



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Farklı Evre Kronik Hepatit B'li Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Birinci Yıl ve Uzun
Dönem Genel Sağlık Durumu ve Diğer Sonuçlarının Değerlendirilmesi:
Retrospektif, Gözlemsel, Analitik Bir Çalışma**

Uzmanlık Tezi

Dr. Duygu Korkut-Akyürek

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Serap Şimşek-Yavuz

İSTANBUL

2024



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Farklı Evre Kronik Hepatit B'li Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Birinci Yıl ve Uzun
Dönem Genel Sağlık Durumu ve Diğer Sonuçlarının Değerlendirilmesi:
Retrospektif, Gözlemsel, Analitik Bir Çalışma**

Uzmanlık Tezi

Dr. Duygu Korkut-Akyürek

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Serap Şimşek-Yavuz

İSTANBUL

2024

iii

ÖNSÖZ

Tecrübesiyle bizlere her daim yol gösteren, mesleğimi icra ederken almam gereken her kararı sorgulayabilmeyi öğreten, farklı bakış açıları kazandırarak ufukumuzu genişleten ve meslek hayatım boyunca fikirleriyle her daim benimle olacak olan Anabilim Dalı Başkanımız değerli Hocam Prof.Dr. Halit Özsüt'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bana öğrenmeyi ve araştırmayı sevdiren, içinden çıkamadığım her durumda desteğini hissettiğim, tecrübelerinden ve bilgi birikiminden faydalanabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Haluk Eraksoy'a,

Kendisinden çok fazla şey öğrendiğim, bilim insanı yönüyle her zaman rol modelim olan, tez yazım sürecinin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren; kendisiyle çalışma şansını bulmaktan büyük onur duyduğum tez danışmanım, değerli Hocam saygıdeğer Prof. Dr. Serap Şimşek-Yavuz'a,

Okuma ve öğrenme azminin her geçen gün artmasına hayran kaldığım, bir klinisyen ve akademisyen olarak kendime örnek aldığım, bilgi birikimine imrenmekten kendimi alamadığım sevgili Hocam Prof.Dr. Arif Atahan Çağatay'a

Mesleki deneyimlerden faydalanma şansı yakaladığım, aynı zamanda güçlü bir iletişimin ve nezaketin de ne kadar önemli olduğunu bizlere öğreten değerli Hocam Prof. Dr. Mustafa Oral Öncül'e,

Asistanlık dönemim boyunca hoşgörülü ve anlayışlı tutumuyla her zaman bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, başım sıkıştığında çekinmeden kapısını çaldığım sevgili Hocam Doç.Dr. Seniha Başaran'a

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım için şanslı hissettiğim Uzm.Dr. Zeynep Memiş'e ve Uzm.Dr. Aysun Benli'ye

Beraber öğrenip geliştığım; başta Çağla Keskin-Sarıtaş, Selva Ala-Selek, Reşide Börçe Aydın, Semra Heydarova ve Birsen Aygör olmak üzere, çalışma ortamımı güzelleştiren tüm asistan arkadaşlarıma, laboratuvar ekibimize, hemşirelerimiz ve personellerimize, kürsü ve poliklinik sekreterlerimize,

Tüm yaşamım boyunca her zaman beni destekleyen ve hep yanımda olan annem, babam, kardeşim ve tüm aileme

En iyi dostum ve hayat arkadaşım, sevgili eşim Doğanca Akyürek'e

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Duygu Korkut-Akyürek, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
GİRİŞ.....	6
GENEL BİLGİLER.....	8
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
BULGULAR	39
İRDELEME.....	73
SONUÇ	83
KAYNAKLAR.....	84
EKLER.....	98
ÖZGEÇMİŞ	101

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. HBV Genotiplerinin Klinikle İlişkisi.....	12
Tablo 2. Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Evreleri	17
Tablo 3. HBV Serolojik Testlerinin Yorumlanması.....	22
Tablo 4. HBV Tanısında Seroloji, HBV DNA ve ALT Tetkiklerinin Birlikte Kullanımı ve Yorumlanması.....	23
Tablo 5. Hepatit B Tedavisinde NA İlaç Direncinde Önerilen Tedavi Seçenekleri.....	31
Tablo 6. Kılavuzlara Göre Kronik Hepatit B’de Antiviral Tedavi Kesilme Önerileri	34
Tablo 7. Tüm Olguların Kronik Hepatit B İnfeksiyonu Evrelemesi ve Tedavi Alma Durumları.....	39
Tablo 8. Kronik HBV İnfeksiyonu Tanılı Kişilerin Sosyodemografik Verileri.....	40
Tablo 9. Bulaşma Yollarına Ait Bilgiler.....	42
Tablo 10. Kronik HBV İnfeksiyonu Tanılı Kişilerin İlk Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulguları.....	43
Tablo 11. Kronik HBV İnfeksiyonu Tanılı Kişilerin İlk Başvuru Anındaki Tanısal Bilgileri.	44
Tablo 12. Kronik Hepatit B Tanılı Kişilerin İlk Başvuru Anındaki Tedavi Bilgileri	44
Tablo 13. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 14. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların Bulaşma Yollarına Ait Özelliklerinin Karşılaştırılması	50

Tablo 15. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, İlk Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması ...	51
Tablo 16. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Tanısıyla Tedavi Önerilen ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Tedavi Bilgileri	52
Tablo 17. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Birinci Yıldaki Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	53
Tablo 18. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Güncel Vizitte Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması ...	56
Tablo 19. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Tüm Takipleri Boyunca Fibroscan ve DEXA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	57
Tablo 20. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Birinci Yılda Laboratuvar Parametrelerinde Yaşanan Anlamlı Artış ve Azalışların Değerlendirilmesi	58
Tablo 21. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Güncel Vizitte Laboratuvar Parametrelerinde Yaşanan Anlamlı Artış ve Azalışların Değerlendirilmesi	59
Tablo 22. Hastalarda Hepatosteatoz Gelişimine Etki Edebilecek Faktörlerin Tek Değişkenli Analizler ile Değerlendirilmesi	63
Tablo 23. Hepatosteatoz Gelişimi ile Serum Lipid Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	64
Tablo 24. Tüm Olguların Kronik Hepatit B İnfeksiyonu Evrelemesi ve Seroklirens Gelişme Durumları.....	68
Tablo 25. Tüm Olguların HBsAg Seroklirensi Açısından Değerlendirilmesi ve Seroklirens Gelişimine Etki Eden Sosyodemografik Faktörlerin İrdelenmesi.....	69
Tablo 26. Tüm Olguların HBsAg Seroklirensi Açısından Değerlendirilmesi ve Seroklirens Gelişimine Etki Eden Faktörler Açısından Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulgularının İrdelenmesi ...	71

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. İzlemi Süresince Aynı Tedavi Ajanını Almaya Devam Eden HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Tanılı Olgular	45
Şekil 2. İzlemi Süresince Tedavi Almadan Takip Edilen HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Olguları.....	46
Şekil 3. Takipte HBV DNA Negatifleşmesi İzlenenlerin Oranları.....	55
Şekil 4. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların; Başvuru, Birinci Yıl ve Son Vizit Takipleri Boyunca Kreatinin Değerlerinin Değişimi	62
Şekil 5. Tedavi Altında Hepatosteatoz Gelişen ve Gelişmeyen Olguların; Başvuru, Birinci Yıl ve Son Vizit Takipleri Boyunca HDL Değerlerinin Değişimi.....	65
Şekil 6. Tedavi Altında Hepatosteatoz Gelişen ve Gelişmeyen Olguların; Başvuru, Birinci Yıl ve Son Vizit Takipleri Boyunca LDL Değerlerinin Değişimi	66
Şekil 7. Tedavi Altında Hepatosteatoz Gelişen ve Gelişmeyen Olguların; Başvuru, Birinci Yıl ve Son Vizit Takipleri Boyunca Total Kolesterol Değerlerinin Değişimi	67

KISALTMALAR

AASLD: ‘‘*American Association for the Study of Liver Disease*’’ Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği

ACIP: ‘‘*Advisory Committee on Immunization Practices*’’ Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu

ADV: Adefovir

AFP: Alfa Fetoprotein

AHB: Akut Hepatit B

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

Anti-HAV IgG: HAV IgG Antikoru

Anti-HBc: HBV Kor Antikoru

Anti-HBe: HBeAg Antikoru

Anti-HBs: Hepatit B Yüzey Antikoru

Anti-HCV: HCV Antikoru

Anti-HDV: HDV Antikoru

Anti-HIV: HIV Antikoru

APASL: ‘‘*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*’’ Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Derneği

ASA: Asetilsalisilik Asit

AST: Aspartat Aminotransferaz

AuAg: Avustralya Antijeni

bp: Baz Çifti

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

C: Kor

cccDNA: ‘‘*Covalently Closed Circular DNA*’’ Kovalent Kapanmış Sirküler DNA

Cp: Prekor/kor Başlatıcı

CTL: ‘‘*Cytotoxic T Lymphocytes*’’ Sitotoksik T Lenfosit

DEA: Demir eksikliği anemisi

dl: Desilitre

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: “*European Association of the Study of Liver Disease*” Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği

ER: Endoplazmik Retikulum

Enh: “*Enhancer*” Düzenleyici.

ETV: Entekavir

GGT: Gamma Glutamil Transferaz

GIST: Gastrointestinal Stromal Tümör

HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi

HAV: Hepatit A Virusu

HBcAg: Hepatit B Kor Antijeni

HBeAg: Hepatit B e Antijeni

HBIG: Hepatit B Immunglobulin

HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HBV: Hepatit B Virusu

HCC: Hepatoselüler Karsinom

HCV: Hepatit C Virusu

HDL: “*High Density Lipoprotein*” Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HDV: Hepatit D Virusu

HIV: “*Human Immunodeficiency Virus*” İnsan İmmünyetmezlik Virusu

HOMA-IR: “*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*” İnsülin direncinin homeostatik modeli skorlaması

HT: Hipertansiyon

IFN- α : İnterferon Alfa

IFN- γ : İnterferon Gamma

INR: “*International Normalization Ratio*” Uluslararası Normalizasyon Oranı

IU: İnternasyonal Ünite

İHKM: İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

İTP: İmmun Trombositopenik Purpura

KAH: Koroner Arter Hastalığı

kb: Kilobaz

KHB: Kronik Hepatit B

KK: Kreatinin Klirensi

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

l: Litre

LAM: Lamivudin

LDL: 'Low Density Lipoprotein'' Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

log: Logaritma

µg: Mikrogram

mg: Miligram

ml: Mililitre

mRNA: Mesajcı RNAmtDNA:

Mitokondrial DNA

NA: Nükleozit/Nükleotid Analogu

NAFLD: 'Nonalcoholic Fatty Liver Disease'' Alkolik Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı

NF-kB: Nükleer faktör kappa beta

Nm: Nanometre

NÜS: Normalin Üst Sınırı

NRTI: Nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörü

NSAİİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OR: 'Odds Ratio'' Odds Oranı

ORF: 'Open Reading Frame'' Açık Okuma Çerçevesi

P: Polimeraz

PAN: Poliarteritis Nodosa

PCR: 'Polimerase Chain Reaction'' Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Peg IFN: Pegile Interferon

pgRNA: Pregenomik RNA

PKOS: Polikistik Over Sendromu

Pre-C: Pre-kor

PRR: 'Pattern Recognition Receptors'' Kalıp Tanıma Reseptörleri

PTZ: Protrombin Zamanı

rcDNA: 'Relaxed Circular DNA'' Gevşek Sirküler DNA

RNA: Ribo Nükleik Asit

RT: Revers Transkriptaz

rt PCR: 'Real Time'' Gerçek Zamanlı PCR

S1p: Pre S1 Başlatıcı

S2p: Pre S2 Başlatıcı

SS: Standart Sapma

SVO: Serebro Vasküler Olay

TAF: Tenofovir Alafenamid Fumarat

TBV: Telbivudin

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

TLR: “*Toll Like Receptor*” Toll Benzeri Reseptör

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

USG: Ultrasonografi

Xp: X başlatıcı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, hastalığın farklı evrelerinde, tedavi alan ve almayan ve en az 1 yıl izlenmiş kronik hepatit B hastalarında; virolojik durum, karaciğer fonksiyonları, başta lipid ve böbrek fonksiyonları olmak üzere diğer karaciğer dışı organ fonksiyonları ve eşlik eden diğer hastalıklar açısından fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne; 2000 yılının Ocak ayından, 2023 yılının Aralık ayına kadar başvurmuş ve en az 6 ay boyunca HBsAg pozitif saptanarak kronik hepatit B tanısı konmuş 18 yaş ve üzeri hastalar; tek merkezli, retrospektif, gözlemsel, analitik bir kesitsel çalışma kapsamına alınmıştır. Bu kişilerin demografik, laboratuvar ve klinik bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Tanı anında, takibinin 12. ayında ve son poliklinik başvurusundaki parametreleri değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Student T, Mann-Whitney U, χ^2 , McNemar, Friedman ve Wilcoxon testleri, yineleyen ölçümler varyans analizi ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 186 kronik hepatit B'li olgu dahil edildi. Olguların %53'ü erkek, yaş ortancası 46 (22-76), takip süresi ortancası 7 yıl olup, %58'inde başka bir komorbidite yoktu. %54'ü ilkokul mezunuydu, olası bulaşma yolu olarak horizontal (%58), vertikal (%30), cinsel (%41) ve perkütan/parenteral (%48) yolların halen önemli olduğu görüldü. Olguların 28'i (%15) HBeAg pozitif, 149'u (%80) HBeAg negatifti, %61'i antiviral tedavi altındayken, %39'u tedavisiz izlenmekteydi. HBeAg negatif olup, tüm izlemi boyunca aynı antiviral tedavi rejimi altında izlenen dördüncü fazdaki 47 olgu, tedavi almadan izlenen üçüncü fazdaki 47 olguyla karşılaştırıldı. Tedavi alanlarda erkek cinsiyet ve ev içi temaslılarda HBV pozitifliği oranları daha yüksek, parenteral/perkutan bulaşma olasılığı daha düşük, başlangıçta, 1.yılda ve güncel HDL değerleri daha düşüktü (p değerleri sırasıyla 0.013, 0.048, 0.013, 0.019, 0.02, 0.027 ve 0.047). Batının USG ile incelenmesinde 1. yılda ve güncel olarak yeni hepatosteatoz gelişimi veya var olan hepatosteatozun derecesinde artma riski, tedavi alanlarda, almayanlardan belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.030 ve 0.014). Başvurudaki serum HBV DNA seviyesi 20.000 IU/ml'nin ve güncel serum LDL seviyesi 100 mg/dl'nin üzerinde olanlar ile kronik hepatit B nedeniyle nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) kullananlarda yeni veya ilerleyen hepatostetoz belirgin olarak daha sık gözlemlendi (p değerleri sırasıyla 0.015, 0.035, 0.014). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, hepatosteatoz gelişimine etki eden bağımsız tek risk faktörünün NRTI tedavisi kullanımı olduğu görüldü (p=0.032). Tedavi alan dördüncü fazdaki olgularda; hem başvuruda, hem 1. yılda, hem de güncel serum kreatinin değerleri, üçüncü fazdaki tedavisiz hasta grubundan belirgin olarak daha yüksek bulundu (p=0.002). Serum kreatinin değerleri artmakla birlikte, zaman içinde artış oranları

tedavi alan ve almayan gruplar arasında farklı değildi ($p=0.051$). İzlem boyunca tedavi alan ve almayan hastalar arasında GFR değerlerinde ve kan fosfor düzeylerinde değişim saptanmadı, ancak izlem sonunda yeni proteinüri gelişme oranı tedavi alan grupta daha fazlaydı ($p=0.016$). Toplam 186 olgunun 13'ünde (%6.9) izlem sürecinde HBsAg seroklirensi gelişti. HBsAg seroklirensi gelişen olgularda, gelişmeyenlere göre başlangıç karaciğer biyopsisinde belirlenen Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) skoru daha yüksek (7.28 ± 3.63 'e karşılık 4.68 ± 2.33 , $p=0.058$), statin kullanımı daha sıklıkla (%16.6'ya karşılık %3.4, $p=0.100$), ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı. Seroklirens gelişen grupta iskemik kalp hastalığı ve antitrombotik ajan kullanımı oranlarıysa klirens gelişmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde (sırasıyla $p=0.018$ ve 0.041) daha yüksekti.

Sonuç: Ülkemizde KHB hastalarının genellikle eğitim seviyesi düşük, orta yaşlı erkeklerden oluştuğu ve bu hastaların büyük oranda HBeAg'nin negatifleştiği 3. veya 4. fazda bulunduğu görüldü. Ülkemizde KHB'li hastalarda halen esas bulaşma yolunun horizontal/vertikal olması ve perkütan/parenteral bulaşma riskinin devam etmesi, enfeksiyonun önlenmesinde aşılama ve güvenli transfüzyon gibi önlemlerin artırılmasına ve daha iyi hale getirilmesine olan ihtiyacı işaret etmektedir. Dördüncü evredeki KHB hastalarında HDL değerlerinin tedaviden bağımsız olarak hep daha düşük olması dikkat çekicidir, bu durumun klinik sonuçları hakkında ek çalışmalar gereklidir. Nükleozid RT inhibitörleriyle tedavi alan KHB'li hastalarda, bu ajanların yol açtığı mitokondriyel toksisitenin bir sonucu olarak hepatosteatoz gelişme riskinin olabileceği görüldü, dolayısıyla bu antiviralleri kullanan KHB'li hastalar hepatosteatoz gelişimi açısından da yakından izlenmelidir. KHB'li hastalarda tenofovir dahil NRTI kullanımı nefrotoksisite açısından genel olarak güvenli olmakla birlikte, bu hastalar proteinüri gibi tübülopati ve böbrek hasarının erken bulguları açısından değerlendirilmelidir. HBsAg seroklirensinde ASA'nın ve statinlerin rolü konusunda ek çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B Virus (HBV), Hepatosteatoz, High Density Lipoprotein (HDL), Kreatinin, Kronik Hepatit B (KHB), Proteinüri

ABSTRACT

Objective: In this study, chronic hepatitis B virus (HBV) patients at different stages of the disease who received or did not receive treatment and were followed for at least 1 year were included. We aimed to determine whether there were differences in terms of virological status, liver function, other nonhepatic organ functions, especially lipid and kidney functions, and other accompanying diseases.

Materials and methods: Patients who were admitted to the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Department, aged 18 years and older and who were diagnosed with chronic HBV infection by being HBsAg positive for at least 6 months between January 2000 and December 2023 were included in a single-center, retrospective, observational, analytical cross-sectional study. The demographic, laboratory and clinical information of these people were examined retrospectively. The parameters were evaluated at the time of diagnosis, at the 12th month of follow-up, and at the last outpatient clinic visit. Student's t tests, Mann–Whitney U tests, χ^2 tests, McNemar tests, Friedman and Wilcoxon tests, repeated measures variance analysis and multivariate logistic regression analysis were used for the statistical analyses.

Results: A total of 186 chronic hepatitis B patients were included in the study. Fifty-three percent of the patients were male, the median age was 46 (22-76), the median follow-up period was 7 years, and 58% had no other comorbidities. Fifty-four percent were primary school graduates. The horizontal (58%), vertical (30%), sexual (41%) and percutaneous/parenteral (48%) routes were still important as possible transmission routes. Twenty-eight (15%) of the patients were HBeAg positive, 149 (80%) were HBeAg negative, 61% were receiving antiviral treatment, and 39% were being monitored without treatment. The 47 patients in the fourth phase who were HBeAg negative and were followed under the same antiviral treatment regimen throughout the follow-up were compared with the 47 patients in the third phase who were followed without treatment. The rate of HBV sero positivity among the household contacts and male gender were greater, the probability of parenteral/percutaneous transmission was lower, and baseline, 1-year and current HDL values were lower in patients who were on treatment for CHB than patients who were not on treatment for CHB (p values 0.048, 0.013, , 0.013, 0.019, 0.02, 0.027 and 0.047, respectively). In abdominal USG examination, the risk of developing new hepatosteatosi s or increasing the degree of existing hepatosteatosi s at 1 year and currently was significantly greater in those

who received treatment than in those who did not ($p = 0.030$ and 0.014 , respectively). New or progressive hepatostetosis was observed significantly more frequently in those whose serum HBV DNA level on admission was greater than 20,000 IU/ml and whose current serum LDL level was greater than 100 mg/dl and in those who were on nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) due to chronic HBV infection (p values of 0.015, 0.035, and 0.014, respectively). According to multivariate logistic regression analysis, the only independent risk factor affecting the development of hepatosteatosis was the use of NRTI therapy ($p = 0.032$). In patients in the fourth phase receiving treatment, both on admission, at 1 year, and at the final visit were significantly greater than those in the untreated patient group in the third phase ($p=0.002$). Although the serum creatinine values increased, the rate of increase over time did not differ between the groups receiving and not receiving treatment ($p = 0.051$). There was no change in the GFR or blood phosphorus level between patients who received treatment and those who did not receive treatment during the follow-up, but the rate of new proteinuria development at the end of the follow-up was greater in the group that received treatment ($p = 0.016$). HBsAg seroclearance developed in 13 of 186 patients (6.9%) during the follow-up period. In patients who developed HBsAg seroclearance, the HAI determined at the initial liver biopsy was greater (7.28 ± 3.63 vs. 4.68 ± 2.33 , $p=0.058$), and statin use was more frequent (16.6% vs. 3.4%, $p=0.100$); however, the difference did not reach statistical significance. The rates of ischemic heart disease and antithrombotic agent use in the group that developed seroclearance were significantly greater than those in the group that did not develop clearance ($p=0.018$ and 0.041 , respectively).

Conclusion: CHB patients generally consist of middle-aged men with low education levels in our country, and these patients are mostly in the 3rd or 4th phase of their infection, where HBeAg becomes negative. The fact that the main route of transmission in patients with CHB is still horizontal/vertical and that the risk of percutaneous/parenteral transmission still present in our country indicates that improvement of measures such as vaccination and safe transfusion to prevent HBV infection are required. It is noteworthy that HDL levels are always lower in patients with CHB in the fourth stage, regardless of treatment, and additional studies on the clinical consequences of this condition are needed. Patients with CHB receiving treatment with nucleoside RT inhibitors may be at risk of developing hepatosteatosis as a result of the mitochondrial toxicity caused by these agents; therefore, patients with CHB receiving these antivirals should be closely monitored for the development of hepatosteatosis. Although the use of NRTIs, including tenofovir, in patients with CHB is generally safe in terms of nephrotoxicity, these patients should be evaluated for early signs of tubulopathy and

kidney damage, such as proteinuria. Additional studies are required about the the role of ASA and statins in the seroclearance of HBsAg.

Keywords: Hepatitis B Virus (HBV), Hepatosteatosi, High Density Lipoprotein (HDL), Creatinine, Chronic Hepatitis B (CHB), Proteinuria



1.GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV); *Hepadnaviridae* ailesi, *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, çoğalma siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren, hepatotrop bir virustur (1). HBV enfeksiyonu; hepatoselüler inflamasyon ve nekroz oluşturabilen zarflı bir Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) virus olan, HBV tarafından oluşturulan bir tablodur.

HBV tüm dünyada 250 milyon kişiyi enfekte eden, akut ve kronik hepatite yol açabilen, her yıl siroz, hepatosellüler kanser (HCC) gibi nedenlerle yaklaşık 700.000 ölüme sebep olan bir enfeksiyon hastalığıdır (2). Ülkemizde yapılan bir seroepidemiolojik çalışmada, Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) taşıyıcılığı oranının %4 (218/5460) olduğu bulunmuştur (3).

HbsAg'nin; 6 ay veya daha uzun süre pozitif saptanması olarak tanımlanan kronik hepatit B (KHB), evrensel öneme sahip bir halk sağlığı sorunudur ve hastalarda asemptomatikten, siroza ve ileri karaciğer yetmezliğine kadar çok geniş spektrumda klinik tablolara yol açar. Hepatit B e Antijeni (HbeAg) varlığı, HBV DNA düzeyi, alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ve karaciğerde inflamasyonun varlığına göre hastalığın evrelendirilmesi yapılır (4).

KHB tam kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Tedavideki amaç viral replikasyonun baskılanması ile siroz, HCC gelişmesi gibi komplikasyonları önlemek ya da yavaşlatmak, sağ kalımı artırmaktır. Yine ekstrahepatik bulguların önüne geçilmesi ve anneden fetusa geçişin engellenmesi de amaçlar arasındadır. Tedavide iki grup ilaç bulunmaktadır. Bunlar interferon-alfa (IFN- α) ve nükleozid/nükleotid analogları (NA)'dır. Günümüzde yüksek direnç bariyerine sahip NA'lar ana tedavi rejimini oluştururken, IFN tedavisi istenmeyen etkileri sebebiyle daha kısıtlı bir yere sahiptir. İlk seçenek öneri olan NA'ları; tenofovir disoproksil fumarat (TDF), entekavir (ETV) ve tenofovir alafenamid (TAF)'dir (4, 5).

Virusun vücuttan tamamen eradikasyonu mümkün olmadığından kür oranları düşüktür ve hastaların çoğunda tedavi süresi belirsizdir. Öte yandan son yıllarda, KHB'de uzun süreli ve ömür boyu verilen tedavilerin olumsuz etkileri de tartışılmaktadır. Ömür boyu verilecek antiviral tedavinin diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi başka kronik hastalıkları indüklediği, ilaç kullanımına bağlı böbrek hasarı, kemik erimesi gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olduğu, kişilere ve ülkelere ciddi mali yük getirdiği vurgulanmaktadır. Ayrıca; mevcut antivirallerin kullanımının etkili olmadığı ve önerilmediği, HbeAg negatif

veya pozitif, KHB olan asemptomatik bir hasta grubu da bulunmaktadır. Gerek tedavi alan hastalarda eradike edilemeyen virus nedeniyle oluşan sonuçlar üzerine; gerekse mevcut antivirallerle tedavi endikasyonu bulunmayan gruplarda virusun hem karaciğer hem de diğer organ sistemleri üzerine uzun dönem etkilerinin ne olduğu konusunda ek çalışmalar gereklidir (6).

Bu anlamda; bu tez çalışmasının birincil amacı; hastalığın farklı evrelerinde, tedavi alan ve almayan ve en az 1 yıl izlenmiş kronik HBV hastalarında; virolojik durum, karaciğer fonksiyonları, başta lipid ve böbrek fonksiyonları olmak üzere diğer karaciğer dışı organ fonksiyonları, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite, iskemik kalp hastalığı, karaciğer ve diğer maligniteler gibi eşlik eden diğer hastalıklar açısından fark olup olmadığının belirlenmesidir. İkincil amaçlardan biri tedavi alan KHB'li hastalarda; farklı tedavi rejimlerinin, virolojik yanıt, genel sağlık durumu ve ek komorbiditeler üzerine etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır. Bir diğer ikincil amaçsa; üçüncü basamak bir hastanenin İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (İHKM) polikliğinde, 20 yıldan fazla bir süreçte KHB nedeniyle izlenen hastaların hepsinin genel demografik, sosyokültürel ve klinik özelliklerinin ve bunların yıllar içindeki değişiminin geriye dönük olarak incelenmesidir.

Farklı ajanlarla tedavi altında olan ya da tedavi almayan hastaların, uzun dönem izlemlerinden elde edilen genel sağlık durumu verileri ortaya konarak, sonuçların literatüre katkı sağlaması, hasta takibinde klinisyenlere yol göstermesi ve karşılanmamış tedavi ihtiyaçlarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Hepatit viruslarının çok eski tarihlerden bu yana insanları infekte ettiği tahmin edilmekteydi ve moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte, HBV'nin antik dönemlerde varlığı tespit edilmiştir (7). İnsan suşlarının günümüzden 7.000-10.000 yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmekle birlikte; 1883'te Bremen'deki tersane işçilerinin çiçek aşılması sırasında kan ve kan ürünleriyle gelişen bir salgın, tarihsel olarak ilk kez belgelenmiştir (8). Enfeksiyonun bir virustan kaynaklandığını 1942 yılında Vogt ileri sürmüştür (9). Hepatitle ilgili çalışmaların altın çağına girmesi ise, 1963 yılında Nobel Ödüllü Blumberg ve arkadaşlarının, Avustralya antijeni (AuAg) adında yeni bir antijen keşfetmesiyle başlamıştır ve birkaç yıl sonra AuAg'nin, bir virus antijeni olduğu anlaşılmış ve bugünkü adıyla HBsAg olduğu kabul edilmiştir (10). Elektron mikroskopunun icadı ve gelişmesinin ardından, 1970 yılında Dane ve arkadaşları, infekte hastaların serumunda hepatit B virionlarını tanımlamışlardır ve bu yapı "Dane Partikülü" olarak adlandırılmıştır (11). 1972 yılında ise, HBsAg ve Hepatit B core antijeninin (HBcAg) ardından, HBeAg de bulunmuş ve bu antikorların tanı koymada klinik önemleri anlaşılmıştır. Virus DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle izole edilmesi 1979 yılında başarılmış ve bu çalışma da Nobel Ödülü kazanmıştır. Böylece virusun yapısı daha yakından anlaşılmıştır ve tanı-tedavisiyle ilgili çalışmalar günümüzde de devam etmektedir (2).

2.2. Viroloji

2.2.1. Virusun Yapısı ve Genomu

HBV; 42 nanometre (nm) çapında, zarflı, kısmi çift sarmallı, primer olarak karaciğerde replike olan, hepatotrop bir virustur. *Hepadnaviridae* ailesi, *Orthohepadnavirus* genusunda yer alır. Genomik yapısı; 3200 baz çifti (bp) uzunluğundadır, halkasal ve kısmen çift sarmallı gevşek sirküler "Relaxed Circular" DNA (rcDNA) olarak adlandırılmaktadır (12). Fosfoprotein yapısındaki 240 viral kapsit proteininin ikozahedral simetriyle bir araya gelerek; 4 viral genomik DNA, DNA polimeraz ve 27 nm çapındaki nükleokapsidi paketlemesiyle, HBcAg protein yapısı oluşur (13). Bu nükleokapsit; hücre içerisinde endoplazmik retikulumda zarflanarak tomurcuklanır. Zarf, lipoprotein yapısındadır. Zarfın üzerinde; büyük (L), orta (M) ve küçük (S) üç adet glikoprotein yüzey antijeni vardır ve bu yapı HBsAg'yi oluşturur (14). HBV ile infekte hastaların serumu elektron mikroskopuyla incelendiğinde üç ayrı viral partikül saptanır. "Dane partikülü" enfeksiyöz olandır. Diğer ikisi filamentöz

partiküller ve küçük yuvarlak partiküllerdir. Bunlar; viral nükleik asit içermeyen noninfeksiyöz yapılardır (15, 16).

2.2.2. Virusun Replikasyonu

Geçtiğimiz 30 yılda, insan hepatosit hücre dizilerinin geliştirilmesi, hayvan hücresi modellerinin kullanılması ve HBV benzeri virus modellerinin kullanılması sayesinde replikasyon döngüsü aydınlatılabilmektedir (14). İnsan vücuduna giren virus; ilk olarak hem hepatositlerde, hem diğer hücrelerde bulunan heparan sülfat proteoglikan yapılara, geri dönüşümlü olarak tutunur. Takiben hepatositlerde safra asidi transportunda görev alan “sodyum taurokolat cotransporting polipeptide” (NTCP) adındaki özgül reseptörlere geri dönüşümsüz olarak bağlanır (17). Membran füzyonuyla nükleokapsit sitoplazmaya girer. Çekirdeğe ulaştığında, viral polimeraz enzimi virus DNA’sının pozitif iplikçığının 5’ ucuna tutunmuş olan Ribo Nükleik Asit (RNA) dizisinden başlayarak pozitif iplikçığı tamamlar. Oligonukleotid RNA, polimeraz ve negatif iplikçikteki fazla diziler molekülden ayrılır. Ayrılan iki iplikçik 3’ ve 5’ uçlarından birbirine bağlanarak ‘*covalently closed circular DNA*’ kovalent kapanmış sirküler DNA (cccDNA) yapısını oluşturur. Virusun tutunmasından 24 saat sonra karaciğerde cccDNA varlığı gösterilmiştir. Son derece stabil bir yapıdır ve hepatosit içinde DNA giraz ve topoizomeraz enzimlerinin etkisiyle süpersarmal bir yapıya dönüşür. Mini bir kromozom oluşturur. İnfekte bir hepatositte yaklaşık 25-50 kopya cccDNA bulunur ve yarı ömrü 14-50 gün kadardır. Hepatosit çekirdeklerindeki bu cccDNA rezervi, hücre bölünmesi sırasında kaybolmayan stabil formu ve böylece genomların sürekli olarak üretebilmesi, infeksiyonun persistan olmasındaki en önemli faktörlerdir (17). Oluşan cccDNA’nın negatif iplikçığı, RNA polimeraz 2 tarafından transkripsiyon şablonu olarak kullanılır. Pregenomik Ribo Nükleik Asit (pgRNA) ve daha kısa diğer subgenomik transkriptler sentezlenir. pgRNA, translasyon ve revers transkripsiyon şablonu olarak kullanılır. cccDNA, viral pgRNA için kalıp görevi görmektedir (18). HBV genomu üzerinde 4 adet “*Open Reading Frame*” açık okuma çerçevesi (ORF) bölgesi bulunur. Bunlar; mesajcı RNA (mRNA) sentezini yöneten transkripsiyon bölgeleridir ve prekor/kor başlatıcı (Cp), preS1 başlatıcı (S1p), preS2/S başlatıcı (S2p), X başlatıcı (Xp) kısımlarından oluşur. RNA polimeraz 2 enziminin yardımıyla, başlangıç kodonlarını kullanarak 7 farklı protein sentezlenmesini sağlarlar. Bu bölgelerin aktivitesi de 2 düzenleyici (*enhancer*) (Enh 1 ve 2) genom bölgesi tarafından düzenlenir (19). Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler; “Prekor/kor” ya da “C” geni, “Polimeraz” ya da “P” geni, “preS/S” geni ve “X” geni’dir. C geni, nükleokapsid proteini ile yapısal olmayan ve HBeAg olarak bilinen prekor proteinini

kodlar. P geni, revers transkriptaz ve RNase H aktivitelerine sahip olan viral polimeraz ile terminal proteini kodlar. S geni, viral yüzey zarf proteinlerini kodlar. X geni de küçük, düzenleyici bir protein olan ve viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlar (16).

S1p, 2.4 kilo baz (kb) transkriptlerin sentezini sağlar ve bu mRNA molekülü L zarf polipeptidini kodlar. S2p, M ve S zarf proteinlerini kodlayan 2.1 kb mRNA transkripsiyonunu yönetir. S2p, S1p'den daha güçlüdür; yani S proteini sentezi her zaman L ve M'den daha fazla olur (16). Cp ise 3.5 kb pre-kor (pre-C) ve kor (C) RNA transkriptlerinin ekspresyonunu kontrol eder. Biraz daha uzun olan pre-C mRNA'nın translasyonu pre-C polipeptidi üretilir. Bu protein proteolitik yolla işlenerek HBeAg oluşur. C mRNA ise kor ve polimeraz proteinlerinin translasyonu için kullanılır (14). Xp ile sentezi düzenlenen 0.7 kb mRNA, X proteininin translasyonu sağlar (16).

Transkripsiyon sürecinin ardından hem pgRNA hem de mRNA transkriptleri, genom üretimi için şablon olarak kullanılacakları ya da translasyona uğrayacakları sitoplazmaya giderler (20). pgRNA'nın translasyonu kor proteini ve viral polimeraz, subgenomik RNA'ların translasyonu zarf proteini ve X proteini sentezlenir (21). pgRNA, revers transkriptaz (RT) ile birlikte yeni oluşan kapsidler içinde paketlenir. Viral DNA replikasyonu sitoplazmada, henüz olgunlaşmamış nükleokapsidler içinde, revers transkripsiyonla gerçekleşir yani, DNA polimerazın terminal protein bölgesi revers transkripsiyonun başlaması için primer fonksiyonu görür. Bu sürece "nükleotid başlangıçlı revers transkripsiyon" adı verilir (16). Negatif iplikçiğin sentezinin tamamlanmasından sonra, pgRNA'nın 5' ucundaki degrade edilmeyen nükleotidler, pozitif iplikçiğin sentezinde primer görevi görür ve oluşan çift iplikçikli lineer genom, yani rcDNA oluşturulur. rcDNA oluştuğunda nükleokapsidler matüre olur ve zarflanarak hücreden salınacak hale gelirler (22). Matür kapsidler oluştuktan sonra ya ER'ye gidip zarflanarak HBsAg polipeptidlerini edinir, ardından Dane partikülleri olarak membrandan tomurcuklanır ya da hücre çekirdeğine dönüp cccDNA molekülü rezervinin artmasını sağlar (23).

Sonuç olarak; virusun replikasyon mekanizmaları ve vücudun verdiği immun yanıt birlikte ele alındığında kronikleşmeye etki eden faktörler şunlardır;

- Hepatositlerin genomunda cccDNA'nın stabil şekilde varlığı ve yeni sentezlenen nükleokapsidlerden bir bölümünün tekrar çekirdeğe taşınmasıyla cccDNA havuzunun devamlı olması

- DNA replikasyonunun sitoplazmadaki immatür nükleokapsidlerde gerçekleşmesi ve doğal immün yanıtın intrasitoplazmik kalıp tanıma reseptörleri veya PRR'ler (Pattern Recognition Receptors) tarafından saptanamaması ve bu şekilde eksojen nükleazların degradesyonundan korunması;

- Viral mRNA transkriptlerinin, ökaryot insan hücresi transkriptlerine benzer biçimde poliadenile olması;

- İnfeksiyöz olmayan subviral partiküllerin, infeksiyöz partiküllerden daha fazla sayıda olması ve nötralizan antikorları absorbe etmeleri, bu şekilde immün tolerans gelişmesine katkıda bulunmaları;

- Viral replikasyon için gerekli olmayan HBeAg'nin HBcAg'ye yapısal olarak benzemesi ve immün sistem için yalancı bir hedef oluşturması, bu şekilde Toll benzeri reseptör ya da *Toll Like Receptor* (TLR) sinyal yollarını antagonize ederek immün tolerans gelişimine katkıda bulunması.

2.2.3. Virusun Subtipleri ve Genotipleri

Genotip

HBV, HBsAg'nin antijenik determinantlarına göre farklı subtiplere ayrılır. Tüm HBV kökenlerinde ortak olan "a" determinantından başka, 122. aminoasitte "d" (lizin) ya da "y" (arjinin), 160. aminositte "w" (lizin) ya da "r" (arjinin) bulunabilmesiyle meydana gelen toplam üç determinantının kombinasyonu ile 4 ana subtip oluşur. Dünya genelinde yeni tanımlanan genotiplerle birlikte, A'dan J'ye kadar harflendirilen 10 adet HBV genotipi tanımlanmıştır (19). Coğrafi bölgelere göre genotip farklılıkları saptanmaktadır. Genotip A Vietnam'da, genotip B Tayvan'da, genotip C Çin, Kore, Sahra altı Afrika, Kuzey ve Batı Avrupa'da, genotip D Hindistan, Afrika ve Akdeniz ülkelerinde, genotip E Afrika'da, genotip F Güney Amerika'da, genotip G Fransa ve Almanya'da, genotip H Meksika'da, genotip I Vietnam'da, genotip J ise Japonya'daki Ryukyu Adaları'nda saptanmıştır (24). Ülkemizde genotip D ve subtip ayw baskındır (25).

Genotip tayini yapmak; HBV genotipinin hem klinik seyir, hem de antiviral tedaviye yanıt verme olasılığını etkilediği düşünüldüğü için önemlidir. Örneğin, interferon tedavisine genotip A ve B'nin genotip C ve D'ye göre daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. Bir diğer örnekse; genotip A1, C ve belki D genotipinin A2, B1 ve B6 alt genotiplerine kıyasla daha

yüksek oranda siroz ve HCC riski taşıdığı bildirilmiştir (26). Virus genotiplerinin klinikle ilişkisi **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Hastalığın kronikleşmesi	+++	++	+++	++				
Histolojik inflamasyon	++	++	+++	+++		+/-		
Histolojik fibroz	+	+	++	++		+/-		
İlerlemiş karaciğer hastalığı ile ilişki	+	++	+++	++		+/-		+
HSK ile ilişki	+(A1)	+	++	++		++(F2)		+
Erken HBeAg serokonversiyonu	++	+++	+	+++		+++		++
HBeAg serokonversiyonu sonrası kalıcı düzelme	+++	+++	++	++		++		
HBsAg klirensi	+++	++	+	++				+++
IFN tedavisine yanıt	+++	++	+	+/-	+	+++	+	++
Prekor mutasyonlarıyla ilişki	-	++	+	+++	++	+++ (F1)		
BCP mutasyonu ile ilişki	++		++		++			++
+/-: olası ilişki, -: ilişki yok, +: hafif düzeyde ilişki, ++: orta düzeyde ilişki, +++: güçlü ilişki, BCP: Bazal kor promotor mutasyon								

Tablo 1. HBV Genotiplerinin Klinikle İlişkisi (27).

2.3. Kronik Hepatit B Epidemiyolojisi

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, 400 milyon kişininse KHB tanılı olduğu bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) 2019 verilerinde, tüm dünyada KHB tanılı 296 milyon kişi ve yeni olgu sayısı da yıllık 1.5 milyon kişi bildirilmiştir. (28). Tüm dünyada Hepatit B aşılmasının başlamasıyla; aşı öncesi dönemde (1980-2000) kronik infekte olan çocuklar %4.7 oranındayken, aşı sonrasında (2000-2015) %1.3'e düşmüştür (29).

HBsAg pozitifliği prevalansı; coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. KHB prevalansının %0-2 olduğu bölgeler düşük prevalanslı, %2-8 bölgeler orta prevalanslı, %8 ve üzerindeki bölgeler yüksek prevalanslı olarak sınıflandırılmıştır (30). Dünya genelinde; düşük prevalansa sahip bölgeler ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda; orta prevalansa sahip bölgeler Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika; yüksek prevalanslı bölgeler ise Güneydoğu Asya, Çin ve Sahraaltı Afrika olarak saptanmıştır (31). Dünya nüfusunun tahminen %45'inin yüksek endemisite bölgelerinde yaşadığı tahmin edilmektedir (32).

HBV'nin alındığı döneme göre akut hepatit B (AHB)'den KHB'ye ilerleme olasılığı, perinatal dönemde yaklaşık %90, 1-5 yaş arasında %20-50 ve erişkin yaşta %5 olarak bildirilmiştir (33). Yüksek endemisite bölgelerinde; bulaşma sıklıkla kronikleşme riskinin

yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk döneminde gerçekleşir. Bu dönemde kazanıldığında infeksiyonun asemptomatik seyretmesi nedeniyle akut hepatit tanısı az konur ancak; kronik karaciğer hastalığı ve HCC oranı yüksektir. Orta endemisite bölgelerinde, infeksiyon sıklıkla erişkin ve adölesanlarda oluşur ve bu sebeple akut infeksiyon görülmektedir. (34). Ülkemizde KHB seroprevalansı coğrafi bölgelere göre incelendiğinde; Marmara Bölgesi'nde %3.8, Ege'de %2.3, Akdeniz'de %3.1, Karadeniz'de %6.1, Doğu Anadolu'da %3.4 ve Güneydoğu Anadolu'da %7.3 saptanmıştır (35).

HBV infeksiyonu için yüksek risk grupları; sık kan ve kan ürünü nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, sağlık personeli, riskli cinsel davranışları olanlar, mahkumlar, damar içi uyuşturucu bağımlıları, hijyenik olmayan ortamlarda dövme ve kulak delimi yaptıranlar, inaktif HBV taşıyıcı annelerin çocukları ve ailesinde inaktif HBV taşıyıcısı olanlar, seks işçileri, zihinsel engelliler ve bakımevinde yaşayanlardır (36).

2.4. Bulaşma Yolları

HBV'nin bulaşması; aşı yoluyla ya da doğal yolla infeksiyonu geçirerek bağışık olmayan kişilere, infeksiyöz bir kaynaktan, mukozalar, cinsel ilişki, kan yolu ya da anneden bebeğe geçiş şeklinde olmaktadır. Bulaşma yolları; infekte kan veya vücut salgılarıyla parenteral (perkutan) temas, cinsel temas, infekte anneden yeni doğana vertikal (perinatal) temas ve infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) şeklinde 4 yolla gerçekleşebilir:

Anneden Fetusa Bulaşma: Yüksek endemik bölgelerde en sık bulaşma yolu, HBsAg pozitif bir anneden bebeğe vertikal bulaşma şeklindedir (34). En sık doğum sırasında olmaktadır, doğum öncesi ya da sonrası dönemde de geçiş meydana gelebilir. Doğum sonrası bebeğe HBV immunoglobulini ve aşı uygulaması yapılmadan önceki dönemlerde; HBsAg pozitif, HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde bulaşma oranının %10-30; HBsAg ve HBeAg her ikisi de pozitif anneden doğan bebeklerde ise bu oranın %70-90'lar civarında olduğu bildirilmiştir (37). Bu durumdan korunmak için, doğum sonrası bebeğe aktif ve pasif immunizasyon yapılması etkili bir yoldur (4). Anne sütünde HBV DNA saptanmış ancak; yapılan çalışmalarda bebeğe virus geçişi saptanmamış ve bu sebeple emzirme yoluyla hepatit B bulaşma ihtimali olası görülmemiştir (38).

Cinsel Yolla Bulaşma: Düşük endemisiteli bölgelerde, HBV'nin en önemli bulaşma sebebidir (34). Bulaşma riskini artıran faktörler; çok partnerli ilişkili, erkek partnerler arası

homoseksüel ilişki, cinsel yolla bulaşan ek hastalık öyküsünün olması olarak gösterilebilir (39).

Parenteral/Perkutan Bulaşma: Kan ve/veya kan ürünü transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı, hijyenik olmayan akupunktur, piercing, dövme gibi işlemler veya sağlık bakımıyla ilişkili prosedürlerde kontamine olmuş ekipmanların kullanımıyla parenteral bulaşma görülebilir (39). Parenteral bulaşmanın bir başka alt çeşidi olarak; iğne batması yoluyla sağlık çalışanına bulaşma da görülebilir. Cerrahi prosedürler esnasında cerrahların eldivenlerinde kesi ve yırtık oluştuğunda, diyabetik hastalarda sık yapılan kan şekeri takibi sırasında, elektroensefalografi (EEG) işleminde kullanılan subdermal elektrotlarda ve ilaç uygulamaları sırasında güvenli olmayan girişimlerde, HBV bulaşması açısından risk durumu oluşabilmektedir (40). Günümüzde kan transfüzyonu verici adayları, DSÖ önerilerine göre HBsAg ve anti-HBc için taranmaktadır. HBV DNA'nın da taramalara eklenmesi ise riski milyonda 1'e indirir (41).

Horizontal Bulaşma: Aynı ev içinde yakın temasta olan bireyler arasında, diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı durumlarda gerçekleşen temas, horizontal bulaşma olarak adlandırılır. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte; tükürük ya da idrar yoluyla gerçekleşebileceği veya infekte kişinin deri çiziklerinden bulaşabileceği düşünülmektedir. Virus cansız yüzeylerde uzun süre varlığını sürdürebildiğinden; tırnak makası, manikür setleri, cımbız, tıraş bıçakları, diş fırçaları ve havlu gibi eşyaların ev halkı arasında ortak kullanımı horizontal bulaşmayla sonuçlanabilmektedir (42).

2.5. İmmunopatogenez

HBV enfeksiyonunda, karaciğer hasarının mekanizmasında konak immün yanıtının etkisi büyük önem taşımaktadır. Viral replikasyonun varlığı, direk karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmemektedir. Yüksek düzeyde viral replikasyonu olup; karaciğer enzim düzeyleri ve karaciğer histopatolojisi normal olan hastalar, virusun direk sitopatik olmadığı savını desteklemektedir. Konak immün sistemi ve viral yayılım arasındaki denge durumu; hastalığın sonucunu da belirlemektedir. Akut HBV enfeksiyonunda; sitokin yanıtıyla birlikte, CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları ön planda görülür ve bu immün yanıt viral klirensi sağlayarak kronikleşmenin önüne geçer. Virusun temizlenemediği kronik enfeksiyonda ise CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları azalmış olarak görülür (42). HBV enfeksiyonunda; karaciğer hasarının temel nedeninin sitotoksik T lenfosit (CTL) aracılı lizisle ilişkili olduğu düşünülmektedir (37). CTL'lerin sayısı, virusla infekte hücre sayısına göre oldukça azdır ve virusun klirensinde

etkili olmadığı düşünülmektedir. Klirenste inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gamma (IFN- γ) HBV klirensinde etkili olmaktadır. Sitokin yanıtları karaciğer hücrelerine zarar vermeden viral klirensi sağlar (43). Akut HBV enfeksiyonunda; sitokinlerin etkisiyle HBV DNA düzeyi düşürülür ancak, doğal ve özgül immün yanıt hücrelerinin karaciğere göçü gerçekleşir ve CD8+ T lenfositlerin infekte hepatositleri temizlemesi ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesiyle birlikte akut hepatit görülür. Takiben T hücre bağımlı antikor yanıtı gelişmesi beklenir. Bu inflamatuvar yanıtın yeterli olmaması halindeyse kronik enfeksiyon oluşmaktadır. Hepatit B yüzey antikor (anti-HBs) yapımı T hücre yanıtına bağımlıdır ve zayıf T hücre antikor yanıtında, anti-HBs düşük titrelerde kalır. HBV'ye spesifik CD4+ T hücreleri aynı zamanda HBV'ye spesifik CTL'leri aktive eder. KHB enfeksiyonunda, CTL yanıtı periferde zayıf olmasına karşın; karaciğer dokusunda devam etmektedir ve CTL'ler, hem enfeksiyonun kontrolünden hem karaciğerde doku hasarından sorumludur. Karaciğerdeki bu sürekli, ancak etkin olmayan CTL yanıtı, hücre hasarına neden olmaktadır (44-45). Hepatit B tanısında ve takibinde, karaciğerde gelişen immunhistopatolojik değişikliklerin ve fibrozun değerlendirilmesi için, hastalık aktivite derecesini gösteren çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar; Knodell skorlama sistemi, Scheuer skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemi ve Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemleridir. En yaygın Ishak skorlama sistemi kullanılmaktadır. Histolojik aktivite indeksi (HAI) 18 puan ile değerlendirilir ve 1-6 hafif, 7-12 orta, 13-18 ağır inflamasyon işaretidir. Fibroz ise 6 puan üzerinden değerlendirilir ve 5-6 sirotik evreyi işaret eder (46).

2.6. Enfeksiyonun Doğal Seyri ve Klinik

HBV enfeksiyonu; virus ve konak arasındaki immün etkileşime bağlı olarak; asemptomatik taşıyıcılıktan, fulminan hepatit ve HCC'ye kadar farklı klinik görünüm sergileyebilir (47).

2.6.1. Akut Enfeksiyon

İnkübasyon dönemi 45-120 gün arasında seyretmekle birlikte bu süre; kişinin immün durumu ve alınan virus miktarına da bağlıdır. Virusun vücuda alınmasından yaklaşık 6 hafta sonra HBsAg pozitifleşir, biyokimyasal testlerde bozulma ve klinik belirtiler ortaya çıkar. Akut tablo; asemptomatik enfeksiyondan ikter ve kolestatik hepatit, nadiren fulminan hepatite kadar farklı klinik görünüm sergileyebilir. Akut hepatit B %95-99 iyileşirken, tüm

olguların %1'inde fulminan hepatit görülür. Çocukluk çağında akut hepatit B, genellikle asemptomatiktir. Erişkinlerde ise %25 semptomatik seyrederek; halsizlik, iştah kaybı, bulantı, kas ağrısı, hafif ateş, sarılık gibi belirtilerle karşımıza çıkabilir. Nadiren fulminan seyrettiği durumdaysa; akut karaciğer yetmezliği yaratarak, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezine neden olabilir ve bu durumda mortalite %75'in üzerindedir. Klinik tablonun ağır seyretme ihtimali yaşla birlikte artar. Ancak çoğu olguda immun yanıt yeterliyse, viral klirens gerçekleşir ve iyileşme görülür. Oluşan anti-HBs antikorları, kişiyi yeni bir infeksiyondan korur (34).

European Association of the Study of Liver Disease (EASL) 2017 kılavuzunda Akut hepatit B'de 4 haftadan uzun süren aşık arıktör görölmesi ya da INR 1,5'un üzerinde saptanması gibi hallerde II-2 kanıt düzeyi ve birinci derece tavsiye olarak, tedavi önerilmektedir. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzunda da uzamış ve ağır, fulminan akut hepatit B olgularında, tedavi önerilmektedir (4, 48).

2.6.2. Kronik İnfeksiyon

Kronik Hepatit B dinamik bir süreçtir ve seyrini yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, komorbid hastalıkların varlığı gibi pek çok faktör etkilese de temel olarak virus ile konak arasındaki etkileşim belirler. Kronik hepatit B tanısı için HBsAg'nin en az 6 aylık bir zaman periyodunda pozitif olması gerekir. Kanda HBV DNA düzeyi tespit edilemez seviyeden milyar kopyalara kadar değişebilir. HBeAg pozitif ya da negatif, ALT ve/veya AST düzeyleri normal ya da yüksek olabilir. Karaciğer biyopsi sonucu değişen oranda nekroinflamasyon ve/veya fibroz gösterebilir. Hastalarda siroz ya da HCC gelişme riski değişkendir ve konağın immun yanıtına bağlı olarak değişen sürelerde karaciğer sirozuna ilerleme görülebilir. Tedavi altında olmayan KHB'de, 5 yıllık kümülatif siroz gelişme insidansı %8-20'dir ve sirotik olgularda 5 yıllık kümülatif hepatik dekompanseasyon riski %20'dir (4). Yine, tedavi olmayan KHB'de HCC gelişme riski, konağa ve virusa bağlı değişkenler de göz önüne alındığında artmaktadır. Bununla birlikte; uygun tedavi almakta olan hastalarda da HCC gelişebileceği unutulmamalıdır. HCC gelişmesi riskine etki eden konağa bağlı faktörler; siroz varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı, Afrika kökenli olma ve eş zamanlı "*Human Immunodeficiency Virus*" insan immünyetmezlik virusu (HIV) ile infekte olma olarak belirlenmiştir. Virusa bağlı olarak; yüksek HBV DNA ve/veya HBsAg titresi, virusun genotipi ve mutasyonları, HCC gelişme riskine etki eden durumlardır (49). Hastalığın

evrelendirmesi; HBeAg varlığı, HBV DNA düzeyi, ALT değerleri ve karaciğerde inflamasyon durumuna göre yapılır. KHB infeksiyonunun evreleri 5 başlık altında incelenebilir: İmmün toleran evre, immün klirens evresi (immün aktif evre), inaktif HBV taşıyıcılığı evresi, (düşük replikatif dönem), reaktivasyon evresi ve iyileşme evresidir (4, 50). Her hastada evreler bu sıralamayla birbirini izlemeyebilir ve HBV ile kronik olarak infekte her hastada kronik hepatit gelişmeyebilir. Hastaları kronik hepatit B ve kronik HBV infeksiyonu olarak incelemek doğru bir yaklaşım olacaktır (4).

Farklı rehberlerde kullanılan farklı evrelemeler **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif		HBsAg negatif
	Kronik infeksiyon	Kronik hepatit	Kronik infeksiyon	Kronik hepatit	
HBsAg	Yüksek Pozitif	Yüksek /Orta	Düşük	Orta	Negatif
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁶ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷			
IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL	Negatif/Düşük düzey		
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal
Karaciğer hastalığı	Yok ya da minimal	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır	Yok
AASLD sınıflandırma	İmmün Toleran	İmmün aktif HBeAg pozitif kronik hepatit	İnaktif kronik hepatit B	İmmün aktif HBeAg negatif kronik hepatit B	İyileşmiş kronik hepatit B
APASL sınıflandırma	İmmün Toleran	İmmün aktif	Düşük replikatif dönem	Reaktivasyon dönemi	Seroklirens
EASL sınıflandırma	HBeAg pozitif kronik hepatit B infeksiyonu	HBeAg pozitif kronik hepatit B	HBeAg negatif kronik hepatit B infeksiyonu	HBeAg negatif kronik hepatit B	HBsAg negatif okült hepatit B

Tablo 2. Kronik HBV İnfeksiyonunun Evreleri (51).

Faz 1: HBeAg pozitif, Kronik HBV İnfeksiyonu

Eski terminolojide “immün toleran dönem” olarak tanımlanan dönemdir. Serumda HBeAg pozitifliği, kopya sayısı çok yüksek HBV DNA düzeyleri ve normal aralıkta seyreden ALT değerleri bu dönemde beklenir. Yüksek viral yüke rağmen aktif karaciğer hastalığı yoktur; nekroinflamasyon ve fibroz bulunmaz ya da minimaldir. Bu durum HBV’ye karşı immün toleransla açıklanmaktadır. Ancak yüksek düzeydeki HBV DNA bu erken evrede de hepatokarsinogenezin devam edebileceğini düşündürmektedir. Bu evrede spontan HBeAg klirensi oldukça düşük bir ihtimaldir ve infekte kişiler yüksek viral yüke sahip oldukları için çok bulaştırıcıdır (4). Bu kişilerde infeksiyon sıklıkla doğumda ya da erken çocukluk döneminde edinilmiştir. İnfeksiyonu perinatal kazananlarda immün toleran dönem daha sık görülür ve daha uzundur, 10-40 yıl kadar

sürer. Hastalar asemptomatiktir ve sıklıkla başka bir nedenle yapılan taramalarda tesadüfen fark edilirler. Bu evre selim seyirli olduğundan genellikle tedavi önerilmez. Ancak hastalar mutlaka 3-6 ay aralıklarla yakın takip edilmelidir. HBV DNA>20 000 IU/ml olup; takiplerinde ALT’de 2 kat ve üzeri artış yaşanması durumunda antiviral tedavi başlanmalıdır. ALT düzeylerinin hafif yükselmiş olduğu, 40 yaşın üzerindeki kişilerde karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Biyoside orta/ağır inflamasyon ya da fibroz skoru 2 ve üzeri olması halinde antiviral tedavi başlanması önerilir (48).

Faz 2: HBeAg pozitif kronik Hepatit B

Eski terminolojide “immun aktif dönem” olarak adlandırılan; serumda HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi ve ALT değerleriyle karakterize olan dönemdir. Enfeksiyon perinatal dönem ya da erken çocukluk döneminde edinilirse daha yavaş, yetişkinlik döneminde edinilirse daha hızlı gelişir. Bu evrede HBV antijenlerine karşı immun yanıt gelişir ve karaciğer hücrelerinde hasar oluşmaya başlar. Karaciğerde orta-ileri derece nekroinflamasyon ve fibroz gelişimi mevcuttur. Hastaların çoğunda HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu spontan sağlanarak “HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu” fazına geçiş gözlenir. Spontan HBeAg klirensi yıllık yaklaşık %10-20 oranındadır. Hastalığın kontrol altına alınamadığı bireylerde ise zaman içinde “HBeAg negatif kronik hepatit B” fazına geçiş gözlenmektedir (4, 52). Serokonversiyon oranı virusun genotipine göre değişebilir; örneğin genotip B’de erken dönemde, genotip C’de geç dönemde gelişmektedir. HBeAg serokonversiyonu esnasında, infekte hepatositlerin immun mekanizmalarla lizisi sonucu biyokimyasal alevlenme görülebilir, HBV DNA düzeyleri ve ALT artabilir. Ancak genellikle asemptomatiktir, nadiren akut hepatit tablosu gelişir. Serokonversiyona yol açmayan, yineleyen alevlenme tabloları siroz ve HCC gelişme riskini artırmaktadır (53).

Faz 3: HBeAg negatif Kronik HBV Enfeksiyonu

Eski terminolojide “inaktif taşıyıcılık dönemi” olarak adlandırılan; HBeAg negatifliği, anti-HBe pozitifliği, normal sınırlarda ALT değeri ve 2000 IU/ml’nin altında HBV DNA seviyeleriyle karakterize evredir. Enfeksiyonun dalgalı seyir gösterebilmesi sebebiyle; 12 ayı geçen bir sürede, en az üç kez ALT ve HBV DNA ölçümü yapılmadan, kişiler inaktif taşıyıcı olarak adlandırılmamalıdır. Tanı esnasında inaktif taşıyıcılığı, kronik hepatitten ayırmak için HBsAg kantitasyonu yardımcı olabilir. HBeAg negatif bir kişide HBsAg <1000 IU/ml ve serum HBV DNA <2000 IU/ml saptanıyorsa %94 doğrulukla inaktif taşıyıcılığı gösterebilir (54). Ancak

hastaların bir kısmında ALT seviyeleri sürekli normal olmasına rağmen, karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük düzey fibroz görülebilir ve DNA düzeyleri 2.000- 20.000 IU/ml arasında seyredebilir. Hastalar; ilk yıl 3 ay aralıklarla takip edilmeli; inaktif taşıyıcılığın doğrulanması halinde, 6-12 aylık takiplere devam etmelidirler. Devam eden süreçte HBV DNA >2000 IU/ml, ALT düzeyi normal sınırların 2 katı ve üzerinde seyretmesi halinde antiviral tedavi başlanması gerekmektedir (4). İnaktif taşıyıcılarda, siroz ya da HCC'ye progresyon ihtimali oldukça düşüktür; ancak kronik hepatit B'ye gidiş görülebilir. İleri yaş, alkol kullanımı ve aile bireylerinde kronik karaciğer hastalığı varlığı HCC gelişmesi açısından risk faktörleri arasındadır (55). Hastaların yıllık %1-3'ünde ise kendiliğinden HBsAg kaybı görülmektedir (4).

Faz 4: HBeAg negatif kronik Hepatit B

Eski terminolojide “reaktivasyon dönemi” olarak tanımlanan, serum HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliğiyle saptanan, aralıklı ya da sürekli yüksek seyreden ALT ve HBV DNA (>2000 IU/mL) değerleriyle karakterize dönemdir. Bu hasta grubunda HBV DNA düzeyleri, genellikle HBeAg pozitif gruptan daha düşük düzeylerde saptanmaktadır. Biyopside, karaciğer dokusunda nekroinflamasyon ve fibroz mevcuttur. Prekor ya da bazal kor başlatıcı bölge mutasyonu olan HBV varyantı saptanan hastalarda, HBeAg salınımının bozulduğu tespit edilmiştir. Ancak virus replike olmaya devam eder. Bu fazda hastalığın spontan remisyonu oldukça düşük bir ihtimaldir (4). Hastalar genellikle ileri yaştadır ve hastalık ilerlemiştir (48).

Faz 5: HBsAg negatif evre (Kronik HBV enfeksiyonunun rezolüsyonu)

Bu evre “okült (gizli) HBV enfeksiyonu” olarak da adlandırılır ve serumda HBsAg negatifliği ve HBV kor antikoru (anti-HBc) pozitifliği ile karakterizedir. Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir (4). Spontan HBsAg kaybının yaşandığı dönemdir, genellikle normal düzeylerde ALT değerleri ve serumda saptanamayan HBV DNA izlenir ancak cccDNA karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. HBV replikasyonunda oluşan cccDNA, hepatosit çekirdeğinde uzun süre kalabilmektedir ve konak immun yanıtının güçlü olması, epigenetik faktörler, diğer koinfeksiyonlar gibi faktörler; cccDNA'ya rağmen HBsAg'nin negatif olmasından sorumlu olabilir. KHB'de HBsAg kaybı oranı %0,5-2 arasındadır. Takiplerinde HBV DNA viral yükü negatif olgularda 5-8 yıl içinde %26-51 oranında HBsAg kaybı görülmüştür (56). HBsAg düzeylerinde düşme de HBsAg klirensinin ilk bulgusu olabilir (57). Okült HBV enfeksiyonunda immunosüpresif ajan kullanımı alevlenmeye yol açabilir. Bu hastalarda kan ve organ nakliyle başkalarına bulaşabildiği gibi, reaktivasyon tablosunda da tipik HBV serolojik profili gelişebilir (4). HBsAg kaybı; siroz gelişmeden önce gerçekleşirse, ilerleyen süreçte HCC gelişme, siroz ve dekompanseasyon riski

düşüktür. Ancak siroz gelişmiş bir hastada HBsAg kaybı yaşanırsa, HCC riski hala devam eder. HBsAg kaybı 50 yaşın üzerinde gerçekleşende, HCV ya da delta virus koinfeksiyonu olanda ve sirotik hastalarda HCC riski yüksektir bu nedenle izlemleri devam etmelidir (48).

2.7. Tanı

HBV enfeksiyonunun tanısında, evrelemesinde ve takibinde biyokimyasal, serolojik, moleküler, radyolojik, karaciğer biyopsisiyle saptanan histopatolojik testler ve fibrozu ölçen noninvazif testler kullanılmaktadır. Karaciğer hasarının ciddiyetinin belirlenmesi; tedavi ihtiyacını saptamak ve HCC açısından risk tayini için önemlidir. Anamnez ve fizik muayenenin yanısıra; biyokimyasal parametreler de değerlendirilir. Eş zamanlı enfeksiyonları dışlamak için hepatit D virusu (HDV) antikor (anti-HDV), hepatit C virusu (HCV) antikor (anti-HCV) ve hastaya bilgi verilerek anti-HIV antikor bakılmalı; hepatit A virusu (HAV) bağışıklığının belirlenmesi için HAV immunoglobulin G (IgG) antikor (anti-HAV IgG) çalışılmalıdır. HAV seronegatiflere aşılama önerilmelidir. Diğer kronik karaciğer hastalığı sebeplerinden; alkolik, otoimmün, metabolik nedenler ve steatohepatit ekarte edilmelidir. Hastayla birinci dereceden akraba olanlara, ev içi ve cinsel temashılarına tarama ve HBV açısından seronegatiflere aşılama önerilmelidir. Karaciğer ultrasonografisi yaygın kullanılan bir radyolojik parametredir. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek için; karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Alternatif olarak karaciğerin sertliğini ölçen noninvazif yöntemler de (transient elastografi, manyetik rezonans elastografi) oldukça duyarlıdır. Yine fibrozu değerlendiren direkt ve indirekt serum belirteçleri (örn: fibrotest, APRI, Fib-4 vb) de yardımcı yöntemler olarak kullanılmaktadır (4, 58).

2.7.1. Serolojik Testler

HBsAg:

HBV genomunun kılıf proteinidir ve serumda saptanması bulaştırıcılığın göstergesidir. Virusun alınmasından 1-10 hafta sonra serumda saptanır. Saptanmasından 1-3 hafta sonra ALT yükselir, 2-7 hafta içinde semptomlar ortaya çıkar. Enfeksiyon kronikleşmediği takdirde 4-6 ay içinde serumdan kaybolur. Akut enfeksiyon başladığında anti-HBcIgM pozitifleşir ve kronik enfeksiyondan ayırım yapılmasını sağlar.

Kronik HBV enfeksiyonunda ise serumda yüksek HBsAg düzeyleri devam eder. Serumda 6 aydan uzun süre HBsAg pozitifliği kronikleşme göstergesidir (59). Kantitatif HBsAg ölçümü, serum HBV DNA düzeyi ile korele saptanmıştır ve inaktif taşıyıcılığı ya da tedavi yanıtını

öngörmede kullanılabilir. Özellikle IFN kullanımında HBsAg titre takibi tedavi yanıtıslığı ya da tedavi kesilmesi açısından yol gösterici olabilir. Ancak NA kullanan hastalarda titre takibinin kullanımı ve faydası henüz netleşmemiştir (60).

HBeAg:

Nükleokapsit genomunun bir ürünüdür ve aktif viral replikasyonu gösterir. HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir ve hem akut hem kronik infeksiyonda saptanır. Akut infeksiyonda HBsAg'den daha önce kaybolur. Kronik infeksiyonda ise immuntoleran fazda hızlı replikasyon döneminde HBeAg düzeyi yüksektir. İmmun temizlenme fazında sentezi azalarak kaybolur, kronik infeksiyon boyunca HBeAg pozitif olarak devam etmesi ağır karaciğer hastalığı riskini artırır. HBeAg pozitif KHB'de tedavi esnasında HBeAg serokonversiyonu tedavi başarısının göstergesidir (34).

Anti-HBe:

Serumda HBeAg kaybolduktan hemen sonra pozitifleşir, nadiren çok kısa bir dönem HBeAg ile birlikte pozitif saptanabilir. Akut infeksiyonda kanda saptanması, replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşme fazına girdiğini gösterir. KHB'de (prekor mutantları hariç) anti-HBe pozitifliği oluşması viral replikasyonunun baskılandığını gösterir. Tedavi altında HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe antikor pozitifliği başarı göstergesi olarak hedeflenmektedir. (4, 34).

Anti-HBc IgM:

Akut hepatit B'de ilk gelişen antikordur ve akut/kronik infeksiyon ayrımını sağlar. Serumda HBsAg'den 1-2 hafta sonra pozitifleşir, 3-12 ay içinde azalarak kaybolur. Akut hepatit B'de; HBsAg ve HBeAg'nin serumdan kaybolduğu, anti-HBs'nin henüz oluşmadığı "pencere dönemi" olarak adlandırılan dönemde, pozitif olan tek gösterge olarak saptanabilir. Bu dönem ortalama 2-8 hafta sürebilir. Ayrıca, KHB'nin akut alevlenme döneminde de serumda pozitif saptanabilir (59).

Anti-HBc IgG:

Anti-HBc IgG pozitifliği, kişinin yaşamı boyunca HBV ile karşılaştığını ve akut, kronik ya da önceden geçirilmiş infeksiyonu gösterir. Hayat boyu pozitif kalır, aşılama sonrası pozitiflik oluşmaz. Diğer serolojik göstergeler olmaksızın izole anti-HBc IgG pozitifliği çeşitli durumlarda saptanabilir. Geçirilmiş ve iyileşmiş infeksiyon sonrasında anti-HBs antikorlarının saptanamayan

düzeyle inmesi; HIV, HDV, HCV gibi koinfeksiyonların HBsAg salınımını baskılaması, HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu kronik infeksiyonlar ve mutant virusları tespit edemeyen ticari kitler izole anti-HBc IgG pozitifliğine sebep olabilir (61).

Anti-HBs:

Kanda, hastalığın geçirilmesi yoluyla ya da aşılama sonrasında pozitifleşir ve titresinin >10 U/l olması, HBV infeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir. Eşlik eden anti-HBc IgG antikor varlığı, hastalığın iyileşmesiyle sonlanan bağışıklık yanıtını gösterir. Akut infeksiyon iyileşirken HBsAg kaybolduktan sonra, saptanabilir düzeye ulaşır ve 1 IU anti-HBs, 0.9 mikrogram (µg) HBsAg'yi nötralize eder (59).

Tablo 3'te serolojik testlerin yorumlanmasıyla ilgili bilgi verilmiştir.

HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	HBV DNA	Yorum
+	-	-	-	-	-	+	Erken infeksiyon dönemi
+	+	-	+	+/-	-	+	Akut infeksiyon
-	-	-	+	+/-	-	+/-	Pencere dönemi
-	-	+/-	-	+	+	-	Geçirilmiş infeksiyon ile gelişen doğal bağışıklık
+	+	-	-	+	-	+	Kronik infeksiyon/Kronik hepatit
+	-	+	-	+	-	+/-	Kronik hepatit/Kronik infeksiyon
-	-	-	-	+	-	+	İzole Anti-HBc pozitifliği (Gizli ifeksiyon)
-	-	-	-	+	-	-	İzole Anti-HBc pozitifliği (yalancı pozitiflik, eskiden geçirilmiş infeksiyon anneden bebeğe pasif geçiş)
-	-	-	-	-	+	-	Aşılama ile kazanılmış bağışıklık

Tablo 3. HBV Serolojik Testlerinin Yorumlanması (62).

2.7.2. Moleküler Testler

HBV DNA:

HBV infeksiyonunun kanıtıdır. KHB tanısında, evrelemesinde, tedaviye başlama ya da tedavisiz izlem kararında, tedavi yanıtını izlemede, serolojik incelemelerden kaçan mutant suşları belirlemede ve okült infeksiyonu belirlemede, kantitatif HBV DNA tayini önemlidir. Akut infeksiyonda HBsAg saptanmasından 3 hafta önce serumda saptanabilir. Günümüzde ‘‘real time’’ gerçek zamanlı PCR (rtPCR) yöntemi ile HBV DNA'nın, <20 IU/ml duyarlılık ve 10^7 - 10^8 IU/ml'ye varan kantitasyonla ölçümü mümkündür. Testin standardizasyonu için, ölçüm birimi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından IU/ml olarak belirlenmiştir ve 1IU/ml = 5,26-5,82 kopya/ml eşdeğerdir (48,63).

2.7.3. Biyokimyasal Testler

Biyokimyasal test olarak rutinde; ALT, aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubin, albümin, protrombin zamanı (PT) ve “international normalized ratio” INR kullanılabilir. Aminotransferazlar ve LDH hepatosit hasarını göstermekte iken; albumin, koagülasyon faktörleri, PT ve INR karaciğerin biyosentez fonksiyonlarını göstermektedir. ALP ve GGT kolestazı gösterir (64). AASLD 2018’de belirtilen ALT sınır değerleri; erkeklerde 35 IU/l ve kadınlarda 25 IU/l olarak belirtilmiştir (48).

ALT hepatositlerde ve sitozolde bulunur. Karaciğer hasarı olması halinde salınır ve serumda düzeyi artar. AST; karaciğer dışında ek olarak kalp ve iskelet kasları, böbrek, pankreas gibi çok sayıda organda bulunur, ALT gibi özgül değildir. Ancak; kanda normal ALT düzeyleri, nekroinflamasyonun olmadığı anlamına gelmez. Transaminazların artışı, karaciğerde hasarın derecesini göstermez. ALP, GGT ve LDH, transaminazlar kadar duyarlı değildir. ALP ve GGT safra stazında ya da yer kaplayıcı lezyon varsa değerlidir. ALP ayrıca kemik, ince bağırsak, böbrek ve plasentada da bulunur (46,64).

Klinik tanıda serolojik, moleküler ve biyokimyasal testlerin bir arada kullanımı **Tablo 4**’te gösterilmiştir.

Klinik formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBcIgM	Anti-HBcIgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV DNA	ALT
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	-	+	-	N
İyileşmiş hepatit	--	-	-	+	+	+	-	N
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	+	-	<2000 IU/ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	-	+/-	+	N
KHB	+	+/-	-	+	+/-	-	>2000 IU/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	+/-	-	+	++

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B.

Tablo 4. HBV Tanısında Seroloji, HBV DNA ve ALT Tetkiklerinin Birlikte Kullanımı ve Yorumlanması (65)

2.7.4. Histopatolojik Tetkikler

Histopatolojik değerlendirmede, nekroinflamatuvar aktivite ve fibroz belirlenerek KHB tanısının doğrulanması, olası siroz tanısının değerlendirilmesi ve diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması amaçlanmaktadır. Bu sebeple karaciğer iğne biyopsisi gerekli bir yöntemdir (4). Derece; karaciğer dokusundaki inflamasyon, hepatoselüler hasar ve diferansiyasyonu gösterir. Evre ise fibrozun varlığını gösterir. En yaygın Ishak skorum sistemi kullanılmaktadır (66).

2.7.5. Noninvazif Testler

Biyopsinin invazif işlem olması ve kontrindikasyonları bulunabilmesi nedeniyle, noninvazif yöntemleri kullanarak karaciğer fibrozunun düzeyini skorlamak için sistemler geliştirilmiştir. Bu skorlarla tedavi öncesi sonrası izlem yapılabilir, tekrar hesaplanabilir. En sık kullanılanlar; AST/ALT, AST/PLT, Fibro Test, FIB-4 indeks, Fibro indeks, Acti Test, Hepascore, Fibro indeks skorlar ya da Elastografi ve Transient Elastografi (Fibroscan) gibi görüntüleme şekilleridir. Fibroscan; biyopsinin aksine tek bir blęeyi değil, karaciğerin geniş bir kısmını değerlendirir ve sonuçlar kilopascal (kPa) şeklinde bildirilir. Sonuçlar 6 kPa ve altında izlenirse siroz dışlanabilir. lm sonuçları 9-12 kPa ve üzeri saptanıp, ALT yüksekliği de eşlik ediyorsa, ileri düzeyde karaciğer hastalığı varlığını düşündürmelidir (67).

2.8 Tedavi

2.8.1. Amaç

Akut hepatiti B için tedavinin ana hedefi, akut ve subakut karaciğer yetmezliği gelişmesinin önlenmesidir. Yanısıra kronikleşme riski de azalmaktadır. KHB hastalarında ise sağ kalımı ve hayat kalitesini artırmak; siroz ve HCC'ye gidişi önlemek temel hedeflerdir. Ayrıca; anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi, immunospresyon halinde hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi ve ekstrahepatik bulguların önüne geçilmesi amaçlanan diğer kazanımlardır. Tedavinin başlanma zamanı, hastalığın doğal seyri ve hastayla ilgili faktörler, hedeflere ulaşma durumunu etkileyen temel unsurlardır (4).

2.8.2. Tedavi İndikasyonları

EASL (Avrupa Karaciğer Hastalıkları alışma Derneği), ‘‘Asian Pacific Association for the Study of the Liver’’ Asya Pasifik Karaciğer alışma Derneği (APASL) ve AASLD (Amerikan Karaciğer Hastalıkları alışma Derneği) uluslararası rehberler yayımlayarak, tedavi indikasyonları konusunda önerilerde bulunmuştur. HBeAg negatif ve pozitif olan hastalar için farklı kriterler

belirtilmekle birlikte, genel olarak tedavi indikasyonları benzerdir. Tedavi başlamadan önce fibrozu belirlerken biyopsi yapılması konusunda rehberlerde birliktelik sağlanmamıştır, bazıları önermekle birlikte bazılarında opsiyoneldir.

EASL 2017 kılavuzuna göre (4);

Normal ALT düzeyi 40 IU/ml olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlere göre:

--HBeAg negatif veya pozitif, HBV DNA >2000 IU/ml, ALT>Normalin üst sınırı (NÜS) ve/veya en azından orta dereceli karaciğer nekroinflamasyonu ya da fibrozu tanımlanan hastalarının tümü tedavi edilmelidir

--Kompanse veya dekompanse siroz bulunan hastalar tespit edildiğinde, HBV DNA pozitif olanlarda, ALT düzeylerinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir

-- HBeAg negatif veya pozitif, HBV DNA>20000 IU/ml ve ALT>2×NÜS saptanan hastalar fibroz derecesinden bağımsız olarak tedaviye başlanmalıdır

--30 yaşından büyük, persistan şekilde normal ALT ve yüksek HBV DNA düzeyleri olan HBeAg pozitif hastalar karaciğer histolojisinden bağımsız olarak tedavi edilebilir

-- HBeAg negatif veya pozitif, KHB yanında ekstrahepatik bulguları olan veya HCC ya da sirozla ilgili aile öyküsü bulunan hastalar, tedavi indikasyonları karşılanmasa da tedavi edilebilir

Tedavi edilmeyen hastalar da mutlaka takipte olmalıdır. EASL 2017 kılavuzuna göre;

--30 yaşın altında HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan, tedavi indikasyonlarını karşılamayan hastalar en az 3-6 ay ara ile takip edilmelidir.

--HBV DNA <2000 IU/mL, tedavi indikasyonlarını karşılamayan HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalar 6-12 ay ara ile takip edilmelidir.

--HBV DNA ≥2000 IU/mL, tedavi indikasyonlarını karşılamayan HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalar, ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir takip edilmelidir (4).

APASL 2016 kılavuzuna göre (50);

Normal ALT düzeyi 40 IU/ml olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlere göre:

--HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA >20000 IU/ml ve ALT >2× NÜS ise, 3 ay izlem yapılır, serokonversiyon yoksa tedavi edilmelidir, karaciğer biyopsisi opsiyoneldir

--HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA >20000 IU/ml, ALT 1–2× NÜS ise, 3 ay izlem yapılır, biyopsiyi düşünülmelidir, biyopside orta-ciddi inflamasyon ve anlamlı fibroz var ise tedavi edilir, özellikle 40 yaşın üstünde ve ailede HCC ya da siroz öyküsü varsa biyopsi önerilir

--HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA >2000 IU/ml ve ALT $>2 \times$ NÜS ise, 3 ay izlem yapılır, serokonversiyon yoksa tedavi edilmelidir, karaciğer biyopsisi opsiyoneldir

--HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA >2000 IU/ml ve ALT $1-2 \times$ NÜS ise, hastalar 3-6 ay izlenir, biyopsiyi düşünülmelidir, biyopside orta-ciddi inflamasyon ve anlamlı fibroz var ise tedavi edilmelidir, özellikle 40 yaşın üzerinde, ailede HCC ve siroz öyküsü varsa biyopsi yapılması önerilir

--HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA ≤ 2000 IU/ml ve ALT $\leq$ NÜS ise, ALT'nin 3-6 ayda bir ve/veya HBV DNA seviyelerinin 6-12 ayda bir bakılması ve invazif olmayan testlerle fibroz değerlendirmesi önerilir

--HBeAg pozitif ALT düzeyleri sürekli normal, HBV DNA >20000 IU/ml olan immuntoleran hastaların her 3 ayda bir takibi, invazif olmayan testlerle fibrozun değerlendirilmesi, eğer bu testlerde anlamlı fibroz varsa ya da ailede HCC öyküsü varsa biyopsi yapılması önerilir

--Kompanse siroz varlığında, HBV DNA >2000 IU/ml ve ALT normal olsa dahi tedavi edilmelidir

--Kompanse siroz varlığında, saptanabilir HBV DNA ve ALT yüksekliği durumunda tedavi edilmelidir

--Dekompanse siroz varlığında, saptanabilir HBV DNA düzeyi olan tüm hastalar, ALT seviyesinden bağımsız tedavi edilmelidir

AASLD 2018 kılavuzuna göre (48);

AASLD kılavuzunda normal ALT düzeyi erkeklerde 30 IU/l, kadınlarda 19 IU/l olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre:

--HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA >20000 IU/ml, ALT $\geq 2 \times$ NÜS (3-6 aylık periyotta ALT normalin en az iki katı yüksek) ise, tedavi edilmelidir, karaciğer biyopsisi opsiyoneldir.

--HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA 2000-20000 IU/ml ise HBeAg serokonversiyonu olabilir. 1-3 ay ara ile izlenmeli, 6 ay içinde ALT $>$ NÜS değişiklik olmazsa ve özellikle 40 yaşın üzerinde ise tedavi edilmelidir. Biyopsi/ invazif olmayan testler ile hastalığın şiddeti ve fibroz evresini belirlenip, $\geq F2$ veya $\geq A3$ ise tedaviye başlanmalıdır.

--HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA >20000 IU/ml, ALT $>$ NÜS ancak < 2 NÜS ise ve HBV DNA 2000-20000 IU/ml ise HBeAg serokonversiyonu olabilir. 1-3 ay ara ile izlenmelidir, 6 ay içinde ALT $>$ NÜS ise ve değişiklik olmazsa, özellikle 40 yaşın üzerinde ise tedavi edilmelidir. Biyopsi/ invazif olmayan testler ile hastalığın şiddetini ve fibrozu belirlenmelidir. $\geq F2$ veya $\geq A3$ ise tedaviye başlanmalıdır.

--HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA >20000 IU/ml olan fakat normal ALT düzeyleri ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyonu yoksa (yani immüntoleran hastalar), ALT düzeyleri en az 6 ayda bir ölçülmelidir ve HBeAg varlığı için düzenli olarak test edilmelidir.

--HBeAg negatif, HBV DNA <2000 IU/ml ve normal ALT düzeyi olan hastalarda (yani inaktif hepatit B taşıyıcıları) ALT ve HBV DNA seviyeleri ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra yılda iki kez tekrar değerlendirilmelidir.

--HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA ≥ 2000 IU/ml ve ALT $\geq 2 \times$ NÜS ise, tedavi edilmelidir. Karaciğer biyopsisi opsiyoneldir

--HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA ≥ 2000 IU/ml, ALT >NÜS ancak <2NÜS ise, 6 ay izlenmelidir, ALT <NÜS ise ALT ve HBV DNA 3-6 ay ara ile izlenir. ALT yüksek ise, 6 ay içinde değişiklik olmazsa ve özellikle 40 yaşın üzerinde ise tedavi edilmelidir. Bu hastalarda biyopsi/invazif olmayan testler ile hastalığın şiddetini ve fibroz belirlenmelidir. $\geq F2$ veya $\geq A3$ ise tedaviye başlanır

--Kompanse siroz varlığında, HBV DNA >2000 IU/ml ise ALT seviyesinden bağımsız tedavi edilmelidir

--Kompanse siroz varlığında, saptanabilir HBV DNA ve ALT yüksek ise tedavi edilmelidir

--Dekompanse siroz varlığında, saptanabilir HBV DNA düzeyi olan hastalar ALT seviyesinden bağımsız tedavi edilmelidir

2.8.3. Tedavisiz İzlenen Hastalar

HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu

HBeAg pozitif, normal ALT ve yüksek HBV DNA düzeylerinde olan (Faz 1: immüntoleran dönem) KHB hastaları, ailelerinde HCC öyküsü de varsa, 30 yaşın üzerinde ise karaciğer fibrozu değerlendirilmelidir. Belirgin fibroz olmayanlar için hastalığın ilerlemesi çok nadirdir. Eğer tedavi başlanılırsa, tam viral süpresyonun sağlanması zor olabilir ve tedavi kesilmelerinde relapslar daha sık görülür. Tedavinin uzun dönemde yararına ilişkin kanıtlar halen bilinmemektedir. Bu noktada, tüm uluslararası rehberler düzenli olarak bu hastaların takibini önermektedir (4, 48, 50).

HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu

Son 6 ay ve daha uzun süredir, HBsAg pozitif, HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif, ALT normal düzeylerde ve düşük ya da saptanamayan HBV DNA düzeyleri (<2000 IU/ml) olan;

belirgin bir karaciğer hasarı olmayan hastalardır (Faz 3: inaktif taşıyıcı). Bu hastaların uzun dönem prognozları oldukça iyidir. Antiviral tedavi önerilmez (1-3). HBsAg kaybı görülen hastalar çoğunlukla uzun yıllar HBV DNA negatif olan hastalardır (4, 48, 50). Ancak, HBV DNA ≤ 2000 IU/ml iken, ALT düzeyi dalgalı veya yüksek seyrediyorsa viral hastalıklar, steatohepatit, ilaç kullanımı gibi diğer sebeplerden ALT yükselebilir, bu sebepler araştırılır. Neden bulunamaz ise karaciğer biyopsisi önerilir. Bazı sirotik hastalarda HBV DNA düzeyi düşük seyredebilir. ALT düzeyleri normal seyrediyorken yüksek HBV DNA saptanıyorsa, bu hastalarda HBeAg-negatif HBV enfeksiyonu ve HBeAg- negatif KHB ayrımının yapılması kolay olmayabilir. Karaciğer biyopsisi ayrımında yardımcı olabilir. Bu hastaların birçoğu HBeAg negatif HBV enfeksiyonu olarak devam etmektedir, bir kısmında ise HBeAg negatif KHB tablosu gelişmektedir (4).

2.8.4. Tedavide Kullanılan Ajanlar

KHB tedavisinde kullanılan başlıca iki tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlar nükleotid/nükleozid analogları (NA) veya pegile interferon (peg-IFN) dur. NA arasında lamivudin (LAM), adefovir disoproksil (ADV) ve telbivudin (TBV) genetik direnç bariyeri düşük olan; entekavir (ETV), tenofovir disoproksil (TDF) ve tenofovir alafenamid fumarat (TAF) ise yüksek direnç bariyerine sahip olan seçeneklerdir. Günümüzde yüksek genetik direnç bariyerine sahip ve yan etki profili güvenli, potent bir NA, tedavide öncelikli seçenektir (4, 48).

2.8.4.1. Pegile İnterferon Alfa (PegIFN α): İnterferonlar immün modülatör etki sağlayan antivirallerdir. Uzun vadeli immün yanıtı indükler. Günümüzde kullanılan PegIFN α a-2a ve a-2b'lerin avantajları, tedavi sonunda yüksek HBsAg kaybı görülmesi ve belirli tedavi sürelerinin olmasıdır. Ancak maliyeti yüksek, istenmeyen ilaç etkileri fazla, tolerasyonu zor ve tedavi bitiminden sonraki kalıcı virolojik yanıt hızları da çok yüksek olmayan ajanlardır. Ayrıca tedavi başarısı; hastalığın evresi, HBV DNA ve HBsAg düzeyi, HBeAg durumu ve virusun genotipiyle yakından ilişkilidir. Genotip A ve B'de tedavi yanıtları genotip C ve D'ye göre daha iyidir ve ülkemizdeki HBV enfeksiyonlarının tamamına yakını genotip D'dir (4, 25). PegIFN alfa-2a ile 48 haftalık tedavi sonrasında HBsAg kaybının %4 saptandığı bildirilmiştir. Tedavi altındaki tüm hastaların belirli aralıklarla tam kan sayımı, ALT, TSH, HBV DNA ve HBsAg değerleri takip edilmelidir (4).

2.8.4.2. Nükleozid/Nükleotid Analogları (NA): Bu ilaçlar tüm HBV ile infekte hastalarda güvenle kullanılabileceği gibi; dekompanse karaciğer hastalığı, karaciğer transplantasyonu,

ekstrahepatik bulguların olması durumunda, akut hepatit ve ciddi kronik HBV enfeksiyonu alevlenmelerinde tek tedavi seçeneği konumundadır (4).

Lamivudin (LAM): Sitidin analogu revers transkriptaz inhibitörüdür. Kullanımı kolaydır ve ciddi tolerasyon sorunu yoktur ancak hızla direnç gelişimi yaşanmaktadır (68). LAM ile HBeAg negatif hastaların uzun dönem (5 yıllık) tedavisinde virolojik yanıt %30-35 arasında olmaktadır (69). İlacın genetik bariyerinin düşük olması sebebiyle direnç kolay gelişmekte, bu oran ikinci yılın sonunda %38 ve beşinci yılın sonunda %65'e ulaşmaktadır. Direnç gelişen hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlar nedeniyle LAM'ın ilk seçenek ilaçlar arasında yerini kaybetmiştir. Ancak gebelerde güvenilir olduğuna dair deneyim çoktur (70).

Adefovir (ADV): Adenozin monofosfat analogudur. ADV tedavisinde 5 yıllık tedavi sonucunda virolojik yanıt %70 civarında saptanır ve HBsAg kaybı %5 kadardır (69). LAM'dan farklı direnç profiline sahiptir. Tedavide ikinci yılda %3, beşinci yılda %20-29 oranında direnç gözlenebilir. Direnç gelişiminin LAM'a göre daha geç olması ve LAM dirençli olgularda kullanılabilmesi nedeniyle pek çok ülkede halen tercih edilmektedir. Fakat doza bağımlı nefrotoksik etkisi nedeniyle suboptimal dozda kullanılması sorun oluşturmaktadır (71).

Telbivudin (TBV): Timidinin L-nükleozid analogudur. Etkili tedaviye rağmen üç yılın sonunda yaklaşık %30 direnç gelişmektedir. Myopati, kreatin kinaz yüksekliği ve nöropati gibi istenmeyen ilaç etkileri mevcuttur (72). TBV gebelerde kullanılabilen bir seçenektir ve çalışmalarda anneden bebeğe HBV bulaşma riskini belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir (73).

Entekavir (ETV): Guanozin analogudur. Direnç gelişimi LAM'a göre zordur ve viral baskılanma daha etkilidir. Ancak ETV direncine neden olan mutasyonlardan ikisi, LAM direncine de yol açan ortak mutasyon olduğu için, LAM direnci varlığı ETV direncini kolaylaştırır (72). Entekavir tedavisi esnasında laktik asidoz; karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmuş olgularda, ortaya çıkabilen bir yan etkidir. HBeAg negatif hastalarda uzun süreli entekavir tedavisinde <%1 oranında HBsAg klirensi sağlanmaktadır. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg seroklirensi %55'e ulaşmakla birlikte, HBsAg seroklirensine ilişkin yeterli veri yoktur (74). TDF yerine entekavir kullanımı, güncel olarak; 60 yaşın üzerinde, kemik hastalığı olan (kronik steroid veya kemik mineral yoğunluğunu azaltan ilaç kullanımı, spontan kemik kırığı ve/veya osteoporoz)

ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan (eGFR <60 ml/min/1.73 m² olan, albüminüri >30 mg/24 sa veya ılımlı proteinürisi olanlar, fosfat düşüklüğü <2.5 mg/dl ve hemodiyaliz hastaları) hastalarda önerilmektedir (75).

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF): Adenozin analogu revers transkriptaz inhibitörüdür. İntraselüler metabolizmayla aktif metaboliti tenofovir difosfata dönüşür ve revers transkripsiyonu inhibe eder. KHB tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve direnç gelişimi açısından yüksek genetik bariyere sahiptir. 2008 yılında onay alıp kullanıma girmesinden bu yana primer direnç saptanmamış olması en önemli avantajıdır (72). Ancak uzun süreli kullanımda kemik mineral dansitesine olumsuz etkileri ve nefrotoksik yan etkileri bildirilmiştir (76). Tenofovirden daha sonra kullanıma giren ve ön ilacı olan TAF, plazmada TDF'den daha stabildir ve aktif metabolit hedef hücrelere daha düşük dozlarda daha verimli şekilde ulaşmaktadır (77). TDF, gebelik döneminde de kullanılabilir ve anneden bebeğe bulaşmayı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Emzirme döneminde de kullanılabilir. Yine TDF altında 5 yıllık izlemin sonucunda hastaların %87'sinde histolojik iyileşme, %51'inde fibrozda gerileme olduğu da gösterilmiştir (4).

Tenofovir alafenamid (TAF): Selektif revers transkriptaz nükleotid inhibitörüdür ve TDF'nin öncülüdür. Kemik ve böbrek dokusunda, TDF'ye göre çok daha düşük yoğunlukta bulunur bu nedenle istenmeyen ilaç etkileri de çok daha azdır (77). TDF yerine TAF kullanımı güncel olarak; 60 yaşın üzerinde, kemik hastalığı olan (kronik steroid veya kemik mineral yoğunluğunu azaltan ilaç kullanımı, spontan kemik kırığı ve/veya osteoporoz) ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan (eGFR <60 ml/min/1.73 m² olan, albüminüri >30 mg/24 sa veya ılımlı proteinürisi olanlar, fosfat düşüklüğü <2.5 mg/dl ve hemodiyaliz hastaları) hastalarda önerilmektedir. Ayrıca bu tür hastalarda, daha önce NA kullanımıyla tedavi deneyimi varsa, bu durumda ETV yerine TAF tercih edilmesi önerilmektedir (4). Uzun süreli takiplerde virolojik yanıtın TDF kullanan hastalarla benzer olduğu, yine 96. haftada HBsAg klirensinin <%1 olmasıyla TDF ile benzer olduğu saptanmıştır (78). Karaciğer hastalık bulguları üzerine etkisi, ETV ve TDF'de olduğu gibi, nekroinflamasyon ve fibrozu belirgin azaltma yönündedir ancak yine diğer NA'larında olduğu gibi HCC gelişmesi riski halen devam etmektedir. Bu sebeple HCC taramaları devam etmelidir (4). TDF'den TAF tedavisine geçişin, kemik ve böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkisi bilinmektedir ancak bu değişikliğin kan lipid profili üzerindeki kesin etkileri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Tedavi değişimi sonrasında dislipidemi ve ateroskleroz oranında artış olabileceği bildirilmektedir (79).

2.8.5. Antiviral Direnç

HBV tedavisinde kullanılan bir ajana genotipik direnç geliştiğinde; viral yükte artış, hepatit alevlenmesi ve karaciğer enzimlerinde artış saptanabilir. Direnç gelişme oranları LAM kullananlarda 5. yılda %80 ve ADV kullanan HBeAg negatif hastalarda %29, HBeAg pozitif hastalarda %42 saptanmıştır. ETV tedavisinde, NA naif olanlarda direnç gelişimi 6. yılda %1.2'dir ve TDF için direnç bildirilmemiştir (80). Direnç gelişmesinde en önemli mekanizma HBV polimeraz genindeki (*pol*) mutasyonlarıdır. Mutasyonun etkisiyle revers transkriptaz bölgesinin konformasyonel yapısı değişir ve NA etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır. Sonuçta ya ilaca yanıtızsızlık (primer ilaç direnci mutasyonları) ya da HBV varyantlarının azalmış replikasyon kapasitesini onaran (kompansatuvar) mutasyonlar saptanır. LAM tedavisinin uzun yıllar kullanılması, HBsAg değişikliği gösteren mutantların ortaya çıkmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür (81). Direnç tespit edilirse; tedavi değişiminde, çapraz direnç potansiyeli olmayan en etkili NA seçilerek, çoğul ilaca dirençli suşları indüklenme riskinin en aza indirilmesi amaçlanır (Tablo 5) (48).

NA direnci	Önerilen Tedavi
LAM direnci	TDF ya da TAF
TBV direnci	TDF ya da TAF
ETV direnci	TDF ya da TAF
ADV direnci	LAM deneyimli değilse ETV ya da TDF ya da TAF
	LAM dirençli ise TDF ya da TAF
	HBV DNA plato çiziyorsa ETV*** eklenir ya da ETV'ye geçilir
TDF ya da TAF direnci**	LAM deneyimli değilse ETV
	LAM dirençli ise ETV* eklenir
Çoklu direnç	ETV+TDF ya da TAF kombinasyonu
ETV: entekavir; TDF: tenofovir disoproksil fumarat; TAF: tenofovir alafenamid; LAM: lamivudin; ADV: adefovir; *Uzun süreli kombinasyonun yan etkileri bilinmiyor. **Tenofovir direnci klinik olarak gözlenmemektedir; çapraz direnç profilinin anlaşılması için uzman bir laboratuvar da genotipik ve fenotipik analiz mutlaka yapılmalıdır. ***Özellikle ADV dirençli mutantlar (rA181T/V ve /veya rN236T) ve yüksek viral yük varlığında, TDF (TAF) yanıtı uzatabilir	

Tablo 5. Hepatit B Tedavisinde NA İlaç Direncinde Önerilen Tedavi Seçenekleri (48).

2.8.6. Tedaviye Yanıt Tanımlamaları

NA tedavisi altında, alt sınır saptama değeri 10 IU/ml olan PCR metoduyla HBV DNA saptanamaması, virolojik yanıt olarak tanımlanır. Virolojik yanıtızsızlık durumu, primer ve kısmi olarak değerlendirilir. Primer yanıtızsızlık, tedavinin 3. ayında HBV DNA düzeyinde 1 logaritma (log)'dan az düşüş olması durumudur. Kısmi yanıtızsızlık ise; tedavi altında 1 log'dan fazla düşüş

olması, ancak tedavinin 12. ayında halen HBV DNA'nın saptanabilir olması olarak tanımlanır. Virolojik kırılma; düzenli tedaviye rağmen, saptanan HBV DNA değerinden en az 1 log artış olması olarak tanımlanır. Bu durum, serum ALT değerinde artışla karakterize biyokimyasal kırılmanın öncüsü olabilir. Kalıcı viral yanıt ise, NA tedavisinin kesilmesi sonrası, en az 12 ay HBV DNA <2000 IU/ml olması olarak tanımlanır. HBeAg pozitif hastalar için serolojik yanıt; HBeAg'nin kaybı (seroklirensi) ve anti-HBeAg serokonversiyonu olarak tanımlanır. HBsAg için bu tanım, HbsAg kaybı ve serokonversiyonunun gerçekleşmesidir. Biyokimyasal yanıtın tanımı, serum ALT değerinin normal sınırlara (40 IU/l) gelmesidir. Tedavi bitiminde ise; serum ALT değerinin, 3 aylık periyotlarla en az 1 yıl takibinden sonra, kalıcı biyokimyasal yanıtta bahsedilebilir. Ancak tedavi kesilmesinin ardından; ilk 1 yıl içinde ALT dalgalanmaları olabileceğinden, kalıcı biyokimyasal yanıtın değerlendirilmesi zor olabilmektedir. Bu durumda ALT yükselmesinin ardından, 2 yıla yakın takipte kalıp, tedavi bitimi sonrası biyokimyasal yanıt kararını vermek daha makul bir yaklaşımdır. Histolojik yanıt değerlendirildiğinde; tedavi öncesi bulgulara kıyasla fibrozun kötüleşmemesi ve nekroinflamatuvar aktivitede azalma olması (≥ 2 histolojik aktivite indeksi-Ishak sisteminde), histolojik yanıt olarak değerlendirilir (4).

2.8.7. Nükleoz(t)id Analogları (NA) İle Tedavinin Yan Etkileri

TDF'nin uzun süreli kullanımı durumunda, kemik mineral dansitesi (KMD) veya böbrek fonksiyonlarında azalma saptanabilir. Tedavi altındaki olgularda, akut ya da kronik böbrek hasarı, hipofosfatemi ve Fanconi sendromu görülebildiği bildirilmiştir. (82, 83). Halihazırda TDF kullananların KMD yakından izlenmeli, özellikle osteopeni, osteoporoz ve steroid kullanımı gibi eşlik eden risk faktörü varsa TAF ya da entekavir tercih edilmelidir. Yine; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi (HL) gibi ek risk faktörlerinin varlığında, TDF altında renal disfonksiyon ön planda izlenmiştir. Tedavi ajanı belirlerken; KK <60 ml/dk, proteinüri veya albuminüri (idrarda albümin / kreatinin oranı >30 mg/g olması), serumda fosfat değerinin <2.5 mg/dl olması halinde TDF kullanımından kaçınılması önerilir (4, 84, 85).

2.8.8. Tedavi Sonlanım Noktaları

Tüm tedavilerin ana hedefi ve sonlanım noktası HBV DNA seviyelerinin uzun süreli baskılanmasıdır. Ek olarak ALT normalleşmesi ve biyokimyasal yanıt da ek bir sonlanım noktası kabul edilebilir. HBeAg pozitif hastalarda, anti-HBe serokonversiyonu olsun ya da olmasın, HBeAg kaybı önemli bir sonlanım noktasıdır ve kısmi immün kontrolü temsil eder (4). Tedavi ile kür sağlanması 3 farklı şekilde tanımlanır. Virolojik kür, HBV DNA'nın eradikasyonu yani gerçek

kürü ifade eder ve cccDNA'nın hepatositlerden kaybolduğu bir durumu tanımlar. Ancak pratikte görülmeyen sadece teorik bir adlandırma olan virolojik kür mümkün değildir. Fonksiyonel kür; periferik kanda HBV DNA'nın yanısıra HBsAg'nin de negatifleşmesidir ve tedavide hedeflenen bir durumdur. Kısmi kür durumunda ise tedavi sonrası, HBsAg pozitif ve HBV DNA 0-2000 IU/ml seviyesinde saptanır (48).

2.8.8.1. HBsAg Spontan veya Tedaviyle Kaybı

HBsAg seroklirensi; KHB infeksiyonu olanlarda, 6 aydan daha uzun bir süre boyunca tekrarlayan testlerle HBsAg'nin negatif görülmesi ve son vizitte hala negatif saptanması olarak tanımlanır. Spontan ya da tedavi altındayken ortaya çıkabilir ve dünya genelinde saptanan oran, spontan HBsAg kaybında yıllık %1 civarındadır (86). Spontan seroklirensin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, takipte düşük HBsAg titreleri (özellikle <10 IU/ml) HBsAg kaybını öngördüreceği bir belirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca; düşük ALT düzeyleri, yüksek trombosit ve lökosit sayısı ile ileri yaşın da belirleyici olabileceği düşünülmektedir (87).

Gerek PegIFN α , gerek NA ile tedavide optimal sonlanım noktası; anti-HBs serokonversiyonu olsun ya da olmasın HBsAg kaybıdır ancak sık saptanan bir durum değildir (4). PegIFN α tedavisinin avantajı, 48 haftalık tedavi sonunda özellikle batılı ülkelerde nispeten yüksek HBsAg kaybıyla ilişkilendirilmesidir ancak Asya ülkelerinde HBsAg kaybı oranları düşüktür (88). NA arasında ise en yüksek HBsAg kaybı tenofovir ile saptanmıştır (48).

2.8.8.2. Tedavi Kesilmesinin Değerlendirilmesi

KHB infeksiyonunda kür oranları çok düşük olduğu için, çoğu hastada tedavi süresi belirsizdir. Bunun yanında ömür boyu tedavi yaklaşımında da; kullanılan antivirallerin diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi başka kronik hastalıkları indüklediği, böbrek hasarı, kemik erimesi gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olduğu, ayrıca ciddi mali yük getirdiği vurgulanmaktadır. Ancak genel yaklaşım; yüksek etkinlik, düşük yan etki profili ve düşük direnç oranlarıyla birincil tedavi seçeneği olan entekavir, TDF ve TAF tedavilerinin optimal olduğu ve HBsAg kaybı oranlarının da düşük olması sebebiyle klinik pratikte ilaçlara devam edilmesi ve tedavi süresinin öngörülememesi şeklindedir (89). Güncel olarak, NA altında HBsAg kaybı ve HBV DNA baskılanmasının tedavi kesildikten sonra da devam ettiği bilinmektedir, dolayısıyla HBsAg ve HBV DNA negatifleştikten 6-12 ay sonra, tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Ancak bu yaklaşımla ilgili randomize-klinik bir çalışma yoktur (90). HBsAg kaybı olmayanlarda ise tedavinin kesilmesi; uzun süreli tedavilerin potansiyel istenmeyen etkileri, maliyet ve direnç

sorunları nedeniyle, HBeAg negatifleştikten en az 1 yıl sonra mümkün olabilir ve planlanabilir. Sirotik hastalarda ise HBeAg durumundan bağımsız şekilde, HBsAg kaybı olana dek tedavi sürdürülmelidir. Farklı kılavuzlarda, tedavi kesilmesine ilişkin yapılmış öneriler **Tablo 6**'da gösterilmiştir (4, 48, 50, 90).

Kılavuz	HBeAg-Pozitif	HBeAg-Negatif	Siroz Varlığı
APASL 2016	HBeAg serokonversiyonu beraberinde tedavinin 1-3. yılında kalıcı olarak ALT düzeyinin normal, HBV DNA'nın saptanamaz olması	Anti-HBs serokonversiyonuyla birlikte HBsAg klirensi Tedavinin en az 12 aylık döneminde HBsAg kaybı En az 2 yıllık tedaviden sonra 6 ay arayla yapılan 3 testte HBV DNA'nın saptanamaz olması	Kompanse sirozlu hastalarda yakın takiple düşünülebilir
AASLD 2018	HBsAg klirensi Hasta temelinde değerlendirilmeli riskler hastaya anlatılmalı ve karar hastaya ve hekimine bırakılmalı	HBsAg klirensi	Önerilmez
EASL 2017	HBsAg klirensi (en güvenlisi) HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'nın tedaviyi takiben 6-12 ay saptanamaz halde olması	HBsAg klirensi Seçilmiş hastalarda ≥ 3 yıl virolojik baskılanma elde edilmişse ve NA kesilince en az bir yıl takip güvencesi sağlanmışsa	Önerilmez

Tablo 6: Kılavuzlara Göre Kronik Hepatit B'de Antiviral Tedavi Kesilme Önerileri

2.9 Korunma ve Aşılama

HBV enfeksiyonundan korunmak için; koruyucu önlemlerin yanısıra, aslolan pasif ve aktif immunizasyonla özgül korunmadır. Pasif immunizasyon; yüksek titrede anti-HBs antikorları içeren hepatit B hiperimmunoglobulini (HBIG) uygulanarak; HBsAg pozitif kişinin kan veya vücut sıvılarıyla perkutan ya da mukozal temas sonrası profilakside ve HBsAg pozitif anneden doğan bebeği korumak için aşıyla birlikte uygulama durumlarında kullanılır. HBIG, 3-6 aya kadar enfeksiyondan koruma sağlayabilmekte ve ideal olarak ilk 24 saatte uygulanmakla birlikte, temas sonrası 7 gün içerisinde verilebilmektedir. Temel korunma yolu ise aşılama ile sağlanan aktif immunizasyondur. Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu '*Advisory Committee on Immunization Practices*' (ACIP)'in önerilerine göre, 0-1-6. aylarda uygulanmak üzere toplam 3 doz aşılama yapılır. Şema tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs ≥ 10 IU/ml olan çocuk ve yetişkinler, aşıya gerekli immun yanıtı vermiş olarak kabul edilir (91). Ülkemizde Hepatit B aşılama programı 1998'de başlamış; yanısıra 2005-2009 yıllarında ilköğretimde yakalama aşılamaları yapılarak AHB insidansında azalma sağlanmıştır (92).

2.10 Ekstrahepatik Sendromlar

Ekstrahepatik dokularda HBV tutulumu bilinmektedir ve karaciğer hastalığının reaktivasyonunda rol oynamanın yanısıra, diğer organ ve sistem tutulumlarına da sebep olmaktadır. Akut hepatit B’de; serum hastalığı, poliarteritis nodoza (PAN), kriyoglobülinemi, artrit ve artralji, papüler akrodermatitis, ürtiker, lökositoklastik vaskülit, membranöz glomerulonefrit ve poliradikülit görülebilir. Kronik hepatit B’de ise; PAN, membranöz ya da membranoproliferatif glomerulonefrit, IgA nefropatisi, esansiyel mikst kriyoglobülinemi, üveit, Guillain-Barre sendromu, cilt tutulumları ve Non-Hodgkin lenfoma tutulumları izlenebilir (93).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma popülasyonu ve dizaynı

Çalışma tek merkezli, retrospektif, gözlemsel, analitik bir kesitsel çalışma olarak planlanmıştır. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne; 2000 yılının Ocak ayından, 2023 yılının Aralık ayına kadar başvurmuş ve en az 6 ay boyunca HBsAg pozitif saptanarak Kronik HBV enfeksiyonu tanısı konmuş kişilerin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Takipte kalma süresi en az 12 ay olan ve en az 2 kere ayaktan poliklinik takibine gelerek gerekli tetkikleri yapılmış, 18 yaş ve üzeri hastalar çalışma kapsamına alındı. HDV, HCV veya HIV ile koinfekte olan hastalar dahil edilmedi.

3.2. Verilerin elde edilmesi

Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar bilgilerine poliklinikte manuel olarak tutulan hasta kartlarından ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Elde edilen tüm parametreler Excel dosyalarına kaydedildi. Kişilerin; yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ), toplam takip süresi, eğitim durumu, meslek, medeni durum, sigara, alkol kullanımı, bulaşma yoluna yönelik bilgiler (dövme, piercing varlığı, şüpheli cinsel ilişki öyküsü, kan transfüzyonu, diş tedavileri, ev içi temaslılarda ve annede HBV varlığı), geçirilmiş operasyonlar, bitkisel takviye, uyuşturucu madde kullanımları, spontan kemik fraktürü öyküsü, tüm komorbiditeleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, romatolojik hastalık ve türü, malignite öyküsü), kullandığı ilaçlar (Antitrombotik, Antilipidemik, nonsteroid antiinflatuvar analjezik, steroid, kemoterapi ve diğer immunosüpresif ajanlar), tedavi durumu ve başlanan ajanlar sorgulandı. Hastaların tanı anında, takibinin 12. ayında ve son poliklinik başvurusundaki; HBsAg, Anti-HBs, HBV DNA düzeyi (COBAS HBV testi ile COBAS 6800 sisteminde çalışılmıştır, kitin ölçme aralığı 10 IU/mL-1 000 000 000 IU/ml arasındadır), Anti-HBcIgG, Anti-HBe, HBeAg, Anti-HAV IgG, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, total bilirubin, kreatinin, CKD-EPI denklemi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), kullanılarak elde edilen glomeruler filtrasyon hızı '*Estimated Glomerular Filtration Rate*' (eGFR), kalsiyum, fosfor, albümin, INR, lökosit, trombosit, hemoglobin, AFP, spot idrarda protein ve mikroalbumin varlığı, LDL, HDL, total kolesterol düzeyleri, batin ultrasonografisinde siroz veya hepatosteatoz bulgusu, karaciğer biyopsisindeki HAI ve fibrozis değerleri, tedavi durumu ve tedavi değişiklikleri not edildi. Son vizitte yeni tanı almış güncel komorbidite durumu, takibi süresince yapılan kemik dansitometrisi (DEXA) ve noninvazif karaciğer fibroz ölçümü (FibroScan) sonuçları kaydedildi.

3.3. Çalışmada kullanılan tanımlamalar

Çalışmamızda farklı evrelerde KHB tanılı hastalar EASL tanı ölçütlerine göre ele alındı (4): HBeAg pozitif, ALT normal, HBV DNA'sı >2000 IU/ml ve tedavisiz izlenen hastalar Faz 1, HBeAg pozitif HBV enfeksiyonu (immün toleran) kabul edildi. HBeAg pozitif, ALT normal sınırın üzerinde, HBV DNA >2000 IU/ml, karaciğer histopatolojisi fibrotik ve tedavi başlanan hastalar Faz 2, HBeAg pozitif KHB (immün aktif) olarak değerlendirildi. HBeAg negatif, ALT normal, HBV DNA'sı <2000 IU/ml ve tedavisiz izlenen hastalar Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu (inaktif taşıyıcı) olarak değerlendirildi ve son olarak HBeAg negatif, ALT normal sınırın üzerinde, HBV DNA > 2000 IU/ml, karaciğer histopatolojisi fibrotik ve tedavi başlanan hastalar Faz 4, HBeAg negatif KHB (reaktivasyon dönemi) olarak kabul edildi.

VKİ değeri vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı ve 25 üzeri olanlar fazla kilolu, 30 üzeri olanlar obez kabul edildi. Serum laboratuvar parametrelerinde, normal kabul edilen sınırlar; AST için 5-42 IU/ml, ALT için 5-45 IU/ml, ALP için 40-130 IU/l, GGT için 5-85 IU/l, LDH için 135-250 IU/l, total bilirubin için 0.2-1.2 mg/dl, kreatinin için 0.7-1.4 mg/dl, Ca için 8.5-10.5 mg/dl, fosfor için 2.7-4.5 mg/dl, albümin için 3.2-5.5 g/dl, INR için 0.8-1.2, WBC için 4.3-10.3 $10^3/\mu\text{l}$, PLT için 155-375 $10^3/\mu\text{l}$, Hb için 13.6-17.2 g/dL, AFP için 0-13.6 ng/ml, LDL için 100-130 mg/dl, HDL için >40 mg/dl ve total kolesterol için 130-200 mg/dl olarak değerlendirildi. Karaciğer biyopsisi yapılan olgularda histopatolojik inceleme Modifiye Knodell (Ishak) skorumu sistemine göre belirlendi ve Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) skoru 18 puan üzerinden, fibroz skoru 6 puan üzerinden değerlendirildi. Proteinüri için spot idrarda >150 mg/l protein varlığı esas alındı. Hepatosteatoz bulguları hepatobiliyer USG'ye göre değerlendirildi ve yine USG'de karaciğer sınırlarında düzensizlik, parankimde heterojenite, nodüler görünüm, splenomegali ya da doppler USG ile portal vende tromboz saptanması siroz bulgusu olarak not edildi. DEXA kemik mineral dansitesi ölçümünde T ve Z skorları değerlendirildi, -1 ve -2,5 arası ölçüm sonucu osteopeni ve -2.5'in altında ölçüm sonucu osteoporoz olarak değerlendirildi. Fibroscan ölçümlerinde 6kPa üzeri skor fibroz varlığı olarak kabul edildi.

Takipte; başlangıç bulguları ile 1. yıl parametrelerinin değişiminin kıyaslanabilmesi amacıyla ALT'de normal sınırın 2 katı ve üzeri artış, artmış ALT değerinde 2 kat kadar düşüş, pozitif HBV DNA'nın saptanamaz seviyeye inışı, HBV DNA 1 log ve üzeri seviyede artış olması, ALP-GGT-AFP-LDL-bilirubinde normal değer aralığının üstünde artış saptanması, albümin ve fosforda normal sınırların altına düşüş, kreatininde %30 kadar artış, önceki durumda saptanmıyorken yeni gelişen proteinüri ve önceki durumda saptanmıyorken yeni gelişen hepatosteatoz ya da var olan hepatosteatozda grade ölçümleri ile derecesinin arttığına belirlenmesi değerlendirildi ve formlara

not alındı. Başlangıç bulguları ile en son vizittteki parametrelerinin değişiminin kıyaslanabilmesi amacıyla aynı laboratuvar ölçümleri benzer şekilde değerlendirilip not alındı.

3.4 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS paket programı versiyon 28.0 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Çalışma için hasta dosyalarından ve kayıt sisteminden elde edilen veriler önce veritabanına girildi ardından tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca, sıklık, yüzde, minimum ve maksimum değerleriyle gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov /Shapiro-Wilk testleriyle incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında Student-t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grup arası analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson χ^2 testi ve Fisher'ın kesin testi kullanıldı. Tedavi alan almayan, hepatosteatoz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında; zamanla serum biyokimyasal testleri veya görüntüleme testlerindeki değişikliklerin karşılaştırılmasında yineleyen ölçümler varyans analizi, McNemar, Friedman ve Wilcoxon testleri uygun şekilde kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde hepatosteatoz gelişimine etki ettiği belirlenmiş istatistiksel olarak anlamlı veya sınırlı anlamlı ($p<0.200$) parametrelerle lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizine, birbiriyle bağlantısı olmayan ve bağlama uygun değişkenler dahil edildi. Tüm analizlerde p değeri <0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 186 kronik hepatit B olgusu dahil edildi. HBeAg pozitif 28 (%15), HBeAg negatif 149 (%80) hasta tespit edildi. Olguların %53'ü erkek, yaş ortancası 46 (22-76) idi. Farklı fazlardaki hastaların; HBeAg sonuçları ile tedavi alma durumlarına göre olgu sayıları Tablo 7'de belirtildi.

Tablo 7. Tüm Olguların Kronik Hepatit B İnfeksiyonu Evrelemesi ve Tedavi Alma Durumları

	Olgu Sayısı (n=186)	Tedavi Alanlar (n=114)
Faz 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV İnfeksiyonu, n (%)	5 (%2.6)	0
Faz 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B, n (%)	23 (%12.3)	23 (%20.1)
Faz 3: HBeAg Negatif Kronik HBV İnfeksiyonu, n (%)	65 (%34.9)	0
Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B, n (%)	84 (%45.1)	84 (%73.6)
HBeAg durumu bilinmeyen, n (%)	9 (%4.8)	7 (%6.14)

Eğitim durumları incelendiğinde olguların genellikle ilkokul mezunu (%54.3) olduğu görüldü. Tabloda 8'de "diğer" meslek bölümünde yer alan 22 kişiden 4'ü aşçı, 4'ü güvenlik görevlisi, 3'ü tasarımcı, 3'ü ofis çalışanı, 2'si turizmci, 2'si şoför, 1'i sporcu, 1'i imam, 1'i çiftçi ve 1'i kaptandı.

Olguların %58'inde herhangi bir komorbidite yokken, %42'sinde çeşitli ek hastalıklar bulunmaktaydı. Romatolojik hastalık tanısı almış 10 bireyden; 4 olguda romatoid artrit, 2 olguda Behçet hastalığı, 2 olguda ankilozan spondilit ve 2 olguda da Sjögren hastalığı saptandı . Malignitesi olan 6 olgudan; 2'si meme CA, 1'i over CA, 1'i endometrium CA, 1'i serviks CA olarak not edilmiş ve 1'i de mide GIST tanısı almıştı. Diğer komorbid durumu olan 52 kişiden ; 9'unda majör depresyon, 5'inde hipotiroidi, 4'ünde geçirilmiş tüberküloz öyküsü, 3'ünde BPH, 3'ünde prematür ovarian yetmezlik ve osteoporoz, 3'ünde PKOS, 3'ünde astım, 2'sinde KOAH, 2'sinde epilepsi, 2'sinde DEA, 2'sinde dermatit, 2'sinde kronik osteomyelit, 2'sinde lomber disk hernisi, 2'sinde migren, 1'inde OKB, 1'inde trigeminal nevralji, 1'inde İTP, 1'inde geçirilmiş SVO, 1'inde gonartroz, 1'inde reflü özefajit, 1'inde hipofiz adenomu ve 1 kişide yineleyen üriner sistem infeksiyonları vardı.

Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 8’de ayrıntılı bir şekilde gösterildi.

Tablo 8. Kronik HBV İnfeksiyonu Tanılı Kişilerin Sosyodemografik Verileri

		Bulgular
Yaş, yıl, ort±SS, ortanca		46.49 ± 11.88, 46 (22-76)
Takip süresi, yıl, ort±SS, ortanca		8.34 ± 5.02, 7 (1-23)
Cinsiyet, Kadın, n (%)		88 (%47.3)
Boy, cm, ort±SS, ortanca		168.42 ± 8.69, 169 (147-190)
Vücut ağırlığı, kg, ort±SS, ortanca		78.22 ± 14.07, 78 (44-130)
Vücut kitle indeksi, kg/m2, ort±SS, ortanca		27.22 ± 4.44, 27 (19-46)
Fazla kilolu ve obez bireyler, VKİ ≥25, n(%)		124 (%70.8)
Obez bireyler, VKİ ≥30, n(%)		43 (%24.5)
Medeni durum, evli, n (%)		155 (%83.8)
Eğitim durumu (n=184)	İlköğretim, n (%)	100 (%54.3)
	Lise, n (%)	58 (%31.5)
	Yükseköğretim, n (%)	26 (%14.1)
Meslek (n=184)	Çalışmıyor, n (%)	59 (%32.1)
	Serbest meslek, n (%)	46 (%25.0)
	İşçi, n (%)	26 (%14.1)
	Emekli, n (%)	13 (%7.1)
	Memur, n (%)	12 (%6.5)
	Öğrenci, n (%)	3 (%1.6)
	Sağlık çalışanı, n (%)	3 (%1.6)
	Diğer, n (%)	22 (%12.0)
Sigara (n=185)	İçmiyor, n (%)	116 (%62.7)
	İçiyor, n (%)	61 (%33.0)
	Bırakmış, n (%)	8 (%4.3)
Alkol (n=185)	İçmiyor, n (%)	173 (%93.5)
	İçiyor, n (%)	10 (%5.4)
	Bırakmış, n (%)	2 (%1.1)

Bitkisel takviye kullanımı (n=184)	Yok, n (%)	178 (%96.7)
	Var, n (%)	6 (%3.3)
Komorbidite	Yok, n (%)	107 (%57.6)
	Var, n (%)	79 (%42.4)
Komorbidite türü*	HT, n (%)	26 (%14.0)
	Tip 2 DM, n (%)	14 (%7.5)
	Romatolojik hastalıklar, n (%)	10 (%5.4)
	Koroner arter hastalığı, n (%)	9 (%4.8)
	Hiperlipidemi, n (%)	8 (%4.3)
	Maligniteler, n (%)	6 (%3.2)
	Diğer komorbiditeler, n (%)	52 (%27.9)
Diğer tedaviler	Antihipertansif ajan kullanımı, n (%)	24 (%12.9)
	İnsülin kullanımı, n (%)	14 (%7.5)
	Antitrombotik ajan kullanımı, n (%)	12 (%6.5)
	NSAİİ kullanımı, n (%)	12 (%6.5)
	İmmunosüpresif ajan kullanımı, n (%)	10 (%5.4)
	Statin kullanımı, n (%)	8 (%4.3)
	Steroid kullanımı, n (%)	3 (%1.6)
Düşük yoğunluklu travmaya sekonder spontan kırık öyküsü, n (%)		10 (%5.4)

**Komorbidite türü sorusunda bazı kişilerde birden fazla komorbidite mevcut olduğundan, komorbidite varlığı olan kişi sayısından daha yüksek oranda bir değer elde edilmiştir.*

Hastalarda bulaşma yollarına ait anamnez sorgulandığında, bu konuda bilgi düzeylerinin yeterli olmadığı gözlemlendi ve 184 kişide horizontal, vertikal, cinsel ve perkutan yolla bulaşma açısından olası riskli temaslar not edildi. Yüz sekiz (%58.7) bireyde, aynı evde yakın temaslara yaşayan hane halkında da HBsAg pozitifliği vardı. Elli altı (%30.4) hastada annesinde de HBsAg pozitifliği tanımlanmıştı. Olguların şüpheli cinsel ilişki öyküsü, geçirilmiş cerrahi prosedür, dış tedavisi öyküsü, kan ürünü transfüzyonu ve güvenilir olmayan koşullarda dövme/piercing yaptırma anamnezi de alındı. Bulaşma yollarına ait bilgiler Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Bulaşma Yollarına Ait Bilgiler**

	(n=184)	Bulgular, n (%)
Horizontal Yol	Ev içi temaslarda KHB varlığı	108 (%58.7)
Vertikal Yol	Annede KHB varlığı	56 (%30.4)
Cinsel Yol	Korunmasız şüpheli cinsel ilişki	11 (%6.0)
Parenteral/Perkutan Yol	Cerrahi prosedür öyküsü	76 (%41.3)
	Dış tedavisi öyküsü	72 (%39.1)
	Kan transfüzyonu öyküsü	17 (%9.2)
	Dövme / piercing varlığı	1 (%0.5)

***Olası bulaşma yolu sorusunda bazı kişilerde birden fazla kaynağa ilişkin veri mevcut olduğundan, toplam kişi sayısından daha yüksek oranda bir değer elde edilmiştir.*

Kişilerin başvuru anında elde edilen laboratuvar bulguları incelendiğinde Hb ortalaması, normal aralığa göre (13.6-17.2 gr/dl) hafif düşük saptandı. Başvuruda AST ortalaması normal, ALT (5-45 IU/l) ortalama değeri 60.26 IU/l ile artmış olarak izlendi. AFP ölçümü yapılan 185 hasta değerlendirildi ve 1 kişide uç değer olarak 68 ng/ml ölçüldüğü ve bu kişide eşlik eden gebelik tespit edildiği saptandı, bu sebeple 184 hasta analize dahil edildi ve standart sapma bu şekilde hesaplandı.

Kişilerin başvuru anında yapılan değerlendirmede elde edilen laboratuvar bulguları Tablo 10’da ayrıntılı bir şekilde gösterildi.

Tablo 10. Kronik HBV İnfeksiyonu Tanılı Kişilerin İlk Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulguları

	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca (min-max)
HBV DNA kopya sayısı (IU/ml) (n=185)	20858398.43 ± 77884044.25	15702 (0-709616991)
Lökosit (/µl) (n=186)	6895.37 ± 1759.32	6635 (3500-13000)
Trombosit (/µl) (n=186)	230227.95 ± 57435.27	229500 (3200-440000)
Hb (gr/dl) (n=186)	13.51 ± 1.72	13.45 (9-18)
AST (IU/lt) (n=186)	41.30 ± 53.33	24 (11-452)
ALT (IU/lt) (n=186)	60.26 ± 93.54	27 (4-662)
ALP (IU/lt) (n=185)	75.86 ± 28.81	70 (20-239)
GGT (IU/lt) (n=185)	21.36 ± 29.79	15 (5-323)
LDH (IU/lt) (n=185)	202.47 ± 80.05	187 (70-871)
Total bilirubin (mg/dl) (n=186)	0.51 ± 0.33	0.40 (0.1-2)
Kreatinin (mg/dl) (n=186)	0.76 ± 0.16	0.80 (0.3-1.3)
GFR (CKD-EPI) (n=186)	102.75 ± 14.03	102 (56-135)
Albumin (g/dl) (n=186)	4.58 ± 0.37	4.60 (3.1-5.9)
LDL (mg/dl) (n=156)	113.13 ± 28.96	112 (39-231)
HDL (mg/dl) (n=155)	49.76 ± 16.97	45 (24-143)
Total kolesterol (mg/dl) (n=156)	182.78 ± 33.65	181 (112-324)
Kalsiyum (mg/dl) (n=178)	9.48 ± 0.37	9.50 (7.8-10.4)
Fosfor (mg/dl) (n=178)	3.22 ± 0.50	3.25 (1.2-5)
INR (n=186)	1.00 ± 0.30	1.00 (0.8-4.3)
AFP (ng/ml) (n=184)	3.47 ± 3.02	2.50 (0.6-22)

HBeAg durumu bilinen toplam 177 hastanın 28'i HBeAg pozitif, 149'u HBeAg negatif . On yedi (%7.5) kişinin merkezimize başvurmadan önce tedavi deneyimi vardı ve 4 kişi IFN, 1 kişi TBV, 3 kişi IFN ve ardından LAM, 3 kişi LAM, 2 kişi ETV ve 4 kişi TDF kullanmıştı. IFN kullanan 4 olgunun tamamında tedavi başarısızlığı, LAM geçmişi olan 6 hastanın 2'sinde ilaç direnci saptanmıştı. TDF öyküsü olan 4 olgunun tamamı kendi isteğiyle tedaviyi bırakmıştı. Merkezimizde değerlendirilen 114 (%61.2) olguya tedavi başlanırken, 72 (%38.8) olguya tedavi başlanması gerekli görülmedi . Bu olguların ilk başvuru anındaki tanısal bilgileri Tablo 11'de; tedavi bilgileri ve başlanan ajanlar Tablo 12'de ayrıntılı bir şekilde gösterildi.

Tablo 11. Kronik HBV İnfeksiyonu Tanılı Kişilerin İlk Başvuru Anındaki Tanısal Bilgileri

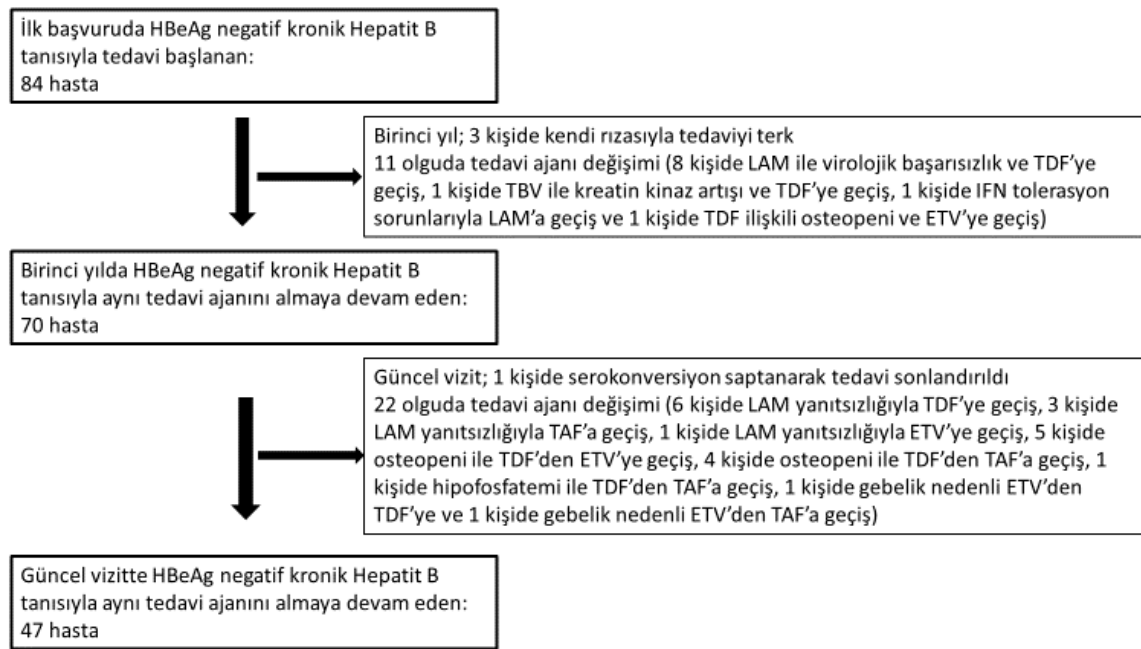
		Pozitif (n) (%)	Negatif (n) (%)	Tüm hastalar (n)
Serolojik Parametreler	HBsAg	186 (%100)	0	186
	Anti-HBs	2 (%1.1)	184 (%98.4)	186
	Anti-HBc IgG	186 (%100)	0	186
	HBeAg	28 (%15.8)	149 (%83.7)	177
	Anti-HBeAg	146 (%82)	32 (%18)	178
	Anti-HAV IgG	88 (%84.6)	16 (%15.4)	104
Spot idrarda proteinüri		6 (%8.1)	68 (%91,9)	74
Batın Ultrasonografi (USG) değerlendirmesi	Siroz bulgusu	8 (%4.4)	177 (%95.6)	185
	Hepatosteatoz	54 (%29.1)	131 (%70.8)	185
Modifiye Knodell skoru, Histolojik Aktivite İndeksi (HAI), ort±SS, ortanca (min-max), (n=114)		4.84 ± 2.40, 4 (0-12)		
Modifiye Knodell skoru, Fibrozis ve Siroz, ort±SS, ortanca (min-max), (n=114)		1.97 ± 0.82, 2 (0-5)		
Önceki tedavi deneyimi durumu		17 (%7.5)	169 (%92.5)	186
Tarafımızca tedavi başlanma durumu		114 (%61.2)	72 (%38.8)	186

Tablo 12. Kronik Hepatit B Tanılı Kişilerin İlk Başvuru Anındaki Tedavi Bilgileri

		Sayı, n (%)
Tedavi başlanan hastalar (n=114)	TDF	65 (%57.0)
	LAM	26 (%22.8)
	ETV	15 (%13.1)
	TAF	4 (%3.5)
	TBV	2 (%1.7)
	PegIFNα	2 (%1.7)

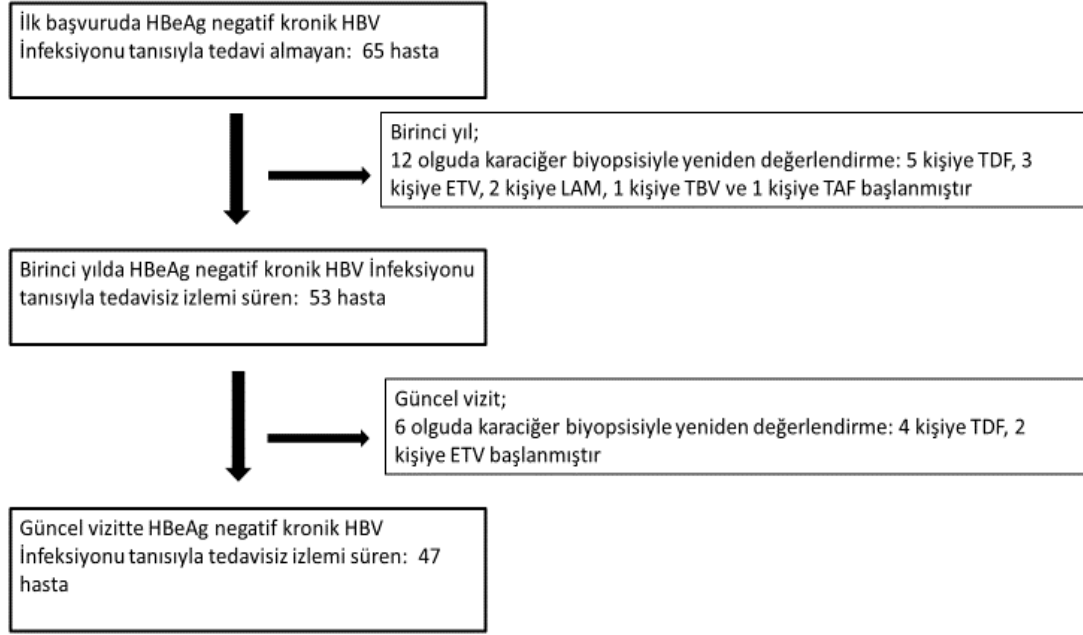
Tüm hastaların başvuru anındaki bulguları bu şekilde değerlendirildikten sonra; takibinin 1. yılında ve takibinin son vizitinde de, tanısal parametrelerinin ve genel sağlık durumlarının değerlendirilmesi, ardından tedavi alan ve almayan hastalar için karşılaştırmalı olarak analiz edilmesi planlandı. Bunun için öncelikle HBeAg negatif hastalar kendi içinde ele alındı ve 149 hastada; ilk tanı alma anındaki durumlarına göre evreleme yapıldı.

Bireylerin 84'ünde hastalık evresi Faz 4; HBeAg negatif kronik Hepatit B (eski terminolojide reaktivasyon dönemi) olarak belirlenmişti ve tedavi başlanmıştı. Bu olgularda; 42 kişiye TDF, 22 kişiye LAM, 12 kişiye ETV, 3 kişiye TAF, 2 kişiye TBV, 1 kişiye IFN başlanmıştı. Hastalardan 2'sine TDF önerilmesine rağmen kendi rızalarıyla kullanmayıp tedaviyi bıraktıkları görüldü. Ayrıca; 84 hastadan 4'ünün geçmişte IFN kullanma öyküsü vardı ve tedavi deneyimliydi. Tüm takibi boyunca hep aynı tedavi ajanını kullanan ve tedaviyi bırakmadan kullanmaya devam eden olguların belirlenmesi, bu şekilde homojen bir alt grup oluşturulması amaçlandı, izlem yaklaşımında değişiklik olmaksızın takip edilen olgular; Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. İzlemi süresince aynı tedavi ajanını almaya devam eden HBeAg negatif kronik Hepatit B tanılı olgular.

HBeAg negatif 149 hastalık popülasyonda; bireylerin 65'inde hastalık evresi Faz 3; HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu (eski terminolojide inaktif taşıyıcı) olarak belirlenmişti ve tedavisiz izlenmekteydiler. Tüm takibi boyunca tedavisiz izlenmeye devam edilen olguların belirlenmesi ve homojen bir alt grup oluşturulması amaçlandı, izlem yaklaşımında değişiklik olmaksızın takip edilen olgular; Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2. İzlemi süresince tedavi almadan takip edilen HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olguları

HBeAg negatif ve tüm izlemi boyunca tedavi yaklaşımı değişikliğe uğramaksızın izlenen bu 94 olgu kendi içinde bir grup olarak ele alındı ve HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla tedavisiz izlenen 47 kişi ile HBeAg negatif kronik Hepatit B tanısıyla tedavi alan 47 kişinin; başvuru özellikleri, birinci yıl takipleri ve son vizit durumları not edilerek irdelendi.

Hastaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; tedavi alan ve almayan olguların yaş ortalamaları ve ortalama takip süreleri benzer bulundu. Tedavi almayan grupta kadın çoğunluğu gözlenirken, tedavi alan grupta erkek çoğunluğu gözlemlendi. Tedavi alan grupta boy ortalaması anlamlı olarak daha uzundu ve bu durum cinsiyet farkı ile de uyumluydu. Vücut kitle indeksi ve obez bireylerin oranı açısından ise tedavi alan ve almayan gruplar arasında farklılık saptanmadı. Her iki grupta da komorbiditesi olanların oranı benzer saptandı ve 94 hastanın toplam 39’unda (%41.4) eşlik eden ek hastalıklar bulundu.

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla tedavisiz izlenen 47 hastanın 22’sinde eşlik eden komorbidite saptandı ve 15 kişi, diğer komorbiditeler olarak tanımlandı. Bu hastalıklar; 3 kişide hipotiroidi, 2 kişide majör depresyon, 2 kişide astım, 1 kişide osteoporoz, 1 kişide immün trombositopenik purpura, 1 kişide osteomyelit, 1 kişide over CA, 1 kişide epilepsi, 1 kişide akciğer

tüberkülozu, 1 kişide benign prostat hiperplazisi ve 1 kişide infertilite nedeniyle ovülasyon indüksiyonu tedavisi alma öyküsü olarak not edildi.

HBeAg negatif kronik Hepatit B tanısıyla tedavi almakta olan 47 kişinin 17'sinde eşlik eden komorbidite saptandı ve 9 kişi, diğer komorbiditeler olarak tanımlandı. Bu hastalıklar; 1 kişide demir eksikliği anemisi, 1 kişide epilepsi, 1 kişide migren, 1 kişide majör depresyon, 1 kişide kronik bronşit, 1 kişide gastroözefagial reflü, 1 kişide osteopeni, 1 kişide hipotiroidi ve 1 kişide kist hidatik öyküsü olarak not edildi. Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 13'de ayrıntılı bir şekilde gösterildi.

Tablo 13. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Tedavisiz İzlem (n=47)	Tedavi Alanlar (n=47)	
	Ort ± SS / Ortanca (min-max)	Ort ± SS / Ortanca (min- max)	P değeri
Yaş, yıl	46.85 ± 13.36 / 47.5 (22-76)	45.31 ± 10.09 / 45.5 (27-67)	0.532
Takip süresi, yıl	6.29 ± 4.72 / 5 (1-20)	7.23 ± 4.75 / 6 (1-20)	0.341
Cinsiyet, Kadın, n(%)	29 (%61.7)	17 (%36.1)	0.013
Boy, cm	166.31 ± 7.89 / 167 (150-182)	170.00 ± 8.41 / 170 (150-186)	0.039
Vücut ağırlığı, kg	76.02 ± 13.15 / 75 (45-115)	79.79 ± 13.32 / 80 (51-110)	0.190
Vücut kitle indeksi, kg/m²	26.98 ± 3.97	27.23 ± 4.09	0.782
Obez bireyler, VKİ>30, n(%) (n=42 / n=44)	11 (%26.2)	11 (%25.0)	0.899
Medeni durum, evli, n (%)	38 (%80.8)	40 (%86.9)	0.423

Eğitim durumu	İlköğretim, n (%)	28 (%59.6)	23 (%50.0)	0.365
	Lise, n (%)	12 (%25.5)	18 (%39.1)	
	Yükseköğretim, n (%)	7 (%14.9)	5 (%10.9)	
Meslek	Çalışmıyor, n (%)	21 (%44.7)	11 (%23.9)	0.387
	Serbest meslek, n (%)	9 (%19.1)	16 (%34.8)	
	İşçi, n (%)	7 (%14.9)	7 (%15.2)	
	Emekli, n (%)	4 (%8.5)	3 (%6.5)	
	Memur, n (%)	1 (%2.1)	3 (%6.5)	
	Öğrenci, n (%)	1 (%2.1)	1 (%2.2)	
	Diğer, n (%)	4 (%8.5)	5 (%10.9)	
Sigara	İçmiyor, n (%)	33 (%70.2)	26 (%55.3)	0.314
	İçiyor, n (%)	13 (%27.7)	20 (%42.6)	
	Bırakmış, n (%)	1 (%2.1)	1 (%2.1)	
Alkol	İçmiyor, n (%)	43 (%91.5)	45 (%95.7)	0.677
	İçiyor, n (%)	4 (%8.5)	2 (%4.3)	
	Bırakmış, n (%)	0	0	
Bitkisel takviye, n (%)		1 (%2.1)	3 (%6.5)	0.361
Komorbiditesi olanlar, n (%)		22 (%46.8)	17 (%36.2)	0.295
Komorbidite türü*	HT, n (%)	6 (%12.8)	3 (%6.4)	0.486
	Tip 2 DM, n (%)	6 (%12.8)	3 (%6.4)	0.486
	Romatolojik hastalıklar, n (%)	2 (%4.3)	2 (%4.3)	1.000
	İskemik kalp hastalığı, n (%)	2 (%4.3)	2 (%4.3)	1.000
	Hiperlipidemi, n (%)	1 (%2.1)	1 (%2.1)	1.000
	Maligniteler, n (%)	2 (%4.3)	2 (%4.3)	1.000
	Diğer komorbiditeler, n (%)	15 (%31.9)	9 (%19.1)	0.156

Diğer tedaviler	Antihipertansif ajan kullanımı, n (%)	5 (%10.6)	3 (%6.4)	0.714
	İnsülin kullanımı, n (%)	6 (%12.8)	3 (%6.4)	0.468
	Antitrombotik ajan kullanımı, n (%)	2 (%4.3)	2 (%4.3)	1.000
	NSAİİ kullanımı, n (%)	4 (%8.5)	1 (%2.1)	0.361
	İmmunosüpresif ajan kullanımı, n (%)	3 (%6.4)	2 (%4.3)	1.000
	Statin kullanımı, n (%)	1 (%2.1)	1 (%2.1)	1.000
	Steroid kullanımı, n (%)	2 (%4.3)	0	0.495
Düşük yoğunluklu travmaya sekonder spontan kırık öyküsü, n (%)		3 (%6.4)	5 (%10.9)	0.486

**Kororbidite türü sorusunda bazı kişilerde birden fazla kororbidite mevcut olduğundan, kororbidite varlığı olan kişi sayısından daha yüksek oranda bir değer elde edilmiştir.*

Hastalarda bulaşma yollarına ait anamnez sorgulandığında; tedavi alan grupta (HBeAg negatif kronik Hepatit B) anlamlı şekilde ($p=0.048$) hastanın ev içi temaslılarında da KHB daha fazla saptandı.

Yine; tedavi almayan grupta (HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu) istatistiksel olarak anlamlı şekilde geçirilmiş diş tedavileri ($p=0.013$) ve cerrahi prosedürler ($p=0.014$) daha fazla saptandı.

Bulaşma yollarına ait bilgiler Tablo 14’de gösterildi.

Tablo 14. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların Bulaşma Yollarına Ait Özelliklerinin Karşılaştırılması**

		Tedavisiz İzlem	Tedavi Alanlar	
		n=47	n=47	P değeri
Horizontal Yol	Ev içi temashılarda KHB varlığı	20 (%42.6)	29 (%63)	0.048
Vertikal Yol	Annede KHB varlığı	12 (%25.5)	15 (%32.6)	0.452
Cinsel Yol	Korunmasız şüpheli cinsel ilişki	3 (%6.4)	3 (%6.4)	1.000
Parenteral/Perkutan Yol	Cerrahi prosedür öyküsü	25 (%53.2)	13 %28.3)	0.014
	Diş tedavisi öyküsü	24 (%51.1)	12 (%26.1)	0.013
	Kan transfüzyonu öyküsü	5 (%10.6)	2 (%4.3)	0.435
	Dövme / piercing varlığı	1 (%2.1)	0	1.000

***Olası bulaşma yolu sorusunda bazı kişilerde birden fazla kaynağa ilişkin veri mevcut olduğundan, toplam kişi sayısından daha yüksek oranda bir değer elde edilmiştir.*

Hastalarımızın başvuru esnasında yapılan laboratuvar incelemelerinde; tedavi gereksinimi olan grupta HBV DNA kopya sayısı anlamlı şekilde diğer gruptan daha yüksekti. Yine AST ve ALT değerleri de tedavi indikasyonu konan grupta daha yüksekti ve 48.61 ± 62.79 IU/lt saptanan AST ortalaması normal parametrelerin (5-42 IU/lt) üzerindeydi. Benzer şekilde ALT ortalaması da 72.72 ± 100.28 IU/lt saptanmış olup normal parametrelerin (5-45 IU/lt) üzerindeydi. Tedavisiz izlenen grupta Hb değeri daha düşüktü ($p=0.010$) ve 13.07 ± 1.83 gr/dl saptandı. Normal kabul edilen aralık; 13.6-17.2 gr/dl olup, bu hastalarda anemi izlendi. Kişiler başvuru kreatinin değerleri açısından analiz edildiğinde tedavi ihtiyacı olan grupta daha yüksek saptandı ($p=0.005$). Tedavi alan grupta, almayanlara göre HDL düşüklüğü de göze çarpmış, p değeri 0.070 saptanmıştır.

Başvuru esnasında tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olgular arasında hepatosteatoz açısından fark saptanmadı. Olguların ilk başvuruındaki laboratuvar parametreleri Tablo 15’de analiz edildi.

Tablo 15. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, İlk Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Tedavisiz İzlem (n=47)	Tedavi Alanlar (n=47)	
	Ortalama ± SS / Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS / Ortanca (min-max)	P değeri
HBV DNA kopya sayısı (IU/ml)	14304.93 ± 59245.08 / 785.5 (0-381452)	4179897.12 ± 11948081.74 / 26489 (0-68491075)	0.019
HBVDNA negatif olanların sayısı	4 (% 8.7)	3 (%6.4)	0.714
HBsAg Pozitifliği	47 (%100)	47 (%100)	
Anti-HBs Pozitifliği	2 (%4.25)	0	0.495
Lökosit (/µl)	6807.66 ± 2051.35 / 6550 (3500-13000)	7091.70 ± 1724.32 / 6700 (3900-11000)	0.469
Trombosit (/µl)	232510.63 ± 64666.66 /234000 (19000-440000)	223723.40 ± 45667.84 / 221000 (119000-322000)	0.449
Hb (gr/dl)	13.07 ± 1.83 / 13 (9-16)	14.07 ± 1.50 / 14 (10-18)	0.010
AST (IU/lt)	21.93 ± 5.44 / 21.5 (13-34)	48.61 ± 62.79 / 25 (12-308)	0.014
ALT (IU/lt)	24.21 ± 12.37 / 22.5 (4-60)	72.72 ±100.28 / 30.5 (9-451)	0.001
ALP (IU/lt)	69.91 ± 19.92 / 70 (20-118)	77.56 ± 31.11 / 70 (44-219)	0.458
GGT (IU/lt)	16.36 ± 8.70 / 14 (7-55)	27.93 ± 35.95 / 15.5 (5-189)	0.069
LDH (IU/lt)	191.46 ± 48.32 / 188.5 (70-335)	195.89 ± 69.11 / 184 (135-605)	0.830
Total bilirubin (mg/dl)	0.51 ± 0.32 / 0.4 (0.1-1.8)	0.53 ± 0.35 / 0.5 (0.1-1.6)	0.872
Kreatinin (mg/dl)	0.69 ± 0.15 / 0.7 (0.3-1)	0.79 ± 0.14 / 0.8 (0.5-1.1)	0.005
GFR (CKD-EPI)	104.87 ± 13.54 / 104.5 (80-133)	102.14 ± 12.48 / 102.5 (71-128)	0.313
Albumin (g/dl)	4.57 ± 0.30 / 4.6 (3.4-5)	4.65 ± 0.36 / 4.7 (3.4-5.9)	0.279
LDL (mg/dl)	115.21 ± 24.54 / 116 (72-174)	110.10 ± 25.64 / 109 (39-153)	0.372
HDL (mg/dl)	54.91 ± 18.63 / 49 (32-122)	47.37 ± 13.08 / 45 (24-83)	0.070

Total kolesterol (mg/dl)	188.71 ± 27.78 / 187 (129-261)	177.55 ± 28.80 / 180 (124-231)	0.086
Kalsiyum (mg/dl)	9.44 ± 0.37 / 9.4 (8.3-10)	9.45 ± 0.29 / 9.45 (9-10)	0.901
Fosfor (mg/dl)	3.21 ± 0.49 / 3.1 (2-4.5)	3.14 ± 0.52 / 3.3 (1.25-4)	0.509
INR	0.96 ± 0.08 / 1 (0.8-1.3)	0.97 ± 0.08 / 1 (0.8-1.2)	0.255
AFP (ng/ml)	5.09 ± 10.23 / 2.4 (1-68)	3.21 ± 2.21 / 2.6 (1.1-13)	0.747
Batın USG siroz bulgusu, n (%)	0	2 (%4.3)	0.495
Batın USG hepatosteatoz, n (%)	18 (%38.3)	17 (%36.2)	0.831

Tedavi almakta olan 47 olgu kendi içinde değerlendirildiğinde; tedaviye başladığı günden son vizite dek aynı ajanla izlenmiş bu kişilerin, sırasıyla en fazla TDF, en az TAF kullanmakta olduğu saptandı. Ayrıca; 47 hastadan 4'ünün geçmişte IFN kullanma öyküsü vardı ve tedavi deneyimliydi. Bu olguların tedavi bilgileri Tablo 16'da sunuldu.

Tablo 16. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Tanısıyla Tedavi Önerilen ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Tedavi Bilgileri

		Sayı, n (%)
Tedavi başlanan hastalar (n=47)	TDF	29 (%61.7)
	ETV	10 (%21.3)
	LAM	5 (%10.6)
	TAF	3 (%6.4)

Hastaların takiplerinin birinci yılında ise; HBV DNA, AST, ALT, GGT ve ALP değerlerinde, tedavi alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel fark izlenmedi ve başvuru esnasında tedavi ihtiyacı olan bireylerde artmış olarak izlenen bu parametrelerin, tedavi altında normal kabul edilen aralıklara dönüş eğiliminde olduğu görüldü. HBV DNA negatifleşme oranı beklenildiği gibi tedavi alan grupta daha yüksek izlendi (%81'e karşılık %17, p<0.001). Tedavisiz izlenen grupta Hb değeri 13.39 ± 1.71 gr/dl saptandı ve bu hastalarda aneminin sebat ettiği, tedavi alan diğer hastalara göre daha düşük seviyede izlendiği görüldü. Ancak bu kez anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Tedavi almakta olan bireylerde 1. yılda kreatinin ortalaması 0.75 ± 0.16 mg/dl saptandı ve istatistiki anlamlılık izlenmese de, tıpkı başvuru anındaki gibi tedavisiz hasta grubuna oranla

yüksek bulundu. Yine başvuru bulguları ile benzer biçimde, tedavi ihtiyacı olan bireylerde 1. yılda da HDL daha düşük saptandı. (p=0.019). Bu olguların 1. yılda laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi Tablo 17’de sunuldu.

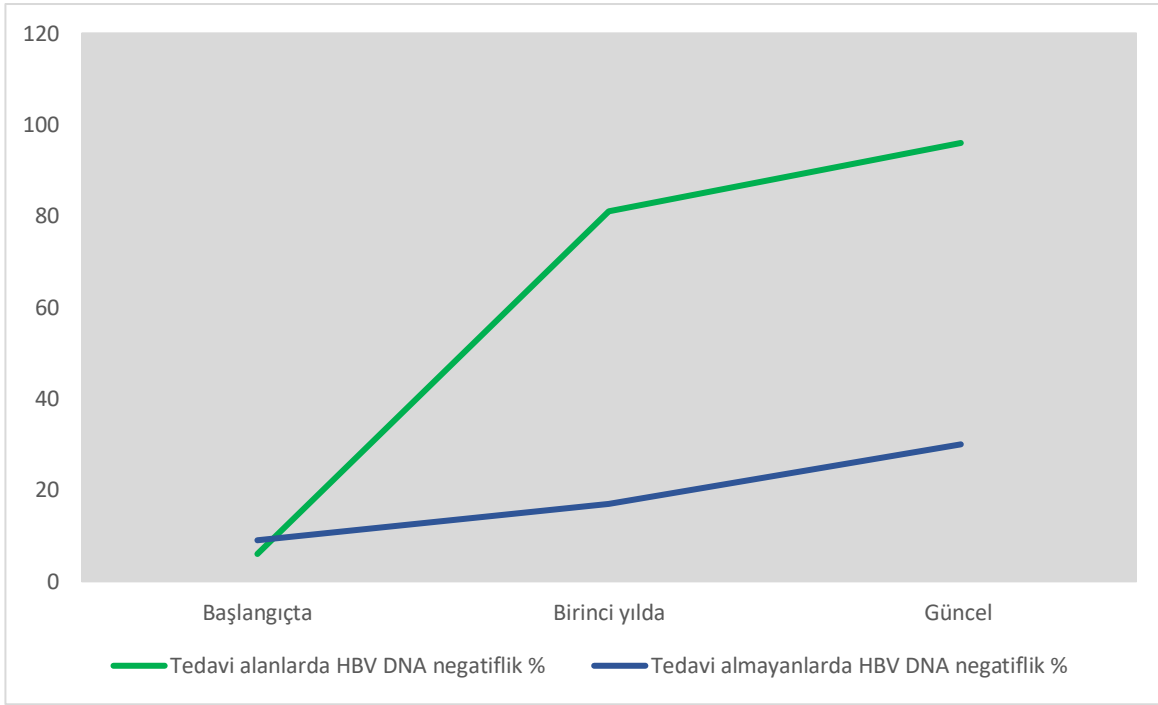
Tablo 17. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Birinci Yıldaki Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Tedavisiz İzlem (n=47)	Tedavi Alanlar (n=47)	
	Ortalama ± SS / Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS / Ortanca (min-max)	P değeri
HBV DNA kopya sayısı (IU/ml)	9687.34 ± 38384.33 / 518.5 (0-193558)	947.74 ± 4597.42 / 0 (0-29956)	0.125
HBV DNA negatifliği gelişenlerin sayısı	8 (%17)	38 (%81)	<0.001
HBsAg Pozitifliği	47 (%100)	47 (%100)	
Anti-HBs Pozitifliği	4 (%8.5)	0	0.117
Lökosit (/µl)	6612.76 ± 1837.01 / 6600 (3600-11000)	7037.02 ± 1456.82 / 6900 (4200-10200)	0.218
Trombosit (/µl)	232702.12 ± 48362.72 / 231500 (144000-378000)	232936.17 ± 54947.56 / 232500 (117000-391000)	0.983
Hb (gr/dl)	13.39 ± 1.71 / 13 (10-17)	14.04 ± 1.64 / 14 (10-17)	0.059
AST (IU/lt)	19.93 ± 5.01 / 20 (9-33)	22.80 ± 8.37 / 21 (15-64)	0.081
ALT (IU/lt)	22.14 ± 11.58 / 20 (6-60)	26.10 ± 13.76 / 22 (10-81)	0.151
ALP (IU/lt)	73.66 ± 22.60 / 73 (36-136)	73.91 ± 20.66 / 70 (30-132)	0.955
GGT (IU/lt)	16.48 ± 10.36 / 14 (6-67)	18.27 ± 13.74 / 14 (8-92)	0.641
LDH (IU/lt)	177.87 ± 29.27 / 174.5 (105-254)	179.08 ± 30.59 / 172.5 (133-286)	0.904
Total bilirubin (mg/dl)	0.62 ± 0.93 / 0.4 (0.1-6.7)	0.56 ± 0.44 / 0.4 (0.2-2.3)	0.674
Kreatinin (mg/dl)	0.68 ± 0.13 / 0.7 (0.4-1)	0.75 ± 0.16 / 0.7 (0.5-1.2)	0.085
GFR (CKD-EPI)	107.46 ± 13.21 / 107 (80-133)	104.74 ± 11.21 / 105.5 (74-125)	0.284
Albumin (g/dl)	4.65 ± 0.54 / 4.6 (3-7.4)	4.56 ± 0.35 / 4.6 (3-5)	0.550
LDL (mg/dl)	105.64 ± 34.13 / 102 (33-184)	109.43 ± 34.00 / 110 (27-174)	0.628

HDL (mg/dl)	64.08 ± 28.06 / 53.5 (38-149)	51.02 ± 19.74 / 45 (24-131)	0.019
Total kolesterol (mg/dl)	188.20 ± 36.32 / 182.5 (123-253)	181.84 ± 30.22 / 182 (122-247)	0.401
Kalsiyum (mg/dl)	9.52 ± 0.36 / 9.6 (8.7-10.7)	9.42 ± 0.31 / 9.4 (8.9-10.2)	0.157
Fosfor (mg/dl)	3.32 ± 0.48 / 3.3 (2.5-4.6)	3.13 ± 0.49 / 3.15 (1.2-4.2)	0.061
INR	0.94 ± 0.06 / 0.9 (0.8-1.1)	0.96 ± 0.11 / 1 (0.5-1.3)	0.138
AFP (ng/ml)	3.70 ± 3.44 / 2.75 (0.8-19)	3.32 ± 2.27 / 2.8 (1.2-15)	0.911
Batın USG siroz bulgusu, n (%)	0	5 (%10.6)	0.056
Batın USG hepatosteatoz, n (%)	17 (%36.2)	16 (%34.0)	0.829

Son vizitte hastalar değerlendirildiğinde; tedavi almakta olan grupta 7.23 ± 4.75 yıl ve tedavisiz grupta 6.29 ± 4.72 yıl takip süreleri benzer bulundu. Ortalama bu takip sürelerinin sonunda, güncel vizitte; HBV DNA, AST, ALT, GGT ve ALP değerlerinde, her iki grupta da istatistiki fark izlenmedi ve biyokimyasal parametrelerin normal değer aralıklarında olduğu saptandı. Yine beklenildiği şekilde HBV DNA negatifleşme oranı tedavi alan grupta daha yüksek saptandı (%96'ya karşılık %30, $p<0.001$) (Tablo 18).

Hem tedavi alan, hem de almayan gruplarda HBV DNA seviyeleri ve pozitif saptanma oranları (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) zamanla belirgin olarak azaldı, bu azalmanın tedavi alan grupta daha belirgin olduğu görüldü ($p=0.019$) (Şekil 3).



Şekil 3. Takipte HBV DNA negatifleşmesi izlenenlerin oranları

Tedavi almayan grupta 6 (%12.7) ve tedavi almakta olan grupta 2 (%4.2) hastada HBsAg seroklirensi izlenmiş olup, anti-HBs' nin de gelişimi, sadece tedavisiz spontan HBsAg kaybı olan 6 hastada eşlik etmiştir ve bu grupta seroklirens gelişimi ve anti-HBs serokonversiyonu anlamlı şekilde ($p=0.026$) daha fazla bulundu. Tedavi ihtiyacı olan bireylerde son vizitte kreatinin ortalaması; gerek başvuru, gerek 1. yıl parametreleri ile benzer şekilde, tedavisiz gruptan anlamlı şekilde yüksek seyretti ($p=0.002$). Yine; gerek başvuru ve gerek 1. yıldaki sonuçlarla benzer biçimde, tedavi ihtiyacı olan bireylerde güncel durumda da HDL daha düşük saptandı ($p=0.02$).

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla tedavisiz izlenen 47 hastanın 7'sinde, takibi boyunca yeni tanımlanan ek komorbidite saptandı ve 2 kişide demir eksikliği anemisi, 1 kişide romatoid artrit, 1 kişide DM, 1 kişide HT, 1 kişide SVO ve 1 kişide travma sonrası posterior enstrümantasyon ve stabilizasyon olarak not edildi.

HBeAg negatif KHB tanısıyla tedavi almakta olan 47 kişinin 1'inde, takibi boyunca yeni tanımlanan ek komorbidite saptandı ve migren olarak not edildi. Bu olguların son vizitte laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi Tablo 18'de ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi.

Tablo 18. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Güncel Vizitte Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Tedavisiz İzlem (n=47)	Tedavi Alanlar (n=47)	
	Ort ± SS / Ortanca (min-max)	Ort ± SS / Ortanca (min-max)	P değeri
Takip süresi, yıl	6.29 ± 4.72 / 5 (1-20)	7.23 ± 4.75 / 6 (1-20)	0.341
HBV DNA kopya sayısı (IU/ml)	5800.97 ± 22882.34 / 146 (0-119000)	1.83 ± 11.14 / 0 (0-76)	0.086
HBV DNA negatifliği gelişenlerin sayısı	14 (%30)	44 (%96)	<0.001
HBsAg Pozitifliği	41 (%87.2)	45 (%95.7)	0.267
Anti-HBs Pozitifliği	6 (%12.8)	0	0.026
Lökosit (/µl)	6580.85 ± 1729.11 / 6700 (3600-11700)	8185.10 ± 7046.83 / 6900 (3000-54000)	0.103
Trombosit (/µl)	236957.44 ± 53264.70 / 233000 (130000-346000)	239148.93 ± 47294.16 / 234000 (135000-386000)	0.833
Hb (gr/dl)	13.17 ± 1.56 / 13 (9.8-16)	13.80 ± 1.70 / 14 (10-17)	0.081
AST (IU/lt)	19.10 ± 4.90 / 19 (10-31)	20.21 ± 6.57 / 19.5 (12-50)	0.357
ALT (IU/lt)	19.91 ± 10.29 / 18 (6-53)	23.48 ± 13.09 / 20 (7-78)	0.106
ALP (IU/lt)	74.72 ± 22.59 / 76 (11-128)	76.55 ± 25.19 / 70 (44-187)	0.712
GGT (IU/lt)	16.66 ± 10.47 / 15 (5-52)	18.57 ± 17.94 / 15 (4-124)	0.596
LDH (IU/lt)	176.93 ± 33.92 / 177 (99-245)	175.91 ± 33.49 / 165 (133-286)	0.628
Total bilirubin (mg/dl)	0.48 ± 0.27 / 0.4 (0.2-1.7)	0.53 ± 0.27 / 0.5 (0.16-1.4)	0.346
Kreatinin (mg/dl)	0.66 ± 0.16 / 0.7 (0.4-1.2)	0.77 ± 0.16 / 0.7 (0.5-1.1)	0.002
GFR (CKD-EPI)	105.57 ± 15.45 / 106 (57-139)	102.25 ± 14.38 / 105 (58-105)	0.322
Albumin (g/dl)	4.56 ± 0.27 / 4.6 (3.9-5.1)	4.53 ± 0.28 / 4.55 (3.5-5.1)	0.657
LDL (mg/dl)	107.83 ± 24.34 / 107.5 (67-165)	114.48 ± 25.02 / 111 (70-174)	0.213
HDL (mg/dl)	55.21 ± 17.79 / 51.5 (31-103)	44.31 ± 12.99 / 42 (24-88)	0.002
Total kolesterol (mg/dl)	177.78 ± 31.09 / 175 (126-270)	175.06 ± 31.03 / 177 (116-244)	0.684

Kalsiyum (mg/dl)	9.29 ± 0.40 / 9.4 (8.4-10)	9.34 ± 0.35 / 9.3 (8.7-10)	0.650
Fosfor (mg/dl)	3.27 ± 0.57 / 3.15 (2.3-4.7)	3.14 ± 0.56 / 3.2 (1.3-4.1)	0.275
INR	0.93 ± 0.06 / 0.9 (0.8-1)	0.94 ± 0.08 / 0.9 (0.8-1.2)	0.840
AFP (ng/ml)	3.64 ± 4.26 / 2.1 (0.9)	3.13 ± 2.74 / 2.7 (1-18)	0.969
Batın USG siroz bulgusu, n (%)	3 (%6.4)	4 (%8.5)	1.000
Batın USG hepatosteatoz, n (%)	17 (%36.2)	16 (%34)	0.829
Yeni osteopeni/osteoporoz tanısı alanlar, n (%)	1 (%2.1)	3 (%6.4)	0.617
Yeni tanı ek komorbidite, n (%)	7 (%14.9)	1 (%2.1)	0.059

Az sayıda hastada, güncel vizit takiplerinde fibroscan ve DEXA ölçümleri de yapıldı. Hasta sayısı yetersiz olmakla birlikte, sonuçları Tablo 19’da incelendi.

Tablo 19. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Tüm Takipleri Boyunca Fibroscan ve DEXA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Tedavisiz İzlem, n (%)	Tedavi Alanlar, n (%)	P değeri
Güncel vizitte fibroscan ölçümünde fibrozis saptananlar (n=12 / n= 1)	2 (%16.7)	1 (%100)	0.231
Güncel vizitte DEXA ölçümlerinde osteopeni ve osteoporoz saptananlar (n=2 / n= 12)	1 (%50)	3 (%25.0)	0.505

Olguların laboratuvar parametreleri; başlangıç ile birinci yıl arasında karşılaştırmalı olarak analiz edildi ve anlamlı bulunan değişimler not edildi. Kreatinin değeri için; 1 yıl içinde, %30 ve üzeri düzeyde artış olması ve idrarda 1 yıl içinde yeni gelişen proteinüri ölçüt kabul edilmiş olup, tedavi alan ve almayan gruplar arasında 1 yıl içerisinde farklılık saptanmadı. Buna karşın tedavi ihtiyacı olan grupta 1 yıl içinde LDL’de normal sınırların üzerinde, anlamlı artış olması göze çarptı

(p=0.017) ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HDL düşüşü tedavi alan grupta daha fazla sayıda bireyde saptandı.

Bir yıl içinde batın USG’de izlenen yeni gelişen ya da derecesi artmış hepatosteatoz bulguları; tedavi ihtiyacı olan grupta, Faz 3 hastalara göre daha fazla saptandı. Başvuru laboratuvar bulguları ile takibin birinci yılı arasında yaşanan değişiklikler Tablo 20’de irdelendi.

Tablo 20. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Birinci Yılda Laboratuvar Parametrelerinde Yaşanan Anlamlı Artış ve Azalışların Değerlendirilmesi

	Tedavisiz İzlem (n=47)	Tedavi Alanlar (n=47)	Toplam (n=94)	P değeri
ALT’de Normal Sınırın Üzerinde Artış (≥ 2 Kat)	1 (%2.1)	2 (%4.3)	3 (%3.2)	1.000
ALT Değerinde Başlangıçtan ≥ 2 Kat Düşüş	8 (%17.0)	4 (%8.5)	12 (%12.8)	0.355
HBV DNA Değerinde Artış (≥ 1 Log)	4 (%8.5)	3 (%6.4)	7 (%7.4)	1.000
ALP’de Normal Sınırın Üzerinde Artış	1 (%2.1)	3 (%6.4)	4 (%4.3)	0.617
Bilirubinlerde Normal Sınırın Üzerinde Artış	3 (%6.4)	3 (%6.4)	6 (%6.4)	1.000
Albumin Normal Sınırın Altına Düşüş	1 (%2.1)	0	1 (%1.1)	1.000
AFP’de Normal Sınırın Üzerinde Artış	1 (%2.1)	0	1 (%1.1)	1.000
Kreatinin Artışı (≥ %30)	6 (%12.8)	1 (%2.1)	7 (%7.4)	0.111
Fosfor Normal Sınırın Altına Düşüş (n=42 / n=44)	4 (%9.5)	1 (%2.3)	5 (%5.8)	0.197
Yeni Saptanan Proteinüri (1.yıl)	1 (%2.1)	4 (%8.5)	5 (%5.3)	0.361
LDL’de Normal Sınırın Üzerinde Artış (n=38 / n=38)	5 (%13.2)	14 (%36.8)	19 (%25)	0.017
HDL Normal Sınırın Altına Düşüş (n=38 / n=38)	10 (%26.3)	14 (%36.8)	24 (%31.6)	0.324

Trombosit Normal Sınırın Altına Düşüş	2 (%4.3)	1 (%2.1)	3 (%3.2)	1.000
Lökosit Sayımında Normal Sınırın Üzerinde Artış	3 (%6.4)	1 (%2.1)	4 (%4.3)	0.617
Hemoglobin Normal Sınırın Altına Düşüş	14 (%29.8)	14 (%29.8)	28 (%29.8)	1.000
Batın USG’de Yeni saptanan veya artış gösteren hepatosteatoz	6 (%12.7)	13 (%27.6)	19 (%20.2)	0.072

Olguların laboratuvar parametreleri; başlangıç ile son vizit arasında karşılaştırmalı olarak analiz edildi ve anlamlı bulunan değişimler not edildi. ALT ve HBV DNA için tedavi alan ve almayan grupta başlangıç parametreleri ile son vizit arasındaki değişim grafiğinde anlamlı farklılık izlenmedi. Kreatinin değeri için; güncel durumda, %30 ve üzeri düzeyde artış olması, ayrıca idrarda başlangıçtan ve 1. yıldan bu yana yeni gelişen proteinüri ölçüt kabul edilmiş olup, izlem sonunda yeni proteinüri gelişme oranı, tedavi alan grupta daha fazla oldu. Son vizitte de batın USG’de izlenen hepatosteatoz bulguları; tıpkı 1. yıl takibinde olduğu gibi, tedavi ihtiyacı olan grupta daha fazla saptandı ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Başvuru laboratuvar bulguları ile son vizitte güncel durum arasında yaşanan değişiklikler Tablo 21’de irdelendi.

Tablo 21. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların, Güncel Vizitte Laboratuvar Parametrelerinde Yaşanan Anlamlı Artış ve Azalışların Değerlendirilmesi

	Tedavisiz İzlem (n=47)	Tedavi Alanlar (n=47)	Toplam (n=94)	P değeri
ALT’de Normal Sınırın Üzerinde Artış (≥ 2 Kat)	0	2 (%4.3)	2 (%2.1)	0.495
ALT Değerinde Başlangıçtan ≥ 2 Kat Düşüş	13 (%27.7)	9 (%19.1)	22 (%23.4)	0.330
HBV DNA Değerinde Artış (≥ 1 Log)	2 (%4.3)	2 (%4.3)	4 (%4.3)	1.000
ALP’de Normal Sınırın Üzerinde Artış	0	1 (%2.1)	1 (%1.1)	1.000

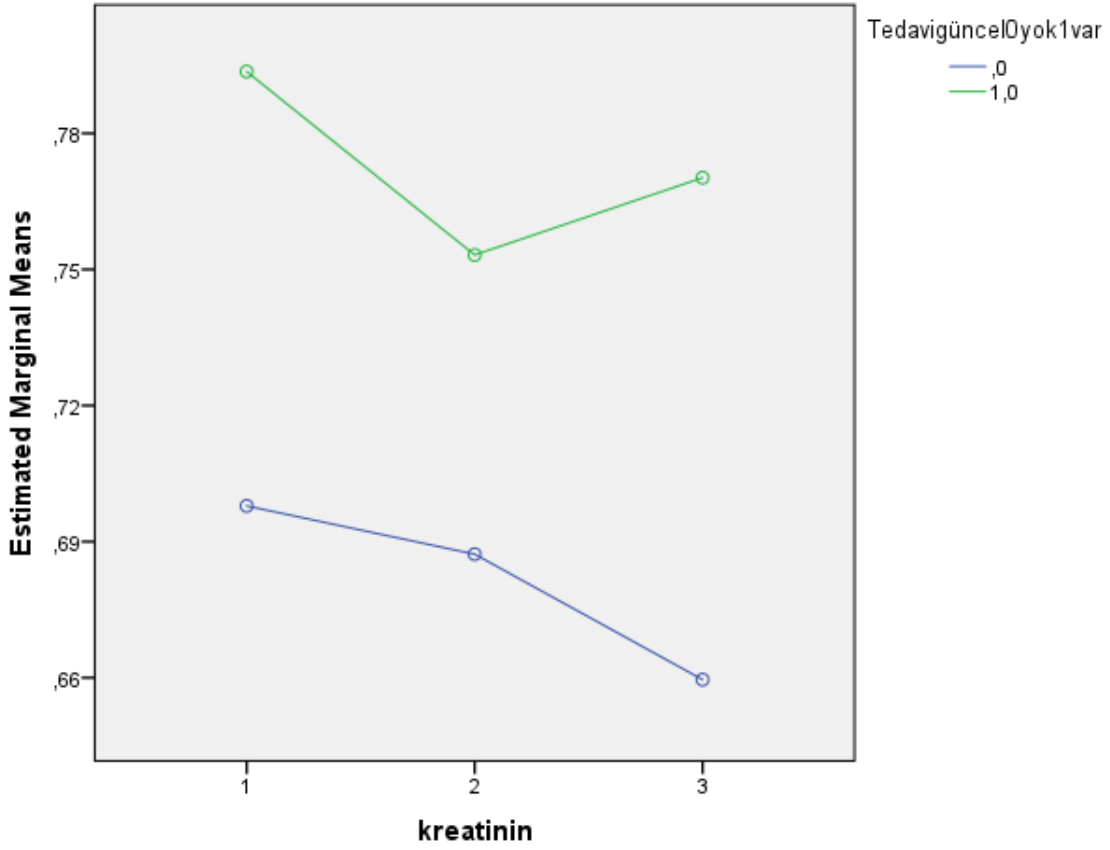
GGT'de Normal Sınırın Üzerinde Artış	0	1 (%2.1)	1 (%1.1)	1.000
Bilirubinlerde Normal Sınırın Üzerinde Artış	0	1 (%2.1)	1 (%1.1)	1.000
AFP'de Normal Sınırın Üzerinde Artış	1 (%2.1)	0	1 (%1.1)	1.000
Kreatinin Artışı (≥ %30)	9 (%19.1)	5 (%10.6)	14 (%14.9)	0.247
Fosfor Normalin Altına Düşüş (n=42 / n=44)	11 (%26.2)	5 (%11.4)	16 (%18.6)	0.077
Yeni Saptanan Proteinüri (birinci yıldan sonra gelişen)	3 (%6.4)	9 (%19.1)	12 (%12.8)	0.120
Yeni Saptanan Proteinüri (başlangıçtan son vizite kadar)	4 (%8.5)	13 (%27.6)	17 (%18)	0.016
LDL'de Normal Sınırın Üzerinde Artış (n=45 / n=44)	12 (%26.7)	15 (%34.1)	27 (%30.3)	0.446
HDL Normal Sınırın Altına Düşüş (n=45 / n=44)	12 (%26.7)	12 (%27.3)	24 (%27.0)	0.949
Trombosit Normal Sınırın Altına Düşüş	1 (%2.1)	3 (%6.4)	4 (%4.3)	0.617
Lökosit Sayımında Normal Sınırın Üzerinde Artış	3 (%6.4)	4 (%8.5)	7 (%7.4)	1.000
Hemoglobin Normal Sınırın Altına Düşüş	17 (%36.2)	15 (%31.9)	32 (%34)	0.663
Batın USG'de yeni saptanan veya artış gösteren hepatosteatoz (birinci yıldan sonra gelişen)	4 (%8.5)	13 (%27.6)	17 (%18)	0.030
Batın USG'de yeni saptanan veya artış gösteren hepatosteatoz (başlangıçtan itibaren son vizite kadar)	9 (%19)	20 (%42.6)	29 (%30.8)	0.014

İzlem sürecinde nükleozid analoglarıyla tedavi edilen grupta güncel HDL değerleri başlangıca ($p=0.027$) ve tedavinin 1. yılına göre ($p=0.047$) belirgin olarak daha düşükken (başlangıçta ve 1.yılda medyan 44.5mg/dl, güncel medyan 41 mg/dl), tedavi almayan grupta başlangıç, 1.yıl ve güncel HDL değerleri arasında fark görülmedi (Friedman ve Wilcoxon testi). LDL değerleriye tedavi alan ve almayan gruplar arasında yıllar içinde farklılık göstermedi (Friedman testi, $p=0.068$ ve 0.139).

Tedavi alan ve almayan gruplar tüm izlemleri boyunca serum kreatinin artışı ve fosfor düşüşü açısından değerlendirildiğinde, aralarında bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). İzlem sonunda yeni proteinüri gelişme oranıysa, tedavi alan grupta, almayanlardan belirgin olarak daha fazlaydı ($p=0.016$). GFR değerleri tedavi alan ve almayan gruplar arasında başlangıçta, birinci yılda ve izlem sonunda farklılık göstermedi ($p=$ sırasıyla 0.313, 0.284, 0.322)

Tedavi ihtiyacı olan 47 olgunun kreatinin değerleri; ilk başvuru, 1. yıl ve son vizit boyunca her daim, tedavisiz gruba göre belirgin olarak yüksek izlenmiş olup, her üç ölçüm de belirgin fark göstermedi ($p=0.002$). Zamanla kreatinin değerleri artmakla birlikte, üç ölçüm boyunca bakıldığında tedavi alma durumu ile kreatinin artışı arasında istatistiksel fark bulunmadı($p=0.051$).

Kreatinin değerlerinin, zaman içindeki takibi Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. HBeAg Negatif ve Tedavi Yaklaşımı Değişikliğe Uğramaksızın İzlenen Olguların; Başvuru, Birinci Yıl ve Son Vizit Takipleri Boyunca Kreatinin Değerlerinin Değişimi

HBeAg negatif HBV enfeksiyonu olan 94 olgunun 35'inde (%37) tanı anında hepatosteatoz belirlenmiş olup, bu sırada NRTI ile KHB tedavisi başlanan ve başlanmayanlar arasında hepatosteatoz varlığı açısından fark gözlenmedi (%36 -17/47 vs %38-18/47, p=0.831). Bu 94 olgunun 29'unda (%31) ise izlem sırasında yeni veya artış gösteren hepatosteatoz belirlenmiş olup, nükleozid analoguyla tedavi başlanmış olanlarda, başlanmayanlarla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha fazla yeni/artan hepatosteatoz belirlenmiştir (%43-20/47 vs %19-9/47, p=0.014).

Hastalarda hepatosteatoz gelişimine/artmasına etki edebilecek faktörlerin tek değişkenli analizlerinde; izlem süresince hepatosteatoz gelişme/artma sıklığının kadınlara göre erkeklerde, obez olmayanlara göre obezlerde, diyabetik olmayanlara göre diyabetiklerde ve güncel HDL değeri 40'ın altında olanlarda daha sık olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0.61, 0.135, 0.122, 0.184).

Başvuru anında HBV DNA seviyesi > 20.000 IU/ml olanlarda, güncel LDL seviyesi >100 mg/dl olanlarda ve KHB nedeniyle NRTI kullananlarda izlem altında yeni veya ilerleyen

hepatostetoz gelişimi, bu özellikleri olmayanlara göre belirgin olarak daha sık gözlemlendi (p değerleri sırasıyla 0.015, 0.035, 0.014). İzlem sırasında yeni veya artış gösteren hepatostetoz gelişimine etki edebilecek faktörlerin irdelenmesi Tablo 22’de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 22. Hastalarda Hepatostetoz Gelişimine Etki Edebilecek Faktörlerin Tek Değişkenli Analizler ile Değerlendirilmesi

	Hepatostetoz Gelişenler (n=29)	Hepatostetoz Gelişmeyenler (n=65)	P değeri
Cinsiyet, Erkek, n(%)	19 (%65.5)	29 (%44.6)	0.610
Obez bireyler, VKİ>30, n(%)	10 (%34.4)	12 (%18.4)	0.135
Tip 2 DM, n (%)	5 (%17.2)	4 (%6.1)	0.122
Alkol kullanımı, n(%)	2 (%6.8)	4 (%6.1)	1.000
Güncel HDL<40mg/ dl, n(%)	12 (%41.3)	17 (%26.1)	0.184
Güncel LDL>100mg/dl, n(%)	23 (%79.3)	35 (%53.8)	0.035
Başvuru HBV DNA>20000 IU/ml, n(%)	14 (%48.2)	15 (%23)	0.015
Tedavi alanlar, n(%)	20 (%68.9)	27 (%41.5)	0.014

Hastalarda hepatostetoz gelişimi ile serum lipid değerleri arasında ilişki olup olmadığı yineleyen ölçümlerin varyans analizi ile değerlendirildi ve Tablo 23’te detaylı irdelendi.

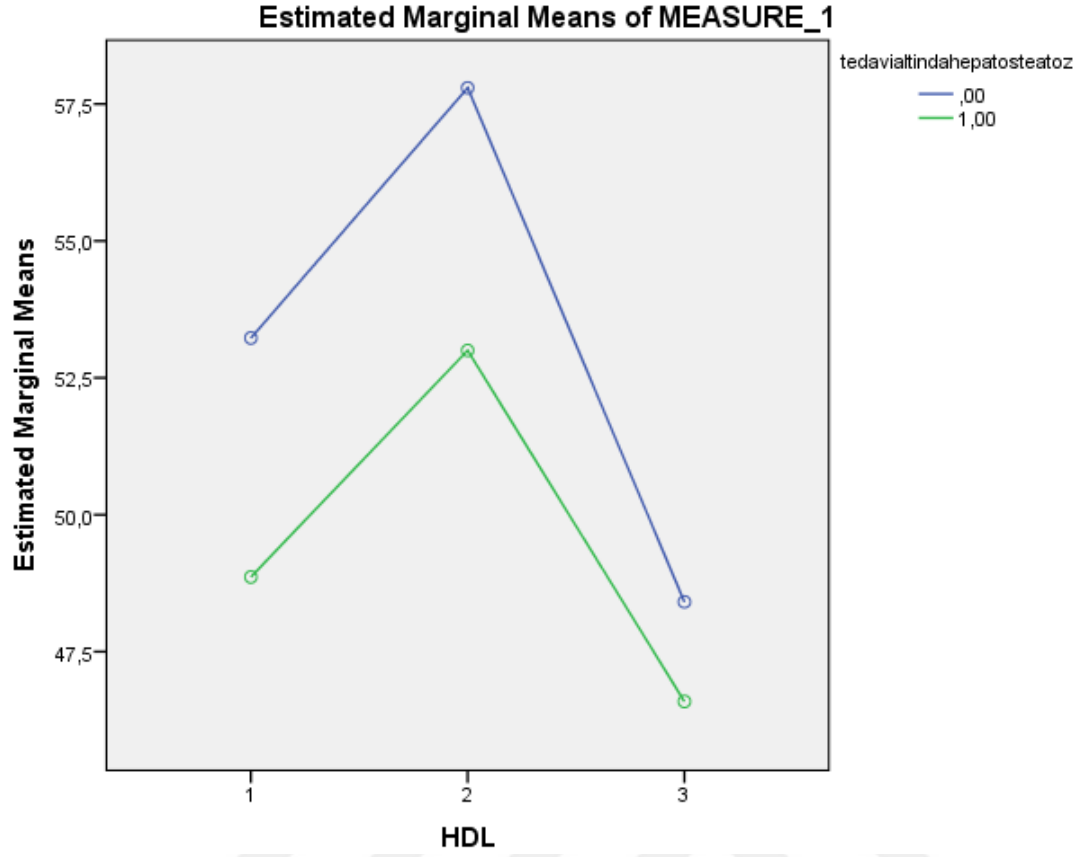
Tablo 23. Hepatosteatoz Gelişimi ile Serum Lipid Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Hepatoseteatoz Olmayanlar		Hepatosteatoz Olanlar			
Serum değeri		Ortalama, mg/dl	LDL>100mg/dl, HDL<40mg/dl, Total kolesterol >200 mg/dl	Ortalama, mg/dl	LDL>100mg/dl, HDL<40mg/dl, Total kolesterol >200mg/dl	P	P*
LDL	Başlangıç	114	%76	109	%67	0.395	0.146 0.385
	1.yıl	108	%59	107	%63	0.722	
	Güncel	109	%59	117	%82	0.035	
HDL	Başlangıç	52	%24	49	%29	0.667	0.040 0.751
	1.yıl	59	%19.6	52	%33	0.179	
	Güncel	51	%28.8	46	%43	0.171	
Total koleste rol	Başlangıç	186	%35	174	%17	0.115	0.135 0.146
	1.yıl	187	%35	179	%26	0.399	
	Güncel	176	%20	178	%14	0.568	

*Yineleyen ölçümler varyans analiziyle belirlenmiştir, birinci değer zaman içinde serum lipid değerlerinin değişip değişmediğini, ikinci değerse değişimlerle hepatosteatoz gelişimi arasında ilişki olup olmadığını göstermekte.

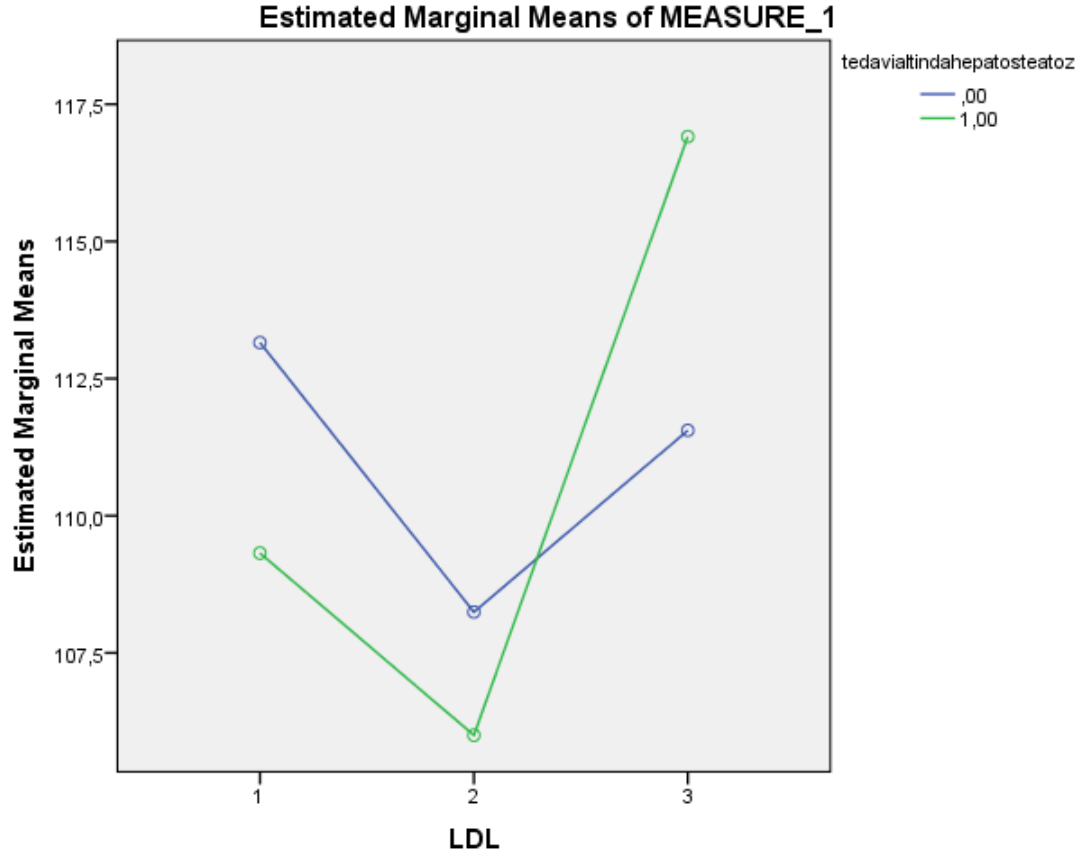
Hepatosteatoz gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuruda, 1.yılda ve güncel durumda serum HDL, LDL ve total kolesterol seviyeleri değerlendirildiğinde HDL değerlerinin zamanla düştüğü ($p=0.040$) ancak bu düşüşün ilaç alan almayanlar arasında farklı olmadığı ($p=0.751$), LDL ve total kolesterol seviyelerinde ise zamanla (sırasıyla $p=0.310$ ve 0.150) ya da ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre bir fark görülmediği belirlendi (sırasıyla $p=0.969-0.077$).

Olguların HDL değerlerinin takip eğrisi Şekil 5'te gösterildi.



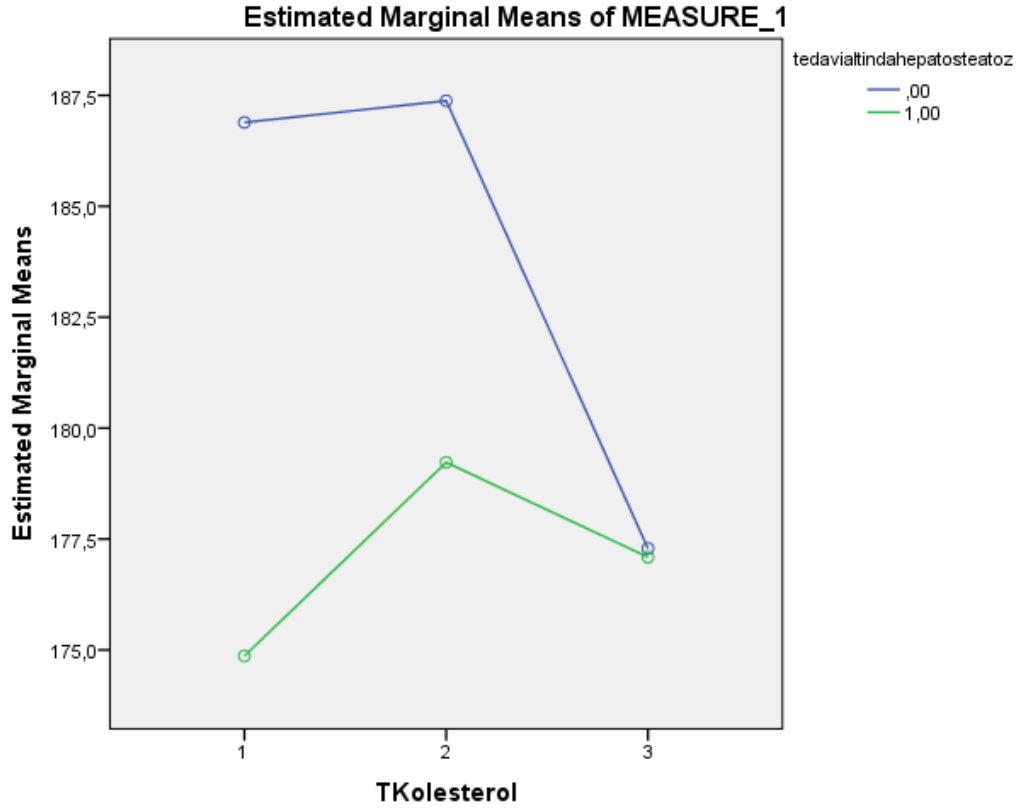
Şekil 5. Tedavi Altında Hepatosteatoz Gelişen ve Gelişmeyen Olguların; Başvuru, Birinci Yıl ve Son Vizit Takipleri Boyunca HDL Değerlerinin Değişimi

Hepatosteatoz gelişen ve gelişmeyen hastaların serum LDL seviyelerinde zamanla ($p=0.310$) ya da ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre bir fark görülmediği belirlendi ($p=0.969$) ve Şekil 6'da gösterildi.



Şekil 6. Tedavi Altında Hepatosteatoz Gelişen ve Gelişmeyen Olguların; Başvuru, Birinci Yıl ve Son Vizit Takipleri Boyunca LDL Değerlerinin Değişimi

Hepatosteatoz gelişen ve gelişmeyen hastaların serum total kolesterol seviyelerinde zamanla ($p= 0.150$) ya da ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre bir fark görülmediği belirlendi ($p=0.077$) ve Şekil 7’de gösterildi.



Şekil 7. Tedavi Altında Hepatosteatoz Gelişen ve Gelişmeyen Olguların; Başvuru, Birinci Yıl ve Son Vizit Takipleri Boyunca Total Kolesterol Değerlerinin Değişimi

Tek değişkenli analizlerde hepatosteatoz gelişimine etki ettiği belirlenmiş istatistiksel olarak anlamlı veya sınırda anlamlı ($p < 0.200$) parametrelerle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, izlem sırasında yeni gelişen veya artan hepatostetoza etki eden tek bağımsız risk faktörünün nükleozid revers transkriptaz inhibitörü tedavisi olduğu görüldü ($p = 0.032$, odds oranı (OR) 3.28 (%95 CI 1.11-9.72).

Çalışmamızda değerlendirilen 186 olgunun tamamı, HBsAg seroklirensi için de analiz edildi. En az 1 yıl boyunca HBsAg pozitif saptanan ve KHB tanısı alan olgularda, takibi süresince HBsAg negatifleşmesi saptanarak 6 ay ve üzeri negatiflik devam eden 13 olgu tespit edildi. HBeAg pozitif saptanan 28 olgudan 2 kişide ve HBeAg negatif 149 olgudan 11 kişide seroklirens saptandı. Faklı fazlardaki KHB hastalarının seroklirens gelişimleri Tablo 24'te incelendi.

Tablo 24. Tüm Olguların Kronik Hepatit B İnfeksiyonu Evrelemesi ve Seroklirens Gelişme Durumları

	Olgu Sayısı (n=186)	Seroklirens Gelişen Olgular (n=13)	P değeri
Faz 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV İnfeksiyonu, n (%)	5 (%2.6)	0	0.798
Faz 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B, n (%)	23 (%12.3)	2 (%15.3)	
Faz 3: HBeAg Negatif Kronik HBV İnfeksiyonu, n (%)	65 (%34.9)	6 (%46.1)	
Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B, n (%)	84 (%45.1)	5 (%38.4)	
HBeAg durumu bilinmeyen, n (%)	9 (%4.8)	0	

Bu olgularda HBsAg seroklirensine etki eden faktörlerin araştırılması amaçlandı ancak; klirens saptanan 13 kişiden 1 kişide ve seronegatiflik izlenmeyen 173 olgudan ise 1 kişide verilerin yeterli olmadığı saptandı, bu sebeple 2 olgu analize dahil edilemedi.

Toplam 184 olgunun sosyodemografik özellikleri ve bulaşma yollarına ilişkin bilgileri; seroklirens gelişen ve gelişmeyen olgular açısından kıyaslandığında, klirens izlenen olgularda vücut ağırlığının (71 ± 10 kg'a karşılık 78 ± 14 kg, $p=0.083$) ve obezite oranının (%24'e karşılık %9, $p=0.298$) klirens olmayanlardan daha düşük olduğu görülmüş, ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Takip süresinin, hastaların yaş ortalamasının, cinsiyetin, infeksiyonu edinme şeklinin, seroklirens gelişimi üzerine etkisinin olmadığı saptadı. Seroklirens olan olgularda iskemik kalp hastalığı, aspirin (ASA) ve statin kullanımı sıklıkları, klirens olmayanlardan daha yüksekti (sırasıyla $p=0.018$, 0.041 , 0.100). Toplam 184 olgunun başvuru anındaki laboratuvar tetkikleri; seroklirens gelişen ve gelişmeyen olgular açısından kıyaslandığında, HBV DNA kopya sayısının, AST-ALT değerlerinin ve tedavi alma durumlarının, klirens etkisinin olmadığı görüldü. Olguların histolojik aktivite indeksi (HAI) skoru ortalaması, seroklirens gelişen olgularda (ortalama 7.28 ± 3.63), gelişmeyen olgulara göre (ortalama 4.68 ± 2.23) daha yüksekti ($p=0.058$).

Kişilerde HBsAg seroklirensine etki eden faktörlerin, sosyodemografik özellikler açısından incelenmesi Tablo 25’te detaylı gösterildi.

Tablo 25. Tüm Olguların HBsAg Seroklirensi Açısından Değerlendirilmesi ve Seroklirens Gelişimine Etki Eden Sosyodemografik Faktörlerin İrdelenmesi

		Seroklirens İzlenmeyen Olgular (n=172)	Seroklirens Gelişen Olgular (n=12)	
		Ort ± SS	Ort ± SS	P değeri
Yaş, yıl		46.37 ± 11.65	48.07 ± 15.11	0.620
Takip süresi, yıl		8.35 ± 5.04	8.30 ± 4.85	0.975
Cinsiyet, Kadın, n(%)		84 (%48.8)	4 (%33.3)	0.259
Boy, cm		168.46 ± 8.95	167.91 ± 3.89	0.835
Vücut ağırlığı, kg		78.72 ± 14.18	71.41 ± 10.90	0.083
Obez bireyler, VKİ>30, n(%)		42 (%24.4)	1 (%8.3)	0.298
Medeni durum, evli, n (%)		145 (%84.3)	10 (%83.3)	0.446
Sigara	İçmiyor, n (%)	109 (%63.3)	7 (%58.3)	0.772
	İçiyor, n (%)	57 (%33.1)	4 (%33.3)	
	Bırakmış, n (%)	6 (%3.4)	1 (%8.3)	
Alkol	İçmiyor, n (%)	161 (%93.6)	12 (%100)	0.641
	İçiyor, n (%)	10 (%5.8)	0	
	Bırakmış, n (%)	1 (%8.3)	0	
Bitkisel takviye kullananlar, n (%)		5 (%2.9)	1 (%8.3)	0.337
Komorbiditesi olanlar, n (%)		73 (%42.4)	6 (%50)	0.781
Komorbidite türü*	HT, n (%)	23 (%13.3)	3 (%25)	0.398
	Tip 2 DM, n (%)	12 (%6.9)	2 (%16.6)	0.256
	Romatolojik hastalıklar, n (%)	9 (%5.2)	1 (%8.3)	0.525
	İskemik kalp hastalığı, n (%)	6 (%3.4)	3 (%25)	0.018
	Hiperlipidemi, n (%)	6 (%3.4)	2 (%16.6)	0.100
	Maligniteler, n (%)	6 (%3.4)	0	1.000

Diğer tedaviler	Antihipertansif ajan kullanımı, n (%)	21 (%12.2)	3 (%25)	0.381
	İnsülin kullanımı, n (%)	12 (%6.9)	2 (%16.6)	0.256
	Antitrombotik ajan kullanımı, n (%)	9 (%5.2)	3 (%25)	0.041
	NSAİİ kullanımı, n (%)	11 (%6.3)	1 (%8.3)	0.592
	İmmunosüpresif ajan kullanımı, n (%)	10 (%5.8)	0	1.000
	Statin kullanımı, n (%)	6 (%3.4)	2 (%16.6)	0.100
	Steroid kullanımı, n (%)	2 (%1.1)	1 (%8.3)	0.196
Düşük yoğunluklu travmaya sekonder spontan kırık öyküsü, n (%)		9 (%5.2)	1 (%8.3)	0.501
Ev içi temashlarda KHB varlığı**		102 (%59.3)	6 (%50)	0.527
Anne KHB varlığı**		54 (%31.3)	2 (%16.6)	0.351
Korunmasız şüpheli cinsel ilişki**		10 (%5.8)	1 (%8.3)	0.534
Cerrahi prosedür öyküsü**		73 (%42.4)	3 (%25)	0.364
Diş tedavisi öyküsü**		67 (%38.9)	5 (%41.6)	0.852
Kan transfüzyonu öyküsü**		16 (%9.3)	1 (%8.3)	1.000

**Kororbidite türü sorusunda bazı kişilerde birden fazla kororbidite mevcut olduğundan, kororbidite varlığı olan kişi sayısından daha yüksek oranda bir değer elde edilmiştir.*

***Olası bulaşma yolu sorusunda bazı kişilerde birden fazla kaynağa ilişkin veri mevcut olduğundan, toplam kişi sayısından daha yüksek oranda bir değer elde edilmiştir.*

Seroklirens gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi Tablo 26’da detaylı olarak gösterildi.

Tablo 26. Tüm Olguların HBsAg Seroklirensi Açısından Değerlendirilmesi ve Seroklirens Gelişimine Etki Eden Faktörler Açısından Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulgularının İrdelenmesi

	Seroklirens İzlenmeyen Olgular (n=172)	Seroklirens Gelişen Olgular (n=12)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	P değeri
HBV DNA kopya sayısı (IU/ml)	20348665,14 ± 79002324,78	27602562,00 ± 63390515,36	0.961
HBeAg Pozitifliği, n (%) (n=165 / n=12)	26 (%15.7)	2 (%16.6)	1.000
Anti-HBe Pozitifliği, n (%) (n=165 / n=12)	135 (%81.8)	11 (%91.6)	1.000
Anti-HAV IgG pozitifliği, n (%) (n=94 / n=10)	78 (%82.9)	10 (%100)	0.354
Lökosit (/µl)	6927.28 ± 1793.03	6470.76 ± 1194.47	0.496
Trombosit (/µl)	231435.83 ± 57641.38	214153.84 ± 54155.40	0.297
Hb (gr/dl)	13.53 ± 1.68	13.23 ± 2.23	0.833
AST (IU/lt)	40.23 ± 51.97	55.53 ± 69.97	0.949
ALT (IU/lt)	58.85 ± 90.39	79.07 131.86	0.860
ALP (IU/lt)	75.92 ± 28.82	75.07 ± 29.92	0.685
GGT (IU/lt)	20.80 ± 27.97	28.76 ± 48.95	0.469
LDH (IU/lt)	202.62 ± 79.45	200.38 ± 91.10	0.296
Total bilirubin (mg/dl)	0.51 ± 0.32	0.61 ± 0.45	0.427
Kreatinin (mg/dl)	0.75 ± 0.16	0.83 ± 0.20	0.134
GFR (CKD-EPI)	103.23 ± 13.49	96.46 ± 19.49	0.181
Albumin (g/dl)	4.58 ± 0.36	4.48 ± 0.47	0.265
LDL (mg/dl)	113.78 ± 29.57	103.70 ± 15.49	0.288
HDL (mg/dl)	50.00 ± 16.97	46.00 ± 17.44	0.339
Total kolesterol (mg/dl)	183.33 ± 33.89	174.70 ± 30.24	0.434
INR	1.01 ± 0.31	0.99 ± 0.08	0.659

Batın USG hepatosteatoz, n (%)	52 (%30.2)	2 (%16.6)	0.514
Önceki tedavi deneyimi durumu	16 (%9.3)	1 (%8.3)	1.000
Tarafımızca tedavi başlanma durumu	107 (%62.2)	7 (%58.3)	0.568
Modifiye Knodell skorlama sistemi, Histolojik Aktivite İndeksi (HAI), ort±SS, (n=107, n=7)	4.68 ± 2.23	7.28 ± 3.63	0.058
Modifiye Knodell skorlama sistemi, Fibrozis ve Siroz, ort±SS, (n=107, n=7)	1.96 ± 0.82	2.14 ± 0.89	0.869

5. İRDELEME

Bu çalışmada üçüncü basamak bir hastanede son yirmi yılda izlenen KHB olgularının çoğunluğunun (%52.7) erkek, yaş ortalamasının 46, %80'inin üçüncü ve dördüncü fazda (HBeAg negatif), sadece %2.6'sının birinci fazda (HBeAg pozitif) olduğu görüldü. HBeAg pozitif saptanan KHB olgularında infeksiyon genellikle hayatın erken döneminde edinilmiştir ve bu dönem 10-40 yıl kadar devam eder, erişkin dönemde bu fazdaki kişiler nadiren karşımıza çıkmaktadır (48). Erişkin hastalardan oluşan kohortumuzda, çoğunlukla HBeAg negatif ve Faz 4 KHB'li olguların bulunması şaşırtıcı değildir. Çalışmamızla benzer şekilde, hem dünyada, hem de ülkemizde erişkin KHB'li hastalarda yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet oranı daha yüksek (%53-73 arasında), yaş ortalaması 42-52 arasında ve HBeAg negatiflik oranları da %80'ler civarındadır (3, 94, 95, 96).

Çalışmamızda yer alan olguların yarısından fazlasının ilköğretim mezunu olduğu, %14.1'ininse yükseköğrenim mezunu olduğu saptanmıştır. Ülkemizden daha önce yapılmış çalışmalarda düşük eğitim seviyesinin HBsAg pozitifliği ile ilişkilendirilen bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (35). Bu veriler, tüm infeksiyon hastalıklarında olduğu gibi, hepatit B'nin de bulaşmasının eğitimle azaltılabildiği evrensel bilgisini desteklemektedir.

HBeAg negatif olan Faz 3 ve Faz 4 olgular karşılaştırıldığında, yaş ortalaması benzer olmasına karşılık 3. fazdakilerin daha sıklıkla kadın (%62), 4. fazdakilerinse daha fazla erkek (%64) olduğu dikkat çekmiştir. Her iki fazdaki hastaların VKİ'leri birbirine benzerken, dördüncü fazda olanların boylarının belirgin olarak daha uzun bulunması da, bu fazda erkek cinsiyetin daha fazla bulunmasıyla ilişkilendirilmiştir. Raffetti ve arkadaşlarının 347859 hasta ve 66 çalışmayı içeren bir sistematik derlemesinde erkek cinsiyet; ilerlemiş karaciğer hastalığı ve HCC için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (97). Erkek cinsiyette karaciğer hastalığının daha hızlı ilerlemesinin fizyolojik (androjenlerin katkısı vb), çevresel (alkol kullanımı vb) veya psikososyal (dışarda çalışma vb) nedenlerinin ortaya konulması, hastalığın önlenmesi, erken müdahalesi ve tedavisi için cinsiyete özgü yöntemlerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızdaki 186 kişinin tamamında infeksiyonun bulaşma şekli irdelendiğinde; olguların büyük bir kısmında hane halkında (%58.7) ve kişinin annesinde de (%30.4) HBsAg pozitifliği anamnezinin olması çarpıcıydı. Bu durum horizontal ve vertikal bulaşmanın yaygın olabileceğini düşündürmüştür. Yüksek endemisite bölgelerinde, infeksiyon genellikle doğumda vertikal yolla ya da çocukluk döneminde horizontal bulaşmayla edinilmektedir ve büyük oranda kronikleşmektedir (98). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1998'de çocukluk çağı aşılama programının devreye girmesiyle, ülkemizde 2002-2010 arası dönemde KHB insidansı %8.26'dan

%4.2'ye gerilemiştir (99). Olgularımız genellikle, rutin aşılanmanın başladığı 1998'den önce doğmuştur ve bu nedenle de aşı bağışıklığıyla HBV enfeksiyonundan korunmaları mümkün olmamıştır. Neticede, KHB ülkemizde halen önemli bir halk sağlığı sorunudur ve özellikle de 1998'den önce doğmuş grubu etkilemektedir. Bu nedenle, özellikle aşılanmamış gebelerde HBsAg taramalarının yapılması, çocukluk çağında da HBV aşılama kapsamının ideal düzeylerde tutulması kritiktir.

HBeAg negatif Faz 3 ve Faz 4'te yer alan hastaların enfeksiyonu edinme şekilleri irdelendiğinde, Faz 4 grubunda ev içi temaslı hane halkında KHB sıklığı anlamlı şekilde daha fazla saptanmış, bu durumun horizontal yolla bulaşmanın ve enfeksiyonu erken çocukluk döneminde edinmenin bir bulgusu olabileceği düşünülmüştür. Tersine tedavi almayan inaktif taşıyıcı Faz 3 grubunda ise, diğ tedavileri ve cerrahi prosedür uygulanmış olması sıklığı daha fazla saptanmış, dolayısıyla bu hastalarda enfeksiyonun erişkin çağda parenteral/perkutan yolla edinildiği düşünülmüştür. Bu durum, ülkemizde halen parenteral/perkutan yolla da bulaşmaların olabileceğine ve HBV enfeksiyonlarını azaltmak için bu noktada ek önlemlerin gerekliliğine işaret etmektedir.

İnfeksiyon erişkin yaşta edinildiğinde; %90-95 AHB olarak geçirilip kendini sınırlar, %5-10 kadar kronikleşebilir (100). Ülkemizden Değertekin ve arkadaşlarının bulgularında, enfeksiyon erişkin çağda kazanılır ve kronikleşirse, immün toleran dönemin olmadığı ya da 1-4 ay kadar kısa sürdüğü ve erken gelişen HBeAg serokonversiyonunun, doğal seyrinde olumlu bir faktör olduğu bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda da ileri karaciğer hasarının izlenmediği Faz 3 asemptomatik taşıyıcı hastalarda, enfeksiyonun erişkin yaşta edinildiğini gösteren parenteral/perkutan bulaşma öyküsünün daha sık olması bu bilgilerle uyumludur.

Buna karşın enfeksiyonun doğal seyrini öngörmede, konak faktörlerinin yanında viral faktörlerin de rolü büyüktür ve HBV genotipi de kronikleşme ve prognoza etki etmektedir (102). Çalışmamızın retrospektif olması ve hastalarımızda genotip tayininin değerlendirilememiş olması, bu açıdan analizi kısıtlamaktadır.

Çalışmamızda Faz 4'te yer alan hastaların ilk başvurusundaki HBV DNA, AST ve ALT değerlerinin, Faz 3'te yer alanların ilk değerlerinden belirgin olarak daha yüksek belirlenmesi, 4. fazda hastalığın ileri aşamasını işaret eden ve beklenen bir durumdur. Ancak; tedavisiz izlenen Faz 3 grupta, başvuru sırasında Hb değerinin (13.07 ± 1.83 gr/dl) anlamlı şekilde Faz 4 grubundan (14.07 ± 1.50 gr/dl) düşük saptandığı görülmüştür. Bu durumda altta yatan neden, bu hasta grubunda kadın cinsiyetin ön planda olması sebebiyle ideal Hb değer aralığının daha düşük olması

olabilir. Kadınlarda normal kabul edilen aralık 12.5-15.5 gr/dl ve erkeklerde 13.5-17.5 gr/dl olup, bu farklılık, klinik takip açısından bizi yönlendirecek bir anemi durumu olmadığı yönünde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda HBeAg negatif Faz 3 ve Faz 4 hastaların, serum lipidlerinin ve kreatinin değerlerinin; başvuruda, tedavinin birinci yılında ve güncel durumdaki seviyeleri karşılaştırılarak, anti-HBV ilaç kullanımının bu değerler üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Tedavi gereken 4. fazdaki hastalarda hem başlangıçta, hem de tedavi altında HDL değerlerinin, yaş ortalamaları ve komorbiditeleri benzer olmasına karşın 3. fazdaki hastalardan, her üç ölçümde de belirgin olarak daha düşük olduğu (sırasıyla 47 mg/dl'ye karşılık 55mg/dl ($p=0.070$); 51 mg/dl'ye karşılık 64mg/dl ($p=0.019$) ve 44 mg/dl'ye karşılık 55mg/dl) görülmüştür. İzlem sürecinde nükleozid revers transkriptaz inhibitörleriyle (NRTI) tedavi edilen grupta HDL değerlerinin zamanla değişimi irdelendiğinde; güncel HDL değerleri başlangıçta ve tedavinin 1. yılına göre belirgin olarak daha düşükken, tedavi almayan grupta başlangıç, 1.yıl ve güncel HDL değerleri arasında fark görülmemiştir. LDL değerleriyse tedavi alan ve almayan gruplar arasında yıllar içinde farklılık göstermemiştir.

Literatürde daha önce yapılmış çalışmalarda da kronik HBV hastalarında kolesterol ve trigliserid seviyelerinin, HBV olmayanlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Cao WJ. ve arkadaşlarının bu konuda yaptıkları çalışmada; 73 sağlıklı kontrol ve 163 KHB hastası karşılaştırılmış, serum HDL değerleri HBV ile infekte grupta anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (103). Su ve arkadaşlarının 1330 hastalık analizinde de HBV ile infekte hastalarda düşük serum HDL değerleri doğrulanmıştır. Bu çalışmada düşük serum HDL ve total kolesterol parametresiyle ilişkili bulunan diğer faktörler yüksek ALT seviyeleri, erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek VKİ ve sigara kullanımıdır (104). Hindistan'da 2022'de 50 KHB tanılı ve 43 seronegatif olgunun dahil edildiği kesitsel araştırma da; hasta grubunda kontrollere göre önemli ölçüde düşük serum HDL ve LDL kolesterol seviyelerini raporlamıştır (105). Serum lipid profilinin gaz kromatografisi ile analiz edildiği 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrolün değerlendirmesinde de, KHB'de düşük HDL ve diğer lipolipidemi bulgularına dikkat çekilmiştir (106).

KHB'li hastalarda serum HDL değerlerinin düşük olmasının nedeni tam olarak açıklanamamış, virusun karaciğer üzerine etkilerinin, karaciğerdeki hasarın boyutunun ve bazı konak faktörlerinin rolü olabileceği düşünülmüştür. HCV enfeksiyonunun hipobetalipoproteinemiyle ilişkili olduğu ve HCV'nin hepatosite girişte LDL reseptörlerini kullanması, plazmada lipoproteinlere bağlanması gibi pek çok mekanizmayla lipid metabolizması

üzerine önemli etkilerinin olduğu iyi bilinmesine rağmen HBV'nin lipid metabolizması üzerine etkileri konusu açıklığa kavuşmamıştır (107).

Viral etki dışında; karaciğerin lipid metabolizmasında oynadığı kritik rol nedeniyle, karaciğerdeki hasarın lipid biyosentezini etkilemesi ve böylece düşük HDL seviyelerine yol açması da mümkündür. Gerçekten daha önce yapılmış çalışmalarda da; KHB olguları kendi içinde değerlendirildiğinde ileri evre hasta olanlarda, asemptomatik taşıyıcılara göre daha belirgin hipolipidemi tanımlanmış, özellikle sirotik grupta total kolesterol, LDL ve HDL düşüklüğü raporlanmış, ALT arttıkça HDL'nin daha düşük saptandığına vurgu yapılmış ve karaciğer hasarının seviyesi ilerledikçe hipolipideminin belirgin izlendiğini vurgulamıştır (103, 104, 105). Sirotik hastalar üzerine yapılan çalışmalar; KHB infeksiyonunda serum lipid düzeylerinde, özellikle HDL'de gelişen değişiklikleri açıkça göstermektedir ve bu durum HDL'nin bakteriyel lipopolisakkaritleri nötralize etme, NF-kB aktivasyonunu ve sitokin üretimini baskılama gibi antiinflamatuvar görevlerine zarar vermektedir. İlerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda HDL'deki azalma, kötü prognoza katkıda bulunabilir (108). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında; kronik zeminde akut alevlenme tanılı 200 hastanın mortalite verileri incelendiğinde, KHB infeksiyonunda düşük HDL'nin kötü prognozu öngördüğü saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda izlemin başından itibaren tüm süreçte, dördüncü fazdaki hastalarda HDL değerlerinin 3. fazdakilere göre daha düşük olması, 4.fazda olanlarda karaciğer fonksiyonlarının daha bozuk olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda HBeAg negatif KHB'li olgularda, tanı anında hepatosteatoz oranları, 3. ve 4. fazdaki hastalar arasında benzerken, izlem sürecinde NRTI ile tedavi alan 4. fazdaki hastalarda, tedavi almayan 3. fazdaki hastalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha fazla yeni/artan hepatosteatoz belirlenmiştir. Hepatosteatoza etki edebilecek DM, obezite, hiperkolesterolemi gibi klasik faktörlerin de dahil edildiği risk analizlerindeyse, yeni gelişen veya artan hepatostetoza etki eden tek bağımsız risk faktörünün NRTI tedavisi olduğu ve NRTI kullanımının hastalarda hepatosteatoz riskini 3 kat kadar artırdığı görülmüştür.

HCV ile ilişkili hepatosteatozda virusun kendisinin etkili olduğu bilinmektedir (110). HBV ve hepatosteatoz ilişkisinde çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar olmakla birlikte (111), bazı veriler KHB hastalarında NAFLD (alkolik dışı yağlı karaciğer hastalığı) prevalans ve insidansının genel popülasyona göre daha düşük olduğunu, eş zamanlı steatozu olan hastalarda düşük oranda HBeAg pozitifliği, düşük serum HBV DNA düzeyleri ve yüksek HBsAg seroklirens oranları saptandığını düşündürmektedir (112). Tedavisiz izlenen KHB'li hastalarda HBV DNA viral yükü ve HBeAg pozitifliği ile karaciğer dokusunda intrahepatik HBcAg ve HBsAg pozitif boyanma oranları, steatozu olanlarda, olmayanlardan daha az saptanmıştır (113). Başka bir kesitsel çalışmada, tedavi

almayan 272 hastada, hepatosteatoz eşlik edenlerde HBV ekspresyonunun azaldığı ortaya konmuştur (114). NAFLD ile viral aktivite arasındaki negatif ilişki hayvan modellerinde araştırıldığında; yüksek yağlı diyetle beslenen immunokompetan farelerde hepatosteatoz geliştiğinde; serum HBeAg, HBsAg ve HBV DNA önemli ölçüde azalmıştır (115).

HBV enfeksiyonu ile hepatosteatoz arasındaki ters korelasyonun nedenini araştıran sınırlı sayıdaki in vitro çalışmalar, hayvan deneyleri ve klinik araştırmalardan elde edilen veriler, bu durumun, hepatosteatozun hepatosit endoplazmik retikulumunda indüklediği stres nedeniyle HBsAg ve HBV DNA sekresyonunu inhibe etmesine veya hepatosteatozu baskılayan adiponektinin viral replikasyonu artırmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir (116, 117, 118). Ancak KHB'li hastalarda hepatosteatozun baskılanmasının mekanizmalarına ilişkin ek araştırmalara gereksinim olduğu açıktır.

Bizim hasta popülasyonumuzda, başlangıçta benzer hepatosteatoz oranları olan HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda, ilerleyen süreçte tedavi altındaki grupta, hepatosteatoz ortaya çıkma veya derecesinde artışın, tedavi almayanlardan belirgin olarak daha sık olmasında birden fazla mekanizmanın katkısı olabilir. Burada; ya antiviral tedavinin direkt etkisiyle ve mitokondriyal toksisite yaratması üzerinden hepatosteatozu açması, ya karaciğerde virus aktivitesini azaltarak hepatosteatoz ve viral aktivite arasındaki nedeni henüz tam anlayamamış ve yukarıda detayları verilmiş ters korelasyon mekanizmasını tetiklemesi, ya da nükleozid RT inhibitörlerinin metabolik sendrom riskini artırarak hepatosteatoz riskini artırması söz konusu olabilir. Ek olarak, antiviral tedaviden bağımsız olarak, tedavi başlanan 4. fazdaki hastalarda başlangıçtan itibaren HDL değerlerinin, tedavi almayan 3. fazdaki hastalardan düşük olmasının yarattığı dislipideminin de katkısı olabilir.

Birçok ilacın hepatosteatozu neden olabileceği iyi bilinmektedir (119). HIV tedavisinde kullanılan ilk NRTI'nın (stavudin, didanozin, zidovudin vb), mitokondriyal DNA polimerazı inhibe etmek suretiyle mitokondriyal toksisiteye ve disfonksiyona yol açtığı, bunun da hepatosteatozla sonuçlanabildiği iyi bilinmektedir. Yağ asitlerinin mitokondrideki oksidasyonlarının azalması trigliseridlerin esterifikasyonunda artışa ve karaciğerden çıkışlarının azalmasıyla küçük lipid partikülleri halinde burada birikmesine yol açar (120). HBV ve HIV tedavisinde kullanılan güncel NRT inhibitörleri olan lamivudin ve tenofovirinse bu konudaki etkilerinin benzer olduğu ve mitokondriyal DNA (mtDNA)'ya afinitelerinin az olması nedeniyle mitokondriyal toksisiteye yol açmalarının beklemediği bildirilmektedir (121). KHB hastalarında NA kullanımının hepatosteatoz gelişimi üzerine etkisi araştıran çalışma sayısı azdır (122). In-vitro bir çalışmada adefovir ve lamivudine maruz kalan HepG2 hücrelerinde, mitokondriyal toksiste göstergesi olan mtDNA

seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (123). In-vitro ve hayvan çalışmalarında mitokondrial toksisite riski, çalışmamızda yer alan hastaların büyük çoğunluğunun (%83) kullandığı tenofovir (%62) ve entekavir (%21)'le benzer bulunmuş olan lamivudinin, HBV veya HIV tedavisi sırasında hepatostetoaz gelişimine yol açtığına dair olgu bildirimleri vardır (124, 125). Ek olarak büyük oranda lamivudin ve adefovir kullanan 22 KHB, antiviral kullanmayan 12 KHB ve 23 sağlıklı yaşa göre eşleştirilmiş kişiyle yapılan bir çalışmada da NA kullanılan grupta mitokondri toksisitesini gösteren mtDNA seviyelerinin NA kullanmayanlara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu ve antiviral tedavi süresiyle mtDNA seviyelerinin doğru orantılı olduğu görülmüştür (126). Benzer şekilde 54 NA kullanan, 53 antiviral kullanmayan ve 50 yaşa ve cinse göre eşleştirilmiş HBV enfeksiyonu olmayan, toplam 157 kişiyi içeren bir çalışmada da, KHB nedeniyle NA tedavisinin hem mtDNA ve mtRNA seviyeleriyle tanımlanmış mitokondriyal toksisiteye, hem de vücut şekil değişikliklerine yol açtığı, bu anlamda tenofovir ve entekavirin etkisinin daha az olduğu, ancak bu ajanları kullanan kişilerde de tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında bu etkilerin belirgin olarak daha yüksek belirlendiği bildirilmiştir (127). Tüm bu veriler, çalışmamızda, NA tedavisi altında olan KHB hastalarında daha fazla görülen veya artan hepatosteatozun, mitokondri toksisitesinden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

NA kullanan hastalarda hepatosteatoz gelişmesinde, karaciğerde virus aktivitesinin azalmasıyla yağ sentezi vb metabolik süreçlerde gözlenen ters korelasyonun katkısı konusunda güçlü veriler yoktur. HBV ile enfekte erkeklerde yapılan; yaşa ve VKİ'ye göre eşleştirilmiş, tedavi edilmeyen 30, entekavir veya adefovirle 7 yıl tedavi edilen 50 hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, tedavi edilen grupta vücut yağ kütlesi ve viseral yağ alanının tedavi edilmeyen gruptan belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hepatik metabolik genleri taklit ederek, karaciğerdeki glukoz ve yağ sentezi ile kullanımı gibi majör metabolik süreçleri kontrol edebilen HBV'nin, uzun süreli NA kullanımıyla baskılanmasının, vücut yağlarını ve viseral yağ alanını artırdığı ileri sürülmüştür (128). Ancak bu veriler, söz konusu hipotezi desteklemek için yeterli değildir.

Son olarak nükleozid RT inhibitörlerinin metabolik sendrom riskini artırarak hepatosteatoz riskinde artışa yol açabileceği de ileri sürülmektedir. Ülkemizden yapılmış bir çalışmada %70'i tenofovir olmak üzere NA kullanan KHB'li hastalarda insülin direncini gösteren HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance) skorunun, kullanmayanlardan belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (129).

KHB'li hastalarda yapılmış çalışmalar; TAF başta olmak üzere NA'nın trigliserid, total kolesterol ve LDL seviyesinin artması üzerine belirgin etkisi olduğunu, ancak bu anlamda TDF'nin entekavirden ve TAF'dan daha güvenli bulunduğunu; TDF'den TAF'a geçen hastalarda hiperkolesterolemi ve dislipideminin artış gösterdiğini ve hastalarda belirgin kilo artışının izlendiğini göstermiştir (130-134). HIV'le yaşayan bireylerde yapılmış bir diğer çalışmada da TAF kullanımının, diğer NA'den daha büyük oranda hepatosteatozla ilişkili olduğu, TDF'nin kilo alma, dolayısıyla hepatosteatoz gelişme riskinde koruyucu bir rol oynadığı, TAF'la ilişkili hepatosteatoz gelişiminde, kilo artışına ek olarak bu ajanın neden olduğu lipid ve glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin de katkısının bulunabileceği belirtilmiştir (135).

Ancak büyük çoğunluğu; lipid profili, vücut yağ kütlesi ve kilo alımı üzerine daha olumlu etkileri gösterilmiş olan TDF'yi kullanan hasta kohortumuzda, tedavi almayan gruba göre daha fazla hepatosteatoz gelişmiş olması NRTI'nin hepatosteatoz üzerine olan esas etkilerinin mitokondriyal toksisiteyle bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak NA kullanan KHB'li hastalarda sadece HBV tedavi yanıtının takip edilmesinin yanında, hastaların uzun dönem sürvilerinde etkisi olabilecek KC'de yeni gelişen hepatosteatozun da takibi önemli olacaktır.

Antiviral kullanan hasta grubumuzda hepatosteatozun daha fazla gözlenmesinin bir diğer nedeni de, antiviral tedaviden bağımsız olarak, tedavi başlanan 4. fazdaki hastalarda başlangıçtan itibaren HDL değerlerinin, tedavi almayan 3. fazdaki hastalardan düşük olmasının yarattığı dislipideminin de katkısı olabilir. Ülkemizde yapılmış çok merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasında; NA ile tedavi altında izlenmekte olan 145 HBV ile enfekte hastanın değerlendirmesinde, NAFLD saptanan hastalarda serum HDL düzeylerinin, anlamlı şekilde düşük saptanması dikkat çekicidir (136). Ancak bu konuda kesin bir yargıya varabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Nedeni ne olursa olsun çalışmalarda hepatosteatoz; düşük HBV aktivitesi ile ilişkili bulunmasına rağmen, karaciğer hastalığının ilerlemesini teşvik etmekte, KHB'nin karaciğer hasarında sinerjistik rol oynamakta ve morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır (137). NAFLD ve metabolik sendrom, viral yük ve ALT seviyesinden bağımsız olarak KHB hastalarında karaciğer fibrozunun ilerlemesi ve siroz riskini artırmaktadır (138). Peleg ve arkadaşlarının çalışmasında hepatosteatoz, HBV viral yükünden bağımsız olarak KHB hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm ve kanser gelişimi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (139). Sonuç olarak antiviral tedavi altında, antivirallere bağlı gelişebilecek hepatosteatozun da karaciğer hastalığının ilerlemesine katkı

yapabileceği, bu nedenle HBV hastalarının bu yönden de izlenmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda başlangıçta ve izlem sonunda kreatinin seviyelerinin, tedavi grubunda daha yüksek olmasının nedeninin esas olarak tedavi grubunun %64'ünü erkekler oluştururken, tedavi almayan grubun %38'ini erkeklerin oluşturmaya bağlanmıştır. Gerçekten de GFR değerleri tedavi alan ve almayan gruplar arasında başlangıçta, birinci yılda ve izlem sonunda farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda tedavi alan ve almayan KHB'li hastalar arasında serum kreatinin artışı ve fosfor düşüşü açısından bir fark belirlenmezken, izlem sonunda yeni proteinüri gelişme oranının, tedavi alan grupta, almayanlardan belirgin olarak daha fazla olduğu görülmüştür. KHB'de hem ekstrahepatik tutulum nedeniyle, hem de özellikle tenofovir disoproksil fumarat olmak üzere kullanılan ilaçlara bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilmektedir (140-144). Bu nedenle bu hastaların böbrek fonksiyonları açısından takip edilmesi önemlidir. Tenofovir, özellikle TDF, proksimal tübüler disfonksiyon, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığına yol açabilen bir ajandır. Bu durum böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir. HBV nedeniyle tenofovir kullanan hastalarda böbrekle ilgili bu tür istenmeyen etkiler, tenofoviri kombinasyon ART kullanan HIV'le enfekte bireylerde tanımlanandan daha az olmasına rağmen, raporlanmaktadır. HBV hastalarında tenofovire bağlı böbrek toksisitesi oranı %2'nin altında bildirilmiş, ancak özellikle 4-5 yıllık uzun dönem kullanımda, olguların %8'inde renal toksisite geliştiği görülmüştür (145). Çalışmamızda; ortalama 6 yıllık takibi yapılmış ve antiviral tedavi almayan hastalar ile genelde tenofoviri almak üzere tedavi alan hastalar arasında eGFR oranlarında fark belirlenmemiş olması, hasta grubunun göreceli olarak daha genç, komorbiditesi daha az olan hastalardan oluşmasından kaynaklanabilir. Gerçekten de çalışmalarda TDF kullanımına bağlı nefrotoksosite açısından tanımlanmış en önemli risk faktörleri arasında ileri yaş, DM varlığı ve başka nefrotoksik ilaç kullanımı yer almaktadır (146). Ancak, hastalarımızda zamanla artış gösteren yeni proteinüri mevcudiyetinin de proksimal renal tübülöpati açısından dikkatle değerlendirilmesi önemlidir (147).

Araştırmamızda yer alan ve Hepatit A serolojisi bilinen 104 hastanın 88'inde (%84.6) Anti-HAV IgG pozitifliği saptandı. Ülkemizde HAV aşısı 2012'de çocukluk çağı aşılama programına girmiş olup, henüz seroprevalans üzerine önemli etkilerinin olmadığı belirtilmektedir (148). Yaş grubu itibarıyla de, hastalarımızın erken yaşta enfeksiyonu geçirerek antikor pozitifliğini kazandığı düşünüldü. KHB ile birlikteliğinden bağımsız, genel popülasyona bakıldığında, ülkemizde Anti-HAV IgG seroprevalansı şehirden kırsala gidildikçe, yaş arttıkça ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaşayanlarda artmaktadır. Çoğu bölgede erişkin yaş grubunda %90, hatta bazı

bölgelerde %100 seviyesinde seropozitiflik saptandığı bildirilmektedir (149). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada İstanbul ilinde 18-30 yaş arası KHB enfeksiyonu ile takipli 239 hasta taranmış, olguların %74,9'unda Anti-HAV IgG pozitif bulunmuştur (150). Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaş ortancasının 46 olduğu da göz önüne alındığında, beklenen pozitiflik oranı, bu çalışmadakinden daha yüksek olup, %84.6 saptanan seroprevalansımız mevcut epidemiyolojik verilerle uyumludur.

Çalışmamızda yer alan ve ortalama takip süresi yaklaşık 8 yıl olan 186 olgunun toplam 13'ünde (%6.98) izlem sırasında HbsAg seroklirensi gelişti. Dünya genelinde spontan HbsAg kaybı için saptanan oran yıllık %1 civarındadır (86). Bölgelere göre bakıldığında ise, Batı kohortlarında %0,54-%1,98 arasında değişmektedir ve Asya, Pasifik Adaları ve Polinezya kohortlarında %1,3 olarak bildirilmiştir (151). Çalışmamızda 8 yılda belirlenmiş %7'lik klirens oranı literatürle uyumludur. Çalışmamızda HBsAg seroklirensine etki eden faktörler tek ve çok değişkenli analizlerle incelendiğinde enfeksiyonun edinilme şekli ve evresinin, demografik ve epidemiyolojik verilerinin, ayrıca başlangıçtaki birçok serum değerinin etkisinin olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda seroklirens gelişenlerde, gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında HAI'nin (7.28'e karşılık 4.68, $p=0.058$), iskemik kalp hastalığı varlığının (%17'ye karşılık %3, $p=0.018$), asetilsalisilik asit (ASA) (%25'e karşılık %5, $p=0.041$) ve statin kullanım oranlarının (%16'ya karşılık %3, $p=0.100$) daha yüksek olduğu görülmüştür.

Almanya'da yapılmış, %7.8'inde HbsAg klirensi izlenmiş 371 kronik hepatit B hasta kohortunu değerlendiren retrospektif bir çalışmada da erkeklerde, HBV'ye karşı tedavi almayanlarda, karaciğerde yüksek fibrozu ve yüksek HAI'si, kanda ise düşük viral yükü olanlarda HBsAg klirensinin daha fazla belirlendiği bildirilmiştir (152). Bir diğer çalışmada da, HBV ve HCV ile koinfekte 81 hastada, başlangıçtaki sirozun HbsAg seroklirensine olumlu etkisi olduğu rapor edilmiştir (153). Buna karşın; tedavi altında izlenen 5409 kişilik bir Güney Kore kohortunda; yıllık %0.33 klirens saptanmış, başlangıç ALT değerinde yüksekliğin seroklirens olasılığını artırdığı; yüksek HBV DNA, HbeAg pozitifliği ve sirozun HbsAg kaybı olasılığı ile ters ilişkili olduğu raporlanmıştır (154).

Çalışmamızda olduğu gibi; Cheung ve arkadaşlarının da KHB hastalarında HbsAg seroklirensi sonrası uzun dönem klinik sonuçları tanımlamayı amaçladıkları bir çalışmada, klirens izlenen 913 hasta irdelenmiş ve %14'ünün statin kullandığı, bu grupta daha düşük siroz/HCC/hepatik dekompanseasyon ve mortalite izlendiği raporlanmıştır. Ancak statinin direk klirens üzerine etkisi açısından değerlendirme yapılmamıştır (155). Başka bir araştırmada, HBV ve

HCV ile infekte, seroklirens gelişen hastalar irdelenmiş, her iki grupta da ASA kullanımının HCC gelişmesi riskini azalttığı raporlanmıştır. Ancak bu hastalarda ASA'nın seroklirens gelişimi ile ilişkisi saptanmamıştır (156). Bu veriler, seroklirens olan olgu sayımızın azlığı ve literatürde de yeterli sayıda araştırma ve veri bulunmaması nedeniyle sadece daha güçlü çalışmalar için hipotez oluşturmak için kullanılmalıdır.

Var olan veriler HBsAg seroklirensinin sadece bir faktörden değil klinik, immünolojik ve genetik özellikleri dahil; konak faktörlerinden, enfeksiyonun evresinden, virusun karaciğerdeki aktivitesinden, hastanın HBV ve diğer hastalığı için kullandığı ilaçlardan etkilendiğini düşündürmektedir. Ancak, bu konuda ek ve daha güçlü çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.



6. SONUÇ

Ülkemizde KHB hastalarının genellikle eğitim seviyesi düşük, orta yaşlı erkeklerden oluştuğu ve bu hastaların büyük oranda HBeAg'nin negatifleştiği 3. veya 4. fazda bulunduğu görülmüştür. Ülkemizde KHB'li hastalarda halen esas bulaşma yolunun horizontal/vertikal olması ve perkütan/parenteral bulaşma riskinin devam etmesi, infeksiyonun önlenmesinde aşılama ve güvenli transfüzyon gibi önlemlerin artırılmasına ve daha iyi hale getirilmesine olan ihtiyacı işaret etmektedir. Dördüncü fazdaki KHB hastalarında HDL değerlerinin tedaviden bağımsız olarak hep daha düşük olması dikkat çekicidir, bu durumun klinik sonuçları hakkında ek çalışmalar gereklidir. Nükleozid RT inhibitörleriyle tedavi alan KHB'li hastalarda, bu ajanların yol açtığı mitokondriyel toksisitenin bir sonucu olarak hepatosteatoz gelişme riskinin olabileceği görülmüştür, dolayısıyla bu antiviralleri kullanan KHB'li hastalar hepatosteatoz gelişimi açısından da yakından izlenmelidir. KHB'li hastalarda tenofovir dahil NRTI kullanımı nefrotoksisite açısından genel olarak güvenli olmakla birlikte, bu hastalar proteinüri gibi tübülopati ve böbrek hasarının erken bulguları açısından değerlendirilmelidir. HBsAg seroklirensinde ASA'nın ve statinlerin rolü konusunda ek çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1- Biringel S. Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ LH, 84ort h. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 2007.
- 2- Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: 1815-39.
- 3- Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al., Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015 Nov;21(11):1020-6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028.
- 4- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- 5- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al., Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1521-31. doi: 10.1056/NEJMoa033364.
- 6- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016 Jan;63(1):261-83. doi: 10.1002/hep.28156.
- 7- Caballero A, Tabernero D, Buti M, Rodriguez-Frias F. Hepatitis B virus: The challenge of an ancient virus with multiple faces and a remarkable replication strategy. Antiviral Res. 2018 Oct;158:34-44. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.07.019.
- 8- Zhou Y, Holmes EC. Bayesian estimates of the evolutionary rate and age of hepatitis B virus. J Mol Evol. 2007 Aug;65(2):197-205. doi: 10.1007/s00239-007-0054-1.
- 9- Dündar İ, İnal AS. Geçmişten günümüze viral hepatitler. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2005*. 1. Baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2005:10-20.
- 10- Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Australia antigen as a hepatitis virus. Variation in host response. Am J Med. 1970 Jan;48(1):1-8. doi: 10.1016/0002-9343(70)90093-8.
- 11- Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet. 1970 Apr 4;1(7649):695-8. doi: 10.1016/s0140-6736(70)90926-8.

- 12- Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 7;13(1):48-64. doi: 10.3748/wjg.v13.i1.48.
- 13- Wang GH, Seeger C. Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses. *J Virol*. 1993 Nov;67(11):6507-12. doi: 10.1128/JVI.67.11.6507-6512.1993.
- 14- Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis*. 2007 Nov;11(4):685-706, vii. doi: 10.1016/j.cld.2007.08.002.
- 15- Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 7;13(1):22-38. doi: 10.3748/wjg.v13.i1.22.
- 16- Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 2015;8:1815-39.
- 17- Yan H, Zhong G, Xu G, et al., Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012 Nov 13;1:e00049. doi: 10.7554/eLife.00049.
- 18- Jilbert AR BC, Triatni M, Kann M. Hepatitis B Virus Replication. In: Lai CL LS, editor. *Hepatitis B Virus Hepatitis B Virus2002*. P. 43-53.
- 19- M K. Structural and Molecular Virology. In: Lai CL LS, editor. *Hepatitis B virus*. London: International Medical Press; 2002. P. 9-22
- 20- E. T. Hepatit B Virusunun Moleküler Virolojisi. In: Kandemir Ö. DA, editor. *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel2015*. P. 3-14.
- 21- Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2010 Feb;52(2):282-4. doi: 10.1016/j.jhep.2009.10.031.
- 22- Dandri M PJ. HBV Virology. In: Mauss S BT, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H editor. *Hepatology A Clinical Textbook*. Germany: Flying Publisher; 2015. P. 75-89.
- 23- Wu TT, Coates L, Aldrich CE, Summers J, Mason WS. In hepatocytes infected with duck hepatitis B virus, the template for viral RNA synthesis is amplified by an intracellular pathway. *Virology*. 1990 Mar;175(1):255-61. doi: 10.1016/0042-6822(90)90206-7.
- 24- Liu Z, Zhang Y, Xu M, Li X, Zhang Z. Distribution of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 17;100(50):e27941. doi: 10.1097/MD.00000000000027941.

- 25- Bozdayi G, Türkyilmaz AR, Idilman R, et al., Complete genome sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus isolated from Turkish patients with chronic HBV infection. *J Med Virol*. 2005 Aug;76(4):476-81. doi: 10.1002/jmv.20386.
- 26- McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2009 Jun;3(2):334-42. doi: 10.1007/s12072-008-9112-z.
- 27- Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):289-303. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.289.
- 28- Hepatitis B. Geneva: World Health Organization (WHO). Hepatitis B. <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- 29- Global Hepatitis Report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/item/9789241565455>
- 30- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
- 31- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al., The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*. 1990 Mar 2;263(9):1218-22. PMID: 2304237.
- 32- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Apr;12(2):351-66. doi: 10.1128/CMR.12.2.351.
- 33- Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975 Apr 10;292(15):771-4. doi: 10.1056/NEJM197504102921503.
- 34- Özaçar T SA. Hepatit Virusları; Hepatit B Virusu In: Topçu A.W. SG, Doğanay M, editor. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 86ort he86: Nobel Tıp Kitapevleri*; 2017. P. 1670-86.
- 35- Tosun S. Dünyada ve Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi. In: Tabak F, Guner R, eds. *Viral Hepatit-2018*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul Tıp Kitapevi, 2018: 13-33.
- 36- Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):50-57. doi: 10.7150/ijms.2.50.
- 37- Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int*. 2015 Jan;35 Suppl 1:121-8. doi: 10.1111/liv.12749.

- 38- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*. 2002 Jun;99(6):1049-52. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02000-8.
- 39- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S64-9. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00141-7.
- 40- Chapman LE, Sullivent EE, Grohskopf LA, et al., Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events--United States, 2008: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2008 PMID: 18668022.
- 41- Stramer SL, Notari EP, Krysztof DE, Dodd RY. Hepatitis B virus testing by minipool nucleic acid testing: does it improve blood safety? *Transfusion*. 2013 Oct;53(10 Pt 2):2449-58. doi: 10.1111/trf.12213.
- 42- Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112-25. doi: 10.1093/epirev/mxj009.
- 43- Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007 Jan;85(1):16-23. doi: 10.1038/sj.icb.7100009. Epub 2006 Nov 28.
- 44- Van Hecke E, Paradijs J, Molitor C, et al., Hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 1994 Apr;20(4):514-23. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80499-4.
- 45- Hayashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 1999 Sep;6(5):357-65. doi: 10.1046/j.1365-2893.1999.00175.x.
- 46- Akhan S, Aynioğlu A, Cağatay A, et al. Management of chronic hepatitis B virus infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klimik Derg*. 2014;27(özel sayı 1):2-18
- 47- Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Jun;31(3):249-255. doi: 10.1016/j.bpg.2017.04.010.
- 48- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al., Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.

- 49- Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Sep;22(3):319-326. doi: 10.3350/cmh.2016.0045.
- 50- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al., Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016 Jan;10(1):1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- 51- S. AKHAN, "Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases," *Klimik Dergisi/Klimik Journal*, vol.27, no.1, pp.2-18, 2015
- 52- Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 14;20(30):10395-404. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10395.
- 53- Kim HS, Kim HJ, Shin WG, et al., Predictive factors for early HBeAg seroconversion in acute exacerbation of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009 Feb;136(2):505-12. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.089.
- 54- Liu J, Yang HI, Lee MH, et al., Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *Hepatology*. 2016 Aug;64(2):381-9. doi: 10.1002/hep.28552.
- 55- Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al., Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1747-54. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.042. Epub 2010 Jan 28.
- 56- Liu J, Yang HI, Lee MH, et al., REVEAL-HBV Study Group. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):474-82. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.048..
- 57- Chen YC, Jeng WJ, Chu CM, Liaw YF. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;10(3):297-302. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.029.
- 58- Tabak F, Yurdaydın C, Kaymakoglu S, et sl., Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Turk J Gastroenterol*. 2017 Dec;28(Suppl 2):73-83. doi: 10.5152/tjg.2017.19.
- 59- Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition: American Society of Microbiology; 2011. P.1659-76.

- 60- Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int.* 2013 Feb;33 Suppl 1:125-32. doi: 10.1111/liv.12075.
- 61- Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al., Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology.* 2000 Feb;31(2):488-95. doi: 10.1002/hep.510310232.
- 62- Danta M. Hepatitis B virus testing and interpreting test results. B positive -All you wanted to know about Hepatitis B: A Guide for primary care providers. *Australasian Society for HIV Medicine (ASHM)* 2014:1-66.
- 63- Altındış M. Kronik Hepatitlerde Güncel Tanı Testleri. In: Güner R, Tabak F, eds. *Viral Hepatit 2018*. 1.Baskı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic.Ltd.Şti. 2018:75-92.
- 64- Hatipoğlu-Ataman C. Karaciğer testleri ve klinik kullanımları. In: Guner R, Tabak F, eds. *Viral Hepatit*. İstanbul : İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, 2018:57-73.
- 65- Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med.* 2016 Sep;4(18):338. doi: 10.21037/atm.2016.09.11.
- 66- Chen C-J. Predicting liver disease complications (HCC AND CIRRHOSIS) in patients with chronic hepatitis B infection using a risk function model: the REVEa. L.-HBV study. *Gastroenterology.* 2006;130:A846-A.
- 67- Leroy V, Chevaliez S, Decraecker M, et al., Non-invasive diagnosis and follow-up of chronic infection with hepatitis B virus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Oct;46(8):101773. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101773.
- 68- Rosenberg PM, Dienstag JL. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. *Clinics in liver disease.* 1999;3(2):349-61.
- 69- Hadziyannis SJ. Treatment paradigms on hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007 Jun;16(6):777-86. doi: 10.1517/13543784.16.6.777.
- 70- Lok AS, Lai CL, Leung N, et al., Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1714-22. doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.033.
- 71- Craxì A, Yurdaydin C. From viral pathobiology to the treatment of hepatitis B virus infection EASL Monothematic Conference (Istanbul, Turkey, October 6-8, 2005). *J Hepatol.* 2006 Jun;44(6):1186-95. doi: 10.1016/j.jhep.2006.03.004.
- 72- Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66(12):2715-25. doi: 10.1093/jac/dkr388. Epub 2011 Sep 29.

- 73- Xu J, Tao LL, Ma LX. Efficacy and safety of telbivudine to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in middle- and late-stage pregnancy with high viral loads. *J Med Virol*. 2019 Dec;91(12):2153-2157. doi: 10.1002/jmv.25566.
- 74- Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al., Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):886-93. doi: 10.1002/hep.23785.
- 75- Idilman R, Gunsar F, Koruk M, et al., Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepat*. 2015 May;22(5):504-10. doi: 10.1111/jvh.12358.
- 76- Fung S, Kwan P, Fabri M, et al., Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2014 Apr;146(4):980-8. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.028.
- 77- Murakami E, Wang T, Park Y, et al., Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3563-9. doi: 10.1128/AAC.00128-15.
- 78- Chan HL, Fung S, Seto WK, et al., Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):185-195. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3. Epub 2016 Sep 22. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):e2. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30130-3.
- 79- Suzuki K, Suda G, Yamamoto Y, et al., Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. *PLoS One*. 2022 Jan 20;17(1):e0261760. doi: 10.1371/journal.pone.0261760.
- 80- Gish R, Jia JD, Locarnini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. *Lancet Infect Dis*. 2012 Apr;12(4):341-53. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70314-0.
- 81- Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, et al., Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology*. 2002 Feb 15;293(2):305-13. doi: 10.1006/viro.2001.1246.
- 82- Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul;44(1):16-34. doi: 10.1111/apt.13659.

- 83- Maggi P, Montinaro V, Leone A, et al., Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):1150-4. doi: 10.1093/jac/dku502.
- 84- Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al., 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2018 Apr;68(4):672-681. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.
- 85- Buti M, Gane E, Seto WK, et al., Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;1(3):196-206. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8. Epub 2016 Sep 22. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;1(3):e2. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30128-5.
- 86- Zhou K, Contag C, Whitaker E, Terrault N. Spontaneous loss of surface antigen among adults living with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and pooled meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;4(3):227-238. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30308-X. Epub 2019 Jan 22.
- 87- Han ZG, Qie ZH, Qiao WZ. HBsAg spontaneous seroclearance in a cohort of HBeAg-seronegative patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol.* 2016 Jan;88(1):79-85. doi: 10.1002/jmv.24311.
- 88- Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir Ther.* 2010;15(2):133-43. doi: 10.3851/IMP1497.
- 89- Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA.* 2018 May 1;319(17):1802-1813. doi: 10.1001/jama.2018.3795. Erratum in: *JAMA.* 2018 Sep 18;320(11):1202. doi: 10.1001/jama.2018.9637.
- 90- Moreno-Cubero E, Del Arco RTS, Peña-Asensio J, de Villalobos ES, Míquel J, Larrubia JR. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B patients? *World J Gastroenterol.* 2018 May 7;24(17):1825-1838. doi: 10.3748/wjg.v24.i17.1825.
- 91- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al., Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2018 Jan 12;67(1):1-31. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1.
- 92- Türkiye viral hepatit önlem ve 91ort he programı 2018-2023. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/>
- 93- Cacoub P, Asselah T. Hepatitis B Virus Infection and Extra-Hepatic Manifestations: A Systemic Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Feb 1;117(2):253-263. doi: 10.14309/ajg.0000000000001575.

- 94- Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, et al., A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Feb;42(1):40-47. Doi: 10.1016/j.clinre.2017.06.008.
- 95- Sun Y, Zhang Y, Xu Y, et al., Real-world study on clinical outcomes of nucleos(t)ide analogues antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Epidemiol Infect*. 2019 Jan;147:e193. Doi: 10.1017/S0950268819000815.
- 96- Lee HW, Park JY, Lee JW, et al., Long-term Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate Monotherapy for Multidrug-Resistant Chronic HBV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;17(7):1348-1355.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.037.
- 97- Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2016 Sep;36(9):1239-51. Doi: 10.1111/liv.13142.
- 98- Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Oct 30;4(12):a024935. doi: 10.1101/cshperspect.a024935.
- 99- Uluturk R. Kan donörlerinde yapılan rutin tarama testlerinin 11 yıllık değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2010;40(1):41-7.
- 100- Global Hepatitis Report 2017 . Geneva: World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
- 101- Değertekin B. Hepatit B patogenezi, doğal seyri ve kliniği. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi*. 2010; 3(1): 45-52.
- 102- Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018;392(10161):2313-24.
- 103- Cao WJ, Wang TT, Gao YF, Wang YQ, Bao T, Zou GZ. Serum Lipid Metabolic Derangement is Associated with Disease Progression During Chronic HBV Infection. *Clin Lab*. 2019 1;65(12). Doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190525.
- 104- Su TC, Lee YT, Cheng TJ, Chien HP, Wang JD. Chronic hepatitis B virus infection and dyslipidemia. *J Formos Med Assoc*. 2004 Apr;103(4):286-91. PMID: 15175824.
- 105- Meena DS, Kumar D, Garg MK, et al., The evaluation of serum lipid profile in chronic Hepatitis B patients at a Tertiary Care Centre in Western India: A cross-sectional study. *Ann Afr Med*. 2022 Oct-Dec;21(4):316-321. Doi: 10.4103/aam.aam_35_21.

- 106- Arain SQ, Talpur FN, Channa NA, Ali MS, Afridi HI. Serum lipids as an indicator of alteration of liver function in patients with hepatitis B. *Lipids Health Dis*. 2018 Mar 5;17(1):36. Doi: 10.1186/s12944-018-0683-y.
- 107- Chen JY, Wang JH, Lin CY, et al., Lower prevalence of hypercholesterolemia and hyperglyceridemia found in subjects with seropositivity for both hepatitis B and C strains independently. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;25(11):1763-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06300.x.
- 108- Galbois A, Thabut D, Tazi KA, et al., Ex vivo effects of high-density lipoprotein exposure on the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in patients with severe cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jan;49(1):175-84. doi: 10.1002/hep.22582.
- 109- Zhang Y, Chen P, Zhang Y, Nie Y, Zhu X. Low high-density lipoprotein cholesterol levels predicting poor outcomes in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Front Med (Lausanne)*. 2022 25;9:1001411. Doi: 10.3389/fmed.2022.1001411.
- 110- Petta S, Cammà C, Di Marco V, et al., Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1136-44. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01813.x.
- 111- Diao Y, Tang J, Wang X, Deng W, Tang J, You C. Metabolic Syndrome, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Chronic Hepatitis B: A Narrative Review. *Infect Dis Ther*. 2023 Jan;12(1):53-66. doi: 10.1007/s40121-022-00725-6.
- 112- Huang SC, Liu CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Challenges and perspectives. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Apr;29(2):320-331. doi: 10.3350/cmh.2022.0422.
- 113- Wang MM, Wang GS, Shen F, Chen GY, Pan Q, Fan JG. Hepatic steatosis is highly prevalent in hepatitis B patients and negatively associated with virological factors. *Dig Dis Sci*. 2014 Oct;59(10):2571-9. doi: 10.1007/s10620-014-3180-9.
- 114- Yi S, Ren G, Zhu Y, Cong Q. Correlation analysis of hepatic steatosis and hepatitis B virus: a cross-sectional study. *Virol J*. 2024 Jan 19;21(1):22. doi: 10.1186/s12985-023-02277-8.
- 115- Hu D, Wang H, Wang H, et al. Non-alcoholic hepatic steatosis attenuates hepatitis B virus replication in an HBV-immunocompetent mouse model. *Hepatol Int*. 2018;12:438–446. doi: 10.1007/s12072-018-9877-7.

- 116- Liu Q, Mu M, Chen H, et al. Hepatocyte steatosis inhibits hepatitis B virus secretion via induction of endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biochem* 2022;477:24812491.
- 117- Yoon S, Jung J, Kim T, et al. Adiponectin, a downstream target gene of peroxisome proliferator activated receptor γ , controls hepatitis B virus replication. *Virology* 2011;409:290-298. doi: 10.1016/j.virol.2010.10.024.
- 118- Wong VW, Wong GL, Yu J, et al., Interaction of adipokines and hepatitis B virus on histological liver injury in the Chinese. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jan;105(1):132-8. doi: 10.1038/ajg.2009.560.
- 119- Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Ann Hepatol.* 2015 Nov-Dec;14(6):789-806. doi: 10.5604/16652681.1171749.
- 120- Lonergan JT, Behling C, Pfander H, Hassanein TI, Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis.* 2000 Jul;31(1):162-6. doi: 10.1086/313912.
- 121- Birkus G, Bam RA, Willkom M, et al., Intracellular Activation of Tenofovir Alafenamide and the Effect of Viral and Host Protease Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct 26;60(1):316-22. doi: 10.1128/AAC.01834-15.
- 122- Liu L, Li H, Zhang Y, Zhang J, Cao Z. Hepatitis B virus infection combined with nonalcoholic fatty liver disease: Interaction and prognosis. *Heliyon.* 2023 Jan 20;9(1):e13113. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13113.
- 123- Galluzzi L, Pinti M, Troiano L, et al., Changes in mitochondrial RNA production in cells treated with nucleoside analogues. *Antivir Ther.* 2005;10(1):191-5. PMID: 15751778.
- 124- Mikolajewska-Kowalik B, Aniszewska M, Walewska-Zielecka B. Liver steatosis revealed after treatment with lamivudine in fifteen years old boy with chronic type B hepatitis. *Przegląd Pediatryczny* 2004. 34(3):272-275.
- 125- ter Hofstede HJ, Koopmans PP, van Haelst UJ. Steatosis hepatis tijdens behandeling met zidovudine en lamivudine bij een met HIV geïnfecteerde patiënt [Hepatic steatosis during treatment with zidovudine and lamivudine in an HIV-positive patient]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998 Feb 21;142(8):415-9. Dutch. PMID: 9562777.
- 126- Madeddu G, Soddu A, Mannu F, et al., Body fat changes and mitochondrial alterations during HBV treatment: a warning for long term administration. *J Infect.* 2012 Nov;65(5):467-70. doi: 10.1016/j.jinf.2012.07.002.

- 127- Madeddu G, Fiore V, Melis M, et al., Mitochondrial toxicity and body shape changes during nucleos(t)ide analogues administration in patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep.* 2020 Feb 6;10(1):2014. doi: 10.1038/s41598-020-58837-3.
- 128- Yao J, Zhou L, Hua X, Kong M, Chen Y, Duan Z. Effects of nucleos(t)ide analogs on body composition in HBV-infected men: An age- and BMI-matched, cross-sectional study. *Nutrition.* 2016 Nov-Dec;32(11-12):1206-10. doi: 10.1016/j.nut.2016.04.001.
- 129- Yakut A, Aladag M. The relationship between the use of nucleos(t)ide analogs and metabolic parameters in patients with chronic hepatitis B. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Oct;27(19):9315-9323. Doi: 10.26355/eurrev_202310_33959. PMID: 37843345.
- 130- A.A. Shaheen, M. AlMattooq, S. Yazdanfar, et al., Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 46 (6) (2017) 599–604, <https://doi.org/10.1111/apt.14218>.
- 131- J. Lim, W. Choi, J.H. Shim, et al., Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve chronic hepatitis B, *Liver Int.* (2022), <https://doi.org/10.1111/liv.15261>.
- 132- K. Suzuki, G. Suda, Y. Yamamoto, et al., Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. *Chemin I, PLoS One* 17 (1) (2022), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261760>.
- 133- M.L. Yeh, P.C. Liang, S. Trinh, et al., Body weight changes in treated hepatitis B patients switching to tenofovir alafenamide, *J. Formos. Med. Assoc.* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.09.009>.
- 134- Lee BT, Chang M, Lim C, Bae HS, Fong T, Bone and renal safety profile at 72 weeks after switching to tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B patients, *JGH Open* 2021; 5 (2): 258–263, <https://doi.org/10.1002/jgh3.12481>.
- 135- Riebensahm C, Berzigotti A, Surial B, et al. Factors Associated With Liver Steatosis in People With Human Immunodeficiency Virus on Contemporary Antiretroviral Therapy, *Open Forum Infect Dis* 2022 9 (11). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac538>
- 136- Ceylan B, Arslan F, Batirel A, et al. Impact of fatty liver on hepatitis B virus replication and virologic response to tenofovir and entecavir. *Turk J Gastroenterol.* 2016 Jan;27(1):42-6. Doi: 10.5152/tjg.2015.150348.

- 137- Wang X, Xie Q. Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease (MAFLD) and Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Feb 28;10(1):128-133. Doi: 10.14218/JCTH.2021.00200.
- 138- Mak LY, Hui RW, Fung J, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2020;73(4):800–806.
- 139- Peleg N, Issachar A, Sneh Arbib O, Cohen-Naftaly M, Braun M, Leshno M, et al. Liver steatosis is a strong predictor of mortality and cancer in chronic hepatitis B regardless of viral load. *JHEP Rep*. 2019;1(1):9–16.
- 140- Combes B, Shorey J, Barrera A, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet*. 1971;2:234–237. Doi: 10.1016/s0140-6736(71)92572-4.
- 141- Zhang X, Liu S, Tang L, et al. Analysis of pathological data of renal biopsy at one single center in China from 1987 to 2012. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(9):1715-20.
- 142- Lu H, Li Y, Lai M, Guan T, Yu Y, Zheng Z, Zhuang Y. Clinicopathologic features and long-term prognosis of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a retrospective cohort study. *J Nephrol*. 2023 Nov;36(8):2335-2344. Doi: 10.1007/s40620-023-01685-x.
- 143- Gupta A, Quigg RJ. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Sep;22(5):343-51. Doi: 10.1053/j.ackd.2015.06.003.
- 144- Kamimura H, Setsu T, Kimura N, et al. Renal Impairment in Chronic Hepatitis B: A Review. *Diseases*. 2018 Jun 19;6(2):52. Doi: 10.3390/diseases6020052.
- 145- Fung S, Kwan P, Fabri M, et. al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):11-18. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.008.
- 146- Sharma, A., Kumar, P., Dutta, S. et al. Pathophysiological and Genetic Basis of Tenofovir-Induced Acute Renal Dysfunction: Strategies and Recent Developments for Better Clinical Outcomes. *Curr Pharmacol Rep* **8**, 427–438 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40495-022-00304-w>
- 147- Srisopa S, Kornjirakasemsan A, Treebupachatsakul P, Sonthisombat P. Incidence and Risk Factors of Tenofovir Disoproxil Fumarate Induced Nephrotoxicity and Renal Function Recovery, a Hospital Case-Control Study. *Infect Chemother*. 2023;55(2):226-236. doi: 10.3947/ic.2023.0001. Epub 2023 May 18.
- 148- Topal E, Hatipoğlu N, Türel Ö, et al. İstanbul ili okul öncesi yaş gruplarında hepatit A seroprevalansıve hepatit A aşısı yaptırma oranı. *J Pediatri Int* 2011; 5:12-5.

- 149- Dede A, Çalışkan E, Biten Güven G, Çizmeci Z. Keçiören Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran hastalarda hepatit A seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg* 2013; 19:163-164.
- 150- Afyon M, Şimşek B. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan 18-30 yaş arası erkek hastalarda hepatit A seroprevalansı. *Gülhane Tıp Derg* 2016; 58:373-376
- 151- Chu CM., Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir. The.* 2010;15:133–143. Doi: 10.3851/IMP1497.
- 152- Buechter M, Günther AM, Manka P, Gerken G, Kahraman A. Factors Positively Correlated with Hepatitis B Surface Antigen Seroconversion in Chronic Hepatitis B. *J Pers Med.* 2024 ;14(4):390. Doi: 10.3390/jpm14040390.
- 153- Yeh ML, Hung CH, Huang JF, et al. Long-term effect of interferon plus ribavirin on hepatitis B surface antigen seroclearance in patients dually infected with hepatitis B and C viruses. *PloS One* 2011;6(6):e20752. Doi: 10.1371/journal.pone.0020752.
- 154- Kim GA, Lim YS, An J, et al. HbsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63(8):1325-32. Doi: 10.1136/gutjnl-2013-305517.
- 155- Cheung KS, Mak LY, Lam LK, et al. Statins associate with better clinical outcomes in chronic hepatitis B patients with HbsAg seroclearance. *Hepatol Int* 2021;15(4):881-891. Doi: 10.1007/s12072-021-10197-4.
- 156- Li X, Wu S, Yu Y. Aspirin Use and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis B Virus or Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8(7):569759. Doi: 10.3389/fmed.2020.569759.