

3

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari Sorumlu: Doç. Dr. Canan Alataş Alkım

**TRANSAMİNAZLARI NORMAL
HBe Ag(-) HEPATİT B HASTALARINDA
KARACİĞER BİYOPSİSİ**

Uzm. Dr. Osman Özdoğan

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2013

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım da olan klinik eğitim sorumlum Doç. Dr. Canan Alataş Alkım'a

Yan dal asistanlığımın ilk yıllarında bizlerle birlikte çalışan ve üzerimizde büyük emeği olan eski şeflerim Prof. Dr. Hacı Mehmet Sökmen ve Prof Dr. Çetin Karaca'ya

Son zamanlarda birlikte çalıştığım Gastroenteroloji uzmanı Dr.Meltem Ergün'e

Birlikte çalıştığım yan dal asistanlarından Uz. Dr. Engin Altinkaya, Uz. Dr. Mehmet Sait Buğdacı, Uz. Dr.Ali Rıza Köksal, Uz. Dr. Salih Boğa ve Uz. Dr. Mehmet Bayram'a

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Patoloji kliniğinden Uz.Dr. Banu Yılmaz'a

Kliniğimizin hemşire ve diğer yardımcı sağlık personeline

Eşim Dr Ebru Özdoğan ve kızım Ayça Öykü ve oğlum Atalay'a

Bugünlere gelmemde emeği geçen aileme

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TANIMLAR.....	III
TABLolar.....	IV
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER.....	V
1-GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1-VİROLOJİ.....	2
2.2-EPİDEMİYOLOJİ.....	10
2.3-PATOGENEZ.....	12
2.4-HBV'nin DOĞAL SEYRİ.....	15
2.5-KLİNİK.....	21
2.6-HBV SEROLOJİSİ ve SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ.....	22
2.7-HBe Ag NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TEDAVİ KRİTERLERİ.....	26
2.8-KRONİK HEPATİT B' de KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ.....	29
2.9-ALANİN AMİNOTRANSFERAZ.....	31
2.10-KARACİĞER FİBROZİSİNDE KULLANILAN NONİNVAZİV TANI METODLARI.....	32
3-MATERYAL ve METOD.....	35
4- BULGULAR.....	40
5-TARTISMA.....	56
6-ÖZET.....	66
7-ABSTRACT.....	68
8-KISALTMALAR.....	70
9-KAYNAKLAR.....	72

TANIMLAR¹

Kronik hepatit B(KHB): HBV varlığının ve karaciğer nekroinflamatuvar aktivitenin altı aydan fazla devam etmesine denir. Tanısal kriterler: a) HBsAg >6 ay b) HBV DNA>10⁴ kan transfüzyonu ve anneden bebeğe geçiş kopya/ml c) Sürekli veya intermittan transaminaz yüksekliği d) Karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite

İnaktif hepatit B virüs enfeksiyonu: HBV enfeksiyonu devam etmesine rağmen virüs replikasyonunun önemsiz düzeyde olmasına denir. HBe Ag negatif ve transaminazlar sürekli normaldir. Tanısal kriterler: a) HBsAg>6 ay b) HBe Ag (-) anti HBe (+) c) HBV DNA<10⁴ kopya d) Sürekli normal transaminaz değerleri e) Karaciğer biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler.

Geçirilmiş B hepatiti: Aktif enfeksiyonu gösteren HBsAg, HBV DNA ve HBe Ag negatiftir. Çoğunlukla Anti HBc IgG ve Anti HBs pozitifdir.

Hepatit B akut alevlenmesi: KHB seyri sırasında transaminaz düzeyinin önceki düzeyinin iki katından fazla olması veya normalin 10 katından fazla artmasına denir.

Hepatit B reaktivasyonu: İnaktif veya geçirilmiş enfeksiyonun aktif enfeksiyon haline dönüşmesine denir. Serumda HBV DNA ve transaminaz düzeylerinin artması ile kendini gösterir.

HBe Ag temizlenmesi (klirensi): HBe Ag pozitif bir kişide HBe Ag negatif hale gelmesine denir.

HBe Ag serokonversiyonu: HBe Ag pozitif bir kişide HBe Ag negatifleşmesi ve anti- HBe pozitifleşmesine denir.

HBe Ag reversiyonu: HBe Ag negatif anti-HBe pozitif bir kişide HBe Ag'nin yeniden pozitifleşmesine denir.

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

TABLolar

Tablo-1 Dünyada HBV enfeksiyon sıklığı ve özellikleri.....	12
Tablo-2 HBe Ag pozitif ve HBe Ag negatif kronik B hepatitinin karşılaştırılması	19
Tablo-3 Kronik hepatit B enfeksiyonun doğal seyirindeki dönemler.....	20
Tablo-4 HBV enfeksiyonu olan hastalarda tipik serolojik profil.....	26
Tablo-5 ISHAK skora göre fibrozis evrelemesi.....	37
Tablo-6 Histopatolojik incelemede kullanılan ISHAK skora göre Modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirmesi.....	38
Tablo-7 Kolmogorov Smirnov test sonuçları.....	39
Tablo-8 Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları.....	40
Tablo-9 Fibrozis skoru <2 olan grup ile ≥ 2 olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları	41
Tablo-10 Fibrozis skoru <2 olan grup ile ≥ 2 olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları	42
Tablo-11 HAI skoru <5 olan grup ile ≥ 5 olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları.....	43
Tablo-12 HAI skoru <5 olan grup ile ≥ 5 olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları.....	44
Tablo-13 HBV DNA <20.000 IU/mL olan grup ile ≥ 20.000 IU/mL olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları.....	46
Tablo-14 HBV DNA <20.000 IU/mL olan grup ile ≥ 20.000 IU/mL olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları.....	47
Tablo-15 ALT düşük normal grup ile ALT yüksek normal grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları.....	48
Tablo-16 ALT düşük normal grup ile ALT yüksek normal grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları	49
Tablo-17 Yaş < 40 olan grup ile yaş ≥ 40 olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları.....	50
Tablo-18 Yaş <40 olan grup ile yaş ≥ 40 olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları.....	51
Tablo-19 APRI skoru <0.25 olan grup ile $\geq 0,25$ olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları.....	52
Tablo-20 APRI skoru <0.25 olan grup ile $\geq 0,25$ olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları.....	53
Tablo-21 Bireylerin cinsiyetlerine göre Bağımsız T-Testi sonuçları.....	54
Tablo-22 Bireylerin cinsiyetlerine göre Mann Whitney U Testi sonuçları.....	55
Tablo-23 Sürekli normal ALT hepatit B hastalarında yapılmış çalışmalar.....	58

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil-1 HBV partikülleri.....	3
Şekil-2 HBV'nin şematik görünümü.....	4
Şekil-3 HBV Genom yapısı.....	7
Şekil-4 HBV replikasyon siklusu.....	9
Şekil-5 Türkiye' de HBV prevelansı.....	12
Şekil-6 HBV immunopatogenezi.....	14
Şekil-7 HBV enfeksiyonun evreleri.....	15
Şekil-8 Kronik HBV enfeksiyonunun seyrinde görülen komplikasyonlar.....	22
Şekil-9 Kronikleşmeyen akut HBV enfeksiyonunda tanısal göstergeler.....	25
Şekil-10 Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler.....	25
Şekil-11 HBe Ag serokonversiyonunda serolojik göstergeler.....	25
Şekil-12 AASLD kılavuzuna göre HBe Ag (-) hastalarda tedavi kılavuzu.....	27
Şekil-13 APASL kılavuzuna göre HBe Ag (-) hastalarda tedavi kılavuzu.....	27
Şekil-14 ABD deneyimine göre HBe Ag (-) hastalarda tedavi kılavuzu.....	27
Şekil-15 EASL kılavuzuna göre KHB hastalarda tedavi kılavuzu.....	28
Şekil-16 ALT düzeyi normal olan HBV DNA sı yüksek grupta bizim önerdiğimiz algoritma.....	65
Grafik-1 HBV DNA kronik hepatit ilişkisi.....	46
Grafik-2 ALT skoru kronik hepatit ilişkisi.....	48
Grafik-3 APRI skoru ve kronik hepatit ilişkisi.....	52

1-GİRİŞ VE AMAÇ:

Yaklaşık iki milyar insanı etkileyen, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi ciddi hastalıklara neden olan hepatit B virüsü(HBV) ile ilgili bazı sorunlar günümüzde ki olanaklara rağmen hala net çözüme kavuşmamıştır.

Mevcut tedavilerle tamamen yok edilemese de ciddi anlamda baskılanan hepatit B’de tedavi başlama kriterlerinde bazı durumlarda kesin çizgiler yoktur. Seyir olarak başlıca immun tolerans, immunklirens, inaktif taşıyıcı ve reaktive kronik hepatit olmak üzere dört dönemi olan bu kronik hastalıkda toplam hepatit B vakalarının %70’i genelde inaktif taşıyıcı döneminde karşımıza gelirler. HBe Ag negatif, transaminazların normal ve HBV DNA’nın suprese olduğu(HBV DNA< 2000 IU/ml) olduğu bu inaktif taşıyıcılık dönemindeki hastaların bir kısmında zamanla transaminazlarda ve HBV DNA da artma meydana gelir ve reaktive olurlar.

Reaktivasyon döneminde özellikle transaminazlarda dalgalanmalar bariz olup HBV DNA da 2000 IU/ml nin üzerine çıkar. HBe Ag negatif kronik hepatit B olan bu hastaları gerçek inaktif taşıyıcılardan ayırt etmek çok önemlidir; zira inaktif taşıyıcılarda prognoz iyi seyrederken, aktif hastalıklı kişilerde hepatik fibroz, siroz ve HCC gibi süreçlere ilerleme riski yüksektir. Bu hastalarda kronik hepatit gelişip gelişmediğini genelde ALT düzeyi üzerinden vermekteyiz. ALT düzeyi sürekli yüksek veya fluktuasyonlar şeklinde yükselmeler inaktif taşıyıcıları hastalarında kronik hepatit geliştiğinin bir belirticidir. İnaktif taşıyıcı grupların azımsanmayacak bir kısmında ise sürekli ALT normal seyredip HBV DNA yüksek seyretmektedir. Böyle vakalarda tedaviye başlama kriterleri hakkında veri çok az olup transaminazları normal olan HBV DNA’ları yüksek(>2.000 IU/mL) hepatit B hastalarının progresyonu hakkında da net bir bilgi mevcut değildir. Bu hastalar inaktif taşıyıcı mı? yoksa kronik hepatit mi? sorusunun cevabı karaciğer biyopsi sonucu ile verilmektedir. Bu hastalarda kronik hepatit oranı nedir? Hangi değerlere göre biz bu hastalara biyopsi kararını vermeliyiz? soruluruna bu çalışmada yanıt alınmaya çalışıldı.

Laboratuar ve görüntüleme olarak tamamen normal, daha önce tedavi almamış son 1 yılda en az üç kez bakılan ve normal transaminaz düzeyi saptanan, HBV DNA sı 2000 IU/ml üzerinde olan hepatit B vakaları değerlendirildi. Karaciğer biyopsi yaptığımız hastalarda bazı laboratuar, klinik ve radyolojik parametreleri irdelendi.

2-GENEL BİLGİLER

Hepatit B virusu konusunda, tarih boyunca çeşitli şekillerde tanımlamalar olsada ilk somut adım 1965’de Blumberg ve arkadaşları tarafından o zaman Australya antijeni(Au) adını verdikleri yüzeyel antijenin(HBs Ag) bulunması ile atılmıştır.³ Daha sonra viral genomu da içeren enfeksiyöz virüs partikülleri olan “Dane partikülü” gösterilmiş ve kor antijeni içerdiği belirlenmiştir.⁴ 1971 yılında Krugman, ısı ile inaktive edilen hepatit B yüzey antijeni pozitif serumların immünojenik olduğunu ve aşı olarak kullanılabileceğini göstermiş; 1972 yılında virüsün erken (e) antijeni Magnius ve Espmark tarafından tanımlanmış; 1979 yılında ise viral DNA klonlanarak tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır.^{5,6}

1982 yılında güvenli aşı geliştirilmesi ve daha sonraki yıllarda bulunan çeşitli medikal tedavilere rağmen kronik hepatit B (KHB) günümüzde hala önemli bir sorun oluşturmaktadır. Dünyada yaklaşık 2 milyar insanın karşılaştığı ve bunların 400 milyonun KHB olduğu tahmin edilmektedir.² Yılda yaklaşık 600 bin ile 1 milyon arasındaki kişinin KHB’ ye bağlı komplikasyonlar, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) nedeni ile kaybedildiği düşünülmektedir.

2.1-VİROLOJİ

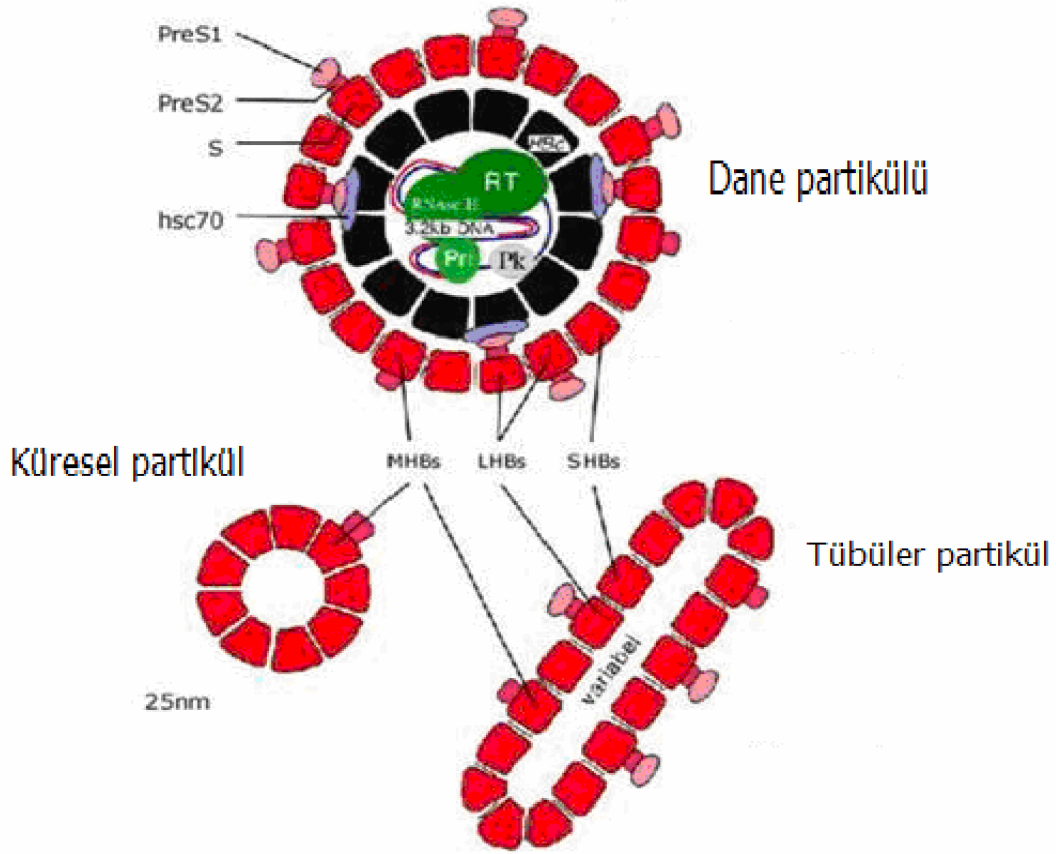
Hepatit B virüsü, hepadnavirüs ailesinin Orthohepadnavirüs genusunda yer alan, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsidi olan, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur.⁷ B tipi hepatit, serum hepatiti, uzun kuluçka süreli hepatit olarak adlandırılan hastalığın etkenidir. Tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük genoma sahip olan virusdur.

Diğer virüslerden farklı olarak kanda tam ve eksik virüs partikülleri halinde bulunur. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partikül görülür⁸ (şekil-1, resim-1):

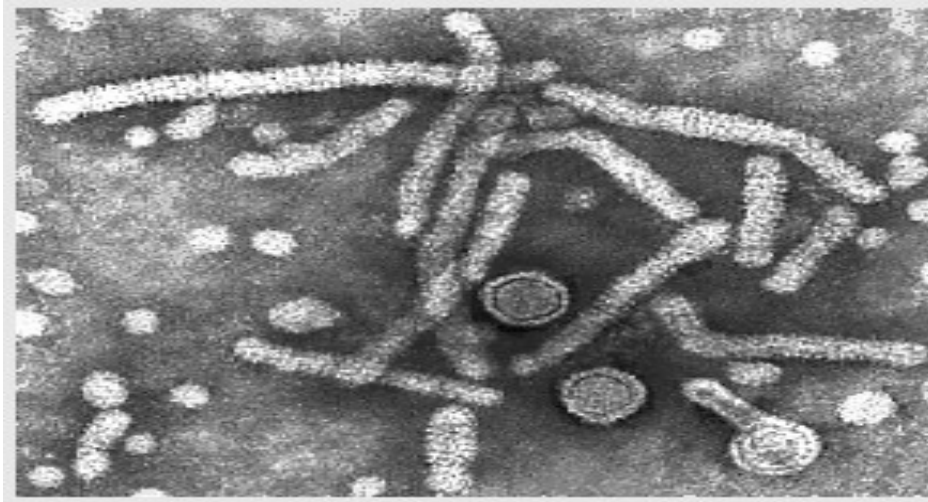
-Küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs(Dane partikülü)

-Sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar.

Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir. Dane partiküllerinin sayısı 10^4 - 10^9 /ml arasında iken, non-infektif küresel partiküllerin miktarı 10^{13} ml veya daha fazladır.

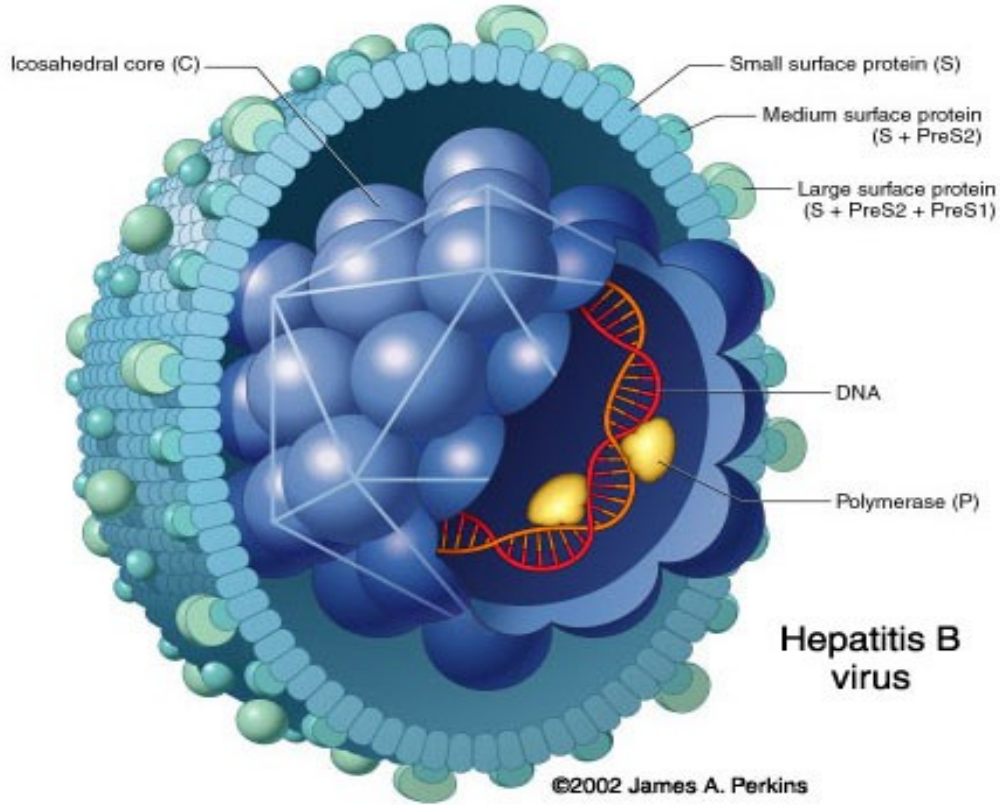


Şekil-1 HBV partikülleri, Pk, protein kinaze; RT, reverse transcriptase; Pr, priming (or terminal) domain of the polymerase; L-, M-, SHBs, large, middle and small HBs protein with their domains, pre-S1, pre-S2.



Resim-1 HBV partiküllerinin elektron mikroskopik görünümleri

Dane partikülünün yapısında temel olarak 4 grup vardır (şekil-2): 1-HBV yüzey proteinleri ve glikoprotein zarf, 2-Nükleokapsid(kor) proteinleri (HBc Ag ve HBe Ag), 3-DNA, DNA polimeraz ve Rnase H aktiviteli enzim, 4-HBV X proteini.



Şekil-2 HBV'nin şematik görünümü

1-HBV yüzey proteinleri;

PreS1, PreS2 ve S yapılarını farklı içermeleri bakımından küçük, orta ve büyük olarak 3 gruba ayrılır. Hem Dane partiküllerinin yüzeyinde hem de küresel ve tübüler partiküllerin yapısında bulunmaktadır.

1a) Büyük Yüzey Proteini (Large surface protein, LHBs);

S+ Pre S1+ Pre S2 yapılarının üçünü de içerir. En çok Dane partiküllerinin yüzeyinde bulunur. Viryonun konak hücreye bağlanmasında L proteininin rolü olduğu düşünülmektedir. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında düşük düzeyde fakat devamlı üretilen LHBs'in hepatositlerde lezyon oluşumuna ve HCC gelişimine neden olabileceği varsayılmaktadır. B ve T lenfositleri için önemli antijenik bölgeler içerir ve viral infeksiyondan korunmada önemli bir role sahiptir.⁹

1b) Orta Yüzey Proteini (Medium surface protein, MHBS):

Pre-S2+S bölgelerinin ürünüdür. MHBS'nin miktarı viryon ve tübüler partiküllerde en az, küresel partiküllerde ise LHBs'den biraz daha fazladır. Replikasyonun olmadığı durumlarda HBsAg içinde bulunmaz. Bu nedenle pre-S2 antijeninin varlığı viral replikasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. L ve M

proteinleri infeksiyonun erken döneminde ortaya çıkmakta olup bunlara karşı oluşan antikorların gösterilmesi iyileşmenin habercisi olarak kabul edilmektedir.¹⁰

1c) Küçük Yüzey Proteini (Small surface protein, SHBs):

Kanda dolaşan S geni ürünlerinin yaklaşık %5-15'i M, % 1-2'si L ve geri kalan kısmı S proteindir. Her üç partikül tipinde de predominant olarak S proteinleri bulunur. B lenfositleri için epitopik bölgeye sahiptir.¹¹

SHBs'yi oluşturan aminoasitlerin belli bölgelerdeki diziliş farklılıklarına göre HBsAg üzerinde en az 5 antijenik determinant (a, d/y ve w/r) bulunmaktadır. ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adr^q+, adr^q- olmak üzere dokuz subtipi bulunur. Bunlardan w determinantı antijenik olarak heterojen olduğu için HBV'nin 10 serotipi bulunmaktadır. Bütün subtiplerde ortak olarak bulunan gruba özgül "a" determinantıdır. "a" determinantına karşı oluşan antikorlar HBV'nun hepatositlere bağlanmasını önler ve tüm subtiplere karşı etkili bir bağışıklık sağlar.¹² Yeryüzündeki dağılımları benzer değildir. Bu nedenlerle epidemiyolojik çalışmalarda, HBsAg subtiplerinin saptanması, infeksiyon kaynağının tespiti ve HBV'nun bireyler veya toplumlar arasındaki yayılımının izlenmesinde önemli ipuçları verir.¹¹

2. Nükleokapsid(Kor) Proteinleri

Hepatit B core antijeni (HBc Ag) ve hepatit B early antijen(HBe Ag) idir.

HBc Ag sıklıkla intranükleer yerleşimli olup sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Fakat hastalığın aktif döneminde ve aşırı viral replikasyon durumunda sitoplazmada da yaygın olarak saptanabilir.

HBc Ag'ne karşı oluşan antikorlar koruyucu değildir. Anti HBc IgM akut dönemde; HBsAg'nin kaybolup Anti HBs'nin henüz belirmediği dönemde (pencere dönemi) pozitifleşir.

HBe Ag'nin gerçek in vivo fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte in vitro araştırmalarda viral replikasyon için gerekli olmadığı anlaşılmıştır.¹³ Ancak doğal enfeksiyon sırasında periferik kanda HBe Ag varlığı yüksek düzey viremi ile ilişkilidir ve yüksek enfektiviteyi yansıtır.¹⁴

HBe Ag ekstrasellüler ortama (serum) sekrete edildiği halde dolaşımda serbest halde HBc Ag'ne rastlanmaz. Kanda sadece Dane partiküllerinin içinde bulunur.

HBe Ag ve HBc Ag oldukça immunojenidir. HBc Ag'nin immunojenitesi HBsAg'den daha fazladır ve T hücre-bağımsız antijen özelliği gösterir. HBV ile infekte hastaların

tamamına yakınında HBe Ag ve HBc Ag'ne karşı hem hücresel hem de humoral cevap gelişir. Kronik hepatit B'de konak immün cevabında başlıca hedefidir.¹⁵

3. P Proteini

Revers transkriptaz, endonükleaz (RNase H) ile DNA ve RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. İmmunojen özelliği vardır. Hasta serumunda bulunan anti-DNA polimeraz antikorları, sentetik peptid antijenleri ile gösterilebilmektedir.¹⁶

4- HBV X proteini

Transkripsiyonel ve transaktivatör görevi vardır.¹⁷ HBV genomunda spesifik bir bölgeyi etkileyip tüm viral genlerin ekspresyonunu stimüle ettiği düşünülmektedir. HBV-X virüsün infektivitesi için gereklidir. Ayrıca p53 yıkımını ve ekspresyonunu kontrol ederek hepatosellüler karsinom gelişiminde de rol oynar.¹⁸

VİRAL GENOM

HBV DNA, 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 nükleot(z)id içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki sarmaldan oluşmuştur¹⁹ (şekil-3). Genetik bilginin tümü uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır. Bu uzun sarmal üzerinde dört tane protein kodlayabilecek nükleik asit dizisi (open reading frame-ORF) saptanmış, bunlar; S, C, P ve X genleri olarak adlandırılmıştır.²⁰

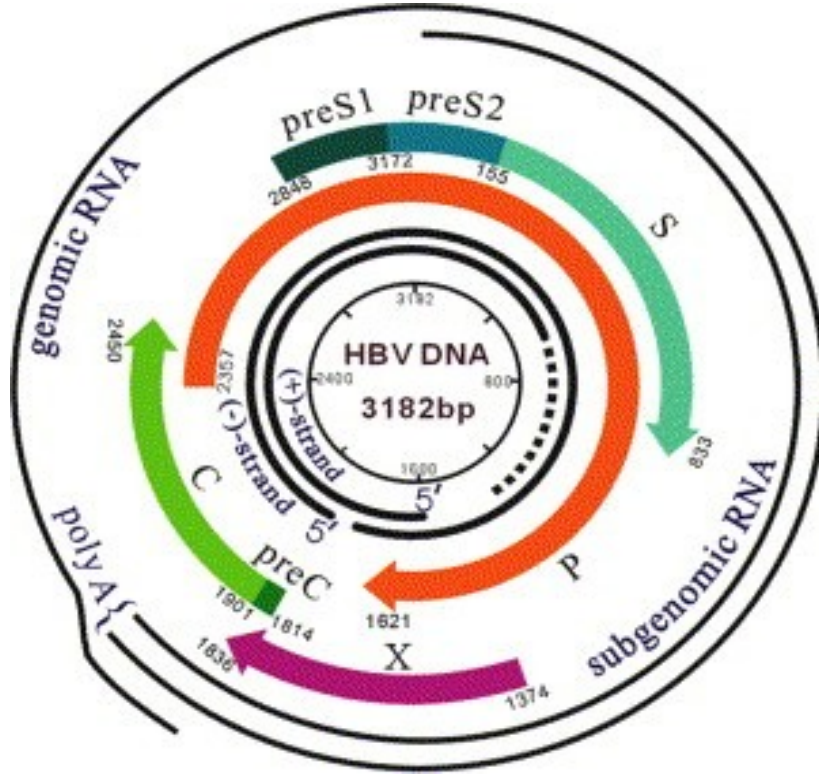
Gen Bölgeleri:

1. S Gen Bölgesi: HBsAg determinantlarını (S, Pre-S 1 ve Pre-S 2) kodlar. Mutasyonları ya HBsAg'nin rutin tarama testleri ile saptanmamasına veya varolan anti HBs'lere rağmen bireylerin yeniden HBV ile enfekte olmasına neden olur. Aşıya direncli suşların oluşumunu sağlar. Karaciğer transplant hastalarında fulminan hepatit gelişimine neden olabilir.²¹ Ayrıca S bölgesinde ortaya çıkan mutasyonlar serolojik tepkimeleri de etkilemekte, tek başına HBV DNA pozitifliği, tek başına HBsAg pozitifliği, Anti HBs ve HBsAg'nin birlikte pozitifliği gibi alışılmışın dışında serolojik profillerin görülmesine sebep olmaktadır.

2. C Gen Bölgesi: C ve Pre-C genlerini içerir, HBc Ag ve HBe Ag'yi kodlar. Prekor mutasyonlar viral replikasyonu etkilemez aksine replikasyon yeteneğine sahip HBe Ag negatif mutantların oluşumuna neden olur. Kor mutasyonları ise T ve B hücre immün yanıtında bozulmalara neden olur. HCC gelişimine neden olabilir.²²

3. P Bölgesi : DNA p'yi kodlar. En büyük gendir. Özellikle buradaki mutasyonlar ilaç direnci gelişiminde rol oynar.²³

4. X Bölgesi: HBx Ag'yi kodlar. Mutasyonları serolojisi bozuk (negatif) fulminan hepatite neden olan HBV enfeksiyonlarına neden olur.



Şekil-3 HBV Genom yapısı

HBV'nü diğer DNA virüslerinden ayıran en önemli özellik 'reverse transcriptase (RT)' enzimini kullanarak RNA aracılığı üzerinden replike olmasıdır. Mutasyon oranı diğer DNA virüslerinden 100 kat daha fazladır.²⁴

VİRAL GENOTİPLER VE SEROTİPLER

Tüm genom sekansı içinde % 8'den fazla sapma ya da S-gen sekansı içinde % 4.1 'den fazla farklılığa göre genotiplere ayrılmıştır. A'dan H'ye kadar 8 majör genotip tanımlanmıştır.²⁵ Ayrıca daha önce yüzey proteinlerini anlatırken de bahsettiğimiz viral zarf glikoproteinlerinin antijenik farklılıklarına göre de HBV ayw1, ayw2, ayr, adw2, adw4, adr+ gibi diğer isimlendirilen 10 serotipe (subgrup) ayrılır.¹⁴ Serotipler arasında immünodominant olan ve nötralizan antikor yapımını indükleyen "a" antijeni hepsinde ortak olduğundan, herhangi bir serotipe karşı immünizasyon, tüm tiplere karşı çapraz koruma sağlamaktadır. Bugüne kadar

polimorfizm gösteren bu serotipler arasında önemli biyolojik ya da patojenik farklılıklar saptanmamıştır.

Virüsün coğrafi dağılımı ile genotipler arasındaki ilişki, serotiplere göre daha uyumlu olduğundan moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotip tespitinin daha yararlı olduğu ifade edilmektedir. Farklı genotiplerle ko-enfeksiyon ve genotipler arası rekombinasyon olasılığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.²⁶ Genotipler arasındaki bazı farklılık şunlardır; ²⁷

Zamanla HBe Ag serokonversiyonu ve kayıp olasılığı: B < C

Interferon- α tedavisine yanıt: A > B $\geq$ C > D

Karaciğer hastalık aktivitesi ve progresyon risk: B < C

Kronik karaciğer hastalığı gelişimi: A < D

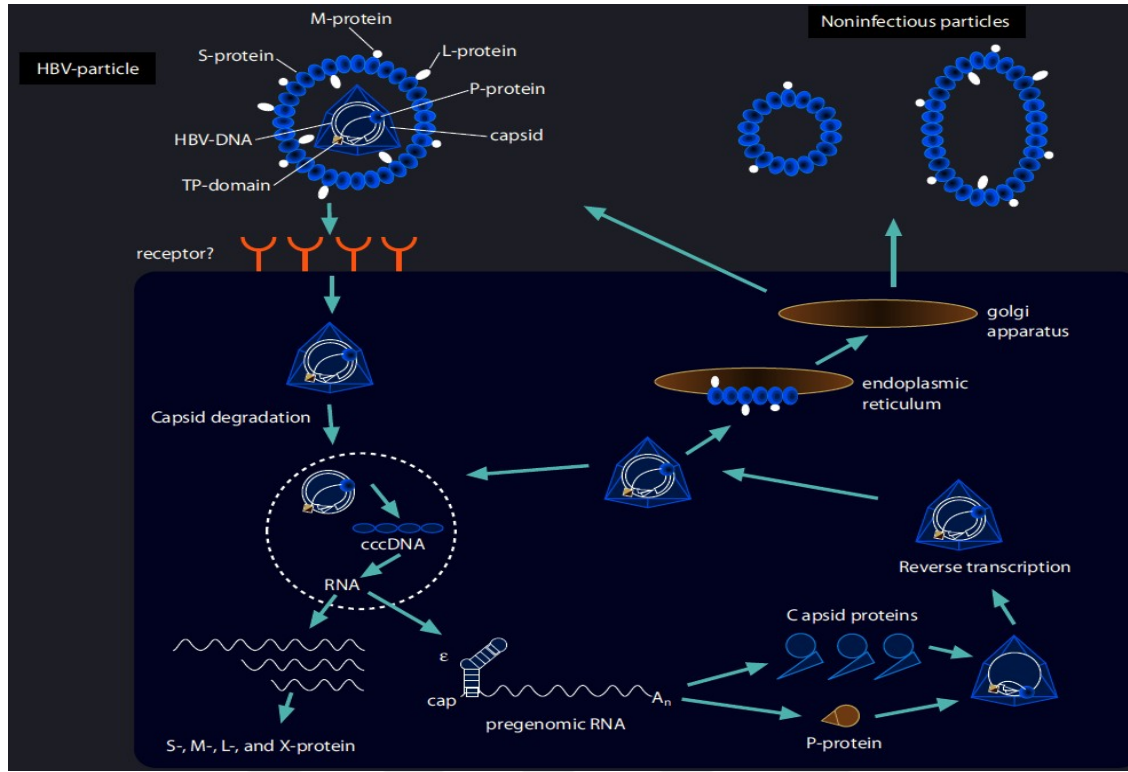
Hepatosellüler karsinom riski: B > C

HBV YAŞAM SIKLUSU

HBV'nin plazma yarı ömrü 1-3 gün, günlük virion üretimi 5×10^{10} ile 1×10^{13} kadardır. Replikasyon işlemi başlıca karaciğerde olur. Böbrek ve lenfoid doku ile safra kanalı epitelyum hücrelerinde de replikasyon bölgesi olabilir fakat hepatosit dışındaki replikasyon bölgelerinin viral patogeneze rolü olmadığı düşünülmektedir. Lenfositlerdeki replikasyon viral persistans için ikincil bir rezervuar olabilir.²⁸ Viral replikasyon şekil-4'de özetlenmiştir.

1-Hücreye Bağlanma ve Giriş;

HBV'nin hepatositte hangi reseptöre bağlandığı net bilinmemekle birlikte hepatositlere tutunmasını tutunmasını pre S1 proteini ile sağladığı gösterilmiştir. Tutunma sonrasında virüs zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Nükleokapsidler pasif difüzyon veya tübüler taşıyım ile çekirdek membranına ulaşır ve burada kapsidin enzimatik olarak parçalanması ile viral DNA çekirdek porlarından içeri bırakılır.²⁹ Burada DNA'nın pozitif sarmal ucu endojen DNA polimeraz tarafından tamir edilir ve negatif sarmal açıklığının onarımı ile tümüyle kapanır. Bu süreç sonunda hepatosit nükleusunda saptanabilen, tümüyle çift sarmallı süper kıvrımlı cccDNA (covalently closed circular DNA) oluşur.³⁰ Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. cccDNA oluşumu infekte hepatositlerde virüs inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte oluşmaktadır. cccDNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür ve virüsün antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. İntrahepatik cccDNA miktarı HBe Ag pozitif grupta negatif gruptan 100 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Mevcut antiviral tedaviler cccDNA'nın supresyonu için yeterli değildir.



Şekil-4 HBV replikasyon siklusu

2-Transkripsiyon ve Translasyon;

Hücre çekirdeğindeki cccDNA konak RNA polimeraz enzimini kullanarak birkaç adet subgenomik ve pregenomik RNA (pg RNA) transkribe eder. Sentezlenen bazı viral RNA transkriptleri çekirdekten sitoplazmaya geçerek translasyona uğrar ve proteinler (kor ve prekor proteinleri, polimeraz proteini, zarf proteinleri ve X proteini) sentezlenir. Prekor proteini, sahip olduğu öncü (leader) dizi sayesinde endoplazmik retikulum (ER)'a taşınır ve burada işlenerek HBe antijenini oluşturur. Sentezlenen zarf proteinleri (HBsAg) de, ER'a giderek glikozillenmekte ve ER membranına integre olmaktadır.³¹

3-Paketlenme, DNA Sentezi ve Salınım

Paketlenme (kapsidasyon) sırasında, pgRNA ve P proteini (polimeraz) birlikte viral kor içine alınmaktadır. Polimerazın reverse transkriptaz (RT) enzimi, polimerazın RN'az H aktivitesi ile birçok işleme tabi tutulan pg RNA dan viral DNA sentezler. Burada RNA içeren kapsid, DNA içeren kapsid haline olgunlaşırken sitoplazmada çift yönlü olarak hareket etmektedir. Birinci yol, ER membranından zarf proteinlerinin alınması ve tomurcuklanma ile virionların hücre dışına salgılanması (ekzositoz) ile sonlanırken; ikinci yol nükleokapsidin

çekirdeğe geri taşınmasıyla cccDNA havuzunun çoğaltılması ve yeni döngünün başlamasını sağlar.³²

SHBs ve MHBs proteinlerinin sentez sonrası hızla oligomerize olarak pre-Golgi kompartmanından tomurcuklanması ve veziküler transport ile hücre dışına atılması ile subviral partiküller oluşur. Buna karşın LHBs, diğer viral proteinlerin yokluğunda salınamamaktadır.³³ L ünitelerini içeren partiküller, sferikten ziyade filamentöz morfoloji kazanırlar ve hücre dışına atılamadıkları için ER ve Golgi içinde kalırlar. Bu tür hasarlı hücreler, patolojik olarak, HBV ile enfekte hastaların karaciğer biyopsi örneklerinde, sitoplazmik görünüşleri nedeniyle “buzlu cam hücreleri” olarak isimlendirilirler.³⁴

2.2-EPİDEMİYOLOJİ

Dünya nüfusunun 1/3’ü(yaklaşık 2 milyar insan) HBV ile karşılaşmış olup, seropozitifdir (bağışıklık gelişmiş veya enfekte). 400 milyon kişinin kronik HBV enfeksiyonlu, bunların yaklaşık %7-30’unun da HBV varyantları ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bunlardan sadece 400 bini tedavi almakta, geri kalan büyük miktardaki popülasyon ise kendisinin HBV ile enfekte olduğundan habersiz yaşamaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık % 5’i (% 0,1-20) inaktif taşıyıcıdır. Her yıl yaklaşık 500 bin ile 1 milyon kişi HBV ile ilgili nedenlerden ölmektedir.³⁵

1- Bulaşma Yolları;

HIV’den 100 kez, HCV’den ise 10 kez daha enfeksiyozdur. Bulaş eşiği çok düşük olup enfekte materyalin 0.0001 ml’si bile duyarlı kişide enfeksiyonu başlatmaya yetmektedir. Görünürde kan olmasa dahi objeler üzerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir. HBV zarflı bir virüs olmasına rağmen diğer zarflı virüslara göre çevre koşullarına daha dirençlidir. Normal durumlarda fekal oral bulaşım olmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temasıyla gerçekleşebilir. Göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de virüsün geçişinde önemli rol oynar.³⁶ Farklı konsantrasyonlarda da olsa insandaki bütün sıvılarda bulunur.

- a)Yüksek konsantrasyon; Kan, serum, yara eksudası
- b) Orta düzey konsantrasyon; Sperma, vaginal salgı, tükürük
- c)Düşük konsantrasyon; İdrar, dışkı, ter, göz yaşı, anne sütü

HBV’nin dört ana bulaşma paterni vardır.³⁷

a) Perkutan bulaşma;

İnfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas sonucu olan bulaşmadır. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, tıbbi aletler, dövme, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası ile bulaş perkutan bulaşa sebep olur.

b) Cinsel temasla bulaşma;

Erkek eş cinseller, HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri, fahişeler, çok partnerli heteroseksüeller riskli gruptur.

c) Vertikal (Perinatal Bulaşma);

Doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vaginal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışmasıyla olur. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (%5-10).

d) Horizontal (Yatay) Bulaşma;

Parenteral, perinatal veya cinsel temasla bulaşmanın olmadığı durumlarda oluşan bulaşmaya horizontal bulaşma denir. Aile içi, anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapisane gibi kalabalık yaşam şartlarında görülen bulaşmadır.

Hepatit B enfeksiyonunu kontrol altına almanın en etkin ve ekonomik yolu, tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi aşılama'dır. Hepatit B aşısı 1982 yılından beri dünyada etkin kullanılmaya başlanmıştır. Kanser gelişimini önleyen ilk aşı olduğu kabul edilmektedir.³⁸

2-Dünyada HBV Prevalansı

HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma şekli dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Buna göre dünya ülkeleri yüksek, orta ve düşük insidanslı bölgeler olarak 3 gruba ayrılır³⁸ (tablo-1).

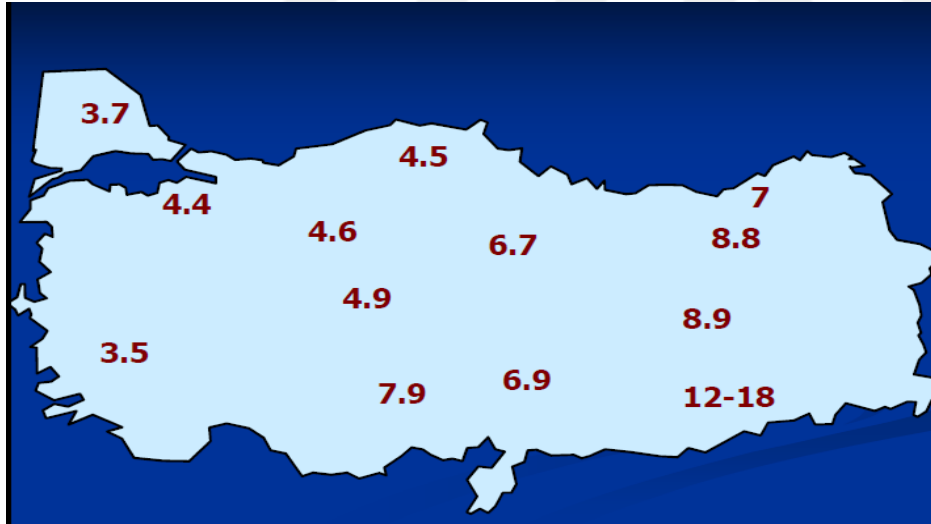
3- Türkiye’de HBV Prevalansı

Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasındadır ve yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.³⁹ Türkiye’deki HBsAg seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %3.5-12.5 olarak belirlenmiştir⁴⁰ (şekil-5). Anti HBs’nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre anti HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında değişmektedir. Siroz hastalarında HBsAg prevalansı %64, HCC vakalarında HBsAg prevalansı ise %54 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde de horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu düşünülmektedir. HBV bulaşı aile içinde başlıca çocukluk ve adolesan dönemde gerçekleşmektedir. Türkiye’de kronik karaciğer hastalıklarının demografik

profili de bu kanıyı desteklemektedir.⁴¹ Türkiye’de baskın tip genotip D’dir(%85-100).⁴² HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HBe pozitiflik oranı da %92,1 olarak saptanmıştır.⁴³

Tablo-1 Dünyada HBV enfeksiyon sıklığı ve özellikleri

	Düşük endemi	Orta endemi	Yüksek endemi
HBs Ag(+) prevelansı	< % 2	% 2-7	> % 7
Anti HBs(+) oranı	< % 20	% 20-60	> %70
Enfeksiyonun alındığı yaş	Yetişkin yaş	Çocukluk dönemi	Perinatal, erken çocukluk dönemi
Geçiş yolu	Seksüel, Perkutan	Perkutan	Vertikal
Baskın genotip	A	D,F,H	B,C
Bölgeler	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda	Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Doğu	Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska-Eskimo bölgesi,



Şekil-5 Türkiye’de HBV prevelansı.⁴⁰

2.3-PATOGENEZ

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immun yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar, virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını düşündürmektedir. Buna karşın HBV’ye bağlı hücre hasarında HBV’nin doğrudan sitolitik etkisi olduğunu tespit eden çalışmalar da vardır.⁴⁴

HBV'ne karşı konağın immun cevabı ortaya çıkan klinik patolojinin ve virüsten kurtulmanın temel nedenidir. Hepatosellüler hasarın ciddiyeti konak immün yanıtın gücü ile orantılıdır.⁴⁵ Fulminan HBV enfeksiyonunda çok güçlü konak immün yanıtı sonucu, ciddi karaciğer hasarı sonrasında hızlı viral klirens gerçekleşir.⁴⁶ Buna karşın neonatal dönemde immün sistem immatür olduğu için HBV'ye maruziyet durumunda minimal akut karaciğer hasarı oluşurken % 90 kronikleşme izlenir.

Virüse özgül T hücreleri oluşuncaya kadar hepatositlerde histolojik ve biyokimyasal harabiyet ortaya çıkmaz. Enfeksiyonun ilk döneminde HBV'ü kendisinin mevcut olan replikasyon stratejisi sayesinde immün yanıtıdan saklanır.⁴⁷

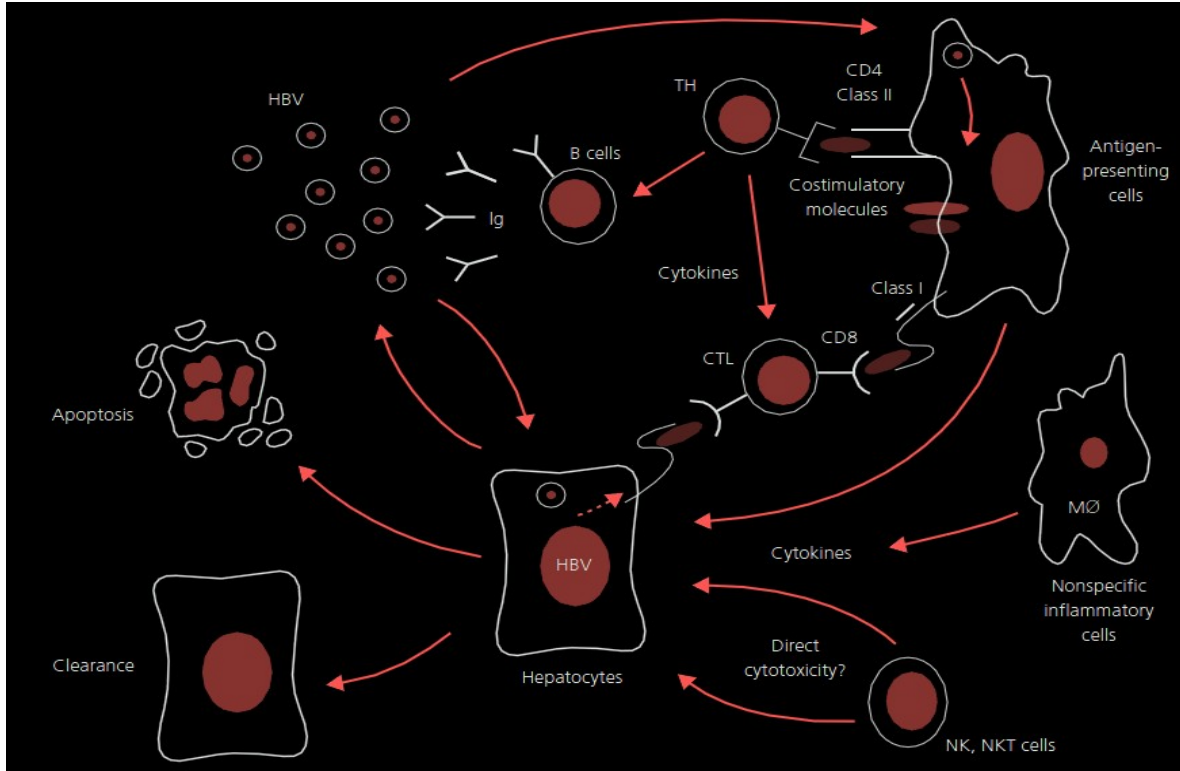
İmmün yanıtta hem humoral hem de hücrel komponentler görev yapsada en önemli hücreler sitotoksik CD8+ T lenfositleri (CTL)'dir. CD4+ T hücreleri ise dolaylı olarak sitotoksin salgılarıyla CTL aktivasyonuna ve kalıcılığına katkıda bulunur.⁴⁸ Akut enfeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları görülmektedir. CD4 + T hücre yanıtları özellikle kor ve polimeraz proteinlerine, daha az olarak da yüzey proteinlerine karşı gelişir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır. Buna karşın hem akut hemde kronik enfeksiyonlarda humoral yanıt görülmektedir. Humoral immün yanıt da dolaşımdaki viral partikülleri temizlemekte (özellikle yüzey antijenlerine karşı) ve virüsün yayılımını sınırlamaktadır. Enfeksiyon sırasında çok yüksek düzeylerde sentezlenen ve salgılanan HBsAg, kendisine karşı oluşan antikörlerle (Anti HBs) immün kompleksler oluşturarak damar endoteli, eklemler ve böbreklerde birikmekte ve immün kompleks hastalıklarına neden olabilmektedir. Tip III hipersensitivite reaksiyonları sonucu hastalık sırasında deri döküntüleri, artralji ve böbrek harabiyeti ortaya çıkabilir.⁴⁹

CTL' nin antiviral (non-sitolitik) ve destrüktif (sitolitik) etkileri arasındaki denge HBV enfeksiyonunun seyrini belli eder. CTL tarafından virüsün temizlenmesi iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlardan birisi, erken dönemde gerçekleşen sitopatik olmayan mekanizmalardır ve CTL, hepatositleri öldürmeksizin antiviral etki gösteren interferon-gama (IFN- γ) ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) salgılayarak virüs ekspresyonu ve replikasyonunu sınırlandırmaktadır.⁵⁰ Diğeri ise, daha geç dönemde (haftalar sonra) gerçekleşen sitopatik mekanizmadır ve HBV'üne özgül CTL'nin, enfekte hücreleri MHC sınıf I antijenleri ile tanıyarak Fas ligand/perforin yolağı ile öldürmesi sonucu karaciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır. Kronikleşen veya taşıyıcılık saptanan hastalarda CTL'nin antiviral etkisinde azalma görülür. CTL enfekte hepatositi tanıyınca apoptotik sinyal gönderir ve hepatositin ölümüne neden olur. Biyopsi örneklerinde apoptotik hepatositler asidofilik "Councilman

cisimcikleri” olarak görülür. Fazla HBsAg eksprese eden olgularda bunun sonucunda fulminan hepatit gelişmektedir.⁵¹

Kronik hepatosit hasarına eşlik eden inflamasyon ve rejenerasyon DNA hasarına neden olarak HCC gelişimi ile sonlanabilmektedir. Viral DNA’nın konak DNA’sına entegrasyonu da konak genleri üzerine etki ederek kanser gelişimine katkıda bulunabilmektedir.⁴⁹

HBV immunopatogenezi şekil-6’da kısaca özetlenmiştir.



Şekil-6 HBV immunopatogenezi

HBV enfeksiyonunda immün yanıtın kaçma mekanizmaları⁵²

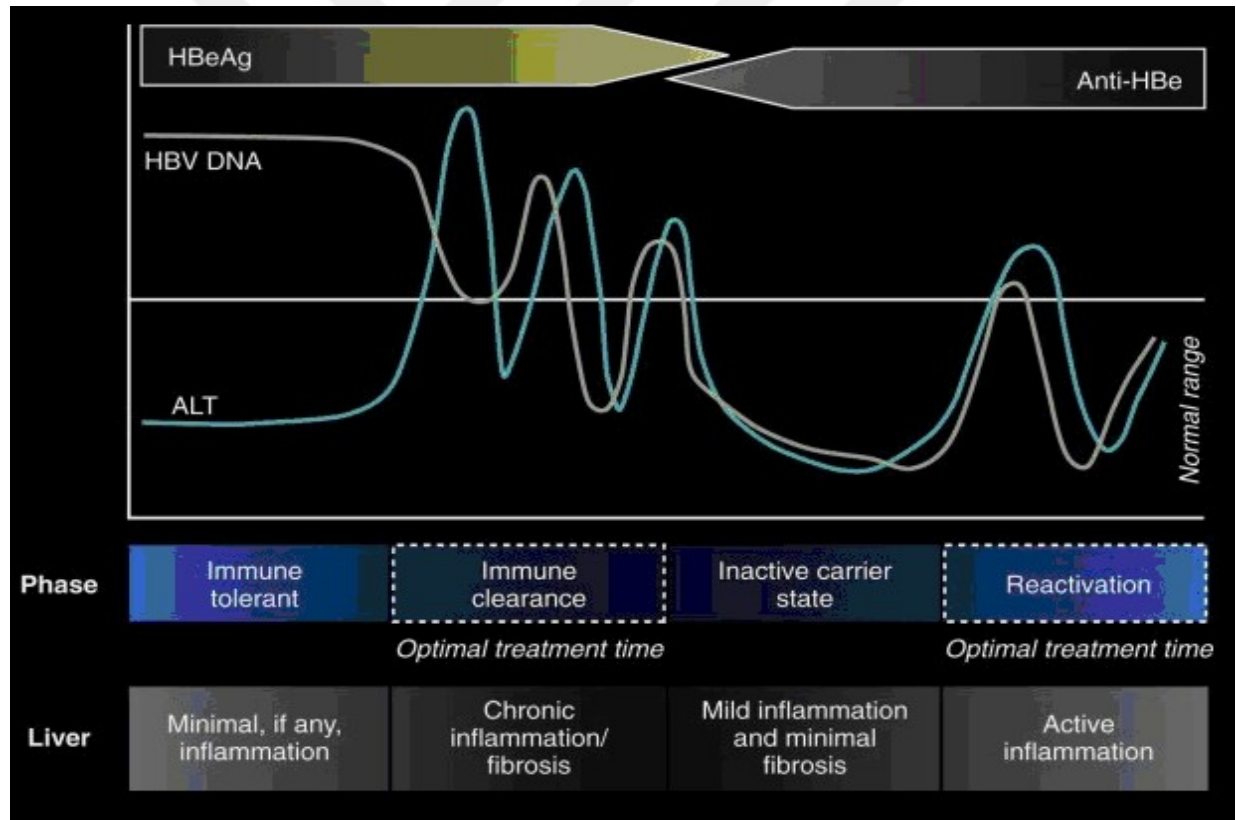
- 1. Antikorlardan kaçma:** Yüzey antijenlerinde “a” determinantlarında meydana gelen mutasyonlar, bu bölgeye karşı oluşmuş antikorların nötralizan etkisinden kaçabilmektedirler.
- 2. Antijenik özelliğin kaybı:** Virüsün precore/core genlerinde oluşan mutasyonlarla HBe Ag sentezi durmakta ve virüsa karşı oluşan immün yanıtlar oldukça zayıflamaktadır.
- 3. Antijen işlenmesi ve T lenfosit sunumunun etkilenmesi:** Viral antijenlerde değişikliğe yol açan mutasyonlar, bu antijenlerin MHC antijenlerine bağlanmasını ve TCR ile bağlanma özgüllüğünü etkiler. HBc proteininde meydana gelen bazı mutasyonların, T hücre tanınmasını engellediği ve hatta farklı bağlanma bölgeleri nedeniyle değişik T hücre klonlarını aktive ederek immün yanıtı antagoneze ettiği gösterilmiştir.

4. Aktive T hücre yanıtlarını değiştirilmesi: Virüs yükünün çok fazla olduğu durumlarda, uzun süreli maksimal T hücre uyarısı, T hücrelerinde yanıtızlığa veya apoptozis sinyaline neden olabilir. Bu durumda, subdominant epitoplarca uyarılan T hücreleri enfeksiyonu kontrol etmeye çalışır. Fakat bu yanıt yeterli olmadığından kronik enfeksiyon meydana gelir.

5. İmmun yanıtı değiştiren viral proteinler: HBc Ag, IFN- transkripsiyonunu inhibe etmekte, terminal kısmı da IFN- α ve IFN- β 'ya hücresel yanıtları inhibe etmektedir.

2.4-HBV'nin DOĞAL SEYRİ

Virüsün hepatosite girmesinden sonra virüs-konak etkileşimine göre HBV enfeksiyonu, genelde birbirini izleyen (ardışık olarak ortaya çıkma şartı yoktur) immün tolerans, immün klirens (HBe Ag pozitif kronik hepatit), inaktif HBsAg taşıyıcılığı (düşük replikatif veya replikasyonun olmadığı dönem) ve reaktivasyon (HBe Ag negatif kronik hepatit) dönemi olarak dört evrede gelişir ve sonlanır(şekil-7).



Şekil-7 HBV enfeksiyonunun evreleri

1- İmmun tolerans dönemi ;

Persistan HBV enfeksiyonu, HBe Ag varlığı ve aşırı düzeyde viral replikasyona bağlı yüksek serum HBV DNA düzeyleri ile karakterize immün tolerans dönemi ile başlar. Esasen doğumda yada erken çocuklukta alınan enfeksiyonlarda görülmekle birlikte nadiren geç çocukluk veya erişkin dönemde enfeksiyonu alıp kronik enfeksiyon geçirenlerde de

gözlenebilir. Hastalar genellikle semptomsuzdur. Bu dönemde HBe Ag, HBsAg ve HBV DNA yüksek titrelerde ($> 10^5$ kopya/mL) pozitif bulunur, buna karşılık serum transaminaz düzeyleri normal veya hafif yüksektir. Karaciğer histolojisinde ya normal ya da minimum düzeyde histolojik aktivite ile minimum düzeyde fibrozis gösterir. İnkübasyon dönemi ile virüse immün yanıtın olusturulduğu immün yanıt evrelerinin arasındaki zaman dilimini kapsar.⁵³

Yüksek HBV DNA düzeylerine rağmen karaciğer hastalığının olmaması HBe Ag'ye karşı immuntolerans olduğunu düşündürmektedir. Ancak, bu toleransın nedeni tam anlaşılamamıştır. Muhtemel konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeni ile yeterli immün yanıt gelişmediği düşünülmektedir.⁵⁴ İmmün tolerans döneminin süresi yaşla çok ilişkilidir. Perinatal enfeksiyon alanlarda bu dönem 10-20 yıl sürmekte; buna karşın erişkin dönemde ise çok kısa sürebilir veya hiç görülmeyebilir.⁵⁵

2- İmmün klirens(HBe Ag pozitif kronik hepatit) dönem ;

İmmün sistem matur hale geldikçe HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. HBV ile enfekte hücrelerin yıkımı sonucu inflamatuvar süreç başlar, transaminaz düzeyleri yükselir. Bu durum enfekte hepatositlerin hasarını yansıtır. Bu evrede karaciğer biyopsilerinde belirgin inflamatuvar aktivite ve hastalığın süresi ile ilişkili olmak üzere değişik derecelerde fibrozis gözlenebilir. HBV DNA ve HBsAg titresini bir önceki döneme göre daha düşüktür. Hastaların çoğunda HBe Ag pozitifliği devam etmektedir, ancak yılda % 3- 25 oranında spontan HBe Ag/Anti-HBe serokonversiyonu gözlenir.⁵⁶

Genelde 2-3.dekatta görülen bu dönemde hastalar asemptomatik olabileceği gibi akut hepatiti taklit edebilen hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatik ataklar geçirebilirler. Bu ataklardan bazıları HBe Ag serokonversiyonu ile sonuçlanırken bazılarında HBV DNA azalması ile sonuçlanabilir. Bazı vakalarda da her ikisi de gelişmeyebilir. Bu fenomene abortif immün klirens denir. Ataklar tekrarlayabilir. Bu da siroz ve HCC gelişim riskini artırır.⁵⁷

Bu dönemdeki en önemli faktör, immün yanıt döneminin süresi ve şiddetidir çünkü karaciğer sirozu ve HCC'ye ilerleme riski bu evrede yüksektir. Bu süre içerisinde viral mutasyonlar gerçekleşebilir ve replikasyon hızla devam ettiği için enfeksiyonun daha ağır seyredeceği öngörülebilir.

İmmün klirens döneminde enfeksiyonun alınma yaşına, etnik kökene ve HBV genotipine bağlı olarak değişik oranlarda HBe Ag spontan serokonversiyonu gerçekleşir. Kümülatif olarak yılda %10-20, 10 yılda da % 70-85 olarak saptanmıştır. İleri yaş, yüksek

aminotransferaz seviyesi ve bazı genotiplere (B>C, A>D) sahip olanlarda spontan serokonversiyon oranı artmıştır.⁵⁸

3- İnaktif HBsAg taşıyıcılığı(düşük replikatif veya non-replikatif faz);

İmmun yanıt fazının sonlanması ile enfeksiyon nonreplikatif dönem de denilen latent faza girer. HBsAg pozitifliği devam etmektedir, ancak aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA negatif (-) veya çok düşük ($< 10^4$ kopya/mL) bulunur. Akut HBV enfeksiyonu olan yetişkinlerin büyük bölümü hızla bu evreye girer. Kronik enfeksiyonu olan yenidoğanlar ile çocuk ve yetişkinlerin bazılarında HBe Ag/Anti HBe serokonversiyonu tamamlanmıştır ve hastalarda HBe Ag (-), Anti-HBe (+) bulunur.

İmmun temizlenme fazı çok aktif ve uzun sürerse, inaktif dönemde bile hastalar siroz olarak karşımıza gelebilmektedir. Aksi taktirde inaktif taşıyıcılık söz konusudur ve prognozu çok iyidir. HBe Ag negatif, anti HBe pozitif, normal ALT'si olan ve saptanamayan ya da çok düşük HBV DNA düzeyi olan hastalar, dalgalanmalarla giden kronik hepatit olabileceğinden dolayı, uzun süre takip edilmeden bu hastalar HBsAg taşıyıcısı olarak kabul edilmemelidir.⁵⁹

Erişkin inaktif HBsAg taşıyıcılarının uzun dönem takip çalışmaları bu kişilerin %15-24'ünde HBe Ag negatif kronik hepatit geliştiğini ve bunların %1-17'sinde HBe Ag reversiyonu olduğunu bildirmektedir. İnaktif taşıyıcı iken HBe Ag negatif kronik hepatite dönüş sıklığı 1-3/100 hasta yılı olarak tahmin edilmektedir.⁶⁰

Karaciger biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu görülür, ancak serokonversiyon öncesi dönemin uzunluğu ve şiddeti ile orantılı olarak belirgin fibrozis hatta inaktif siroz ile karşılaşılabilir.

Hastaların çoğu uzun yıllar bu fazda devam eder. Prognozları özellikle hastalığın erken döneminde bu evreye girenlerde mükemmele yakındır. Otuz yıllık bir takip çalışmasında HBsAg pozitif inaktif taşıyıcıların enfekte olmayan sağlıklı kontroller arasında sağ kalım yönünden farklılık görülmemiştir.⁶¹ İmmunsupresif tedavi veya kemoterapi HBV replikasyonunu yeniden aktive edebilmektedir.⁶²

İnaktif HBsAg taşıyıcılarının küçük bir kısmında, tahmini olarak batı toplumlarında % 0,5-2 /yıl, Asya ülkelerinde ise % 0.05-0.8 /yıl gibi bir oranda HBsAg klirensi olabilmektedir.⁶³ Spontan HBsAg seroklirensi ile anlamlı derecede ilişkili faktörler tanı sırasındaki ileri yaş ve ve takipteki kalıcı remisyonudur.⁶⁴

4- Reaktivasyon(HBe Ag negatif kronik hepatit) dönemi;

İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBe Ag reversiyonu olmadan kronik hepatit gelişebilir.⁶⁵ HBV genomunun kor ve prekor promotor bölgelerindeki mutasyondan dolayı HBe Ag eksprese edemeyen HBV varyantlarından biri ile enfekte olan inaktif taşıyıcılarında görülür.⁶⁶ En önemli mutasyon pre-kor kodon 28’de guanin yerine adenin gelmesi(G1896A) ile bir stop kodon oluşması ve HBe Ag üretiminin engellenmesidir.⁶⁷ Reaktif olan hastaların büyük bir kısmını değişik süredeki inaktif HBV taşıyıcılığından sonra bu faza ilerleyen hastalar oluştururken, daha az kısmını ise direk HBe Ag pozitif kronik hepatit fazından sonra HBe Ag negatif kronik hepatit fazı gelişen hastalar oluşturur. Reaktivasyon için risk faktörleri; erkek cinsiyet, HBV genotip C, HBe Ag pozitif fazda normalden >5 kat serum ALT seviyesi, serokonversiyon sırasında >40 yaş olmasıdır.⁶⁸

KHB çoğunlukla asemptomatik bir hastalık olup hastaların > %90’ında rutin kan testleri ile tanı konulur. Bu faz HBe Ag negatifliği, antiHBe antikor pozitifliği, HBV DNA’nın saptanabilir düzeyde olması, serum ALT düzeylerinin yükselmesi ve karaciğerde devamlı nekroinflamasyonun histolojik bulguları ile karakterizedir. HBV DNA düzeyleri genelde immun tolerans ve immun klirens faza göre daha düşük fakat genelde >10⁴ kopya/mL’dir. ALT düzeyi dalgalanmalar gösterebilir. Genel olarak HBe Ag negatif kronik hepatit döneminde hastalar 3 majör seyir gösterir.⁶⁹

1-Sık ataklar olan, aralarda virolojik ve biyokimyasal remisyon dönemlerinin olduğu reküren hepatit B atakları gösteren seyir

2-Hiç remisyonun olmadığı seyir

3-Akut atakların gözlendiği ve hiç remisyonun olmadığı seyir.

Sık ve bazen geç sonlanan remisyon dönemli hastalık seyri daha çok görülürken, HBe Ag negatif KHB’nin spontan iyileşmesi nadirdir. HBsAg klirensi de % 0,5-1 /yıllık insidans ile nadirdir.⁷⁰ Doğumdan itibaren mevcut olan ve tedavi görmemiş bir Hepatit B hastasında HBe Ag negatif HBV’nin sebep olduğu hastalık genellikle 3-4 dekat boyunca asemptomatik seyrederek ve ortalama 45 yaş civarında histolojik siroz evresine ulaşır.⁷¹ Sonrasında 10 yıl içinde hastaların % 25’inde son dönem komplikasyonlar gelişir. Alevlenmeler bu hastalığın progresyonunu hızlandırır.

HBe Ag negatif kronik hepatit B olan bu hastaları gerçek inaktif taşıyıcılardan ayırt etmek çok önemlidir; zira inaktif taşıyıcılarda prognoz iyi seyrederken, aktif hastalıklı kişilerde hepatik fibroz, siroz ve HCC gibi süreçlere ilerleme riski yüksektir. Bu nedenle inaktif taşıyıcı hastalarında en az üç ayda bir serum ALT ve yılda kez bir HBV DNA düzeylerinin izlenmesi, HBe Ag negatif kronik aktif hepatit dışlanması gerekmektedir.⁵⁶ HBe Ag negatif kronik hepatit

B genelde şu kriterlere göre, inaktif taşıyıcıdan veya geçici HBe Ag negatifleşmesinden ayırt edilir; 1-Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği

2-On iki aydan uzun süren HBe Ag negatifliği ve anti-HBe pozitifliği

3-HBV DNA>10⁴ kopya/mL olması

4-Sürekli veya aralıklı ALT yüksekliği

5-Karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksi(HAI)'nin 4 veya üzerinde olması

6-Total anti-delta negatifliği ve diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması

Mevcut veriler HBe Ag negatif kronik hepatit hastalarının tüm dünyada artmakta olduğunu işaret etmektedir ki bu da muhtemelen hali hazırdaki HBsAg taşıyıcılarının yaşlanmakta olduğunu yansıtmaktadır.⁷² G1896A stop kodundaki mutasyon farklı genotiplerde daha fazla görüldüğü(D,B,C yaygın genotipler) için HBe Ag negatif kronik hepatit vakalarının coğrafik dağılımı, genotiplerin dünyadaki dağılımından etkilenmektedir.⁷³ Dünyada kronik hepatit vakalarının yarısından fazlasının HBe Ag negatif olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa'da iki ülkede yapılan çalışmada HBe Ag negatif kronik hepatit oranı %70-90 bildirilmiştir.^{74,75} Ülkemizde yapılan çalışmalardan bildirilen oran ise %40-85'dir.

Kalıcı spontan remisyon oranı nadir olan HBe Ag negatif kronik hepatit B'li hastalarda siroz gelişme riski HBe Ag pozitif olanlara göre iki kat daha fazla. Bu dönem hastalarında HCC ve hepatik dekompanzasyon gelişebilir. Antiviral medikasyonlara yanıt verir ancak tedavi kesildikten sonra relaps sıktır.⁷⁶ HBe Ag negatif ve pozitif kronik hepatit hastalarının genel anlamda karşılaştırılması tablo-2'de özetlenmiştir.⁷⁷

Tablo-2 HBe Ag pozitif ve HBe Ag negatif kronik B hepatitinin karşılaştırılması

	HBe Ag pozitif	HBe Ag negatif
HBV DNA düzeyi	>10 ⁵ kopya (sabit yüksek)	>10 ⁴ kopya (genellikle dalgalı)
ALT	Sabit olarak yüksek	Genelde dalgalı yüksek
Görüldüğü yaş	24-36	36-45
İlk tanıda siroz	% 10-20	% 30-40
Spontan remisyon	% 15-30	% 6-15
İnterferona yanıt	% 35	% 10
Progresyon	Biraz daha yavaş	Biraz daha hızlı
Nükleozidler cevap	Değişken, ancak belirgin fark yok	
Yıllık siroz insidansı	% 2-5	% 8-10

HBe Ag negatif hastalarda HBe Ag pozitive göre sirozun daha sık görülüyor olmasının temel nedeni, bu hastaların daha ileri yaşlı ve daha ileri karaciğer hastalığına sahip olmalarıdır. Ayrıca hepatit B aktivitesinin uzun dönem remisyonunda olması HBe Ag negatif hastalarda, HBe Ag pozitif hastalara göre daha az görülür.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyrindeki dönemlere ait laboratuvar değerleri tablo-3’de özetlenmiştir.

Tablo-3 Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyrindeki dönemler

Dönem	ALT	HBe Ag	Anti-HBe	HBV DNA IU/ML
İmmun tolerans	Normal veya hafif yükselmiş	Pozitif	Negatif	20milyon-20milyar
HBe Ag pozitif kronik hepatit	Kalıcı yükseklik	Pozitif	Negatif	200bin-200milyon
İnaktif taşıyıcı	Normal	Negatif	Pozitif	<2000
HBe Ag pozitif kronik hepatit	Yüksek ve sıklıkla dalgalanma	Negatif	Pozitif	2000-20milyon (Dalgalanma)

HBV ENFEKSİYONUNDA DOĞAL SEYRİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1- *Enfeksiyonun alındığı yaş*; Tartışılmaz en önemli faktördür. Erken yaşta alındığında(neonatal) daha çok asemptomatik olmakla birlikte ileriki yaşlarda kronikleşme düşer iken semptomatik olma oranı artar.

2-*Genotip*; Genotip C, HBV genotiplerinin en tehlikelisi dir.²⁷

3- *HBe Ag/anti-HBe antikor pozitifliği*; Konu net oturmuş değildir.

4- *Başvurudaki hepatik inflamasyon, fibrozis, siroz olması*; F3 fibrozisi olanlarda siroz riski F1 ve F2’lilere göre yüksektir.⁷⁸

5- *Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması*; Yüksek ALT ve yüksek HBV DNA düzeyleri, sık alevlenmeler, kötü prognoz ile ilişkilidir.⁷⁹

6-*Ko-enfeksiyonlar*; HBV+HDV, HBV+HCV, HBV+ HIV ve/veya üçlü enfeksiyonlar siroz ve 222HCC gelişimini hızlandırır.⁸⁰

7-*Metabolik faktörler*; DM ve karaciğer demir yükünün arttığı durumlarda siroz ve HCC riski artmıştır.⁸¹

8- *Karaciğer yağ durumu*; Santral obezitenin fibrozis riskini arttırdığı ve steatozun riskini iki kat arttırdığı belirten çalışmalar olmakla birlikte bu konu hala gridir.⁸²

9-*Yüksek Coğrafi endemisite*; Vertikal bulaşma sık olduğundan yüksek kronikleşme sık olmaktadır.

10-İleri yaş; Başvuru sırasında yaşı ileri olmasının siroz ve HCC sıklığını arttırdığı gösterilmiştir.⁸³

11-Erkek cinsiyet; Siroz için bağımsız risk faktörüdür. Muhtemel östrojenin stellat hücreleri inhibe ederek anti-fibrojenik etki göstermesindendir. Kronik hepatit HBV taşıyıcılarında HCC riski kadınlara göre 3-6 kat artmıştır.⁸⁴

12- Alkol; Alınan miktar ile orantılı olarak siroz riskini 2-6 kat, HCC riskini ise 2-3 kat arttırdığı saptanmıştır.⁸⁵ Sigara ile ilişkisi net değildir.

13-HCC için aile öyküsü olması

14-Aflatoksin maruziyet; HCC riskini artırır.

15-Anjiotensin II ve TGF-beta gen polimorfizmleri; Renin-anjiotensin sisteminin ana peptidi olan anjiotensinin hepatik stellat hücreleri aktive ederek fibrozis ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Siroz ve HCC riski bu hastalarda artar.⁸⁶

2.5-KLİNİK

Kronik Hepatit B’de Klinik

Akut enfeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B’nin göstergesidir. Enfekte olan yetişkinlerin % 5’inde kronik HBsAg taşıyıcılığı oluşurken; yenidoğanlarda % 90, bebeklerde % 50 ve çocuklarda % 20 oranlarında kronik HBsAg taşıyıcılığı gerçekleşmektedir.

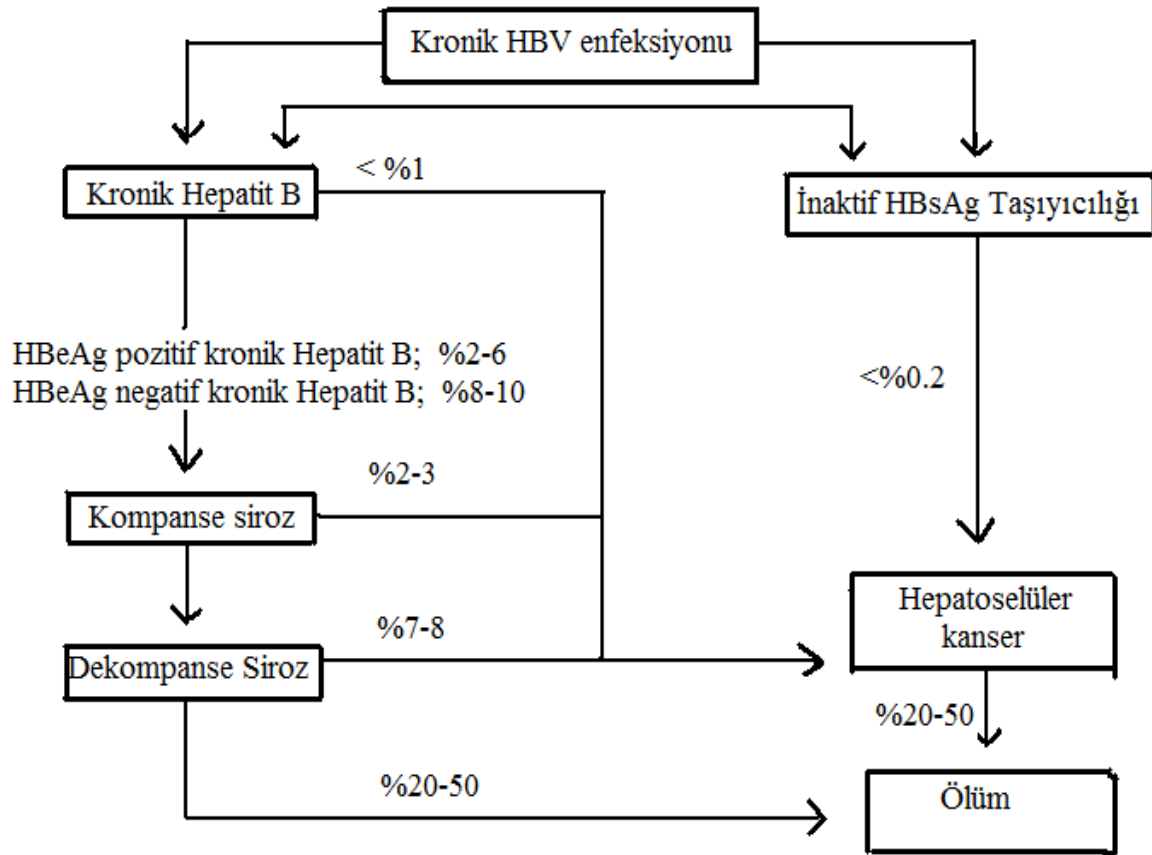
KHB’nin dönemlerine göre karaciğerde viral replikasyon ve kanda değişik titrelerde viremi devam eder. KHB çoğunlukla sessiz bir hastalıktır. Tanı, genelde donör olarak kan verme veya rutin kan taraması sırasında tesadüfen HBsAg pozitifliğinin bulunması veya serum transaminazlarında orta derecede yüksekliklerin araştırıldığı sırada konabilir. Semptomlar karaciğer hasarının ciddiyetiyle korele değildir.

KHB’de en sık görülen genel semptom yorgunluktur. Bazı hastalarda halsizlik, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler de bulunabilir. Ayrıca anksiyete başta olmak üzere hastalarda bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, uyku bozuklukları, kas gerginliği, depresyon görülebilir.⁸⁷

KHB enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları; siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinomdur. Eğer son dönem karaciğer hastalığı gelişmiş ise sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi bulgular saptanabilir.

KHB enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir.

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri Şekil-8’de özetlenmeye çalışılmıştır.⁸⁸



Şekil-8 Kronik HBV enfeksiyonunun seyrinde görülen komplikasyonlar

2.6-HBV SEROLOJİSİ ve SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

HBV enfeksiyonlarının tanısını serolojik ve moleküler test sistemleri ile konulmaktadır. HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBc Ag, HBe Ag) karşı antikorlar meydana gelmektedir. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu

amaçla geçmişte RIA yöntemleri kullanılırken, günümüzde ELISA testleri kullanılmaktadır. Bu testlerden; akut ve kronik enfeksiyonun ayrımında, infektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taramasında yararlanılmaktadır. Serolojik tanıda ilk adım, HBV enfeksiyonunun akut ya da kronik olduğunun saptanmasıdır.

1)HBsAg/Anti HBs;

Akut HBV enfeksiyonu sırasında saptanan ilk gösterge HBsAg'dir. Akut enfeksiyonda ve immün toleran dönemde HBsAg titreleri yüksektir.

HBsAg çok duyarlı testlerle, temastan sonra en erken 1-2 hafta, en geç 12 hafta içinde saptanabilir. Hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik yapmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Ortadan kaybolduktan bir süre sonra serumda buna karşı oluşan koruyucu Anti HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir düzeyde kalmaktadır. HBsAg taşıyıcılarının % 10- 40'ında düşük titrede Anti HBs olabilir. Bu durumun mekanizması muhtemelen farklı subtiplerle aynı zamanda enfeksiyon olmasına bağlanmaktadır.⁸⁹

2)Pre-S/Antipre-S sistemi;

HBsAg ile birlikte ortaya çıkan pre-S1 ve pre-S2 antijenlerinin varlığının, HBe Ag'ye oranla replikasyonun daha kesin göstergesi olduğu düşünülmektedir. İyileşme ile sonlanan olgularda, Anti HBs oluşmadan çok daha önce antipre-S antikorları oluşmaktadır. Henüz HBsAg pozitif olgularda saptanan pre-S/antipre-S serokonversiyonu, kronikleşmenin olmayacağının erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Anti-preS1 ya da anti-preS2 günümüzde yaygın kullanım için ticari testler mevcut değildir.⁹⁰

3) HBc Ag/Anti HBc sistemi;

HBc Ag'nin serumda serbest halde bulunmadığından dolayı kor bölgesiyle ilgili pratik önemi olan tek gösterge Anti HBc antikorlarıdır. Anti HBc Ig M, HBsAg saptandıktan kısa bir süre sonra, Anti HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir(HBsAg'nin pozitifleşmesinden kısa bir süre sonra oluşan ilk HBV antikorlarıdır). Anti HBcIgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, sonra titresi azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolur. Bazı vakalarda yaklaşık 2 yıl boyunca düşük titrede tespit edildiği bildirilmiştir. Bu yüzden anti HBc IgM'in negatif olması kronik hepatit B göstergesidir. Ayrıca pencere döneminde serumda saptanan tek serolojik gösterge Anti HBc IgM'dir. Anti HBc

IgM'in sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğini işaretidir.⁹¹ Zamanla Anti HBc IgM, yerini Anti HBc IgG/total antikorlarına bırakmakta ve bu antikorlar da genellikle serumda hayat boyu kalmaktadırlar. Bu nedenle Anti HBc IgG/total pozitifliği Anti HBs varlığı ile birlikte doğal olarak geçirilen enfeksiyona karşı gelişen bağışık yanıtı gösterir.

4) HBe Ag/Anti-HBe sistemi;

HBe Ag viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir ve HBsAg'den daha önce kaybolur. HBe Ag'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBe Ag'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini artırmaktadır. Serumda HBe Ag'nin varlığı, bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBe Ag kaybolduktan kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmakta; bu serokonversiyon ise viral replikasyonda azalmayı ve hastalık prognozunun iyiye gittiğini göstermektedir. Ancak prekor mutantlar, HBe Ag eksprese etmeden aktif replikasyon göstererek, siroz ve HCC gelişimi için yüksek risk oluştururlar.⁹² Anti-HBe genellikle akut enfeksiyondan yıllar sonra kaybolur.

5) HBV DNA

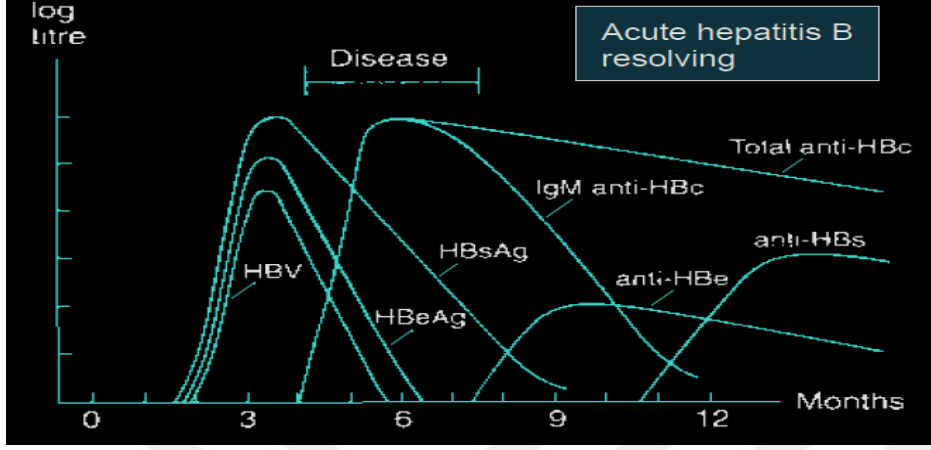
Viral yükün belirlenmesinde, serolojik testlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya ulaşmada, HBsAg negatif HBV enfeksiyonunun tanısı, HBe Ag negatif / anti-HBe pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı, Anti HBs pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı, anti viral tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadır.⁹³

HBV DNA tayini hibridizasyon ya da PCR yöntemleri ile yapılmaktadır. Çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır. PCR yöntemi daha duyarlı olup, teorik olarak ortamdaki tek bir genomun bile ölçümünü sağlama yeteneğindedir. PCR yöntemi ile HBV DNA miktarı defalarca çoğaltılarak, ölçülebilir düzeylere ulaştırılmaktadır. Son aşamada hibridizasyon kullanılır ise, PCR'ın duyarlılık düzeyi çok daha yükselmektedir. HBV DNA'nın pozitif bulunması, esas olarak aktif virüs ve replikasyon varlığı anlamına gelmektedir.⁹⁴

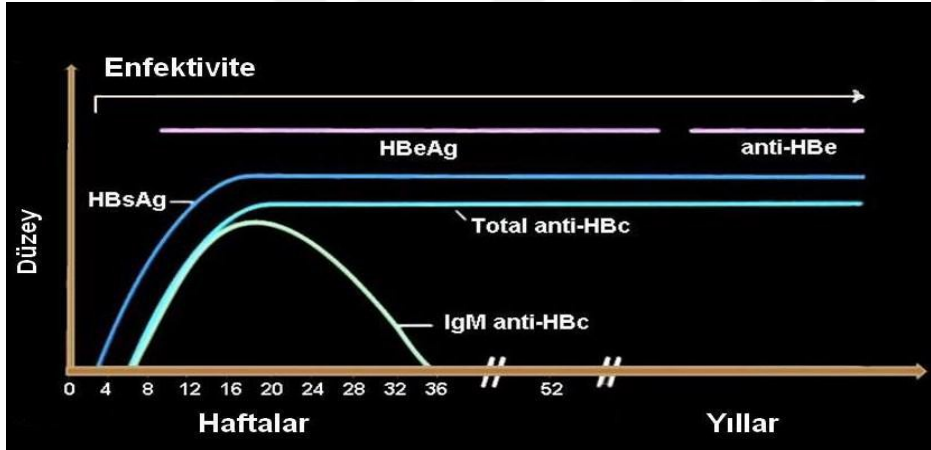
Asya'da yapılan bir çalışmada HBV enfekte kişilerde HCC ve siroz gelişme riskinin belirleyen en iyi prognostik faktörün HBV DNA düzeyi olduğu gösterilmiştir.⁹⁵

Genotiplendirme tayini, ilaç direncinde mutasyon varlığını gösterme ve kor-promotor/prekor bölge mutasyon saptama diğer moleküler tanı yöntemlerinin kullanıldığı alanlardır.

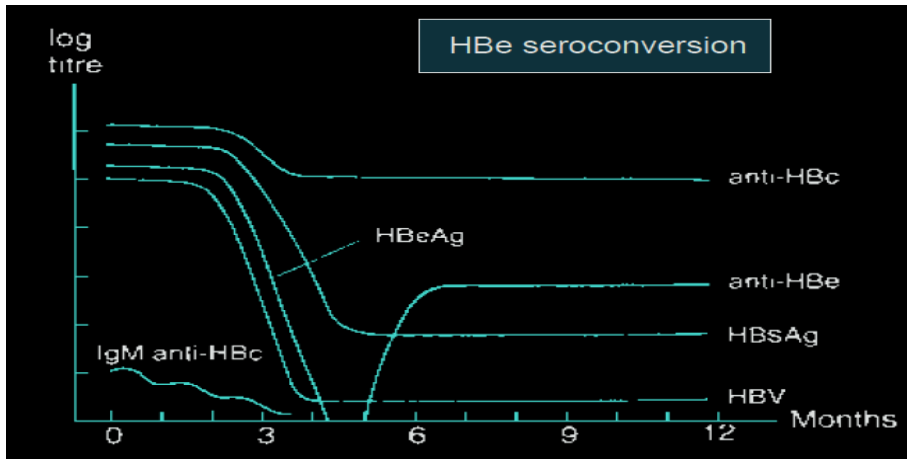
Şekil-9'da iyileşme ile sonuçlanan akut HBV enfeksiyonunda, şekil-10'da kronik HBV enfeksiyonunda, şekil-11'de ise HBe Ag serokonversiyonunda serolojik göstergeler gösterilmiştir. Tablo-4'de HBV enfeksiyonu olan hastalarda tipik serolojik profil görülmektedir.



Şekil-9 Kronikleşmeyen akut HBV enfeksiyonunda tanısal göstergeler



Şekil-10 Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler



Şekil-11 HBe Ag serokonversiyonunda serolojik göstergeler

Tablo-4 HBV enfeksiyonu olan hastalarda tipik serolojik profil

Serolojik test	Aşı	Akut HBV	Geçirilmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif taşıyıcı	Ocult HBV
Anti HBs	+	-	+	-	-	-/+
Anti HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti-HBe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBsAg	+	+	-	+	+	-
HBe Ag	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA	-	+	-	+	+	+

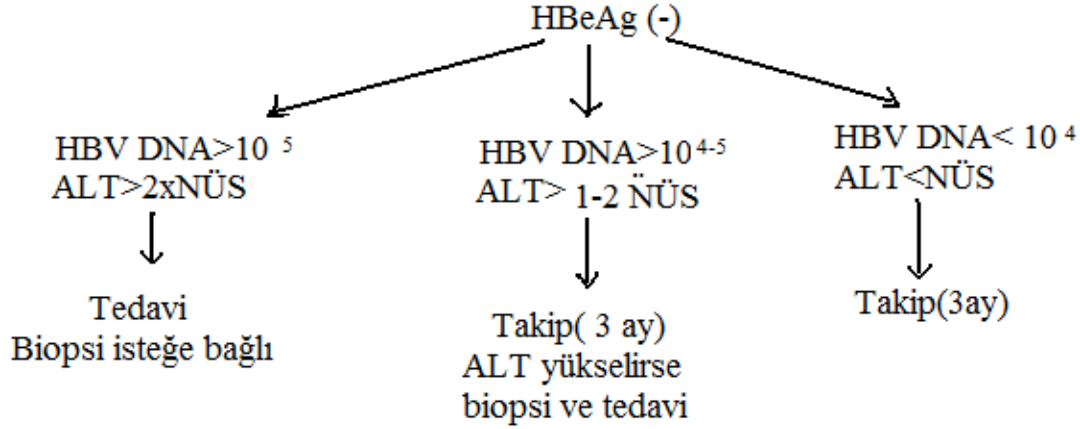
2.7-HBe Ag NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TEDAVİ KRİTERLERİ

Kronik hepatit B tedavisinin hedefleri; HBV replikasyonunu durdurmak veya belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinoma gelişimini önlemektir. HBV DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra ALT seviyesinin normale dönmesi ve histolojik iyileşme sağlanması diğer hedefler arasındadır. Eğer HBe Ag pozitif ise HBe Ag'nin negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu diğer bir hedef olarak sayılabilir. Özetle tüm aşamalarda anahtar nokta, viral baskılamının devamlılığı ve hepatik nekroinflamasyonun azaltılmasıdır.

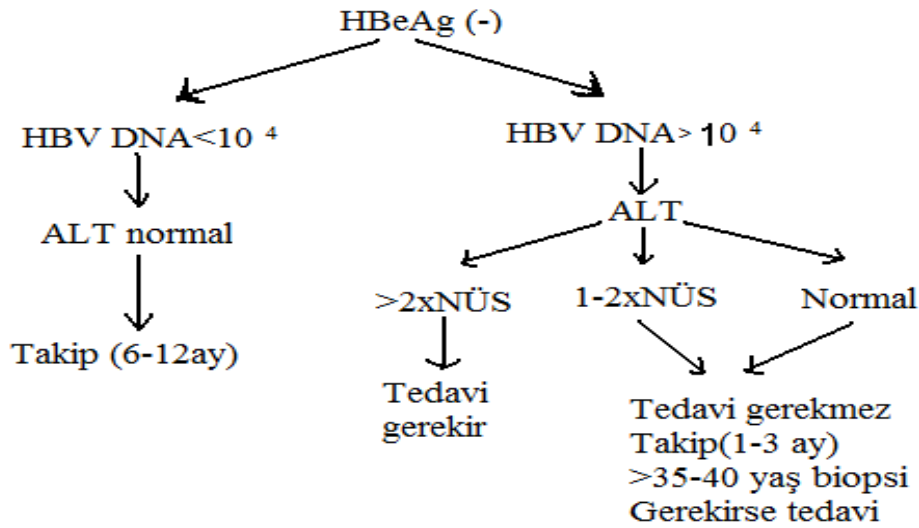
KBH ile ilgili bilgi ve deneyimlerin biriktiği 2000'li yıllardan itibaren birçok merkez tarafından çeşitli tedavi rehberleri(guideline) yayınlanmıştır. Bu rehberler arasında özellikle EASL(European Association for the Study of the Liver), AASLD(American Association for the Study of the Liver), APASL(Asian-Pasific Association for the Study of the Liver), ABD deneyimi klavuzu(USA Panel) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde de 2007 ve 2008 de iki önemli karaciğer hastalıkları kuruluğu tarafından benzer şekilde ulusal rehberler yayınlanmıştır.

Bütün rehberlerin ortak yanı değerlendirmenin ilk aşamasında vazgeçilmez olarak HBV DNA düzeyinin ve serum ALT düzeylerinin bilinmesi gerekliliğidir. Bazı rehberler de HBe Ag pozitif ve negatif olarak ayrı ayrı, bazıları HBe Ag durumuna bakmaksızın algoritmalar içermektedir. Günümüzdeki bilgilere göre immuntoleran ve inaktif taşıyıcı hastalarında tedavi endikasyonu yoktur.

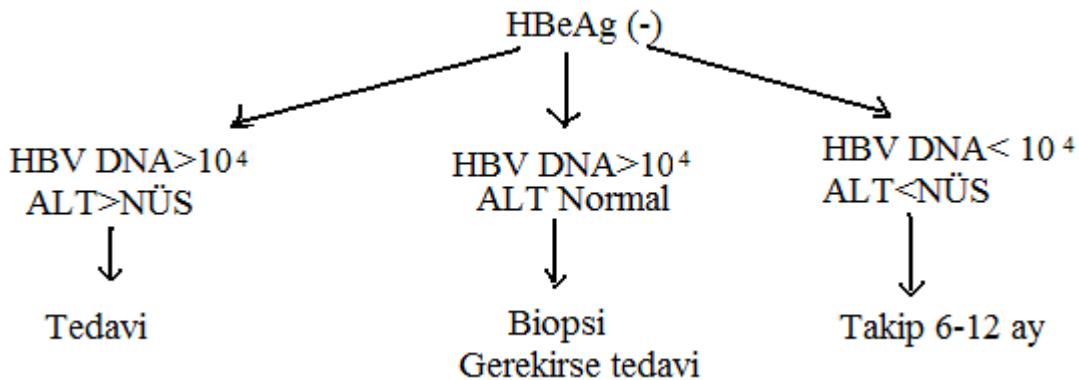
Aşağıdaki şekillerde farklı kılavuzlardaki naif HBe Ag negatif KHB hastalarında tedaviye başlama kriterleri gösterilmiştir.



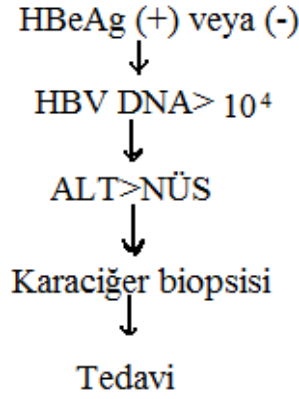
Şekil-12 AASLD kılavuzuna göre HBe Ag (-) hastalarda tedavi kılavuzu ⁹⁶ (NÜS; Normal üst sınırı)



Şekil -13 APASL kılavuzuna göre HBe Ag (-) hastalarda tedavi kılavuzu ⁹⁷



Şekil -14 ABD deneyimine göre HBe Ag (-) hastalarda tedavi kılavuzu ⁹⁸



Şekil -15 EASL kılavuzuna göre KHB hastalarda tedavi kılavuzu⁹⁹

Kılavuzlardan çıkartılabilecek sonuca göre sürekli ALT normal olan fakat HBV DNA ları yüksek olan hastalarda tedavi kararında en önemli gösterge karaciğer biyopsisidir. Bu hastalara ne zaman biyopsi yapılması konusu tartışmalı olsada ailede siroz ve HCC öyküsü olması, ileri yaş gibi etkenler varlığında biyopsi yapılması konusunda kılavuzlar hemfikirdir. İnaktif taşıyıcılarda tedavinin etkinliği hem düşük hemde prognoza önemli katkısı olmamaktadır. Kronik hepatit B de ise siroz, HCC gibi komplikasyon riski ileri derecede arttığı için bu hastalarda mutlak tedavi başlanılmalıdır. Karaciğer biyopsisi yapılmış hastalarda kronik hepatit denilmesi için ISHAK fibrozis skor ≥ 2 ve/veya ISHAK HAİ skor > 4 olmalıdır. Ülkemizde mevcut olan SUT(Sağlıkta Uygulama Tebliği) kriterlerine göre Ishak fibrozis skoru ≥ 2 ve/veya HAİ skoru ≥ 6 olan hastalar kronik hepatit kabul edilmekte ve bunlara tedavi başlanması uygun görülmektedir.

KHB tedavisinde kullanılan 6 tane tedavi ajanı mevcuttur. Bunlar: interferon (IFN) ve nükleozid analogları (NA) olan lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir. IFN tedavisinde tanımlanmış sürelerde tedavi verilirken, NA ile tedavi spesifik sonlanım noktaları elde edilene kadar sürdürülmektedir. HBe Ag pozitif kişilerde tedavi sonlanım noktaları iyi tanımlanmıştır. Bunlar HBe Ag kaybı, HBe Ag serokonversiyonu, ALT'nin normalleşmesi, histolojik düzelme, serum HBV DNA'nın saptanamaması, HBsAg klirensi, ccc DNA klirensidir. HBe Ag serokonversiyonundan sonra tedavi kesildiğinde mevcut tedavilerle %50-%90 kalıcı viral süpresyon elde edilebilmektedir. HBe Ag negatif hastalarda ise tedavi sonlanım noktaları iyi tanımlanmamıştır. ALT'nin normalleşmesi, histolojik düzelme, serum HBV DNA'nın saptanamaması, HBsAg klirensi, ccc DNA klirensi HBe Ag negatif hastalarda tedavinin sonlanım noktaları olarak değerlendirilebilir. PCR tekniği ile bakılan HBV DNA bir

yıldan uzun süre saptanamaz düzeyde bulunsa da relapslar sıktır ve tedaviyi kesme kriteri belirsizdir.

2.8-KRONİK HEPATİT B' de KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ

Viral hepatit hepatotrofik virüslerin neden olduğu karaciğerde hücreyi ölüme götüren hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, kolestaz ve iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize panlobüler bir hastalıktır. Karaciğer dokusunda bunun sonucu nekroz ve hasar ile bunlara karşı gelişen reaktif iltihap vardır. Kronik viral hepatitlerde izlenen morfolojik bulgular; tüm kronik hepatitlerde ortak izlenen temel lezyonlar ve virüse özgü karakteristik histopatolojik bulgular olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Kronik hepatit de ortak izlenen elementer lezyonlar temelde portal alanda izlenen ve parankimde izlenen lezyonlar şeklinde iki grup altında toplanabilir. Portal iltihap hafif, orta veya yoğun şekilde olabilir. İltihap hücrelerini predominant olarak lenfositler ve plazmositler oluşturur, bunlara az miktarda nötrofiller eşlik eder. Hafif şiddetli kronik hepatitlerde iltihap portal alana sınırlıdır. Şiddetli olgularda periportal alana uzanır. İnterfaz hepatiti, daha önce 'piece-meal nekroz' olarak isimlendirilen periportal lezyondur. Bu portal alandaki iltihabın lobul içine ilerlemesidir. İnterfaz hepatiti periportal bölgenin mezenkimal dokusunun bittiği (limiting plate-sınır çizgisi), parankimdeki hepatositlerin başladığı bölgede nekrozun gelişmesidir. Buradaki lenfositler hepatositleri çevreleyerek nekroza-apoptozise götürür. İnterlobuler safra duktuslarında düzensizlik izlenebilir. Hasarın rejenerasyon ile iyileşmediği durumlarda fibrozis gelişir. Daha ileri dönemlerde portal-portal, portal-santral veya santral-santral köprüleşme fibrozisleri oluşur. Nekroinflamasyonun devamı halinde progresif fibrozis ve parankimal rejenerasyon ile siroz gelişir. Parankimde değişik derecelerde hepatosit harabiyeti ve iltihabi hücre infiltrasyonu izlenir. Genellikle nekroz fokal nekroinflamasyon (küçük mononükleer hücre toparlanması) şeklindedir. Buna apoptotik hepatositler eşlik edebilir. Şiddetli hepatitlerde konfluent nekroz, köprüleşme nekrozları izlenebilir. Köprüleşme nekrozlarında ise lobüllerdeki vasküler yapılar birbirine bağlanır. Portal-portal köprüleşme nekrozları piecemeal nekrozunun bir tipi kabul edilir. Portal-santral ve santral-santral köprüleşme nekrozları ise, mikrosirkülasyonu bozarak portal ve sistemik dolaşım arasında şantların oluşmasına neden olur.¹⁰⁰ Kronik hepatitlerde panlobuler nekroz nadir bir bulgudur. Ağır hepatitlerde hepatosit rozetleri oluşabilir. Bunlar kolestatik rozetlerden farklı olarak fibroz doku içine lokalizedir.

Kronik HBV'e bağlı karakteristik histopatolojik bulgular ise buzlu cam, kumlu nükleus görünümü gibi değişikliklerdir.

HBsAg hepatosit sitoplazmasında ve sitoplazma zarında birikir. Bu birikim H&E boyası ile pembe renkte ince granüllü buzlu cam görünümünde izlenir. Bu, hastalığın etiyojisi ile ilişkili en önemli histolojik bulgudur. Buzlu cam görünüm sitoplazmanın tümünü veya bir kısmını tutabilir. KHB’de buzlu cam hücreleri dışındaki diğer hücrelerde pleomorfizm gösterir. Bu bulgu tek başına B hepatitini akla getirmelidir. HBV ile enfekte olan hepatositlerde yoğun HBc Ag varlığına bağlı olarak "kumlu"görünümde nükleuslar gözlenebilir. Yoğun HBc Ag varlığı aktif viral replikasyonu işaret eder.¹⁰¹ HBc Ag için yapılan immünhistokimyasal boyama lokalizasyonun ağırlıklı olarak nükleusta daha az ihtimalle de sitoplazmada olduğunu veya hücre membranıyla ilişkide olduğunu gösterir. Periportal ve periseptal yerleşimli displastik hücre grupları KHB’de sık görülür.

Karaciğer İğne Biyopsisi

Günümüzde, karaciğer hasarının değerlendirilmesi ve evrelendirmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Biyopsi genelde perkütan yol ile yapılmakla birlikte; özellik arz eden durumlarda laparoskopik veya transjuguler yol ile de yapılabilir. Kronik hepatitler dışında birçok primer karaciğer ve karaciğer tutulumlu hastalıkların(sebebi bilinmeyen ateş durumunda tanıya katkı amacı gibi) teşhisi ve ayırıcı tanısında kullanılabilmektedir. Kronik viral hepatitlerde tanıdan ziyade mevcut hastalığın şiddetini (evre ve derecesini) ve birlikte başka bir hastalık olasılığını ekarte etmek için kullanılır. Tedaviye yanıt ve hastalık progresyonunu kontrol biyopsiler ile değerlendirilebilir. Karaciğer biyopsisinin avantajları olduğu gibi istenmeyen yönleri ve sonuçları da mevcuttur.

Standart bir karaciğer biyopsisi, karaciğerin 1/50.000’ini göstermektedir. Uygun örnekleme için en az 15-25 mm uzunluğunda ve en az 5-11 portal alan içeren doku örneğine ihtiyaç vardır. Tek biyopsi örneğinin olması ve subkapsüler bölge, sağ ve sol lobta fibrozis miktarı heterojenite gösterdiğinden %10-30 olguda değerlendirme hatasına yol açmaktadır. Bunun yanı sıra patoloğlar arasında değerlendirme farklılığı da yaklaşık %20 olarak bildirilmekte ve ortak morfolojik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır.¹⁰²

Perkütan karaciğer biyopsisinin mortalite oranı 1:10,000–1:12,000 olup, biyopsi sonrası da bazı minör ve major komplikasyonlar gelişebilmektedir. Gelişen komplikasyonların yaklaşık %60’ı ilk iki saat, %96’sı ise ilk 24 saat içinde gerçekleşmektedir.¹⁰³ Bu komplikasyonlar arasında; sıklıkla ağrı (1:10-1:20), kanama (1:100), geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobili, pnömotoraks, pnömoperitoneum, pnömoskrotum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül, cilt altı amfizemi, geçici bakteriyemi, karsinoid kriz sayılabilir. Olguların dörtte birinde biyopsi sonrası soluk alma ile artan, orta şiddette, kısa

sürekli, künt bir sağ üst kadranda veya sağ omuz bölgesinde ağrı oluşmaktadır. Ayrıca en az 6-12 saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması dezavantaj oluşturmaktadır. %20-30 oranında karşımıza çıkan örnekleme hatası, karaciğer biyopsisinin diğer bir dezavantajıdır.

Kronik Hepatit B de Evreleme ve Skoring

Kronik hepatit morfolojisinin şiddetini (derece) ve progresyonunu (evre) belirlemek, tedavi öncesi ve sonrası biyopsi karşılaştırılmasını yapmak, yeni tedavi protokollerinin değerlendirmek amacıyla kronik hepatitlerde skoring kullanılır. Pratik amaçlarla skoring sistemi basit, uygulanabilir ve klinik açıdan amaca uygun olmalıdır.

İlk kez 1981'de Knodell sınıflandırması asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skoring sistemi oluşturmuşlardır. Zaman içerisinde viral hepatitlerdeki gelişmeler ve bu sistemin aldığı eleştiriler doğrultusunda yeni skoring sistemleri ortaya atılmıştır. Günümüzde sık kullanılan skoring sistemleri Knodell, Desmet, Scheur, METAVİR ve Ishak skoring sistemleridir. Her skoring sisteminin avantaj ve dezavantajı vardır. Günlük kullanımda patoloğun kullandığı skoring sistemi çok da önemli değildir. Önemli olan patoloğun raporunun, klinik hekim tarafından doğru ve kolay anlaşılabilir olmasıdır.¹⁰⁴

Bu sınıflandırmalar da temelde değerlendirilenler karaciğerde nekroenflamasyonun (Grading-HAI) ve fibrozisin (staging) dir.¹⁴⁸ Derecelendirme (Grading-HAI) ve evreleme (staging), etyolojiden bağımsız olarak, tüm kronik hepatitlerde yapılır. Histolojik olarak derece ve evrenin belirtilmesi, kronik hepatitlerde hastalığın şiddeti ve ilerleyişinin tayini açısından prognostik öneme sahiptir. Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiyasyonu gösterir ve bu hasarın fibrozise ilerleyebileceğini düşündürür. Evre ise fibrozisin varlığı ve yaygınlığını gösterir. Bizim bu çalışmada kullandığımız Ishak skoring sisteminden materyal metod bölümünde bahsedilecektir.

2.9-Alanin Aminotransferaz (ALT, serum glutamik peroksid transaminaz, SGPT)

ALT enzimi hepatosit içinde sadece sitoplazmada mevcuttur. Karaciğer dışındaki dokularda düşük konsantrasyonda olduğu için yüksek serum ALT seviyelerinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu düşünülmektedir. ALT enzimi genellikle aspartat aminotransferaz (AST) enzimi ile paralel olarak yükselme eğilimindedir.¹⁰⁵ Kronik hepatitte, hastalığın akut fazının ardından serum ALT seviyeleri düşer ancak normalin üst sınırının 1 ila 10 katı düzeyinde kalmayı sürdürür. Her iki enzim de hasarlı hücrelerden hücre membranındaki

permeabilite artışına veya hücre nekrozuna bağlı olarak salınım gösterir ve bu olaylar seruma ALT veya AST kaçışına neden olarak serumdaki yüksek değerlere yol açmaktadır. Serum ALT düzeyi tedavi adayı hastaların tanımlanması için önemlidir. Yüksek ALT düzeyi antiviral tedaviye yanıt için önemli bir göstergedir.¹⁰⁶ Serum ALT düzeyi kendiliğinden veya antiviral tedavi ile oluşan HBe Ag kaybı sırasında veya diğer viral enfeksiyonlar nedeniyle yükselebilir.

Serum ALT düzeyi kronik hepatit B hastalarında hastalık aktivitesinin bir ölçüsü olarak geleneksel olarak kullanılmaktadır. Standart referans aralığı (0 ile 40 U / L) kullanılmakta, ancak HBV-ilişkili hastalık aktivitesini değerlendirmek için bu aralık yanıltıcı olabilir. Son çalışmalar, ALT ve AST normal üst sınırlarını erkekler için 30 U / L ve kadınlar için 19 U / L'ye düşürülmesi gerektiğini göstermekle birlikte¹³³ sürekli ALT normal HBe Ag negatif ile yapılan çalışmalarda çoğunda genellikle geleneksel değerler (çalışmanın yapıldığı klinikte baz alınan normal aralık düzeyleri) kullanılmıştır.¹¹⁵⁻¹²⁰ Sekiz yıl boyunca takip edilen, 140.000'den fazla kişi dahil edildiği Kore'de yapılan rekor tabanlı çalışmada serum ALT düzeyinde kadın da 30 U / L, erkeklerde 20 U / L aştığında tüm nedenlere bağlı karaciğer ile ilişkili ölüm arttığını göstermiştir.¹⁰⁷

2.10-KARACİĞER FİBROZİSİNDE KULLANILAN NONİNVAZİF TANI METODLARI

Her ne kadar karaciğerin fibrozis ve nekroinflamasyonun değerlendirilmesinde biyopsi altın standart olsa da; biyopsi uygulama zorluğu, komplikasyonları, histolojik değerlendirmesindeki zorluklar gibi nedenlerden dolayı alternatif tanı ve izlem yöntemlerinin geliştirilmesi gereğini ortaya koymuştur. Bu amaçla periferik kan örneklerinden, radyolojik yöntemlerden yararlanılmıştır. Bu kullanılan parametrelerin hiçbiri biyopsinin yerini tutmaz. Sensitivite ve spesifisite farklılık gösterir. Bu parametreler üç grupta irdelenebilir:

a) Basit veya rutin kullanılan klinik ve laboratuvar değişkenlerinin analizi ile karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi:

Bu amaçla günümüze kadar trombosit sayısı, AAR (AST/ALT oranı), API (yaş-trombosit göstergesi), APRİ (AST trombosit oranı göstergesi), SPRI (dalak trombosit göstergesi), ASPRI (yaş ve SPRI), FİB-4, CDS (siroz diskriminant skoru) testleri gibi yöntemler kullanılmıştır.¹⁵

AAR (AST / ALT oranı); Siroz gelişmeden önce hepatitlerde AST'nin ALT'ye oranı genellikle birin altında iken siroz geliştikten sonra AST / ALT oranı 1'in üstüne çıkar(Alkole bağlı karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığını dışında). Bu nedenle bu oranın karaciğer

fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılması ilk olarak Williams ve Hoofnagle tarafından önerilmiştir.¹⁰⁸

Forns indeksi; Forn ve arkadaşları, 476 kronik hepatit C hastasının verilerinden yola çıkarak aşağıdaki formülü hazırlamışlardır:

Forns indeksi = $7.811 - 3.13 \times \ln(\text{trombosit sayımı}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{yaş}) - 0.0014 \times \text{kolesterol}$

Forns indeksi için 4.2 kesme değeri alındığında anlamlı fibrozisin (Metavir F2-F4) dışlanması %94 duyarlılık, %51 özgüllük ve %94 negatif prediktif değer ile gerçekleştirilmiştir. Anlamlı fibrozisin varlığının tanınmasında Forn indeksi için 6.9 değerinin alınması sadece %69 pozitif prediktif değer (PPD) üretmiş ve yetersiz kalmıştır.¹⁰⁹

APRI (AST'nin trombosit sayımına oranı); AST değerinin laboratuardaki AST üst sınırına bölünmesi ve trombosit sayımından yararlanılarak hesaplanır ¹¹⁰ (tablo-10).

$$\text{APRI} = ((\text{AST}/\text{AST normal üst sınırı})/\text{trombosit sayısı}(10^9/\text{L})) \times 100$$

APRI skoru ile yapılan çalışmalarda genelde APRI skorunun 0, 5'in altında olan grupta belirgin fibrozis yok saptanırken 1.5 değerinin üzerinde olan grupta belirgin fibrozis olabileceği belirtilmiştir. ¹⁸³ Sürekli ALT değeri normal olan HBV DNA yüksek olan hasta grubu ile bu parametreleri irdelleyen çalışma olmadığı için biz bu değerleri cut off değeri olarak belirlemedik. Bizim belirlediğimiz cut off değeri 0,25 idi.

FİB-4; İlk olarak HIV ve HCV enfeksiyonu beraberliğinde yapılan APRICOT çalışması (AIDS Pegsys Ribavirin International Coinfection Trial) verilerinden yola çıkılarak oluşturulmuş bir formüldür.¹¹¹

$$\text{FIB-4} = \text{yaş}(\text{yıl}) \times \text{AST} [\text{U/L}] / (\text{trombosit sayısı} [10^9/\text{L}] \times (\text{ALT} [\text{U/L}])^{1/2})$$

P2/MS; 2009 yılında Lee ve arkadaşları, kronik hepatit B ve C'ye bağlı kronik karaciğer hastalığında fibrozisi öngörebilecek, basit ve girişim gerektirmeyen bir testin kullanımını önermişlerdir.¹¹².

$$\text{P2/MS} = (\text{trombosit sayısı} (10^9/\text{L}))^2 / (\text{monosit fraksiyonu}(\%) \times \text{polimorfonükleer lökosit fraksiyonu}(\%))$$

Formülden anlaşılacağı üzere P2/MS sadece tam kan sayımı verileri kullanılarak hesaplanan basit bir testtir. Kullanımı ucuz ve basittir.

Bu formülün karaciğer fibrozisini hangi mekanizma ile öngördüğü araştırmacılar tarafından tam olarak anlaşılamamıştır. Portal hipertansiyon nedeniyle gelişen hipersplenizm granulosit, eritrosit ve trombositlerin dalakta sekestre olmasına neden olur. Dolaşımda azalan granulosit sayısını kompanse etmek için serum GM-CSF (granulosit ve makrofaj koloni uyarıcı faktör) düzeyi artar. Ancak GM-CSF reseptörleri kemik iliğindeki lenfoid öncüllerde

bulunmazken, nötrofil ve monositlerde bulunur. Dolayısıyla serum GM-CSF düzeylerindeki artış nötrofil ve monositlerin lenfositlere göre daha fazla üretilmesine neden olur. Bu durum sirozlu hastalarda nötrofil ve monosit oranının normal sınırlar içinde kalmasına rağmen göreceli olarak artmasına neden olur.

b) Ayrıntılı laboratuvar tetkikleri ile karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi:

α 2makroglobulin, haptoglobin, GGT, ALT, total bilirubin, apo A1, yaş ve cinsiyete de içeren fibrotest gibi rutinde kullanılmayan veya az kullanılan birden çok parametreyi içeren testlerdir.¹¹³ Ayrıca Hyalüronik asid, matriks metalloproteinaz inhibitör gibi bazı özgül testler de fibrozisi belirlemede noninvaziv parametreler olarak kullanılmıştır. Gerek bu özgül testler gerek de ayrıntılı testlerin maliyetli olması ve birçok laboratuvarda yapılmaması gibi nedenlerden dolayı kullanımı kısıtlı olup rutinde uygulanması önerilmemektedir.

c) Radyolojik yöntemler aracılığıyla karaciğer fibrozisinin saptanması:

Elastografi, son on yılda doku elastikliğinin değerlendirilmesinde önemli bir atılım olurken, Fibroscan bu amaçla en sık kullanılan araç olmuştur. Bu metotta, karaciğer parankimine gönderilen titreşimin oluşturduğu dalganın hızı ölçülerek, karaciğer parankiminde birikerek sertliğe yol açan ESM miktarı ölçülmektedir. Kolay uygulanabilir olması, biyopsi ile karşılaştırıldığında yaklaşık 100 kat daha fazla karaciğer parankimini taraması, komplikasyonsuz olması ve uygulayan kişiler arasında farklılığın az olması yöntemin avantajlarını oluştururken, orta derece fibrozisi ayırt etmede sensitivite ve spesifitesinin tam bilinmemesi, obez hastalarda uygulanmasının zor olması, fibrozis ve steatozu tam olarak ayıramaması dezavantajlarını oluşturmaktadır.¹¹⁴

Magnetik rezonans spektroskopisi, magnetik rezonans elastografi, Splenik Doppler İmpedans indeksi gibi çeşitli yöntemler de kullanılmıştır. Ancak maliyet etkinliğinin düşük olması ve yöntemi uygulayan kişiye bağımlı olması nedeniyle yaygınlaşmamıştır.

3-MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 2010 Mart ayı ile 2012 Haziran ayı arasında Gastroenteroloji polikliniğimizde inaktif HBsAg taşıyıcılığı nedeni ile takip edilen hastalar alınmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, hepatit B süresi kaydedildi. Bütün hastalara batın USG yapıldı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- En az bir yıldan beri HBV nedeni ile takip edilen hastalar
- HBe Ag(-), Anti-HBe(+) olanlar
- Son bir yılda en az 3 ay ara olmak üzere en az üç kez transaminaz ve en az iki kez HBV DNA düzeyi ölçülen hastalar
- Bakılan ALT düzeylerinin hiçbirinde üst limitin üzerinde olmayanlar
- Sonografik olarak karaciğerin normal olması
- HBV DNA'sı 2000 IU/mL'nin üzerinde olan hastalar

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Daha önce HBV'ye yönelik tedavi alanlar
- Son bir yıl içinde bakılan tetkiklerinde transaminaz yüksekliği olanlar
- Alkol kullanım hikayesi olanlar
- Karaciğer sirozu ve HCC si olanlar
- HBV dışında başka bir kronik karaciğer hastalığı (otoimmün hepatit, hemokromatozis, metabolik-alkolik karaciğer hastalığı) ile ilişkili duruma ait öykü ya da diğer kanıtlar
- Karaciğer biyopsisinde yetersiz materyal saptanan hastalar
- Anti-HAV IgM, anti HIV, anti-HCV, anti-HDV pozitifliği olanlar
- Trombosit sayısı< 140.000/mm³ olanlar
- Lökosit sayısı <3000/mm³, Nötrofil sayısı < 1500/mm³,
- Ağır psikiyatrik bozukluğu olanlar, antikonvulsif tedavi alanlar
- Gebe ya da emziren kadınlar
- Birlikte ciddi komorbid kronik hastalığı (heamtolojik hastalıklar, malignite, KOAH, kronik böbrek hastalıkları, HIV, konjestif kalp yetmezliği, otoimmün hastalıklar, vs.) olanlar
- Sürekli ilaç alım öyküsü (östrojen, kortikosteroid, amiodarone, lipid düşürücü ajan vs.) olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hasta grubu ilk önce kronik hepatiti belirlemede esas kriter olan HAI ve fibrozis skoruna göre değerlendirildi. Daha sonra hastalar aşağıdaki gruplara ayrılarak kendi aralarında irdelendi. İstatistiksel olarak karşılaştırılan gruplar şunlardır:

- 1- Fibrozis skoru <2 ile ≥ 2 olanlar
- 2- HAI skoru <5 ile ≥ 5 olanlar
- 3- HBV DNA <20.000 IU/mL ile ≥ 20.000 IU/mL olanlar
- 4- Yüksek normal ALT ile düşük normal ALT
- 5- Yaş <40 ile ≥ 40 olanlar
- 6- APRI skoru $<0,25$ ile $\geq 0,25$ olanlar
- 7- Kadın ve erkek hastalar.

Çalışmaya Alınan Hastalarda Değerlendirilen Veriler

Olguların kan örnekleri en az 12 saat açlık sonrası sabah, ön kol antekübital venden, vakumlu jelli tüplere alındı.

Serum ALT, AST, ALP, GGT, total protein, albumin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, koagülasyon testleri, TSH, free T4, alfa fetoprotein, hemogram, CRP kendi hastanemiz mikrobiyoloji ve biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Daha önceki benzer çalışmalarda transaminaz düzeylerinde geleneksel değerler baz alındığından bizde hastanemiz normal aralığını baz aldık. Hastanemiz de;

Tetkikler	Normal Sınırlar
ALT	Erkek 10-45 U/L, Kadın 10-35 U/L
AST	Erkek 10-45 U/L, Kadın 10-35 U/L idi.

Yüksek normal ALT değerleri için erkekde 30-45 U/L, kadında 19-35 U/L aralığı kullanıldı. Düşük normal ALT için erkekde <30 U/L, kadında <19 U/L değerleri kullanıldı.

Hepatit belirteçleri, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda; HBsAg, Anti HBs, Anti HCV mikroelisa yöntemi ile Etimax 3000 cihazında çalışıldı. HBe Ag, Anti HBe, HAV IgM ve IgG, Anti HDV ise makroelisa yöntemi ile Liaison cihazında çalışıldı. HBV DNA miktarı PCR yöntemiyle Roche firmasının Cobas Taqman 48 cihazında çalışıldı ve sonuçlar IU/mL cinsinden ifade edildi.

Vücut kitle indeksi, BMI= Ağırlık (kg)/boy²(m²) formülü kullanılarak hesaplandı.

P2/MS, AAR, APRI, FIB4, FORNS skorları temel bilgilerde anlatılan formüllere göre hesaplandı.

Çalışmada kullanılan laboratuvar değerleri biyopsi öncesi yapılan değerlerdir.

Karaciğer Biyopsilerinin Yapılması ve Değerlendirilmesi

Açıklanamayan kanama öyküsü, uyumsuz hasta, son 7-10 gün içinde nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanım hikayesi, karaciğerde hemanjiom, perküsyon veya USG ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması, karaciğerde hidatik kisti varlığı, aşırı obezite, herhangi bir enfeksiyon varlığı durumları dışlanmıştır. Biyopsi ile ilgili onam formu verilmiş, okutulmuş ve sonrasında da form imzalatılmıştır.

Karaciğer biyopsileri gece açlığını takiben ultrasonografi ile belirlenerek 16 gauge Hepafix iğnesi kullanılarak kendi kliniğimizde tek hekim tarafından yapıldı. Tüm biyopsi örnekleri fiksayon amacıyla formalinli solusyona alındı ve parafin bloklara gömüldü. Seri kesitler (4mm aralıklarla) kesildi. Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom ile boyandı. Biyopsi örneklerinde en az 10 adet portal alan içeren örnekler çalışmaya dahil edildi ve bağımsız tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Patoloğa hasta hakkında bilgi verilmedi. Sınıflandırma sistemi olarak Ishak skorlama sistemi kullanıldı. (tablo-5, 6) Çalışma yapıldığı tarihte sosyal güvenlik kurumu sağlık uygulama tebliğinde(SUT) kronik hepatit için tedavi kriterleri Ishak HAI ≥ 6 ve/veya fibrozis ≥ 2 idi. Daha önceki çalışmalar ve kılavuzlar da baz alınarak değerlendirildi ve Ishak HAI ≥ 5 ve/veya fibrozis ≥ 2 olan hastalar kronik hepatit olarak kabul edildi. Biz bu yüzden istatistiğimizi temel olarak ISHAK fibrozis skoru ile ISHAK HAI skoru üzerinden yaptık. Hastaların karaciğer dokularındaki yağlanma oranı değerlendirildi. Yüzde olarak her hastada not edildi.

Tablo-5 ISHAK skorlama sistemine göre fibrozis evrelemesi

Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	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 ve seyrek portal –portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanı sıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

Tablo-6 Histopatolojik incelemede kullanılan ISHAK skorlama sistemine göre Modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirmesi

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (*piecemeal*)	Skor
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 mültiasiner nekroz	6
C. Fokal (*spotty*) litik nekroz, apoptozis fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x 100'lik her büyütmede)	1
2-4 odak (x 100'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

İstatistik yöntemi

Değerlendirilerin verilere normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığının testi için öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi yapılmıştır. Test sonucuna göre normallik varsayımını sağlayan değişkenler için parametrik Bağımsız T-Testi, sağlamayan değişkenler için ise non-parametrik Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. Tablo-7’de görülen Kolmogorov Smirnov test sonuçlarında p değeri >0,05 olan değişkenler normallik varsayımını sağlamaktadır. P değeri <0,05 olan değişkenler ise normallik varsayımı sağlamamaktadır.

Tablo-7 Kolmogorov Smirnov test sonuçları

Kolmogorov-Smirnov								
Değişken	İstatistik	S.D	p		Değişken	İstatistik	S.D	p
Yas	,115	66	,030		GGT	,164	66	,000
BMI	,097	66	,198		ALP	,115	66	,030
Hepatit yıl	,131	66	,007		TKOL	,076	66	,200
HAI	,195	66	,000		TG	,157	66	,000
FBRZS	,269	66	,000		ALB/GBL	,135	66	,005
HBV DNA	,324	66	,000		INR	,090	66	,200
P2MS	,153	66	,001		TSH	,156	66	,000
AAR	,142	66	,002		AFP	,245	66	,000
APRI	,103	66	,081		PLT	,104	66	,073
FIB4	,158	66	,000		MPV	,070	66	,200
FORNS	,059	66	,200		SEDIM	,193	66	,000
ALT	,114	66	,033		CRP	,208	66	,000
AST	,080	66	,200					

Normallik varsayımını sağlayan (p değeri >0,05) BMI, total kolesterol, APRI, FORNS, AST, INR, trombosit sayısı ve MPV parametreleri için Bağımsız T-Testi uygulandı. Normallik varsayımını sağlamayan (p değeri <0,05) yaş, bilinen hepatit yaşı, GGT, ALP, HAI, fibrozis, HBV DNA, P2MS, AAR, FIB-4, ALT, trigliserid, TSH, AFP, sedimantasyon ve CRP değişkenleri için ise Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

4-BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam 66 hastanın % 40,9'u (27 kişi) kadın, % 59,1'i ise (39 kişi) erkekti (tablo-8). Ortalama yaşları $40,7 \pm 9,41$ olup 25 ile 65 yaş aralığında dağılmakta idi. BMI ortalamaları $24,96 \pm 3,88 \text{ kg/m}^2$, bilinen hepatit yılı ortalaması 7,5 yıl idi.

HBV DNA düzeyi en küçük 2.010 IU/mL, en yüksek 853.000 IU/mL olup ortalama HBV DNA düzeyi 101.780 IU/mL idi.

ISHAK fibrozis ortalaması $1,83 \pm 0,83$ idi. ISHAK evrelemesine göre sadece bir hastada fibrozis skoru 5 bulundu. Fibrozis skoru 4 olan hasta sayısı 1, 3 olan hasta sayısı 7, 2 olan hasta sayısı 34, 1 olan hasta sayısı 22, 0 olan hasta sayısı sadece bir bulundu. Hastalarımızın % 65'inde (43/66) fibrozis skoru 2 ve üzerinde idi.

ISHAK HAİ skor ortalaması $5,06 \pm 2,27$ idi. ISHAK gradelemesine göre HAİ skoru 2 ile 11 arasında değişmekte olup HAİ 4'ün üzerinde olan hasta sayısı 32 saptandı. Hastalarımızın % 48'i (32/66) anlamlı nekroinflamatuvar aktiviteye sahip idi.

Toplamda 66 hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda kronik hepatit tanımını sağlayan (fibrozis skoru 2 ve üzerinde ve/veya da HAİ skoru 4'ün üzerinde olan) toplam 51 hasta saptandı. Yani hastalarımızda kronik hepatit saptama oranımız % 77 idi.

Kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, total protein, albumin, koagülasyon testleri, TSH, free T4, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, hemotokrit değerleri hastane laboratuvarımızın belirlediği normal aralıklar düzeyinde idi.

Hastaların karaciğer biyopsisinde yağlanma oranları da belirlendi. % 5 in üzerinde olan hasta sayısı sadece 15 idi. Bu 15 hastanın %60'ında (9/15) fibrozis 2 ve üzerinde iken HAİ skoru 4'ün üzerinde olan hasta oranı da %60 (9/15) idi.

Tablo-8 Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları

	YAŞ	BOY	KİL O	BMI	HEPATİ T YILI	HBV DNA	FIBR OZIS	HAI
ORTALAMA	40,70	169,24	71,59	24,96	7,50	101780,80	1,83	5,06
MEDYAN	41,50	168,50	72,00	24,37	6,50	21100,00	2,00	4,00
STANDART SAPMA	10,47	8,14	12,59	3,88	4,50	185363,30	0,83	2,27
MINIMUM	25,00	152,00	49,00	18,65	1,00	2010,00	0,00	2,00
MAXIMUM	65,00	186,00	108,00	36,20	20,00	853000,00	5,00	11,00
N	66	66	66	66	66	66	66	66

FİBROZİS SKORU <2 OLAN GRUP İLE FİBROZİS SKORU ≥2 OLAN GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızı tedavi kriteri ve kronik hepatit göstergesi olan fibrozis skoruna göre ilk önce iki gruba ayrıldı ve bunlar karşılaştırıldı.

Fibrozis skoru ≥ 2 olan 43 hastanın 16'sı kadın idi(%37). Fibrozis skoru < 2 olan 23 hastanın ise 11'i kadın idi(%48). Fibrozis skoru < 2 olan grupta en yüksek HBV DNA 372.000 IU/mL, en düşük HBV DNA 2.012 IU/mL olup ortalama HBV DNA 27.630 IU/ml idi. Fibrozis skoru ≥ 2 olan grupta ise en yüksek HBV DNA 853.000 IU/mL, en düşük HBV DNA 2.010 IU/mL olup ortalama HBV DNA 141.442 IU/ml idi.

Tablo-9 Fibrozis skoru <2 olan grup ile ≥ 2 olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama+ss)	Fibrozis skoru<2 olanlar(n=23) (ortalama+ss)	Fibrozis skoru≥ 2 olanlar (n=43) (ortalama+ss)	p
BMI	24,95 $\pm$ 3,88	24,26 $\pm$ 3,88	25,33 $\pm$ 3,88	0,290
APRI	0,29 $\pm$ 0,12	0,24 $\pm$ 1,02	0,32 $\pm$ 1,16	0,08
FORNS	6,26 $\pm$ 1,37	6,06 $\pm$ 1,46	6,36 $\pm$ 1,33	0,404
AST	26,3 $\pm$ 6,8	23,2 $\pm$ 5,9	28 $\pm$ 6,8	0,006
TKOL	178 $\pm$ 32,4	179 $\pm$ 32,5	178 $\pm$ 32,8	0,893
INR	1,01 $\pm$ 0,08	0,98 $\pm$ 0,06	1,02 $\pm$ 0,08	0,037
PLT	213.076 $\pm$ 49.406	229.696 $\pm$ 59.488	204.186 $\pm$ 41.133	0,075
MPV	10,33 $\pm$ 0,69	10,21 $\pm$ 0,57	10,4 $\pm$ 0,74	0,298

Bağımsız T-Testi sonuçlarına göre fibrozis skoru ≥ 2 olan grupta APRI, AST ve INR değişkenleri fibrozis skoru <2 olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu(sig $<0,05$). BMI, FORNS indeksi, total kolesterol, trombosit sayısı ve ortalama trombosit volümü(MPV) açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (tablo-9).

Normallik varsayımını sağlamayan parametrelerde yapılan Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre hepatit yılı, HBV DNA, ALT ve CRP değişkenleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturduğu gözlenmiştir(sig $<0,05$). Diğer değişkenler bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç gözlenmemiştir. Fibrozis skoru yüksek olan grupta özellikle HBV DNA düzeyi belirgin olarak yüksek çıkması anlamlıdır(tablo-10).

Tablo-10 Fibrozis skoru<2 olan grup ile ≥ 2 olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama)	Fibrozis skoru<2 olanlar(n=23) (ortalama)	Fibrozis skoru≥ 2 olanlar(n=43) (ortalama)	p
Yas(yıl)	40,69	39,74	41,21	0,681
Bilenen hepatit yaşı(yıl)	7,50	6,09	8,25	0,020
HAI skoru	5,06	4,39	5,42	0,063
HBV DNA (IU/mL)	101.780	27.630	141.442	0,000
P2MS	111,39	121,15	106,17	0,408
AAR	0,89	0,89	0,88	0,845
FIB4	0,98	0,85	1,05	0,073
ALT(U/L)	31,07	27,61	32,93	0,037
GGT(U/L)	25,80	29,04	24,07	0,443
ALP(U/L)	73,50	70,70	75,00	0,819
TG(mg/dl)	114,6	128,39	107,25	0,590
ALB/GLOB	1,58	1,54	1,60	0,711
TSH(mU/L)	2,19	2,44	2,06	0,672
AFP(IU/mL)	4,03	3,71	4,19	0,642
Sedimentasyon(saat)	6,94	5,22	7,86	0,074
CRP	2,69	2,19	2,95	0,044

HAI SKORU <5 OLAN GRUP İLE HAI SKORU ≥ 5 OLAN GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI

İnaktif taşıyıcılarda kronik hepatit tanımlamalarından biri de karaciğer biyopsisinde HAI skorudur. HAI yansıtacak parametre var mıdır? sorusu da irdelendi. Hastalar bu açıdan iki gruba ayrıldı ve istatistiği yapıldı.

HAI skoru ≥ 2 olan 32 hastanın 11'si kadın idi(% 34). HAI skoru<5 olan 34 hastanın ise 12'i kadın idi (% 35). HAI skoru<5 olan grupta en yüksek HBV DNA 99.600 IU/mL, en düşük

HBV DNA 2.010 IU/mL olup ortalama HBV DNA 16.230 IU/ml idi. HAI skoru ≥ 2 olan grupta ise en yüksek HBV DNA 853.000 IU/mL, en düşük HBV DNA 2.240 IU/mL olup ortalama HBV DNA 192.677 IU/ml idi.

Tablo-11 HAI skoru <5 olan grup ile ≥ 5 olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama+ss)	HAI skoru<5 olanlar(n=34) (ortalama+ss)	HAI skoru ≥ 5 olanlar(n=32) (ortalama+ss)	p
BMI	24,95 $\pm$ 3,88	24,78 $\pm$ 3,82	25,14 $\pm$ 3,99	0,718
APRI	0,29 $\pm$ 0,12	0,24 $\pm$ 0,07	0,34 $\pm$ 0,13	0,000
FORNS	6,26 $\pm$ 1,37	6,03 $\pm$ 1,42	6,5 $\pm$ 1,29	0,162
AST	26,3 $\pm$ 6,8	23,9 $\pm$ 5,4	28,9 $\pm$ 7,3	0,002
TKOL	178 $\pm$ 32,4	178 $\pm$ 36,3	178 $\pm$ 28,3	0,963
INR	1,01 $\pm$ 0,08	0,99 $\pm$ 0,08	1,03 $\pm$ 0,07	0,017
PLT	213.076 $\pm$ 49.406	226.558 $\pm$ 50.404	198750 $\pm$ 44748	0,021
MPV	10,33 $\pm$ 0,69	10,36 $\pm$ 0,56	10,3 $\pm$ 0,81	0,732

Normallik varsayımın sağlayan parametrelerde kullanılan Bağımsız T-Testi sonuçlarına göre HAI skoru ≥ 5 olan grupta APRI, AST ve INR değişkenleri HAI skoru <5 olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sig $<0,05$). Trombosit sayısı ise HAI skoru ≥ 5 olan grupta anlamlı olarak düşüktü (sig $<0,05$). BMI, FORNS indeksi, total kolesterol ve ortalama trombosit volümü (MPV) açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (tablo-11).

HAI skoru yüksek olan grupta Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre fibrozis, HBV DNA, ALT ve CRP değişkenleri HAI skoru düşük olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, trombosit sayısı ise HAI skoru düşük olan grupta yüksek bulunmuştur (sig $<0,05$). Yaş, bilinen hepatit yaşı, AAR skoru, GGT, ALP, trigliserid, albumin/globulin oranı, TSH, AFP, sedimantasyon değerleri bakımından anlamlı bir sonuç gözlenmemiştir (sig $>0,05$) (tablo-12).

Tablo-12 HAI skoru <5 olan grup ile ≥ 5 olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama)	HAI skoru<5 olanlar(n=34) (ortalama)	HAI skoru ≥ 5 olanlar(n=32) (ortalama)	p
Yas(yıl)	40,69	40,41	41,00	0,944

Bilenen hepatit yaşı(yıl)	7,50	7,41	7,59	0,738
FİBROZİS	1,83	1,53	2,16	0,003
HBV DNA (IU/mL)	101.780	16.230	192.677	0,000
P2MS	111,39	123,49	98,53	0,045
AAR	0,89	0,95	0,83	0,150
ALT(U/L)	31,07	27,03	35,38	0,000
GGT(U/L)	25,80	25,29	26,34	0,923
ALP(U/L)	73,50	70,00	77,22	0,918
TG(mg/dl)	114,6	111	118,4	0,594
ALB/GLOB	1,58	1,61	1,55	0,099
TSH(mU/L)	2,19	2,36	2,01	0,677
AFP(IU/mL)	4,03	3,56	4,52	0,016
Sedimentasyon(saat)	6,94	6,18	7,75	0,133
CRP	2,69	2,02	3,40	0,001

HBV DNA, AST, ALT, CRP, INR düzeyi ve APRI değeri fibrozis ve HAİ skoru yüksek olan grubun ikisinde de anlamlı olarak yüksek bulundu. Trombosit sayısı, P2/MS skoru, hepatit yaşı ise bu grupların sadece birinde anlamlı olarak farklı saptandı.

HBV DNA < 20.000 IU/mL OLAN GRUP İLE HBV DNA ≥ 20.000 IU/mL OLAN GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI

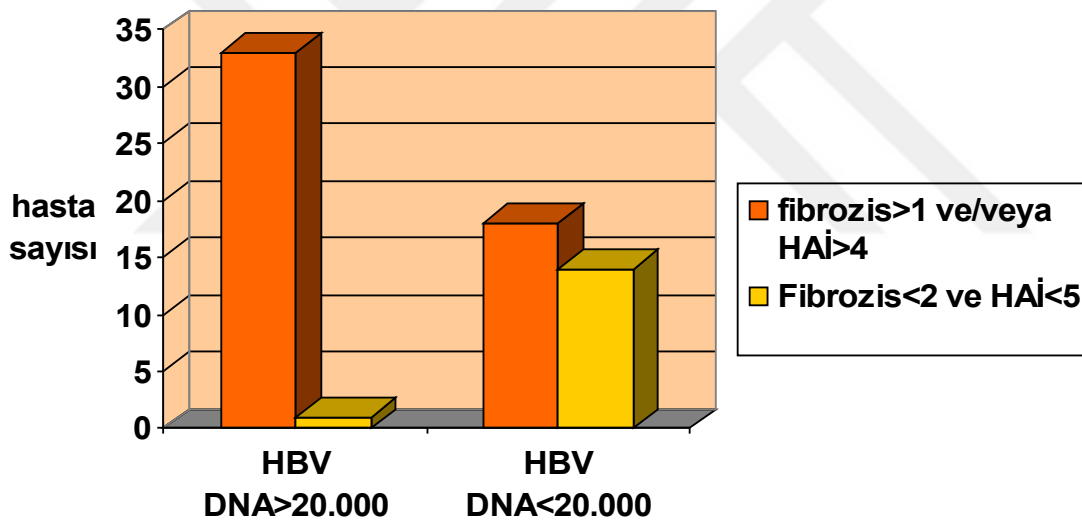
Çalışmamızda HBV DNA düzeyi 20.000 IU/mL üzerinde olan 34 hasta mevcut idi. Bu 34 hastanın sadece 4'ünde fibrozis 2'nin altında saptandı. Bu 4 hastanın da sadece 1'inde HAİ skoru 4'ün altında bulundu. Yani HBV DNA düzeyi 20.000 IU/mL üzerinde olan 34 hastanın 33'ünde kronik hepatit mevcut idi.

HBV DNA düzeyi 20.000 IU/mL'nin altında olan 32 hastanın ise sadece 13'ünde fibrozis skoru 2 ve üzerinde çıkmıştır. Geri kalan 19 hastada fibrozis skoru 1 ve altındadır. Fibrozis skoru 1 ve altında olan hasta grup da ise HAİ skoru 4'ün üzerinde olan hasta sayısı 5 dir. Yanin HBV DNA düzeyi 20.000 IU/mL'nin altında olan 32 hastanın 18'inde kronik hepatit var iken 14'ü inaktif taşıyıcıdır.

HBV DNA 20.000 IU/mL alındığında kronik hepatit saptama duyarlılığı %65 , özgüllüğü ise % 93 dür (grafik-1).

HBV DNA 20.000 IU/mL üzerinde olan grupta hastaların % 97 sinde biyopsi sonucuna göre kronik hepatit saptanırken <20.000 IU/mL olan grupta bu oran % 56 idi. HBV DNA yüksek olan grupta Bağımsız T-Testi sonuçlarına göre APRI, AST, INR değişkenleri düşük olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu($\text{sig}<0,05$). Trombosit sayısı açısından ise anlamlı ters bir ilişki saptandı(tablo-13).

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre HBV DNA yüksek olan grupta HAI, fibrozis skoru ve ALT düzeyi düşük HBV DNA düşük olan gruba anlamlı olarak yüksek saptanmıştır($\text{sig}<0,05$). Normallik varsayımın sağlamayan diğer değişkenler bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç gözlemlenmemiştir(tablo-14).



Grafik-1 HBV DNA kronik hepatit ilişkisi

Tablo-13 HBV DNA <20.000 IU/mL olan grup ile ≥ 20.000 IU/mL olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama+ss)	HBV DNA<20.000 IU/mL(n=32) (Ortalama+ss)	HBV DNA ≥ 20.000 IU/mL(n=34) (ortalama+ss)	p
BMI	24,95 $\pm$ 3,88	25,44 $\pm$ 4,22	24,50 $\pm$ 3,52	0,328

APRI	0,29 ± 0,12	0,24 ± 0,08	0,34 ± 0,13	0,000
FORNS	6,26 ± 1,37	6,17 ± 1,34	6,34 ± 1,41	0,630
AST	26,3 ± 6,8	23,4 ± 5,17	29 ± 7,01	0,001
TKOL	178 ± 32,4	181 ± 36,9	175 ± 27,8	0,433
INR	1,01 ± 0,08	0,98 ± 0,07	1,03 ± 0,07	0,006
PLT	213.076 ± 49.406	226.469 ± 50.635	200.470 ± 45.406	0,032
MPV	10,33 ± 0,69	10,32 ± 0,62	10,34 ± 0,75	0,896

Tablo-14 HBV DNA<20.000 IU/mL olan grup ile ≥20.000 IU/mL olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama)	HBV DNA<20.000 IU/mL(n=32) (Ortalama)	HBV DNA≥20.000 IU/mL(n=34) (ortalama)	p
Yas(yıl)	40,69	41,78	39,67	0,362
Bilenen hepatit yaşı(yıl)	7,50	7,09	7,88	0,274
HAİ	5,06	3,81	6,24	0,000
FİBROZİS	1,83	1,38	2,26	0,000
P2MS	111,39	120,85	102,48	0,103
AAR	0,89	0,90	0,88	0,933
FIB-4	0,98	0,89	1,07	0,326
ALT(U/L)	31,07	27,81	34,14	0,006
GGT(U/L)	25,80	26,31	25,32	0,878
ALP(U/L)	73,50	70,16	76,64	0,928
TG(mg/dl)	114,6	120,81	108,80	0,577
ALB/GLOB	1,58	1,58	1,57	0,500
TSH(mU/L)	2,19	2,36	2,03	0,677
AFP(IU/mL)	4,03	4,06	3,99	0,923
Sedimentasyon(saat)	6,94	6,03	7,79	0,037
CRP	2,69	2,32	3,04	0,027

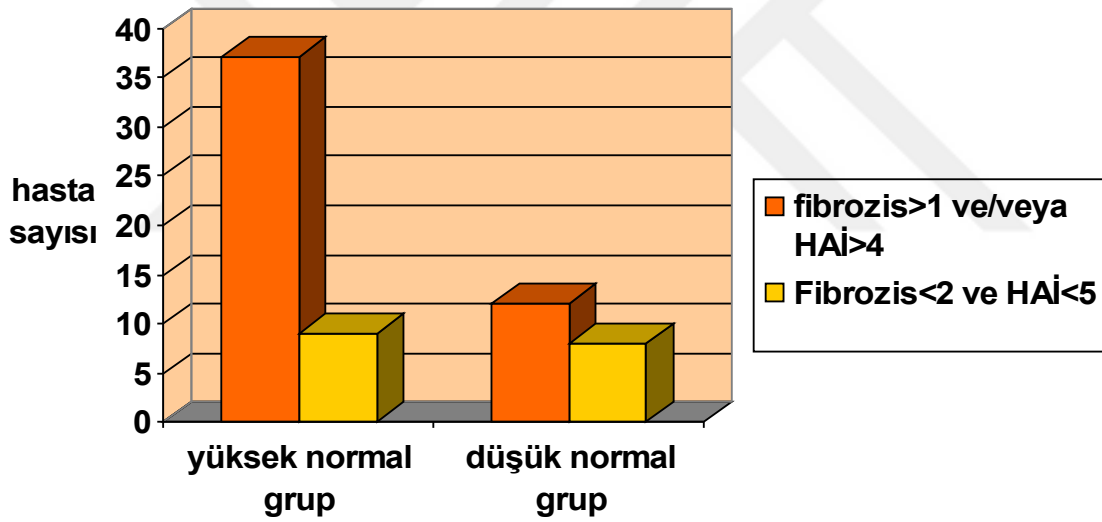
YÜKSEK NORMAL ALT GRUP İLE DÜŞÜK NORMAL ALT GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI

ALT daha çok nekroinflamatuvar aktiviteyi yansıttığı için ilk önce ISHAK HAİ evrelemesine göre değerlendirildi. ALT yüksek normal toplam 46 hastanın 26'inde HAİ skor

4'in üzerinde idi. HAI skoru 5'in altında olan 20 hastanında 11'unda fibrozis skor 2 ve üzerinde idi. Bu gruptaki 46 hastanın 37'inde kronik hepatit mevcut idi(% 80).

ALT düşük normal gruptaki toplam 20 hastanın ise sadece 5'inde HAI değeri 4'in üzerinde idi. Kalan 20 hastanında 7'sinde fibrozis 2 ve üzerinde idi. Bu gruptaki 20 hastanın sadece 8'i inaktif taşıyıcı idi(% 40).

Bir başka açıdan baktığımızda ise HAI skoru 4 ün üzerinde olan 32 hastanın sadece 5'inde ALT değeri cut off değerlerinin altında idi.



Grafik-2 ALT skoru kronik hepatit ilişkisi

Yüksek normal ALT değerlerinde kronik hepatit saptama duyarlılığı % 76 iken, spesifitesi % 47'dir (grafik-2).

Tablo-15 ALT düşük normal grup ile ALT yüksek normal grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama+ss)	ALT Düşük Normal grup(n=20) (Ortalama+ss)	ALT Yüksek Normal grup(n=46) (ortalama+ss)	p
--	-----------------------------------	--	---	---

BMI	24,95 ± 3,88	24,76 ± 4,61	25,13 ± 3,16	0,711
APRI	0,29 ± 0,12	0,23 ± 0,08	0,35 ± 0,13	0,000
FORNS	6,26 ± 1,37	5,91 ± 1,43	6,57 ± 1,25	0,049
AST	26,3 ± 6,8	21,5 ± 5,15	30,6 ± 4,95	0,000
TKOL	178 ± 32,4	176 ± 30,6	180 ± 34,4	0,687
INR	1,01 ± 0,08	1,01 ± 0,08	1,01 ± 0,08	0,912
PLT	213.076 ± 49.406	222.709 ± 53.910	204.543 ± 44.074	0,137
MPV	10,33 ± 0,69	10,32 ± 0,62	10,34 ± 0,75	0,734

ALT yüksek normal grup da Bağımsız T-Testi sonuçlarına göre HAİ skoru ≥ 5 olan grupta APRI, FORNS ve AST değişkenleri ALT düşük normal gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu($\text{sig} < 0,05$). Trombosit sayısı, BMI, total kolesterol, INR ve MPV açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi(tablo-15).

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre ALT yüksek normal grup da olan grupta HAİ, fibrozis, AAR, GGT ve ALP değişkenleri HAİ skoru düşük normal olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($\text{sig} < 0,05$). Yaş, bilinen hepatit yaşı, P2MS, FIB-4, trigliserid, albumin/globulin oranı, TSH, AFP, sedimantasyon ve CRP değerleri bakımından anlamlı bir sonuç gözlemlenmemiştir($\text{sig} > 0,05$)(tablo-16).

Tablo-16 ALT düşük normal grup ile ALT yüksek normal grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama)	ALT Düşük Normal grup(n=20) (Ortalama)	ALT Yüksek Normal grup(n=46) (ortalama)	p
Yas(yıl)	40,69	40,90	40,51	0,954
Bilenen hepatit yaşı(yıl)	7,50	7,67	7,34	0,652
HAİ	5,06	4,16	5,85	0,005
FİBROZİS	1,83	1,58	2,05	0,031
P2MS	111,39	120,04	103,73	0,313
AAR	0,89	1,01	0,78	0,000
FIB-4	0,98	0,93	1,03	0,332
GGT(U/L)	25,80	18,61	32,17	0,000
ALP(U/L)	73,50	66,23	79,94	0,046
TG(mg/dl)	114,6	103,7	124,3	0,115

ALB/GLOB	1,58	1,62	1,55	0,078
TSH	2,19	2,46	1,95	0,133
AFP(IU/mL)	4,03	4,02	4,03	0,709
Sedimentasyon(saat)	6,94	7,29	6,63	0,928
CRP	2,69	2,44	2,91	0,092

YAŞ <40 OLAN GRUP İLE YAŞ ≥40 OLAN GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo-17 Yaş< 40 olan grup ile yaş ≥40 olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama+ss)	Yaş<40 olan grup(n=31) (Ortalama+ss)	Yaş≥40 olan grup(n=35) (ortalama+ss)	p
BMI	24,95 ± 3,88	23,29 ± 2,84	26,43 ± 4,11	0,001
APRI	0,29 ± 0,12	0,29 ± 0,13	0,30 ± 0,11	0,769
FORNS	6,26 ± 1,37	5,2 ± 1,05	7,12 ± 0,99	0,000
AST	26,3 ± 6,8	26,5 ± 6,8	26,1 ± 6,8	0,855
TKOL	178 ± 32,4	163 ± 26,5	191 ± 32	0,000
INR	1,01 ± 0,08	1,02 ± 0,08	0,99 ± 0,08	0,291
PLT	213.076 ± 49.406	222.774 ± 56.524	204.485 ± 41.058	0,143
MPV	10,33 ± 0,69	10,25 ± 0,73	10,41 ± 0,65	0,348

Yaş ≥40 olan grup Bağımsız T-Testi sonuçlarına göre BMI, FORNS skorları ile total kolesterol düzeyleri yaş< 40 olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu(sig<0,05). APRI, AST, INR, trombosit sayımı ve MPV arasında anlamlı ilişki saptanılmadı.(tablo-17)

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre ise sadece FIB-4 değeri yaş ≥40 olan grupta anlamlı yüksek iken(sig<0,05), diğer parametreler açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (tablo-18).

Yaş< 40 olan grupta 31 hastanın 23 ünde kronik hepatit mevcut iken yaş ≥40 olan grupta ise 35 hastanın 28'inde kronik hepatit var idi. Yaş ile kronik hepatit(HAİ ve fibrozis düzeyleri) arasında ilişki saptanmamıştır((sig>0,05).

Tablo-18 Yaş< 40 olan grup ile yaş ≥40 olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama)	Yaş<40 olan grup(n=31) (Ortalama)	Yaş≥40 olan grup(n=35) (ortalama)	p
ALT	31,07	32,74	29,60	0,185
Bilenen hepatit yaşı(yıl)	7,50	7,39	7,60	0,862
HAİ	5,06	4,77	5,31	0,368
FİBROZİS	1,83	1,87	1,80	1,000
P2MS	111,39	118,84	104,79	0,237
AAR	0,89	0,85	0,93	0,163
FIB-4	0,98	0,70	1,23	0,000
GGT(U/L)	25,80	25,32	26,22	0,852
ALP(U/L)	73,50	72,10	74,74	0,433
TG(mg/dl)	114,6	107,0	121,4	0,266
ALB/GLOB	1,58	1,64	1,52	0,292
TSH	2,19	2,13	2,24	0,567
AFP(IU/mL)	4,03	3,55	4,45	0,379
Sedimantasyon(saat)	6,94	6,03	7,74	0,387
CRP	2,69	2,20	4,86	0,748

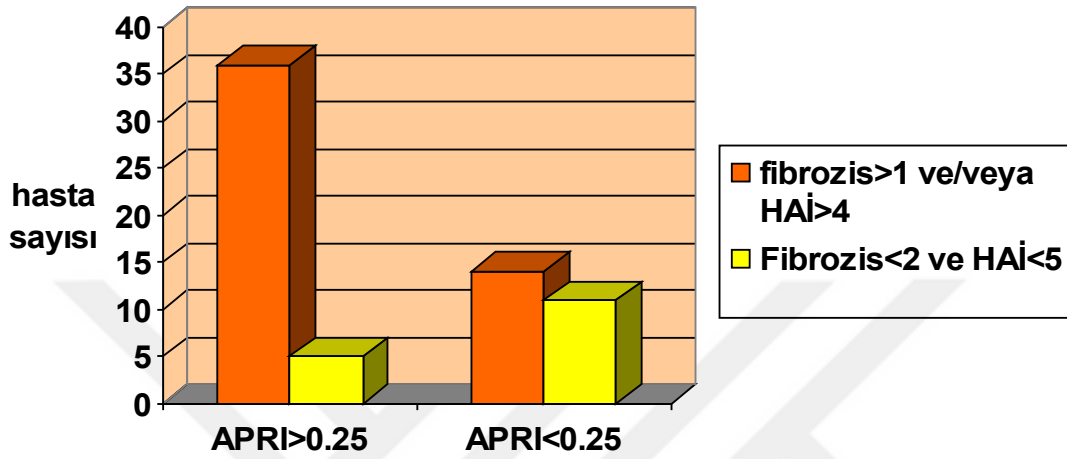
APRI SKORU <0,25 OLAN GRUP İLE APRI SKORU ≥0,25 OLAN GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI

Fibrozis ve HAİ skor gruplarına göre hastaları değerlendirilirken non invaziv fibrozisi skorunu saptamak için geliştirilen basit laboratuvar parametrelerine dayalı indeks skorlarından APRI skorunun her iki grupta anlamlı ilişkisi olduğu saptandı.

APRI cut off değeri 0,25 üzerinde olan 41 hastanın 33'ünde(% 81) fibrozis 2 ve üzerinde idi. Kalan 8 hastanın ise 3'ünde ise HAİ değeri 4'ün üzerinde idi. Yani cut off değeri 0,25 üzerinde olan 41 hastanın 36'sında(% 88) kronik hepatit mevcut idi.

APRI değeri 0,25 altında olan 25 hastanın 15'inde(% 60) fibrozis 1 ve altında iken bu 15 hastanın sadece 4'ünde HAI değeri 4'ün üzerinde idi. Yani cut off 0,25 altında olan 25 hastanın 11'i(% 44) inaktif taşıyıcı olup 14 hasta(% 56) ise kronik hepatitdir.

APRI skorunun 0,25 aldığımızda yüksek olan hastalarda kronik hepatit saptama duyarlılığı % 81 özgüllüğü ise % 59'dur (grafik-3).



Grafik-3 APRI skoru ve kronik hepatit ilişkisi

Tablo-19 APRI skoru <0.25 olan grup ile ≥0,25 olan grup arasında Bağımsız T-Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama+ss)	APRI<0,25 (n=25) (Ortalama+ss)	APRI ≥0,25 (n=41) (ortalama+ss)	p
BMI	24,95 ± 3,88	24,74± 5,00	25,08 ± 3,07	0,756
FORNS	6,26 ± 1,37	5,77 ± 1,34	6,55 ± 1,31	0,023
AST	26,3 ± 6,8	23± 5,7	29 ± 6,4	0,000
TKOL	178 ± 32,4	173 ± 29,0	181 ± 34,33	0,323
INR	1,01 ± 0,08	0,99 ± 0,08	1,02 ± 0,08	0,143
PLT	213.076 ± 49.406	228.800 ± 47.257	203.487 ± 48.763	0,043
MPV	10,33 ± 0,69	10,33 ± 0,76	10,33 ± 0,65	0,983

APRI skoru ≥0,25 olan grup da Bağımsız T-Testi sonuçlarına göre AST düzeyi ve FORNS skorları APRI skoru <0,25 olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu(sig<0,05). Trombosit sayısı ile anlamlı fakat ters bir ilişki var idi. BMI, total kolesterol, INR ve MPV arasında anlamlı ilişki saptanılmadı.(tablo-19)

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre ise APRI skoru $\geq 0,25$ olan grupta HAI, fibrozis, P2MS, AAR, ALT, GGT, ALP, trigliserid anlamlı yüksek iken ($\text{sig} < 0,05$), diğer parametreler açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (tablo-20).

Tablo-20 APRI skoru $< 0,25$ olan grup ile $\geq 0,25$ olan grup arasında Mann Whitney U Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama)	APRI<0,25 (n=25) (Ortalama)	APRI $\geq 0,25$ (n=41) (ortalama)	p
Yas(yıl)	40,69	40,76	40,66	0,796
Bilenen hepatit yaşı(yıl)	7,50	7,76	7,34	0,578
HAI	5,06	4,16	5,61	0,006
FİBROZİS	1,83	1,52	2,02	0,026
P2MS	111,39	128,36	101,04	0,016
AAR	0,89	0,99	0,82	0,000
FIB-4	0,98	0,88	1,04	0,207
ALT(U/L)	31,07	23,44	35,73	0,000
GGT(U/L)	25,80	17,60	30,80	0,000
ALP(U/L)	73,50	65,04	78,65	0,046
TG(mg/dl)	114,6	97,2	125,3	0,018
ALB/GLOB	1,58	1,60	1,57	0,365
TSH(mU/L)	2,19	2,43	2,04	0,539
AFP(IU/mL)	4,03	4,24	3,90	0,188
Sedimentasyon(saat)	6,94	7,80	6,41	0,101
CRP	2,69	2,15	3,02	0,125

CİNSİYETLERİ ARASINDA FARK VARMIDIR?

Erkekler ve kadınlar arasında özellikle fibrozis, HAI, HBV DNA düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Tablo-21 Bireylerin cinsiyetlerine göre Bağımsız T-Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama+ss)	Kadın(n=27) (Ortalama+ss)	Erkek(n=39) (ortalama+ss)	p
BMI	24,95 ± 3,88	24,98± 4,87	24,94 ± 3,07	0,974
APRI	0,29 ± 0,12	0,24 ± 0,09	0,33± 0,12	0,001
FORNS	6,26 ± 1,37	5,88 ± 1,38	6,52 ± 1,32	0,061
AST	26,3 ± 6,8	23± 5,7	29 ± 6,6	0,001
TKOL	178 ± 32,4	175 ± 29,3	179 ± 34,68	0,599
INR	1,01 ± 0,08	1 ± 0,09	1,01 ± 0,07	0,578
PLT	213.076 ± 49.406	226.333 ± 47.134	203.897 ± 49.436	0,069
MPV	10,33 ± 0,69	10,39 ± 0,77	10,28 ± 0,63	0,521

Bağımsız T-Testi sonuçlarına göre beklenildiği üzere erkeklerde AST düzeyi ve APRI skoru kadınlardan daha yüksek bulundu(sig<0,05). BMI, FORNS indeksi, total kolesterol, INR, trombosit sayımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(tablo-21)

Normallik varsayımını sağlamayan parametrelerde yapılan Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre P2/MS, AAR, ALT, GGT, trigliserid ve sedimantasyon açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanıldı(sig<0,05). Bu sonuçların bazılarında normalde de varolan değişikliklerden (özellikle erkeklerde normal ALT düzeyinin kadınlara göre yüksek olması ve buna bağlı olarak bazı parametreleri etkilemesi gibi) kaynaklandığı düşünüldü. Diğer değişkenler bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç gözlenmemiştir(tablo-22).

27 kadın hastanın 19'unda(% 70) kronik hepatit saptanırken 39 erkek hastanın 31'inde(%79) kronik hepatit mevcut idi. Kadınlar ve erkekler arasında kronik hepatit (HAİ ve fibrozis düzeyleri arasında) yönünden fark saptanmamıştır (sig>0,05).

Tablo-22 Bireylerin cinsiyetlerine göre Mann Whitney U Testi sonuçları

	Total Grup(n=66) (ortalama)	Kadın(n=27) (Ortalama)	Erkek(n=39) (ortalama)	p
Yas(yıl)	40,69	41,74	39,97	0,473
Bilenen hepatit yaşı(yıl)	7,50	7,89	7,23	0,480
HAİ	5,06	4,93	5,15	0,735
FİBROZİS	1,83	1,70	1,92	0,420
HBV DNA	101.780	53.706	135.063	0,238

P2MS	111,39	124,40	102,38	0,038
AAR	0,89	1,00	0,81	0,000
FIB-4	0,98	0,94	1,01	0,461
ALT(U/L)	31,07	23,74	36,15	0,000
GGT(U/L)	25,80	17,44	31,59	0,000
ALP(U/L)	73,50	66,29	78,48	0,061
TG(mg/dl)	114,6	96,55	127,13	0,012
ALB/GLOB	1,58	1,59	1,57	0,334
TSH(mU/L)	2,19	2,49	1,98	0,276
AFP(IU/mL)	4,03	4,17	3,92	0,222
Sedimentasyon(saat)	6,94	8,22	6,05	0,025
CRP	2,69	2,38	2,90	0,368



5-TARTIŞMA

Dünyada ki hepatit B hastalarının yarısından fazlasını inaktif HBsAg taşıyıcıları oluşturmaktadır. İnaktif taşıyıcılarının belli bir kısmında zamanla kronik hepatit gelişmektedir. İnaktif taşıyıcıları normal bir seyir gösterirken kronik hepatit B hastalarına tedavi başlanmazsa ciddi oranda siroz ve HCC gibi komplikasyon gelişme riskine sahiptirler. Bu yüzden inaktif hastaların takibi sırasında kronik hepatit dönemine giren hastaları belirlemek ve tedavi vermek gerekir. Tedavi kararı ALT ve HBV DNA düzeyleri ile verilmektedir. Çoğunlukla bu karar ALT yükselmesi ile alınmaktadır. Küçük bir grupta ise ALT normal kalmakta HBV DNA yüksek seyretmektedir. Gri olan bu vakalara bazı kılavuzlar biyopsi yapılmasını ve ona göre tedavi verilmesini önermişlerdir. Bu çalışmada sürekli ALT normal HBe Ag(-) hepatit B hasta

grubunda kronik hepatit karaciğer biyopsisi yapılarak değerlendirildi. Aynı zamanda hangi noninvaziv parametrelerin kronik hepatiti saptama olasılığının yüksek olduğu, tedavi için en önemli kriter olan karaciğer biyopsisini ne zaman ve hangi değerlere sahip olan hastalara yapılması gerektiği araştırıldı.

Martinot-Peignoux ve ark.¹¹⁵ 2002 yılında 85 ALT si normal(<40IU/L) olan inaktif hepatit B hastasını değerlendirmişler ve bunların 58'ine biyopsi yapmışlar. Hastaların % 80'den fazlasının HBV DNA 2.000 IU/mL' den düşük olup HBV DNA'sı 20.000 IU/mL üzerinde sadece iki hastaları mevcuttu. 58 hastanın tamamında HAI skoru düşük bulunurken yalnızca 5 hastada fibrozis skoru orta derecede hesaplanmıştır. Hiçbir hastada siroz saptanmamıştır. İkedo ve ark.¹¹⁶ ALT'si normal(<50IU/L) 95 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu hastaların 33'ünde HBV DNA <2.000 IU/mL, 34'ünde HBV DNA 2.000-20.000 IU/mL, 28'inde de HBV DNA>20.000 IU/mL olup bu hastaların 18'inde minimal aktivite, 72'inde orta aktivite, 5'inde ciddi aktivite saptamışlardır. 62 hastada anlamlı fibrozis saptamazken, 33 hastada anlamlı fibrozis bulmuşlardır. Bu çalışmalar ile buna benzer çalışmalar ve sonuçları tablo-23'de özetlenmiştir.

Tablo-23'de yer alan çalışmaların 5'inde^{115-117,119,120} HBV DNA ortalaması 260-5.084 IU/mL arasında değişmekte iken yalnız bir çalışmada HBV DNA ortalaması 39.905 IU/mL idi. Sadece bir çalışmada¹²⁰ HBV DNA 2000 IU/mL üzerindeki olan hastalar çalışmaya alınmış idi. İki çalışmada^{119,120} HBV DNA 20.000 IU/mL üzerinde hasta yok iken bir çalışmada¹⁶³ %2 oranında (2/85), diğer çalışmalarda da¹⁶¹⁶⁻¹¹⁸ % 29-50 oranlarında HBV DNA 20.000 IU/mL üzerinde hasta mevcut idi. Beş çalışmada^{115,117,118-120} fibrozis ve inflamatuvar evre ortalaması minimal ya da hafif şiddette idi. Yalnız bu çalışmalarda inflamasyonu gösteren aktif histolojik lezyonlar arasında geniş varyasyonlar mevcut idi. Avrupa'dan yapılmış 3 çalışmada^{115,119,120} hastaların %99,5'inde (187/188) minimal nekroinflamatuvar aktivite (Ishak 0-4/18, Scheuer grade 0-4) bulundu. Bir hastada ise hafif derecede idi. Yine bu Avrupa'dan yapılmış bu 3 çalışmada ise fibrozis hiç ya da hafif (Ishak 0-1/2 evre 6, Scheuer 0-1 evre 4) bulunan hasta oranı % 96 (177/188) iken ciddi fibrozis saptanmamıştı. Bu üç çalışmanın %99'unda (186/188) HBV DNA 20.000 IU/mL'nin altında idi. Bu çalışmaların aksine Asya'dan yapılmış iki çalışmada (Japonya¹¹⁷, Hindistan¹¹⁶) ise % 81 (77/95) ve % 40 (23/58) en az hafif düzeyde nekroinflamasyon (HAI skoru $\geq 4/18$ Knodell veya Desmet klasifikasyon sistemi) saptanırken % 35 (33/95) ve % 14(8/58) düzeyinde en az orta derecede fibrozis(stage $\geq 2/4$ Knodell veya Desmet klasifikasyon sistemi) saptanmıştır. Amerika'da yapılan¹¹⁸ ve % 72 oranında Asya

kökenli hastayı içeren çalışma'da nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis düzeyi enaz hafif derecede olan çok hasta olduğu gösterilmiş fakat bu çalışmaya siroz klinik bulguları olan hastalarda alınmıştır.

Tablo-23'de verilen çalışmalar da Avrupa kökenli olanlar ile diğer yerlerde yapılanlar arasında ciddi oranlarda farklılıklar vardır. Avrupa'da yapılan çalışmalarda fibrozis ve histolojik grade skoru diğer yerlerde yapılan çalışmalara göre ciddi oranda düşük saptanmıştır. Bu aşağıda belirtilen sebeplere bağlanabilir.

1-Avrupa'da yapılan çalışmalarda hastaların HBV DNA düzeyi %99 oranında 20.000 IU/mL'nin altında iken diğer çalışmalarda HBV DNA düzeyi 20.000 IU/mL'nin üstündedir.

2-- Avrupa'da yapılan çalışmalarda hastaların HBV DNA düzeyi 2.000 IU/mL'nin altında olan hasta sayısı diğer çalışmalara oranla daha yüksektir.

3- Avrupa'da yapılan çalışmalarda hastaların ALT düzeyi iyi belirlenirken, diğer çalışmalarda ALT düzeyi iyi belirlenmemiştir. Biyopsi sonrası takiplerde diğer çalışmalarda ALT düzeylerinde normal değerlerin üzerinde fluktuasyonlar izlenmiştir.

4- Ciddi fibrozis ve inflamatuvar aktivite belirlenen bir çalışmada¹¹⁸ ise çalışmaya siroz klinik bulguları gösteren hastalarda alınmıştır.

Tablo-23 Sürekli normal ALT hepatit B hastalarında yapılmış çalışmalar

Yazar, yıl(ref. no;)	Yaş	Erkek/kadın	ALT normali IU/L	Serum HBV DNA düzeyleri		Skorlama	Grade	Fibrozis	Activity, min/mild/≥mod	Fibrosis, no-mild/≥mod
				Ortalama	<2.000/ 2.000- 20.000/ >20.000					
Martinot Peignoux ve ark. 2002	34 ± 11	46/39	<40	260 (<40-35,800)	69/14/2	Ishak	2 ± 1 (0-4)	1.4 ± 0.9 (0-4)	58/0/0	53/5

(115)										
Ikeda ve ark. 2006 (116)	39 (18 - 67)	75/20	<50	5023 (<80-7962,143)	33/34/28	Desmet	-	-	18/72/5	62/33
Kumar ve ark. 2008 (117)	35 ± 15	79/37	<40	3990 (<130-316,978,638)	9/20/29	Knodell	3 (1-10)	1 (0-3)	35/23	50/8
Lai ve ark. 2007 (118)	43	10/15	<40	Ortalama; 39,905	Bilinmiyor	Meta vir	1.4 (0-3)	0.8 (0-4)	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Zacharakis ve ark.2008 (119)	36 (20 - 45)	Bilgi yok	<40	520 (84-3800)	91/4/0	Scheuer	0	0 (0-1)	95/0/0	95/0
Papatheodoridis ve ark.2008 (120)	43 ± 13	22/13	<40	5084 (2000-18,700)	0/35/0	Ishak	2.9 ± 0.9 (0-5)	1.0 ± 0.6 (0-2)	34/1/0	29/6

Bizim çalışmamızda fibrozis ortalaması $1,83 \pm 0,83$ idi. En az hafif derecede fibrozis saptama düzeyimiz (fibrozis skoru $\geq 2/6$ Ishak klasifikasyon sistemi) % 65 (43/66) idi. Sadece bir hastada ciddi fibrozis (evre 5/6) vardı. Hastalarımızın % 48'inde (32/66) anlamlı nekroinflamatuvar aktivite (HAI skoru $>4/18$ Ishak klasifikasyon sistemi) mevcut olup Ishak HAI skor ortalaması $5,06 \pm 2,27$ idi. Toplamda 66 hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda tedavi kriterini veya kronik hepatit tanımını sağlayan (fibrozis skoru 2 ve üzerinde ve/veya da HAI skoru 4'ün üzerinde olan) toplam 51 hasta saptandı. Yani hastalarımızda kronik hepatit saptama oranımız % 77 idi. Bizim çalışmamızda fibrozis ve histolojik aktivitenin diğer yapılan çalışmalara kıyasla yüksek çıkmasını şu nedenlere bağladık.

1- Çalışmamıza HBV DNA 2.000 IU/mL'nin altında olan hiçbir hastayı almadık. Halbuki yapılan diğer çalışmaların sadece birinde¹²⁰ HBV DNA 2.000 IU/mL'nin altında olan hastalar katılmamış ve bu çalışmada da HBV DNA 20.000 IU/mL ile sınırlandırılmışdır. Diğer çalışmalarda ise HBV DNA 2.000 IU/mL'nin altında olan hasta sayısı ciddi oranda fazladır. Uluslararası kılavuzlarda ALT düzeyi normal, HBV DNA düzeyi 2.000 IU/mL altında olan hastaların takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

2- Özellikle Avrupa kökenli çalışmalarda^{115,119,120} HBV DNA düzeyi 20.000 IU/mL ile sınırlandırılmıştır(%99 oranında (186/188)). Bizim çalışmamızda ise HBV DNA düzeyi 20.000 IU/mL'nin üstünde olan hasta sayısı % 52 (34/66) dir.

3- Yapılan çalışmalarda kullanılan ALT üst sınırı geleneksel olup kendi laboratuvarlarının parametrelerini kullanmışlardır. Sadece bir çalışma hariç¹¹⁶ diğer çalışmalarda ALT üst sınırı 40 IU/mL dir. Bizim laboratuvar parametremizde ise ALT üst sınırı 45 IU/L dir. Bu fark anlamlı olabilir. Henüz kendi ülkemizde hepatit B hastalarında ALT üst sınırını belirleyen büyük bir çalışma yoktur.

4- Bizim çalışmamızda HBV DNA düzeyi 2.000 ile 20.000 IU/mL arasında olan 32 hastada, fibrozis 2 ve üzerinde olan hasta oranı %40(13/32), HAİ skoru 4'ün üzerinde olan hasta oranı %19'(6/32) dur. Bu oranlar, bu değerleri baz alan çalışmalarda çıkan sonuçlardan yüksektir. Türkiye'de ve diğer birçok gelişmekte olan ülkede HBV ile karşılaşmanın daha çok yaşamın erken dönemlerinde olmakta, gelişmiş ülkelerde ise sıklıkla erişkin dönemde olmaktadır. Dolayısıyla hastaların HBV ile enfekte kalma sürelerinin farklıdır. Bizim çalışmamızda çıkan oranların yüksek olmasının bir nedenin de bu olduğu düşüncesindeyiz. Nitekim ülkemizde Dağtekin H. ve ark. larının¹²¹ yaptığı bir çalışmada ALT değerleri normal seyreden, HBe Ag negatif, HBV DNA değerleri ise 113-110.000.000 IU/mL olan hastalara biyopsi yapılmış ve hastaların %56'sında tedavi gereksinimi olan KHB saptamışlardır.

Çalışmamızda sürekli ALT normal HBV DNA düzeyi yüksek olan hastalarda biyopsi yaptık ve bunlarda anlamlı olarak % 65 oranında fibrozis ve %48 oranında histolojik aktivite saptadık. Kronik hepatit (fibrozis skoru 2 ve üzerinde ve/veya da HAİ skoru 4'ün üzerinde olan) saptama oranımız ise % 77 idi. Ülkemizde mevcut olan SUT(Sağlıkta Uygulama Tebliği) kriterlerine göre hastalarımıza tedavi başladık(en son yayınlanan SUT Ishak fibrozis skoru $\geq$ 2 ve/veya HAİ skoru $\geq$ 6 olan hastalar kronik hepatit kabul edilmekte ve bunlara tedavi başlanması uygun görmektedir.).

Bizim yaptığımız çalışmada HBV DNA'sı 20.000 IU/mL üstünde olan hastaların % 88'inde(30/34) fibrozis 2 veya üzerinde, %76'sında(26/34) HAİ skoru $>$ 4 bulundu. Bunlarda kronik hepatit tanımını sağlama oranı (fibrozis skoru 2 ve üzerinde ve/veya da HAİ skoru 4'ün üzerinde olan) % 97 (33/34) idi. HBV DNA düzeyi 2.000 ile 20.000 IU/mL arasında olan 32 hastamızda fibrozis 2 ve üzerinde olan hasta oranı %40(13/32), HAİ skoru 4'ün üzerinde olan

hasta oranı %19'(6/32) dur. Kumar ve ark.¹¹⁷ yaptığı çalışmada HBV DNA'sı 20.000 IU/ml üzerinde olan 29 hastanın % 59'unda (17/29) enaz orta düzeyde nekroinflamatuvar aktivite saptarken, HBV DNA 2.000 ile 20.000 IU/ml arasında olan hastalarda bu oranı %15 (3/20) bulmuşlardır. Sanai FM ve ark.¹²² yaptığı çalışmada HBV DNA'sı 20.000 IU/ml üzerinde olan grupta fibrozis skoru ≥ 2 hasta oranı %52,9 saptarken, HBV DNA'sı 20.000 IU/ml altında olan grupta ise fibrozis skoru ≥ 2 hasta oranını %18,9 bulmuşlardır. Hastaların %81'inde viral yük $>10^5$ kopya/mL(20.000IU/mL) olan başka bir çalışmada normal ALT ve yüksek HBV DNA değerleri olan 57 hastanın %24'ünde kronik hepatit B saptanmıştır.¹²³ Pakistan'da yapılan bir çalışmada¹²⁴ HBV DNA sı 200 ile 20.000 IU/mL arasında olan 42 hastada fibrozis skoru ≥ 2 olan hasta oranı % 19(8/42), HAİ skoru >4 olan hasta oranı ise %35,7(15/42) saptanmıştır. HBV DNA düzeyi bu bilgilerin ışığında en önemli parametrelerden biridir. HBV DNA seviyesi viral replikasyonun ve hastalık aktivitesinin önemli bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda viral yükün artması, siroz ve hepatosellüler karsinoma gidişte HBe Ag durumu ve ALT seviyelerinden bağımsız olarak, ciddi bir risk faktör olduğu gösterilmiştir.¹²⁷⁻¹³⁰ İnaktif taşıyıcı grubunun içinde sürekli ALT normal olan HBe Ag negatif, HBV DNA 20.000 IU/mL üzerinde olan hastalarda başka hiçbir değere bakmaksızın biyopsi yapıp tedavi başlanması gereklidir.

Yapılan bazı çalışmalarda^{120,125} HBV DNA seviyesi 20.000 IU/mL olan hastalarda takiplerinde mutlaka ALT düzeyinde normalin üzerinde yükselme olacağı belirtilip bu hastalarda normal ALT çıkmasının nedenini yeterli düzey ve sıklıkda ALT takibi yapılmadığına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise ALT takip süresi en az 1 yıl olup hastalarımıza en az 3 kez ve en az 3 ay aralıkla ölçüm yapıldı. Biz hiçbir hastamızda bakılan ALT değerlerini yüksek saptamadık ve bir kez yüksek saptansa bile bu vakaları değerlendirmeye almadık. Bu konudaki yaklaşım her ne kadar da dünyada belli bir standartları yakalasa bile coğrafik olarak ciddi oranlarda farklılıklar olduğunun düşünmekteyiz ve farklı ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda^{116,117,122,126} bunu desteklemektedir.

Teorik olarak karaciğer hasarlanmasında hepatositlerden salınan bir enzim olan ALT düzeyi karaciğer hasarının derecesini yansıtmalıdır.¹³¹ Bununla birlikte HBV DNA'sı yüksek, ALT'si normal olan HBe negatif hastaları ile yapılan bir çok çalışmada karaciğer de önemli derecede hasar saptanmıştır.^{117,132} Yapılan bir çalışmada normal aralık içerisinde olan ALT düzeylerindeki artış bile genel popülasyona kıyasla karaciğer ile ilgili mortalite riskinde önemli oranda artış saptamıştır.¹⁰⁷ Son çalışmalar, ALT ve AST normal üst sınırlarını erkekler için 30 U / L ve kadınlar için 19 U / L'ye düşürülmesi gerektiğini göstermekle birlikte¹³³ sürekli ALT normal HBe Ag negatif ile yapılan çalışmalarda çoğunda genellikle geleneksel değerler (çalışmanın yapıldığı klinikte baz alınan normal aralık düzeyleri) kullanılmıştır.¹¹⁵⁻¹²⁰ Lin, Liao

ve ark.¹³² 2006'da Tayvan'da 414 hastayı kapsayan bir çalışmada sürekli ALT'si normal olan inaktif hepatit B taşıyıcılarında düşük normal ALT grupla (normalin 0,5 katından düşük ALT'si olan grup) ile yüksek normal ALT(normalin 0,5-1 katına sahip ALT'si olan grup) si grubu baz alan bir çalışma yapmışlar. HBV DNA düzeyinin anlamlı olarak yüksek normal ALT grubunda daha fazla olduğunu saptamışlardır. Ayrıca yaşla birlikte ALT ve HBV DNA düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir. Yalnız bu çalışmada¹³² hastalara biyopsi yapılmamış ve hastaların fibrozis ve HAİ durumu saptanmamıştır. REVEAL¹³³ çalışmasında HBe Ag negatif olan hastalarda çalışmaya kabul edildiği anda, ALT< 15 IU/L olan grup ile ALT düzeyi 15-44 IU/L arasında olan grup karşılaştırılmış ve burada HBV DNA düzeyi ALT düzeyi 15-44 IU/L arasında olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. . Bizim çalışmamızda ALT düzeyi yüksek normal olan grupta HBV DNA düzeyi, fibrozis ve HAİ skorunun ALT düzeyi düşük normal olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ALT ile yapılmış bu sonuçları değerlendirdiğimizde ALT düzeyleri normal aralıkda fakat artma eğiliminde olan hastalarla, normalin üst sınırına yakın ALT düzeyi bulunan hastaları yakından takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Çok sayıda rutin laboratuvar parametreleri tek başına ya da kombinasyon şeklinde karaciğer fibrozisini saptamada basit noninvaziv test olarak değerlendirilmiştir. Hyalüronik asid, matriks metalloproteinaz doku inhibitör gibi bazı özgül testler ve bunların kombinasyonları (fibrotest gibi) da fibrozisi belirlemede noninvaziv parametreler olarak kullanılsa da bu testlerin pahalı olması ve birçok laboratuvarda yapılmaması gibi nedenlerden dolayı pek önerilmez. Aslında noninvaziv laboratuvar parametreleri uluslararası kılavuzlarda yer almamaktadır. Fakat çoğu araştırmacı özellikle kronik hepatit C virüsü başta olmak üzere kronik viral hepatitlerde özellikle fibrozisi saptamada karaciğer biyopsi yerine geçebilecek parametreler üzerinde çalışmışlardır.^{109-111,113,134,135} Bu testler özellikle ciddi fibrozisi ayırtetmede kullanılmışlardır. Sürekli ALT normal HBV DNA sı yüksek olan hastalarda bu testleri kullanan literatürde herhangi bir çalışma bulamadık. Biz bu testlerden APRI, AAR, FIB4, FORNS ve P2/MS skorunu kullandık ve sadece APRI skorunun anlamlı olduğunu bulduk.

APRI skoru ile 2003 yılında Wai ve ark.¹¹⁰ kronik hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisinin öngörülmesi için tasarlanmıştır. Bu çalışmada birçok cut off değeri belirlemişlerdir. Anlamlı fibrozisin saptanmasında 0.88, sirozun saptanmasında 0.94 ROC değerleri göstermiştir. Sirozun öngörülmesinde APRI için kesme değeri 1 alındığı takdirde, duyarlılık %89, özgüllük %75, kesme değeri olarak 2 alındığında ise duyarlılık %57, özgüllük %93 olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra yapılan ve kronik hepatit C'li hastaların yer aldığı

çalışmaların değerlendirildiği bir analizde¹³⁶ APRI için kesme değeri 1 alındığında siroz tanısı %76 duyarlılık ve %71 özgüllükle konulmuş, negatif prediktif değer %91 olarak saptanmıştır. APRI için kesme değeri 0.5 alındığında ise anlamlı fibrozis %81 duyarlılık ve %50 özgüllükle tanınmıştır, negatif prediktif değer ise %80'dir. Dolayısıyla APRI 0.5 kesme değeri ile anlamlı fibrozisi kabul edilebilir başarı ile dışlamaktadır. Bu grubun hastaların %35'i olduğu göz önüne alındığında hastaların yaklaşık üçte birine biyopsi yapılmadan izlenebileceği öne sürülmüştür. Kronik hepatit B'li hastalarda yapılan bir çalışmada¹³⁷ ise APRI indeksi hem anlamlı fibrozisin saptanmasında hem de sirozun saptanmasında yetersiz kalmıştır. Bu çalışmada sirozun saptanmasında APRI (AUROC: 0.64) tek başına trombosit sayımından (AUROC: 0.76) bile daha başarısız olmuştur. Bizim hasta grubumuzda APRI değerlerimizin tümü 0,5 değerinin altında idi. Bu hasta grubumuzun fibrozis değerlerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Bu hasta grubunu değerlendirmek için cut off değerini 0.25'e indirince istatistiksel olarak anlamlı verilere ulaştık. APRI skorunun 0,25'dan yüksek olan hastalarda kronik hepatit saptama duyarlılığı % 81 özgüllüğü ise % 59 olarak bulduk APRI skoru hem fibrozisi hem de HAI skorunu saptamada anlamlı bulundu. Biz bunu APRI skorlamasında kullanılan AST ve trombosit sayısının bağımsız olarak anlamlı çıkmasına bağladık. APRI'nin hesaplanmasının ana nedeni fibrozisi belirlemektir. Bu çalışmada fibrozis düşük olan hastalarda cut off değeri 0,25 olarak belirlendiğinde sadece fibrozisi değil nekroinflamatuvar aktiviteyi de gösterebileceğini; yani kronik hepatiti belirleyebileceğini gösterdik.

Kim BK ve ark.larının¹³⁸ 2009 yılında yaptığı 521 hepatit B hastasını kapsayan bir çalışmada P2/MS skorunun özellikle sirozu ön görmede diğer basit nonparametrelerden üstün olduğunu saptamışlardır. Ayrıca P2/MS <30 olduğunda sirozu saptamadaki negatif prediktif değeri % 69, pozitif prediktif değeri % 91.3, duyarlılığı %31, özgüllüğü ise %98.1'dir. P2/MS > 83 olduğunda histolojik sirozu dışlamadaki negatif prediktif değeri %91.1, pozitif prediktif değeri %73.4, duyarlılığı %87.7, özgüllüğü ise %80.2'dir Lee ve ark.¹³⁹ 105 kronik hepatit B ve 42 kronik hepatit C hastasında P2/MS skorunu değerlendirmiştir. P2/MS, histolojik sirozu (Metavir F4) APRI ve FİB-4'e göre daha başarılı olarak saptamıştır. Anlamlı fibrozisin değerlendirilmesinde de (Metavir F2-F4) P2/MS (AUROC: 0.873) gerek APRI (AUROC: 0.644) gerekse de FİB-4 (AUROC: 0.707)'ten anlamlı olarak başarılı bulunmuştur. P2/MS <62 olduğunda Metavir F2-F4 fibrozisi %92.9 özgüllük ve 8.58 PLR ile saptarken, >115 değeri alındığında anlamlı fibrozisi %96.8 duyarlılıkla dışlamıştır. P2/MS bu araştırmada aynı zamanda özofagus varislerinin varlığının öngörülmesinde benzer başarı sağlamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise fibrozis skorunu saptamada P2/MS skorunun anlamlı olmadığını ve daha önce yapılan çalışmalarda uygulanan cut off değerlerinin bizim hasta grubumuza

uygulanamayacağını saptadık. Muhtemel bizim hasta grubunda fibrozisin ılımlı yüksek olması ve kullanılan trombosit, monosit ve polimorf nüveli lökosit oranlarının normal sınırlarda olmasından kaynaklandığı düşünüldü..

FIB-4 skoru ile yapılan bir çalışmada¹¹¹ Ishak'a göre 0-3 ve 4-6 evrelerinin ayrılmasında AUROC değeri 0.765 saptanmıştır. Bu çalışmada 1.45'in altındaki FİB-4 sonuçlarının ileri fibrozisi (Ishak evre 4-6) dışlamadaki negatif prediktif değeri %90, duyarlılığı %70 saptanmıştır. FİB-4 değeri 3.25'in üzerinde olduğunda ise ileri fibrozisi göstermekteki pozitif prediktif değeri %65, özgüllüğü ise %97'dir. Sonraki yıllarda kronik hepatit C'li hasta grubunda yapılan bir çalışmada¹⁴⁰, FİB-4 değeri 1.45'in altında olduğu takdirde ciddi fibrozisi (Metavir F3 ve F4) dışlamadaki negatif prediktif değeri %94.7 ve duyarlılığı %74.3 olarak saptanmıştır. FİB-4 değeri 3.25'in üzerinde ise ciddi fibrozisi %82.1 pozitif prediktif değer ve %98.2 duyarlılıkla saptamaktadır. Bizim çalışmamızda ise FIB-4 skoru ile fibrozis arasında ilişki bulamadık. Toplam 66 hastamız içinde fibrozis skoru 3'ün üzerinde sadece 2 hasta mevcut idi. Çalışmamızda hesapladığımız FIB-4 skorunun hiçbirinde 3,25 değerinin üzerinde bir hasta saptamadık. Fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan grup ile fibrozis skoru 1 ve 0 olan grubu ayırtetmede kullanılabilecek herhangi bir FIB-4 değeri yoktu.

Kamimoto ve ark.¹⁴¹, AST'nin plazmadan klirensinin sinüzoidal karaciğer hücrelerince gerçekleştirildiğini göstermişlerdir. Dolayısıyla hepatosellüler hasar ilerledikçe, fibrozis evresi artıkça AST'nin plazmadaki düzeyi artacak ve dolayısı ile AST / ALT oranı(AAR) da yükselecektir. Hepatit C' li hastalarda yapılan bir çalışmada¹⁴² AAR skorunun kesme değeri 1 alındığında %100 özgüllük, %53.2 duyarlılıkla siroz saptanırken, oran 1'in altında ise %80.7 hastada siroz saptanmamıştır (negatif prediktif değer). Kronik hepatit B ile yapılan çalışmada da¹⁴³ benzer sonuçlar gösterilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda ileri evre fibrozis olan hasta olmadığı için bu test anlamlı çıkmamıştır.

İran'da yapılan bir çalışmada¹⁴⁴ Minakari ve ark. KHB'si olan hastalarda karaciğer yağlanması prevelansını araştırmışlardır. 132 KHB hastasında yaptıkları çalışmada %42,4 oranında çeşitli düzeylerde yağlanma tespit etmişlerdir. Bunlardan %64'ü grade I, %25'i grade II, %10,7'sinde grade III yağlanma bulunmuştur. Çalışmada karaciğer yağlanmasının yaş, cinsiyet, HBe antijeni durumu, viral yük, AST ve ALT düzeyi, serum kolesterolü ile ilgili olmadığı tespit edilmiştir. Multivariete analizlerde yalnızca serum trigliserid miktarı ile karaciğer yağlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Jun-Ping Shi ve ark.¹⁴⁵ 1915 KHB hastası üzerinde yaptıkları çalışmada bu hastalarda %14 oranında karaciğer yağlanması tespit etmişlerdir. Multivariete analizlerde yağlanmanın VKİ, serum trigliserid ve apoprotein düzeyi, ürik asit ve açlık plazma glikozu gibi faktörlerden bağımsız

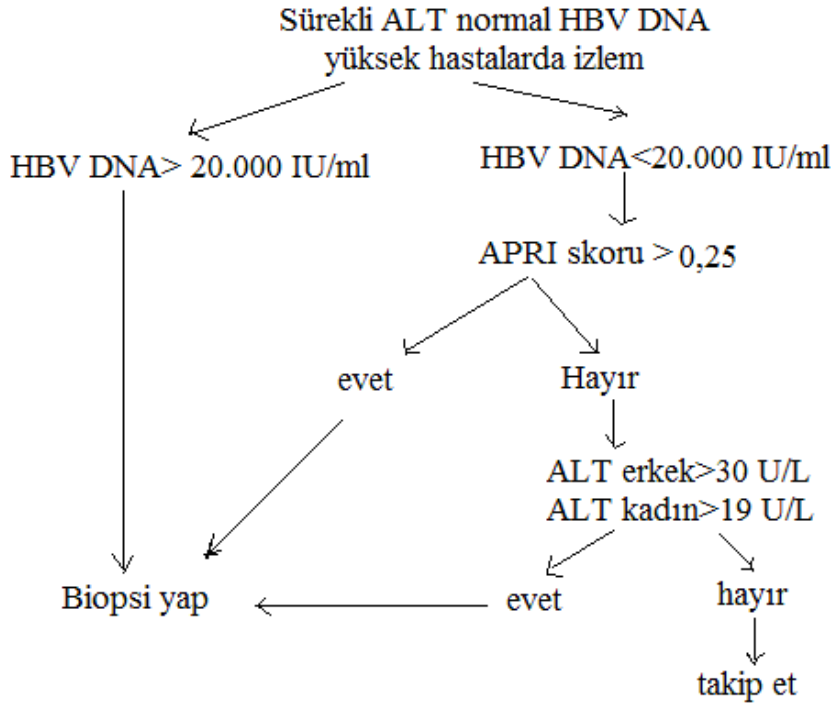
olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlarla KHB'li hastalarda karaciğer yağlanması olduğu ancak bunun sadece viral değil metabolik faktörlerle de ilgili olduğu düşünülmüş, ayrıca bu yağlanmanın karaciğer hastalığının şiddetini artırmadığı yorumu yapılmıştır. Oral antiviral tedavi (Nükleozid veya nükleotid analogları) alan ve karaciğer yağlanması olan hastaların aynı tedaviyi alan karaciğer yağlanması olmayan hastalarla kıyaslandığında cevap (biyokimyasal ve virolojik) oranları daha düşük olmasına rağmen aralarında istatistiksel bir fark yoktu. Ancak bu hastalarda yağlanma ile fibrozis arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve yağlanma arttıkça fibroziste de artış görülmektedir. Hepatit B'ye bağlı gelişen morbidite ve mortalitenin ana nedeni hepatik fibrozis gelişmesi ile ilgili olduğu düşünüldüğünde bu önemli bir sonuçtur.¹⁴⁶ Bizim çalışmamızda yağlanma oranı % 5 in üzerinde olan hasta sayısı sadece 15 idi. Bu 15 hastanın %60'ında (9/15) fibrozis 2 ve üzerinde iken HAI skoru 4'ün üzerinde olan hasta oranı da %60 (9/15) idi.

İran'dan yapılan¹²⁶ genotip D hastalarını kapsayan sürekli ALT normal hepatit B'li 132 vakalık bir çalışmada erkeklerde fibrozis ve histolojik aktivite skoru kadınlardan daha yüksek bulunmuştur(P değeri 0,04 ve 0,33). Bu çalışmada ayrıca ALT değeri 23 IU/L'nin üstünde olanlarla, ALT değeri 23 IU/L'nin altında olanlar karşılaştırılmış ve bunlarda fibrozis ve histolojik aktivite skoru arasında fark saptanmamıştır(P değeri 0.86 ve 0.091) Fattovich ve ark.¹⁴⁷ yaptıkları derlemede siroz gelişimine etkisi olan konak ile ilgili risk faktörlerini; ileri yaş, erkek cinsiyet ve fibrozis şiddeti olarak bildirmiştir. Ayrıca C.J. Chen ve ark.¹⁴⁸ yapmış oldukları çalışmada ileri yaşın siroz gelişiminde en kuvvetli göstergelerden biri olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise cinsiyetler arasında ve hasta yaşı bakımından fibrozis ve HAI skoru açısından anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık.

Çalışmamızda kullandığımız INR, CRP, alfa-fetoprotein ve trombosit gibi birkaç parametrenin bazı istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlı çıktığı gösterilmişse de bunların subanalizi yapıldığında ya anlamlı çıkmadıklarını ya da günlük pratiğimize uygulayacak düzeyde anlamlı olmadıklarını gözlemledik. Bahsettiğimiz diğer benzer çalışmalarda da bu değerlerin anlamlı olmadıkları saptanmıştır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda ALT'si normal HBe Ag(-), HBV DNA'sı 2.000 IU/mL'de yüksek hepatit B'li hastalarda kronik hepatit oranı % 77 bulundu. Kronik hepatit olasılığını belirlemede en önemli parametrenin HBV DNA olduğu görüldü. HBV DNA 20.000 IU/mL üzerindeki hastalarda kronik hepatit oranı % 97'ye ulaşmaktaydı. Yüksek normal ALT düzeyinde kronik hepatit oranı düşük normal ALT düzeyine göre anlamlı olarak yüksek idi. APRI skoru (0.25 cut off ile) bu hasta grubunda kronik hepatiti öngörmede anlamlı bulundu ve

günlük pratikte kullanılabileceği düşünüldü. Bu çalışmanın anlamlı bulduğu bu üç parametreyi kullanarak ALT düzeyi normal olan HBV DNA sı yüksek grupta bir algoritma önerildi.(Şekil-16).



Şekil-16 ALT düzeyi normal olan HBV DNA sı yüksek grupta bizim önerdiğimiz algoritma

6- ÖZET

Dünyada inaktif hepatit B taşıyıcı oranları yüksektir. İnaktif taşıyıcıların belli bir kısmında zamanla HBe Ag negatif kronik hepatit gelişmektedir. İnaktif taşıyıcılar normal bir seyir gösterirken, kronik hepatit hastalarında ise siroz ve HCC gelişme riski ciddi oranda yüksektir. ALT düzeyi sürekli yüksek veya fluktasyonlar şeklinde yükselmeler inaktif taşıyıcıları hastalarında kronik hepatit geliştiğinin bir belirticidir. İnaktif taşıyıcı grupların azımsanmayacak bir kısmında ise sürekli ALT normal seyredip HBV DNA yüksek seyretmektedir. Gri olan bu vakalara bazı kılavuzlar biyopsi yapılmasını ve ona göre tedavi verilmesini önermişlerdir. Sürekli ALT normal, HBe Ag(-), HBV DNA 2.000 IU/mL üzerinde olan hepatit B hasta grubunda kronik hepatit varlığını belirlemek ve bunu etkileyen klinik, laboratuvar değerlerini saptamak amacıyla bu çalışma planlandı.

Daha önce tedavi almamış, HBe Ag(-), başka bilinen komorbid ve karaciğer etkileyecek hepatit B dışında hastalığı olmayan, son bir yılda en az 3 ay ara olmak üzere en az üç kez

transaminaz ve en az iki kez HBV DNA düzeyi ölçülen ve bütün ALT ölçümleri normal değerlerde olan, HBV DNA düzeyi 2000 IU/mL'nin üzerinde olan, alkol kullanım hikayesi olmayan, klinik, laboratuvar ve radyolojisinde karaciğer sirozu, HCC gibi hastalık belirtisi olmayan 27 kadın, 39 erkek toplam 66 hastayı değerlendirmeye aldık. Bu hastalara kendi kliniğimizde ultrasonografi eşliği altında karaciğer biyopsisi yaptık. Karaciğer biyopsisini hastanemiz patoloji laboratuvarında kör olarak tek hekim tarafından değerlendirildi. HBV DNA düzeyi PCR yöntemiyle Roche firmasının Cobas Taqman 48 cihazında çalışıldı. AAR, APRI, FORNS, FIB-4 , P2/MS skorları hesaplandı. İstatiksel yöntem olarak ilk önce değişkenlerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığının göstermek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Test sonucuna göre normallik varsayımını sağlayan değişkenler için parametrik Bağımsız T-Testi, sağlamayan değişkenler için ise non-parametrik Mann Whitney U Testi uygulandı.

Hastalarımızın % 65'inde(43/66) fibrozis skoru 2 ve üzerinde, % 48'inde (32/66) HAİ skoru 4'ün üzerinde saptandı. Fibrozis skoru 2 ve üzerinde ve/veya da HAİ skoru 4'ün üzerinde olan toplam 51 hasta saptandı. Yani hastalarımızda kronik hepatit saptama oranımız % 77 idi. HBV DNA'sı 20.000 IU/mL üstünde olan hastaların % 88'inde(30/34) fibrozis 2 veya üzerinde, %76'sında(26/34) HAİ skoru>4 bulduk. Bunlarda kronik hepatit tanımını sağlama oranı (fibrozis skoru 2 ve üzerinde ve/veya da HAİ skoru 4'ün üzerinde olan) % 97 (33/34) idi. Yüksek normal ALT(erkek>30 IU/L, kadın>19) değerlerinin kronik hepatit saptama duyarlılığı % 76 iken, spesifitesi % 47 idi. APRI skorunun 0,25 aldığımızda yüksek olan hastalarda kronik hepatit saptama duyarlılığı % 81 özgüllüğü ise % 59'dur.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda; ALT'si normal HBe Ag(-), HBV DNA'sı 2.000 IU/mL üzerinde olan hepatit B'li hastalarda kronik hepatit oranı % 77 bulundu. Kronik hepatit olasılığını belirlemede en önemli parametrenin HBV DNA olduğu görüldü. HBV DNA 20.000 IU/mL üzerindeki hastalarda kronik hepatit oranı % 97'ye ulaşmaktaydı. Yüksek normal ALT düzeyinde kronik hepatit oranı düşük normal ALT düzeyine göre anlamlı olarak yüksek idi. APRI skoru (0.25 cut off ile) bu hasta grubunda kronik hepatiti öngörmede anlamlı bulundu ve günlük pratikte kullanılabileceği düşünüldü. HBV DNA' sı 20.000 IU/mL üzerinde seyreden hastalarda ALT değeri ne olursa olsun biyopsi yapılarak tedavi verilmelidir. HBV DNA'sı 2.000 ile 20.000 IU/mL arasında olan hastalarda APRI skorunun 0.25'in üzerinde olanlara ve yüksek normal ALT 'si olanlara biyopsi düşünülmelidir.



7- ABSTRACT

In the world, inactive hepatitis B carrier rates are high. A certain part of inactive carriers develop HBe Ag negative chronic hepatitis over time. While inactive carriers show a normal course, the risk of developing cirrhosis and HCC in patients with chronic hepatitis is significantly high. Persistently high ALT levels or fluctuations is a marker of inactive carriers, patients with chronic hepatitis evolved. On significant portion of the inactive carrier group is characterized with consistently high normal ALT and HBV DNA. Some guidelines recommend treatment depend on the biopsy results in those 'grey' cases. This study was planned to determine the presence of chronic hepatitis and the clinical and laboratory parameters, in patients hepatitis B with constantly normal ALT levels, HBe Ag (-), HBV DNA $\geq 2,000$ IU / mL.

Previously untreated 66 patients (27 female, 39 male) were evaluated with HBe Ag (-) normal ALT levels, HBV DNA levels were higher than 2000 IU/mL, at least transaminase levels were monitored three times a year and HBV DNA levels were monitored three times a year, had no other known co-morbid or other liver disease, had like liver cirrhosis or HCC

diseases in clinical and laboratory findings, had no anemnesia about alchol use. We operated liver biopsy with the guidance of USG in our clinic. Biopsy samples were evaluated in single-blind method by a physician at pathology laboratory of the hospital. HBV DNA levels were studied by PCR method with Roche Cobas Taqman 48 device. AAR, APRI, FORNS, FIB-4, P2/MS scores were calculated. First, Kolmogorov-Smirnov test was done to find out variables whether indicate the assumption of normality was for statistical method. As a result of test, parametric Independent T-test for variables which validate normality assumption and non-parametric Mann-Whitney U test for variables which did not validate normality assumption were done.

The percentage of patients with fibrosis score ≥ 2 was 65% (43/66) and the proportion of patients with HAI score > 4 was 48% (32/66), respectively. 51 patients had fibrosis score ≥ 2 and / or HAI score > 4 had. So patients with chronic hepatitis detection rate was 77%. Patients with HBV DNA $> 20,000$ IU/mL were found 88% (30/34) fibrosis score ≥ 2 , 76% (26/34) HAI score > 4 . Chronic hepatitis definition rate (fibrosis score ≥ 2 on and / or HAI score > 4) was found 97% (33/34). Chronic hepatitis detection sensitivity rate of high-normal ALT (male > 30 IU / L, female > 19) was 76 % while specificity rate was 47 % . In case APRI score was determined 0.25 the chronic hepatitis detection sensitivity rate is 81 % and the specificity is 59 % in patient with high APRI scores.

As a result, chronic hepatitis B rate was found 77 % in patients with normal ALT levels, HBe Ag (-), HBV DNA > 2000 IU / mL. It was observed that the most important parameter in determining the likelihood of chronic hepatitis was HBV DNA levels. Patients with HBV DNA $> 20,000$ IU / mL have reached 97 % chronic hepatitis rate. Chronic hepatitis rate in high-normal ALT level was significantly higher than the low-normal ALT level hepatitis rate. APRI score (with a 0,25 cut-off) was found significant in the prediction of chronic hepatitis in that patient group and it could be used in daily practice. In patients with HBV DNA $> 20\ 000$ IU / mL should be treated by the result of biopsy regardless of the value of ALT. In patients with HBV DNA between 2.000 and 20.000 IU / mL, APR score $> 0,25$ and with high normal ALT, biopsy should be considered.

8-KISALTMALAR

AASLD: American Association for the Study of the Liver

AFP: Alfa Fetoprotein

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfotaz

Anti HBc IgG: Hepatit B Core Antikoru İmmünglobulin G

Anti HBc IgM: Hepatit B Core Antikoru İmmünglobulin M

Anti HBe: Hepatit B e antikoru

APASL: Asian-Pasific Association for the Study of the Liver

AST: Aspartat Aminotransferaz

BMI: Body Mass Index(Vücut kitle indeksi)

ccc-DNA: covalently closed circular-DNA

CRP: C Reaktif Protein

CTL: CD8+T Lenfositleri

EASL: European Association for the Study of the Liver

ELISA: Enzyme-Linked Immun Assay
GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz
HAI: Histolojik Aktivite Indeksi
HBc Ag: Hepatit B ‘core’ Antigen
HBe Ag: Hepatit B ‘e’ Antijeni
HBsAg: Hepatit B surface Antigen
HBV: Hepatit B Virüs
HBV DNA: Hepatit B virüs Deoksiribonükleik Asit
HCC: Hepatocellular Carsinoma
HIV: Human Immunodeficiency Virüs
IFN- γ : Interferon-gama
IL-1: Interlökin-1
IL-6: Interlökin-6
IL-11: Interlökin-11
IU: International Unit
KHB: Kronik Hepatit B
KHC: Kronik Hepatit C
KVH: Kronik Viral Hepatit
MHC: [Major Histocompatibility Complex](#)
MPV: Mean Platelet Volumu
MU: Milyon Unite
NA: Nükleozid Analogları
NÜS: Normalin Üst Sınırı
pre-C: pre-cor
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLT: Trombosit
RIA: Radioimmunassay
TGF- β : Transforming Growth Factor- β (dönüştürücü büyüme faktörü)
Th1: T helper-1 (yardımcı T lenfosit hücresi-1)
TG: Trigliserid
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α
TSH: Tiroid Stimulan Hormon

9-KAYNAKLAR

1. Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50(3): 28-35.
2. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virüs infection. *Lancet* 2009; 373: 582–592.
3. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A “new” antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541-547.
4. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virüs like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. *Lancet* 1970; 7649: 695-703.
5. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis type B MS-2 strain: studies on active immunization. *JAMA* 1971; 217(1): 41-46.
6. Magnus LO, Espmark JA. New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *J Immunol* 1972; 109(5): 1017-1038.
7. Kann M, Gerlich WH. Hepatitis B virüs and other Hepadnaviridae. Structure and molecular virology. In: Thomas H, Lemon S, Zuckerman A (eds) *Viral Hepatitis*, 3rd edn. Oxford: Blackwell 2005. pp: 140–180.

8. Dryden KA, Wieland SF, Whitten-Bauer C et al. Native hepatitis B virions and capsids visualized by electron cryomicroscopy. *Mol Cell* 2006; 22: 843–850.
9. Lambert C, Prange R Dual topology of the hepatitis B virüs large envelope protein: determinants influencing post-translational pre-S translocation. *J Biol Chem* 276, 2001; 222: 65–72.
10. Schmitt S, Glebe D, Alving K et al. Analysis of the pre-S2 N- and O-linked glycans of the M surface protein from human hepatitis B virüs. *J Biol Chem* 274,1999; 119: 45–57.
11. Magnus Lo, Norder H, Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of hepatitis B virüs as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995; 38: 25-34.
12. Schmitt S, Glebe D, Tolle TK et al. Structure of pre-S2 N- and O-linked glycans in surface proteins from different genotypes of hepatitis B virüs. *J Gen Virol* 2004; 85: 2045–2053.
13. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virüs infection. *Hepatology* 2003; 38(5): 1075-86.
14. Zarski JP, Ganem D, Wright TL. Hepatitis B virüs,. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds), *Clinical Virology*. 2nd ed. Washington DC, USA 2002. pp: 623-57.
15. Belnap DM, Watts NR, Conway JF et al. Diversity of core antigen epitopes of hepatitis B virüs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10884–10889.
16. Wei X, Peterson DL, Expression, purification, and characterization of an active RNase H domain of the hepatitis B viral polymerase. *J Biol Chem* 1996; 271: 32617–32622.
17. Tang H, Delgermaa L, Huang F et al. The transcriptional transactivation function of HBx protein is important for its augmentation role in hepatitis B virüs replication. *J Virol* 2005; 79: 5548–5556.
18. Su Q, Schröder CH, Hofmann WJ et al. (1998) Expression of hepatitis B virüs X protein in HBV-infected human livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 1998; 27: 1109–1120.
19. Kıyan M: Hepatit B virüsü. Balık İ, Tekeli E (ed’ler). *Viral Hepatit* 2003. *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını* 1. Baskı, Ankara 2003. ss: 86-118.
20. Galibert F, Mandart E, Fitoussi F et al. Nucleotide sequence of hepatitis B virüs genome (subtype ayw) cloned in E.coli. *Nature* 1979; 281(5733): 646-50.
21. Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, et al: Hepatitis B virüs S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998; 27: 213-22.
22. Guo X, Jin Y, Qian G, et al: Sequential accumulation of the mutations in core promoter of hepatitis B virüs is associated with the development of hepatocellular carcinoma in Qidong, China. *J Hepatol* 2008; 49: 718-25.

23. Liaw YF: Impact of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12(supp1): 67-71.
24. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM et al: Viral dynamics in hepatitis B virüs infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 4398-402.
25. Orito E, Mizokami M, Ina Y et al. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirüs family based on nucleotide sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7059-62.
26. Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virüs genotypes. *Vaccine* 2005; 23(19): 2409-23.
27. Sumi H, Yokosuka O, Seki N et al. Influence of hepatitis B virüs genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 19-26.
28. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virüs biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
29. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virüs infection. *Biochem Biophys Acta* 2003; 1614(1): 89-96.
30. Sohn JA, Litwin S, Seeger C. Mechanism for cccDNA synthesis in hepadnavirüs. *Plos One* 2008; 4(11): 1-6.
31. Moolla N, Kew M, Arbuthnot P Regulatory elements of hepatitis B virüs transcription. *J Viral Hepat* 2002; 9: 323-331.
32. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virüs replication. *World J Gastroenterol* 2007; 13(1): 48-64.
33. Huovila APJ, Eder AM, Fuller SD. Hepatitis B surface antigen assembles in a post-ER, pre-Golgi compartment. *J Cell Biol* 1992; 118(6): 1305-20.
34. Chisari FV, Filippi P, Buras J et al. Structural and pathological effects of synthesis of hepatitis B virüs large envelope polypeptide in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(19): 6909-13.
35. Birengel S, Tekeli E: Kronik Hepatit B’de Epidemiyolojisi In: Köksal İ, Leblebicioğlu H (Eds). *Kronik viral Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*, 2009 Ankara: 11-21.
36. Taşyaran M.A. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık i (Eds). *Viral Hepatit* 2003: 121-128.
37. Wasmuth JC. Hepatitis B - Epidemiology, transmission, and natural history 25-36. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (eds), *Hepatology* 2009; 13: 25-36.
38. Lavanchy D. Hepatitis B virüs epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures *J Viral Hepat*. 2004 Mar; 11(2): 97-107.

39. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. Turk J Gastroenterol 2008; 19: 207-30.
40. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010.
41. Değertekin H, Güneş G. Horizontal transmission of hepatitis B virüs in Turkey. Public Health. 2008; 122: 1315-7.
42. Külah C, Cirak MY. Determination of hepatitis B virüs genotypes by DNA sequence analysis in patients from Ankara, Turkey. Mikrobiyol Bul 2010; 44(2): 245-53.
43. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. Turk J Gastroenterol. 2009; 20: 1-18
44. Kılıçturgay K. Hepatit B İnfeksiyonu ve Konak Cevabı. Flora 1996; 1: 52-55.
45. Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. J Med Virol. 2002; 67: 454-457.
46. Lin PC, Poh SB, Lee MY et al. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. Int J Hematol. 2005; 81: 349-351.
47. Guidotti LG, Rochford R, Chung J et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284(5415): 825-9.
48. Baumert TF, Thimme R, von Weizsäcker F. Pathogenesis of hepatitis B virüs infection. World J Gastroenterol 2007; 13(1): 82-90.
49. Liang TJ. Hepatitis B: The virüs and disease. Hepatology 2009; 49(Suppl 5): 13-21.
50. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. Annu Rev Immunol 2001; 19: 65-91.
51. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B immunopathogenesis. Ann Rev Immunol. 1995; 13: 29-60.
52. Rosenberg W. Mechanism of immune escape in viral hepatitis. Gut 1999; 44: 759-764.
53. Surakit Pungpaong, MD; W. Ray Kim, MD; and John J. Poterucha, MD, Natural history of hepatitis b virüs infection: An update for clinicians. Mayo clin proc. 2007; 82(8): 967-975.
54. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, et al. Cellular immune response to HBc Ag in mother –to-infant transmission of hepatitis B virüs Hepatology. 1992; 5: 431-434.
55. Chen M, Sallberg M, Hughes J, et al. İmmun tolerance split between hepatitis B virüs precore and core proteins. J virol. 2005; 79: 3016-3027.
56. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. Hepatology 2002; 36: 1408-15.

57. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbation and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997; 3: 143-54.
58. Kao JH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese Hepatitis B carriers. *J Med Virol*. 2004; 72: 363-369.
59. Ong SW, Mak B, Aung MO, et al. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2008; 47: 1108-17.
60. Fattovich G, Olivari N, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients; mortality after 2 years. *Gut* 2008; 57: 84-90.
61. Manno M, Cama C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-763.
62. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese with chronic HBV infection: incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol*. 1990; 10: 29-34.
63. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, et al. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. 1991; 13: 627-631.
64. Hui CK, Leung NS, Shek TWH, et al. Sustained disease remission after spontaneous HBe Ag seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients. *Hepatology* 2007; 46: 690-698.
65. Sung JJ, Chan HL, Wong ML, et al. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hepat*. 2002; 9: 229-234.
66. 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 U S A*. 1994; 91: 4077-4081.
67. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al, US HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology*. 2003; 38: 619-628.
68. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 1458-1463.
69. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001; 34: 67-624.
70. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2001; 34: 306-313.

71. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol.* 2002; 36: 263-270.
72. Kao JH. Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history. *Curr Hepat Rep* 2006; 5: 5-13.
73. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepat Rev* 1995; 1: 7-36.
74. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol* 2003; 39: 1036-1041.
75. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, et al. Characteristic of patients with chronic hepatitis B in France; predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J hepatol* 2006; 45: 355-360.
76. L. Benvegnu, M. Gios, S. Boccato and A. Alberti, Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications, *Gut.* 2004; 53: 744–749.
77. Kantarçeken B. Kronik Hepatit B Doğal Seyir. Tabaka F. Balık İ (editörler) *Viral Hepatit* 2009. ss: 7-13.
78. Liaw YF, Farrel G, Su J, et al. Disease progression in chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 43(3); 411-418
79. Yuan HJ, Yuen MF, Ka-Ho Wong D, et al. The relationship between HBV DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with Chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2005; 12: 373-7
80. Pauoti M, Torti C, Bruno R, et al. Natural History of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol.* 2006; 44: 65-70.
81. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, et al. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patient with chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat.* 2008; 15: 498-507.
82. Bondini S, Kalman J, Wheeler A et al. Impact of non alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007; 27: 607-611.
83. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: 35-50.
84. Shimizu I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. *Liver Int* 2003; 23: 63-69.
85. Jee SH, Ohrr H, Sull JW. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1159-1164.

- 86.** Xiao F, Wei H, Song S, et al. Polymorphisms in the promoter region of the angiotensinogen are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1488-1491.
- 87.** Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik Hepatitli Hastalarda Nöropsikiyatrik Bulgular. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds) *Viral Hepatit 2005*, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005. ss: 76-82.
- 88.** Mert A. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul, 2007. ss: 148-59.
- 89.** Hoofnagle, J.H. Schafer, D.F. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Seminars in liver disease*, 1986; 6(1): 1-10.
- 90.** Fincancı M. ve Badur S. Akut B tipi viral Hepatitte Pre-S1 antijenlerinin ve anti Pre-S2 antikorlarının prognostik değeri. *Klinik Dergisi* 1992; 5: 74-76.
- 91.** Özsan M. HBV infeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007. ss: 124-34.
- 92.** Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepat* 2006; 44 (1 Suppl): 71-77.
- 93.** Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(3): 426-39.
- 94.** Weber B. Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5: 75-91.
- 95.** Chen CJ, Yang HI, Su J, et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
- 96.** Anna S. F. Lok and Brian J. McMahon. AASLD practice guideline; Chronic Hepatitis B: Update 2009 *Hepatology* 2009; vol.50. No;3.
- 97.** Liaw YF et al. Asian Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283.
- 98.** Keefe AB, Dieterich DT, Han SHB et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An update; *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(12): 1315-41.
- 99.** European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57; 167-185.
- 100.** Tulunay Ö. Kronik Viral Hepatit Patolojisi. In: Tekeli E, Balık İ. (Eds) *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. ss: 330-345.

- 101.** Crawford J. M. Karaciğer ve Safra Kanalları. In Kumar V, Cotran R. S. , Robbins S. L. (eds). Basic Pathology. Çeviri:Çevikbaş U. Temel Patoloji. 6. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000. ss; 517-555.
- 102.** Rossi E, Adams LA, Bursara M. Assessing liver fibrosis with serum marker models. Clin Biochem Rev. 2007; 28: 3-10.
- 103.** Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Science. 2002; 42: 37-46.
- 104.** Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint- Andre JP. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. Hepatology. 2005; 41: 257-64.
- 105.** Günşar F. Karaciğer Enzim Profilineki Değişikliklerde Yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji, 2003. ss: 192-203.
- 106.** Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha- 2a, lamivudine and the two combined for HBe Ag –negative chronic hepatitis B. Gut 2007; 56: 699-705.
- 107.** Kim HC, Nam CM, Jee SH, et al: Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective-cohort study. BMJ 2004 Apr 24; 328(7446): 983-986
- 108.** Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988; 95: 734-739.
- 109.** Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, ve ark. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002; 36: 986-992.
- 110.** Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 518-526.
- 111.** Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006; 43: 1317–1325.
- 112.** Lee JH, Yoon JH, Lee CH, ve ark. Complete blood count reflects the degree of oesophageal varices and liver fibrosis in virüs-related chronic liver disease patients. J Viral Hepat. 2009; 16: 444-452.
- 113.** Imbert-Bismut, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virüs infection: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1069-1075.

114. Stasi C, Arena U, Vizzutti F, et al. Transient elastography for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis: The missing tool? *Dig Liver Dis.* 2009; 41: 863-866.
115. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M et al. Serum hepatitis B virüs DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543–548.
116. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S et al. Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. *Am J Med* 2006; 119: 977–985.
117. Kumar M, Sarin SK, Hissar S et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virüs-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376–1384
118. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47: 760–767.
119. Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S et al. The role of serial measurement of serum HBV DNA levels in patients with chronic HBe Ag(+) hepatitis B infection: association with liver disease progression. A prospective cohort study. *J Hepatol* 2008; 49: 884–891.
120. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBe Ag-negative chronic hepatitis B virüs infection? *Hepatology* 2008; 48: 1451–1459.
121. Dağtekin H, Tabak F, Mete B, et al. Determination of Liver Disease in Incidentally Detected HBsAg Positives. *Viral Hepatitis J.* 2012; 18(2): 52-58.
122. Sanai FM, Helmy A, Bzeizi KI, et al. Discriminant value of serum HBV DNA levels as predictors of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2011 Jul; 18(7): 217-25.
123. Lai M, Hyatt B, Afdhal N. Role of liver biopsy in patients with normal ALT and high HBV DNA. *Hepatology.* 2005; 42: 720A.
124. Al-Mahtab M, Rahman S, Khan M, et al. HBe Ag negative chronic hepatitis with persistently normal serum transaminase and low HBV DNA can cause significant liver disease. [Indian J Gastroenterol.](#) 2007 Nov-Dec; 26(6): 297.
125. Chen Y-C, Huang S-F, Chu C-M. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBe Ag seroconversion. *J Viral Hepat* 2012; 19: 138–146.
126. Montazeri G, Rahban M, Mohamadnejad M, et al. Liver histology and HBV DNA levels in chronically HBV infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. [Arch Iran Med.](#) 2010 May; 13(3): 193-202.

127. Chien-Jen Chen, ScD, Hwai-I. Yang et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
128. Uchenna H. Iloeje, Hwai-I. Yang, Chin-Lan Jen et al. Risk and Predictors of Mortality Associated With Chronic Hepatitis B Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007; 5(8): 921-931.
129. Uchenna H. Iloeje, Hwai-I. Yang, Jun Su et al. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology* 2006; 130(3); 678-686.
130. Kenji Ikeda, Masahiro Kobayashi, Yasuji Arase et al. Consistently low hepatitis B virus-DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2002; 36(1); 169-175.
131. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology* 2008; 47: 1363–1370.
132. Lin CL, Liao LY, Liu CJ et al. Hepatitis B viral factors in HBe Ag-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2007; 45: 1193–1198.
133. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137(1): 1-10.
133. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009 May; 49: 72-84.
134. Adams LA, Bulsara M, Rossi E et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005; 51: 1867–1873.
135. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 297–306.
136. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C related fibrosis: a systemic review. *Hepatology* 2007; 46: 912-921.
137. Wai CT, Cheng CL, Wee A, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2006; 26: 666-672.
138. Kim BK, Han KH, Park JY et al. External validation of P2/MS and comparison with other simple non-invasive indices for predicting liver fibrosis in HBV-infected patients. *Dig Dis Sci*. 2010 Sep; 55(9): 2636-43.
139. Lee JH, Yoon JH, Lee CH et al. Complete blood count reflects the degree of oesophageal varices and liver fibrosis in virus-related chronic liver disease patients. *J Viral Hepat*. 2009; 16: 444-452.

- 140.** Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32-36.
- 141.** Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S et al. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isoenzymes: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology* 1985; 5: 367-75.
- 142.** Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virüs infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:44-48.
- 143.** Giannini E, Botta F, Fasoli A, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci.* 1999; 44: 1249-1253.
- 144.** Minakari M, Molaei M, Shalmani HM et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 May; 21(5): 512-6.
- 145.** Shi JP, Fan JG, Wu R et al. Prevalence and risk factors of hepatic steatosis and its impact on liver injury in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Sep; 23(9): 1419-25.
- 146.** Berson A, De Beco V, Lettéron P et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology.* 1998 Apr; 114(4): 764-74.
- 147.** Giovanna Fattovich, Flavia Bortolotti, Francesco Donato. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology*, 2008; 48(2); 335-352.
- 148.** Chen CJ, Yane HA, Iloeje UH et al. Predicting liver disease complications (HCC and cirrhosis) in patients with chronic hepatitis B infection using a risk function model: The R.E.V.E.A.L.-HBV study. *Journal of Hepatology.* April 2006;44(2): 182-7