında Azita et al. çalışmasında, serum HBV DNA seviyeleri ve qHBsAg düzeyleri arasında, HBeAg negatif ve pozitif, genotip D KHB hastalarında anlamlı bir korelasyon olup olmadığını araştırmış, HBeAg pozitif hastalarda anlamlı bir ilişki bulsa da, HBeAg negatif hastalarda anlamlı bir ilişki saptamamıştır (92).

Arava et al. ise, HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, qHBsAg titresi ile serum HBV DNA seviyeleri arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmış ve anlamlı bir sonuca ulaşamamışlardır (93).

2013 yılında Alghamdi et al. çalışmasında, HBeAg negatif hastalarda, HBsAg kantitasyonun HBV DNA ile korelasyon gösterdiğini tespit etmiş, beraber kullanımlarında prediktör görevi görebilecekleri düşünülmüştür (94).

Bizim çalışmamızda ise tüm hasta gruplarında, HBeAg negatif hastalarda ($p=0.146$) ve HBeAg pozitif hastalarda ($p=0.145$) başlangıç qHBsAg düzeyleri ile HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

HBsAg kantitatif değeri de, HBeAg pozitifliği, HBV DNA yüksekliği, genotip gibi hastalığın prognozunu etkileyen prediktif faktörlerden biridir. HBeAg negatif KHB hastalarında, HBsAg seviyesinin >1000 IU/mL olması hastalığın ilerlemesi ve HSK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (95,96).

Başlangıç HBsAg düzeylerinin kalıcı yanıt alınmasındaki rolünün araştırıldığı çalışmalarda, PEG-IFN tedavisi alan HBeAg pozitif ve negatif hastalarda, başlangıçta düşük kantitasyon değerlerine sahip olan hastaların, tedavi sonunda kalıcı virolojik yanıt (SVR) elde ettiği görülmüştür (97–102). Bu çalışmalardan bir tanesinde, PEG-IFN alfa 2a tedavisi alan hastalarda 24. haftada bakılan qHBsAg düzeyinin ≤ 1500 IU/ml olması, daha yüksek oranda KVV ve HBsAg kaybı ile ilişkili bulunmuştur (100). Marcellin et al. çalışmasında, tedavinin 12. haftasında HBsAg $\geq \%10$ azalmasının uzun süreli (>5 yıl) tedavi sonrası yanıtın sağlanması ile belirgin ilişkili bulmuştur (103). Çalışmalar neticesinde, HBeAg pozitif hastalarda, tedavinin 12. haftasındaki qHBsAg düzeyinin yetersiz olması halinde tedaviye yanıtız kabul edilip tedavi değışikliğine gidilebileceğı düşünölmüştür. 24. haftadaki anlamlı titre düşöklöğü ise, KVV eldesinin yüksek oranda mümkün olduğunu gösteren ve tedavi devamının gerekliliğine işaret eden önemli bir belirteç olarak kabul edilmiştir (97,104–106). HBeAg negatif hastalarda ise, PEG-IFN tedavisinin 12. haftasında bakılan qHBsAg düzeylerinde azalma olmaması ve HBV DNA düzeylerinin <2 log 10 IU/ml olması halinde, tedavinin NA olarak değışimi önerilmektedir (107).

Tedavide kullanılan NA, HBV viral baskılanmayı sağlamakta, ALT düzeylerini normal seviyelere düşörmekte, karaciğer histolojisini düzeltmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda interferon

tedavilerine göre daha düşük hızla qHBsAg seviyelerinde azalma sağlandığı görülmüştür. Bunun, NA ların, HBsAg üretiminden bağımsız olarak, HBV polimeraz aktivitesinin inhibibasyonu ile viral replikasyonu engellemesinden ileri geldiği düşünülmektedir. Bu sınırlı etki nedeniyle, HBsAg nin tamamen kaybı için çok uzun süreli tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (79,108–111) .

Buna örnek olarak Brunetto et al. çalışması gösterilebilir. Çalışmada, PEG-IFN alfa 2a (n=127), lamivudin ile kombine (n=137) ve sadece lamivudin tedavisi (n=122) verilmiş HBeAg negatif 537 hastanın qHBsAg düzeyleri, tedavi öncesi, 48 haftalık tedavi sonunda, tedavi kesiminden 6 ay sonra bakılmıştır. PEG-IFN ve kombine tedavi alan hastaların qHBsAg düzeyindeki düşüş, yalnızca lamivudin alan gruba göre 30 kat fazla saptanmıştır. Başlangıç HBV DNA seviyesi ile tedavi sırasındaki qHBsAg düzeyindeki düşüşlerin arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (p=0.005). Tedavi sonunda elde edilen qHBsAg düzeyleri, tedavi kesiminden 6 ay sonra bakılan baskılanmış HBV DNA değerleri ile güçlü korelasyon gösterse de, aynı korelasyon ALT düzeyleri ile sağlanamamıştır. PEG-IFN tedavisi alan 198 hastanın 16'sında (%8), tedavi sonunda HBsAg kaybı olmuş, %10 hastada, qHBsAg düzeyi <10 IU/ml olarak saptanmış olup tedavi başlangıcından altı ay sonra HBV DNA düzeyleri 400 kopya/mL'nin altına düşmüştür. Bu sonuç bize, tedavi sonunda elde edilen HBsAg kantitasyon değerinin, PEG-IFN alfa 2a tedavisi alan hastalarda KVV eldesi için bir indiktor görevi göreceğine işaret etmektedir. Lamivudin tekli tedavisinin, PEG-IFN tedavisine kıyasla, qHBsAg düzeylerini düşürmede çok etkili olmadığı gösterilmiştir. PEG-IFN'un immunmodülatör etkisine sahip olmasının ve sağlam hepatositlerin enfekte olmasını engellemesinin bunda rolü olduğu düşünülmektedir.(112)

PEG-IFN ile entekavir tedavilerinin, KHB hastalarındaki qHBsAg düzey değişimlerinin kıyaslandığı bir çalışmada; PEG-IFN tedavisi alan hastalarda 48. haftadaki HBsAg düşüşünün entekavir grubuna göre daha hızlı ve belirgin olduğunu saptamıştır (sırasıyla; 0.94 log IU/mL ve 0.38 log IU/mL, p=0.07) (113). HBeAg negative hastalarda da PEG-IFN tedavisindeki titre düşüşü daha belirgin gözlenmiştir (0.56 log IU/mL vs -0.10 log IU/mL, p<0.001) (114).

Bizim çalışmamızda da bu verileri destekleyecek sonuçlar elde edilmiştir. Tüm hastalarda, başlangıçtan itibaren 18. aya kadar olan izlem sürecinde qHBsAg düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamış olsa da (p=0.297), PEG-IFN tedavisi alan hasta grubunda qHBsAg düzeyi, NA tedavisi alan hasta gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha progresif bir düşüş göstermiştir. Tüm hastalar üzerinden yapılan ölçümlerde, başlangıç ve 18. ay düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA'da gözlenen değişim ise istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p=0.015$). PEG-IFN tedavisi alan HBeAg negatif hasta grubunda da aynı şekilde başlangıç ile 18. ay değerleri arasında anlamlı oranda HBV DNA düşüşü kaydedilmiştir ($p=0.023$).

NA ile tedavilerde, tedavi kesimini takiben %50-90 oranında relaps görülmektedir (115–121). EASL ve AASLD rehberlerinde, tedavi kesim kararının en önemli belirleyicisinin HBsAg kaybı olduğu belirtilmektedir. Karaciğer hastalığının evresine, hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik göstermesiyle birlikte yıllık ortalama %0.4-2.3 oranında HBsAg kaybı olmaktadır (32,122–125). Bunu sağlamak genelde güçtür ve uzun süreli tedavi gerektirir. qHBsAg düzeyi izleminin, hastalığın doğal seyrinde HBsAg kaybını işaret eden bir prediktif değer olup olmadığı sorusuna çok sayıda çalışma ile cevap aranmıştır. Sonuçta daha önce de değindiğimiz gibi, qHBsAg düzeylerinin tedavi öncesinde düşük seviyede olması (<1000 IU/mL) ve tedavinin erken döneminde düşüş göstermesi (örneğin; 1-2 log IU/mL) durumlarının HBsAg kaybının gelişmesi için yol gösterici olduğu belirtilmektedir. Fakat cut-off değerler net değildir.

Buna bir örnek de Peng et al. uzun süreli NA tedavisi alan KHB hastaları üzerine yaptığı çalışma gösterilebilir. Bu çalışmada, qHBsAg düzeyindeki azalmanın 4 ile 7 yıl aralığında belirgin olduğunu ortaya koymuşlardır. Buna göre, başlangıç qHBsAg düzeyinin düşük olması ve tedavinin 3. ayında hızlı düşüş göstermesi, 7 yıllık tedavi sonunda HBsAg düzeyinin 200 IU/ml'nin altında olacağını gösteren bir prediktör olarak bulunmuştur (126). Bu bilgiler ışığında, ancak uzun dönemde oral antiviral kullanımı ile qHBsAg düzeyinin belirgin oranda azalmasını ve HBsAg kaybının olmasını beklemek doğru olacaktır denilebilir.

Bu duruma, tenofovir tedavisi ile izlenen hastalarda, HBeAg pozitif grupta, HBeAg negatif gruba göre HBsAg titresinde daha fazla düşüş gözlenen çalışma örnek verilebilir. Aynı çalışmada, tedavinin 24. haftasında qHBsAg düzeyi daha hızlı düşen (>2 log 10) hastalarda, ilerleyen dönemde HBsAg kaybı olduğu belirtilmiştir (108,127). Entekavir tedavisi ile de benzer sonuçlar ortaya konmuştur (128,129).

Benzer bir sonuç bizim çalışmamızda da göze çarpmaktadır. Tenofovir tedavisi alan HBeAg pozitif hasta serumlarında, başlangıç ile 18. aydaki karşılaştırmalı qHBsAg düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Entekavir tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda ise sonuç anlamlı bulunmadı ($p=0.327$).

Çalışmamızdaki tüm hastalara genel olarak bakacak olursak, HBeAg pozitif ve negatif olan hastaların başlangıç ölçümlerinde, qHBsAg değerleri arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.001$). Fakat HBV DNA değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.148$).

Çalışmamızda qHBsAg düzeyleri, gerek HBeAg pozitif hastaların, gerekse HBeAg negatif hastaların, başlangıç ve 18. ay örneklerinde izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (sırasıyla $p=0.176$, $p=0.158$); HBV DNA değerinin de aynı şekilde, hem HBeAg pozitif, hem HBeAg negatif hastaların başlangıç ve 18. ay ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (HBeAg negatif; $p=0.324$, HBeAg pozitif; $p=0.569$).

HBV DNA değerlerinin saptanmayacak düzeylere gerilemesi, HBeAg kaybının sağlanması tedavi kesim kararında önem arz eder. Chen et al. retrospektif bir çalışma ile lamivudin tedavisi almış hastalarda, qHBsAg düzeylerinin tedavi kesim kararına etkisini incelemiştir (130). HBeAg pozitif hasta grubunda, tedavi sonu qHBsAg düzeyleri sırasıyla <300 IU/ml, $300-1000$ IU/ml ve >1000 IU/ml olan hastalarda HBeAg kaybı sırasıyla %55.6, %7.7 ve %3.3 saptanmıştır. Tedavi sonu qHBsAg cut-off değerleri sırasıyla <120 IU/ml, $120-1000$ IU/ml ve >1000 IU/ml olan HBeAg negatif hastalarda, HBsAg kaybı sırasıyla %79.2, %14.3 ve %0 bulunmuştur. Son olarak, HBsAg cut-off değerleri sırasıyla <200 IU/ml, $200-1000$ IU/ml ve >1000 IU/ml olan hastalarda KVV %93, %11.1 ve %15.4 oranında elde edilmiştir.

Yine benzer bir çalışma, tedavi sonu qHBsAg seviyesinin <100 IU/ml olmasının yüksek oranda KVV ile ilişkili olduğunu saptarken, bu değer >1000 IU/ml olmasını, tedavi kesiminden sonra bir yıl içinde relaps gelişme ihtimalinin %70 olması ile ilişkilendirmiştir (131–133).

Telbivudin ile yapılan bir çalışmada ise; üç yıl telbivudin tedavisi alan HBeAg pozitif 440 hastada qHBsAg düzeyleri, başlangıçta, 24. haftada, 1. ve 3. yılda ölçülmüştür. Çalışma sonunda %71 hastada HBeAg kaybı, %57 hastada HBeAg serokonversiyonu, %6 hastada (9 hasta) HBsAg kaybı, bu hastaların da 5 tanesinde anti-HBs oluşumu gözlenmiştir. Tedavi öncesi qHBsAg ve serum HBV DNA düzeyleri arasında belirgin pozitif korelasyon göze çarparken, qHBsAg ile ALT seviyeleri arasında bir korelasyon gözlenmemiştir. Üç yılın sonunda, HBeAg kaybı olan hasta grubunda, qHBsAg düzeylerindeki azalma, HBeAg kaybı olmayan hasta grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (85).

Yukarıdaki çalışmada da bahsedildiği şekilde, başlangıç qHBsAg değeri ile AST ve ALT düzeylerinin ilişkisinin incelenmesi bizim çalışmamızda şu şekilde sonuçlanmıştır: Tüm hasta grubunda yapılan ölçümlerde qHBsAg değerinin AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı korelasyon izlenmedi (sırasıyla; $p=0.571$, $p=0.507$). HBV DNA ile ALT ve AST düzeyleri arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.385$ ve $p=0.127$).

PEG-IFN ya da NA tedavisi altında olan hastalarda, tedavinin ilk 24 haftasındaki qHBsAg ölçümleri, HBeAg ve HBsAg kayıpları konusunda yüksek prediktif bir değer taşımaktadır. Bu dikkate alınarak, PEG-IFN tedavisi alan hastalarda başlangıç ve 12 ile 24. haftalardaki HBsAg değerlerine bakılarak tedaviyi kesme ya da değiştirme kararı verilebilir. NA tedavisi için ise, başlangıç ve 24. hafta qHBsAg ölçümleri ile, HBeAg ve HBsAg kayıp olasılığı yüksek olan hastalar belirlenebilirken, relaps riski olmayan hastaların seçilmesi ile tedavilerin erken sonlandırılması kararı alınabilir. Bununla birlikte, baseline HBsAg seviyesinin düşük olması ve/veya tedaviyle hızlı düşüş göstermesi, HBsAg kaybı olasılığını arttıran parametreler olarak kabul edilmelidir (88).

NA olarak kullanılan ajanların, qHBsAg düzeyindeki azalmayı gözlemlemek için kıyaslandığı bir çalışmada (134); tedavi naiv, çalışma kapsamında farklı NA grubu ilaçlarla (lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir, tenofovir) en az 2 yıl tedavi almış 134 hasta gözlenmiştir. Tamamının ortak özelliği; HBeAg negatif, genotip D, HBV DNA düzeyleri saptanamayacak seviyelerde olmasıdır. Çalışma sonunda en iyi serolojik yanıtın, qHBsAg düzeyinin anlamlı oranda düşüşü ile ($0.45 \log \text{IU/mL}$) tenofovir tarafından sağlandığı görülmüştür. Entekavir tedavisi orta derecede serolojik yanıt ($0.38 \log \text{IU/mL}$) sağlarken, telbivudin en zayıf yanıtı vermiştir ($0.12 \log \text{IU/mL}$). Adefovir, telbivudine göre daha iyi serolojik ($0.22 \log \text{IU/mL}$) yanıt sağlamıştır. Bu çalışma ile, HBV genotip D ile enfekte HBeAg negatif hastaların tenofovir ya da entekavir gibi potent NA ile tedavi edilmesinin tedaviye yanıt başarısını arttırdığı ortaya konmuştur (135). Bizim çalışmamızda bu sonuçtan farklı olarak entekavir ya da tenofovir alan HBeAg negatif hastalarda tedavinin başlangıç ve 18. ayında qHBsAg düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanamamıştır (entekavir için $p=0.666$, tenofovir için $p=0.683$).

Wong, Danny Ka-Ho et al. çalışmasında, qHBsAg düzeylerinin NA tedavileri ile ilk bir yılda düşük miktarda azalma gösterdiğini belirtmektedir ($0.2 \log 10 \text{ IU/mL}$). PEG-IFN ile tedavi daha hızlı bir düşüş ile sonuçlanmaktadır (yaklaşık olarak $0.7-1 \log 10 \text{ IU/mL}$). Bunun nedeninin, PEG-IFN nin, HBV transkripsiyonu ve kapsid degradasyonu üzerine doğrudan etki ederek, enfekte konak hücrelerin temizlenmesini ve HBsAg ekspresyonunun azalmasını sağlaması olduğu düşünülmektedir. NA bazlı tedavilerin ise, HBsAg'nin azalmasını, messenger ribonükleik asitten (mRNA) transkripsiyonunu sağlayan cccDNA miktarını azaltarak dolaylı bir yoldan sağladığı bilinmektedir. Bu çalışma, NA ile tedavinin ilk bir yılda serum HBV DNA düzeylerindeki

azalmayı 4-7 log 10 IU/mL saptarken, genel qHBsAg ve cccDNA düzeylerindeki azalmaları küçük miktarda olduğunu saptamıştır. Serum HBV DNA düzeyleri 117 hastanın 88'inde (%75) saptanamayacak düzeylere gerilerken, HBsAg 117 hastanın tamamında saptanabilir kalmış ve sadece 5 hastada cccDNA saptanamayacak düzeylere gerileme göstermiştir. Bu sonuçlar bize NA bazlı tedavilerin ancak uzun süreli kullanımları ile cccDNA üzerinde uzamış bir supresyon ve saptanamayacak düzeylere ulaşmış HBsAg sağlayabileceğini göstermektedir. qHBsAg düzeylerinin, intrahepatik HBV DNA ya da cccDNA miktarını temsil eden bir marker olup olamayacağı hâlâ araştırılmaya açık bir konudur. Uzun soluklu NA kullanımı intrahepatik HBV DNA ve ccc DNA'yı baskıladığı ve nihayetinde elimine etmesi için gerekli olduğu düşünülürken, qHBsAg üzerine olan etkisi araştırılmalıdır (136).

Günümüzde, yapılan çok sayıdaki çalışmaya dayanılarak şu gerçek kabul edilmektedir; KHB tedavisinde NA ilk tercih ilaçlar olmasına karşın, serum qHBsAg seviyelerini azaltmadaki etkileri yavaş ve dolaylı olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle uzun süreli tedaviler gereklidir. Tedavide elde edilen qHBsAg düzeylerindeki azalmalar, çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte, genelde HBV DNA düzeylerindeki azalma ile korele değildir.

Yürüttüğümüz çalışmada bu sonuca benzer şekilde tedavi gruplarının hepsi ele alındığında, başlangıç ve 18. aya kadar olan izlem sürecinde, tüm hasta örneklerinde başlangıç qHBsAg düzeyi ve HBV DNA değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p=0.375$). Bu sonuç bize göstermektedir ki, qHBsAg düzeylerinin, intrahepatik HBV DNA ya da cccDNA miktarını temsil eden bir marker olup olamayacağı hâlâ araştırılmaya açık bir konudur. Uzun soluklu NA kullanımı intrahepatik HBV DNA ve cccDNA'yı baskıladığı ve nihayetinde elimine etmesi için gerekli olduğu düşünülürken, qHBsAg üzerine olan etkisi araştırılmalıdır.

Çalışmamızda, özellikle NA grubunda, qHBsAg düzeylerinde belirgin progresif bir düşüş gözlenmedi. PEG-IFN alan hasta grubunda ise bu düşüşün biraz daha progresif seyretmesi dikkati çekmektedir.

Bütün bu çalışmalara bakıldığında qHBsAg düzeylerinin, KHB enfeksiyonu seyrindeki ortalama değerleri ile hastaya tedavi başlama, tedavideki yanıtı izleme, direnci öngörebilme, tedaviyi sonlandırma ya da değiştirme gibi önemli konularda yardımcı parametre olabileceği anlaşılmaktadır.

6. ÖZET

Giriş ve Amaç

Kronik hepatit B (KHB) ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Etkili tedavi, karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonları önemli ölçüde azalmaktadır. Kantitatif HBsAg (qHBsAg), cccDNA'nın transkripsiyonel aktivitesini yansıtan bir belirteçtir. Bu testin tedaviye başlama ya da tedaviyi sonlandırma kararını vermede önemi artmaktadır. Çalışmamızda, HBV enfeksiyonunedeni ile tedavi edilen 335 hastanın tedavi öncesi ve tedavinin 1.-6.-12.-18. aylarında alınan toplam 942 adet serum örneğinde HBsAg kantitasyonunun yapılması ve diğer parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Metod

Temmuz 2008 - Temmuz 2014 tarihleri arasında, 18 merkezin dâhil olduğu çalışmaya, yeni tanı KHB hastaları, HBeAg pozitif ve negatif hastalar ayrılmaksızın dâhil edildi. Bilgilendirilmiş ve yazılı olur izni alınan hastalardan başlangıç serum örneklerinin alınmasının ardından hastaya, endikasyon dâhilinde hekiminin uygun gördüğü bir tedavi başlandı. Tedavinin 1., 6., 12. ve 18. aylarında kontrol tetkikler yapıldı. Serum örnekleri laboratuvarımızda -80 °C'de muhafaza edildi.

Başlangıç tetkiklerini hastanın serum HBV DNA, HBeAg, ALT, AST, albumin, hemogram ve diğer biyokimya testleri oluşturdu.

Bütün hastaların HBsAg, HBeAg, Anti-HBe testleri ELISA yöntemiyle çalışılırken, HBV-DNA TaqMan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle çalışıldı (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, ABD). Tam kan sayımı, AST, ALT, albumin biyokimya laboratuvarında standart yöntemlerle çalışıldı. HBsAg kantitatif ölçümü için Elecsys HBsAg II assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kiti kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışmamızda tüm hastalar üzerinden yapılan ölçümlerde, başlangıç ve 18. ay düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA'da gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, qHBsAg düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Tüm tedavi gruplarındaki hastaların başlangıç ve 18. Aydaki ALT ve AST düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı, albümin düzeyinin ise arttığı saptandı. Bu veriler karaciğer enflamasyonunun tedavi ile azalma göstermesine ve fonksiyonel olarak düzelmesine bağlandı.

Bütün tedavi gruplarındaki hastalar ele alındığında, HBeAg negatif ve pozitif grup hastalar arasındaki başlangıç qHBsAg değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır.

Nükleoz(t)id analogu alan hastalarda, HBV-DNA'da anlamlı bir azalma saptanırken, qHBsAg'de anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Yalnızca, tenofovir alan HBeAg pozitif hastalarda, başlangıç ve 18. aydaki qHBsAg düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Buna karşılık, interferon alan hastaların qHBsAg değerlerinde progresif bir düşüş gözlenmiş, ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Birçok çalışma, NA tedavileri ile özellikle ilk bir yıl içinde, qHBsAg düzeylerinde belirgin düşme sağlanamaması konusunu vurgulayan veriler sunmaktadır. Bunun yanı sıra PEG-IFN ile tedavi daha hızlı bir düşüş ile sonuçlanmaktadır. Bunun nedeninin, PEG-IFN nin, HBV transkripsiyonu ve kapsid degradasyonu üzerine doğrudan etki ederek, enfekte konak hücrelerin temizlenmesini ve HBsAg ekspresyonunun azalmasını sağlaması olduğu düşünülmektedir. NA bazlı tedavilerin ise, HBsAg'nin azalmasını, mRNA'dan transkripsiyonunu sağlayan cccDNA miktarını azaltarak dolaylı bir yoldan sağladığı bilinmektedir. Bu sonuçlar ile NA bazlı tedavilerin ancak uzun süreli kullanımları ile cccDNA üzerinde uzamış bir supresyon ve saptanamayacak düzeylere ulaşmış HBsAg sağlayabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda, NA tedavisi alan hastalarda, başlangıç ve 18. aya kadar olan izlemde qHBsAg düzeyinin belirgin bir düşüş eğrisi göstermemesi, HBV DNA düzeylerindeki düşüş ile korelasyon göstermemesi, hastaların 18 ay gibi NA açısında kısa süreli sayılacak bir tedavi süresi içinde değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

7. SUMMARY AND CONCLUSION

Introduction and Aims

Chronic Hepatitis B is an important health problem both globally and in our country. Effective treatments help decrease serious complications such as hepatic failure, chirrrosis, and hepatocellular carcinoma. qHBsAg is a marker which reflects the transcriptional activity of cccDNA. Today, quantitative HBsAg plays an increasingly important role, when deciding to start or to end the treatment.

In our study, we intended to quantify HBsAg levels in 942 sera samples obtained from 335 patients receiving therapy for chronic hepatitis B, in their initial pre-treatment evaluation, and 1., 6., 12. and 18. month follow-up examinations. We also aim to observe the relationship of qHBsAg levels with other viral parameters.

Patients and Method

Recently diagnosed CHB patients from 18 medical facilities -both HBeAg negative and positive- were included in the study between July, 2008 and July 2014.

Following the sampling of the initial sera from patients who give informed consent, a appropriate treatment within clinical indication was ordered by his/her physician. Control tests were applied in the 1st, 6th, 12th, and 18th month appointments. Sampled sera were stored in -80°C.

Initially HBV DNA, HBeAg, ALT, AST, albumin, complete blood count and other biochemistry tests were performed. ALT, AST, albumin, and complete blood count were executed in biochemistry laboratory with standard methods.

HBsAg, HBeAg and anti-HBe tests of all patients were performed by ELISA, whereas HBV DNA levels were studied by TaqMan polymerase chain reaction (PCR) method (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA). For HBsAg quantification Elecsys HBsAg II assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) were utilized.

Results

Measurements carried out on all patients in our study indicate that the difference in HBV DNA levels between the initial and 18-month values is statistically significant, unlike the change in qHBsAg.

The difference between the initial and the 18-month levels both for AST and ALT is found to be have decreased in a statistically important degree.

A statistically important increase between the initial and the 18th month levels of serum albumin was detected. These data are thought to be related to the decrease of liver inflammation with therapy and the improvements in liver function.

Regarding all patients in all therapy groups together, initial qHBsAg levels exhibited a statistical distinction between HBeAg positive and negative patients

Levels in HBV DNA in patients receiving nucleos(t)id analogues exhibited a statistically important decrease. There was no statistically important change in qHBsAg levels. Only in HBeAg positive patients receiving tenofovir, we have observed a statistically important change in qHBsAg levels between the initial and the 18th month measurements.

On the other hand, qHBsAg levels exhibited a progressive decrease in patients receiving interferon, however the changes were not statistically important.

Numerous studies provide data emphasizing that a remarkable decrease in HBsAg levels with NA therapies cannot be observed, especially in the first year of therapy. In addition a therapy with PEG-IFN results in a faster decline. The reason is thought to be that, pegylated interferon exhibits an antiviral effect on HBV transcription reduction and the degradation of capsid, which results in the decrease of infected cells and reduced HBsAg expression. On the other hand NAs reduce HBsAg by reducing the amount of available cccDNA template for hepatitis B surface mRNA transcription. Data from studies like these suggest that NA therapy should be given on a long-term interval to obtain prolonged suppression of cccDNA and diminishing of HBsAg.

In our study, the fact that qHBsAg levels did not show a remarkable decline between the initial and the 18th month follow-up tests, and the fact that a correlation with HBV DNA levels was not observed, may be due to the follow up time for patients being relatively short, regarding NA therapy.

8. KAYNAKLAR

1. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990;8:S18–20.
2. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212–9.
3. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546–55.
4. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. *Bull N Y Acad Med*. 1968;44(12):1566.
5. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi; 2007; Kronik HBV enfeksiyonu. s. 397.
6. Kılıçturgay K, Mıstık R, Balık D. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi. In: *Viral Hepatit 98*. Ankara: Viral Hepatitle Savasım Derneği; 1998. s. 1–40.
7. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(10):1–19.
8. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
9. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661–2.
10. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Khangura J, Zakher B. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2014;161(1):31–45.
11. LeFevre ML. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(1):58–66.
12. Organization WH. Blood Donor Selection: Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation [Internet]. World Health Organization; 2013. 126 p. <http://iacld.ir/DL/elm/whoblooddonorselectionguidelinesonassessingdonorsuitabilityforblooddonation.pdf>

13. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W-C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975;292(15):771–4.
14. Robinson WS, Clayton DA, Greenman RL. DNA of a human hepatitis B virus candidate. *J Virol*. 1974;14(2):384–91.
15. Akarca US. Hepatit B Virusu Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları. *Turk Klin J Gastroenterohepatol Spec Top*. 2010;3.1:16–23.
16. Levinson WE, Jawetz E. Hepatitis Viruses. In: *Medical Microbiology and Immunology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 1998. p. 224–32.
17. Levinson W, Jawetz E. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. İstanbul: Barış Kitapevi; 1998. (Lange Tıp Kitapları).
18. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1118–29.
19. Hartmann-Stühler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with γ 2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol*. 2001;75(11):5343–51.
20. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2010;52(2):282–4.
21. You J, Sriplung H, Geater A, Chongsuvivatwong V, Zhuang L, Li Y-L, et al. Impact of viral replication inhibition by entecavir on peripheral T lymphocyte subpopulations in chronic hepatitis B patients. *BMC Infect Dis*. 2008;8(1):123.
22. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997;337(24):1733–45.
23. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000;64(1):51–68.
24. Diamantis ID, McGandy CE, Chen T-J, Liaw Y-F, Gudat F, Bianchi L. Hepatitis B X-gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1992;15(3):400–3.
25. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res*. 2004;106(2):199–209.
26. Ozdemir FT, Duman D, Ertem D, Avşar E, Eren F, Ozdoğan O, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2005 ;16(4):183–7.
27. Bozdayi AM, Bozkaya H, Türkyılmaz AR, Sarioglu M, Cetinkaya H, Karayalçın S, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. *J Clin Virol*. 2001 21(1):91–101.
28. Yalcin K, Degertekin H, Bahcecioglu IH, Demir A, Aladag M, Yildirim B, et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. *Infection*. 2004;32(1):24–9.

29. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D Viruses. In: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington DC, ABD: American Society for Microbiology; 1995. s. 1035–44.
30. Bahn A, Hilbert K, Martiné U, Westedt J, Weizsäcker FV, Wirth S. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol*. 1995;47(4):336–41.
31. Chu C-M, Liaw Y-F, Pao CC, Huang M-J. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology*. 1989;9(3):452–6.
32. Liaw Y-F, Sheen I, Chen T-J, Chu C-M, Pao C-C, others. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. 1991;13(4):627–31.
33. Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1006–15.
34. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1844–50.
35. Chung HT, Lee JSK, Lok ASF. Prevention of posttransfusion hepatitis B and C by screening for antibody to hepatitis C virus and antibody to HBcAg. *Hepatology*. 1993;18(5):1045–9.
36. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med*. 1978;298(25):1379–83.
37. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1668–74.
38. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*. 1976;294(14):746–9.
39. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol*. 1977;105(2):94–8.
40. Hwang L-Y, Roggendorf M, Beasley RP, Deinhardt F. Perinatal transmission of hepatitis B virus: Role of maternal HBeAg and anti-HBc IgM. *J Med Virol*. 1985;15(3):265–9.
41. Lok AS, Lai C-L. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive chinese children. *Hepatology*. 1988;8(5):1130–3.

42. Chang M-H, Hwang L-Y, Hsu H-C, Lee C-Y, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology*. 1988;8(2):374–7.
43. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med*. 1981;94(6):744–8.
44. Realdi G, Alberti A, Rugge M, Bortolotti F, Rigoli AM, Tremolada F, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1980;79(2):195–9.
45. Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, Rizzi R, Chiaberge E, Tardanico R, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology*. 1986;90(5 Pt 1):1268–73.
46. Lieberman HM, Labrecque DR, Kew MC, Hadziyannis SJ, Shafritz DA. Detection of Hepatitis B Virus DNA Directly in Human Serum by a Simplified Molecular Hybridization Test: Comparison to HBeAg/Anti-HBe Status in HBsAg Carriers. *Hepatology*. 1983;3(3):285–91.
47. Lok AS, Hadziyannis SJ, Weller IV, Karvountzis MG, Monjardino J, Karayiannis P, et al. Contribution of low level HBV replication to continuing inflammatory activity in patients with anti-HBe positive chronic hepatitis B virus infection. *Gut*. 1984;25(11):1283–7.
48. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65–73.
49. Iloeje UH, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Chen C-J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130(3):678–86.
50. Hsu H-Y, Chang M-H, Hsieh K-H, Lee C-Y, Lin H-H, Hwang L-H, et al. Cellular Immune Response to HBcAg in Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus. *Hepatology*. 1992;15(5):770–6.
51. Liaw Y-F, Chu C-M, Lin D-Y, Sheen I, Yang C-Y, Huang M-J, et al. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in taiwan: A comparison among asymptomatic carriers, Chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*. 1984;13(4):385–91.
52. Lok AS, Lai C-L, Wu P-C, Leung EK, Lam T-S. Spontaneous Hepatitis B e Antigen to Antibody Seroconversion and Reversion in Chinese Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1839–43.
53. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*. 1985;89(4):732.

54. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483–90.
55. Carman WF, Hadziyannis S, McGarvey MJ, Jacyna MR, Karayiannis P, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*. 1989;334(8663):588–91.
56. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91(9):4077–81.
57. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol*. 1994;68(12):8102–10.
58. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci*. 1991;88(10):4186–90.
59. Yuen M-F, Wong DK-H, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1192–9.
60. Ustaçelebi Ş. Ergünay K. Hepatit B virüsünün moleküler virolojisi. *Viral Hepatit*. 2007;200.
61. Sarin SK, Kumar M. Epidemiology, Screening, and Natural History of Chronic Hepatitis B Infection. In: *Chronic Viral Hepatitis* [Internet]. Springer; 2009 . p. 185–241.
http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-565-7_7
62. Raimondo G, Allain J-P, Brunetto MR, Buendia M-A, Chen D-S, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49(4):652–7.
63. Liaw Y-F, Tsai S-L, Sheen I-S, Chao M, Yeh C-T, Hsieh S-Y, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):354–9.
64. Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Lake J, Donegan E, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1992;339(8799):952–5.
65. Theise ND, Bodenheimer Jr. HC, Ferrell LD. Acute and chronic viral hepatitis. In: *MacSween's Pathology of the Liver* (Altıncı edisyon). Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. p. 361–401.:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702033988000076>
66. Meuleman P, Libbrecht L, Wieland S, De Vos R, Habib N, Kramvis A, et al. Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus. *J Virol*. 2006;80(6):2797–807.

67. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167–85.
68. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):16–26.
69. Lindh M, Uhnöo I, Bläckberg J, Duberg A-S, Friman S, Fischler B, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(6-7):436–50.
70. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507–39.
71. Wang GQ. Interpretations of the 2012 Liver consensus statements of Asian Pacific Association on the diagnosis and treatment of hepatitis B virus infection. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51(10):749.
72. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology*. 2008;48(5):1451–9.
73. Beşışık F. Kronik Hepatit B Tedavisinde Nükleozit Analogları. In: *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2007. p. 192–202.
74. Liaw Y-F, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486–95.
75. Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Petersen J, Gurel S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. In: *Hepatology*. Wiley-Blackwell, NJ, ABD; 2014. p. 313A – 314A.
76. Fung J, Lai C-L, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK-H, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):1940–6.
77. Blumberg BS, Alter HJ. A new antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965;191(7):541–6.
78. Martinot-Peignoux M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification to optimize treatment monitoring in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2015;35(s1):82–90.
79. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1750–8.
80. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006;44(3):675–84.

81. Martinot-Peignoux M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification to predict natural history and treatment outcome in chronic hepatitis B patients. *Clin Liver Dis.* 2013;17(3):399–412.
82. Martinot-Peignoux M, Lada O, Cardoso ACF, Lapalus M, Boyer N, Ripault M-P, et al. Quantitative HBsAg: A new specific marker for the diagnosis of HBsAg inactive carriage. In: *Hepatology.* Wiley-Blackwell, Malden, MA, ABD; 2010. s. 992A – 992A.
83. Jaroszewicz J, Serrano BC, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol.* 2010;52(4):514–22.
84. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol.* 2010;52(4):508–13.
85. Zhang XL L, Huang Z. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen negative patients in Changzhou China. *Hepatol Int.* 2015;9 Suppl 1:177.
86. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J-D, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology.* 2013;58(3):872–80.
87. Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, et al. Response To Peginterferon Alfa-2a In HBeAg-Negative CHB: Baseline and On-Treatment Kinetics of HBsAg Serum Levels Vary According To HBV Genotype. In: *Hepatology.* Wiley-Blackwell, Malden, MA USA; 2011. s. 1059A – 1059A.
88. Chen C-H, Chiu Y-C, Lu S-N, Lee C-M, Wang J-H, Hu T-H, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict treatment response to nucleos (t) ide analogues. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(24):7686.
89. Kohmoto M, Enomoto M, Tamori A, Habu D, Takeda T, Kawada N, et al. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. *J Med Virol.* 2005;75(2):235–9.
90. Gramenzi A, Loggi E, Micco L, Cursaro C, Fiorino S, Galli S, et al. Serum hepatitis B surface antigen monitoring in long-term lamivudine-treated hepatitis B virus patients. *J Viral Hepat.* 2011;18(10):e468–74.
91. 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.* 2013;58(2):401–7.

92. Azita G, Abbas E, Kamran G, Hoda H, Houshang R, Ali M, et al. Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV. *Hepat Mon.* 2011;2011:342–5.
93. Arava J, Reddy PB, Rao PN, Gupta R, Reddy DN, Mukherjee RM. Role of Hepatitis B Virus Surface Antigen Quantification in E Antigen Negative Chronic Hepatitis B Infection. *Glob J Sci Front Res [Internet]*. 2014 ;13(3).
<http://journalofscience.org/index.php/GJSFR/article/view/1064>
94. Alghamdi A, Aref N, El-Hazmi M, Al-Hamoudi W, Alswat K, Helmy A, et al. Correlation between Hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19(6):252.
95. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1140–9.
96. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology.* 2013;57(2):441–50.
97. Chan H-Y, Wong V-S, Chim A-L, Chan H-Y, Wong G-H, Sung J-Y. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(11-12):1323–31.
98. Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Sa-nguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B. *J Clin Virol.* 2009;46(2):117–23.
99. Chen G-Y, Zhu M-F, Zheng D-L, Bao Y-T, Wang J, Zhou X, et al. Baseline HBsAg predicts response to pegylated interferon- α 2b in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(25):8195.
100. Marcellin P, Curescu MG, Piekarska A, Mazur WW, Hezode C, Guyader D, et al. Outcome of treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (CHB) in the real-world: interim analysis of data from the large European S-Collate cohort. In: *Hepatology.* Wiley-Blackwell 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ, USA; 2013. p. 656A – 657A.
101. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell H-P, Rothe V, Lu Z-M. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int.* 2013;7(2):429–36.
102. Su T-H, Liu C-J, Yang H-C, Jeng Y-M, Cheng H-R, Liu C-H, et al. Clinical significance and evolution of hepatic HBsAg expression in HBeAg-positive patients receiving interferon therapy. *J Gastroenterol.* 2014;49(2):356–62.
103. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell H-P, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int.* 2013;7(1):88–97.

104. Lau GKK, Marcellin P, Brunetto M, Piratvisuth T, Kapprell H-P, Messinger D, et al. On-Treatment Monitoring of HBsAg Levels To Predict Response To Peginterferon Alfa-2a in Patients with HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:S333.
105. Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Marcellin P, et al. Neptune Study: On-Treatment HBsAg Level Analysis Confirms Prediction Of Response Observed in Phase 3 Study Of Peginterferon Alfa-2a in HBeAg-Positive Patients. *J Hepatol.* 2011;54:S31.
106. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology.* 2010;52(4):1251–7.
107. Iannazzo S, Coco B, Brunetto MR, Rossetti F, Caputo A, Latour A, et al. Individualized treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B using pegylated interferon- α 2a as first-line and week-12 HBV DNA/HBsAg stopping rule: a cost-effectiveness analysis. *Antivir Ther.* 2013;18:623–33.
108. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, Robert A, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2011;140(1):132–43.
109. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen–positive patients. *Hepatology.* 2010;52(5):1611–20.
110. Zoutendijk R, Hansen BE, van Vuuren AJ, Boucher CA, Janssen HL. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos (t) ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss. *J Infect Dis.* 2011;204(3):415–8.
111. Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky J-M. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol.* 2013;58(4):676–83.
112. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49(4):1141–50.
113. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol.* 2011;54(3):449–54.
114. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther.* 2007;12(1):73.
115. Seto W-K, Hui AJ, Wong VW-S, Wong GL-H, Liu KS-H, Lai C-L, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut.* 2014.

116. Sohn HR, Min BY, Song JC, Seong MH, Lee SS, Jang ES, et al. Off-treatment virologic relapse and outcomes of re-treatment in chronic hepatitis B patients who achieved complete viral suppression with oral nucleos (t) ide analogs. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1.
117. He D, Guo S, Chen W, Chen X, Yan G, Wang J, et al. Long-term outcomes after nucleos (t) ide analogues discontinuation in chronic hepatitis B patients with HBeAg-negative. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):1.
118. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY, et al. Durability after discontinuation of nucleos (t) ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19(3):300–4.
119. Patwardhan VR, Sengupta N, Bonder A, Lau D, Afdhal NH. Treatment cessation in noncirrhotic, e-antigen negative chronic hepatitis B is safe and effective following prolonged anti-viral suppression with nucleosides/nucleotides. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(7):804–10.
120. Jeng W-J, Sheen I, Chen Y-C, Hsu C-W, Chien R-N, Chu C-M, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology.* 2013;58(6):1888–96.
121. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos (t) ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2010;139(2):491–8.
122. Chu C-M, Liaw Y-F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: Appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology.* 2007;45(5):1187–92.
123. Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Lu S-N, Jen C-L, Wang L-Y, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology.* 2010;139(2):474–82.
124. Tseng T-C, Liu C-J, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, Chen P-J, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters. *Gastroenterology.* 2011;141(2):517–25.
125. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen–negative patients with a low viral load. *Hepatology.* 2012;55(1):68–76.
126. Cheng-yuan PH, Wen-pang S, Chia-hsin L, Po-heng C, Sheng-hung C. Kinetics of quantitative serum hbsag decline during seven yearsof nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int.* 2015;9(Suppl 1):211.
127. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2442–55.
128. Lee MH, Lee DM, Kim SS, Cheong JY, Cho SW. Correlation of serum hepatitis B surface antigen level with response to entecavir in naive patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol.* 2011;83(7):1178–86.

129. Kim SS, Lee D, Lee MH, Cheong JY, Cho SW. Association of on-treatment serum hepatitis B surface antigen level with sustained virological response to nucleos (t) ide analog in patients with hepatitis B e-antigen positive chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013;43(3):219–27.
130. Chen C-H, Lu S-N, Hung C-H, Wang J-H, Hu T-H, Changchien C-S, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol.* 2014;61(3):515–22.
131. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):344–52.
132. Chan HL, Wong GL, Chim AM, Chan H-Y, Chu SH, Wong VW. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen-negative patients. *Antivir Ther.* 2011;16(8):1249.
133. Cai W, Xie Q, An B, Wang H, Zhou X, Zhao G, et al. On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol.* 2010;48(1):22–6.
134. Boglione L, D’Avolio A, Cariti G, Gregori G, Burdino E, Baietto L, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. *Liver Int.* 2013;33(4):580–5.
135. Seto W-K, Liu K, Wong DK-H, Fung J, Huang F-Y, Hung IF-N, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol.* 2013;59(4):709–16.
136. Wong DK-H, Seto W-K, Fung J, Ip P, Huang F-Y, Lai C-L, et al. Reduction of hepatitis B surface antigen and covalently closed circular DNA by nucleos (t) ide analogues of different potency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1004–10.