



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

# **KRONİK HEPATİT B HASTALARININ İRDELENMESİ VE TEDAVİYİ KESME KRİTERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Şeyma ÇİFCİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR**

**KONYA-2020**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT B HASTALARININ İRDELENMESİ VE  
TEDAVİYİ KESME KRİTERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Şeyma ÇİFCİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Doç.Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR**

**KONYA-2020**

## **ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve katkılarıyla bana destek olan değerli tez hocam Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR'e,

Eğitimime büyük katkı sağlayan ve üzerimde emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Onur URAL ve Doç. Dr. Şua SÜMER'e, istatistiksel analiz ve değerlendirmede yardımcı olup emeği geçen Doç. Dr. Lütfi Saltuk DEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içerisinde çalıştığım ve kendileri ile çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlara,

Desteğini her zaman hissettiğim, beni yetiştiren, beni her zaman seven, güçlü olmayı kendilerinden öğrendiğim aileme

## **TEŞEKKÜRLER**

# İÇİNDEKİLER

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....                         | i   |
| İÇİNDEKİLER.....                               | ii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                  | iv  |
| GRAFİK, ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ .....     | vii |
| 1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER .....                | 1   |
| 1.1.Tarihçe .....                              | 1   |
| 1.2.Viroloji.....                              | 1   |
| 1.2.1.Virüsün Özellikleri ve Genom Yapısı..... | 1   |
| 1.2.2.Virüsün Replikasyonu .....               | 3   |
| 1.2.3.HBV Genotipleri.....                     | 5   |
| 1.3.Epidemiyoloji .....                        | 6   |
| 1.4.Bulaş Yolları .....                        | 9   |
| 1.5.Patogenez .....                            | 10  |
| 1.6.Klinik .....                               | 11  |
| 1.6.1.Akut HBV Enfeksiyonu.....                | 12  |
| 1.6.2.Kronik HBV Enfeksiyonu .....             | 13  |
| 1.7.KHB Progresyonu .....                      | 15  |
| 1.8.Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı.....         | 15  |
| 1.8.1.Biyokimyasal Bulgular: .....             | 16  |
| 1.8.2.Serolojik Testler: .....                 | 17  |
| 1.8.3.HBV DNA Testleri: .....                  | 19  |
| 1.8.4.Karaciğer Biyopsisi: .....               | 21  |
| 1.8.5.Noninvaziv Testler.....                  | 22  |
| 1.9.Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi.....       | 23  |
| 1.9.1.Tedavinin Amaçları .....                 | 23  |
| 1.9.2.Tedavi Endikasyonları .....              | 24  |
| 1.9.3.Antiviral Ajanlar: .....                 | 24  |
| 1.9.4.Tedavinin Sonlanım Noktaları .....       | 30  |
| 1.10.KHB Enfeksiyonunda Tedavi Süresi .....    | 31  |
| 2.GEREÇ VE YÖNTEM .....                        | 33  |
| 2.1.Olgular .....                              | 33  |
| 2.1.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri.....         | 33  |
| 2.2.İstatistiksel Analiz .....                 | 33  |
| 3.BULGULAR .....                               | 34  |
| 4.TARTIŞMA.....                                | 41  |
| 5.KAYNAKLAR .....                              | 55  |
| 6.ÖZET .....                                   | 65  |
| 7.SUMMARY .....                                | 67  |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 8.ÖZGEÇMİŞ .....             | 69 |
| EKLER.....                   | 70 |
| Ek-1 :Etik Kurul Onayı ..... | 70 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|            |                                                          |
|------------|----------------------------------------------------------|
| AFP        | : Alfa fetoprotein                                       |
| AASLD      | : Amerikan Karaciğer Çalışma Birliği                     |
| ADV        | : Adefovir dipivoksil                                    |
| AHB        | : Akut hepatit B                                         |
| ALT        | : Alanin aminotransferaz                                 |
| AntiHBc    | : Hepatit B kor antijenine karşı gelişen antikor         |
| AntiHBcIgG | : Hepatit B kor antijenine karşı gelişen IgG antikorları |
| AntiHBcIgM | : Hepatit B kor antijenine karşı gelişen IgM antikorları |
| AntiHBe    | : Hepatit B enfektivite antijenine karşı gelişen antikor |
| AntiHBs    | : Hepatit B yüzey antikor                                |
| APASL      | : Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Birliği                 |
| ARFI       | : Acoustic radiation force impulse                       |
| AST        | : Aspartat aminotransferaz                               |
| AuAg       | : Avustralya antijeni                                    |
| BT         | : Bilgisayarlı tomografi                                 |
| CAPD       | : Sürekli ayaktan periton diyalizi                       |
| CccDNA     | : Covalently closed circular DNA                         |
| CD4        | : Yardımcı T hücreleri                                   |
| CD8        | : Sitotoksik T hücreleri                                 |
| CPK        | : Serum kreatinin fosfokinaz                             |
| CTL        | : Sitotoksik T lenfosit                                  |
| CXCL-10    | : İndüklenebilir protein-10                              |
| DNA        | : Deoksiribo nükleik asit                                |
| EASL       | : European Association for the Study of the Liver        |
| EIA        | : Enzyme immunoassay                                     |
| ETV        | : Entekavir                                              |
| FDA        | : Food and Drug Administration                           |
| GGT        | : Gamma-glutamil transpeptidaz                           |
| HAI        | : Histolojik aktivite indeksi                            |
| HBcAg      | : Hepatit B kor antijeni                                 |

|                   |                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------|
| HBcrAg            | : Hepatit B çekirdeği ile ilişkili antijen    |
| HBeAg             | : Hepatit B enfektivite antijeni              |
| HBsAg             | : Hepatit B yüzey antijeni                    |
| HBV               | : Hepatit B virüsü                            |
| HCC               | : Hepatosellüler karsinom                     |
| HIV               | : Human immunodeficiency virus                |
| HLA               | : Human leucocyte antigen                     |
| IFN- $\alpha$     | : İnterferon alfa                             |
| IFN- $\beta$      | : İnterferon beta                             |
| IL-10             | : İnterlökin 10                               |
| KHB               | : Kronik hepatit B                            |
| LAM               | : Lamivudin                                   |
| LdT               | : Telbuvudin                                  |
| MR                | : Magnetik rezonans                           |
| MRE               | : Magnetik rezonans elastografi               |
| DSÖ               | : Dünya Sağlık Örgütü                         |
| mRNA              | : Messenger RNA                               |
| NA                | : Nukleoz(t)id analogu                        |
| NK                | : Natural killer                              |
| NTCP              | : Sodyum taurokolat cotransporting polipeptid |
| NÜS               | : Normalin üst sınırı                         |
| ORF               | : Open reading frame                          |
| PCR               | : Polimeraze chain reaction                   |
| PEG-IFN           | : Pegile interferon                           |
| PEG-IFN- $\alpha$ | : Pegile interferon alfa                      |
| PgRNA             | : Pregenomik RNA                              |
| RcDNA             | : Relaxed circular DNA                        |
| RNA               | : Ribo nükleik asit                           |
| RT                | : Revers transkriptaz                         |
| RT-PCR            | : Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu  |
| TAF               | : Tenofovir alafenamid                        |
| TDF               | : Tenofovir disoproksil fumarat               |
| TKAD              | : Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği     |
| TNF- $\alpha$     | : Tümör nekrozis faktör alfa                  |

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| TSH    | : Tiroit stimulan hormon            |
| TURHEP | : Türkiye hepatit prevalans         |
| USG    | : Ultrasonografi                    |
| VHSD   | : Viral Hepatit ile Savaşım Derneği |



## GRAFİK, ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Grafik 1:</b> Akut hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler .....   | 20 |
| <b>Grafik 2:</b> Kronik hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler ..... | 21 |
| <b>Şekil 1:</b> Hepatit B virüsünün şematik yapısı .....                     | 2  |
| <b>Şekil 2:</b> HBV genom yapısı .....                                       | 3  |
| <b>Şekil 3:</b> HBV'nin replikasyon döngüsü .....                            | 5  |
| <b>Şekil 4:</b> HBV Genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı .....    | 6  |
| <b>Şekil 5:</b> Dünya'da HBV'nin coğrafik dağılımı .....                     | 8  |
| <b>Tablo 1:</b> Türkiye'de HBV ile enfekte kişi sayısı .....                 | 8  |
| <b>Tablo 2:</b> Yıllara göre yeni olgu sayısının dağılımı .....              | 34 |
| <b>Tablo 3:</b> Hastalığın bulaş şekli .....                                 | 34 |
| <b>Tablo 4:</b> Hastalığın saptanma şekli .....                              | 35 |
| <b>Tablo 5:</b> Ailede hepatit B öyküsü .....                                | 35 |
| <b>Tablo 6:</b> Ailede siroz öyküsü .....                                    | 35 |
| <b>Tablo 7:</b> Aile taraması durumu .....                                   | 36 |
| <b>Tablo 8:</b> Hastaların karaciğer biyopsi Evre sonuçları .....            | 36 |
| <b>Tablo 9:</b> Hastaların karaciğer biyopsi HAI sonuçları .....             | 37 |
| <b>Tablo 10:</b> Hastaların ultrasonografi sonuçları .....                   | 37 |
| <b>Tablo 11:</b> Hastaların almakta olduğu tedaviler .....                   | 38 |
| <b>Tablo 12:</b> HBV DNA negatiflik süresi .....                             | 39 |
| <b>Tablo 13:</b> ALT, AST'nin normal seyretme süresi .....                   | 39 |

## 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

### 1.1. Tarihçe

Viral hepatitler ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmıştır. Hipokrat'ın bahsettiği sarılık salgınında, hepatit B virüsü (HBV) ya da diğer hepatik virüslerle enfekte kişileri kastetmektedir. Tarih boyunca sarılık salgınları devam etmiştir. Kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit ilk kez 1883'de Bremen'deki tersane işçilerinin çiçek aşısı kampanyasında tanımlanmıştır (1).

Weil 1887 yılında sarılığın enfeksiyöz olabileceğini öne sürmüştür. Vogt 1942 yılında etkenin virüs olabileceğini düşünmüştür. MacCallum ise 1947 yılında epidemik hepatit için 'hepatit A', serum hepatiti için 'hepatit B' terimlerini kullanmıştır (2),(3).

Viral hepatit üzerine modern araştırmalar ilk defa 1963 yılında Nobel Ödüllü Baruch S. Blumberg'in (1925-2011) Avustralya antijeni (AuAg) adında yeni bir antijen keşfettiğini açıklaması ile başlamıştır (4). Birkaç yıl sonra AuAg'nin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olduğu kabul edilmiştir (5).

Dane ve arkadaşları 1970 yılında hepatit B virionlarını enfekte kişilerin serumlarında elektron mikroskobu ile tanımlamışlardır. Dane parçacıkları olarak bilinen virionların dışı bir zarf ile çevrelenmiştir. Avustralya antijenini içeren daha yoğun bir çekirdekten (27 nm çap) oluşan 42 nm küresel parçacıklar olarak görülmüştür (6).

Maginus ve Espmark 1972 yılında virüsün 'e antijeni'ni tanımlamışlardır (7). Virüsün deoksiribo nükleik asit (DNA)'i 1979 yılında polimeraz chain reaction (PCR) yöntemiyle çoğaltılmıştır. Böylece bu olay Nobel ödülü kazandıran bir buluş olarak tarihe geçmiştir (8).

### 1.2. Viroloji

#### 1.2.1. Virüsün Özellikleri ve Genom Yapısı

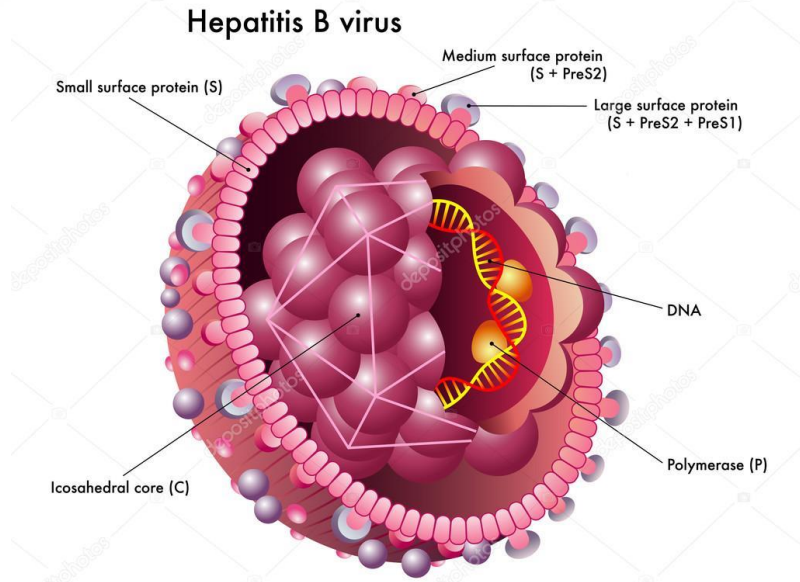
Hepatit B virüsü, *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* cinsinde yer alır. Zarflı bir DNA virüsüdür. Hayvan DNA virüsleri içerisinde en küçük olanıdır.

*Hepadnaviridae* ailesinde insanlarda enfeksiyona neden olan tek türdür. Hepatositler içerisinde replike olmaktadır (9).

Enfekte hücrelerde birden fazla partikül oluşumuna neden olur. Partiküller büyüklük, yapı ve miktar gibi özellikleri nedeniyle üçe ayrılırlar (10, 11). Her üç partikülde de konak hücre yüzeyinden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde HBV tarafından kodlanan ortak yüzey antijenleri bulunmaktadır. Bu antijenler büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri olup hepsi birlikte HBsAg olarak tanımlanırlar ve hepatit B yüzey antikoru (antiHBs) ile reaksiyona giren immünojenik yapılardır (1). Virüsün kapsidi ise 27 nm çapında ve ikozahedral simetridedir. Hepatit B kor antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimi bulunur.

Viral partiküller:

1. *Dane partikülü*: Yaklaşık olarak 42 nm çapında (42-47 nm) küresel olup enfeksiyözdür.
2. *Küresel partiküller*: Yaklaşık olarak 22 nm çapında (17-25 nm) olup içinde nükleik asit bulunmayan ve enfektif olmayan partiküllerdir.
3. *Tübüler partiküller*: Yaklaşık 22 nm çapında (17-25 nm) içerisinde nükleik asit bulunmayan enfeksiyöz olmayan partiküllerdir (8),(9).



Şekil 1: Hepatit B virüsünün şematik yapısı (12)

Virüsün genomunu oluşturan sarmallar asimetriktr (13). Tamamlanmış negatif sarmal messenger RNA (mRNA)'ya komplementedir. Tamamlanmamış pozitif sarmal ise daha kısadır. HBV'de genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır.

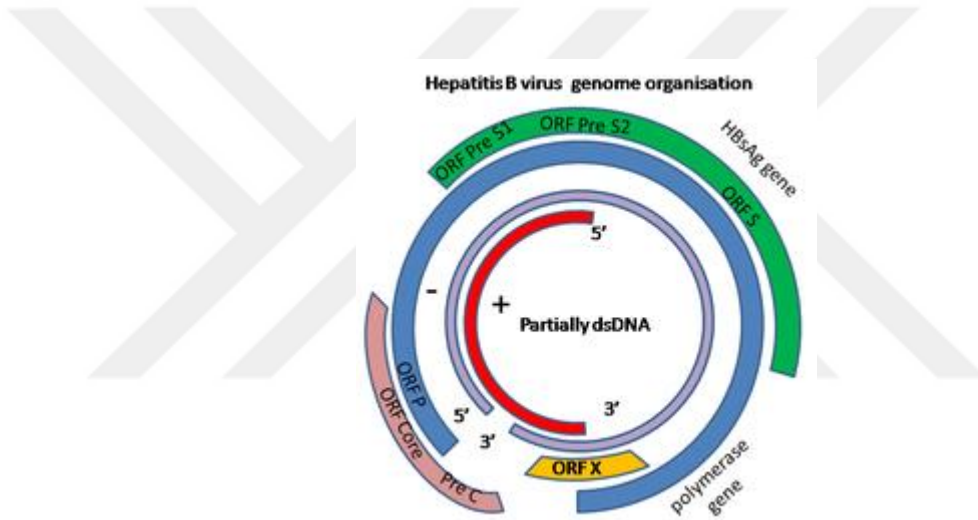
Bu sarmal polimeraz, kor, yüzey ve X olmak üzere dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (Open Reading Frame (ORF)) sahiptir:

- S geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup HBsAg'yi kodlar.

- C geni: Nükleokapsid genidir, HBcAg'yi kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden hepatit B enfektivite antijeni (HBeAg) kodlanır ve ekstrasellüler bölgeye salınır. HBeAg, replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir.

- P geni: DNA bağımlı DNA polimeraz ve ribo nükleik asit (RNA) bağımlı revers transkriptaz (RT) aktivitesindeki temel bir polipeptid olan P proteinini kodlar.

- X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen bir gendir (14).



Şekil 2: HBV genom yapısı (15)

### 1.2.2. Virüsün Replikasyonu

Hepatit B virüsünün tek kanıtlanmış replikasyon bölgesi hepatositlerdir ve replikasyon kapasitesi oldukça yüksektir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu sırasında vücuttaki virüslerin %50'si her gün yeniden oluşmaktadır. HBV'nin replikasyonu sitopatik değildir.

Hepatit B virüsü, bir DNA virüsü olmasına rağmen “revers transkriptaz” enzimi kodlayarak RNA aracısı üzerinden replike olmaktadır (8).

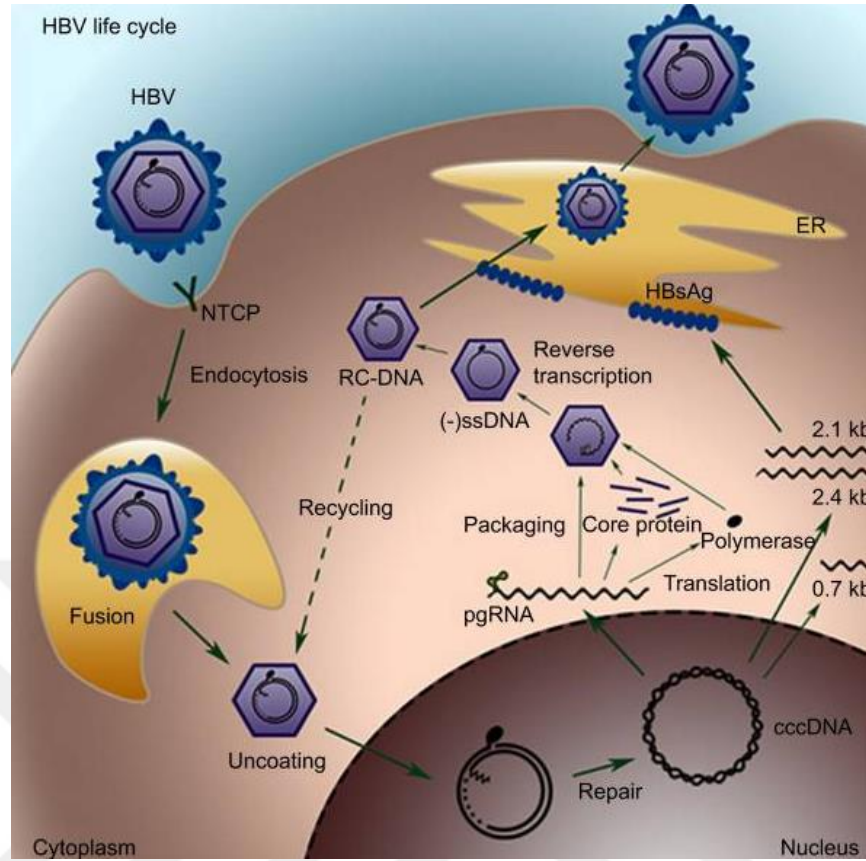
Hepatit B enfeksiyonunun oluşması için ilk adım HBV'nin hepatositlerde bulunan sodyum taurokolat cotransporting polipeptid (NTCP) reseptörüne bağlanması sonucunda başladığı düşünülmektedir (16),(17).

Sonraki aşamada viral zarfın plazma membranına füzyonu sonrası HBV, hepatosit sitoplazmasına girer. Viral nükleokapsid, sitoplazmaya salınımının ardından pasif diffüzyon ya da tübüler taşıyım ile çekirdeğe taşınır. Kısmen çift iplikçikli relaxed circular DNA (rcDNA) ve kovalent olarak bu moleküle bağlı olan polimeraz, covalently closed circular DNA (cccDNA)'yı oluşturmak üzere hücre çekirdeğine gider. Enfeksiyonun sürdürülebilir olması ve viral yaşam döngüsünün sağlanması için cccDNA'nın oluşması gerekmektedir.

rcDNA'nın cccDNA'ya dönüştürülmesi için ilk olarak pozitif iplikçiğin tamamlanması gerekmektedir. Viral polimeraz enzimi, pozitif iplikçikli DNA molekülünün 5' ucuna tutunmuş halde bulunan kısa RNA dizisinden başlayarak pozitif iplikçiği tamamlar. Daha sonra oligonükleotid RNA ve negatif iplikçikteki 8 nükleotidik fazla diziler molekülden ayrılır. En sonunda iki iplikçik, 3' ve 5' uçlarından birbirlerine bağlanarak kovalan bağlarla kapanmış halkasal DNA yapısı oluşur. Virüs ile enfekte olduktan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA varlığı gösterilmiştir (18),(19).

cccDNA çekirdekte, hücresel transkripsiyon mekanizmalarını kullanarak protein sentezini ve viral replikasyon için gerekli olan viral RNA'ların üretimini gerçekleştirmektedir. mRNA sentezi için cccDNA'nın negatif iplikçiği, RNA polimeraz II tarafından hücresel transkripsiyon şablonu olarak kullanılmaktadır. Genomdan daha uzun olan pregenomik RNA (pgRNA) ile daha kısa olan subgenomik transkriptler sentezlenmektedir. pgRNA viral yaşam döngüsünde translasyon ve revers transkripsiyon şablonu olarak görev yapmaktadır (19),(20).

Hepatit B virüsünde preC/C, preS1, S ve X olmak üzere bulunan bu dört promoter bölgesi mRNA sentezini yönetmektedir. pgRNA'yı, viral replikasyonun merkezi durumunda bulunan "Core promoter" bölgesi sentezletmektedir. Hepadnaviral revers transkriptaz, pgRNA'yı kalıp olarak kullanır ve son ürün olan viral DNA'yı sentezletir. İçinde DNA sentezi sürmekte olan viral kapsid endoplazmik retikuluma gider veya hücre çekirdeğine dönerek cccDNA molekülü havuzunun artmasına neden olur. Endoplazmik retikuluma giden viral kapsid burada yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Daha sonra golgi aygıtına taşınarak glikozillenir ve en sonunda da olgun viriyonlar olarak hücre yüzeyine taşınıp yeni hepatositleri enfekte etmek üzere hücreden salınır (8),(21),(22).



Şekil 3: HBV'nin replikasyon döngüsü (16, 22)

### 1.2.3. HBV Genotipleri

Hepatit B virüsünün daha önce sekiz olarak bilinen (A-H) genotipi son yıllarda Vietnam ve Laos'ta Genotip I ile Japonya'da da Genotip J genotiplerinin tanımlanması ile 10'a yükselmiştir.

Genotip A: Sahra altı Afrika, Kuzey Avrupa, Batı Afrika'da

Genotip B: Tayvan ve Vietnam'da sık olmak üzere Asya Pasifik bölgesinde

Genotip C: Çin, Japonya, Kore'de

Genotip D: Afrika, Avrupa, Akdeniz bölgesi ve Hindistan'da

Genotip E: Batı Afrika'da

Genotip F: Orta ve Güney Amerika'da

Genotip G: Fransa, Almanya, Amerika Birleşik Devletleri'nde

Genotip H: Orta Amerika'da

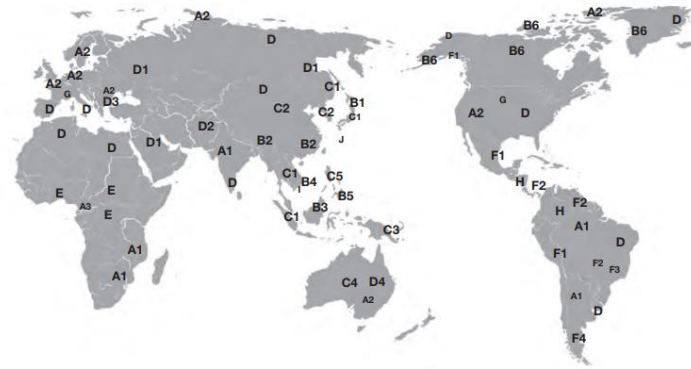
Genotip I: Vietnam ve Laos'ta

Genotip J: Japonya'da görülmektedir (23).

Hepatit B virüsü, HBsAg'nin yapısal farklılıklarına göre ise serotip ya da subtiplere ayrılmıştır. HBsAg'nin tüm HBV kökenlerinde ortak olan 'a' determinantı dışında iki determinantı daha tanımlanmıştır. Biri 122. aminoasitte olup 'd' (lizin) ya da 'y' (arjinin) özgülüğünde, diğeri ise 160. aminoasitte ve 'w' (lizin) ya da 'r' (arjinin) özgülüğündedir. Bu üç determinantın kombinasyonları ile dört ana subtip oluşur: adr, adw, ayr ve ayw subtipleri. 'w' determinantının 127. pozisyonundaki aminoasite göre dört ayrı tipinin bulunmasıyla subtipler sekize, 'q' determinantının saptanmasıyla da dokuza ulaşmıştır. Bu subtipler: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq- subtipleridir. Serolojik subtiplerin saptanması enfeksiyon kaynağının belirlenmesi yönünden önem taşır (24).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda genotip D ve subtip ayw2'nin baskın olduğu saptanmıştır (25, 26). Bununla birlikte A, G ve H genotipinden olguların da görüldüğü bildirilmektedir (27).

Genotip C ise daha ciddi karaciğer hastalığı, siroz ve daha yüksek hepatosellüler karsinom (HCC) riski ile ilişkilendirilmektedir (28).



Şekil 4: HBV Genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı (29)

### 1.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu ve bu enfekte kişilerin yaklaşık olarak 240 milyonunun kronik HBV yüzey antijeni taşıyıcısı olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte her yıl ~700 binden fazla kişinin de HBV'ye

bağlı siroz, HCC gibi komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir (30),(31).

Dünya nüfusunun yaklaşık %3,6'sı HBsAg taşıyıcısıdır. Ayrıca coğrafi bölgelere göre bu yaygınlık %0,1 ile %20 arasında değişmektedir. Bu farklılıklara göre dünya genelinde bölgeler HBV'ye karşı düşük, orta ve yüksek endemisiteye sahip bölgeler olarak sınıflandırılmıştır.

Sınıflandırma oluşturulurken bölgedeki HBsAg ve AntiHBs varlığı oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi bulaş yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır. HBV taşıyıcılık yaygınlığı %2'nin altında olan bölgeler düşük, %2 ile %7 arasında olanlar orta, %8 ve üzerinde olan bölgeler ise yüksek endemisiteye sahip bölgeler olarak tanımlanmıştır (32).

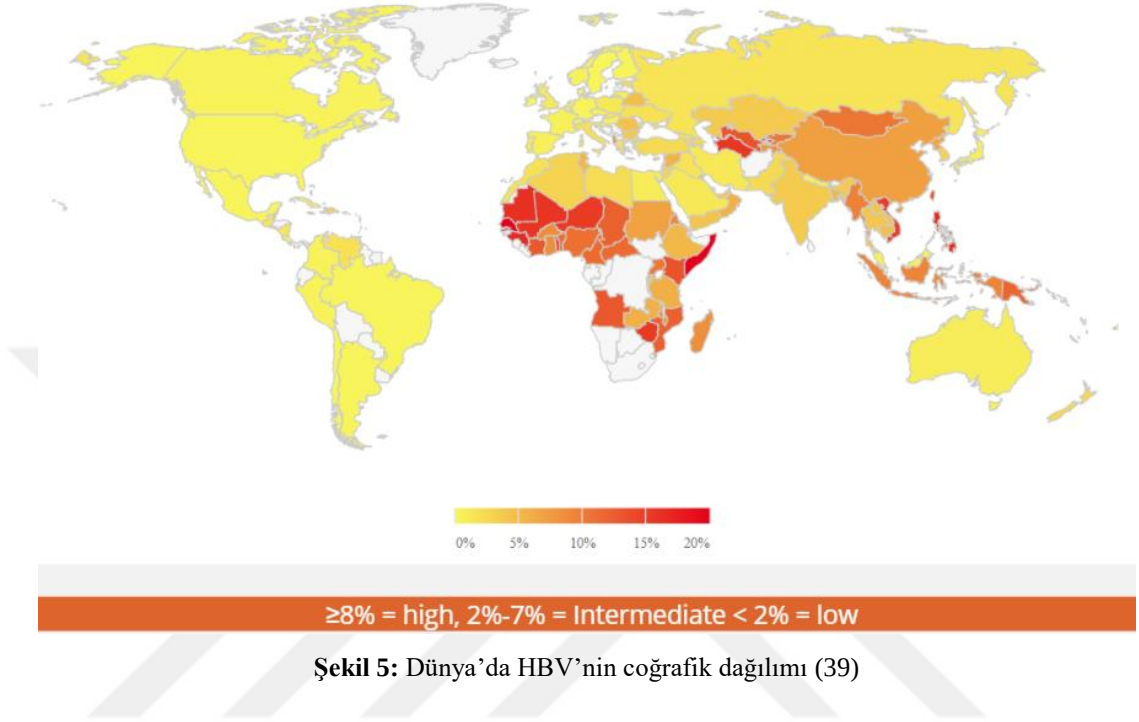
**1- Düşük endemik bölgeler:** Amerika Birleşik Devletleri, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den az olup toplumda HBsAg pozitifliği %2'nin altındadır. Başlıca bulaş yolları intravenöz ilaç kullanımı ya da korunmasız cinsel ilişkidir.

**2- Orta endemik bölgeler:** Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin bulunduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasında değişiklik göstermektedir. Yüksek endemik bölgelerde olduğu gibi enfeksiyonların çoğu bebeklik ve erken çocukluk döneminde alınır. Başlıca bulaş yolları perkütanöz ve horizontaldir.

**3- Yüksek endemik bölgeler:** Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu grupta yer almaktadır. HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60-80 arasındadır. Çoğunlukla perinatal ve horizontal geçiş görülür (33),(34).

Türkiye HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasında yer alır. Bu veriler çoğunlukla kan bağışçılarının rutin taramaları sırasında bakılan HBsAg sonucunda elde edilmiştir (35),(36). Ülkemizde yaklaşık 3,3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu düşünülmektedir (36),(37). Ülkemizde horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu bildirilmektedir. Gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeni ile vertikal geçişin daha az görüldüğü bildirilmektedir. HBV

bulaş riski aile içinde başlıca çocukluk ve adolesan dönemde gerçekleşmektedir. Türkiye’de kronik karaciğer hastalıklarının demografik profili de bu durumu desteklemektedir (38),(37).



Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2015 yılında ülkemizin genelini kapsayan toplum tabanlı bir viral hepatit prevalans çalışması olan Türkiye hepatit prevalans (TURHEP) çalışması yapılmıştır.

**Tablo 1:** Türkiye’de HBV ile enfekte kişi sayısı (40)

|                                               |          |
|-----------------------------------------------|----------|
| Türkiye’de HBV ile enfekte kişi sayısı        | 3 milyon |
| HBsAg pozitiflik oranı                        | %4       |
| Anti-HBs pozitiflik oranı                     | %31,9    |
| Anti-HBc pozitiflik oranı                     | %30,6    |
| İzole Anti-HBc pozitiflik oranı               | %4,6     |
| HBsAg pozitiflerde Anti-HBe pozitifliği oranı | %94,5    |

Viral Hepatit ile Savaşım Derneği (VHSD) tarafından 2008-2011 yılları arasında yapılan ‘Toplum Bilinçlendirme ve Hepatit Epidemiyolojisinde Değişimi Belirleme’ faaliyetlerinde 150.298 kişinin verileri değerlendirilmeye alınmış. HBsAg

pozitifliği ortalama %2,7 saptanmış olup HBsAg pozitifliğinin coğrafi bölgelere göre dağılımına bakıldığında ise en yüksek Güneydoğu Anadolu Bölgesi (%4,1) ile Doğu Anadolu Bölgesinde (%3,7) saptanmıştır (41),(42).

2015 yılında yapılan TURHEP çalışmasında HBsAg pozitifliğinin coğrafi bölgelere göre dağılımına bakıldığında Güneydoğu Anadolu Bölgesi %7,3 ile ilk sırada bulunmuş. Diğer bölgeler sırası ile; Karadeniz Bölgesi %6,1, İç Anadolu Bölgesi %4,3, Doğu Anadolu Bölgesi %3,4, Marmara Bölgesi %3,8, Akdeniz Bölgesi %3,1 ve Ege Bölgesi %2 olarak bulunmuştur (40).

#### 1.4. Bulaş Yolları

Hepatit B virüsü, hastalığın akut döneminde kanda yüksek titrede bulunmaktadır. Ayrıca semen, tükürük, vajinal sekresyonlar ve gözyaşı dahil diğer vücut sıvılarında da değişen miktarlarda bulunur (33). HBsAg çok çeşitli vücut sıvıları içerisinde tespit edilmesine rağmen sadece serum, semen ve tükürükte bulaşıcı olduğu gösterilmiştir (43). HBV, cansız yüzeylerde yedi güne kadar yaşayabilir (44). HBV, human immunodeficiency virus (HIV)’ten 50-100 kat daha fazla bulaşıcı bir virüstür (45).

Hepatit B virüsünün bulaş yolları dört gruba ayrılarak incelenebilir:

*A- Perkütan bulaş (Parenteral):* Hepatit B virüsü enfeksiyonunun en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte olmuş kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas sonucu bulaş olmaktadır. Kontamine iğne yaralanmaları, damar içi ilaç kullanımı, hemodiyaliz, dövme yaptırma ve akupunktur gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleridir (46).

*B- Anneden bebeğe ( Perinatal – Vertikal ) bulaş:* Gebeliğin 28. haftasından doğum sonrası ilk 28 güne kadar olan bulaş perinatal bulaş olarak tanımlanır (47). Anneden bebeğe bulaş riski annedeki HBV’nin replikatif durumu ile ilişkilidir. Anneden bebeğe bulaş riski HBeAg pozitif annelerde %70-90, HBeAg ve hepatit B antijenine karşı gelişen antikor (antiHBe) negatif annelerde %25 ve HBeAg negatif, antiHBe pozitif annelerde ise %12’dir (48). Vertikal yolla bulaş ise doğum sırasında bebeğin maternal servikal sekresyonlara ve virüsü içeren anne kanına maruz kalması, yutması sonucu meydana gelir (49).

*C- Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (Horizontal):* Diğer adıyla enfekte kişilerle yakın temas sonucu bulaş olarak adlandırılabilir. KHB hastalarının

aile bireylerinde olan, başka bir bulaşma yolunun saptanamadığı olgularda, ortak ev veya yaşam koşulunun bulaşmaya neden olduğu ve enfekte kişilerden ortama yayılan HBV'nin sağlıklı kişilerin mukoza ve açık lezyonuna teması sonucu olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni ise HBV'nin dış ortamda uzun süre canlı kalabilmesi ve eşyalar üzerinde uzun süre dayanıklı olabilesidir (50).

*D- Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar):* Cinsel aktivite süresi, cinsel partner sayısı, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü HBV geçişini artıran faktörlerdir (45). Çok sayıda cinsel partner, eşcinsel ilişki, anal ilişki HBV geçişinde risk faktörü olarak bulunmuştur (51).

Yüksek endemik bölgelerde en sık geçiş perinatal dönemde veya okul öncesi dönemde olurken, orta endemik bölgelerde perinatal ya da horizontal yolla bulaş sıktır. Düşük endemik bölgelerde en sık HBV enfeksiyonu, erken erişkin dönemde intravenöz ilaç kullanımı ya da korunmasız cinsel ilişki yoluyla kazanılır. Türkiye'de en sık bulaş yolu horizontal yoldur (52).

Geçiş yollarının farklı klinik etkileri vardır. Enfeksiyon perinatal ya da okul öncesi dönemde kazanıldıysa KHB gelişme riski çok yüksektir (33).

## 1.5. Patogenezi

Hepatit B enfeksiyonu, karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rol oynadığı bir enfeksiyondur. Farklı tablolar ile karşımıza çıkabilir. Nekroinflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Kronik enfeksiyon riski yaş ile ters orantılıdır. İmmün yetmezliği olmayan yetişkinlerin çoğunda kendini sınırlar. HBV'nin eliminasyonunda immünolojik belirleyiciler tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hem hücresel hem de humoral immün yanıtın önemli olduğu söylenmektedir (8),(53).

Virüsün direkt sitopatik etkisi yoktur. Bunun göstergesi ise yüksek düzeyde replikasyon göstermekte olup karaciğer enzim düzeyleri ve histopatolojisi normal olan kronik HBV taşıyıcılarının var olmasıdır (54). HBV'ye bağlı fulminan hepatitlerde ise bu durumun tersi söz konusudur. Virüs düzeyi düşüktür, ancak yaygın hepatosellüler nekroz mevcuttur (8).

Hepatit B virüsünün temizlenmesi ve karaciğer hasarı özgül immün yanıtlara bağlıdır. Bu yanıttan özellikle konak savunmasında bulunan virüs spesifik T hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Akut enfeksiyonda yardımcı T hücreleri (CD4)+ ve sitotoksik

T hücreleri (CD8)+ yanıtı görülmektedir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda bu yanıt belirgin olarak azalmıştır (54).

Akut HBV enfeksiyonunda etkin bir immün yanıtın başlaması için tip 1 interferon alfa/beta (IFN- $\alpha/\beta$ ) salınımı gereklidir. HBV DNA seviyesi sitokinler ile düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri karaciğere göç eder. Bunun sonucunda hepatit gelişir. Enfekte hepatositlerin CD8+ T lenfositler tarafından temizlemesi ile alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği görülür ve sonrasında antikor yanıtı gelişir. Bellek hücrelerinin oluşması ile reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenir. Bununla birlikte akut yanıtta yetersizlik olursa kronikleşme gerçekleşir ve enflamatuvar yanıtın zayıf olması nedeniyle hepatik fibrozis başlar.

Akut enfeksiyon kendini sınırlarsa ALT yüksekliğini izleyen dönemde HBcAg, HBeAg ve HBsAg'ye karşı güçlü CD4+ T hücre yanıtları gelişir. İyileşen akut HBV enfeksiyonunda tip 1, kronikleşen enfeksiyonda tip 2 sitokin yanıtları görülmektedir. Sınırlı akut HBV enfeksiyonunda güçlü, poliklonal HBV spesifik CD8+ T hücre yanıtı da saptanmıştır. Bu yanıt virüsün temizlenmesinde önemli rol oynar. Ancak virüsün karaciğerden temizlenmesinde “core promoter”i inhibe eden IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinler görev alır.

Kronik HBV enfeksiyonunda sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtları periferde zayıf olmasına rağmen karaciğerde devam etmektedir. Portal aralıklarda ve bazı hepatik lobüllerde CD8+ T hücrelerin çoğunlukla olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ile hepatosit nekrozu görülür. Bu yanıt karaciğer hasarına neden olur. CTL'ler, enfekte hepatositlerle karşılaşınca apoptotik sinyal gönderir. Bu apoptotik hepatositler biyopside “Councilman cisimcikleri” olarak görülür. CTL'ler sitokinler aracılığıyla bölgeye makrofaj ve natural killer (NK) hücrelerini çağırır. Bunun sonucunda HBsAg fazla miktarda eksprese eden olgularda fulminan hepatit gelişir (8),(55),(56).

## 1.6. Klinik

Hepatit B enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan, akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve HCC'ye kadar değişen şekillerde karaciğer hastalığına yol açabilir (57).

Hepatit B virüsü doğrudan sitopatik olmayan tek hepatotropik virüstür. HBV ile enfekte hepatositlere karşı konağın oluşturduğu bağışıklık sistem yanıtı hastalığa

neden olmaktadır. Bu yüzden HBV'nin doğal seyri konağın bağışıklık sistemine ve virüsün replikasyonuna bağlıdır (58). Virüse karşı kuvvetli bağışıklık yanıtı olan konaklarda, HBV kendiliğinden sınırlanabilen akut hepatit ile sonuçlanan bir enfeksiyon oluşturabilir. Abartılı bağışıklık yanıtında bu durum fulminan hepatite yol açabilir. Bağışıklık yanıtı kuvvetli olmayan konaklarda virüs temizlenemez ve kronik HBV enfeksiyonu oluşabilir (59). Bu nedenle maruziyet sonrası kronik HBV enfeksiyonu gelişme oranı bağışıklık yanıtı tam gelişmemiş olan yenidoğan döneminde yaklaşık %90 iken, bu oran 5 yaş altı çocuklarda yaklaşık %25-30 kadar, erişkinlerde ise %5'in altındadır (60).

### **1.6.1. Akut HBV Enfeksiyonu**

Akut Hepatit B (AHB)'nin klinik seyri inkübasyon dönemi ile başlar. Bu dönem yaklaşık 30-180 gün arasında değişmektedir. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite kadar değişen farklı klinik seyirler gösterebilir. HBsAg, virüsün alınmasından ortalama 6 hafta sonra serumda saptanmaktadır. Aynı zamanda biyokimyasal testlerde bozulma ve klinik belirtiler de ortaya çıkmaktadır. Hastalık çocuklar ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyreder.

Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Bu belirtiler; halsizlik, yorgunluk gibi semptomlardır. Bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder. İkterik dönemde sarılık ve koyu renkli idrar çıkışı olur. Nadiren fulminan hepatit olarak adlandırılan hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile seyreden akut karaciğer yetmezliği gelişir. Bu durum %75'in üzerinde mortal seyreder. İlaveten serumdaki HBsAg-antiHBs komplekslerine bağlı olarak serum hastalığı benzeri sendrom, poliarteritis nodosa, membranoproliferatif glomerulonefrit gibi ekstrahepatik belirtiler de görülebilir (31), (8).

Sitotoksik T lenfosit yanıtı HBV enfeksiyonunun seyrinin belirleyicisidir. Serum ALT düzeyi CTL'lerin aktivite göstergesidir. Dolayısıyla akut enfeksiyonda yüksek ALT düzeyi iyi yanıt göstergesidir. Vücudun verdiği immün yanıt iyi ve yeterliyse hastalık iyileşir. Yetersiz yanıtta kronikleşme görülmektedir. Bununla birlikte şiddetli ve kontrolsüz immün yanıt gelişirse karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. AHB'de iyileşme, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben antiHBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır. Bu süre altı aydan kısadır.

Enfeksiyondan sonraki 6 ay içinde antiHBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (61).

### 1.6.2. Kronik HBV Enfeksiyonu

Akut enfeksiyon sonrasında HBV'nin karaciğerden temizlenememesi ve HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süredir devam etmesi durumuna KHB enfeksiyonu denilmektedir. HBV, hepatositler ve immün sistem arasında geçen dinamik bir süreç olması nedeniyle komplike bir seyir göstermektedir (8),(62).

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konağın immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir ve kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalar kronik hepatitli değildir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, ALT değerleri ve karaciğer inflamasyonunun varlığı veya yokluğuna göre sistematik olarak 5 faza bölünmüştür. Yeni adlandırma, kronikleşmenin iki temel özelliğinin tanımına dayanır; enfeksiyon ve hepatit. Bununla birlikte, bu adlandırmaya rağmen, önemli sayıda hastada, HBV replikasyon belirteçlerinin tek bir değeri ve hastalık aktivitesi belirteçleri, aşamalardan birine derhal bir sınıflandırma yapmaz. Çoğu durumda serum HBeAg, HBV DNA ve ALT düzeylerinin seri izlenmesi gereklidir. Ancak tam bir değerlendirmeden sonra bile bazı hastalar belirli bir sınıfa uymaz ve bu hastalarda yönetimin bireyselleştirilmesi gerekir (63).

Doğal seyir ardışık olması gerekmeksizin 5 faza ayrılmaktadır:

1. HBeAg pozitif KHB enfeksiyonu (Faz 1)
2. HBeAg pozitif KHB (Faz 2)
3. HBeAg negatif KHB enfeksiyonu (Faz 3)
4. HBeAg negatif KHB (Faz 4)
5. HBsAg negatif faz (Faz 5)

**Faz 1:** Daha önce 'immüntoleran' faz olarak adlandırılan HBeAg pozitif KHB enfeksiyonudur. Bu faz HBeAg varlığı, çok yüksek HBV DNA seviyeleri ve normal sınırlarda transaminaz (ALT, aspartat aminotransferaz (AST)) düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğerde fibroz veya nekroinflamasyon yoktur veya minimaldir. Ancak yüksek bir HBV DNA entegrasyonu ve klonal hepatosit artışı enfeksiyonun bu

erken fazında hepatokarsinogenezin başlamak üzere olabileceğini düşündürmektedir. Bu fazda spontan HBeAg kaybı çok düşüktür. Bu hastalar HBV DNA'nın yüksek seviyeleri nedeniyle oldukça bulaştıracıdır. Perinatal veya yaşamın ilk yıllarında enfekte olanlarda bu faz daha sık görülür ve uzun sürebilir (63).

**Faz 2:** HBeAg pozitif KHB fazı olup HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA seviyeleri ve artmış ALT düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğerde orta veya ciddi derecede karaciğer nekroinflamasyonu ve hızlı ilerleyen fibrozis vardır. Bu faz yetişkin çağda enfekte olanlarda daha sık görülür. Çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu gerçekleşmekte ve hastalar HBeAg negatif enfeksiyon fazına girmektedir. HBV kontrol altına alınamayanlarda ise HBeAg negatif KHB fazına geçilmektedir (63).

**Faz 3:** Daha önce 'inaktif taşıyıcı' faz olarak adlandırılan HBeAg negatif KHB enfeksiyonudur. Serumda antiHBe pozitifliği, saptanamayan veya düşük (<2000 IU/ml) HBV DNA seviyeleri ve normal ALT seviyeleri ile karakterizedir. Bu fazdaki bazı hastalarda HBV DNA >2000 IU/ml (genellikle <20000 IU/ml) olabilmektedir; ancak serum ALT düzeyleri normal aralıktadır. Karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük düzeyde fibrozis vardır. Bu hastalar, eğer bu fazda kalırlarsa, siroza veya HCC'ye yakalanma riski düşüktür. Ancak HBeAg negatif hastalar KHB'ye ilerleyebilirler. HBsAg kaybı ve/veya antiHBs serokonversiyonu yılda %1-3 vakada spontan ortaya çıkabilir. Tipik olarak bu tür hastalarda serum HBsAg düzeyi düşüktür (<1000 IU/ml) (63).

**Faz 4:** HBeAg negatif KHB fazıdır. Serumda HBeAg negatif ve genellikle antiHBe pozitif olarak saptanır. Serum HBV DNA ve ALT düzeylerinin persistan/dalgalı olarak yüksek seyretmesiyle karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibroz mevcuttur. Bu hastaların çoğunda genomun prekor veya bazal kor promoter bölgesinde HBeAg ekspresyonunu bozan mutasyonlar mevcuttur. Bu fazda spontan hastalık remisyon oranı düşüktür (63).

**Faz 5:** HBsAg negatif fazdır. Bu faz HBsAg negatifliği ve hepatit B kor antijenine karşı gelişen IgG antikorları (antiHBcIgG) pozitifliği ile karakterizedir. AntiHBs serumda saptanabilir veya saptanamayabilir. Bu evre aynı zamanda 'okült HBV enfeksiyonu' olarak da bilinir. Bu fazdaki hastalarda ALT değerleri normal olup sıklıkla HBV DNA seviyeleri saptanamayacak derecede düşüktür. HBV DNA karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. Siroz başlangıcı öncesi HBsAg kaybı, siroz ve

HCC riskinde azalma ile ilişkilidir. İmmüsupresyon, bu hastalarda HBV reaktivasyonuna yol açabilir (63).

### **1.7. KHB Progresyonu**

Karaciğer hastalığının progresyonu; yaş, cinsiyet, immün durum gibi konakçıya ait faktörler ve viral yük, genotip ve genomik mutasyonlar gibi viral faktörler ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanı sıra progresyona alkol kullanımı, sigara kullanımı, aflatoksin maruziyeti ve diğer viral süperenfeksiyonlar da katkıda bulunmaktadır (64).

Siroz ve HCC progresyon riski değişkendir. Konakçının immün yanıtından etkilenir. Beş yıllık kümülatif siroz insidansı, tedavi edilmemiş KHB hastalarında %8-20 arasında değişir ve sirozlu olanlar arasında 5 yıllık kümülatif hepatik dekompanasyon riski %20'dir (65). HBsAg taşıyıcısı olan 1495 asemptomatik erkek bireyin katılımı ile yapılan prospektif bir çalışmada siroz gelişim yıllık insidansı %0,7 bulunmuştur. Yaş, HBeAg seropozitifliği ve 6 aydan uzun süren ALT yüksekliği siroz gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (66).

Tedavi altındaki hastaların, siroza ilerlemeleri veya siroz hastalarının dekompanse olma olasılıkları azalır. Buna karşılık HCC gelişme oranı sıfıra inmez. Güçlü antivirallerle beş yıllık tedavi sonunda HCC riskinin %78 azaldığı gösterilmiştir. Bir uzakdoğu çalışmasında, sirozu olan hastalarda tedavi ile HBsAg negatifleşmesi sağlanırsa yıllık HCC gelişme riskinin %0,7 olduğu bulunmuştur (67). HCC gelişme riski, konakçıya ilişkin bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda daha yüksektir. Bu risk faktörleri içerisinde siroz, kronik hepatik nekroinflamasyon varlığı, yaşlılık, erkek cinsiyet, Afrikalı köken, alkol kullanımı, eşlik eden başka hepatit virusu enfeksiyonu veya HIV ile koenfeksiyon, diyabet veya metabolik sendrom, aktif sigara içimi, HCC için pozitif aile öyküsü olması bulunur. Ayrıca HBV özelliklerine de (yüksek HBV DNA ve/veya HBsAg seviyeleri, HBV genotip C>B, spesifik mutasyonlar) bağlıdır (68).

### **1.8. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı**

Hepatit B virüsü ilişkili hastalıkların tanısında klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik bulgular değerlendirilir (57).

### 1.8.1. Biyokimyasal Bulgular:

Kronik hepatit B’de karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmek için biyokimyasal markerlardan ALT, AST, serum albümin, tam kan sayımı, protrombin zamanı bakılmalıdır.

ALT ve AST klinikte en sık kullanılan serum aminotransferaz testleridir. Kısaca transaminazlar olarak adlandırılan bu testlerin karaciğer hasarını göstermek açısından duyarlılıkları yüksektir. ALT öncelikle karaciğerde bulunur ve bu nedenle hepatosellüler hücre hasarının daha spesifik bir belirtecidir.

Yetişkinlerde normal ALT seviyeleri erkekler için 29 ila 33 U/L ve kadınlar için 19 ila 25 U/L arasındadır (69). AST ise karaciğer dışında kalp kası, iskelet kası, böbrekler, beyin, pankreas, akciğerler, lökosit ve eritrositlerde de bulunur; bu nedenle karaciğer hastalıklarını göstermek açısından özgülüğü ALT’ye göre daha düşüktür.

Yetişkinlerde normal AST seviyeleri erkekler için 10 ila 40 U/L ve kadınlar için 9 ila 32 U/L arasındadır. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddette <100 IU, orta şiddette 100-400 IU, ağır şiddette >400 IU olarak kullanılmaktadır (70),(71).

Kronik hepatit B takibinde kullanılan testlerden hemogram genellikle normaldir. Sirozlu hastalar genellikle bir takım hematolojik anormalliklere sahiptir. Trombositopeni en sık görülen hematolojik anormallikken, lökopeni ve anemi daha sonra hastalık seyrinde gelişebilir (72).

Albümin, kantitatif olarak en önemli plazma proteindir. Vücut sıvılarında yaklaşık 300 ila 500 g albümin bulunur ve ortalama yetişkin karaciğeri günde yaklaşık 15 g sentezler (günde 200 mg/kg). Serum albümin konsantrasyonları akut viral hepatit, ilaca bağlı hepatotoksisite ve tıkanma sarılığında genellikle normaldir. Hipoalbüminemi, siroz gibi kronik karaciğer hastalıklarında sık görülür. Albümin konsantrasyonundaki düşüş genellikle azalmış albümin sentezi ile ciddi karaciğer hasarını yansıtır (73).

Pıhtılaşma sürecine katılan proteinlerin çoğu karaciğerde üretilir. Böylece, protrombin zamanı hepatic sentez disfonksiyon derecesini yansıtır. Sirotik bir karaciğerin pıhtılaşma faktörlerini sentezleme kabiliyeti azaldıkça protrombin zamanı

artar. Bu nedenle, kötüleşen koagülopati, hepatik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkilidir (74).

Hepatit B takibinde kullanılan biyokimyasal tetlerden birisi de serum alfa fetoprotein (AFP) konsantrasyonudur. AFP, HCC için en sık kullanılan belirteçtir. Normal olarak fetal karaciğer ve yolk kesesi tarafından gebelik sırasında üretilen bir glikoproteindir. HCC hastalarında serum konsantrasyonu yükselebilir. AFP testi, HCC tanısından şüphelenilen hastaların takibinde diğer test sonuçları ile birlikte yararlı olabilir (75). Yüksek AFP seviyelerinin HCC saptanması açısından spesifitesi yüksektir. AFP'nin >400 ng/mL serum seviyelerinin (çoğu laboratuvarında normal değer 10 ila 20 ng/mL arasında değişebilir) genel olarak HCC teşhisi olduğu ve >% 95 özgüllükte olduğu kabul edilmiştir (76).

### **1.8.2. Serolojik Testler:**

Hasta serumunda HBV'ye ait antijen ve antikorların saptanması enfeksiyonun özgül tanısını koymak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Virusa ait HBsAg ve HBeAg ticari olarak bulunan birçok 'enzyme immunoassay' (EIA) kiti aracılığıyla saptanabilir. Viral HBcAg dolaşıma katılmaz, yalnızca hepatositler içinde bulunur. Bu nedenle serolojik olarak saptanamamaktadır. Viral antijenlere karşı gelişen hepatit B kor antijenine karşı gelişen IgM antikorları (antiHBcIgM), antiHBcIgG, antiHBs ve antiHBe antikorları yine ticari kitler kullanılarak saptanabilir. Bu testler HBV enfeksiyonunun akut ve kronik dönemlerinin ayırımında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranmasında rutin olarak kullanılmaktadır (77).

Serumda belirlenen ilk viral markerlar HBsAg ve HBeAg'dir, kısa süre sonra HBV DNA görülür. Ardından antiHBcIgM yükselir. Klinik ise HBsAg'nin serumda ortaya çıkmasından ortalama 4-10 hafta sonra belirginleşir (78).

### **HBsAg:**

HBsAg temas sonrası 1-12 hafta içerisinde saptanabilir. Hastalık kronikleştiğinde persiste eden belirteçtir. HBsAg'nin kanda 6 aydan uzun süre pozitif olması durumunda hastalığın kronikleştiğini gösterir. İyileşmeyle sonlanan hastalık tablosunda ise 4-6 ayda yavaş yavaş azalarak saptanamayacak seviyeye iner (77),(78).

**HBeAg:**

Akut olgularda serumda HBeAg düzeyi, HBsAg ile yaklaşık olarak aynı dönemde ortaya çıkar ve HBsAg'den daha erken dönemde kaybolur. Bu antijenin varlığı; viral partiküllerin, serumda HBV DNA ve DNA polimeraz enziminin bulunduğunu gösterir. HBeAg enfektivite ve yüksek seviyede HBV replikasyonu ile paraleldir. HBeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı fazladır. HBeAg'nin 10 haftada kaybolmaması kronikleşmeye işarettir (77),(57),(78).

**AntiHBe:**

HBeAg'ye karşı oluşan antikorlar, genellikle klinik hastalığın pik yaptığı dönemde, HBeAg klirensini takiben hemen ya da 1-2 hafta sonra görülür. Bazı hastalarda çok kısa süre HBeAg ile beraber pozitif bulunabilir. Bu nedenle HBeAg'nin kaybı ve antiHBe'nin görülmesi akut hepatit B'de iyileşmenin başladığını gösteren bir serolojik belirteçtir (77),(57).

**AntiHBcIgM:**

Akut HBV enfeksiyonunun göstergesidir. Akut enfeksiyonda hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir, 3-12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeylere iner. AntiHBcIgM, HBsAg pozitifleştikten 1 - 4 hafta sonra saptanır, bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olabilir. 'Pencere dönemi' olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuştur, ancak bu antijenlere karşı antikorlar henüz saptanabilir seviyelerde değildir. Pencere dönemi ortalama 2-8 hafta kadar sürer. Bazen 1 hafta kadar kısa olduğu ya da 1 yıla kadar uzayabileceği de bildirilmektedir. AntiHBcIgM 6 ay civarında kaybolur, nadiren hiç gelişmez ya da geç dönemde oluşur (77),(78).

Ayrıca KHB enfeksiyonunun akut alevlenmesi sırasında ve HBeAg serokonversiyonunda AntiHBcIgM antikorları tekrar artarak saptanabilir (77).

**AntiHBcIgG:**

Akut HBV enfeksiyonunda antiHBcIgG, antiHBcIgM'i izleyerek pozitifleşir ve hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalır. Kişinin HBV ile karşılaşmış olduğunu gösteren markerdir. Yapılan bir çalışmada antiHBcIgG aviditesi ölçülerek akut ve kronik enfeksiyonun ayırt edilebileceği gösterilmiştir. AntiHBcIgG aviditesi HBeAg kaybolması ile paralel olarak artmaktadır (77),(79).

**AntiHBs:**

HBsAg'ye karşı antikorlar, HBsAg klirensinden sonra enfeksiyonun geç döneminde, genellikle iyileşme sırasında yükselirler ve 1 IU antiHBs 0.9 mikrogram HBsAg'yi nötralize eder (57),(80).

AntiHBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonuçlandığını ve bağışıklık kazanıldığını gösterir. Hepatit B kor antijenine karşı gelişen antikorlar (AntiHBc) ile birlikte genellikle hayat boyu saptanabilir düzeyde kalır (77), (57).

Hepatit B virüsüne karşı aşılardan sonra da antiHBs antikorları oluşur. Bu durumda antiHBc antikorları negatiftir ve bağışıklığın izlemi için antiHBs titrelerine bakılması gerekir. Aşılardan sonra antiHBs düzeylerinin 10 IU/L'nin üzerinde olması koruyucudur (77).

Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunda HBsAg ile immun kompleksler oluştuğundan, genellikle antiHBs saptanamaz. Kronik olgularda düşük düzeyde saptanan antiHBs antikorları, immün komplekslerin test koşullarında ayrılmasına ya da 'a' determinantları mutantlarına bağlı olabilir (77).

**1.8.3. HBV DNA Testleri:**

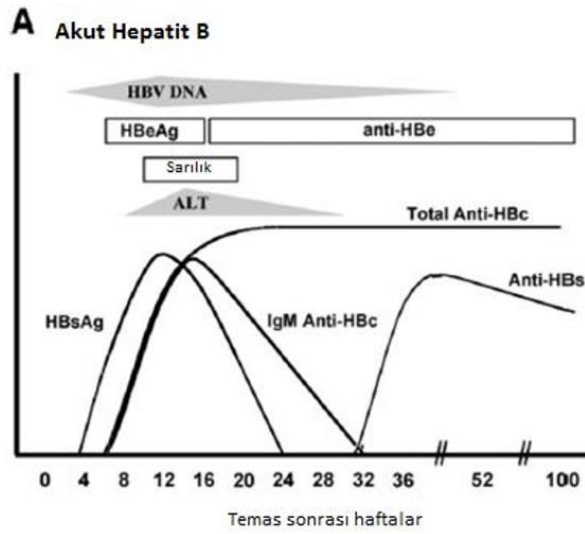
Serolojik göstergeler, HBV enfeksiyonunun tanısında bazen yetersiz kalabilir. Okkült HBV enfeksiyonu ya da mutant virus enfeksiyonlarında viral replikasyonun gösterilebilmesi için HBV DNA testi araştırılmalıdır (77).

HBV DNA, HBsAg'den yaklaşık 3 hafta önce kanda saptanabilir. Bu durum sağlık personelindeki kan bulaşını içeren riskli temaslar başta olmak üzere enfeksiyon bulaşının erken tanısında son derece önem arz eder (78). HBV DNA testi viral replikasyon seviyesini, prognozu ve olası tedavi ihtiyacını belirlemede faydalıdır. HBV DNA seviyelerinin ölçümü zamanla gelişmiştir. Bu amaçla PCR, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), DNA dizi analizi gibi moleküler tanı yöntemleri kullanılır. Güncel RT-PCR ile yapılan ölçümde saptanabilen alt sınır 5-10 HBV DNA kopya/ml kadardır. Bu nedenle HBV DNA ölçümü ile enfeksiyonun erken döneminde HBsAg ya da antiHBc gibi diğer serolojik markerlar görülmeden kanda saptanabilir. Sonuç olarak HBV DNA testi hepatit B enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde temel yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır. Takipte RT-PCR kullanımı;

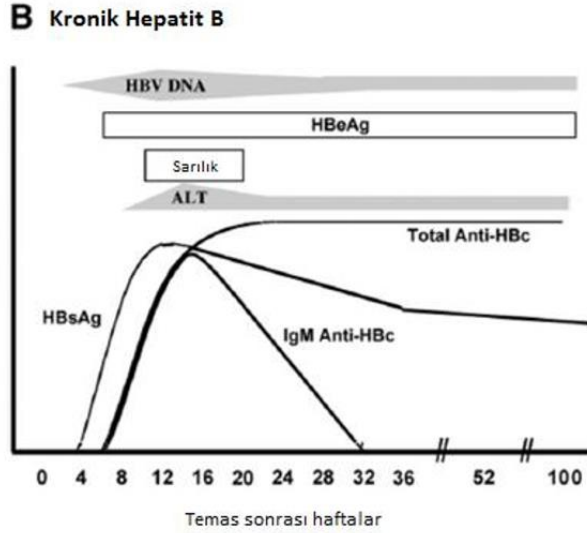
spesifite, sensitivite, doğruluk ve geniş dinamik aralık nedeniyle mutlaka önerilmektedir (57),(81),(78).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HBV DNA konsantrasyonlarını tanımlamak için uluslararası bir standart belirlemiştir. Serum HBV DNA seviyeleri IU/ml olarak ifade edilmelidir; aynı hastada antiviral tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de aynı değerler kullanılmalıdır (81).

Akut hepatit B'nin kesin tanısı, akut hepatitin semptomları ve laboratuvar bulguları olan, özellikle HBsAg pozitif hastada serumda antiHBcIgM'in bulunması ile konulur. Bununla birlikte bazı durumlarda HBsAg hızla serumdan temizlenmiş olabilir ve hastada hepatit varken, antiHBcIgM serumda saptanabilen tek marker olabilir. AntiHBcIgM olmadan HBsAg pozitifliği KHB varlığını destekler, ancak bu tanı genellikle en az 6 ay süreyle HBsAg'nin persiste etmesine dayanır (57).



**Grafik 1:** Akut hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler (57)



**Grafik 2:** Kronik hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler (57)

#### 1.8.4. Karaciğer Biyopsisi:

Karaciğer biyopsisi, karaciğerden perkütan, transjuguler, laparoskopik ve peroperatif alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesiyle hastalığın histolojik aktivitesi, inflamasyonu, fibrozis evresi ve steatoz varlığı ile ilgili önemli bilgiler veren altın standart olarak kabul edilen bir testtir. Alınan biyopsi örneğinin boyutu konusunda tam bir fikir birliği olmamasına karşın, en uygun karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20-25 mm uzunluğunda ve en az 11 portal alan içermesi önerilmektedir (80),(82).

Perkütan karaciğer biyopsisinin %1-5 arasında komplikasyon riski, %0,009 - %0,01 arasında mortalite riski vardır. En yaygın komplikasyonları ağrı, kanama, enfeksiyon ve safra kesesi perforasyonudur. Ayrıca örnekleme hatası, en az 6-24 saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması dezavantaj oluşturmaktadır. Kronik viral hepatitlerde karaciğerin her bölgesi aynı oranda etkilenmediğinden tek bir biyopsi örneğinin hastalığın özelliklerini ve fibrozisi her zaman yansıtamadığı düşünülmektedir (80).

Histopatolojik olarak karaciğer biyopsisindeki derece ve evrenin belirtilmesi, kronik hepatitlerde hastalığın şiddeti ve prognozunun tayini açısından önemlidir. Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiyasyonu gösterir ve bu hasarın fibrozise ilerleyebileceğini düşündürür. Evre ise fibrozisin varlığı ve yaygınlığını gösterir (83). En çok kullanılan modifiye İshak

HAİ sistemi'dir (84). Bu sistemde F0; fibrozis yok, F1; birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa, F2; portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa, F3; portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme, F4; portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme (Portal-portal ve yanısıra portal-santral), F5; belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz), F6; siroz (olası veya kesin) olacak şekilde fibrozis F0'dan F6'ya kadar evrelendirilir. Aktivite ise toplamda 18 puan olmak üzere periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekroz) olarak 0-4 arası; konfluent nekroz durumuna göre 0-6 arası; fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon durumuna göre 0-4 arası; portal inflamasyon durumuna göre 0-4 arası puan verilerek toplam puan toplanarak derecelendirilir (84).

#### **1.8.5. Noninvaziv Testler**

Kronik karaciğer hastalığı ve fibrozisi değerlendiren noninvaziv metodlar arasında; ultrasonografi (USG), transient elastografi (FibroScan), transient elastografi ile konvansiyonel ultrasonografinin kombine edildiği acoustic radiation force impulse (ARFI), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR), magnetik rezonans elastografi (MRE) gibi görüntüleme yöntemleri ile çeşitli biyokimyasal analizler ve bu analizlerin kullanıldığı panel testler bulunmaktadır. Biyokimyasal yöntemler serumda direkt veya indirekt olarak fibrozisin derecesini yansıtmaktadır (80).

#### **USG:**

Özellikle ileri düzeyde hastalık ve portal hipertansiyonun gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllükleri yüksek tanı testleridir. Ancak hafif ya da orta düzeydeki fibrozisi göstermede duyarlı değildirler. Ultrasonografi siroz tanısında diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha anlamlı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda USG'de karaciğer kapsül kalınlığı, sağ lob maksimum oblik çapı, ana portal ven ile sağ ve sol hepatik dalların çapı, safra kesesi duvar kalınlığı, dalak büyüklüğü, splenik ven çapı ve portal ven akım hızı fibrozis derecesi ile ilgili bulunmuştur (80).

#### **Transient Elastografi (FibroScan):**

Karaciğer doku elastisitesini (sertliğini) ultrasonografik olarak ölçerek kronik karaciğer hastalarında fibrozisin durumu hakkında bilgi veren standart radyoloji

tekniklerin dışında kabul edilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Hasta başında hemen uygulanabilmesi ve hızlı bir şekilde sonucunun elde edilmesi avantaj sağlamaktadır (80).

Bu yöntemde ultrasonik dönüştürücü içeren bir prob kullanılarak karaciğer içine düşük frekans ve amplitütte titreşim gönderilir. Titreşim karaciğerde bir elastik kayma dalgası şeklinde yayılır. Aynı prob kullanılarak ultrasonik olarak dalganın hızı ölçülür. Dalganın hızı ile doku sertliği pozitif koreledir. Sert dokuda dalga normal dokuya göre hızlıdır. Sonuçlar kilopascal (kPa) olarak verilir. Elde edilen rakamsal sonuç karaciğer fibrozisi hakkında yorumlama yapılabilmesine olanak sağlar. Karaciğer biyopsisi ile elde edilen histolojik tanıda toplam karaciğer hacminin 1/50.000'i gözlenebilirken, fibroscan ile karaciğerin daha geniş bir alanı gözlenebilmektedir (80).

#### **ARFI:**

Bu yöntemde USG ile önceden değerlendirilip büyük kan damarı gibi sonucu etkileyebilecek anatomik engellerin olmadığı bölgelerde Fibroscan ile karaciğer sertliği ölçülmektedir (80).

#### **MRE:**

Karaciğer elastisitesinde ve sertliğinde meydana gelen artış MRE ile belirlenerek evrelemesi yapılır. MRE ile daha geniş bir karaciğer alanı değerlendirilir. Bu yöntem obez ve asitli hastalarda da kullanılabilir. Avantajlarından dolayı transient elastografiye göre fibrozisin daha erken evrelerinde tanı sağlayabilir. Ancak yüksek maliyeti sebebiyle ilk kullanılacak tetkik olmaktan çok transient elastografiye tamamlayıcı bir rolü olacağı düşünülmektedir (80).

### **1.9. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi**

#### **1.9.1. Tedavinin Amaçları**

Hepatit B virüsü tedavisindeki temel amaç hastalığın siroza, dekompanseasyona ve son evre karaciğer hastalığına ilerlemesini, HCC gelişimini ve karaciğer hastalığından ölümü engellemektir. Bu amaca ulaşılabilmesi için HBV

replikasyonunun sürekli baskılanması ve histolojik düzelmenin sağlanması gereklidir. Yanı sıra, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, iş gücü kaybından doğan ekonomik zararların önlenmesi amaçlanır (85). Antiviral tedavinin ek hedefleri arasında anneden çocuğa bulaşın, hepatit B reaktivasyonunun ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik manifestasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi yer almaktadır (63). Bu amaçlara ulaşılması için de uygun hastaya, uygun zamanda, uygun tedavinin verilmesinin gerekli olduğu aşıkardır (85).

### 1.9.2. Tedavi Endikasyonları

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği (EASL), Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Birliği (APASL), Amerikan Karaciğer Çalışma Birliği (AASLD) kılavuzları ve Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi klavuzunda önerilen tedavi şekilleri mevcuttur. EASL 2017 kılavuzuna göre;

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

Kompanse veya dekompanse siroz bulunan hastalar tespit edildiğinde, HBV DNA varlığında, ALT düzeylerinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir.

HBV DNA>20000 IU/mL ve ALT>2×NÜS saptanan hastalar fibröz derecesinden bağımsız olarak tedaviye başlanmalıdır.

Otuz yaşından büyük, persistan şekilde normal ALT ve yüksek HBV DNA düzeyleri olan HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalar karaciğerdeki histolojik lezyonların şiddetinden bağımsız olarak tedavi edilebilir.

HBeAg pozitif veya HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonunun yanında ekstrahepatik manifestasyonlar veya HCC ya da sirozla ilgili aile öyküsü bulunan hastalar, tedavi endikasyonları karşılanmasa da tedavi edilebilir (63).

### 1.9.3. Antiviral Ajanlar:

Günümüzde, KHB hastaları için başlıca iki tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlar nukleoz(t)id analogu (NA) veya pegile interferon (PEG-IFN)'dur. Naiv hastalarda bunlar arasındaki seçim hastanın özellikleri ve kişisel tercihi dikkate

alınarak yapılmalıdır. PEG-IFN uzun süreli tedavi almak istemeyen, dekompanse karaciğer hastalığı olmayan, karaciğer enzimleri 2 kat ve üzerinde yüksek olan genç hastalarda seçilebilir. İmmünmodulator etkisinin olması ve tedavi süresinin belirli olması avantajları iken yan etkilerinin çok olması ve kalıcı virolojik yanıtının düşük olması dezavantajlarıdır. PEG-IFN, hamilelerde ve dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Kronik hepatit B hastalarının tedavisinde uzun dönem antiviral etkinliğin yüksek olması (HBV DNA baskılanması) ve yan etki profilinin güvenli olması nedeniyle yüksek genetik direnç bariyere sahip potent bir NA tercih edilmelidir. NA'lar içerisinde HBV'ye karşı düşük genetik direnç bariyeri olanlar lamivudin (LAM), telbivudin (LdT) ve adefovir dipivoksildir (ADV). Yüksek genetik bariyeri olanlar tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) ve entekavir (ETV) (63). Bu ilaçlar dekompanse karaciğer hastalığı bulunanlar, karaciğer nakli yapılmış olanlar, ekstrahepatik manifestasyonları bulunanlar, AHB veya şiddetli kronik HBV alevlenmesi görülenler dahil birçok hepatit B hastasında güvenle kullanılabilir.

### **İnterferonlar:**

IFN- $\alpha$  1992 yılında lisans almıştır. KHB tedavisi için ilk onaylanan ajandır. Kullanım süreleri bellidir ve NA'lardan farklı olarak direnç gelişme problemi yoktur. İnterferonlar immunomodulator özelliği olan ilaçlardır. Enfekte hepatosit yüzeyinde human leucocyte antigen (HLA) class 1 antijen ekspresyonunu artırır ve CD8+ T lenfositler aktive olur (86),(87).

### **Pegile İnterferon Alfa (PEG-IFN- $\alpha$ ):**

PEG-IFN 'lar 2005 yılında kullanıma giren, standart interferonun polietilen glikol ile konjuge edilerek, interferonun etkinliğinin artırılmış formudur. İnterferonun bu yeni formu böbreklerden atılmaktadır. Klasik interferona göre yarı ömrü daha uzundur, bu sayede plazma konsantrasyonu daha stabil seyretmektedir. İlacın farmakokinetiğindeki bu gelişme ilacın haftada 3 yerine 1 defa enjeksiyonu ile tedavinin yeterliliğini sağlamakta, böylece hastanın tedaviye uyumu artmaktadır. Hem doğrudan antiviral etkili hem antiproliferatif aktiviteli hem de immünmodulator etkili ilaçlardır (87).

PEG-IFN'ler konvansiyonel interferonlardan daha güçlüdür. Pegilenterferon  $\alpha$ -2b 1.0  $\mu$ g/kg, Pegilenterferon  $\alpha$ -2a 135-180  $\mu$ g haftada tek doz olarak uygulanır. Toplam tedavi 48 hafta süreyle uygulanır. PEG-IFN tedavisi başlanan hastaların tam kan sayımı ile serum ALT düzeyleri aylık, serum tiroit stimulan hormon (TSH) düzeyi ise 3 ay arayla izlenmelidir (86),(87).

PEG-IFN'lerin NA'lara üstünlüğü, direnç gelişiminin olmaması, antiHBe ve antiHBs serokonversiyon oranlarının yüksek olması ve tedavi süresinin 48 hafta ile sınırlı kalmasıdır. PEG-IFN tedavisinin dezavantajları ise toleransının az olması, yan etki gelişme riskinin yüksek olması, subkutan enjeksiyon ile uygulanması ve orta derece antiviral etkisinin olmasıdır (87).

PEG-IFN'lerin en önemli dezavantajı yan etkileri nedeniyle tolere edilmelerinin zor olmasıdır. En sık görülen yan etkileri grip benzeri hastalık, baş ağrısı, ateş, miyalji, alopesi, anoreksi ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyondur. PEG-IFN tedavisi sırasında %30-40 oranlarında ALT dalgalanmaları görülebilir. Ayrıca otoimmün hastalık alevlenmeleri, tiroid disfonksiyonu, depresyon, anksiyete, irritabilite ve intihar eğiliminde artış gibi nöropsikiyatrik yan etkileri de bulunmaktadır. Nadir olarak da retinal değişikliklere neden olabilmektedir. Tedavi sonrası uzun süreli izlemlerinde HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması, nüks oranlarının yüksek olması ve pahalı olmaları da diğer negatif özelliklerindendir (87).

### **Nükleosid ve Nükleotid Analogları:**

Nükleosid ve nükleotid analogları HBV DNA'nın birinci ve ikinci ipliklerinin sentezi sırasında doğal nükleosidlerle yer değiştirmektedir. Bu grup ilaçların etkili olabilmesi için bir yıldan daha uzun süre kullanılması gerekmektedir. Ancak uzun süreli monoterapide en büyük risk ilaç direnci ve çapraz direnç gelişmesidir. Bu ilaçların interferonlardan en önemli farkı immün sistem üzerine etkili olmamalarıdır (86).

### **Lamivudin:**

1998'de hepatit B tedavisi için ilk onay alan nükleozid analogudur. Sitozin nükleozid analogudur. Lamivudin, 100 mg dozu ile plazma pik konsantrasyon düzeyine ilaç alındıktan 0,5-2 saat sonra ulaşılır. Ortalama yarılanma ömrü 5-7 saattir (80). LAM'ın temel avantajları diğer oral ajanlara kıyasla daha düşük maliyetli olması ve emniyetini teyit eden uzun yıllara dayanan deneyimleridir. Bununla birlikte ETV,

TDF ve TAF gibi yeni tedavilere kıyasla daha yüksek direnç oranlarının varlığı nedeniyle LAM'ın kronik HBV'li hastaların tedavisinde ilk seçenekler arasında yer alması uzun ömürlü olmamıştır. Direnç oranı 5 yılda %65-70'e ulaşabilmektedir (88).

Direnç sorunu dışında LAM kullanımı genellikle iyi tolere edilir ve yan etki sorunu ilacın kesilmesini gerektirecek boyuta ulaşmaz. Yan etki olarak ishal, baş ağrısı, halsizlik, öksürük, iştahsızlık, üşüme, titreme, depresyon, uykusuzluk, laktik asidoz, hepatik steatoz, pankreatit görülebilir ve ileri derecede hepatik alevlenmeye yol açabilir (89).

Lamivudin'in gebelik kategorisi C'dir. Ancak LAM alan gebelerde yan etki görülme oranlarında artış veya konjenital malformasyon gelişme oranlarında LAM almayanlara göre farklılık bildirilmemiştir (89).

#### **Adefovir Dipivoksil:**

Adenozin monofosfatın asiklik fosfonat nükleotid analogudur. KHB tedavisinde kullanım onayını 2002 yılında almıştır. Oral yolla 10 mg/gün dozunda kullanılır. Tedavinin 20.haftasından sonra proksimal tübüler disfonksiyona bağlı nefrotoksisite gelişebilmektedir (80),(90).

Direnç oranları 3 yıllık tedavi ile %5,9 ve beş yıllık tedavi ile %29 olarak bulunmuştur (Hadziyannis ve ark 2003). Yıllara göre direnç artışı 5 yıllık sırasıyla; %0, %3, %11, %18 ve %29 olarak bildirilmiştir (91). ADV'de direnç gelişimi; genotip D, ileri yaş ve öncesinde LAM tedavisi alan hastalarda tek başına ADV verilmesi ile ilişkilendirilmiştir (92).

Son yıllarda ADV kullanımı, hızlı virolojik baskılamada daha üstün aynı gruptan diğer bir nükleotid analogu TDF'nin yoğun kullanımından dolayı azalmıştır (80).

#### **Telbivudin:**

Kronik hepatit B'nin tedavisi için 2006 yılında food and drug administration (FDA) tarafından onaylanan NA'dır. Telbivudin (LdT), timidin 1-nükleosid analogu olup kontrollü çalışmalarda LAM'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir (85). LAM'a benzer şekilde tek bir mutasyonla LdT direnci gelişebilmesine rağmen çalışmada tedavinin 2.yılı sonrası HBeAg pozitif hastalarda %25 ve HBeAg negatif hastalarda ise %11 oranında LdT'ye direnç gelişmiştir. Bu oran LAM'a göre düşük olmasına rağmen ADV ve ETV'ye oranla yüksektir (80),(93).

Yun-Fan Liaw ve ark yaptığı bir çalışmada 1367 KHB hastasına 104 hafta LdT tedavisi verilmiş, %10,8 oranında LdT'ye direnç geliştiği görülmüştür (94).

Telvivudin direnci ya tek başına M204I mutasyonu veya L180M mutasyonu ile birlikte olmaktadır. Bu direnç LAM'ı da etkilediğinden LdT direnci gelişen hastalarda LAM kullanılamaz (94). LdT gebelik kategorisi B olan bir antiviraldir. Yan etkileri; laktik asidoz, hepatomegali, miyopati, periferel nöropati, kreatinin fosfokinaz (CPK) artışıdır (88).

### **Entekavir:**

Entekavir, yetişkinlerde KHB virüsü enfeksiyonunun tedavisinde; aktif viral replikasyon, serum aminotransferazlarında kalıcı yükseklik veya histolojik olarak aktif hastalarda oral olarak kullanılan bir siklopentil guanozin analogudur (95). FDA onayını 2005 yılında almıştır. Wild tip ve LAM dirençli HBV'ye etkilidir. Entekavir, LAM ve ADV'den daha güçlüdür (86).

Önerilen ETV dozu, nükleosid naiv hastalar ve ADV direnci olan hastalar için günlük 0.5 mg'dır. Lamivudin dirençli hastalar için ise günlük 1.0 mg'dır. Böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensine göre doz ayarı yapılması gerekir (95).

İlaç primer olarak vücuttan böbreklerle atılır. İlacın 1 mg oral alımı sonrası pik plazma konsantrasyonuna 0,5-1,5 saat içinde ulaşılmaktadır. ETV düşük plazma konsantrasyonlarında bile potent bir antiviral ajandır. Çünkü ETV trifosfatın hücre içerisinde birikimi ile ilacın hücre içi yarılanma ömrü uzamaktadır (88).

Entekavir direnç için yüksek genetik bariyere sahip olduğundan çok düşük direnç insidansına sahiptir. Naiv hastalarda 5 yıllık tedavi sonunda %1 civarındadır. Ancak LAM direnci olan hastalarda oran yüksek olup ikinci yılda %9 bulunmuştur. Yıllar içinde direnç artış göstermektedir. Direncin kümülatif insidans oranı 6 yılın sonunda nükleoz(t)id naiv hastalarda %1,2'dir. LAM dirençli hastalarda ise direnç oranları 1.yılda %6'dan 6. yılda %57'ye çıkmaktadır (86),(96),(80).

Genelde ilaca bağlı yan etkiler hafiftir; baş ağrısı, ishal, artralji, insomnia, halsizlik, hepatomegali, gastrointestinal yakınmalar ve sirozlu hastalarda laktik asidoz görülebilir (88).

Gebelikte ETV kullanılması önerilmez. Hayvan çalışmalarında teratojenik etkiler gözlenmiştir. Gebelik kategorisi C'dir (95).

**Tenofovir Disoproksil Fumarat:**

Tenofovir disoproksil fumarat, HIV revers transkriptazın ve HBV polimerazın asiklik nükleotid inhibitörüdür. Kimyasal olarak ADV'ye benzer. Ancak ADV'den daha potenttir. TDF esas olarak HIV tedavisi için onay almış, 2008 yılında da HBV enfeksiyonu için kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır (86),(80). TDF günlük 300 mg olarak HIV ve HBV enfeksiyonunun tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tenofovir disoproksil fumarat'ın kronik HBV tedavisinde virolojik etkinliği gösterilmiş geniş bir deneyimi vardır. TDF, hastanın HBeAg durumu, sirozu olup olmaması veya önceden NA kullanmış olmasından bağımsız olarak yüksek etkinliğe sahiptir. Ayrıca immünosupresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek ve tedavi etmek için kullanılabilir (97). TDF'nin, fibrozis ve sirozun regresyonu ve HCC riskinde azalmaya yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir (98).

Marcellin ve ark. 48 hafta TDF ve ADV sonuçlarını karşılaştırdıklarında HBeAg pozitif hastalarda TDF kolunda daha yüksek oranda viral baskılanma (%76-13), ALT normalizasyonu (%68-54), histolojik iyileşme (%67-12) ve HBsAg kaybı (%3,2-0) olduğunu bildirmişlerdir (98).

Lamivudin direnci olan veya naiv hastalarda henüz direnç bildirilmemiştir.

Tenofovir disoproksil fumarat'ın yan etkileri olarak; laktik asidoz, hepatomegali, böbrek yetmezliği, Fanconi sendromu, osteomalazi, kemik mineral yoğunluğunda azalma; daha az sıklıkta hipofosfatemi, baş dönmesi, baş ağrısı, ishal, bulantı, kusma, CPK artışı, allerjik reaksiyonlar, uykusuzluk, dispepsi görülmektedir. TDF kullanmakta olan hastalarda, serum kreatinin düzeylerinde artış, serum fosfat düzeylerinde azalma ve idrar analizinde protein kaybı önemli bir nefrotoksisite göstergesi olabilir. Ayrıca kemik dansite ölçümü yapılarak kemik yoğunluğunda azalma saptanan hastalarda C ve D vitamin desteği uygulanabilecek tedavi yaklaşımlarıdır (99). İlaç primer olarak vücuttan böbreklerle atılır. Böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensine göre doz ayarı yapılması gerekir (97).

Tenofovir disoproksil fumarat'ın gebelik kategorisi B olup; gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilir (97).

**Tenofovir Alafenamid:**

Tenofovir alafenamid, KHB tedavisinin ilk basamağı için 2017 Nisan ayında onay almış, hepatositlerde oldukça etkili ve sistemik etkisi daha az olan bir antiviraldir.

Tenofovir alafenamid günlük 25 mg olarak kullanılır. Gebelik döneminde kullanımı önerilmez.

Tenofovir alafenamid, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif KHB hastalarında değerlendirildiğinde bu ajanın hem naiv hem de tedavi tecrübesi olan hastalarda 48 haftada TDF ile benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte TAF, TDF ile karşılaştırıldığında daha az renal ve kemik toksisitesi ile ilişkilidir (100).

#### **1.9.4. Tedavinin Sonlanım Noktaları**

AntiHBs serokonversiyonu ile birlikte veya bu serokonversiyon olmaksızın HBsAg kaybı, HBV replikasyonunun ve viral protein ekspresyonunun etkin şekilde baskılandığını gösterdiği için optimal sonlanım noktasıdır.

HBsAg kaybı optimal tedavi sonlanım noktası olarak değerlendirilmekte ve ‘fonksiyonel kür’ olarak adlandırılmakta; ancak, mevcut antiviral seçenekleriyle bu sonuca ulaşmak nadiren mümkün olmaktadır. HBsAg kaybindan sonra inflamatuvar karaciğer sürecinin reaktivasyonu ile spontan HBsAg serokonversiyonu nadir görülür. HBsAg kaybının başlıca avantajı antiviral tedavinin güvenle kesilmesine imkan vermesidir. cccDNA ve entegre HBV DNA’nın persistan özelliği sebebiyle kronik HBV enfeksiyonu tamamen eradike edilemediği için, HBsAg kaybının kronik HBV enfeksiyonunun uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesi bakımından HBV DNA replikasyonunun baskılanmasının ötesinde katkı yapıp yapmadığı net değildir. HCC, spontan HBsAg kaybindan sonra da gelişebilmektedir. Bununla birlikte, HBsAg kaybı daha genç bir yaşta ve/veya anlamlı fibröz gelişmediğinde elde edildiği takdirde, risk daha düşüktür (63).

Hepatit B virüsü replikasyonunun düzeyi hastalık progresyonuyla ve kronik HBV enfeksiyonunun uzun dönem sonucuyla ilişkili en kuvvetli belirteçtir. Viral replikasyonun antiviral tedaviyle baskılanmasının hastaların büyük çoğunluğunda nekroinflamatuvar aktiviteyi ve progresif fibrotik karaciğer süreçlerini ortadan kaldırarak HCC riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu yararların elde edilmesi için gereken HBV DNA baskılanma düzeyi iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, ne kadar düşük olursa o kadar iyi şeklinde yorumlanmaktadır.

HBeAg pozitif KHB hastalarında antiHBe serokonversiyonu ile birlikte veya bu serokonversiyon olmaksızın HBeAg kaybı, sıklıkla kronik HBV enfeksiyonunun kısmi immün kontrolünü temsil ettiği için, değerli bir sonlanım noktasıdır.

ALT normalizasyonu olarak tanımlanan biyokimyasal yanıt ilave bir sonlanım noktası olarak değerlendirilmelidir. HBV replikasyonunun uzun dönem baskılanması sağlanan çoğu hasta bu sonlanım noktasına ulaşmaktadır (63).

#### **1.10. KHB Enfeksiyonunda Tedavi Süresi**

Kompanse veya dekompanse sirozu olan KHB hastalarında oral antiviral tedaviye koşulsuz ve süresiz olarak devam edilmelidir.

Sirozu olmayan HBeAg pozitif KHB'li hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra tedaviye en az bir yıl daha devam edildikten sonra tedavi kesilebilir.

Siroz olmayan HBeAg negatif KHB'li hastalarda HBsAg negatifliği sağlanmadan tedavi kesilmemelidir (85).

Tedavi kesilmesi konusunda bilgilerimiz 2018 yılına kadar bu şekildeydi. Fakat 2018 yılında yapılan EASL mezuniyet sonrası viral hepatit kursunda yayımlanan kılavuzda NA tedavisi, tedavi sonrası izlemenin garanti edilmesi şartıyla sirotik olmayan, viral olarak baskılanmış, HBeAg negatif KHB'li hastalarda tedavinin durdurulabileceği belirtiliyor. Kılavuzda NA'nın kesilmesini takiben hastaların büyük bir kısmında virolojik remisyon ve HBsAg kaybı görülebileceği belirtiliyor. Sirozlu hastalarda karaciğer dekompanstasyonuna ilişkin işaretler görülebileceği için tedavinin kesilmesi önerilmiyor. Bu kılavuzda, tedaviyi kesme kararı verilirken HBsAg titresine bakılması öneriliyor. Tedavinin sonundaki düşük HBsAg titreleri, tedavi sonrası yanıt ve sonraki HBsAg kaybını öngörüyor gibi görünmekle birlikte HBsAg için sınır eşiği henüz oluşturulamamıştır. Bu nedenle KHB hastalarında tedaviyi kesme kararı için yeni viral ve immünolojik biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (101).

Aynı kılavuzda Liaw ve ark.'nın yaptığı çalışmada Asya ülkelerinden toplanan verilere göre; üç ayrı 6 ay boyunca serum HBV DNA negatifliği elde edilen HBeAg negatif KHB hastalarında NA'ların kesilmesinin mümkün olabileceği belirtiliyor (102).

Tedavinin bırakılmasından sonra en önemli konu virolojik remisyonun devam etmesidir. Çalışmaların heterojen olması, her zaman aynı faktörleri dikkate almaması ve hem HBeAg pozitif hem de negatif hastaları içermesi nedeniyle tedavi kesimi ile ilgili literatürün analizi net bir mesaj vermemektedir. Bununla birlikte, NA tedavisi kesildiğinde virolojik remisyon olasılığını etkileyen önemli bir faktör, tedavi

esnasında HBV DNA baskılanma süresi olarak görünmektedir. Tedavi sırasında iki yıldan uzun süredir virolojik remisyonda olan hastaların %50'sinde NA tedavisinin kesilmesini takiben virolojik remisyon devam etmektedir. Bu bulgular, tedavi sırasında 2 ila 5 yıllık virolojik remisyon süreleri olan çalışmalara dayandığından, tedavi kesilmeden önceki en iyi remisyon süresi belirsizdir (103).

NA'ların kesilmesini takiben ilk yıl boyunca ALT ve HBV DNA ile yakından takip edilebilen ve gerektiğinde hızlı bir şekilde yeniden tedaviye başlanabilecek hastalarda tedavi kesilmesi düşünülebilir. Ancak tedavi kesimi sonrası takip edilemeyecek hastalarda tedavi kesilmesi önerilmemektedir (104).



## **2. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **2.1. Olgular**

Ocak 2009-Ağustos 2018 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen; HBeAg pozitif KHB (Faz 2) ve HBeAg negatif KHB (Faz 4) enfeksiyonu tanısı ile tedavi alan olguların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Bu hastalardan aşağıdaki kriterleri karşılayan olguların dosyaları çalışmaya dahil edildi.

#### **2.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri**

- 1- Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilip Faz 2 ve Faz 4 KHB tanısı ile tedavi almak
- 2- 18 yaş ve üzerinde olmak
- 3- Gebe olmamak
- 4- HBV-HCV, HBV-HDV ve HBV-HIV koenfeksiyonu olmamak
- 5- İmmünosüpresif tedavi almamak

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları taranarak; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), bulaş yolları, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, diğer hepatit markerları, kullandıkları tedavi ve tedavi yanıtları SPSS 16.0 paket programına girildi. Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastanemizde kullanılmakta olan ENLIL sisteminden ulaşıldı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan izin alındı (Karar Sayısı:2018/310).

### **2.2. İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS 16.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analizinde ortalama (min-max) ve yüzde dağılım tanımlayıcı istatistikleri kullanılmıştır.

### 3. BULGULAR

Ocak 2009-Ağustos 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen Faz 2 ve Faz 4 KHB tanısı ile tedavi alan 374 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı.

Taranan hastalardan 374 kişinin 7 tanesi antiHDV pozitif, 3 tanesi antiHCV pozitif, 119'u düzenli takiplere gelmemesi veya dosyalarında eksik bilgileri olması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 245 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmada bulunan 245 hastanın 146'sı erkek, 99'u kadındı. Ortanca yaş 48 (21-77) olarak saptandı.

Hastaların yıllara göre olgu sayıları Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2:** Yıllara göre yeni olgu sayısının dağılımı

| 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Toplam |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| 8    | 35   | 39   | 37   | 31   | 24   | 22   | 20   | 17   | 12   | 245    |

Hastalara hepatit B'nin nasıl bulaştığı hakkında bilgileri olup olmadığı soruldu. 196 hastanın (%80) bulaş yolunu bilmediği; 49 hastanın (%20) ise bulaş yolunu bildiği görüldü. Bulaş yolunu bilen hastaların dağılımı tablo 3'te görülmektedir.

**Tablo 3:** Hastalığın bulaş şekli

| Bulaş şekli             | Kişi sayısı |
|-------------------------|-------------|
| Cerrahi işlem sırasında | 21 (%8,6)   |
| Anneden vertikal        | 18 (%7,3)   |
| Horizontal geçiş        | 9 (%3,7)    |
| Kan verilmesi esnasında | 1 (%0,4)    |
| IV ilaç kullanımı       | 0           |
| Bilinmiyor              | 196 (%80)   |
| Toplam                  | 245         |

Hastaların tanı alma süreci değerlendirildiğinde 97 hastanın (%39,6) hastalığını tesadüfen, 49 hastanın (%20) kan bağıışı esnasında, 21 hastanın (%8,6) da aile taraması sırasında hepatit B olduğunu öğrendiği görüldü (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastalığın saptanma şekli

| Hastalığın Saptanma Şekli | Kişi sayısı |
|---------------------------|-------------|
| Tesadüfen                 | 97 (%39,6)  |
| Kan bağışı                | 49 (%20)    |
| Aile taraması             | 21 (%8,6)   |
| Cerrahi öncesi tarama     | 12 (%4,9)   |
| Bilinmiyor                | 66 (%26,9)  |
| Toplam                    | 245         |

Hastaların hepatit B açısından aile öyküsü sorgulandığında (1. ve 2. derece yakınlarında hepatit B varlığı) 98 kişinin (%40) aile öyküsü olduğu, 89 kişinin (%36,3) de aile öyküsünün olmadığı görüldü (Tablo 5).

**Tablo 5:** Ailede hepatit B öyküsü

| Ailede Hepatit B Öyküsü | Kişi sayısı |
|-------------------------|-------------|
| Var                     | 98 (%40)    |
| Yok                     | 89 (%36,3)  |
| Bilinmiyor              | 58 (%23,7)  |
| Toplam                  | 245         |

Hastaların siroz açısından aile öyküsü sorgulandığında (1. ve 2. derece yakınlarında siroz varlığı) 34 hastanın (%13,8) ailede siroz öyküsü olduğu, 148 hastada (%60,4) ailede siroz öyküsü olmadığı görüldü (Tablo 6).

**Tablo 6:** Ailede siroz öyküsü

| Ailede Siroz Öyküsü | Kişi sayısı |
|---------------------|-------------|
| Var                 | 34 (%13,9)  |
| Yok                 | 148 (%60,4) |
| Bilinmiyor          | 63 (%25,7)  |
| Toplam              | 245         |

Hastaların Hepatit B yönünden aile taramalarının yapılıp yapılmadığı incelendiğinde 149 kişinin (%60,8) ailesinin taramasının yapıldığı, 11 kişinin (%4,5) aile taramasının yapılmadığı görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7:** Aile taraması durumu

| Aile Taraması | Kişi sayısı |
|---------------|-------------|
| Yapılmış      | 149 (%60,8) |
| Yapılmamış    | 11 (%4,5)   |
| Bilinmiyor    | 85 (%34,7)  |
| Toplam        | 245         |

Hastalara yapılan karaciğer biyopsi sonuçları modifiye HAİ sistemine göre değerlendirildi. Fibrozis evresi 0 fibrozis yok; 1-2 olanlar hafif fibrozis, 3-4 olanlar orta fibrozis, 5 ve üzeri olanlar ileri fibrozis olarak sınıflandırıldı. Olgular fibrozis açısından değerlendirildiğinde 8 hastada fibrozis olmadığı (%3,3), 177 hastanın (%72,2) hafif fibrozis, 52 hastanın (%21,2) orta fibrozis olduğu, 8 hastanın (%3,3) ise ileri fibrozis olduğu saptandı. Hastalarımızın karaciğer biyopsi evrelerinin ortalaması  $2.14 \pm 1.09$  tespit edildi (Tablo 8).

**Tablo 8:** Hastaların karaciğer biyopsi Evre sonuçları

| Biyopsi evresi | Kişi sayısı |
|----------------|-------------|
| 0              | 8           |
| 1              | 54          |
| 2              | 123         |
| 3              | 41          |
| 4              | 11          |
| 5 ve üzeri     | 8           |
| Toplam         | 245         |

Karaciğer biyopsi aktivite skoruna göre toplam aktivite skorları 0-4 arası olanlar minimal, 5-8 arası hafif, 9-12 arası orta, 13-18 arası olanlar ağır iltihabi aktivite olarak değerlendirildi. Hastalara yapılan karaciğer biyopsisi HAİ sonuçları incelendiğinde 36 hastanın (%14,7) minimal iltihabi aktivite, 145 hastanın (%59,2) hafif iltihabi aktivite, 57 kişinin (%23,3) orta iltihabi aktivite ve 7 kişinin (%2,8) de ağır iltihabi aktivite skoru olduğu tespit edildi. Hastalarımızın karaciğer biyopsi HAİ ortalaması  $6.84 \pm 2.45$  tespit edildi (Tablo 9).

**Tablo 9:** Hastaların karaciğer biyopsi HAI sonuçları

| Biyopsi HAI sonuçları | Kişi sayısı |
|-----------------------|-------------|
| 2                     | 5           |
| 3                     | 13          |
| 4                     | 18          |
| 5                     | 30          |
| 6                     | 49          |
| 7                     | 40          |
| 8                     | 26          |
| 9                     | 21          |
| 10                    | 16          |
| 11                    | 11          |
| 12                    | 9           |
| 13                    | 5           |
| 14                    | 1           |
| 15                    | 1           |
| Toplam                | 245         |

Kronik hepatit B hastalarında önerilen yıllık USG takibinde hastalarımızın 152'sinde USG sonucu normal olarak değerlendirildi. Hastalarımızdan 65 kişide ise hepatosteatoz saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hastaların ultrasonografi sonuçları

| USG                | Kişi sayısı |
|--------------------|-------------|
| Normal             | 152         |
| Hepatosteatoz      | 65          |
| Granüler kabalaşma | 13          |
| Hemanjiom          | 10          |
| HCC                | 5           |
| Toplam             | 245         |

Kronik hepatit B hastalarında önerilen yıllık AFP takibinde hastalarımızın AFP düzeyleri incelendiğinde ortalama AFP düzeyi  $5.32 \pm 38.6$  ng/ml bulundu.

Hastaların almakta oldukları tedaviler incelendiğinde 124 hastanın (%50,6) TDF kullandığı, 99 hastanın (%40,4) ETV tedavisi aldığı görüldü. Hastalarımızın bazılarında tedaviyi doğru ve düzenli bir şekilde kullanmalarına rağmen HBV DNA düzeylerinin arttığı tespit edildi. Bu hastalardan 29 kişide LAM direnci, 10 kişide ise LdT direnci düşünüldü. Ancak hastanemizde rutin ilaç direnci çalışılmadığı için direnç testi gönderilemedi ve tedavileri değiştirildi. Tedavi ile HBV DNA düzeyi artan ADV tedavisi alan 1 hastamız ve LAM tedavisi alan 1 hastamız ise kendi imkanları ile direnç testi gönderdi. Bu hastalarımızda ilaç direnci tespit edilmesi nedeni ile tedavi revizyonu yapıldı. Hastalarımızın 5'inde ise TDF veya ETV tedavisini düzenli almakta iken HBV DNA düzeylerinin artması nedeniyle kombine tedaviye geçildi (TDF+ETV) (Tablo 11). Bu çalışma döneminde TAF ülkemizde geri ödeme kapsamında olmadığı için bu tedaviyi kullanan hastamız yoktu.

**Tablo 11:** Hastaların almakta olduğu tedaviler

| <b>Tedaviler</b>              | <b>Kişi sayısı</b> |
|-------------------------------|--------------------|
| Tenofovir disoproksil fumarat | 124                |
| Entekavir                     | 99                 |
| Lamivudin                     | 9                  |
| Telbivudin                    | 7                  |
| Kombine (TDF+ETV)             | 5                  |
| Adefovir                      | 1                  |
| Toplam                        | 245                |

HBV DNA düzeyleri <20 IU/ml olan hastaların HBV DNA düzeylerinin baskılı olduğu kabul edildi. Çalışmamızda bulunan 245 hastadan 227 kişinin (%92,7) HBV DNA düzeyinin baskılı olduğu saptandı. Tablo 12 incelendiğinde 56 hastanın (%22,9) 5 yıldan uzun süredir HBV DNA'sının negatif olduğu, 113 hastanın (%46,1) 3 yıldan uzun süredir HBV DNA'sının negatif olduğu, 148 hastanın (%60,4) 2 yıldan uzun süredir HBV DNA'sının negatif olduğu, 186 hastanın (%75,9) 1 yıldan uzun süredir HBV'sının negatif olduğu, 227 hastamızın (%92,7) ise 1 yıldır HBV DNA düzeyinin negatif olduğu saptandı (Tablo 12).

**Tablo 12:** HBV DNA negatiflik süresi

| Yıl    | Kişi sayısı |
|--------|-------------|
| 2010   | 8           |
| 2011   | 11          |
| 2012   | 16          |
| 2013   | 21          |
| 2014   | 26          |
| 2015   | 31          |
| 2016   | 35          |
| 2017   | 38          |
| 2018   | 41          |
| Toplam | 227         |

Bizim hastanemizin AST-ALT normal değerleri ALT 0-55 U/L, AST 0-35 U/L'dir. Çalışmamızda bulunan 245 hastadan 242 kişinin (%98,8) ALT-AST düzeylerinin normal olduğu saptandı. Hastalardan 59 kişinin (%24) 5 yıldan uzun süredir ALT-AST düzeylerinin normal seyrettiği, 120 hastanın (%49) 3 yıldan uzun süredir ALT-AST düzeylerinin normal seyrettiği, 158 hastanın (%64,4) 2 yıldan uzun süredir ALT-AST düzeylerinin normal seyrettiği, 199 hastanın (%81,2) 1 yıldan uzun süredir ALT-AST düzeylerinin normal seyrettiği ve 242 hastamızın (%98,8) ise 1 yıldır ALT-AST düzeylerinin normal seyrettiği saptandı (Tablo 13).

**Tablo 13:** ALT, AST'nin normal seyretme süresi

| Yıl    | Kişi sayısı |
|--------|-------------|
| 2010   | 8           |
| 2011   | 12          |
| 2012   | 18          |
| 2013   | 21          |
| 2014   | 27          |
| 2015   | 34          |
| 2016   | 38          |
| 2017   | 41          |
| 2018   | 43          |
| Toplam | 242         |

Çalışmamızdaki 245 hastamızdan başvuru anında 29 kişide HBeAg pozitif, 216 kişide ise AntiHBe pozitif olduğu görüldü. HBeAg pozitif hastalardan 10 kişide (%34,4) tedavi sonrası HBeAg serokonversiyonu görüldü. Bu hastaların tedavileri 1 yılın sonunda kesildi.

Tedavi sonucu 3 hastada HBsAg kaybolup AntiHBs oluştuğu görüldü (%1,2).

Hastalarımızın bir kısmının almakta oldukları tedavilerinin kesilmesi planlandı. Son EASL kongresinde yayımlanan kılavuz incelendiğinde tedavi kesimi ile ilgili birçok çalışma olduğu görülmektedir. Henüz kesin kriterler belirlenememiş olmakla beraber genel kabul görmüş bazı kriterler olduğu söylenebilir. Bunlar; tedavi sonrası izlemenin garanti edilmesi koşuluyla, HBeAg negatif kronik hepatit B olması, HBV DNA'nın uzun süredir negatif olması (süresi ile ilgili kesin bir görüş olmasa da en az 2 yıldır baskılı olması önerilmektedir), ALT'nin uzun süredir normal seyretmesi, hastanın karaciğer biyopsi evresinde siroz olmaması, tedaviyi kesme kararı alındığı zaman bakılan HBsAg titresinin düşük olması şeklinde belirtilebilir. Hastanemizde HBsAg titresi çalışılmadığı için hastalarımıza bu test yapılamadı. Ayrıca çalışmamızda bulunan 245 hastamızdan 8 kişinin karaciğer biyopsi evresi 5 ve üzeri (siroz) olması nedeniyle bu hastalarımızın tedavilerini kesemeyeceğimiz için tedavilerine ömür boyu devam etmesi gerektiğine karar verildi. Başvuru anında 29 hastanın HBeAg pozitif olması nedeni ile bu hastalar da tedaviyi kesme kararı alacağımız hasta grubundan çıkarıldı. Kalan 208 hastanın HBV DNA baskılanma süresi ve ALT normalizasyon süresi değerlendirilerek almakta oldukları tedavilerinin kesilmesi planlandı.

Bu hastalar içerisinde 2 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz evresinde olmayan 118, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz evresinde olmayan 87 ve 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz evresinde olmayan 38 hastamızın tedavilerinin kesilebileceği düşünüldü. Şu anda bu konu ile ilgili kesin kriterler olmaması, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış kesin testler bulunmaması, tedavileri kesilen hastaların takibi ile ilgili sorunlar bulunması nedeniyle hastalarımızın tedavileri sonlandırılmadı. Bu çalışmanın devamı olarak HBsAg titresi bakılması için Bilimsel Araştırma Projeleri'ne başvurulması ve tedavi kesilmesi açısından bu hastaların HBsAg titresi ile beraber tekrar değerlendirilmesi planlandı.

#### 4. TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada ve Türkiye’de siroz ve HCC’nin önde gelen nedenlerinden birisidir (44),(105).

Dünya’da yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, günümüzde 240-257 milyon kronik HBV olgusu olduğu tahmin edilmektedir (30). TKAD tarafından ülkemizin genelini kapsayan toplum tabanlı bir viral hepatit prevalans çalışması olan TURHEP çalışmasında 5471 kişiye ulaşılmıştır. Çalışma sonucunda HBsAg pozitif 218 kişi saptanmış, bu kişilerin yaş ortalaması 42.8 olarak bulunmuştur (40). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 572 KHB hastası incelenmiş, hastaların yaş ortalaması  $43,4 \pm 12,4$  yıl olarak tespit edilmiştir (106). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 48 (21-77) olarak saptandı. Bu çalışmalarla benzer olduğu görüldü.

Kronik hepatit B’nin cinsiyete göre ilişkisi incelendiğinde Kakhki ve ark.’larının yapmış olduğu çalışmada %56,2 oranında erkeklerde, %43,8 oranında kadınlarda hepatit B tespit edildiği bildirilmiştir (107). Ülkemizde yapılan TURHEP çalışmasında hepatit B pozitif saptanan 218 kişiden 89 (%40,8)’u kadın, 129 (%59,1)’u erkek olarak saptanmıştır (40). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada KHB olan 820 hasta incelenmiş. Cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında %61,7 oranında erkek, %38,3 oranında kadın olduğu görülmüştür (108). Bizim çalışmamızda 245 hastanın 146’sı erkek (%59,5), 99’u kadındı (%40,4). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak HBV enfeksiyonu seroprevalansı erkeklerde daha yüksek saptandı. Türkiye İstatistik Kurumu’nun 2009 yılı verilerine göre hesaplanan 20 yaş üzeri Türkiye nüfusunun cinsiyet dağılımı ile karşılaştırıldığında erkek hasta oranının beklenenden daha fazla, kadın hasta oranının da beklenenden daha az olduğu görülmektedir. Türkiye genelinde erkeklerin tüm nüfusa oranı %50,2 iken hepatit B’li hastalarda bu oran %61,7’dir. Buna dayanarak erkeklerde hepatit B riskinin kadınlara göre 1.60 kat daha yüksek olduğu söylenebilir. Risk faktörleri ile daha sık karşılaşılıyor olmaları HBsAg pozitifliğinin erkeklerde daha sık görülmesinin bir nedeni olabilir. Bir diğer sebep olarak da cinsiyetler arasındaki hormonal farklılığın HBV’nin S geninde bulunan ‘glucocorticoid-responsive element’ genom bölgesini etkilemesi olarak düşünülebilir (109).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından 2010 yılında birçok ülkeyi kapsayan prevalans çalışması yapılmıştır. Türkiye’de %7 oranında hepatit B

pozitifliği saptanmıştır (110). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Türkiye Kızılay Kan Merkezi verileri incelenmiş ve 1985 yılındaki verilerde HBsAg pozitifliği %6,7 bulunmuştur (111). Türkiye’de 2015 yılında yapılan TURHEP çalışmasında ise ülkemizdeki HBsAg pozitifliği %4 olarak bildirilmiştir (40). Bu çalışmalar sonucunda Türkiye’de hepatit B prevalansının azaldığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda da yıllar içerisinde polikliniğimize başvuran yeni hepatit B vaka sayısının azaldığı görülmektedir. Ülkemizde 1998’den beri, HBV aşısı tüm yenidoğanlara ücretsiz olarak uygulanmaktadır. Ayrıca, ilkokuldaki aşılanmamış çocuklar ve risk grupları da aşılanmaktadır. Yıllar içerisinde ülkemizde hepatit B prevalansının azalması artmış aşılama programı ile ilişkilendirilebilir.

Güneydoğu Asya gibi çoğunlukla HBeAg pozitif KHB olan annelerin bulunduğu bölgelerde en sık bulaş şekli vertikal yolla bulaştır. Afrika, Akdeniz Havzası ve Doğu Avrupa Bölge’lerinde ise, erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile bireyleri ile yakın temas sonrasında gelişen horizontal bulaş en sık bulaş şeklidir (112). Türkiye hepatit B enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesindedir ve bilinen başlıca bulaş şekli horizontal yoldur. Ancak ülkemizdeki farklı coğrafi bölgelerde sosyoekonomik düzeyle ilişkili olarak bulaş şekli değişebilmektedir (113). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda vertikal yol en sık bulaş yolu olarak bildirilirken (%36,8) (114),(115), başka çalışmalarda ise en sık bulaş şeklinin horizontal yol olduğu bildirilmiştir (116),(117). Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada çalışmaya alınan hastalarda tahmini viral bulaş şekline ilişkin anamnezleri sorgulanmış. Hastaların %10,1’inin anamnezde özellik saptanmamış. Tahmini bulaş yolları arasında %68,3 ile ilk sırada diş tedavisi öyküsü bildirilmiş. Bunu %34,4 ile hastanede yatış, %32,9 ile cerrahi girişim, %19,3 ile kan transfüzyonu ve %2,2 ile şüpheli ilişki izlemiş (108). Bizim çalışmamızda bulaş yolları sorgulandığında 245 hasta içerisinde 196 hastanın (%80) bulaş yolunu bilmediği görüldü. Bulaş yolunu bilenler içerisinde 21 kişinin (%8,6) cerrahi işlem sırasında, 18 kişinin (%7,3) vertikal yoldan enfeksiyonu aldığı tahmin edilmektedir. Çalışmamızda hastaların çoğunluğunun bulaş yolunu bilmemeleri dikkat çekiciydi. Bulaş yollarını bilenler içerisinde ise cerrahi olarak ve anneden vertikal yolla bulaşın ilk sıralarda olduğu görüldü. Her ne kadar bulaş yolunu bilenler içerisinde cerrahi işlem sırasında bulaş oranı yüksek görünse de çalışmamızda ailede hepatit B oranının yüksek bulunması nedeniyle bulaş yolunu bilmeyen hastaların muhtemelen horizontal oranının yüksek olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde Diktaş ve ark. yaptığı bir çalışmada hepatit B enfeksiyonu tanısı laboratuvar olarak kanıtlanmış 154 hasta dahil edilmiş. Hastaların dosya incelemesi sonucunda hepatit B enfeksiyonu ön tanısını en sık %34,41 (n=53) oranında Kızılay'a kan bağışı esnasında yapılan mikrobiyolojik tarama testleri neticesinde öğrendikleri tespit edilmiş. Bunu takiben %26,62'si (n=41) berber, kuaför gibi meslek gruplarında idari amaçlı olarak yapılan tetkikler esnasında, %25,97'si (n=40) ise cerrahi müdahale öncesi yapılan tarama testleri neticesinde öğrendiklerini ifade etmişler. Hastaların %10,38'i (n=16) aile öyküsünde hepatit B enfeksiyonu olması sebebi ile yapılan kontrol sonucunda, %2,62 (n=4)'si ise halsizlik, yorgunluk, sararma gibi şikayetleri üzerine başvurdıkları sağlık kuruluşlarında öğrendiklerini ifade etmişler (118). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 33 KHB olgusu değerlendirilmiş. Olgulardan 6'sının (%18) kan bağışı, 11'inin (%33) check-up, 5'inin (%15) cerrahi girişim öncesi, 7'sinin (%21) başka hastalıklar için yapılan tahliller sırasında, 2'sinin (%6) hamilelik döneminde yapılan tahlillerde ve 2'sinin (%6) mesleki maruziyet sonrası yapılan tetkiklerinde HBsAg pozitifliğini öğrendikleri belirlenmiştir (119). Çalışmamızdaki hastaların tanı alma süreci değerlendirildiğinde 97 hastanın (%39,6) hastalığını tesadüfen, 49 hastanın (%20) kan bağışı sırasında, 21 hastanın (%8,6) aile taramasında, 12 hastanın (%4,8) ise cerrahi öncesi tarama esnasında hepatit B olduğunu öğrendiği görüldü. Hastalarımızdan 66 kişide (%26,9) ise tanı alma süreci hakkında herhangi bir bilgiye ulaşılamadı.

Khalid Al-Naamani ve ark yaptığı bir çalışmada 154 KHB hastası incelenmiş. Ailesinde hepatit B öyküsü olan 108 kişi tespit edilmiş (%70) (120). Yine Mellen ve ark yaptığı bir çalışmada 213 KHB hastası incelenmiş. Bu hastaların %52,3'ünde aile öyküsü bildirilmiş (121). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 225 HBsAg pozitif hasta incelenmiş. Bu hastaların %44,9'unda birinci derece aile bireylerinden en az bir kişide (eş hariç) HBV öyküsü tespit edilmiş (122). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise 445 KHB hastası incelenmiş. Bu çalışmada 201 kişide (%45,2) ailede hepatit B öyküsü saptanmış (123). Çalışmamızda hastaların 1. ve 2. derece yakınlarında hepatit B öyküsü sorgulandığında, 98'inin (%40) aile öyküsü olduğu, 89'unun (%36,3) aile öyküsü olmadığı görülmüş, 58 kişide (%23,7) ise herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. Bu sonuçlara bakıldığında aile öyküsünün ve hepatit B'de horizontal bulaşın ne kadar önemli olduğu görülmektedir.

Ülkemizde HBsAg pozitif olan bireylerin yaklaşık %25-40'ında karaciğer hastalığına bağlı siroz ya da karaciğer kanseri gelişebileceği düşünülmektedir. Her yıl

HBV'ye bağıli sirozu olan hastaların %2,5-3'ünde HCC ortaya çıkması beklenmektedir (124). Bi ve ark yaptığı bir çalışmada 1155 KHB'ye bağıli HCC hastaları incelenmiş. Bu hastalar içerisinde ailesinde siroz öyküsü olan 341 kişi tespit edilmiştir (%29) (125). Yine Jin Chang Moon ve ark yaptığı başka bir çalışmada, 524 naiv KHB hastası incelenmiş, 422 hastanın aile öyküsüne ulaşılabilmiş. Bu hastalardan 43 kişide ailede HCC öyküsü saptanmıştır (%10,2) (126). Çalışmamızda hastaların 1. ve 2. derece olan yakınlarında siroz öyküsü sorgulandığında 34 hastanın (%13,9) ailesinde siroz öyküsü olduğu, 148 hastada (%60,4) ise ailede böyle bir öykü olmadığı görüldü. Çalışmamızda dikkati çeken diğer nokta ailede hepatit B öyküsü olan 98 kişinin 34'ünün aile öyküsünde siroz olmasıydı. Tüm bu çalışmalar sonucunda ailede siroz öyküsünün bulunmasının KHB'de önemli olduğu görülmektedir. Hastaların takibinde ailede siroz öyküsünün mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

Bosna Hersek'te Salkic ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 67 HBsAg pozitif hastanın 172 aile bireyi taranmış. Bu çalışmada 21 kişide (21/172:%12,2) HBsAg pozitifliği saptanmıştır (127). Ülkemizde Diktaş ve ark. yaptığı bir çalışmada 154 KHB hastası incelenmiş. Bu çalışma sonucunda 70 hastanın (%67,30) aile taraması yaptırdıkları ve bunlardan 45'inin (%64) ailesinde hepatit B enfeksiyonu saptanmadığı tespit edilmiş, hasta yakınları aşılama programına alınmıştır (118). Kayabaş ve ark. yaptığı bir çalışmada ise KHB'li olguların birlikte yaşadığı diğer aile bireylerindeki HBsAg pozitifliği araştırılmış, 88 KHB hastasının 287 aile bireyinde hepatit B olup olmadığı incelenmiş. Bunların %12,5 (36/287)'inde HBsAg pozitifliği saptanmıştır (128). Bizim çalışmamızda hastaların Hepatit B yönünden aile taramalarının yapıp yapılmadığı sorgulandığında 149 kişinin (%60,8) aile bireylerinin taramasının yapıldığı, 11 kişinin (%4,5) aile taramasının yapılmadığı görüldü. Hastaların 85 (%34,6)'inde ise herhangi bir bilgiye ulaşılamadı. Çalışmamızın retrospektif olması ve aile bireylerinin tarama sonuçlarının hepsi bizim hastanemizde yapılmadığı için hasta yakınlarının HBsAg pozitiflik oranları belirlenememiştir. Ancak Türkiye gibi orta endemisite bölgesinde bulunan ülkelerde, ailede KHB enfeksiyonu olan bir birey saptandığında diğer aile bireylerinin taranması ve bağışıklamalarının sağlanması çok önemlidir. Ulusal aşı programlarının etkin şekilde uygulanması ve gerekli durumlarda uygun tedavinin verilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltmada en etkin ve ucuz yol olarak görülmektedir.

Kronik hepatit B'de karaciğer biyopsilerinin patolojik değerlendirilmesinde 1995 yılında Ishak tarafından tanımlanan modifiye HAI sistemi günümüzde altın

standart olarak kullanılmaktadır. Xiu-Juan Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 320 KHB hastası incelenmiş. Ishak fibroz skor Evre 1-2 olan 29, Evre 3 olan 84, Evre 4 olan 63, Evre 5 olan 65, Evre 6 olan 79 hasta tespit edilmiştir (129). Mellen ve ark yaptığı başka bir çalışmada ise 213 KHB hastası incelenmiş. Karaciğer biyopsisi olan 56 hastanın %34'ünde evre 3-4 fibrozis saptanmıştır (121). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Aygün ve ark yaptığı bir çalışmada KHB nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan 140 hasta incelenmiş. Karaciğer biyopsi sonuçları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde 57 (%40,7) hastada düşük fibrozis skoru (evre 0-2) saptanırken, 83 (%59,3) hastada yüksek fibrozis skoru (evre 3, 4) saptanmıştır (130). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada 342 KHB hastası incelenmiş. İki yüz elli kişide evre 0-2 fibrozis, 85 kişide evre 3-4 fibrozis, 7 kişide ise evre 5-6 fibrozis saptanmıştır. (123). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada 252 KHB hastası incelenmiş. Karaciğer biyopsisinde fibrozis evresi 0 olan 5 hasta, 1 olan 59 hasta, 2 olan 141 hasta, 3 olan 27 hasta, 4 olan 7 hasta, 5 olan 11 hasta ve 6 olan 2 hasta saptanmış. Hastaların ortalama fibrozis evresi  $2\pm1$  olarak bulunmuştur (131). Bulut ve ark yaptığı çalışmada ise 572 hastanın tamamının tedavi öncesi karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş. Tüm hastaların başlangıç fibrozis skorları ortalaması  $2,3\pm0,82$  saptanmıştır (106). Çalışmamızda fibrozis evresi 0 fibrozis yok; 1-2 olanlar hafif fibrozis, 3-4 olanlar orta fibrozis, 5 ve üzeri olanlar ileri fibrozis olarak sınıflandırıldı. Hastalarımızın 8'inde fibrozis olmadığı (%3,3), 177'sinde (%72,2) hafif fibrozis, 52'sinde (%21,2) orta fibrozis, 8'inde (%3,3) ise ileri fibrozis olduğu saptandı. Karaciğer biyopsi evrelerinin ortalaması ise  $2.14\pm1.09$  olarak tespit edildi. Çalışmamızda hastalarımızın büyük bir kısmının evre 2-3 olduğu görülmektedir. Hastalarımızın çoğunluğunun hafif fibrozis evresinde olması, tedaviyi kesme kriterlerinden olan düşük evrede olması gerekliliğini sağlaması açısından önemlidir.

Xiu-Juan Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 320 KHB hastası incelenmiş. Bu hastaların Knodell nekroinflamasyon skoru değerlendirildiğinde; 0-3 arası 57 kişi, 4-6 arası 104 kişi, 7-9 arası 114 kişi, 10-14 arası 55 kişi olduğu görülmüş (129). Turan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 342 KHB hastası incelenmiş. Bu hastaların HAI 0-3 arası olan 45 kişi, 4-8 arasında olan 164 kişi, 9-12 arasında olan 87 kişi, 13-22 arasında olan 46 kişi bulunmuş (123). Şahin ve ark yapmış olduğu 79 KHB hastasının incelendiği çalışmada, ortanca histolojik aktivite indeksinin HAI 5 (4-6) olduğu; 572 KHB hastanın tamamının tedavi öncesi karaciğer biyopsilerinin değerlendirildiği Bulut'un çalışmasında, tüm hastaların başlangıç HAI ortalamasının

8,21±2,56 olduğu; Balık'ın çalışmasında ise 252 KHB hastasının ortalama histolojik aktivite indeksinin ise 6±2.3 olduğu saptanmıştır (132),(106),(131). Çalışmamızda aktivite skorları 0-4 arası minimal, 5-8 arası hafif, 9-12 arası orta, 13-18 arası olanlar ağır iltihabi aktivite olarak değerlendirildi. Hastalara yapılan karaciğer biyopsisi HAİ sonuçları incelendiğinde 36 hastanın (%14,7) minimal iltihabi aktivite, 145 hastanın (%59,2) hafif iltihabi aktivite, 57 hastanın (%23,3) orta iltihabi aktivite ve 7 hastanın (%2,8) ise ağır iltihabi aktivite skoru olduğu tespit edildi. Hastalarımızın karaciğer biyopsi HAİ ortalaması 6.84±2.45 olarak saptandı. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hafif iltihabi aktivitenin çoğunlukta olduğu görülmektedir.

Kronik hepatit B tanısı ile takip edilen hastalarda HCC taraması için, 6-12 ay aralıklarla yapılan ultrasonografik görüntüleme ilk tercihtir (133). Türkiye'de Ökten ve ark. yaptığı bir çalışmada 92 KHB hastası incelenmiş. Hiçbir hastada karaciğerde yer kaplayan bir lezyona, özellikle HCC'ye rastlanmamıştır. (134). İnci ve ark. yaptığı çalışmada ise 76 KHB hastanın USG sonuçları değerlendirilmiş, 16 hastada (%21,1) hepatosteatoz tespit edilirken, hiçbir hastada HCC tespit edilmemiştir (135). Bir başka çalışmada ise 72 KHB hastası incelenmiş. Bu hastalardan 28 (%38,8) kişide hepatosteatoz, 17 (%23,6) kişide karaciğer parankim hastalığı saptanırken, 27 (%37,5) kişide ise USG tetkikinin normal olduğu saptanmıştır (136). Bizim hastalarımıza da HCC taraması için karaciğer USG görüntülemesi yapıldı. USG sonuçları incelendiğinde normal olan 152 kişi, granüler kabalaşma olan 13 kişi, hepatosteatoz olan 65 kişi, hemanjiyom olan 10 kişi, HCC tespit edilen 5 kişi olduğu görüldü. Hastalarımızdan 5 kişide HCC tespit edilmiş olması; KHB hastalarında USG takibinin ne kadar önemli ve HCC'nin erken saptanmasında klinisyene yol gösterici bir görüntüleme yöntemi olduğu görülmektedir.

Hepatosellüler karsinom taramasında AFP de USG gibi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak hassasiyeti ve özgüllüğü düşüktür (133). Schmilovitz-Weiss ve ark yapmış olduğu bir çalışmada 100 KHB hastası incelenmiş. Hastaların AFP düzeyleri 6.7 ± 15.9 bulunmuştur (137). Ülkemizde Kadanalı ve ark yapmış oldukları bir çalışmada 30 KHB'li hasta incelenmiş. Çalışmanın sonucunda AFP değeri ortalama 6.1 ± 13.1 U/L olarak bulunmuştur (Kadanalı ve ark 2014). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise 35 KHB hastası incelenmiş. AFP düzeyleri 2,9 (2,1-4,4) bulunmuştur (136). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama AFP düzeyi 5.32 ± 38.6 ng/ml bulundu. USG'de HCC tespit edilen 5 hastanın AFP ortalaması ise 645 (19-

1210) ng/ml olduğu tespit edildi. Bu durumda KHB takibinde, HCC taramasında USG takibi ile birlikte AFP'nin yükselmesi anlamlıdır.

Kronik hepatit B enfeksiyonu bulunan hastalar için tedavideki başlıca amaç hastalık progresyonunun ve sonuç olarak HCC gelişiminin önlenmesiyle sağ kalım ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (63). Kronik hepatit B tedavisinde, PEG-IFN alfa-2a ve 2b, LAM, ADV, LdT, ETV, TDF ve TAF kullanım onayı almış ilaçlardır (138), (81). Günümüzde en sık kullanılan ve güncel kılavuzlarca önerilen tedaviler ETV, TDF ve TAF'tır (63),(139). Günümüzde LAM, ADV, LdT direnç için düşük genetik bariyere sahip olmaları nedeniyle tavsiye edilmemektedir (140). Çalışmamızda 124 kişinin (%50,6) TDF, 99 kişinin (%40,4) ETV, 9 kişinin LAM, 7 kişinin LdT, 1 kişinin ise ADV kullanmakta olduğu görülmüştür. LAM, LdT ve ADV kullanan hastaların HBV DNA seviyeleri baskılı olarak devam etmesi nedeniyle tedavilerine bu şekilde devam edildi. Günümüzde yüksek genetik bariyer geçişli olmaları nedeniyle en sık kullanılan iki ajan olan TDF ve ETV tedavileri olması nedeniyle bizim polikliniğimizde de bu iki ilacın yüksek oranda kullanıldığı görülmektedir. Çalışmamızı yaptığımız zaman diliminde ülkemizde TAF tedavisi henüz onay almadığı için bu ilacı kullanan hasta yoktu.

Kronik hepatit B tedavisinin başarılı olması için kullanılan antiviral ajanın yüksek genetik direnç bariyerine sahip olması; hızlı ve kalıcı viral süpresyon yapması önemlidir. Lamivudin, ADV ve LdT direnç geliştirmek için virüsün, viral polimerazda sadece bir veya iki mutasyona gereksinim duyması nedeniyle direnç açısından düşük-orta bariyerli ilaçlar olarak kabul edilir. LAM ile tedavi sırasında erken dönemde ilaç direnci ortaya çıkabilir. Uzun süreli tedavide bu direncin görülme oranı artar ve 5 yıl sonra yaklaşık %80 vakada direnç gelişir (141). Cunha-Silva ve ark.'nın 2017 yılında 247 KHB'li hasta ile yapmış oldukları 15 yıllık takiplerini içeren retrospektif çalışmanın sonuçlarında; LAM, ADV, ETV ve tenofovir için beş yıllık direnç oranları sırasıyla %57,5, %51,8, %1,9 ve %0 bulunmuştur (142). Lai ve ark. yaptığı çalışmada tedavinin 2.yılı sonunda HBeAg pozitif hastalarda %25 ve HBeAg negatif hastalarda ise %11 oranında LdT direnci gelişmiştir (93). Çalışmamızda bazı hastalarımızda tedavilerini düzenli kullanmalarına rağmen HBV DNA düzeylerinin arttığı görüldü. Bu hastalardan 30 kişide LAM direnci, 10 kişide LdT direnci, 1 kişide de ADV direnci düşünüldü. Ancak hastanemizde rutin ilaç direnci çalışılmadığı için kendi imkanları ile direnç testi gönderen 2 hasta dışında direnç testi çalışılmadan hastalarımızın tedavileri değiştirildi. ETV ve tenofovir, NA'larla daha önce tedavi başarısızlığı olan

hastalarda tercih edilmektedir (143),(144). Çalışmamızda tedavi değişikliği hastanın daha önceden kullandığı ilaca göre seçilmiştir. İlaça göre yüksek genetik direnç bariyeri olan TDF ve ETV'den biri seçilmiştir.

Park ve ark. yaptığı bir çalışmada daha önce tedaviye yanıt alınamayan 64 hastaya TDF ve ETV tedavileri birlikte verilmiş. Hastaların 4, 12, 24 ve 48. haftalarda, HBV DNA<60 IU/ml saptanma oranları 15/64 (%23,4), 36/64 (%56,3), 43/64 (%67,2) ve 55/64 (%85,9) bulunmuş (145). Zoulim ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada nükteoz(t)it tedavisine cevap vermeyen 92 KHB hastasına ETV ve TDF tedavileri birlikte verilmiş ve 96 hafta tedavi edilmiş. Hastaların HBV DNA <50 IU/mL ulaşma oranları, 48.haftada %76 (70/92) ve 96. haftada %85 (78/92) bulunmuş (146). Petersen ve ark yaptığı başka bir çalışmada da HBV DNA'sı baskılanamayan 57 hastaya TDF ve ETV tedavisi birlikte verilmiş. Çalışmada 51/57 hasta, 6 ay sonra saptanamayan HBV DNA seviyesine ulaşmış (147). Bizim çalışmamızdaki 5 hastamız da TDF veya ETV tedavisini düzenli almakta iken HBV DNA düzeylerinin baskılanmaması nedeniyle kombine tedaviye geçildi (TDF+ETV). Kombine tedavi ile HBV DNA seviyeleri saptanamaz düzeye ulaştı.

Viral replikasyonun antiviral tedaviyle inhibisyonunun hastaların büyük çoğunluğunda KHB ile indüklenmiş nekroinflamatuvar aktiviteyi ve progresif fibrotik karaciğer süreçlerini ortadan kaldırarak HCC riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, günümüzde kullanılan tüm tedavilerin en önemli hedefi HBV DNA'nın baskılanmasıdır (103),(63). Başarır ve ark.'nın çalışmasında 1 yıllık tedavi sonrasında virolojik yanıt oranları ETV grubunda %88, tenofovir grubunda %75, LAM grubunda %76 saptanmış ve üç ilaç arasında virolojik yanıt açısından farklılık bulunmamıştır (148). Güzelbulut ve ark. ise birinci yıl yanıtlarının TDF'de %95, ETV'de %87,5 olduğunu belirtmişlerdir (149). Bilge ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 48. haftanın sonunda TDF alan hastaların %72,3'ünde, ETV alan hastaların %69'unda HBV DNA<400 kopya/ml olarak bulunmuştur ve toplamda hiçbir hastada 48 haftalık tedavi süresince virolojik bir breaktrough yaşanmamıştır (150). Günümüzde kullanılan tüm terapötik çabaların dayanak noktası HBV DNA'nın baskılanmasıdır. Bunun elde edilmesi için gereken HBV DNA baskılanma düzeyi iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, ne kadar düşük olursa o kadar iyi şeklinde yorumlanmaktadır (63). Çalışmamızda hastalarımızın HBV DNA düzeyleri incelendiğinde <20 IU/ml düzeyinde olan hastalarımızın HBV DNA düzeylerinin baskılı olduğu kabul edildi. Çalışmamızda bulunan 245 hastadan 227 kişinin (%92,7) HBV DNA düzeyinin baskılı

olduğu saptandı. Hastalarımızdan 56 kişinin (%22,9) 5 yıldan uzun süredir, 113 kişinin (%46,1) 3 yıldan uzun süredir, 148 kişinin (%60,4) 2 yıldan uzun süredir, 186 kişinin (%75,9) 1 yıldan uzun süredir, 227 kişinin (%92,7) ise 1 yıldır HBV DNA düzeyinin baskılı olduğu tespit edildi.

Lampertico ve ark.'nın naiv KHB'li hastalarda ETV tedavisini değerlendirdikleri çalışmada, HBeAg pozitif ve negatif olan hastaları bir arada değerlendirdiklerinde ALT normalizasyonu 0, 6, 12, 24, 36 ve 48. aylarda sırasıyla %16, %69, %81, %86, %89 ve %88 bulunmuştur (151). Woo ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları meta-analizde, HBeAg pozitif olan grupta ALT normalizasyonu olasılığı ETV için %70, tenofovir için %66; HBeAg negatif olan grupta ALT normalizasyonu olasılığı ETV için %76, tenofovir için %73 olarak belirtilmiştir (152). Bizim hastanemizin normal değerleri ALT:0-55 U/L, AST:0-35 U/L'dir. Çalışmamızda bulunan 245 hastadan 242 kişinin (%98,8) ALT-AST düzeylerinin normal olduğu saptandı. Hastalarımızdan 59 kişinin (%24) 5 yıldan uzun süredir, 120 kişinin (%49) 3 yıldan uzun süredir, 158 kişinin (%64,4) 2 yıldan uzun süredir, 199 kişinin (%81,2) 1 yıldan uzun süredir ve 242 hastamızın (%98,8) ise 1 yıldır ALT-AST düzeylerinin normal seyrettiği saptandı.

Aktif hastalığı olan KHB'li hastaların çoğunda HBeAg negatiftir (153). Virüsün yüksek bir prevalansa sahip olduğu Çin'de, 8439 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %19'unun HBeAg pozitif, %81'inin HBeAg negatif olduğu, %35'inin ise inaktif taşıyıcı olduğu gösterilmiştir (154). Bizim çalışmamızda da başvuru anında 29 hastanın (%11) HBeAg pozitif, 216 hastanın (%88,1) ise antiHBe pozitif olduğu görüldü. Ülkemizden yapılan çalışmalar da bizim HBeAg verilerimizi destekler niteliktedir; Sayan ve ark. tedavi verilen KHB hastalarının %25'inin HBeAg pozitif, %75'inin HBeAg negatif, Köse ve ark. hastalarının %39,7'sinin HBeAg pozitif, %60,3'ünün HBeAg negatif, Tabak ve ark. ise %34'ünün HBeAg pozitif olduğunu göstermişlerdir (155),(156),(157).

Kronik hepatit B tedavisinde, tedavi yanıtının izlenmesinde önemli parametrelerden biri de HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonudur (102). Huang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ETV tedavisi alan 95 hasta incelenmiş. Tedavinin 52. haftasında HBeAg serokonversiyon oranı %10,5 (10/95), tedavinin 104. haftasında ise %15,8 (15/95) bulunmuştur (158). Aljumah ve ark. yaptığı çalışmada 69 ETV tedavisi alan hastada 3.7 yıllık takip sonunda HBeAg serokonversiyonu %17 oranında görülmüştür (159). Wang ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada 63 TDF tedavisi

alan hasta incelenmiş, tedavinin 48. haftasındaki serokonversiyon oranı %15,9 olarak bulunmuştur (160). Luo ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 144 TDF hastası incelenmiş, tedavinin 240. haftasında %35,6 oranında HBeAg serokonversiyonu görülmüştür (161). Luo ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise 95 hastaya 208 hafta LdT tedavisi verilmiş, %64,84 oranında serokonversiyon görülmüştür (Luo ve ark., 2017). Cunha-Silva ve ark.'nın çalışmasında PEG-IFN ile bu oran %31,2; başka çalışmalarda ise bu oran tedavi bittikten sonra %19-33 olarak bulunmuştur (142),(162),(163). Woo ve ark.'nın 2010 yılında yayınlamış olduğu meta-analizde, HBeAg serokonversiyonu; tenofovir 'de %20, ETV'de %19 olarak bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızda HBeAg serokonversiyon oranı %34,4 olarak saptanmıştır. Bu oranın literatür ile benzer şekilde olduğu görülmektedir. Bu hastaların tedavileri 1 yılın sonunda kesildi. Hastalarımızın 6 tanesinde TDF tedavisi altında, 4'ü 2.yılda, 2'si ise 6.yılda; 3 tanesinde ETV tedavisi altında, 2'si 1.yılda, 1'i 4.yılda; 1'inde ise LdT tedavisi altında ve 3.yılda serokonversiyon gelişti.

Kronik hepatit B'de HBsAg kaybı optimal tedavi sonlanım noktası olarak değerlendirilmektedir. Fakat mevcut antiviral seçenekleriyle bu sonuca ulaşmak nadiren mümkün olmaktadır (63). Lok ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı PEG-IFN ile %3 oranında olurken bu oran LAM kullananlarda %1, ADV ve LdT kullananlarda %0, ETV kullananlarda %2, tenofovir tedavisi alanlarda %3,2 olarak bildirilmiştir (164). Cunha-Silva ve ark. 'nın çalışmasında 24 hastaya, PEG-IFN tedavisi uygulanmış. Bu hastalardan sadece 1'inde (%4,1) HBsAg kaybı görülmüştür. (142). Aljumah ve ark. yaptığı çalışmada 69 ETV tedavisi alan hastada 3.7 yıllık takip sonunda %5,8 oranında HBsAg serokonversiyonu görülmüştür (159). Yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde 5 yıl Lamivudin kullanımı ile HBeAg negatif hastalarda %1,9 ile %11,7 arasında HBsAg kaybı bildirilmiştir (165), (166). Marcellin ve ark. yaptığı çalışmada ise 120 hafta boyunca TDF alan 185 hastada HBsAg kaybı görülmemiştir (167). Çalışmamızda 3 hastada (%1,2) tedavi ile HBsAg kaybolup AntiHBs oluştu. Bu hastalardan birinde serokonversiyon, TDF kullanırken 2.yılda, diğerinde ETV kullanırken 5. yılda, üçüncü hastamızda ise LAM kullanırken 5.yılda gelişti.

Yayımlanan çalışmaların sonuçlarına dayanarak, uzun süreli viral supresyon uygulanan hastalarda NA kesilmesi düşünülebilir. Sirozlu hastalar tedavi sonrası alevlenme ve hepatik dekompanseasyon riski nedeniyle bu stratejiden çıkarılmalıdır. Nükleoz(t)it tedavisinin durdurulması sadece tedavi kesilmesi sonrası takip edilebilen

hastalara önerilebilir. Hastalar tüm bu kriterleri karşıladığında, HBsAg'nin nicelleştirilmesi; tedavi sonrası yanıt ve HBsAg kaybı olasılığı daha yüksek olan hastaların tanımlanmasına yardımcı olur (101).

Nükleoz(t)id analoglarının kesilmesinin hedefi, tam iyileşme olarak kabul edilen HBsAg'nin kalıcı kaybıdır. Bir başka hedef, yeniden tedavi başlanmamasıdır. Bununla birlikte, HBsAg pozitifken hastalık reaktivasyonu ortaya çıkabileceğinden, bu hastaların uzun süreli takibi gereklidir. Nükleoz(t)it tedavisi kesilmesinden sonra uzun dönemli sonuçları değerlendiren çoğu seriye göre hastaların yaklaşık %40-60'ına yeniden tedavi başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda HBsAg kaybı %0 ile %30 arasında bildirilmiştir. İlaveten HBsAg kaybı, NA'nın kesilmesinden uzun bir süre sonra da ortaya çıkabilir. Kantitatif HBsAg seviyeleri, reaktivasyon aşamasında HBsAg kaybı geliştirmek üzere olan hastaları tanımlamaya yardımcı olan bir belirteci temsil eder (168),(169),(170),(171).

Yapılan bir çalışmada daha önce LAM (tedavi süresi:89.3 hafta, aralık:52-243 hafta) ile tedavi edilen, tedavisi kesilen ve sonrasında en az 1 yıl boyunca takip edilen 188 KHB hastasının (83 HBeAg pozitif, 105 HBeAg negatif hasta), LAM tedavisi kesildikten sonraki HBV relapsı insidansı %65,9 bulunmuş. Aynı çalışmada tedavi kesildikten sonraki 6 yıl içindeki HBsAg kaybı oranı %24 olarak tespit edilmiştir. Cox regresyon analizi, başlangıçtaki düşük ALT düzeylerinin, tedavi sonundaki düşük HBsAg düzeylerinin ve daha uzun tedavi süresinin HBsAg kaybı için bağımsız belirleyiciler olduğunu göstermiştir. Yaşlılık, erkek cinsiyet ve tedavi sonu yüksek HBsAg seviyelerinin HBV nüksü için bağımsız belirleyiciler olduğu bulunmuştur. HBeAg negatif hastalarda, 120 ve 200 IU/ml'lik tedavi sonrası HBsAg titreleri; HBsAg kaybının sırasıyla %79,2'sinin (19/24) ve %93,3'ünün (28/30) tedavi sonrası sürekli yanıtını öngörebilmiştir. Tedavi sonrası HBsAg seviyesini belirledikten ve tedaviyi durdurduktan sonraki 6.ayda HBsAg azalması ( $>0.22 \log \text{ IU/ml}$ ), HBsAg kaybı için bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur. Sonuçta, tedavi sonrası serum HBsAg düzeylerinin, KHB hastalarında LAM tedavisinin durdurulmasının zamanlamasını yönlendirmede yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır (172).

Başka bir çalışmada ADV ile tedavi edilen (4 veya 5 yıl) ve serum HBV DNA'sı saptanamayan düzeyde olan ve normal aminotransferazları olan 33 HBeAg(-) KHB hastasının, gözlemsel bir kohort çalışması yapılmış. Çok değişkenli analize dayalı olarak daha uzun süreli ön tedavi ve tedavi sonrası ALT düzeyleri, daha önce

interferon tedavisi almamış olmak ve tedavi sonrası düşük HBsAg seviyeleri, HBsAg klirensi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (170).

Jeng ve ark. yaptığı çalışmada ETV ile tedavi edilen HBeAg negatif KHB hastalarında APASL kılavuzunun tedavi kesme kuralı (altı ay arayla üç kez tespit edilemeyen HBV DNA elde edilmesi) uygulanmış. Çalışmada 95 hastanın (sirozu olan 39 kişi), ortalama 721 (395-1,762) gün ETV ile tedavi edildikten sonra tedavileri sonlandırılmış. Daha sonra hastalar 3 ayda bir serum HBV DNA ve ALT seviyeleri ile izlenmiş. ETV tedavisini durdurduktan sonraki 1 yıl içerisinde, 95 hastanın 43'ünde (%45,3) 'klinik relaps' (ALT yükselmesi  $>2$  NÜS ve HBV DNA  $>2.000$  IU/ml) geliştiği bildirilmiş. Sirozlu 39 hastanın 17'sinde (%43,6) relaps ve 1'inde (%2,6) dekompanseasyon geliştiği bildirilmiş. Lojistik regresyon analizi, tedavi başlamadan önceki başlangıç HBV DNA  $\leq 2 \times 10^5$  IU/ml olması kalıcı virolojik yanıt için en önemli bağımsız faktör olduğunu göstermiş. Birinci yıl sonundaki relaps oranı başlangıç HBV DNA  $\leq 2 \times 10^5$  IU/ml olan hastalarda %29 iken, başlangıç HBV DNA  $> 2 \times 10^5$  IU/ml olanlarda %53 olarak bulunmuş ( $p=0.027$ ). Sirozu olmayan hastalarda altmış dört haftadan uzun süreli tedavi, nüks oranını %33,3'e düşürmüştür. (104).

Asya'da 156 hafta süreyle NA tedavisi alan 691 hastanın (ortalama 52,3 yaşında, %86'sı erkek, %44,6'sı sirozlu) APASL tedavi kesme kriterlerine göre tedavileri kesilmiş ve daha sonra prospektif olarak takip edilmiş. Başlangıç ve tedavi sonrası klinik ve viral özellikler, tedavi süresi, HBV DNA'nın negatifleşme süresi, ALT normalizasyon süresi, tedavi sonrası HBsAg ve HBsAg log azalma süresi, tedavi sonrası HBsAg klirensi olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılmış. Tedavi bırakıldıktan sonraki ortalama 155 (2-614) hafta boyunca 42 hastada HBsAg seroklirensi gelişmiş. Cox regresyon analizinde sürekli yanıtı olan ve relaps olmayan tedavisi kesilen hastalarda HBsAg seroklirensini etkileyen faktörlerin; saptanamayan HBV DNA'sına ( $<12$  hafta) daha kısa sürede ulaşılması, tedavi sırasında daha yüksek HBsAg azalmasının ( $>1$  log10) görülmesi, daha düşük tedavi sonrası HBsAg seviyesinin ( $<100$  IU/ml) tespit edilmesi olduğu belirtilmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonraki izlem sırasında sirozlu 308 hastanın 7'sinde hepatik dekompanseasyon gelişmiş, 3'ü de yeniden tedaviye rağmen hayatını kaybetmiş (169).

Genel olarak, NA tedavisi kesildikten sonraki HBsAg kaybolma insidansı, tedavi aldığı dönemdeki insidanstan daha yüksek görünmektedir. Nükleoz(t)id analog tedaviye daha iyi ve hızlı yanıt veren hastalar tedavi kesilmesine de daha iyi yanıt verirler. Tedavi kesildikten sonra klinik nüks gelişen ancak yeniden tedavi

başlanmayan hastalarda HBsAg klirens insidansı, tedavi başlananlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum tedavi edilmemiş geçici klinik nüksün, enfeksiyonun tedavisi için yeterli bağışıklık kontrolünü sağlayabileceğini düşündürmektedir (101).

Çalışmalar sonucunda, tedavi kesilme kararını öngören biyobelirteçlerin eksik olduğu görülmektedir. Tedavi kesilmesindeki HBsAg eşik düzeyleri henüz tanımlanmamıştır. Tedavinin kesilmesi sırasındaki intrahepatik cccDNA havuzunun, tedavi kesildikten sonraki sonuca etkisi bilinmemektedir. Çünkü çalışmaların hiçbirisinde tedavi sonu karaciğer biyopsi analizi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi alan hastaların cccDNA havuz büyüklüğünün ve transkripsiyonel aktivite belirteçlerinin incelenmesi gereklidir (173). Serum hepatit B çekirdeği ile ilişkili antijenin (HBcrAg) ve/veya dolaşan viral RNA'ların niceliği, üzerinde çalışılması gereken iki önemli belirteç olarak görülmektedir. HBcrAg'nin, tedavi alan HBeAg negatif KHB hastalarında alt saptama sınırı belirlenememiştir. Dolaşımdaki viral RNA'ların da günümüzde onaylanmış bir standart kantifikasyon testi yoktur (101).

Bazı çalışmalarda NA'nın kesilmesinden sonra sonuçları tahmin edebilecek bağışıklık parametreleri değerlendirilmiştir (101). Prospektif bir çalışmada, uzun süreli NA tedavisi alan HBeAg negatif sirozu olmayan KHB hastalarının tedavileri kesilmiş. Bu hastalarda tedavi kesildikten sonra bazı belirteçler çalışılmıştır. Tedaviyi bıraktıktan sonra 15 hastanın 13'ünde virolojik nüks yaşanmış. HBV DNA ve HBcrAg'nin yeniden ortaya çıkması; plazma tümör nekroz faktörü, interlökin-10 (IL-10), Interlökin-12p70 ve indüklenebilir protein-10 (CXCL10/IP-10)'un indüklenmesiyle ilişkili bulunmuş. Aynı zamanda bu mediyatörlerin indüklenmesi sonraki aşamada HBsAg'de azalma ile ilişkili bulunmuş ve 3 hastada (%20) uzun süreli takip sonrası HBsAg kaybı yaşanmıştır (174). Gill ve ark. yaptığı bir kohort çalışmasında NA tedavisiyle (>24 ay) viral olarak baskılanmış hastaların tedavi kesilmeden önce ve tedavi kesildikten sonraki durumları incelenmiş. Araştırmada normal ALT'ye sahip olan (<80 IU/ml) stabil hastalar ve tedavi sonrası yükselmiş ALT'si olan (>150 IU/ml) viral ribaund gerçekleşen hastalar olmak üzere iki hasta grubunu değerlendirmişler. İmmünolojik analizler sonucunda, NA kesildikten sonra, dolaşımdaki HBV'ye özgü T hücrelerinin saptanabilir düzeyi olan hastaların HBV replikasyonunu kontrol ettiğini ve hepatik alevlenme olmadığını göstermişler. Viral kontrolü olmayan, karaciğer alevlenmesi gelişen hastalarda ALT yüksekliği ile ilişkili olarak serum CXCL10 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir (175).

Ancak bu çalışmaların küçük boyutlu olması nedeniyle spesifik bir sitokin tipi veya HBsAg düşüşünü öngören spesifik bir profil tanımlanamamıştır.

Sonuç olarak etkili bir uzun süreli NA tedavisinin kesilmesi, seçilmiş HBeAg negatif hastalar için fonksiyonel kür veya tedavisiz sağkalım elde etmek için umut verici görülmektedir. Takip sonrası izlem ve yeniden tedavi başlama yaklaşımları için, NA kesildikten sonra HBV enfeksiyonunun fazlarının farklılıklarını bilmek gerekir. Nükleoz(t)id analoglarının kesilmesinden sonra uzun süreli sonuç almak için yeni yönetim yaklaşımları geliştirmek gerekir. Son olarak, NA'ları durdurduktan sonra hastaların izleminde en iyi yaklaşımı belirlemek ve gerekli durumlarda yeniden tedaviye başlamak için hassas ve spesifik göstergeler oluşturmak amacıyla büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (101).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda 2 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz olmayan 118 hasta, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz olmayan 87 hasta ve 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz olmayan 38 hastamızın tedavilerinin kesilmesi planlandı. Şu anda bu konu ile ilgili kesin kriterler olmaması, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış kesin testler bulunmaması, tedavileri kesilen hastaların takibi ile ilgili sorunlar bulunması nedeniyle hastalarımızın tedavileri sonlandırılmadı. Bu çalışmanın devamı olarak HBsAg titresi bakılması için Bilimsel Araştırma Projeleri'ne başvurulması ve tedavi kesilmesi açısından bu hastaların HBsAg titresi ile beraber tekrar değerlendirilmesi planlandı.

## 5. KAYNAKLAR

1. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:351-66.
2. Dündar İ, İnal A. Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E: *Viral Hepatit* 2005:9-20.
3. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* 1993;104:955-63.
4. Blumberg BS. Hepatitis B and the Prevention of Primary Cancer of the Liver: Selected Publications of Baruch S. Blumberg: World Scientific; 2000.
5. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J* 2013;10:239.
6. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970;1:695-8.
7. Magnus LO, Espmark A. A new antigen complex co-occurring with Australia antigen. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* 1972;80:335-7.
8. Özacar T, Sayiner A. Hepatit B Virüsü. . In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. . 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 1670-88.
9. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:51-68.
10. Ozaslan M, Barsgan A, Can C, Bas B, Aytekin T, Kilic I. Prevalence of HBV-DNA Among HBsAg Positive Patients in Southeastern Region of Turkey by PCR. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2005;19:124-7.
11. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Seminars in liver disease*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ....
12. hepatit.gen.tr. Hepatit Virüsleri 2018 [cited 2020 15.01.2020]. Available from: <https://www.hepatit.gen.tr/hepatit-virusleri.html>.
13. Gerlich WH, Lu X, Heermann KH. Studies on the attachment and penetration of hepatitis B virus. *J Hepatol* 1993;17 Suppl 3:S10-4.
14. Thiollais P, Pourcel C, Dedejan A. The hepatitis B virus. . *Nature* 1985;317:175-206.
15. academic.ru. Hépatite B [cited 2020 15.01.2020]. Available from: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/frwiki/801785>.
16. Yang H, Kao J. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerg Microbes Infect.* 2014; 3 (9): e6. 2014.
17. Urban S. New insights into hepatitis B and hepatitis delta virus entry. 2008.
18. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M, Kann M. Hepatitis B Virüs Replication. In: Lai CL, Locarnini S, editors. *Hepatitis B Virus*. London: International Medical Press; 2002. p. 45-53.
19. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 2007;13:48-64.
20. Schadler S, Hildt E. HBV life cycle: entry and morphogenesis. *Viruses* 2009;1:185-209.

21. Le Seyec J, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Role of the pre-S2 domain of the large envelope protein in hepatitis B virus assembly and infectivity. *Journal of virology* 1998;72:5573-8.
22. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005;42:302-8.
23. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. *Viral Hepatit* 2013;1:25-80.
24. Doğanay M, Alp Meşe EB. In Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd 2008:897-909.
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. *Journal of medical virology* 2005;76:476-81.
26. Senturker Guldaz N, Abacioglu YH. S-gene sequences and genotype-related restriction sites in hepatitis B virus carriers in Turkey. *Infection* 2004;32:344-9.
27. Ural O, Sayan M, Akhan S, Sümer S, Simşek F. First case of hepatitis B virus genotype H infection in Turkey. *Mikrobiyoloji bulteni* 2013;47:550-5.
28. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013;47 Suppl:S2-6.
29. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antiviral therapy* 2011;16:1169.
30. WHO. Global hepatitis report 2017: World Health Organization; 2017.
31. Masters BR. Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases, (2015) Eds: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. ISBN: 13-978-1-4557-4801-3, Elsevier Saunders. Springer; 2016.
32. WHO. Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2002;77:45-7.
33. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis* 2004;11:97-107.
34. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007;82:967-75.
35. Mistik R. The epidemiology of viral hepatitis in Turkey: analysis of published data. *Viral Hepatit Volume* 2007;1.
36. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:207-30.
37. Toy M, Onder FO, Wormann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;11:337.
38. Degertekin H, Gunes G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health* 2008;122:1315-7.
39. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2018;3:383-403.
40. 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. *Clinical Microbiology and Infection* 2015;21:1020-6.

41. Tabak F, Tosun S, Balık İ. Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? (2009 yılı verileri). X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 1-4 Nisan 2010; Antalya2010. p. 113, P02-18.
42. Gürbüz Y, Tosun S, Balık İ, et al. Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? (2008 yılı verileri). X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 1-4 Nisan 2010; Antalya2010. p. 107, P02-03.
43. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003;39 Suppl 1:S64-9.
44. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell, Douglas and Bennett's Principle and practice of infectious disease 2005;2:2059-86.
45. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. International journal of medical sciences 2005;2:50.
46. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2007;1:108-17.
47. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B virus infection during pregnancy: transmission and prevention. Middle East journal of digestive diseases 2011;3:92.
48. Bai H, Zhang L, Ma L, Dou X-G, Feng G-H, Zhao G-Z. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. World journal of gastroenterology: WJG 2007;13:3625.
49. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver international 2009;29:133-9.
50. Yilmaz H, Leblebicioğlu H. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics 2010;3:24-38.
51. Szmunn W, Much MI, Prince AM, et al. On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. Annals of Internal Medicine 1975;83:489-95.
52. Akcan Y, Sivri B. Türkiye'de Hepatit B Virüsünün Bulaş Yolları; Karaciğerde Hastalık Derecesinin Bulaş Etkisi. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology 1999;10:97-104.
53. Tütüncü E. Hepatit Benfeksiyonu immünpatogenezi. In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, editors. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı: Viral Hepatit Savaşım Derneği 2015. p. 28-40
54. Huang C-F, Lin S-S, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. Cell Mol Immunol 2006;3:97-106.
55. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. Semin Liver Dis 1999;19:157-69.
56. Hayashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. Journal of viral hepatitis 1999;6:357-65.
57. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology 2009;49:S13-21.
58. Badalyan V, Conklin LS, Snyder JD. Acute Hepatitis. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2018. p. 409-13.
59. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. Liver Int 2013;33 Suppl 1:164-75.
60. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985;151:599-603.
61. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, et al. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. Klimik Derg 2014;27:2-18.

62. Özer-Etik D. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Kliniği. In: S BA, editor. Kronik Hepatitler B, C, Delta 2014 ve Sonrası 2014.
63. Liver EAFTSOT. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2017;67:370-98.
64. Liaw YF, Sollano JD. Factors influencing liver disease progression in chronic hepatitis B. *Liver International* 2006;26:23-9.
65. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver International* 2016;36:1239-51.
66. Yu M-W, Hsu F-C, Sheen I-S, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American journal of epidemiology* 1997;145:1039-47.
67. Kim G-A, Lim Y-S, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325-32.
68. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clinical and molecular hepatology* 2016;22:319.
69. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *The American journal of gastroenterology* 2017;112:18.
70. Kurt H. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 1ed.* İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2003. p. 129-34.
71. Sherlock S. Virus hepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Ed: Sherlock S, Dooley J. Blackwell Science Ltd., Malden, Massachusetts, USA; 1997.
72. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2009;7:689-95.
73. Rothschild MA, Oratz M, Zimmon D, Schreiber SS, Weiner I, Van Caneghem A. Albumin synthesis in cirrhotic subjects with ascites studied with carbonate-14 C. *The Journal of clinical investigation* 1969;48:344-50.
74. Golbberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, Waltham, MA (Accessed on March 19, 2017) 2015.
75. Jia G-S, Feng G-L, Li J-P, et al. Using receiver operating characteristic curves to evaluate the diagnostic value of the combination of multislice spiral CT and alpha-fetoprotein levels for small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2017;16:303-9.
76. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, et al. Performance of serum  $\alpha$ -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *Hpb* 2014;16:366-72.
77. Özacar T. Hepatit B Virüsü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 1882-904.
78. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi*; 2013. p. 159-80.
79. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Virology* 2006;37:206-12.

80. Yılmaz G. Kronik hepatitlerin tanısında invaziv ve invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral Hepatit İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 199-213.
81. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology 2012;57:167-85.
82. Onur K, Akçam FZ, Sönmez Y, Tigli A, Çiris M. Evaluation of non-invasive methods for prediction of fibrosis in chronic hepatitis B and cinfections. Viral Hepatit Dergisi 2009;14.
83. Chen C-J, Yane H, Iloeje U, Jen C-L, You S-L, Liaw Y. 489 Predicting liver disease complications (HCC and cirrhosis) in patients with chronic hepatitis B infection using a risk function model: The REVEAL-HBV study. Journal of Hepatology 2006;44:S182.
84. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of hepatology 1995;22:696-9.
85. Tabak F, Kandemir ÖF, Dökmetaş İ, Tosun S. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2017.
86. Köksal İ. Kronik hepatit B’de genel tedavi yaklaşımı. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral Hepatit İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 255-64.
87. Köse Ş. Kronik Hepatit B Tedavisinde Pegile İnterferonların Yeri: Ne Zaman, Hangi Hastalara Verilmeli? Türkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics 2013;6:29-33.
88. Köksal İ. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Güncel Tedavisi. Viral Hepatit İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2018.
89. Aoki F, Hayden F, Dolin R. Antiviral drugs (other than antiretrovirals). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Principles and Practice of Infectious Diseases 7<sup>a</sup> ed Amsterdam, Netherlands: Elsevier 2010:573-6.
90. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine 2003;348:808-16.
91. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-39.
92. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2006;44:283-90.
93. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007;357:2576-88.
94. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2009;136:486-95.
95. Lok ASF. Entecavir in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: UptoDate; 2019 [cited 2020 15.01.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/entecavir-in-the-treatment-of-chronic-hepatitis-b-virus-infection>.
96. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology 2009;49:1503-14.
97. UptoDate. Tenofovir disoproxil fumarate: Drug information: UptoDate; 2020 [cited 2020 15.01.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tenofovir-disoproxil-fumarate-drug-information>.
98. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359:2442-55.

99. Öncül O. Kronik Hepatit Tedavisinde Yan Etki Yönetimi. Viral Hepatit İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2018. p. 231-51.
100. Uptodate. Tenofovir alafenamide: Drug information: Uptodate; 2020 [cited 2020 15.01.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tenofovir-alafenamide-drug-information>.
101. EASL. Easl Postgraduate Course: Viral Hepatitis. The International Liver Congress 2018; Paris, France 2018.
102. Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatology international 2008;2:263-83.
103. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. Hepatology 2016;63:1481-92.
104. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. Hepatology 2013;58:1888-96.
105. Pawlotsky J-M. Chronic Viral and Autoimmune Hepatitis. Goldman's Cecil Medicine. 25 ed: Elsevier; 2015. p. 1000-6.
106. Bulut R. Kronik Hepatit B Hastalarında Antiviral Tedavi Sonuçları ve Tedavi Esnasında Görülen Yan Etkiler. [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi; 2018.
107. Kakhki TD, Bigari B, Azarkar G, Ziaee M. Follow-Up of Chronic Hepatitis B Carriers: A Cross-Sectional Descriptive-Analytical Study. Modern Care Journal 2017;14.
108. Baş B. Hepatit B prevalansı ve aile içi bulaşım yolları. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2017;16:12-7.
109. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. Proceedings of the National Academy of Sciences 1986;83:1627-31.
110. van de Laar M, Veldhuijzen I, Hahn S. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC 2010;56.
111. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. Viral hepatit 2007;1:10-50.
112. Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. Journal of viral hepatitis 2007;14:147-52.
113. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. . In: Tekeli E, Balık İ, editors. Viral hepatit. 1 ed. İstanbul: Karakter Color A.Ş; 2003. p. 128-8.
114. Urgancı N, Akyıldız BN, Kalyoncu D, Gulec SG. Familial clustering of HBV in families with children who are diagnosed as chronic hepatitis B or inactive carriers of HBV. J Child Health Care 2013;17:197-203.
115. Akbulut UE, Çakır M. Çocukluk çağında kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun uzun dönem seyri. Türk Pediatri Arşivi 2014;49:117-23.
116. Dogancı T, Uysal G, Kir T, Bakirtas A, Kuyucu N, Dogancı L. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol 2005;11:418-20.
117. Barut HS, Gunal O, Goral A, Etikan I. [Prevalence of hepatitis B virus infection in children of HBsAg positive parents]. Mikrobiyol Bul 2011;45:359-65.

118. Diktaş H, Ülçay A, YILMAZ S, Hatipoğlu M, Süer K, Görenek L. Viral Hepatit B Hastalığını Nasıl Öğrendim? Bir Retrospektif Analiz Çalışması. *Viral Hepatitis Journal* 2012;19(1):32-5.
119. Güçlü E. Düzce ilinde kronik hepatit B ve C hastalarının epidemiyolojik özellikleri ve tedavilerinin değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Düzce: Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi; 2009.
120. Al-Naamani K, Al-Maqbali A, Al-Sinani S. Characteristics of hepatitis B infection in a sample of omani patients. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013;13:380-5.
121. Mellen JS, Xia VW, Hashemzadeh M, et al. The clinical presentation of chronic hepatitis B virus infection in Asian Americans: a single center retrospective study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:364-70.
122. Karabacak T. Hepatit B enfeksiyonunda aile içi geçişin araştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi; 2006.
123. Turan A. Kronik hepatit B hastalarında antiviral tedavi etkinliği ve etkinliğine etki eden faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi (Gerçek yaşam verileri) [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2017.
124. TTDİS Karar Destek Sistemi. Nakil Sayıları: Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı. ; 2020 [cited 2020 15.01.2020]. Available from: <https://organkds.saglik.gov.tr/Dashboard/KamuyaAcikRapor.aspx?q=ORGANNAKLI>.
125. Bi J, Zhang Z, Qin E, et al. Nucleoside analogs treatment delay the onset of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis. *Oncotarget* 2017;8:96725.
126. Moon JC, Kim SH, Kim IH, et al. Disease progression in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral therapy. *Gut and liver* 2015;9:395.
127. Salkic NN, Zildzic M, Muminhodzic K, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis B in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:113-8.
128. Kayabaş Ü, Bayındır Y, Yoloğlu S, Akdoğan D. Kronik hepatit B hastalarının aile bireylerinde HBsAg taraması. *Viral Hepatit Derg* 2007; 12; 128 2007;32.
129. Chang XJ, Sun C, Chen Y, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with serum hepatitis B core-related antigen in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2019;25:4764-78.
130. Aygün C, Gözel N, Demirel U, Yalniz M, Özercan İH, Bahcecioğlu İH. Kronik viral hepatit B tanısı olan hastalarda serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu ilişkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2010;15:74-8.
131. Balık U. Kronik hepatit B'li hastalarda biyokimyasal ve viral parametreler ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.
132. Sahin A, Namiduru M, Balkan A, Karaoglan I, Gulsen MT. Assessment of histopathological alterations in patients with chronic hepatitis B infection following long-term oral antiviral therapy. *Saudi Med J* 2018;39:999-1005.
133. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
134. Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y, Badur S, Kaymakoğlu S, Gürel S. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi). *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology* 1996;7:178-83.
135. İnci A, Meral CE. Ultrasonographic assessment of the prevalence of hepatic steatosis in inactive hepatitis B carriers. 2013.

136. Karaman S. Kronik Hepatit B tanılı hastalarda oral antiviral tedavilerin etkinliğinin karşılaştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2016.
137. Schmilovitz-Weiss H, Tovar A, Halpern M, et al. Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2006;13:671-7.
138. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41; quiz 286.
139. Tabak F, Kandemir ÖF, Dökmetaş İ, Tosun S. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD)2017. p. 16-39.
140. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-83.
141. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos (t) ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593-608. e2.
142. Cunha-Silva M, Marinho FR, Oliveira PF, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2017;21:441-7.
143. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos (t) ide analogues. *Journal of hepatology* 2010;52:493-500.
144. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.
145. Park JY, Kim CW, Bae SH, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy in patients with multidrug-resistant chronic hepatitis B: results of a multicentre, prospective study. *Liver Int* 2016;36:1108-15.
146. Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diculescu MM, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos (t) ide treatment failure. *Hepatology international* 2016;10:779-88.
147. Petersen J, Ratziu V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2012;56:520-6.
148. Başarır İ, İlkhan S, Soyaltın UE. Kronik aktif hepatit B tanılı hastalarımızın tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*;12:58-65.
149. Guzelbulut F, Ovunc AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2012;59:477-80.
150. Bilge Ü, An BK, Gümürdülü Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t) ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:247-52.
151. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, et al. 755 5-Year entecavir treatment in nuc-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. *Journal of Hepatology* 2013:S306-S7.
152. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010;139:1218-29. e5.

153. Fº JG, Teixeira R, Fonseca JC, Souto FJ. Clinical profile of hepatitis B virus chronic infection in patients of Brazilian liver reference units. *Hepatology international* 2010;4:511-5.
154. Chen P, Yu C, Wu W, et al. Serological profile among HBsAg-positive infections in Southeast China: a community-based study. *Hepatitis monthly* 2013;13.
155. Sayan M, Akhan S, Meric M. Naturally occurring amino-acid substitutions to nucleos (t) ide analogues in treatment naive Turkish patients with chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis* 2010;17:23-7.
156. Kose S, Turken M, Cavdar G, Akkoclu G. The effectiveness of nucleoside analogues in chronic hepatitis B patients unresponsive to interferon therapy: our clinical trials for one year. *Hepatitis monthly* 2010;10:289.
157. Tabak F, Bilgöl M, Bahadır C. KHB Olgularının Virolojik Parametreler açısından İrdelenmesi. . XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 12-15 Nisan 2012; 2012; Antalya.
158. Huang M, Zhong J, Lu C, et al. Genotypic Resistance Remains A Concern In Chronic Hepatitis B Patients With High Viral Load After Lamivudine And Adefovir Combination Therapy. *Pharmgenomics Pers Med* 2019;12:297-303.
159. Aljumah AA, Bin Selayem NA, Al-Howti SY, et al. Clinical and virological outcomes of entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B: A real life experience. *J Infect Chemother* 2019;25:12-6.
160. Wang YH, Liao J, Zhang DM, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus entecavir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis patients with partial virological response to entecavir. *J Med Virol* 2020;92:302-8.
161. Luo J, You X, Chong Y, et al. Efficacy of long-term treatment with tenofovir in Chinese nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients regardless of baseline viral load. *Exp Ther Med* 2019;18:260-8.
162. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
163. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int* 2013;33 Suppl 1:137-50.
164. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
165. Idilman R, Cinar K, Seven G, et al. Hepatitis B surface antigen seroconversion is associated with favourable long-term clinical outcomes during lamivudine treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2012;19:220-6.
166. Fasano M, Lampertico P, Marzano A, et al. HBV DNA suppression and HBsAg clearance in HBeAg negative chronic hepatitis B patients on lamivudine therapy for over 5 years. *J Hepatol* 2012;56:1254-8.
167. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016;150:134-44.e10.
168. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *hepatology* 2018;68:415-24.
169. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen I, Liaw YF. Incidence and predictors of HBsAg seroclearance after cessation of nucleos (t) ide analogue therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017.

170. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629-36. e1.
171. Berg T, Simon K-G, Mauss S, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients–FINITE study. *Journal of hepatology* 2017;67:918-24.
172. Chen CH, Lu SN, Hung CH, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol* 2014;61:515-22.
173. Testoni B, Levrero M, Zoulim F. Challenges to a Cure for HBV Infection. *Semin Liver Dis* 2017;37:231-42.
174. Höner zu Siederdissen C, Rinker F, Maasoumy B, et al. Viral and host responses after stopping long-term nucleos (t) ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The Journal of infectious diseases* 2016;214:1492-7.
175. Gill US, Rivino L, Bert NL, et al. Characterisation of the immune profile in Chronic Hepatitis B, with CyTOF, to identify biomarkers of immune control following NUC therapy discontinuation. *Hepatology* 2015;62:294A.

## 6. ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

### **Kronik Hepatit B Hastalarının İrdelenmesi ve Tedaviyi Kesme Kriterlerinin Değerlendirilmesi**

**Hazırlayan: Şeyma ÇİFCİ**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ /KONYA-2020**

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada ve Türkiye’de siroz ve HCC’nin önde gelen nedenlerinden biridir.

Çalışmamızda Ocak 2009-Ağustos 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği’nde takip edilen Faz 2 ve Faz 4 KHB tanısı ile tedavi alan 245 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı.

Olgular fibrozis açısından değerlendirildiğinde 8 hastada fibrozis olmadığı (%3.3), 177 hastanın (%72.2) hafif fibrozis, 52 hastanın (%21.2) orta fibrozis olduğu, 8 hastanın (%3.3) ise ileri fibrozis olduğu saptandı. Hastaların karaciğer biyopsi evrelerinin ortalaması  $2.14 \pm 1.09$  tespit edildi. Hastalara yapılan karaciğer biyopisi HAI sonuçları incelendiğinde 36 hastanın (%14.7) minimal iltihabi aktivite, 145 hastanın (%59.2) hafif iltihabi aktivite, 57 kişinin (%23.3) orta iltihabi aktivite ve 7 kişinin (%2.8) de ağır iltihabi aktivite skoru olduğu tespit edildi. Hastaların karaciğer biyopsi HAI ortalaması  $6.84 \pm 2.45$  tespit edildi.

Hastaların almakta oldukları tedaviler incelendiğinde 124 hastanın (%50.6) tenofovir disoproksil fumarat kullandığı, 99 hastanın (%40.4) entekavir tedavisi aldığı görüldü. Çalışmamızda bulunan hastalardan kaç kişinin ne kadar süredir HBV DNA düzeyinin baskılı ve ALT-AST düzeylerinin normal olduğu saptandı. Hastaların bir kısmının almakta oldukları tedavilerinin kesilmesi planlandı. Bu hastalar içerisinde 2

yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz evresinde olmayan 118, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz evresinde olmayan 87 ve 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden ve siroz evresinde olmayan 38 hastamızın tedavilerinin kesilebileceği düşünüldü. Şu anda bu konu ile ilgili kesin kriterler olmaması, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış kesin testler bulunmaması, tedavileri kesilen hastaların takibi ile ilgili sorunlar bulunması nedeniyle hastaların tedavileri sonlandırılmadı. Bu çalışmanın devamı olarak HBsAg titresi bakılması için Bilimsel Araştırma Projeleri'ne başvurulması ve tedavi kesilmesi açısından bu hastaların HBsAg titresi ile beraber tekrar değerlendirilmesi planlandı.

Anahtar kelimeler:Kronik hepatit B, tedavi, tedavi kesilmesi, aile öyküsü, bulaş yolları

## **7. SUMMARY**

**REPUBLIC OF TURKEY  
SELÇUK UNIVERSITY  
SCHOOL OF MEDICINE**

**Review of Chronic Hepatitis B Patients and Evaluation of Criteria for  
Treatment Discontinuation**

**Author: Şeyma ÇİFCİ**

**Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology**

**THESIS OF MEDICAL SPECIALTY/KONYA-2020**

Chronic hepatitis B is the leading cause of cirrhosis and HCC in Turkey and around the globe.

In our study, we retrospectively reviewed the charts of 245 patients diagnosed with Phase 2 and Phase 4 CHB and received treatment in Selçuk University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, between January 2009-August 2018.

When patients were evaluated for fibrosis, 8 patients did not have fibrosis (3.3%), 177 patients were found to have mild fibrosis (72.2%), 52 patients had moderate fibrosis (21.2), 8 patients had advanced fibrosis (3.3%). Average stage of liver biopsies of these patients were found to be  $2.14 \pm 1.09$ . When liver biopsy Hepatic Activity Index scores of the patients were evaluated, minimal inflammatory activity was detected in 36 patients (14.7%), mild inflammatory activity in 145 patients (59.2%), moderate inflammatory activity in 57 patients (23.3%) and severe inflammatory activity in 7 patients (2.8%). Average Hepatic Activity Index score was found to be  $6.84 \pm 2.45$ .

When treatments received by the patients were examined, 124 patients (50.6%) used tenofovir disoproxil fumarate, 99 patients (40.4%) received entecavir. How many of the patients in our study had suppression of HBV DNA levels and normal ALT-AST values and for how long, was determined. Withdrawal of treatment was planned

for some patients. 118 patients with suppressed HBV DNA levels, normal ALT values and not in cirrhotic stage for longer than 2 years, 87 patients with suppressed HBV DNA levels, normal ALT values and not in cirrhotic stage for longer than 3 years, and 38 patients with suppressed HBV DNA levels, normal ALT values and not in cirrhotic stage for longer than 5 years were thought to be among the treatment withdrawal ones. However, treatment withdrawal plan was unable to be implemented due to lack of clear criteria, absence of tests with strong reliability and problems with monitoring of the patients with treatment withdrawal. As a follow up to this study, it was planned to apply for Scientific Research Projects to obtain HBsAg levels and re-assess these patients for treatment withdrawal with HBsAg levels available.

Key words: Chronic hepatitis B, treatment, discontinuation, family history, routes of transmission

## 8. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Şeyma

Soyadı: ÇİFCİ

Doğum Tarihi: 30.01.1990

Doğum Yeri: SELÇUKLU

İlköğretim: Yunus Emre İlkokulu (1997-1999)

Mareşal Mustafa Kemal İlköğretim Okulu (1999-2002)

Selçuklu Abdullah Aymaz İlköğretim okulu (2002-2004)

Lise: Özel Büyükkoyuncu Fen Lisesi (2004-2007)

Üniversite: S.Ü. Meram Tıp Fakültesi (2007-2013)

Meslek Hayatı: Konya Hadim Devlet Hastanesi (2013-2014), Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. (2014-2015), Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. (2015-2020)

Yabancı Dil: İngilizce

Medeni Hali: Bekar

## EKLER

### Ek-1 : Etik Kurul Onayı



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2018/17

Toplantı Tarihi : 12.09.2018

**Karar Sayısı 2018/310** S.Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Onur URAL'ın "Kronik hepatit B hastalarının irdelenmesi ve tedaviyi kesme kriterlerinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 10.07.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr.Onur URAL'ın "Kronik hepatit B hastalarının irdelenmesi ve tedaviyi kesme kriterlerinin değerlendirilmesi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

