

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA BAŞLANGIÇ  
KALİTATİF VE KANTİTATİF HBsAg DÜZEYLERİNİN UZUN  
DÖNEM TAKİPLERDE SEROKLİRENS VE  
SEROKONVERSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Dilara TURAN GÖKÇE  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hasan ÖZKAN**

**Ankara  
2019**

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

## TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN                     |                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------|
| Adı, Soyadı : Dr. Dilara Turan Gökçe         | Sınav tarihi:<br>09 /04 /2019 |
| Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D. |                               |
| Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hasan Özkan        |                               |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                                                                           |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: Kronik Hepatit B Hastalarında Başlangıç Kalitatif ve Kantitatif HBsAg Düzeylerinin Uzun Dönem Takiplerde Seroklirens ve Serokonversiyon Üzerine Etkisi |                                                                                                          |
| Tezin Niteliği:                                                                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:                                                                                                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR                                                                          |                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak |                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne                                        |                                                            |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                    |                                                            |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine   |                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği                                      | <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |
|                                                                                                 |  |

**Prof. Dr. Hasan ÖZKAN**

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Gastroenteroloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK**

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji Bilim Dalı

**Doç. Dr. Serhat BİRENGEL**

Jüri Üyesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen bütün değerli öğretim üyelerine öncelikle teşekkür ederim.

Başta tez sürecinde benden deneyimlerini, bilgi birikimini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve Gastroenteroloji Bilim dalı başkanı Prof.Dr. Hasan Özkan'a, tıp eğitimim ve uzmanlık eğitimim boyunca yolumun daha aydınlık olmasında desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Ramazan İdilman, Prof. Dr. Arzu Ensari, Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk ve Doç. Dr. Yüksel Ürün'e teşekkürü borç bilirim.

Yoğun tez döneminde her şeyi kolaylaştıran ve bu sürecin daha keyifli geçmesini sağlayan Gastroenteroloji Bilim dalı çalışanlarına, tıpta uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ailesine, her daim bana destek olan sevgili eşim Ali Gökçe'ye, her günü daha keyifli ve anlamlı kılan oğlum Mert Gökçe'ye ve tüm aileme teşekkür ederim.

Bir kadın olarak iş hayatında ve sosyal hayatta var oluşumuzun mimarı Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimle...

## İÇİNDEKİLER

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ .....                                                          | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                 | v   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                | ii  |
| TABLolar DİZİNİ.....                                                 | iii |
| 1. GİRİŞ .....                                                       | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                               | 3   |
| 2.1. Epidemiyoloji .....                                             | 3   |
| 2.2. HBV Virolojisi ve Yaşam Döngüsü .....                           | 3   |
| 2.3. Tanı ve Klinik.....                                             | 5   |
| 2.4. Kronik Hepatit B Fazları .....                                  | 5   |
| 2.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Başlangıç Değerlendirmesi ..... | 7   |
| 2.5.1. Virolojik Belirteçler.....                                    | 7   |
| 2.5.2. Karaciğer Değerlendirmesi.....                                | 7   |
| 2.6. Tedavi .....                                                    | 9   |
| 2.6.1. Kimler Tedavi Edilmeli?.....                                  | 9   |
| 2.6.2. Tedavi Seçenekleri.....                                       | 10  |
| 2.6.3. Tedavi Yanıtı .....                                           | 11  |
| 2.6.4. Yan Etkiler.....                                              | 12  |
| 2.6.5. Özel Durumlar .....                                           | 13  |
| 2.6.6. Tedavinin Kesilmesi .....                                     | 14  |
| 2.7. Seroklirens ve Serokonversiyon .....                            | 14  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                              | 16  |
| 3.1. Araştırma Protokolü.....                                        | 16  |
| 3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....                           | 16  |
| 3.3. İstatistiksel Analiz .....                                      | 17  |
| 4. SONUÇLAR.....                                                     | 19  |
| 4.1. Çalışma grubunun özellikleri .....                              | 19  |
| 4.2. Uzun dönem takip sonuçları .....                                | 19  |
| 4.3. HbsAg Seroklirens Grubunun Özellikleri .....                    | 20  |
| 4.4. Seroklirens ile 3.ay değişikliklerinin ilişkisi.....            | 22  |
| 4.5. HbeAg Durumuna Göre Hasta Özellikleri .....                     | 23  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                    | 34  |
| 6. ÖZET .....                                                        | 39  |
| 7. SUMMARY .....                                                     | 41  |
| KAYNAKLAR .....                                                      | 43  |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| ALP     | : Alkalen fosfataz                    |
| ALT     | : Alanin aminotransferaz              |
| AntiHBc | : Hepatit B kor antikoru              |
| AntiHBe | : Hepatit B e antijeni antikoru       |
| AntiHBs | : Hepatit B yüzey antijeni antikoru   |
| AST     | : Aspartat aminotransferaz            |
| cccDNA  | : Kovalent bağlı döngüsel DNA         |
| ETV     | : Entekavir                           |
| GGT     | : Gama glutamil transferaz            |
| HBcAg   | : Hepatit B kor antijeni              |
| HBcrAg  | : Hepatit B kor ilişkili antijen      |
| HBeAg   | : Hepatit B e antijeni                |
| HBsAg   | : Hepatit B yüzey antijeni            |
| HBV     | : Hepatit B virüsü                    |
| HCV     | : Hepatit C virüs                     |
| HDV     | : Hepatit D virüs                     |
| HIV     | : İnsan immün yetmezlik virüsü        |
| HSK     | : Hepatoselüler kanser                |
| IFN     | : İnterferon                          |
| İL      | : İnterlökin                          |
| KHB     | : Kronik hepatit B                    |
| NA      | : Nükleozid analogu                   |
| PCR     | : Polimeraz zincir reaksiyonu         |
| qHBsAg  | : Kantitatif Hepatit B yüzey antijeni |
| rcDNA   | : Gevşemiş sirküler DNA               |
| TA      | : Tenofovir alefenamid                |
| TDF     | : Tenofovir dipivoksil fumarat        |
| TE      | :Transient Elastografii               |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: ALT bazlı TE sonuç değerlendirmesi (Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu önerilerinden baz alınmıştır.) .....                         | 8  |
| Şekil 2: “Information Gain” yöntemi ile veri setinde bulunan değişkenler için Seroklirens değişkenine ait değişken önemi .....           | 25 |
| Şekil 3: “Chi-Squared Attribute Eval.” yöntemi ile veri setinde bulunan değişkenler için Seroklirens değişkenine ait değişken önemi..... | 26 |
| Şekil 4: Başvuru özelliklerine göre 10 yıllık HbsAg seroklirens ihtimalini belirleyen hibrit model .....                                 | 28 |
| Şekil 5: Başvuru özelliklerine göre 10 yıllık HbsAg seroklirens ihtimalini belirleyen hibrit model (devamı) .....                        | 29 |
| Şekil 6: “Random Forest” yöntemine ait oluşturulan 100 ağaçtan örnek bir ağaca ait yapı .....                                            | 30 |
| Şekil 7: “Çok Katmanlı Algılayıcı” yöntemine ait kazanç grafiği .....                                                                    | 31 |

## TABLolar DİZİNİ

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Çalışma popülasyonunun başvuru karakteristik özellikleri .....                                                                                                | 19 |
| Tablo 2: Çalışma popülasyonunun uzun dönem takip sonuçları .....                                                                                                       | 20 |
| Tablo 3: HbsAg seroklirensi gelişen ve gelişmeyen grubun özellikleri<br>(Nicel Veriler) .....                                                                          | 22 |
| Tablo 4: HbsAg seroklirensi gelişen ve gelişmeyen grubun özellikleri<br>(Nitel Veriler) .....                                                                          | 23 |
| Tablo 5: HbeAg durumuna göre hasta özellikleri .....                                                                                                                   | 24 |
| Tablo 6: Veri setine ilişkin sınıflama ölçütlerinin “Lojistik Regresyon”,<br>“Çok Katmanlı Algılayıcı”, “J48” yöntemlerine ve Hibrit modele<br>ilişkin sonuçları ..... | 27 |
| Tablo 7: Tek değişkenli Kaplan-Meier analiz sonuçları .....                                                                                                            | 32 |
| Tablo 8: Cox regresyon analiz sonuçları .....                                                                                                                          | 33 |

## 1. GİRİŞ

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, karaciğer ilişkili mortalite ve morbiditeye neden olan global bir sağlık problemidir ve tüm dünyada 200 milyonun üstünde insanı etkilediği bilinmektedir. Son zamanlarda aşılama programları, tedavilerle bulaşıcılığın azaltılması ile hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği prevalansı düşse de Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye prevalansı hala %2-8 oranındadır. En önemli enfeksiyon hastalıklarından biri olan HBV enfeksiyonu, ömür boyu süren inaktif taşıyıcılıktan siroza, hepatoselüler kansere kadar ilerleyebilen çok geniş bir klinik spektruma sahiptir.

Hastalığın tanısında ve klinik progresyonunun tahmininde HBsAg (Avusturalya antijeni) oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Serum HBV DNA düzeyleri, HBV enfeksiyonunun farklı evrelerinde HBV replikasyonlarındaki dalgalanmalara paralellik gösterirken; HbsAg, aktif kovalent bağlı döngüsel DNA (cccDNA)'nın transkripsiyonuna bağlı eksprese edilir; yani HBsAg seviyesinin kantitasyonu enfekte hücreleri yansıtır ve HBV enfeksiyonu sırasında zaman içinde yavaş yavaş azalır. Kılavuzlar, HBsAg klirensinin Kronik Hepatit B (KHB) aktivitesinin tam, kesin remisyona ve nihai hedef olan şifaya en yakın duruma işaret ettiğini belirtir.

HBsAg yıllık seroklirens insidansına ait verileri %0,5 ve %2,26 arasında değişen çok geniş bir aralığı kapsamaktadır. Son çalışmalar, başlangıçtaki düşük HBsAg düzeyinin ve yıllık izlemde kantitatif HBsAg (qHbsAg)'deki yüksek miktardaki düşüşlerin HBsAg seroklirensini öngörmede bağımsız birer belirleyici olduğunu göstermiştir. Ancak uzun dönem verilerini kapsayan geniş hasta sayılı çalışmalar sınırlıdır.

KHB hastalarında, HBsAg kaybının klinik şifaya en yakın durum olduğu göz önüne alınırsa ilerleyen dönemlerde tedavilerin en önemli sonlanım noktası olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle hastanın başvurusunda değerlendirilen özelliklerden yola çıkarak hastada ilerde seroklirens gelişip gelişmeyeceği ile ilgili fikir sahibi olmak, hastalık seyri açısından öngörüle bulunmak için oldukça önemlidir.

Çalışmamız başvurudaki qHBsAg düzeylerinin seroklirens gelişimi üzerine etkisini ve seroklirens gelişimini etkileyen diğer bağımsız faktörleri değerlendirmeyi, başvuru özellikleri ile 10 yıllık seroklirens gelişimini tahmin edebilecek bir hibrit model oluşturmayı amaçlamaktadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epidemiyoloji**

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, karaciğer ilişkili mortalite ve morbiditeye neden olan global bir sağlık problemidir. HBV enfeksiyonunun 2016 yılı için tahmini prevalansı dünyada % 3-5'tir ve yaklaşık 257 milyon insan kronik enfeksiyon ile yaşamaktadır (1). Viral hepatitler ile ilişkili ölüm 2015 yılında tüm Dünya'da 1,34 milyon olarak belirlenmiştir ve bu ölümlerin %96'sı hepatit enfeksiyonlarının komplikasyonları ile ilişkili iken, bunun büyük oranını %66 ile HBV enfeksiyonu oluşturmaktadır (2). Türkiye'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliğinin sıklığı %4 olarak bulunmuştur (3).

HBV ilişkili hastalık spektrumu inaktif HBV taşıyıcılığından; siroz, portal hipertansiyon ve hepatoselüler kanser (HSK)'e kadar ilerleyen bir yelpazede yer almaktadır. Yapılan çalışmalar Türkiye'deki HSK'lerin %46'sının kronik hepatit B (KHB) ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4) ve HSK olsun ya da olmasın tüm karaciğer nakillerinin yaklaşık %50'sini KHB ilişkili son dönem karaciğer yetmezlikleri oluşturmaktadır.

### **2.2. HBV Virolojisi ve Yaşam Döngüsü**

Hepatit B virion; viral genomu barındıran içte nükleokapsid kor ve dışta lipoprotein zarftan oluşan küçük zarflı bir DNA virüsüdür. Viral proteinin tamamındaki viral genom kodları replikasyon için gereklidir, bunlar: Hepatit B yüzey antijen (HBsAg: 3 farklı boyut: küçük, orta, büyük), HBV kor antijen (HBcAg), HBV e antijen (HBeAg), X protein ve HBV polimerazdır. Virüs, hepatosit yüzeyindeki Na-taurokolat ko-transporter polipeptid (NCTP) reseptörüne bağlanır ve endositoz gerçekleşir. DNA içeren nükleokapsid sitoplazma içinde serbestleşir ve nükleusa gider. Nükleustaki gevşemiş sirküler DNA (rcDNA), kovalent kapalı dairesel DNA (cccDNA) adı verilen yüksek stabiliteye sahip çift sarmal dairesel bir DNA yapısına dönüşür (5). cccDNA; viral RNA'nın transkripsiyonu için şablon ve minikromozom olarak fonksiyon gösterir. Uzun ömürlü hepatositlerin nükleusunda, cccDNA persistan olarak kalır ve bir reaktivasyon

durumunda rezervuar olarak görev alır (5). HBV DNA'nın host genomuna integrasyonu da burda gerçekleşir, integre HBV DNA sekansları HbsAg ve mutant proteinler üretir ve bunlar hepatokarsinogeneizde rol alır (6).

Kupffer hücreleri, dendritik hücreler gibi antiviral efektör hücrelerin fonksiyonlarında bozulma olan kişilerde HBV enfeksiyonu gelişir. Bu fonksiyonlardaki bozulma, hücrelerin çeşitli sitokinler (interferon  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , interleokin 6 ve 1 (IL6,1)) üretme kabiliyetindeki değişiklikleri içerir, böylece lokal enflamasyon derecesini değiştirir ve tolerojenik karaciğer ortamını indükler (7). Ek olarak, CD4 pozitif ve CD8 pozitif T hücre yanıtları HBV enfeksiyonunda kalitatif ve kantitatif olarak değişir. CD4 pozitif T hücre yanıtları ağırlıklı olarak T helper-1 tipindedir (10). CD8 pozitif T hücreler hem sitolitik hem de non-sitolitik efektör fonksiyonlara sahiptir. Bu tepkiler, HBV kontrolünden önce gelen serum aminotransferaz aktivitesinin artması ile birlikte (6). Düzenleyici T hücrelerinin, B hücrelerinin ve nötralizan antikorların HBV kontrolleri belirsizliğini koruyor.

Tam boy genom sekansında en az %8' lik farka göre sınıflandırılan 10 farklı HBV genotipi (A-J) vardır (8). Amerika'da en yaygın genotip C ve genotip A, Doğu Asya'da genotip B ve C görülmekte iken, Güney Avrupa, Hindistan ve ülkemizde en sık genotip D görülmektedir. HBV genotip A, interferon (IFN) bazlı tedavilere iyi yanıt ile ilişkili iken, HBV genotip C ilerlemiş karaciğer fibrozisi ve artmış HSK riski ile ilişkilidir (9,10). Hastanın genotipinin bilinmesinin hastalık progresyon riskinin değerlendirilmesine yardımcı olur ve IFN bazlı tedavi planlandığı durumlar dışında genotip bakılmasına klinik açıdan gerek yoktur.

KHB enfeksiyonunun doğal süreci konakçı ilişkilidir ve viral faktörlerden etkilenir. Akut HBV enfeksiyonu, infantlarda %90 kronikleşirken erişkinde bu oran %5-10'dur (11). Bunun nedeni olarak, yetişkin ve infant immunolojileri arasındaki farklar düşünülmektedir.

Annenin enfeksiyon durumu, HbeAg üretimi, doğum sonrası HBV persistans riski için önemli olabilir (12). Tedavi edilmemiş hastalarda KHB %40 oranında siroza ilerler (13). KHB ile takipli 673 hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada siroz ile takipli hastaların 10 yıllık izleminde %30

oranında HSK geliştiği görülmüştür (13). HBV ile enfekte hastalarda, HSK siroz gelişmeden de görülebilir, buna rağmen HSK tanısı alanların %70-90'ı da siroz zemininde gelişir (14).

### **2.3. Tanı ve Klinik**

HBV endemisitesinin yüksek olduğu bölgelerde, perinatal bulaş, bulaşmanın ana yoluyken; endemisitenin düşük olduğu bölgelerde yüksek riskli erişkinler arasındaki cinsel temas ve damar içi ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı, bulaşmanın ana yoludur (15).

Serolojik belirteçler, tanıda ve akut-kronik enfeksiyon ayırımında kullanılır. Kullanılan serolojik belirteçler; HBsAg, HBeAg, hepatit B yüzey antikoru (antiHBs), hepatit B kor antikoru (antiHBc), hepatit B e antijen antikoru (anti-Hbe) ve HBV DNA'dır. Kronik HBV enfeksiyonu tanısı, 6 ay içinde en az iki kere HbsAg pozitifliği tespit edilmesi ile konur. HBV enfeksiyon prevalansı >%2 olan toplumlarda riskli bireyler HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc ile taranmalı ve immün değillerse aşılama yapılmalıdır. HBV enfeksiyonuna maruz kalıp iyileşen bireylerde %80 oranında anti-HBs ve anti-HBc pozitifleşir (16).

HBV enfeksiyonuna karşı doğumda aşılama ana eliminasyon stratejisidir ve HSK insidansını azaltır. Bebeklere doğum sonrası en kısa sürede özellikle ilk 24 saatte ilk doz (devamında takip eden 2 doz daha) monovalan hepatit B aşısının yapılması önerilir. Hepatit B aşılama programları tüm Dünya üzerinde milyonlarca KHB enfeksiyonunun ve buna bağımlı ölümlerin gelişmesini engellemiştir. 2015 yılı itibarıyla, dünyadaki aşılama programları nedeniyle küresel HBsAg prevalansı 5 yaşın altındaki çocuklarda %4,7'den %1,3'e düşmüştür; ancak, aşılanmayan kişilerde prevalans yüksek kalmaktadır (17).

### **2.4. Kronik Hepatit B Fazları**

Kronik hepatit B hücreleri direk öldürmez, virüsün yabancı bir antijen olarak tanınması ve konakçının immün yanıt oluşturması ile karaciğer doku nekrozu ve inflamasyon sonucunda karaciğer hücrelerinde hasar gelişmeye başlar. KHB enfeksiyonu konakçı ve virüs özelliklerine

göre immünolojik aktivite ve inaktivite arasında yaşam boyu bir çok kez geçiş göstermektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu 5 fazdan oluşur; imm ntoleran hastalık, HBeAg pozitif imm naktif hastalık, HBeAg negatif inaktif hastalık (inaktif KHB ya da düşük replikatif) ve HBeAg negatif immünreaktif hastalık, HBsAg negatif faz. Bu fazlar spesifik klinik özelliklere sahip değildir ve ayırabilmek için serolojik belirteçler gereklidir.

*Imm ntoleran Faz;* HBeAg pozitifliği ve yüksek serum HBV DNA seviyesi ile karakterize ancak normal alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi ve minimal histolojik karaciğer patolojisinin eşlik ettiği evredir. Bu hasta grubu, horizontal ve vertikal geçişin önemli kaynağını temsil eder. HbeAg pozitif, immün toleran fazdaki bireyler düzenli takip edilmeli ve imm naktif faza geçiş açısından izlenmelidir.

*HbeAg pozitif immünreaktif faz;* genellikle uzun yıllar imm ntoleran faz sonrası görülen immün ilişkili karaciğer nekroinflamasyonu ve fibrozisi ile birlikte dalgalı ALT seviyelerinin eşlik ettiği fazdır. Bu faz sonunda HBeAg antikorunun ortaya çıkıp HBeAg seviyelerinin negatifleşmesi beklenir.

*HbeAg negatif inaktif faz;* akut HBV enfeksiyonunda HbeAg pozitifliği görülür, HBV enfeksiyonu kronikleştikçe HbeAg %60-80 oranında negatifleşir, bu durum serum HBV DNA seviyelerinde azalma (<2000 IU/ml), inflamasyon ve hasarda gerileme ile ilişkilidir. Her faz çok iyi tanımlanmış olmasa da perinatal bulaşla KHB tanısı alanlarda genellikle yaşamın dördüncü dekadında HbeAg negatifleşir, ancak 40 yaş ve üstündeki hastaların %6-10'unda HbeAg pozitif kalır (18). HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazı inaktif taşıyıcılık olarak bilinir, HBV DNA seviyelerinin <2000 IU/ml olmasının yanı sıra ALT konsantrasyonları da normal aralıktadır (19). Bu fazda HBV DNA seviyeleri ve ALT' nin dalgalı seyretmesi ve aktif hastalığı ilerlemesi ya da inaktif taşıyıcı fazında iken çok düşük ihtimalle de olsa siroz ve hepatoselüler kanser gelişmesi riski nedeni ile hastalar 3-6 aylık periyodlar ile takip edilmelidir.

*HbeAg negatif immünreaktif faz;* immün reaktif fazı takiben HbeAg'nin antiHBe'ye serokonversiyonuyla veya yıllarca inaktif HBV taşıyıcı durumundan sonra gelişebilir. Aktif hepatit ve serum ALT ve HBV DNA (genellikle >2000 IU/ml) seviyelerinin değışken seviyelerde seyretmesi ile karakterizedir. Bu hastalarda da ılımlıdan ciddiye kadar ilerleyen karaciğer nekrozu, inflamasyonu ve fibrozis görülebilir.

*HbsAg negatif faz;* Kronik hepatit B enfeksiyonun spontan immünolojik seroklirensi (anti-HBs serokonverisyonu ve HBV DNA ölçülemeyecek seviyede olsun ya da olmasın HbsAg seroklirensi) olarak tanımlanır. Ancak anti-HBc ve anti-HBs pozitifdir.

## **2.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Başlangıç Değerlendirmesi**

### **2.5.1. Virolojik Belirteçler**

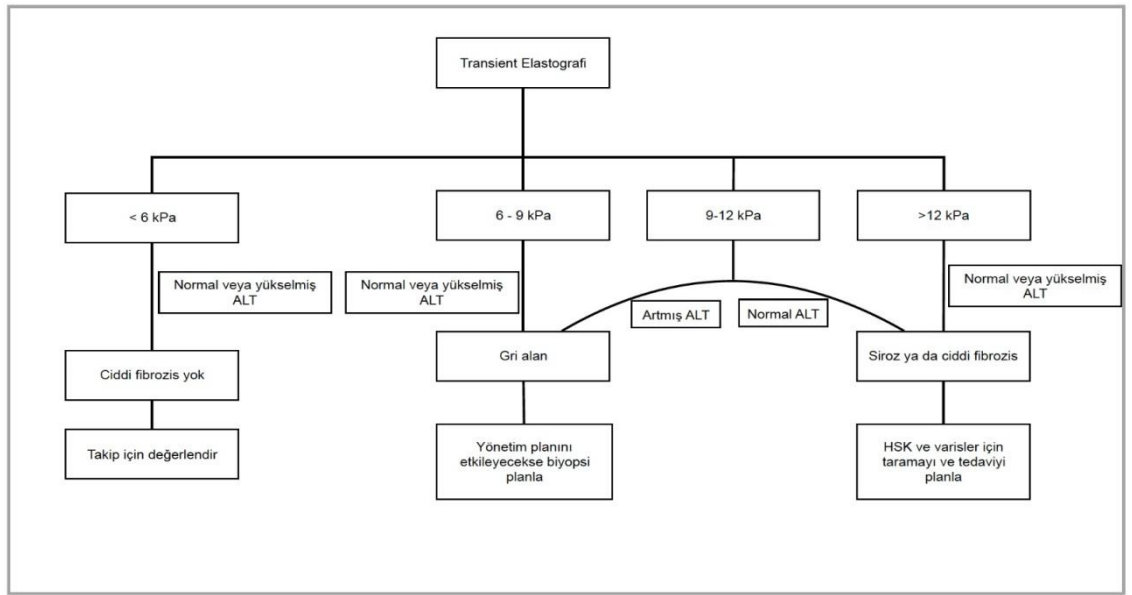
HBV enfeksiyonu tanısı serum ya da plazmada HBsAg tespit edilmesi ile konurken, 6 aydan uzun süredir pozitif kalması KHB enfeksiyonudur. Hastalık başlangıcındaki serum ve plazma HBsAg düzey kantifikasyonu HbsAg seroklirensini tahmin etmede prognostiktir.

HBV DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespiti ve kantifikasyonu tanının doğrulanması, tedavi zamanına karar verilmesi ve tedavi sonrası takibinde kullanılır. Ek olarak, anti-HBs antikoru, HbeAg ve anti-Hbe antikoru, anti-HBc ve anti-HBc IgM'i içeren serolojik belirteçler yukarıda da anlatıldığı gibi hastalığın fazını ve tedavi kararını belirlemek, tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılır (20). Hepatit B kor ilişkili antijen (HBcrAg) ve HBV RNA, farklı HBV yaşam döngüsü ara ürünlerini yansıtan yeni serolojik belirteçlerdir ve gelecekte yeni tedavi hedefleri olabilecekleri hakkındaki araştırmaların artması beklenmektedir (6)

### **2.5.2. Karaciğer Değerlendirmesi**

Fibrozisi değerlendirmede non-invaziv yöntemler her geçen gün biyopsinin yerini daha çok almaktadır. Transient elastografi (TE), ayaktan

hastaya kolaylıkla ve kısa bir prosedür sonrası yapılabilmesi nedeni ile KHB enfeksiyonunda ilk tercihi oluşturmaktadır. Ancak, orta dereceli fibroziste doğruluğu farklılık gösterir. İnflamasyon TE sonuçlarını etkilediği için, ciddi karaciğer fibrozisini tanımak ve dışlamak için ALT-bazlı algoritma oluşturulmuştur (Şekil-1) (21). AST-trombosit oran indeksi; basit, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir kan testi olması nedeni ile tercih edilebilir (6). Fibrozis serum indeksleri (Mac-2 bağlayıcı protein glikan izomeri ve Geliştirilmiş Karaciğer Fibrozis Testi vb.) HBV enfeksiyonuna özgü geçerliliği kabul edilmiş testlerdir.



Şekil 1: ALT bazlı TE sonuç değerlendirilmesi (Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu önerilerinden baz alınmıştır.)

HBV enfeksiyonunun yüksek endemik olduğu bölgelerde komplikasyon sıklığının artması beklenir; HbeAg pozitif hastalarda 5 yıllık siroz insidansı %13-38 arasında iken, 5 yıllık dekompanze siroz insidansı %15'tir. HBV ilişkili HSK sıklıkla siroz zemininde gelişmektedir. Yüksek endemik bölgelerde HSK'in 5 yıllık insidansı siroz olmayan hastalarda %3, siroz gelişen hastalarda %17dir (22). Bu nedenle HSK taraması klinik olarak önem taşımaktadır. Karaciğer ultrasonu erken evre HSK tespiti için esastır. HSK için risk faktörü taşıyan (40 yaş üstü erkekler, 50 yaş üstü kadınlar, aile bireylerinde HSK öyküsü olanlar ve sirozlu hastalar) yılda iki kere ultrasonografi ile taranmalıdır (23). Yılda iki kere ultrason ile yapılan taramanın KHB ilişkili HSK'de mortaliteyi %37 azalttığı

gösterilmiştir ve yılda bir kere taramaya göre etkinliği daha yüksektir (24) (25).

## **2.6. Tedavi**

Kronik hepatit B hastaları, tedaviye başlamadan önce alkol kullanımı, ailede KHB ve HSK varlığı gibi ayrıntılı öyküleri ve fizik muayene bulguları ile değerlendirilmelidir.

Serum ALT, aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, albumin, protrombin zamanı, hemogram değerlerine bakılmalı, serolojik (serum HBV belirteçleri, HBV DNA tespiti) testler ve gereklilik halinde histolojik olarak fibrozis ve nekroinflamasyonun derecesini değerlendirmek için biyopsi yapılmalıdır (26). Sirozun klinik bulgusu olan hastalarda histolojik değerlendirme amaçlı karaciğer biyopsisine gerek yoktur. Hepatit C virüsü (HCV), hepatit delta virüsü (HDV) ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonları ile birlikte ko-enfeksiyonlar da dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri ekarte edilmelidir.

Tedavinin amacı; KHB ile ilişkili hastalığın ilerlemesini, siroz ve HSK gelişimini önlemek ve sağ kalımı artırmaktır. Ayrıca, antiviral tedavi ile sağlanan viral baskılanma, hastalık progresyonunu azaltır ve klinik sonuçların iyileşmesine katkıda bulunur (27).

### **2.6.1. Kimler Tedavi Edilmeli?**

Tedavi endikasyonunu belirlemede üç önemli kriter: serum ALT seviyeleri, serum HBV DNA konsantrasyonu ve invaziv ya da non-invaziv yöntemlerle belirlenen karaciğer hastalığının ciddiyetidir. Uluslararası klinik uygulama rehberleri ALT'nin normal kabul edilen değerleri gibi bazı noktalarda birbirlerine ters düşse de tedavi başlama değerleri; serum HBV DNA düzey 20.000 IU/ml ve üstü ya da 2000 IU/ml ve üstü, eş zamanlı serum ALT değerlerinin normalin üstünde olması ya da serum ALT değerlerinin normalin iki katı değerlerde olması olarak belirlenmiştir (20)(23). Tüm rehberler, dekompanze ve kompanze sirozlu bireylerde

serum ALT seviyelerinden bağımsız olarak serum HBV DNA pozitif olduğunda tedavi başlamayı önermektedir. Ciddi karaciğer fibrozisi olanlarda da serum ALT seviyeleri normal olsa dahi tedavi düşünülebilir (6).

### 2.6.2. Tedavi Seçenekleri

Kronik hepatit B tedavileri kısa ve uzun dönem randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Temel olarak iki farklı tedavi stratejisi vardır: belirli sürelerde kullanılan PegIFN / IFN tedavisi (IFN bazlı tedavi) ya da uzun dönem devam edilebilen nükleoz(t)id analogu (NA) tedavisidir.

PegIFN tedavisi, IFN tedavisine göre daha güvenilir ve tolere edilebilir olması nedeni ile daha sık tercih edilir. Genç yaş, HBV genotipi (genotip A>B>C>D), düşük serum HBV DNA seviyeleri tedaviye yanıtı öngörmede önemli faktörlerdir. İmmunomodülatör etkisi ve direnç profilinin oldukça güvenilir olması, PegIFN tedavisinin avantajlarını oluştururken, subkutan enjeksiyon ile uygulanması ve sık yan etki görülmesi, dekompanze sirozlu hastalarda, otoimmün hastalığı olanlarda, gebelerde ve ciddi psikiyatrik problemleri olan hastalarda kontrendike olması dezavantajlarındandır (27). HBeAg negatif hastalarda (özellikle genotip D, ülkemizde en sık görülen tip) tedavi yanıtı oldukça düşüktür. NA tedavilerinde hasta uyumunun fazla olması, uygulanabilirliğinin kolay olması ve yan etki profilinin daha güvenilir olması IFN bazlı tedavilerinin yerini almasına neden olmuştur.

Tüm dünyada entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir adefenamid (TA) monoterapi olarak önerilmektedir. Bu üç ilaç, yüksek virolojik süpresyon başarısı, güvenilir yan etki profili ve potent HBV polimeraz/reverse transkriptaz inhibitörleri olması nedeni ile oldukça düşük direnç gelişim oranlarına sahip olması nedeni ile tüm dünyada birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, KHB hastalarının %90'ından fazlasında, TDF ve ETV tedavisinin, aylar veya 1-2 yıl içerisinde serum HBV DNA seviyesinin tespit edilemeyecek değerlere düşmesini sağladığını göstermiştir (28). HBeAg negatif bireylerde başarı HBeAg pozitif bireylerden daha yüksektir. Gerçek yaşam verileri, ETV ve

TDF ile tedavi edilen ve tedaviye uyumlu bireylerin %100'ünde HBV replikasyonunda inhibisyon yanıtı alındığını göstermektedir (28).

Tedavi başarısızlığı durumunda hastanın tedaviye uyumunun değerlendirilmesi oldukça önemlidir. ETV tedavisi, lamivudin ya da telbivudin tedavisine direnç gösteren hastalarda tercih edilmemektedir ve bu hastalarda TDF ve TA tedavisine geçmek oldukça etkilidir. Adefovir direncinde de TDF eklemek ya da TDF'e değiştirmek de oldukça etkili bir stratejidir. TDF tedavisi gebelikte ilk tercih ilaç olmalıdır (6). ETV ve TDF başarısızlığı tartışmalıdır; bir çok vakada başka bir ajana geçmek bir seçenek iken zor vakalarda tedaviye yeni bir ajan eklemek de bir seçenektir.

Uzun dönem (>5 yıl) tedavilerin, azalmış intrahepatik cccDNA ile ilişkisi gösterilmiştir (29) ve yine uzun dönem HBV supresyonu, hastalığın siroza ve dekompanzasyona ilerlemesi yönünden koruyucudur (30). Kompanze sirozlu hastalarda HBV supresyonu ile portal hipertansiyon gerileyebilir. Uzun süreli ETV ve TDF tedavisinin HSK gelişim riski üzerine etkisi tam olarak net değildir. Asya çalışmaları, siroz olan ya da olmayan KHB hastası bireylerde uzun dönem NA ile tedavide HSK riskinin azaldığını gösterirken, Avrupa çalışmalarında sonuçlar tartışmalıdır. Ancak, kuvvetli NA'larından olan ETV veya TDF ile başarıyla tedavi edilen KHB hastalarında HSK oranlarının düşme eğiliminde olduğu ileri sürülmektedir (31).

### **2.6.3. Tedavi Yanıtı**

Tedavi yanıtı; biyokimyasal, serolojik, virolojik ve histolojik açıdan değerlendirilmelidir (5).

- Biyokimyasal yanıt, ALT seviyesinin normalleşmesidir.
- Serolojik yanıt, HBeAg pozitif bireylerde; HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonunun gelişmesi, HBsAg negatifleşmesi ve Anti-HBs pozitifliği gelişmesidir.
- Virolojik yanıt; IFN-bazlı tedaviler için, tedavi bitiminde ve sonrasında en az 1 yıl boyunca serum HBV DNA seviyelerinin

2000 IU/ml'den az olmasıdır. NA ile tedavi sonrası tespit edilemeyen HBV DNA seviyeleri virolojik yanıt kabul edilmektedir.

- Histolojik yanıt, ilk histolojik değerlendirmedeki fibrozis skorunda kötüleşme olmadan nekroinflamatuvar aktivitede HAI (histolojik aktivite indeksi)'e göre 2 puan ve/veya daha fazla azalma olmasıdır.

Histolojik olarak, KHB hastalarının çoğunda nekroinflamasyon iyileşmekte ve fibrozis gerilemektedir. Mevcut fibröz septumda incelme olması durumunda sirozun tersine çevrilmesi her vakada olmasa da mümkün olabilmektedir.

Tedavi başarısızlığı ise; primer yanıtsızlık, parsiyel virolojik yanıt ve virolojik başarısızlık olarak tanımlanır. NA tedavisinde:

- Primer yanıtsızlık; serum HBV DNA seviyesinde 3 aylık tedavi sonrasında bazal seviyelere göre 1 log<sub>10</sub> IU/ml'den daha az düşme olmasıdır. Ancak, NA tedavilerinde tedaviye uyumlu bireylerde primer yanıtsızlığın oldukça nadir görülmesi beklenir.
- Parsiyel virolojik yanıt; serum HBV DNA seviyesinde 1 log<sub>10</sub> IU/ml den daha fazla düşme olmasına rağmen tedaviye uyumlu hastada 6 ay ve 1 yıl sonrasında serum HBV DNA tespit edilmesidir.
- Viral alevlenme; antiviral tedavi altında tespit edilemeyen HBV DNA seviyelerinden 1 log<sub>10</sub> IU/ml ve daha fazla artış olmasıdır. Bu üç terminolojiyi birbirinden ayırmak oldukça önemlidir.

#### **2.6.4. Yan Etkiler**

Özellikle IFN bazlı tedavilere kıyasla, herhangi bir NA ile tedavi edilen hastalarda yan etki nedeniyle ilaç bırakma oranları düşüktür ve bu ilaçlar iyi tolere edilirler.

Lamivudinin potansiyel yan etkileri arasında pankreatit, laktik asidoz varken entekavirde de laktik asidoz riski mevcuttur. ETV ve TDF tedavileri iyi güvenlik profiline sahiptir. Renal fonksiyonlar, özellikle dekompanze sirozlu ve komorbiditeleri olan bireylerde monitorize edilmelidir (28). TDF renal fonksiyonlarda bozulmanın yanı sıra osteomalazi riski de taşımaktadır. Mevcut yan etkileri nedeni ile eğer ulaşılabiliyorsa TA, TDF yerine son zamanlarda sıklıkla tercih edilmelidir.

## 2.6.5. Özel Durumlar

### ***İmmüsupresyon***

HBV reaktivasyonu immüsupresif tedavinin mortal komplikasyonlarından biridir. Yapılan sistematik derlemeler gösterdi ki; HBsAg pozitif bireylerde immüsupresif tedavi kesilmesi sonrası ya da farklı rejimler uygulanırken reaktivasyon görülme oranları %4-68 arasında değişmektedir (32). HBV reaktivasyonu HbsAg negatif anti-HBc antikoru pozitif bireylerde kök hücre transplantasyonu ve CD-20 monoklonal antikor tedavisi (örn. rituksimab) gibi yüksek riskli durumlarda görülebilir. Bu grup hastalarda serum HBV DNA pozitifleşmesi olarak kabul edilen 2 yıllık reaktivasyon oranları %40'lara varmaktadır. Azatiyopürin, merkaptopürin ve metotreksat gibi düşük riskli immüsupresif tedavi alanlar dışındaki hastalarda, NA tedavisi profilaktik olarak başlanmalı ve immüsupresyon tedavisi bittikten sonra 6 ay daha devam edilmelidir ve bu süre anti-CD20 monoklonal antikor alan grupta 12-18 aya kadar uzatılmalıdır (20)(23).

### ***Karaciğer Transplantasyonu***

Kronik hepatit B taşıyıcılarında karaciğer nakli sonrası profilaktik NA tedavisi süresiz olarak devam etmelidir. Bu ilaçların izlemde hepatit B immünglobulininden bağımsız olarak 8 yıla kadar HBV rekürrensinden efektif olarak koruduğu görülmüştür (33).

### ***Gebelik***

Doğum sonrası HBV aşı başarısızlığını etkileyen maternal risk faktörleri; serum HBV DNA konsantrasyonunun 200.000 IU/ml den büyük olması, HBeAg pozitifliği ve HBsAg konsantrasyonunun 10.000 IU/ml'den büyük olmasıdır ve antiviral tedavinin aşı başarısızlığını azalttığı sistematik analizlerle gösterilmiştir (34). Bununla beraber, profilaksinin etkinliği aşı başarısızlığının lokal sıklığı ile ilişkili de olabilir. Tayland'da yapılan randomize kontrollü çalışmada, aşı başarısızlık insidansı riskli grupta %2

bulunmuştur ve profilaktik tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin etkisi gösterilmemiştir (35).

### ***Kronik Zeminde Akut Karaciğer Yetmezliği***

Kronik karaciğer hastalığı zemininde akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı olanlarda akut olarak gelişen sarılık, koagülopati, asit ve ensefalopati bulgularından birinin ya da hepsinin gelişmesi olarak tanımlanır ve ALT alevlenmesi ile birlikte serum HBV DNA'da şiddetli artış eşlik eder. Bu akut durum HBV ilişkili geliştirse NA tedavisine cevap suboptimaldir. Her ne kadar hastalık sonuçları iyileşmiş olsa da, 3 aylık transplantsız sağ kalım %60'dan azdır (36).

### **2.6.6. Tedavinin Kesilmesi**

Antiviral tedavinin sonlanım noktası olarak HBsAg seroklirensi önerilmektedir ve bu klinik durum hastalık iyileşmesi ile pozitif yönde ilişkilidir. HBeAg pozitif hastalarda anti-HBe geliştikten sonra 12 aylık konsolidasyon tedavisi sonrası tedavi kesilmesi düşünülebilir ancak tedavi kesilmesinden sonra relaps yaygındır (37), bu nedenle HBsAg seroklirensi en güvenli sonlanım noktası olarak önerilmektedir. Ancak, HBsAg seroklirensi yaygın değildir ve bir çok hastanın NA tedavisi yaşam boyu devam eder (38). HbsAg seroklirensi IFN-bazlı antiviral tedavi sonrası elde edilebilirken, oral antiviraller altında yetersizdir (27).

### **2.7. Seroklirens ve Serokonversiyon**

HBV DNA, HBV enfeksiyonunun farklı evrelerinde HBV replikasyonlarındaki dalgalanmalara paralellik gösterirken HBsAg, aktif cccDNA'nın transkripsiyonuna bağlı eksprese edilir, yani HBsAg seviyesinin kantitasyonu enfekte hücreleri yansıtır ve HBV enfeksiyon sırasında zaman içinde yavaş yavaş azalır. Kılavuzlar, HBsAg klirensinin KHB aktivitesinin tam ve kesin remisyonuna ve nihai hedef olan şifaya en yakın duruma işaret ettiğini belirtir. Bu nedenle HBV enfeksiyonun

izleminde HBsAg seviyelerinin izleminin hastalık progresyon ya da remisyonunu değerlendirmede önem taşıdığı bilinmektedir.

HBsAg yıllık seroklirens insidansına ait verileri %0,5 ve %2,26 arasında değişen çok geniş bir aralığı kapsamaktadır. Son alışmalar, düşük HBsAg düzeyi ve yıllık izlemde kantitatif HBsAg (qHbsAg)'deki yüksek miktardaki düşüşlerin HBsAg seroklirensini öngörmede bağımsız birer belirleyici olduğunu göstermiştir. Ancak uzun dönem verilerini kapsayan geniş hasta sayılı çalışmalar sınırlıdır.

Kronik B hepatit hastalarında, HBsAg seviyeleri HBe Ag pozitif bireylerde HBeAg negatiflerden daha yüksektir. HBsAg seviyelerindeki düşüşü (zellikle tedavi ile 12. ve 24. haftadaki düşüşleri), yaş, cinsiyet, ırk, genotip ve bazal HBV DNA seviyeleri gibi etkileyen birçok faktör vardır. Örneğin; artan yaşla kümülatif HBsAg seroklirens ihtimalinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Serum HBsAg seroklirensinin, teorik olarak nükleozid analoglarından etkilenmediği kabul edilir ve yapılan çalışmalar spontan ve tedavi ilişkili seroklirensler arasında anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

KHB hastalarında, HBsAg kaybının klinik şifaya en yakın durum olduğu göz önüne alınırsa ilerleyen dönemlerde tedavilerin en önemli sonlanım noktası olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle hastanın başvurusunda değerlendirilen özellikler ile seroklirens gelişme ihtimalini ve süresini tahmin edebilmek oldukça önemlidir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma Protokolü**

Araştırmamız tek merkezli retrospektif kohort çalışmasıdır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 04-226-18 sayılı ve 26.02.18 tarihli izni ile yapılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına başvuran ve başvuruda qHbsAg düzey ölçümü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri**

Araştırmaya dahil etme kriterleri: 18 yaşından büyük olmak, başvuruda serum kantitatif HBsAg düzey ölçümünün olması, en az 2 yıl süreyle takipli olmak, başvurunun üçüncü ayında kantitatif HBsAg düzeyi ve serum ALT düzeyi ölçülmüş olmak, en az yılda 1 kantitatif HBsAg düzeyi bakılmış olması, her 3-6 ayda bir serum ALT düzeyinin ölçülmüş olmasıdır.

Dışlama kriterleri; HSK ve/veya hepatik dekompanzasyonu olmak, eş zamanlı HCV ve/veya HIV ve/veya HDV ile enfekte olmak, diğer nedenlere bağlı karaciğer sirozu (alkolizm, hepatotoksik ilaç kullanımı, OİH vb) olmak, başka herhangi bir nedene bağlı immünsupresif kullanımı nedeni ile antiviral tedavi almış olmak ve başka herhangi bir malignite tanısı almış olmaktır.

Çalışma için Ocak 1999-Aralık 2017 tarihleri arasında bilim dalımıza başvuran ve başvuruda qHbsAg düzey ölçümleri olan 1573 hastanın verileri incelenmiştir ve bunlardan 184 hasta siroz, 48 hasta HSK, 94 hasta HDV birlikteliği, 21 hasta HCV birlikteliği, 6 hasta HIV birlikteliği, 14 hasta non-HSK maligniteler nedeni ile çalışmanın dışında tutulmuştur. Dahil edilme kriterlerini karşılayan en az 2 yıl düzenli takibi olan 580 hastanın verileri üzerinde analizler gerçekleştirilmiştir.

Dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların geriye dönük olarak dosyaları taranmış ve özellikle başvuru anındaki kantitatif/kalitatif HBsAg seviyeleri, HBeAg durumu, HBV DNA seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri,

yaş, cinsiyet ve demografik özelliklerinin değerlendirilerek uzun dönem takiplerde HBsAg seviyelerinin seroklirens ve serokonversiyon gelişimi üzerine etkisi ve bunu bağımsız olarak etkileyen faktörlerin neler olduğunu belirlemek amacıyla veriler analiz edilmiştir.

Dışlama kriterlerini içeren karaciğer sirozu tanısı histolojik olarak ve/veya splenomegali, varis gibi karakteristik klinik bulgularla, HSK tanısı ise histolojik inceleme veya görüntülemelerde tipik HSK bulguları (arterial fazda hipervasküler, ancak geç fazlarda erken kontrast bırakma (washout)) olması ile konulmuştur.

HbsAg seroklirensi: Serum qHbsAg düzeyinin 0,5 IU/ml'nin altına düşmesi olarak tanımlanmıştır.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin değerlendirilmesinde WEKA 3.6 ve SPSS 11.5 programlarından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak; nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ise Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Nitel ve nicel değişkenler üzerinde sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapılmıştır ve gruplar arasındaki anlamlı farklar log-rank testi kullanılarak belirlenmiştir.

Seroklirens varlığına etki eden faktörleri tanımlamak için Cox orantılı hazard (risk) modeli kullanılarak çok değişkenli analizler yapılmıştır. Tek değişkenli Kaplan-Meier analizinde anlamlı çıkan değişkenler (p değeri <0,05) Cox oransal hazard (risk) modeline dahil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. WEKA programında ise sınıflandırma yöntemlerinden “Lojistik Regresyon”, “Çok Katmanlı Algılayıcı” ve “Random Forest” kullanılmıştır. Ayrıca çalışmada

“Çok Katmanlı Algılayıcı” ve “J48” yöntemlerinden bir hibrit model oluşturulmuştur.

Veri setinde çok fazla değişken olduğu için WEKA’da bulunan “Info Gain Attribute Eval”, “Gain Ratio Attribute Eval” ve “Chi-Squared Attributed Eval” yöntemleri kullanılarak değişkenlerin önemlerine, veri setine kattığı değerlere bakılmış ve üç yöntem tarafından ortak olarak önemsiz olarak belirlenen ve klinik olarak daha öz öneme sahip olduğu düşünülen değişkenler veri setinden çıkarılmıştır. Veri setinde toplam 16 değişken (15 bağımsız değişken ve 1 bağımlı değişken) kalmıştır. Bu değişkenler yaş, cinsiyet, kantitatif HBsAg, antiHBe, HbeAg, HBV DNA PCR, HBV DNA kantitatif ölçümü, ALT seviyeleri, AST seviyeleri, ALP seviyeleri, üçüncü ay ALT seviyeleri, üçüncü ay HBsAg düzeyi, 3. ay DNA değişikliği, abdominal USG ve HbsAg seroklirensidir. Bağımlı değişken olan HBsAg seroklirensi’ne göre değişkenlerin önemine ait yüzdeler Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4’te verilmiştir.

Veri seti “10-fold Cross Validation Test” seçeneği kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme ölçütü olarak “Doğru Sınıflama Oranı”, “F-ölçütü”, “Precision ve Recall” alınarak sonuç değişkenine ait sonuçlar Tablo 4’te verilmiştir.

### 3. SONUÇLAR

#### 4.1. Çalışma grubunun özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 580 hastanın, %63,4'ü erkeklerden oluşmaktadır (n=368) ve yaşları 18 ile 73 arasında ( $40.85 \pm 11.9$ ) değişmektedir. Başvuruda hastaların büyük çoğunluğunu qHBsAg değerleri 250-999 IU/ml arasında olan hastalar oluşturmaktadır (Tablo-1). Hastaların %15'inde HBeAg pozitifliği mevcuttur.

Tablo 1: Çalışma popülasyonunun başvuru karakteristik özellikleri

| Değişkenler (n=580)     |                                   | n (%)     |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------|
| Cinsiyet                | Kadın                             | 212(36,6) |
|                         | Erkek                             | 368(63,4) |
| Yaş (yıl)               | ≤40                               | 292(50,3) |
|                         | >40                               | 288(49,7) |
| Kantitatif HbsAg(IU/ml) | <100                              | 76(13,1)  |
|                         | 100-249                           | 58(10,0)  |
|                         | 250-999                           | 338(58,3) |
|                         | ≥1000                             | 108(18,6) |
| HbeAg                   | Negatif                           | 493(85,0) |
|                         | Pozitif                           | 87(15,0)  |
| Anti-Hbe                | Negatif                           | 113(19,5) |
|                         | Pozitif                           | 467(80,5) |
| HBV DNA (kalitatif)     | Negatif                           | 193(33,3) |
|                         | Pozitif                           | 387(66,7) |
| HBV DNA (kopya/ml)      | <10 <sup>4</sup>                  | 367(63,3) |
|                         | 10 <sup>4</sup> – 10 <sup>5</sup> | 66(11,4)  |
|                         | >10 <sup>5</sup>                  | 147(25,3) |

#### 4.2. Uzun dönem takip sonuçları

Tüm popülasyonda HBsAg seroklirens gelişen 213 ve seroklirens gelişmeyen 367 hasta mevcuttur (Tablo-2). HBsAg seroklirensi gelişen 213 hastanın 106'sında serokonversiyon gelişmiştir ve 3 hastada seroklirens gelişmeden önce serokonversiyon gelişmiştir. HBeAg pozitif

olarak takibe giren 87 hastanın 27'sinde (%31) seroklirens gelişmiştir. HBeAg seroklirensi gelişen hastaların %74'ünde (n=20) tedavi sonucu gelişmiştir. Tedavi sonrası HBeAg negatifleşen 5 hastada tedavi kesimi sonrası 2 yıl içinde hastalık reaktivasyonu görülmüştür. Uzun dönem takiplerde hastaların 7 (%1,3)'sinde HSK, 23 (%4,1)'ünde siroz gelişmiştir. Çalışmada HSK gelişen 7 hastanın 2'sinde HSK tanısı HBsAg seroklirensi sonrasında konmuştur. HSK takiplerde en erken 8. ayda ortaya çıkmıştır (ort.71.00, 8.00-117). Hastaların %41,9'u (n=241) IFN bazlı tedavi ve/veya NA tedavisi almıştır. Hastalığın histolojik değerlendirilmesi ve tedavi gerekliliğini değerlendirmek için 139 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır.

Tablo 2: Çalışma popülasyonunun uzun dönem takip sonuçları

| Değişkenler           | Evet n (%) | Hayır n (%) |
|-----------------------|------------|-------------|
| HbsAg Seroklirens     | 213(36.7)  | 367(63.3)   |
| HbsAg Serokonversiyon | 106(18.3)  | 473(81.7)   |
| HbeAg Seroklirens     | 27(31)     | 60(69)      |
| HbeAg Serokonversiyon | 9 (7.9)    | 104(92.1)   |
| Hepatoselüler kanser  | 7(1.3)     | 573(98.7)   |
| Siroz                 | 23 (4.1)   | 557(95.9)   |
| Tedavi                | 243(58.1)  | 337(41.9)   |

Takip süreleri 24 ay ile 234 ay arasında değişen çalışma grubunda HbsAg seroklirensi gelişmeyenlerde ortalama takip süresi 75 ay iken, gelişenlerde bu 103 aydır (Tablo-3).

#### 4.3. HBsAg Seroklirens Grubunun Özellikleri

Tablo-3'te belirtildiği gibi HBsAg seroklirensi gelişmeyen gruplarda serum ALT, AST, ALP düzeyleri, PTZ (protrombin zamanı) ve biyopsi fibrozis skoru anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,01$ ). ALT ortalaması seroklirens gelişen grupta seroklirens

gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük çıkmıştır (47,03±58,80 vs. 65,11±61,52). Hemoglobin, lökosit, trombosit, GGT ve albumin değerleri ile seroklirens arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (Tablo-3). Ortalama takip süresi seroklirens gelişmeyen grupta 75,4 ay (24-234 ay) iken, seroklirens gelişen grupta 103,3 aydır (24.00-230.00).

Tablo-4'te belirtilen nitel değişkenlere göre iki grup arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş değişkeninin seroklirens üzerine etkisine bakıldığında 40 yaş üstünde HbsAg seroklirensinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,01$ ). Cinsiyet değişkeninin HbsAg seroklirensi üzerine etkisi gösterilememiştir. Başlangıç serum qHbsAg ölçüm düzeyinin HbsAg seroklirens gelişimi üzerine etkisi net bir şekilde görülmüştür ve seroklirens gelişimini öngören en önemli parametredir. Serum qHBsAg düzeyi  $<100$  IU/ml altında olan 66 hastanın 52'sinde HbsAg seroklirens gelişmiştir (%79), bu oran qHBsAg $>1000$  IU/ml olanlarda %21'dir ve başvuru qHBsAg düzeyinin düşük seviyeleri ile seroklirens arasında ilişkisi gösterilmiştir ( $p<0,001$ ). HBsAg seroklirensi gelişmeyenlerin %59,4'ünde ALT seviyeleri normal değer aralığının üstünde iken bu oran seroklirens gelişen grupta %33,8 dir ve HBsAg seroklirensi gelişmeyen grupta ALT anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0.001$ ).

Çalışmaya dahil edilen 580 hastanın 243'ü tedavi almıştır ve tedavi alan hastalardan 83'ü IFN bazlı tedavi almıştır. Tedavi almayan grupta HBsAg seroklirensi anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştür ( $p<0,001$ ) ve tedavi alan gruba kendi içerisinde baktığımızda IFN bazlı tedavi alan grupta HBsAg seroklirensi daha yüksek oranda görülmüştür ( $p=0.001$ ).

Tablo 3: HbsAg seroklirensi gelişen ve gelişmeyen grubun özellikleri (Nicel Veriler)

| Değişkenler                    | HbsAg Seroklirens |                               |                 |                               |                     |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------|
|                                | Hayır (n=367)     |                               | Evet (n=213)    |                               | p değeri            |
|                                | Ort.±SS           | Ortanca<br>(Min.-Maks.)       | Ort.±SS         | Ortanca<br>(Min.-Maks.)       |                     |
| AFP U/l                        | 4.89±5.29         | 3.14<br>(0.60-35.40)          | 3.4161,12.69    | 2.60<br>(0.50-16.00)          | 0.051 <sup>b</sup>  |
| ALT U/L                        | 65.11±61.52       | 44.00<br>(9.00-392.00)        | 47.03±58.80     | 25.00<br>(10.00-440.00)       | <0.001 <sup>b</sup> |
| AST U/L                        | 45.43±42.28       | 32.00<br>(10.00-368.00)       | 37.37±43.57     | 25.00<br>(12.00-343.00)       | <0.001 <sup>b</sup> |
| GGT U/L                        | 41.70±51.46       | 25.00<br>(7.00-469.00)        | 39.87±49.96     | 21.00<br>(5.00-330.00)        | 0.159 <sup>b</sup>  |
| ALP U/L                        | 97.28±48.53       | 83.00<br>(11.00-280.00)       | 84.07±43.02     | 74.00<br>(16.00-289.00)       | <0.001 <sup>b</sup> |
| Total bilirubin                | 0.91±0.61         | 0.76<br>(0.20-4.60)           | 0.94±0.56       | 0.79<br>(0.16-3.53)           | 0.409 <sup>b</sup>  |
| Albumin (g/dl)                 | 4.39±0.55         | 4.50<br>(1.90-6.80)           | 4.36±0.36       | 4.40<br>(2.90-5.40)           | 0.132 <sup>b</sup>  |
| Protrombin zamanı(sn)          | 12.65±2.82        | 12.40<br>(0.92-29.90)         | 12.13±1.80      | 12.00<br>(1.06-18.80)         | 0.010 <sup>b</sup>  |
| Trombosit (10 <sup>9</sup> /L) | 222.85±71.91      | 221.00<br>(47.00-518.00)      | 230.54±70.51    | 220.00<br>(47.00-487.00)      | 0.361 <sup>b</sup>  |
| Lökosit (10 <sup>9</sup> /L)   | 6564.56±1903.28   | 6300.00<br>(1341.00-20200.00) | 6884.36±1807.90 | 6600.00<br>(2300.00-16500.00) | 0.077 <sup>a</sup>  |
| Hemoglobin (g/dl)              | 14.71±1.73        | 14.90<br>(7.50-18.60)         | 14.51±1.62      | 14.50<br>(6.60-17.80)         | 0.111 <sup>b</sup>  |
| Knodel (Hai)                   | 6.96±3.49         | 6.00<br>(1.00-16.00)          | 5.79±3.32       | 5.00<br>(0.00-14.00)          | 0.042 <sup>b</sup>  |
| Takip süresi(ay)               | 75.46±53.19       | 54.00<br>(24.00-234.00)       | 103.34±49.41    | 110.00<br>(24.00-230.00)      | <0.001 <sup>b</sup> |

a: Student-t test, b: Mann Whitney U test Not: AFP (Alfa fetoprotein), ALT (Alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), GGT(gama glutamil transferaz), ALP (Alkalin aminotransferaz)

#### 4.4. Seroklirens ile 3.ay değişikliklerinin ilişkisi

Serum qHBsAg>1000 IU/ml olanların 3.ay qHBsAg düzeyleri değerlendirildiğinde seroklirens gelişen grupta %89,7, gelişmeyen grupta %61,9 oranında qHBsAg<1000 IU/ml 'nin altına düşmüştür ve bu düşüş seroklirens için anlamlı bir prediktördür (p=0,008). Serum HBV DNA'nın 3. ayda başlangıç değerine göre 1 log ve üstünde düşüşü seroklirens ile ilişkili değildir (p=0,343). HbsAg seroklirens gelişmeyen grupta 3.ay ALT ortalamalarında başlangıç ALT ortalamalarına göre anlamlı azalma mevcuttur (65,1±61,1 vs. 41,9±33,9; p<0,001) ancak HBsAg seroklirensi gelişen grupta beklenenin aksine anlamlı bir HBsAg düşüşü görülmemiştir (p=0,72).

Tablo 4: HbsAg seroklirensi gelişen ve gelişmeyen grubun özellikleri (Nitel Veriler)

| Değişkenler                |                                                  | Seroklirens (-)<br>(n=367)<br>n, (%) | Seroklirens (+)<br>(n=213)<br>n, (%) |                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| Cinsiyet                   | Erkek                                            | 242 (65,8)                           | 126 (34,2)                           | 0.102 <sup>a</sup>  |
|                            | Kadın                                            | 125 (59)                             | 87 (41)                              |                     |
| Yaş                        | ≤40                                              | 213 (73)                             | 79 (27)                              | <0.001 <sup>a</sup> |
|                            | >40                                              | 154 (54)                             | 134 (46)                             |                     |
| Kantitatif<br>HBsAg(IU/ml) | <100                                             | 15 (20)                              | 61 (80)                              | <0.001 <sup>a</sup> |
|                            | 100-249                                          | 28 (48,3)                            | 30 (51,7)                            |                     |
|                            | 250-999                                          | 237 (70,2)                           | 101 (29,8)                           |                     |
|                            | ≥1000                                            | 87 (80,6)                            | 21 (19,4)                            |                     |
| HBeAg                      | Negatif                                          | 294 (59,8)                           | 199 (40,2)                           | <0.001 <sup>a</sup> |
|                            | Pozitif                                          | 73 (84)                              | 14 (16)                              |                     |
| AntiHBe                    | Negatif                                          | 96 (84,9)                            | 17 (15,1)                            | <0.001 <sup>a</sup> |
|                            | Pozitif                                          | 271 (58)                             | 196 (42)                             |                     |
| HBV DNA<br>PCR             | Negatif                                          | 96 (50,2)                            | 95 (49,8)                            | <0.001 <sup>a</sup> |
|                            | Pozitif                                          | 271 (69,6)                           | 118 (30,4)                           |                     |
| HBV DNA<br>(kopya/ml)      | <10 <sup>4</sup> kopya                           | 256 (63)                             | 150 (37)                             | 0.001 <sup>a</sup>  |
|                            | 10 <sup>4</sup> kopya –<br>10 <sup>5</sup> kopya | 74 (60,6)                            | 48 (39,4)                            |                     |
|                            | 10 <sup>5</sup> kopya                            | 37 (36,2)                            | 65 (63,8)                            |                     |
| Abdominal<br>USG           | Normal                                           | 119 (55)                             | 97 (45)                              | 0.535 <sup>b</sup>  |
|                            | İrregüler                                        | 18 (72)                              | 7 (28)                               |                     |
|                            | Hepatosteatoz                                    | 46 (77,9)                            | 13 (22,1)                            |                     |
| ALT                        | Normal                                           | 147 (51,2)                           | 140 (48,8)                           | <0.001 <sup>a</sup> |
|                            | Normalin Üstü                                    | 220 (75)                             | 73 (25)                              |                     |
| Hepatoselüler<br>Kanser    | Hayır                                            | 360 (65,9)                           | 186 (34,1)                           | 0.239 <sup>b</sup>  |
|                            | Evet                                             | 5 (71,5)                             | 2 (28,5)                             |                     |
| Siroz                      | Hayır                                            | 348 (63,9)                           | 196 (36,1)                           | 0.064 <sup>a</sup>  |
|                            | Evet                                             | 19 (82,6)                            | 4 (17,4)                             |                     |
| Tedavi                     | Yok                                              | 176 (52,6)                           | 158 (47,4)                           | <0.001 <sup>a</sup> |
|                            | Var                                              | 187 (73,6)                           | 54 (26,4)                            |                     |
| Tedavi                     | IFN bazlı<br>tedavi                              | 54 (65)                              | 29 (35)                              | 0.001 <sup>a</sup>  |
|                            | NA tedavisi                                      | 133 (84,1)                           | 25 (15,9)                            |                     |

a: Ki-kare testi, b: Fisher-Exact test

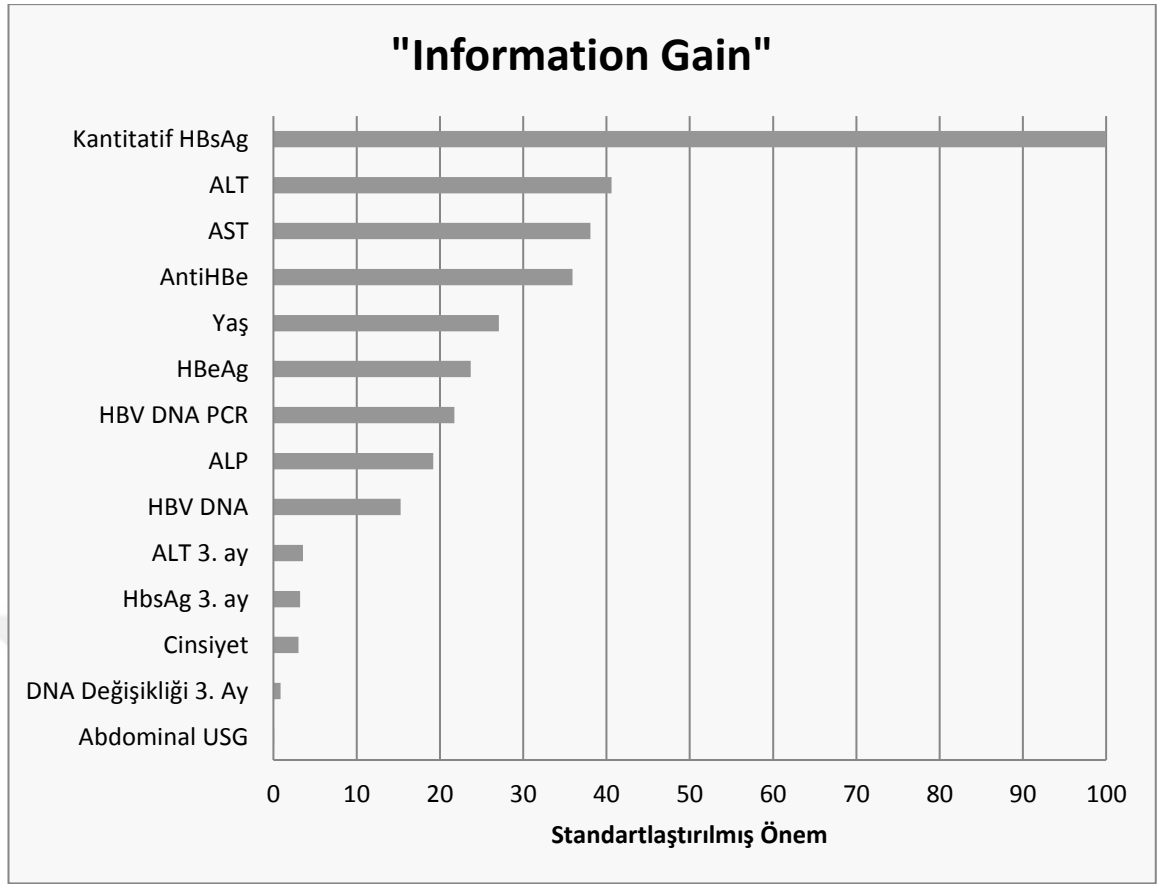
#### 4.5. HBeAg Durumuna Göre Hasta Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların %15'inde HBeAg pozitifliği tespit edilmiştir. HBeAg pozitif hastaların HBeAg negatif hastaların göre anlamlı olarak daha genç popülasyondan oluştuğu görülmüştür( $p<0.001$ ). HBeAg pozitif hastaların %79,3( $n=69$ )'ünde serum ALT değerleri normalin üstünde olarak bulunmuştur( $p<0,001$ ). HBeAg pozitif bireylerin %17,2( $n=15$ )'sinde serum HBV DNA düzeyi negatif olarak bulunmuşken, bu grupta HbsAg seroklirensi %16,1( $n=14$ ) olarak tespit edilmiştir ve bu grupta seroklirens gelişimi anlamlı olarak daha azdır( $p<0,001$ ). HBeAg negatif grupta HBeAg pozitif gruba göre seroklirens gelişim süresinin anlamlı olarak daha kısa olmadığı görülmüştür(  $77.8 \pm 48.5$  ay vs  $60,3 \pm 50,3$  ay;  $p = 0.182$ ).

Tablo 5: HBeAg durumuna göre hasta özellikleri

|                        |                         | HBeAg          |                | P değeri    |
|------------------------|-------------------------|----------------|----------------|-------------|
|                        |                         | Negatif n, (%) | Pozitif n, (%) |             |
| Yaş (yıl)              | ≤40                     | 229(46,5)      | 63(72,4)       | $p<0,001^a$ |
|                        | >40                     | 264(53,5)      | 24(27,6)       |             |
| ALT IU/ml              | Normal değer aralığında | 272(55,2)      | 18(20,7)       | $p<0,001^a$ |
|                        | Normalin üstünde        | 221(44,8)      | 69(79,3)       |             |
| HBV DNA PCR            | Negatif                 | 178(36,1)      | 15(17,2)       | $p=0,001^a$ |
|                        | Pozitif                 | 315(63,9)      | 72(82,8)       |             |
| Kantitatif HbsAg IU/ml | <1000                   | 400(81,1)      | 71(81,6)       | $p=0,526^a$ |
|                        | ≥1000                   | 93(18,9)       | 16(18,4)       |             |

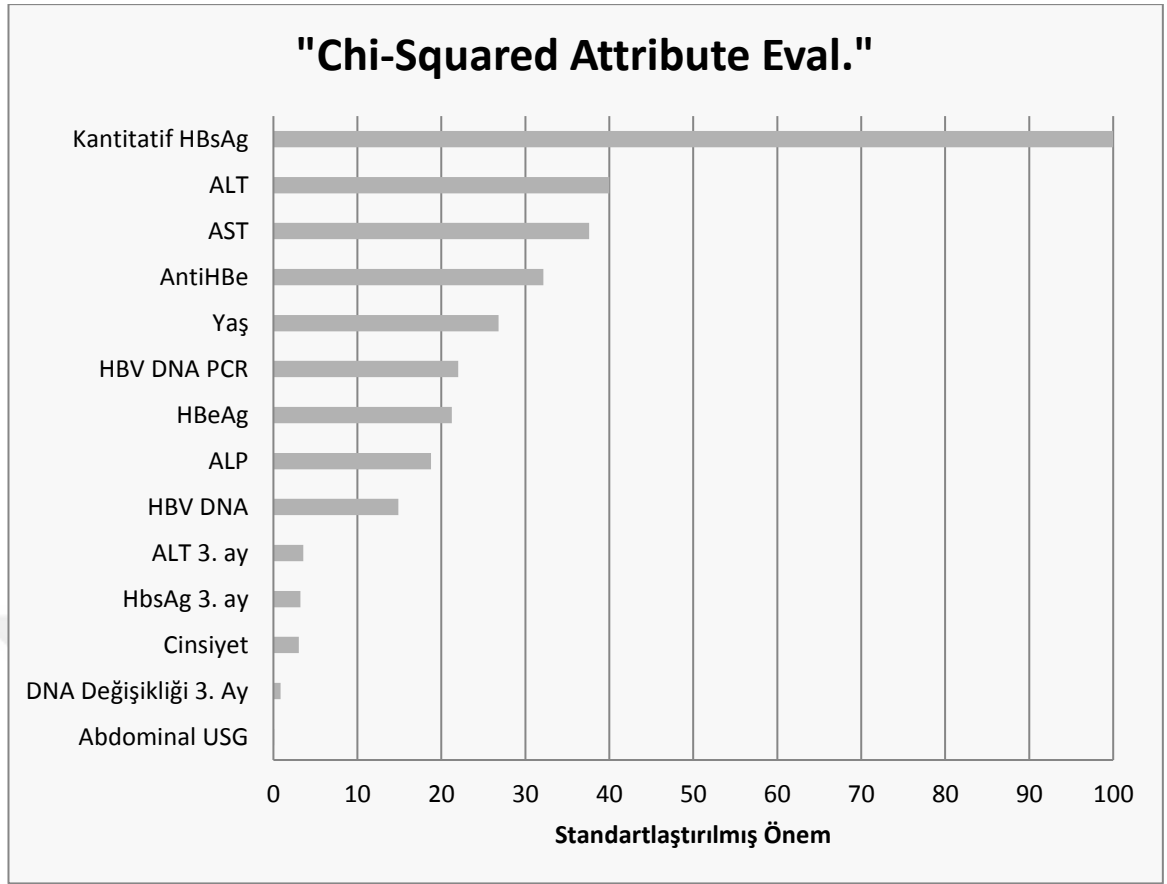
a = kıkare testi



Şekil 2: "Information Gain" yöntemi ile veri setinde bulunan değişkenler için Seroklirens değişkenine ait değişken önemi

Çalışmanın primer amacı başta qHBsAg seviyeleri olmak üzere hastanın başvurusundaki özellikleri ile uzun dönem seroklirensi prediktive etmektir. Bu nedenle çeşitli analizlerle hibrit model oluşturulmuştur.

Şekil 2'deki "Information Gain" yönteminde görüldüğü gibi çalışmanın verileri ile yapılan analiz sonucuna göre veri seti için en önemli değişken kantitatif HBsAg'dir. Bu değişkeni sırasıyla ALT, AST, antiHBe, yaş, HBeAg, HBV DNA PCR, ALP, HBV DNA, 3. ay ALT seviyeleri, 3. ay qHBsAg değişikliği, cinsiyet, 3. ay DNA değişikliği ve abdominal USG değişkenleri takip etmektedir. "Gain Ratio" yöntemi ile de veri setinde bulunan değişkenler için seroklirens değişkenine ait değişken önemi "Information Gain" yöntemi ile benzer bulunmuştur.



Şekil 3: "Chi-Squared Attribute Eval." yöntemi ile veri setinde bulunan değişkenler için Seroklirens değişkenine ait değişken önemi

Veri seti içindeki verilerin HBsAg seroklirensi üzerindeki önemini inceleyen diğer bir yöntem "Chi-Squared Attribute Eval"'dir. Bu yöntemde de görüldüğü gibi veri seti için en önemli değişken kantitatif HBsAg'dir. Bu değişkeni sırasıyla ALT, AST, AntiHBe, yaş, HBV DNA PCR, HbeAg, ALP, HBV DNA, ALT 3. ay, 3.ay HbsAg değişikliği, cinsiyet, 3.ay DNA değişikliği ve abdominal USG değişkenleri takip etmektedir.

HBsAg seroklirensini bağımsız olarak etkileyen faktörleri bulmak ve prediktivite güçlerini değerlendirmek amacı ile yapılan analizlerde Tablo-5'te görüldüğü gibi genel performans ölçütlerine göre en iyi sonucu *Hibrit model* vermiştir. Bu modele ait geliştirilen yazılıma ait çıktılar Şekil 4'de verilmiştir. "Random Forest" yöntemine ait oluşturulan 100 ağaçtan örnek bir ağaca ait yapı Şekil 5'te, "Çok Katmanlı Algılayıcı" yöntemine ait "Gain Chart" grafiği ise Şekil 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Veri setine ilişkin sınıflama ölçütlerinin “Lojistik Regresyon”, “Çok Katmanlı Algılayıcı”, “J48” yöntemlerine ve Hibrit modele ilişkin sonuçları

| Yöntemler               |       | Performance Criteria |           |           |        |
|-------------------------|-------|----------------------|-----------|-----------|--------|
|                         |       | Accuracy             | F-measure | Precision | Recall |
| Lojistik Regresyon      | Evet  | 0.709                | 0.715     | 0.721     | 0.709  |
|                         | Hayır | 0.858                | 0.805     | 0.757     | 0.858  |
|                         | Genel | 0.803                | 0.772     | 0.744     | 0.803  |
| Çok Katmanlı Algılayıcı | Evet  | 0.701                | 0.708     | 0.716     | 0.701  |
|                         | Hayır | 0.768                | 0.745     | 0.723     | 0.768  |
|                         | Genel | 0.743                | 0.732     | 0.720     | 0.743  |
| Random Forest           | Evet  | 0.716                | 0.719     | 0.723     | 0.716  |
|                         | Hayır | 0.888                | 0.815     | 0.753     | 0.888  |
|                         | Genel | 0.825                | 0.780     | 0.742     | 0.825  |
| Hibrit Model            | Evet  | 0.728                | 0.729     | 0.731     | 0.728  |
|                         | Hayır | 0.901                | 0.840     | 0.786     | 0.901  |
|                         | Genel | 0.837                | 0.799     | 0.766     | 0.837  |

Hibrit model; random forest, çok katmanlı algılayıcı ve lojistik regresyon yöntemlerinden oluşmuştur. Bu yöntemlere göre en önemli değişkenlere ait katsayılar baz alınmış, diğer yöntemlerin katsayıları da göz önünde bulundurularak katsayı\*değişken önemi formülizasyonu ile değişkenlere ait yeni katsayılar karar verilmiştir. Bu katsayılar kullanılarak yeni bir model oluşturulmuş ve bu yeni hibrit modele göre performans ölçütleri hesaplanmış ve program oluşturulmuştur. Örnek vermek gerekirse lojistik regresyona ait örnek kat sayılarının bir kısmı aşağıdaki gibidir: cinsiyet= 0.1672, yaş= 0.6509, kantitatif HBsAg<100 IU/ml olması= 1.8672, kantitatif HBsAg 100-249 IU/ml olması= 0.3086, kantitatif HBsAg 250-999 olması= -0.3123, kantitatif HBsAg ≥1000 olması= -1.0853, HBeAg= 0.1206, antiHBe= 1.4355, HBV DNA PCR= -0.5904, HBV DNA <10<sup>4</sup> kopya kategorisi= 0.2645, HBV DNA 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> kopya kategorisi= -0.9017, HBV DNA 10<sup>5</sup> kopya kategorisi= 0.1558, abdominal USG hepatosteatoz kategorisi= -0.1321, ALT= -0.7919, AST= 0.0042, ALP= -0.008, sabit=-0.7382.

Hibrit Model

Seroklirens Sonuçları

Kantitatif HBsAg :<=100 IU/ml

ALT :Normal

AST :0

AntiHBe :Negatif

Yaş :<=40

HBeAg :Negatif

HBV DNA PCR :Negatif

ALP :0

HBV DNA :10^4 kopya

Cinsiyet :Erkek

Hesapla

Tahmin :

Hibrit Model

Seroklirens Sonuçları

Kantitatif HBsAg :<=100 IU/ml

ALT :Normal

AST :43

AntiHBe :Negatif

Yaş :<=40

HBeAg :Negatif

HBV DNA PCR :Pozitif

ALP :55

HBV DNA :10^4 kopya

Cinsiyet :Erkek

Hesapla

Tahmin : %79.4 Evet

Şekil 4: Başvuru özelliklerine göre 10 yıllık HbsAg seroklirens ihtimalini belirleyen hibrit model

Hibrit Model

Seroklirens Sonuçları

Kantitatif HBsAg :<=100 IU/ml

HBsAg :Negatif

ALT :Normal

HBV DNA PCR :Pozitif

AST :43

ALP :55

AntiHBe :Negatif

HBV DNA :10^4 kopya

Yaş :<=40

Cinsiyet :Erkek

Hesapla

Tahmin :%79.4 Evet

Hibrit Model

Seroklirens Sonuçları

Kantitatif HBsAg :250-999 IU/ml

HBsAg :Negatif

ALT :Normal

HBV DNA PCR :Pozitif

AST :25

ALP :64

AntiHBe :Negatif

HBV DNA :10^5 kopya

Yaş :>40

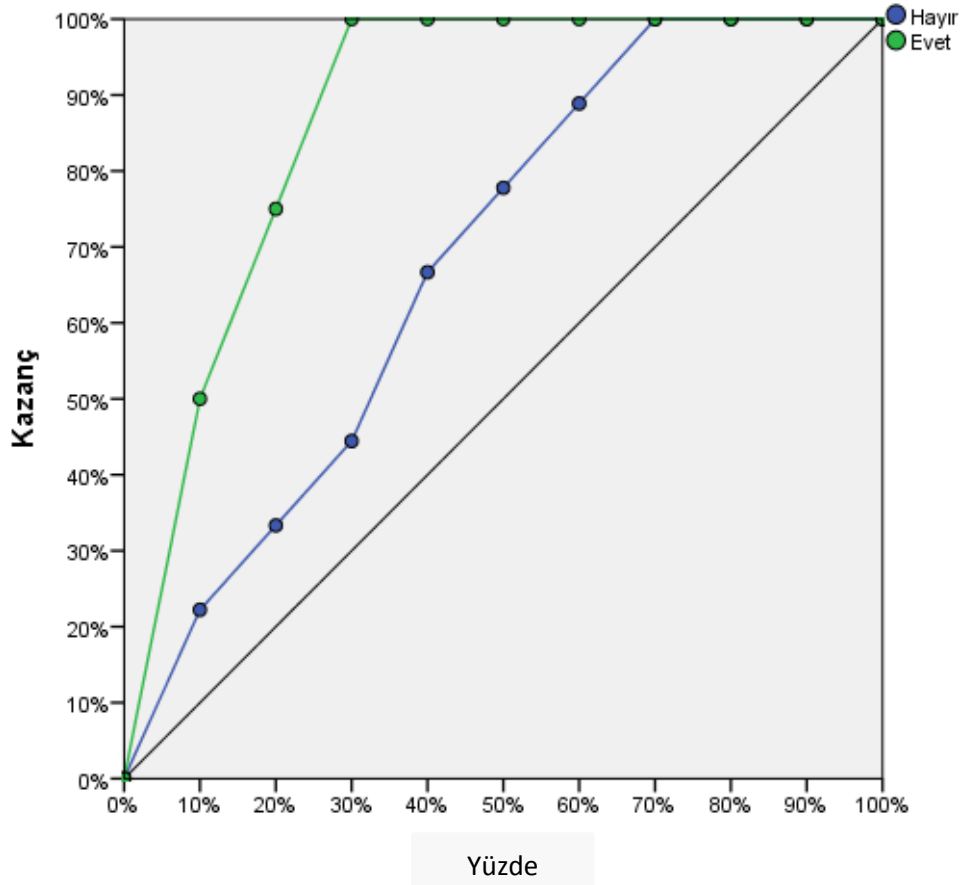
Cinsiyet :Kadın

Hesapla

Tahmin :%93.9 Hayır

Şekil 5: Başvuru özelliklerine göre 10 yıllık HbsAg seroklirens ihtimalini belirleyen hibrit model (devamı)





Bağımlı Değişken: Seroklirens

Şekil 7: "Çok Katmanlı Algılayıcı" yöntemine ait kazanç grafiği

Kümülatif kazançlar tablosu (Şekil 6), toplam vaka sayısının yüzdesini hedefleyen belirli bir kategorideki toplam vaka sayısının yüzdesini gösterir. Örneğin, "Evet" kategorisi için eğrideki ilk nokta (%10, %50)'dir; yani tüm vakalar "Evet" kategorisinde öngörülen sözde olasılık olasılığı ile düzenlenmişse, "Evet" kategorisinde yer alan vakaların %50'sini %10'luk vaka bilgisi ile tahmin edebiliriz. Benzer şekilde, ilk %20'lik bilgiye sahipsek, "Evet"'in %75'ine veya daha fazlası bilgiye sahip olduğumuzu söyleyebiliriz. Vakaların ilk %50'sine sahip isek "Evet"'in yaklaşık %100'ünü tahmin edebiliriz. Çapraz çizgi, bu eğrilerin temelini oluşturur; eğer eğri taban çizgisinden daha uzağa uzanırsa, model daha fazla kazanç sağlayacaktır.

Tablo 8'de modele dahil edilen değişkenlerin tek değişkenli Kaplan Meier analiz sonuçları ve bu sonuçlara ilişkin 5, 10 ve 15 yıllık seroklirens

olasılıkları ve bu sürelerle ait ortalama±standart hata, ortanca±standart hata değerleri ve istatistiksel anlamlılıklarını test eden p değerleri verilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 213 seroklirens gelişen ve 367 seroklirens gelişmeyen hastanın sonuçları değerlendirildiğinde 5 yıllık seroklirens oranları %11,2, 10 yıllık seroklirens oranı %34,3 ve 15 yıllık seroklirens gelişimi %74,1 bulunmuştur. Serum qHbsAg seviyeleri <100 IU/ml olan hastalarda 15 yıllık takipte %97,8 oranında seroklirens görülmüştür.

Tablo 7: Tek değişkenli Kaplan-Meier analiz sonuçları

| Değişkenler      |                                        | Seroklirens |            |            |                |              | p değeri |
|------------------|----------------------------------------|-------------|------------|------------|----------------|--------------|----------|
|                  |                                        | 5 yıl (%)   | 10 yıl (%) | 15 yıl (%) | Takip Süreleri |              |          |
|                  |                                        |             |            |            | Ortalama±SH    | Ortanca±SH   |          |
| Genel            |                                        | 88.8        | 65.7       | 25.9       | 143.23±3.96    | 139.00±2.91  | -        |
| Cinsiyet         | Erkek                                  | 88.6        | 67.7       | 29.4       | 147.97±5.35    | 140.00±3.95  | 0.268    |
|                  | Kadın                                  | 89.0        | 62.6       | 21.2       | 134.48±4.70    | 138.00±3.48  |          |
| Yaş              | ≤40                                    | 89.9        | 69.4       | 40.2       | 161.65±7.00    | 155.00±7.68  | 0.001    |
|                  | >40                                    | 87.7        | 62.4       | 16.4       | 131.44±4.31    | 134.00±2.73  |          |
| Kantitatif HbsAg | <100 IU/ml                             | 66.7        | 40.0       | 2.2        | 92.78±6.17     | 101.00±13.86 | <0.001   |
|                  | 100-249 IU/ml                          | 90.0        | 69.1       | 24.7       | 137.88±8.32    | 139.00±6.24  |          |
|                  | 250-999 IU/ml                          | 93.1        | 74.1       | 35.9       | 161.64±5.51    | 152.00±5.07  |          |
|                  | ≥1000 IU/ml                            | 92.5        | 45.9       | 16.4       | 122.96±9.73    | 108.00±20.03 |          |
| HbeAg            | Negatif                                | 88.2        | 63.5       | 22.2       | 137.94±3.93    | 138.00±2.82  | 0.001    |
|                  | Pozitif                                | 92.3        | 81.5       | 59.8       | 174.08±9.89    | -            |          |
| AntiHBe          | Negatif                                | 91.6        | 83.2       | 70.1       | 179.28±8.13    | 204.00±-     | <0.001   |
|                  | Pozitif                                | 88.1        | 62.3       | 19.1       | 135.13±3.92    | 136.00±2.68  |          |
| HBV DNA PCR      | Negatif                                | 89.0        | 61.1       | 18.6       | 134.84±5.58    | 133.00±4.05  | 0.030    |
|                  | Pozitif                                | 89.3        | 68.5       | 31.6       | 149.48±5.34    | 145.00±4.78  |          |
| HBV DNA          | <10 <sup>4</sup> kopya                 | 87.6        | 63.8       | 21.0       | 139.11±4.60    | 137.00±3.02  | 0.170    |
|                  | 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> kopya | 88.6        | 70.0       | 43.6       | 147.75±10.39   | 153.00±7.60  |          |
|                  | 10 <sup>5</sup> kopya                  | 91.8        | 68.3       | 36.3       | 145.83±6.65    | 142.00±8.11  |          |
| ALT              | Normal                                 | 85.1        | 59.4       | 14.9       | 125.04±3.88    | 133.00±3.90  | <0.001   |
|                  | Normalin üstü                          | 92.7        | 73.4       | 41.9       | 164.68±6.65    | 161.00±11.86 |          |

SH: Standart hata

Çalışmadaki beş açıklayıcı değişken birlikte düşünüldüğünde seroklirensi etkileyen faktörlerin hangilerinin olduğunu belirlemek için geriye doğru seçim yöntemiyle Cox regresyon çözümlemesi yapıldığında elde edilen anlamlı modele ait sonuçlar Tablo 9'da verilmiştir. Tablo 9'da görüldüğü gibi modelde yaş, kantitatif HBsAg, antiHBe, ALT ve ALP

değişkenleri kalmıştır ve p değerleri incelendiğinde bu değişkenlerin HBsAg seroklirens gelişimi ilişkili olduğu söylenebilmektedir (GA%95,  $p<0.005$ ). Yaşı  $>40$  olan hastaların, yaşı  $\leq 40$  olan hastalara göre yaklaşık 1,308 (GA%95; 1,017-1,744) kat daha fazla HbsAg seroklirens yanıtı geliştirdiği söylenebilmektedir. Kantitatif HBsAg değeri  $<100$  IU/ml olanların  $\geq 1000$  IU/ml aralığında olanlara göre qHBsAg seroklirens olasılığının 1,689 kat daha fazla olduğu görülmüştür (GA %95; 1,015-2,812). AntiHBe pozitif olmasının negatif olmasına göre 2,747 kat daha fazla HBsAg seroklirens olasılığını artırdığı görülmektedir (GA %95;1,657-4,555). Serum ALT seviyesinin normal sınırlar içinde olması, normalin üstünde olmasına göre 1,541 kat daha fazla HbsAg seroklirens gelişme olasılığını göstermektedir (GA %95; 1,131-2,100). ALP değerinin bir birim artması seroklirens olasılığını 0,994 kat azaltmaktadır (GA%95; 0.991-0.998).

Çalışmanın başında kalitatif değerler ile seroklirens gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmış; ancak her iki ölçümü eş zamanlı barındıran hastaların uzun dönem takiplerinin olmaması nedeni ile analiz yapılamamıştır.

Tablo 8: Cox regresyon analiz sonuçları

| Değişkenler            |                   | Seroklirens  |               |           |          |
|------------------------|-------------------|--------------|---------------|-----------|----------|
|                        |                   | Hazard Oranı | Güven Aralığı |           | p değeri |
|                        |                   |              | Alt Sınır     | Üst Sınır |          |
| Yaş                    | $\leq 40$         | 1 (Referans) | -             | -         | -        |
|                        | $>40$             | 1.308        | 1.017         | 1.744     | 0.043    |
| Kantitatif HbsAg       | $<100$ IU/ml      | 1.689        | 1.015         | 2.812     | 0.044    |
|                        | 100-249 IU/ml     | 0.862        | 0.487         | 1.526     | 0.611    |
|                        | 250-999 IU/ml     | 0.598        | 0.368         | 0.970     | 0.037    |
|                        | $\geq 1000$ IU/ml | 1 (Referans) | -             | -         | -        |
| AntiHBe                | Negatif           | 1 (Referans) | -             | -         | -        |
|                        | Pozitif           | 2.747        | 1.657         | 4.555     | $<0.001$ |
| Alanin aminotransferaz | Normal            | 1.541        | 1.131         | 2.100     | 0.006    |
|                        | Normalin Üstü     | 1 (Referans) | -             | -         | -        |
| Alkalen Fosfataz       |                   | 0.994        | 0.991         | 0.998     | 0.002    |

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza başvuruda kantitatif HBsAg düzeyi ölçülmüş, 2 yıldan uzun süre takip edilmiş, tanıda HSK ve siroz tanıları olmayan 580 hasta dahil edilmiştir. Takip süreleri 24 ay ile 234 ay arasında değişmek ile birlikte ortalama takip süreleri 85 aydır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %36,7 (n=213)'sinde HBsAg seroklirensi gelişmiştir, %63,3 (n=367)'ünde seroklirens gelişmemiştir. Bu çalışma başvuru sırasında yapılan değerlendirme ile 10 yıllık HBsAg seroklirens gelişme durumunu ve seroklirens gelişiminde etkili birden çok faktörü eş zamanlı değerlendirerek %83 oranında doğru tahmin eden bir hibrit model programı geliştirilmiştir ve bu özelliği ile ilk çalışmadır.

Bilindiği üzere serum HBsAg seviyeleri intrahepatik cccDNA seviyeleri ile koreledir. Yani kantitasyon infekte hücreleri yansıtmaktadır (29). Başlangıç HBsAg seviyelerinin HBsAg seroklirensi için önemli bir prediktör olduğu bilinmektedir (50)(51)(52)(53) ve bu durum özellikle inaktif taşıyıcı grup için geçerlidir. Farklı çalışmalar seroklirens gelişimini ön görmekte serum qHBsAg düzeyi için farklı sınırlar belirtmektedir, örneğin <10 IU/ml (50), <100 IU/mL (51), <200 IU/mL (52), ve <751 IU/mL (53) gibi. Ayrıca yine aynı çalışmalar qHBsAg düzeyinin seroklirens gelişimini prediktivite etme gücünün trombosit sayısı, ileri yaş, serum HBV DNA negatifliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda; qHBsAg düzeyleri önceki çalışmalar da göz önünde bulundurularak <100 IU/ml, 100-249 IU/ml, 250-999 IU/ml, ≥1000 IU/ml olarak dört gruba ayrılmıştır ve düşük qHBsAg düzeyleri yüksek seroklirens oranları ile ilişkilendirilmiştir ve seroklirens gelişimini tahmin etmede bağımsız olarak en güçlü değişken olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda başlangıç qHBsAg düzeyleri, ALT ve AST seviyeleri, HBV DNA seviyeleri ve yaş seroklirens gelişimi ile ilişkili bulunsada; bunlar içerisinde en önemli predikte edici faktörün başlangıç qHBsAg düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Başlangıç qHbsAg<100 IU/ml olan hastalarda 5 yıllık seroklirens %33,7, 15 yıllık seroklirens %97,8'dir.

İnaktif hastalarda qHBsAg düzeylerinin seroklirens ile ilişkisini değerlendirilen bir çalışmada, başlangıç qHBsAg düzeylerinin <50 IU/ml olmasının, seroklirens için %17 sensitivite ve %98 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (54). Aynı çalışmada, qHBsAg<1000 IU/ml altında olmasının ya da qHBsAg<50 IU/ml ve HBV DNA<2000 IU/ml olmasının genotip C ve D için iyi bir tanısal kriter olmadığı gösterilmiştir (54). HBsAg sekresyonunun genotip bağımlı olduğunu gösteren çalışmalar, genotip A ve C'de yüksek seviyelerde, genotip D ve E'de orta seviyelerde ve genotip B'de düşük seviyelerde sekrete olduğunu belirtmektedir (55). Bizim çalışmamızın retrospektif olmasından ve maliyet etkin olmadığı için ülkemizde rutin genotip bakılmıyor olmasından dolayı genotip ile qHBsAg düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Tayvan'da yapılan REVEAL-HBV çalışması (41)(42); %85'i HBe-Ag negatif olan ve ortalama takip süresi 11 yıl olan 3500 HBsAg pozitif hastayı içeren bir çalışmadır. Bu çalışmada HBV DNA>2000 IU/ml olan hastalarda, HBV DNA<2000 IU/ml olan hastalara göre siroz gelişimi için relatif risk 2,5 (%95 GA; 1,6-3,8), HSK gelişimi için relatif risk 2,7 (%95 GA; 1,3-5,6) kat artmıştır. HBV DNA seviyelerinde belirgin artış, siroz ve HSK gelişimi ile ilişkilidir.

Bazal serum HBV DNA seviyeleri ve takiplerdeki serum HBV DNA seviye düşüşünün HBsAg seroklirensi için önemli parametrelerden biri olduğu bilinmektedir. HBV DNA viral yükünün, HBsAg seroklirensi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, yüksek HBV DNA seviyelerinin (>100.000 kopya/ml) HBsAg seroklirensi gelişimi üzerine etkili olduğu ve HBV DNA seviyeleri ölçülemeyecek düzeyde düşük olanların hepsinde seroklirens geliştiği görülmüştür (43). Diğer bir çalışma ise HBV DNA seviyeleri 10,000 kopya/ml ve üstünde olan KHB'lilerde HBsAg seroklirensinin 4 kat azaldığı ve HBV DNA seviyelerinde 3 log ve üstünde azalmanın olması seroklirens ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur(44). Başvurudaki düşük qHBsAg seviyeleri ve düşme kinetiği, HBsAg seroklirensi için oldukça prediktivite edicidir. Brunotte ve arkadaşlarının 384 hasta ile yaptığı çalışma HBeAg negatif bireylerde HBsAg titresinin tedavi sırasında >1 log<sub>10</sub> IU/ml düşmesi, tedavi sonunda <10 IU/ml olacağının en önemli göstergesidir

(39). Çalışmamızda qHBsAg seroklirensi gelişen grupta, üçüncü ay değerlerinde, qHbsAg'nin 1000 IU/ml altına düştüğü daha yüksek oranlarda görülmüştür ve HbsAg seroklirensinde önemli faktörlerdendir. Önceki çalışmalardan farklı olarak 3. ay HBV DNA düzeyinde azalma ve ALT seviyelerinde azalma seroklirens ile anlamlı olarak ilişkilendirilememiştir.

Özellikle HBV DNA<2000 IU/ml olan hastalarda kantitatif serum qHBsAg düzeyi progresif karaciğer hastalığı için prediktördür. Kantitatif HBsAg>1000 IU/ml olan hastalarda qHBsAg<1000 IU/ml olanlara kıyasla hepatit riski 1,5 kat (%95 GA; 1,2-1,9) ve HSK riski 13,7 kat (%95 GA; 4,8-39,9) artmıştır (58). HBeAg pozitif hastalarda yüksek HBV DNA konsantrasyonları, hastalık komplikasyonlarını predikte edemez; ancak HBeAg negatif hastalarda yüksek HBV DNA seviyeleri (>20,000 IU/ml) ileri yaşla birlikte HSK için prediktiftir (59). Bizim çalışmamızda HBV DNA seviyeleri HSK için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmedi ve kantitatif HBsAg>1000 IU/ml olan hastalarda qHBsAg<1000 IU/ml olanlara kıyasla HSK riskinde anlamlı bir artış görülmemiştir.

Seroklirens gelişen hastaların iyi bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir. HbsAg seroklirensi sonrası uzun dönem takiplerde hiç HSK gelişiminin olmadığı çalışmalar olsa da (56), bu çalışmaların tersine Amerika ve Kore'de HBsAg seroklirens sonrası HSK gelişme yüzdelerini %1,4-4,8 olarak gösteren çalışmalar da mevcuttur (40)(57)(48). Bizim çalışmamızda, HBsAg seroklirens grubunda HBsAg kaybı sonrası HSK gelişme oranı %4 olarak tespit edilmiştir ve bu çalışmalar HBsAg seroklirensinin, HSK gelişimi riskini ekarte etmediğini göstermektedir (16).

HBsAg seroklirens gelişim süresine hastanın tedavi almasının anlamlı etkisinin olmadığı daha önce yapılan çalışmalarda bilinmektedir. Kronik Hepatit B için şu ana kadar mevcut olan tedavilerin hiçbiri, tedavi edilen hastaların çoğunda HBsAg seroklirensi ile güçlü olarak ilişkilendirilememiştir (49). Başlangıç qHBsAg<100 IU/ml olan grupta tedavi bitiminden sonraki 2 yıl boyunca tam yanıt için prediktivite edicidir (45). Serum qHBsAg düzeyleri IFN bazlı tedavi alan KHB hastalarında yol

göstericidir ve tedavinin sonlanma zamanının değerlendirilmesi için 12. haftada qHBsAg düzeylerinin ölçümüne başvurulmaktadır (21). NA tedavilerinde ise qHBsAg seviyeleri IFN bazlı tedavilere göre daha az önem arz etmektedir ve serum HBV DNA seviyeleri tedavi değerlendirilmesi amacı ile daha sıklıkla kullanılmaktadır (46). Bu tedaviler arası etki mekanizması ile ilişkilendirilmiştir. NA tedaviler pregenomik revers transkripsiyon RNA'yı etkilerken; cccDNA ve subgenomik RNA üzerine etkisiz olması nedeni ile HBsAg seviyeleri üzerine anlamlı etkisi olmadığı kabul edilmektedir. Çalışmamızda tedavi almayan grupta anlamlı olarak daha yüksek oranlarda seroklirens gelişmiştir ve bu grup inaktif hepatit B grubu olduğu için beklenen bir sonuçtur. NA tedavisi alan grupta, IFN bazlı tedavi alan gruba göre daha az seroklirens gelişmesi de önceki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Uzun dönem takipleri için prospektif bir çalışma da yıllık HBsAg seroklirens oranları %0,5-1,4, 10 yıl için %8,1, 20 yıl için %24,9, 25 yıl için %44,7 olarak bulunmuştur. Vertikal yolla veya erken çocuklukta enfekte olanlarda (<%1/yıl) düşük, hastalık daha geç dönemlerde karşılaşılanlardan (Avrupalılar >%1) daha fazladır (47). Çalışmamızda seroklirens gelişen hasta grubunun seroklirens gelişmeyen hasta grubuna oranının, toplum popülasyonuna kıyasla oldukça yüksek olması nedeni ile çalışmamız tek tek hasta düzeyinde seroklirens ve serokonversiyon gelişme ihtimalini tahmin etmek ile birlikte 5, 10 ve 15 yıllık seroklirens oranları popülasyonumuzda topluma göre oldukça yüksek olarak görülmüştür. Ancak seroklirens gelişen ve gelişmeyen gruplarda hastalık özellikleri ve seroklirens için bağımsız değişkenler net olarak belirlendiği için uzun dönem seroklirens ihtimallerini tahmin etmek için oldukça uygun bir hasta grubudur.

Güney Kore popülasyonunda yapılan bir çalışmada 40-50 ve 50-60 yaş gruplarında 30-40 ve >60 yaş gruplarına kıyasla erkek hasta oranı anlamlı olarak daha fazla çıkmıştır ( $p < 0,0001$ ) ve çalışmamızdan farklı olarak seroklirens gelişim süresi ile yaş grupları arasında ilişki gösterilmemiştir ( $p = 0,148$ ) (48).

ALT alevlenmelerinin KHB olgularında hastalık seyrinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Serum ALT seviyelerindeki dalgalanmaların HbsAg seroklirensi ile ilişkisini değerlendiren çalışmada, seroklirens gelişmeyen grupta gelişen gruba kıyasla ALT seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (58 vs. 35;  $p=0,03$ ) (60). Çalışmamızda HBsAg seroklirens gelişmeyen grupta anlamlı olarak ALT seviyelerinin normal kabul edilen değer aralığının üstünde olduğu görülmüştür ve başlangıç ALT değerlerinin seroklirens gelişimini tahmin etmede bağımsız bir prediktör olduğu belirlenmiştir. Serum ALT seviyesinin normal sınırlar içinde olması, normalin üstü olmasına göre 1,5 kat daha fazla HBsAg seroklirensi gelişme ihtimali getirdiği görülmüştür.

Çalışmamızda seroklirens gelişen hasta sayısının birçok çalışmaya göre daha fazla olması, seroklirens gelişecek grubun özelliklerinin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Çalışmaya katılan hastaların 20 yıla varan takip sürelerinin olması verilerin gücünü arttıran faktörlerdendir. Başvuru sırasında yapılan değerlendirme ile 10 yıllık HBsAg seroklirens gelişme durumunu ve seroklirens gelişiminde etkili birden çok faktörü eş zamanlı değerlendirerek %83 oranında doğru tahmin eden bir hibrit model programı geliştirilmiştir ve bu özelliği ile ilk çalışmadır.

Çalışmanın retrospektif olması nedeni ile genotip, obezite, bulaş yolu ve bulaş süresi bilgilerine ulaşamaması ise araştırmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Kantitatif HBsAg düzeyinin rutin olarak bakılmış olmaması nedeni ile çalışma grubu toplum seroklirens oranlarını net olarak yansıtmamaktadır.

Sonuç olarak; bu tez çalışması ilerleyen dönemlerde yapılacak olan, daha uzun takibe sahip ve daha büyük popülasyonlar ile uzun dönem HBsAg seroklirens gelişimini inceleyen çalışmalar için önemli bir basamak olacak ve gelecek çalışmalara ışık tutacaktır.

## 6. ÖZET

### **Kronik Hepatit B Hastalarında Başlangıç Kalitatif Ve Kantitatif HBsAg Düzeylerinin Uzun Dönem Takiplerde Seroklirens Ve Serokonversiyon Üzerine Etkisi**

**Giriş:** Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunda seroklirensi predikte etmek için başvurudaki kantitatif serum hepatit B yüzey antijeninin (qHBsAg) düşük seviyelerinin önemli bir biyobelirteç olduğu bilinmektedir. Biz de bu tez çalışmasında qHBsAg düzeylerinin ve hastalık takibinde kullanılan diğer faktörlerin seroklirens gelişimi üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

**Yöntemler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Ocak 1999-Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran serum HBsAg pozitif, anti-HCV negatif, anti-HDV negatif, karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri olmayan 6-12 ay aralıklarla düzenli takibi olan, başvurudaki qHBsAg düzeyi ölçülmüş 580 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda qHbsAg düzeyleri, başlangıç HbsAg düzeyi, yaş, cinsiyet, HBeAg ve diğer biyobelirteçlerin hastaların ilerleyen takibindeki seroklirens gelişimi ile ilişkisi incelendi.

**Veriler:** Çalışmamızda başvuruda kantitatif HBsAg ölçümü olan hastaların 213'ünde seroklirens gelişmişken; 367'sinde seroklirens gelişmemiştir ve seroklirens yanıtı ortalama 76. ayda ( $76.57 \pm 48.77$ ) gelişmiştir. Başlangıç qHbsAg <100 IU/ml olanlarda qHBsAg  $\geq 1000$  IU/ml olanlara kıyasla 1,69 kat daha fazla seroklirens geliştiği görüldü (95% GA; 1,0-2,81). Anti-HBe pozitifliğinin seroklirens gelişme ihtimalini 2,74 kat (95% GA; 1,65-4,55), normal ALT seviyelerinin 1,54 kat (GA %95; 1,13-2,10) artırdığı gösterildi.

**Sonuç:** Çalışmada seroklirens gelişimini predikte etmede en önemli belirteçin başvurudaki qHBsAg olduğu gösterildi ve başlangıç qHBsAg düzeyi, ALT seviyeleri, yaş, ve HBeAg durumu seroklirens gelişimi ile ilişkilendirildi. Oluşturulan hibrid model ile başvuru özellikleri ile 10 yıl

sonraki seroklirens gelişimini %83 doğrulukla tahmin eden bir model oluşturuldu.

**Anahtar sözcükler:** kantitatif HBsAg, kronik hepatit B, seroklirens, serokonversiyon, veri madenciliği



## 7. SUMMARY

### **The Effect Of Starting Qualitative and Quantitative HBsAg Levels Of Chronic Hepatitis B Patients On The Seroclearance and Seroconversion In Long-Term Follow Up**

**Introduction:** Although a low level of quantitative hepatitis B surface antigen (qHBsAg) is a marker of hepatitis B virus (HBV) seroclearance, additional biomarkers are needed for more accurate prediction. In this study we aimed to investigate and to bring in to the open the factors that has effects on HBsAg seroclearance.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of data from a cohort of individuals in Ankara who were HBsAg seropositive, anti-HCV negative, anti-HDV negative and free of cirrhosis and/or liver cancer; patient datas recruited from the patient files between 1999 and 2017, and patients has included to study who had evaluated every 6–12 months regularly. We noted starting levels of quantitative HBsAg in blood samples from 580 participants. The first date at which a sample tested negative for HBsAg, was designated as the date of spontaneous HBsAg seroclearance. We calculated cumulative incidences of HBsAg seroclearance; associations between level of initial qHbsAg, age, gender, HbeAg and other biomarkers and HBsAg seroclearance.

**Results:** In this study, 213 patients make developed HBsAg seroclearance and 367 patients didn't make developed HBsAg seroclearance. In these patients, seroclearance developed at a mean of 76 months (  $76.57 \pm 48.77$ ). Patients with qHBsAg value of  $<100$  IU/ml are 1.69 times more likely to have seroclearance than those patients with  $\geq 1000$  IU/ml (95% CI, 1.0-,2.81). Anti-HBe positivity increases the probability of seroclearence by 2.74 fold (95% CI, 1.65-4.55). Normal levels of ALT were found to be related to seroclearence.

**Conclusion:** In a retrospective analysis of patients with chronic HBV infection we demonstrated the association between HbsAg seroclearance and initial qHBsAg levels, ALT levels, age, anti-HBeAg positivity. The

hybrid which we created can predict the development of seroclearance with 83% accuracy within 10 years.

**Keywords:** quantitative HBsAg, chronic hepatitis B, seroclearance, seroconversion, data mining



## KAYNAKLAR

1. Hutin Y, Nasrullah M, Easterbrook P, Dongmo Nguimfack B, Burrone E, Averhoff F, et al. Access to treatment for hepatitis B virus infection—Worldwide, 2016. *American Journal of Transplantation*. 2018;
2. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing. WHO. 2017.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Nov;21(11):1020–6.
4. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Oct;38(10):683–8.
5. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection. *JAMA* [Internet]. 2018 May 1;319(17):1802. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.3795>
6. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10161):2313–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31865-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31865-8)
7. Tsai K-N, Kuo C-F, Ou J-HJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends Microbiol*. 2018 Jan;26(1):33–42.
8. Liu C-J, Kao J-H. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis*. 2013 May;33(2):97–102.
9. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* (London, England). 2005 Jan;365(9454):123–9.
10. Wong GL-H, Chan HL-Y, Yiu KK-L, Lai JW-Y, Chan VK-K, Cheung KK-C, et al. Meta-analysis: The association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(5):517–26.
11. Chen C-J, Yang H-I. Natural history of chronic hepatitis B

- REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;26(4):628–38.
12. Tian Y, Kuo C-F, Akbari O, Ou J-HJ. Maternal-Derived Hepatitis B Virus e Antigen Alters Macrophage Function in Offspring to Drive Viral Persistence after Vertical Transmission. *Immunity*. 2016 May;44(5):1204–14.
  13. Poh Z, Goh B-BG, Chang P-EJ, Tan C-K. Rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and the role of surveillance: a 10-year follow-up of 673 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;27(6):638–43.
  14. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;9(1):64–70.
  15. Perrillo RP. Hepatitis B: transmission and natural history. *Gut*. 1993;34(2 Suppl):S48-9.
  16. Chu C-M, Liaw Y-F. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir Ther*. 2010;15(2):133–43.
  17. Global hepatitis report, 2017. 2017.
  18. Chu C -M, Liaw Y -F, Sheen I -S, Lin D -Y, Huang M -J. Sex Difference in Chronic Hepatitis B Virus Infection: An Appraisal Based on the Status of Hepatitis B e Antigen and Antibody. *Hepatology*. 1983;
  19. Papatheodoridis G V., Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012.
  20. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370–98.
  21. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.
  22. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2019 Feb 22];48(2):335–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882780700637X?via%3Dihub>
  23. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560–99.

24. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7):417–22.
25. Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, Di Marco M, Rapaccini GL, Benvegna L, et al. Factors that affect efficacy of ultrasound surveillance for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;12(11):1927–33.e2.
26. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RSJ, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):284–306.
27. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261–83.
28. Idilman R, Gunsar F, Koruk M, Keskin O, Meral CE, Gulsen M, et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepat*. 2015 May;22(5):504–10.
29. Lai C-L, Wong D, Ip P, Kopaniszen M, Seto W-K, Fung J, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2017 Feb;66(2):275–81.
30. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet (London, England)*. 2013 Feb;381(9865):468–75.
31. Papatheodoridis G V, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):348–56.
32. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Jan;164(1):30–40.
33. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung T-T, Dai JW-C, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology*. 2017 Oct;66(4):1036–44.
34. Brown RSJ, McMahon BJ, Lok ASF, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):319–33.

35. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med*. 2018 Mar;378(10):911–23.
36. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):774–80.
37. Kang W, Park JY. When to stop nucleos(t)ide analogues treatment for chronic hepatitis B? Durability of antiviral response. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7207–12.
38. Kim G-A, Lim Y-S, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1325–32.
39. Cornberg M, Wong VW-S, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL-Y. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol*. 2017 Feb;66(2):398–411.
40. Tong MJ, Nguyen MO, Tong LT, Blatt LM. Development of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;7(8):889–93.
41. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; Mar;130(3):678-86.
42. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level Downloaded From: on 12/24/2018. *JAMA*. 2006.
43. Kim JH, Lee JH, Park SJ, Bae MH, Kim JH, Kim DY, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: a prospective follow-up study. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(82–83):578–81.
44. Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Lu S-N, Jen C-L, Wang L-Y, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):474–82.
45. Arai M, Togo S, Kanda T, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis B surface antigen can help predict spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr;24(4):414–8.
46. Seth AK. HBsAg Quantification in Clinical Practice. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2012;2 1(1):75–80. Available from:

47. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. 1991 Apr;13(4):627–31.
48. Park YM, Lee SG. Clinical features of HBsAg seroclearance in hepatitis B virus carriers in South Korea: A retrospective longitudinal study. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov;22(44):9836–43.
49. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993 Aug;119(4):312–23.
50. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):68–76.
51. Fung J, Wong DK-H, Seto W-K, Kopaniszen M, Lai C-L, Yuen M-F. Hepatitis B surface antigen seroclearance: Relationship to hepatitis B e-antigen seroclearance and hepatitis B e-antigen-negative hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1764–70.
52. Han Z-G, Qie Z-H, Qiao W-Z. HBsAg spontaneous seroclearance in a cohort of HBeAg-seronegative patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol*. 2016 Jan;88(1):79–85.
53. Liu J, Lee M-H, Batrla-Utermann R, Jen C-L, Illoeje UH, Lu S-N, et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):853–60.
54. Ungtrakul T, Sriprayoon T, Kusuman P, Chunnuan P, Soonklang K, Sornsamdang G, et al. Role of quantitative hepatitis B surface antigen in predicting inactive carriers and HBsAg seroclearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Vol. 96, *Medicine (United States)*. 2017.
55. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1141–50.
56. Lim TH, Gane E, Moyes C, Borman B, Cunningham C. HBsAg loss in a New Zealand community study with 28-year follow-up: rates, predictors and long-term outcomes. *Hepatol Int [Internet]*. 2016;10(5):829–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9709-6>
57. Yuen M-F, Wong DK-H, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg

Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1192–9.

58. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology*. 2013;
59. Kim G-A, Lim Y-S, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut*. 2018 May;67(5):945–52.
60. Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, et al. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res*. 2016 Mar;46(3):E89-99.