



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN HEPATİT B
HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİPLERİNDE SİROZ
VE HEPATOSELÜLER KARSİNOM GELİŞME
ORANLARININ BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Buğra TUğRUL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kadir GİŞİ

KAHRAMANMARAŞ– 2024



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN HEPATİT B
HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİPLERİNDE SİROZ
VE HEPATOSELÜLER KARSİNOM GELİŞME
ORANLARININ BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Buğra TUğRUL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kadir GİŞİ

KAHRAMANMARAŞ– 2024

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, mesleki gelişimime katkı sağlayan ve sıkıntılı zamanlarımızda hep yanımda olan saygıdeğer ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN'e,

Asistanlık hayatım boyunca ve tez sürecinde, bilgi birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan, hoşgörü ve sabırla bana hep destek olan çok kıymetli tez danışman hocam Doç. Dr. Kadir GİŞİ'ye,

İç hastalıkları eğitimimde, bilgi birikim ve deneyimlerini bana aktararak mesleki gelişimime katkı sağlayan sevgili hocalarım Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR'e, Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN'e, Prof. Dr. Kamile GÜL'e, Prof. Dr. Orçun ALTUNÖREN'e, Prof. Dr. Dilek TÜZÜN'e, Prof. Dr. Ayten OĞUZ'a, Doç. Dr. Fatih YILDIZ'a, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN'e, Doç. Dr. Murat İSPIROĞLU'na, Doç. Dr. Murat ŞAHİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ÇİFTÇİOĞLU'na,

Birlikte geçirdiğimiz süre boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım bütün asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Rotasyon yaptığım sürede, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Kardiyoloji, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi olarak bana her zaman destek olan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan rahmetli babam Ecz. Ahmet Atıla TUĞRUL'a, biricik annem Ayşe TUĞRUL'a ve sevgili abilerim İsmail Burak TUĞRUL ve Burçin Atıla TUĞRUL'a,

Bu hayattaki en büyük destekçim, her zaman yanımda olan kıymetli eşim, hayat arkadaşım, can yoldaşım Fatma Zehra TUĞRUL'a ve canım oğlum Ömer Asım TUĞRUL'a teşekkür ederim.

Kahramanmaraş'ta meydana gelen ve 50.000'i aşkın insanımızın hayatını kaybettiği büyük depremde, aralarında çalışma arkadaşımız Arş. Gör. Dr. Ali KAHYA

ve ailesini, diğ er  alışma arkadaşlarımız ve yakınlarının da bulunduğ u t m kaybettiklerimizi saygı ve  z nt yle anıyorum.

KAHRAMANMARAŞ– 2024

Dr. Mehmet Buğra TUğRUL



**ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN HEPATİT B HASTALARININ
UZUN DÖNEM TAKİPLERİNDE SİROZ VE HEPATOSELÜLER KARSİNOM
GELİŞME ORANLARININ BELİRLENMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Buğra TUĞRUL

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Ocak-2024

ÖZET

GİRİŞ: Hepatit B virüsü (HBV), ülkemizde ve dünyada hepatitten, siroz ve hepatoselüler kansere (HCC) kadar değişen şekillerde karaciğer hastalığına neden olarak, yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit B (KHB)'yi tedavi etmek için interferon alfa ve nükleozid/nükleotid analogları olmak üzere 2 farklı ilaç grubu kullanılmaktadır. Bu tedaviler, HBV replikasyonunun uzun vadeli baskılanmasını sağlayarak sağ kalımı ve yaşam kalitesini artırmayı hedefler.

AMAÇ: Çalışmamızın amacı, antiviral tedavi alan ve almayan KHB hastalarının uzun dönem takiplerinde, siroz ve HCC gelişme oranının belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran, antiviral tedavi alan ve almayan hepatit B hastaları alındı ve hastalar 2013-2023 yılları arasında medullada kayıtlı antiviral raporları gözönüne alınarak retrospektif olarak tarandı. Çalışmamıza 333 hasta dahil edildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastalarda, total bilirubin, pt, inr, afp, ast ve alt değerleri tedavi sonunda, tedavi başındaki değerlerine göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde azalma ($p<0,001$) gösterirken, albumin değeri tedavi sonunda, tedavi başındaki değerlerine göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde artma ($p<0,001$) göstermiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan hem entekavir grubunda hem de tenofovir grubunda, HBV DNA (IU/ML) değerleri, tedavi sonunda, tedavi başındaki değerlerine göre azalma göstermiş ve istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan hastalardan

35'inde siroz ve/veya HCC gelişmiştir.

SONUÇ: KHB hastalarında antiviral kullanımının klinik, biyokimyasal, serolojik ve virolojik yanıt açısından iyileşmeye önemli katkı sağladığı ancak tedavi yanıtı açısından aralarında anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı. Antiviral tedaviyle HBV DNA negatifleşmiş olsa da, siroz ve HCC gelişme riskinin devam ettiği, bununla birlikte; HBV taşıyıcılığı olan hastalarda da siroz ve HCC gelişebileceği gösterildi. HCC gelişiminin genellikle siroz zemininde olduğu ancak siroz gelişmeden de HCC gelişebileceği görüldü. HBV hastalarının ömür boyu, belirli aralıklarla ve düzenli takibinin, HBV komplikasyonlarının önlenmesinde önemli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : Kronik hepatit B, entekavir, tenofovir, lamivudin, siroz, HCC

Sayfa Adedi : 79

Danışman : Doç. Dr. Kadir GİŞİ

**DETERMINATION OF THE DEVELOPMENT RATES OF CIRRHOSIS AND
HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE LONG-TERM FOLLOW-UP OF
HEPATITIS B PATIENTS WHO RECEIVED AND DID NOT RECEIVE
ANTIVIRAL TREATMENT**

(Specialization Thesis)

MD, Mehmet Buğra TUĞRUL

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

January-2023

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hepatitis B virus (HBV) is an important life-threatening health problem in our country and around the world, causing liver disease ranging from hepatitis to cirrhosis and hepatocellular cancer (HCC). Two different drug groups are used to treat chronic hepatitis B (CHB): interferon alpha and nucleoside/nucleotide analogues. These treatments aim to improve survival and quality of life by providing long-term suppression of HBV replication.

PURPOSE: The aim of our study is to determine the development rate of cirrhosis and HCC in the long-term follow-up of CHB patients who receive and do not receive antiviral treatment.

MATERIALS AND METHODS: In this study, hepatitis B patients who applied to the Gastroenterology Polyclinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, who received or did not receive antiviral treatment, were included, and the patients were retrospectively screened, taking into account the antiviral reports recorded in the medulla between 2013 and 2023. 333 patients were included in our study.

FINDINGS: In the patients included in the study, total bilirubin, pt, inr, afp, ast and alt values showed a statistically significant decrease ($p<0.001$) at the end of treatment

compared to their values at the beginning of treatment, while albumin value showed a statistically significant decrease at the end of treatment compared to its values at the beginning of treatment. showed an increase ($p<0.001$). Among the patients included in the study, HBV DNA (IU/ML) values decreased at the end of treatment compared to the values at the beginning of treatment in both the entecavir group and the tenofovir group, and a statistically significant difference was detected ($p<0.001$). Cirrhosis and/or HCC developed in 35 of the patients participating in the study.

CONCLUSION: It was determined that the use of antivirals in CHB patients contributed significantly to recovery in terms of clinical, biochemical, serological and virological response, but there was no significant difference between them in terms of treatment response. Even though HBV DNA becomes negative with antiviral treatment, the risk of developing cirrhosis and HCC continues; however; It has been shown that cirrhosis and HCC can also develop in patients with HBV carriers. It was observed that the development of HCC usually occurs on the basis of cirrhosis, but HCC can also develop without the development of cirrhosis. It was concluded that lifelong, regular and regular follow-up of HBV patients is important in preventing HBV complications.

Key Words : Chronic hepatitis B, entecavir, tenofovir, lamivudine, cirrhosis, HCC

Page Number : 79

Advisor : Assoc. Prof. Dr. Kadir GİŞİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖN SÖZ	i
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Hepatit B Virüsü.....	4
2.2. HBV Antijenleri ve HBV Antikorları	5
2.3. HBV'nin Epidemiyolojisi.....	7
2.4. HBV'nin Bulaş Yolları ve HBV'den Korunma	8
2.5. HBV'nin Klinik Özellikleri.....	9
2.5.1. Akut hepatit B enfeksiyonu	10
2.5.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu.....	12
2.6. HBV'de Tanı	15
2.7. Tedavi	18
2.7.1. Tedavi ajanları.....	18
2.7.2. Tedaviye başlama ve tedaviyi kesme kriterleri	21
2.7.3. Tedavi yanıt kriterleri.....	24
2.7.4. KHB enfeksiyonu tedavisi esnasında antiviral direnci gelişmesi	26
2.8. Kronik HBV'nin Komplikasyonları.....	26
2.8.1. Siroz.....	26
2.8.1.1. Sirozun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları	28
2.8.1.2. Sirozun komplikasyonları.....	29
2.8.1.3. Sirozun prognozu	30
2.8.2. Hepatoselüler karsinom.....	30

2.8.2.1. HCC'nin etyolojisi ve risk faktörleri.....	30
2.8.2.2. Tanı ve tarama.....	31
2.8.2.3. Tedavi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
3.1. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKÇA.....	53
8. ŞEKİLLER DİZİNİ	65
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
KC-S	: Siroz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
KHB	: Kronik Hepatit B
IFN α	: İnterferon alfa
Peg IFNα	: Pegile İnterferon alfa
NA	: Nukleozid-Nukleotid analogları
TBV	: Telbivudin
LAM	: Lamivudin
ADV	: Adefovir
TDF	: Tenofovir Diproksil Fumarat
TAF	: Tenofovir Alefenamid
ETV	: Entekavir
HBsAg	: Hepatit B Surface Antijeni
Anti HBs	: HBsAg'ye karşı oluşan antikor
HBcAg	: Kor Antijeni
Anti-HBc	: Hepatit B core antijen
cccDNA	: Çembersel DNA (covalently closed circular)
Mrna	: Messenger RNA
HBeAg	: Hepatit B e Antijeni
Anti HBe	: HBeAg'ye karşı oluşan antikor

PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
PT	: Protrombin Zamanı
INR:	Uluslararası Normalizasyon Oranı
PLT	: Trombosit Sayısı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
AFP	: Alfa-fetoprotein
Ig M	: İmmünglobulin M
Ig G	: İmmünglobulin G
HAİ	: Histolojik Aktivite İndeksi
MR	: Manyetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
APASL	: Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
NÜS	: Normalin Üst Sınırı
ÖGD	: Özefagogastroduodenoskopi
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
HRS	: Hepatorenal Sendrom
HE	: Hepatik Ensefalopati

HPS	: Hepatopulmoner Sendrom
KHC	: Kronik Hepatit C
HIV	: İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü
IU	: İnternasyonal ünite
Log	: Logaritma
ml	: Mililitre
Mg	: Miligram
ORF	: Açık Okuma Çerçevesi
IV	: İntravenöz
dl	: Desilitre
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
TE	: Transient Elastografi
MRE	: Manyetik Rezonans Elastografi
APRI	: AST/Platelet Oranı
FIB-4	: Fibrosis Index 4
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
dk	: Dakika
USG	: Ultrason
RFA	: Radyofrekans Ablasyonu
PEI	: Perkütan Etanol Enjeksiyonu
TACE	: Transarterial Kemoembolizasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnaviridae ailesine ait küçük, zarflı ve çift zincirli olan bir DNA virüsüdür. Hepatositleri enfekte eder. Hepatositlerde replikasyon döngüsünü oluşturur ve çekirdekte persiste olur (115). 1966'da keşfedilen hepatit B virüsü, dünyada ve ülkemizde akut, kronik, fulminan hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar değişebilen şekillerde karaciğer hastalığına sebep olarak, yaşamı tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur (109,75). Dünya çapında, 350 milyondan fazla insanı enfekte eder ve yılda yaklaşık 1 milyon kişinin ölümüne neden olur (109). HBV enfeksiyonunun prevalansı, dünyadaki farklı coğrafi bölgelerde %0,1 ile %20 arasında değişen oranlarda görülürken; Türkiye, kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu için %2- %8 oranında pozitiflik görülmesi ile orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır (3). Kronik HBV enfeksiyonu gelişen vakaların her yıl yaklaşık %2-10'unda siroz, siroz gelişen vakaların ise %4 kadarında dekompanseasyon, %5-10'unda transplantasyon ihtiyacı ve %2 kadarında HCC gelişmektedir (75). HCC, primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur (111). Son verilere göre HCC, dünya çapında en yaygın görülen altıncı kanser türüdür ve kansere bağlı meydana gelen ölümlerde üçüncü sıradadır (111). HBV ile ilişkili HCC, dünya çapında karaciğer kanseri ölümlerinin yaklaşık %56'sını temsil eder (111).

Hastalığın yayılması, anne ile yenidoğan arasında, enfekte olan anneden çocuğa vertikal yolla veya anne ile çocuk veya çocuk ile çocuk arasında vücut salgılarına maruz kalarak horizontal yolla gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, hastalığın yayılmasındaki önemli yollar arasında kontamine kan ürünlerinin kullanımı ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen tıbbi ekipmanın yetersiz sterilizasyonu da yer almaktadır. Ayrıca, küresel opioid krizi ile birlikte intravenöz ilaç kullanımı, tekrar daha yaygın bir bulaşma şekli haline gelmiştir. Son olarak, bulaşmanın yaygın yolları arasında birçok partnerle heteroseksüel cinsel ilişki ve erkekten erkeğe cinsel temas da bulunmaktadır (114).

Güvenli ve etkili bir HBV aşısı, 1981 tarihinden beri mevcuttur (113). Son veriler, hepatit B immünoglobulini ve yenidoğanlarda hepatit B aşısı ile yapılan immünoprofilaksinin, anneden çocuğa bulaşma oranını %90'dan %10'a düşürebileceğini göstermektedir ancak annenin HBV DNA düzeyi 200.000 IU/ml'nin (internasyonal

ünite/mililitre) üzerindeyse bu annelerden doğan bebeklerde immünprofilaksinin başarısızlık oranı %10-30 arasındadır (114). Koruyucu bağışıklık ise anti-HBs (HBsAg'ye karşı oluşan antikor) düzeyinin 10 IU/ml'den büyük olduğu durumu ifade eder (114).

Sarılık, yüksek serum ALT (alanin aminotransferaz) düzeylerinin varlığı ve HbcAg (hepatit B çekirdek antijeni) ile HBsAg'nin (hepatit B surface antijeni) her ikisinin de bulunduğunu gösteren test bulguları, akut hepatit B'nin belirtilerindendir. Akut hepatit B'de antiviral tedavinin etkili olduğuna dair kanıt yoktur (116).

Kronik hepatit B, HbsAg'nin altı aydan uzun süre pozitif kalması olarak tanımlanır. Kronik hepatit B'li bireyler, HCC ve siroz riski altındadır ancak yeterli tedavi ile morbidite ve mortalite azalır. Karaciğer hastalığının evresinin belirlenmesi (örneğin, fibroz, inflamasyon), tedavi seçeneklerini belirlemek ve hepatoselüler kanser izleminin gerekip gerekmediğini belirlemek için önemlidir.

Tedavi, klinik ve laboratuvar özelliklerine, siroz ve HCC gelişme risklerine göre bireyselleştirilmelidir. İmmünolojik tedavi, HBV DNA baskılanması ile HbsAg kaybı olarak tanımlanır (116). Antiviral tedavinin, hepatit B virüsü replikasyonunu baskılamada, karaciğerdeki inflamasyonu ve fibrozu azaltmada ve karaciğer hastalığının ilerlemesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (112). KHB'yi tedavi etmek için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylı ve yaygın olarak kullanılan ilaçlar; konvansiyonel interferon alfa ve pegile interferon-alfa-2a'nın yanı sıra, nükleosid analogları (lamivudin, entekavir ve telbivudin) ve nükleotid analogudur (adefovir, dipivoksil ve tenofovir) (110). Tedavinin temel amacı, hastalığın ilerlemesini ve dolayısıyla HCC gelişimini engelleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini artırmaktır (5). HBV replikasyonunun uzun vadeli baskılanması, mevcut tedavi stratejilerinin temel son noktasını gösterir (5). Tedavi için tipik endikasyon, HBV DNA >2.000 IU/ml, yüksek ALT ve/veya orta derecede histolojik lezyonlar gerektirirken, saptanabilir HBV DNA'sı olan tüm sirotik hastalar tedavi edilmelidir (5). Entekavir, tenofovir disoproksil veya tenofovir alafenamid gibi güçlü bir nükleoz(t)id analogunun uzun süreli uygulanması, tercih edilen tedavi şeklidir (5). Pegile interferon alfa tedavisi, hafif ila orta derecede kronik hepatit B hastalarında düşünülebilir (5). Kombinasyon tedavileri genellikle tavsiye edilmez (5).

Tüm hastalar, hastalığın ilerlemesi ve HCC gelişme riski açısından, tedaviye yanıt ve uyum açısından izlenmelidir (5). HCC, antiviral tedavi alan ve almayan kronik hepatit B hastaları için başlıca sorun olmaya devam etmektedir (5).

Çalışmamızın amacı, Gastroenteroloji Polikliniği'nde takipli, antiviral tedavi alan ve almayan kronik hepatit B hastalarının uzun dönem takiplerinde, siroz ve HCC gelişme oranının belirlenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hepatit B Virüsü

HBV, hepatotropik bir DNA virüsüdür ve hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde bulunur. Bu virüs, çift sarmallı bir yapıya sahiptir ve zarflıdır. HBV, öncelikle karaciğeri enfekte eder, hepatosellüler nekroza ve enflamasyona yol açar. İnsanlarda enfeksiyona neden olan hepadnaviridae ailesinin içindeki tek tür HBV'dir. Ayrıca HBV, vücut dışındaki yüzeylerde bir haftadan daha uzun süre boyunca enfeksiyöz olarak kalabilen bir virüstür (10, 11).

Virüs genomunun sekanslanmasıyla %8'den fazla farklılık içeren ve A'dan J'ye kadar adlandırılan 10 farklı HBV tipi bulunmaktadır. Dünya genelinde en sık bulunan genotipler, genotip B ve C'dir. Farklılık oranı %4'ten az olan subgenotip sayısı daha fazladır (12). Genotip C, HBV genotipleri arasında klinikte en ağır seyreden genotiptir. Genellikle kırklı yaşlarda siroz ve HCC gelişme riski yüksektir. Ayrıca, diğer genotiplere kıyasla HCC riskinin 5 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. HBeAg (Hepatit B e Antijeni) seropozitivite süresi, genotip C'de daha uzundur ancak spontan HBeAg serokonversiyon oranı daha düşüktür. HBV replikasyon düzeyleri daha yüksektir, hepatit aktivitesi daha şiddetlidir ve perinatal geçiş riski diğer genotiplere oranla daha yüksektir (6, 13, 14).

Türkiye'de ise en yaygın olarak görülen tip, genotip D'dir. Genotip D ile enfekte olan bireylerde, akut enfeksiyonun kronik enfeksiyona daha sık ilerlediği gözlenmiştir (1, 15). Virüsün 3 farklı partikül tipi vardır. Bunlar:

1-Küresel Partiküller: HBsAg ve lipid içerir ancak enfeksiyöz değildir.

2-Tübüler Partiküller: HBsAg ve lipid içerir ancak enfeksiyöz değildir.

3-Dane Partikülü: Bu partikül enfeksiyözdür ve genellikle küresel bir yapıya sahiptir.

Dane partikülü, HBsAg içeren lipid bir zar ile çevrilidir. Bu lipid zarın içinde anti-HBc (hepatit B core antijen), viral polimeraz ve viral DNA genomunu içeren nükleokapsid bulunur (16).

Kısaca Dane partikülü, enfeksiyonun aktif olduğu ve virüsün replikasyonunun devam ettiği bir aşamada bulunurken, diğer iki tür partikül enfeksiyöz değildir (16).

2.2. HBV Antijenleri ve HBV Antikorları

HBV, farklı antikorlar ve antijenler içeren bir virüs türüdür. Bu virüsün genomu dört açık okuma çerçevesi (ORF) oluşturmak için düzenlenmiştir. Bu açık okuma çerçeveleri şunlardır:

1-S geni: HBsAg'yi kodlayan bir genidir. Pre S1, pre S2 ve S bölgelerini içerir.

2-C geni: Nükleokapsid genidir. HbcAg'yi (kor antijeni) kodlar. Ayrıca hücre dışı boşluğa salınan HbeAg'yi kodlar.

3-P geni: DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz enzimlerini kodlar.

4-X geni; Transkripsiyon aktivatör proteinini kodlar (17).

Pre-S1 ve pre-S2 bölgeleri, virüsün hepatositlere bağlanmasının düzenlenmesinden sorumludur. Virüs hepatositlere girdikten sonra, nükleokapsid yardımıyla, viral DNA viryonundan ayrılır. Bu da hepatositlerin taşınmasına ve kovalent olarak kapalı dairesel DNA'nın (covalently closed circular-cccDNA) oluşmasına neden olur. Sonuç olarak, bu adımlar viral genom replikasyonunun başlangıçtaki ve en önemli aşamasıdır. Konak hücredeki RNA yardımıyla mRNA (messenger RNA), cccDNA'dan sentezlenir. HBV DNA sentezi kodlarını içeren bazı viral mRNA molekülleri, çekirdekten sitoplazmaya taşınır. Viral kapsid, endoplazmik retikulum tarafından üretilen yüzey proteinlerini içeren bir zar ile sarılır. Ortaya çıkan virüs ve üretilen antijenik materyaller, hücreye veya kan dolaşımına salınır. Ek olarak, sentezlenen virüs hücrelere yeniden girebilir ve bu da konakçıda enfeksiyonun devam etmesine yol açabilir (1, 18). Akut ve kronik HBV'de karaciğer hasarı meydana gelmesinden veya viral klirensten, virüse veya viral antijenlere karşı gelişen immün yanıtlar sorumludur. Bu sebeple, HBV enfeksiyonunun tedavisinde, antiviral tedavinin önemi oldukça fazladır.

HBsAg, akut enfeksiyon durumunda kanda ilk ortaya çıkan antijendir. Virüsle karşılaştıktan yaklaşık 3-5 hafta sonra, serumda tespit edilebilen tek göstergedir. Test

sonucunun pozitif çıkması, iki durumu düşündürmelidir. Bunlar; akut hepatit B veya kronik hepatit B dir. Kanda HBsAg tespit edildikten sonra, yaklaşık 4 hafta içinde klinik belirtiler görülmeye başlanmaktadır (19).

Anti-HBs, koruyucu özelliklere sahip olan bir antikordur. HBsAg'ye karşı, vücut tarafından üretilir. Genellikle, iyileşme döneminde tespit edilir. Akut hepatit B sonrası, yaklaşık %5-10 oranında negatif sonuç verebilir. Anti-HBs pozitifliği, aşılama ve immünglobulin transfüzyonu sonrasında kanda görülür (19).

Anti-HBc, hastalık esnasında, kanda ilk olarak gözüken antikordur. Akut ve kronik hepatit B vakalarında bulunabilir. Anti-HBc IgM (hepatit B core antijen immünglobulin M) pozitifliği, akut hepatit B enfeksiyonunu gösteren en güvenilir antikor testidir. HBsAg serumda tespit edildikten sonra, genellikle 1-2 hafta içinde Anti-HBc IgM pozitif hale gelir. Anti-HBc IgM pozitifliği ile tanımlanan pencere dönemi, genellikle 2-8 hafta sürer ancak bu durum bir yıla kadar da uzayabilir. Anti-HBc IgG (hepatit B core antijen immünglobulin G), HBV ile temasın olup olmadığını gösterir. Virüs kandan temizlendikten sonra antikor, ömür boyu pozitif olarak kalır (19).

HBeAg, akut dönemde, HBsAg'den sonra kanda belirginleşir. HBsAg'nin temizlenmesinden önce, kandan kaybolur. Kanda pozitif görülmesi, virüsün aktif olarak çoğaldığını ve yüksek derecede bulaşıcı olduğunu gösterir. Akut dönemde, ortalama 10 hafta boyunca kan dolaşımında bulunabilir ve bu süreçte kaybolmaması, kronikleşmenin bir işaretidir. Kronik hepatit B vakaları, HBeAg pozitif olan ve negatif olan iki temel gruba ayrılmaktadır. Türkiye'deki kronik hepatit B vakalarının yaklaşık %75'i HBeAg negatif grubundandır (19).

Anti-HBe (HBeAg'ye karşı oluşan antikor), HBeAg'ın kaybolmasından sonra, kanda tespit edilen antikorlardır. Bu durum, aktif viral replikasyon durumunun azaldığını gösterir ve hastalığın iyileşme döneminin başladığını gösterir (20).

HBV DNA, hepatit B virüsünün viral replikasyonunun, en güvenilir göstergelerinden biridir ve PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile kantitatif olarak IU/ml biriminde ölçülebilmektedir. Akut enfeksiyon durumunda, HBsAg ortaya çıkmadan 10-20 gün önce kanda tespit edilebilir. Genellikle, semptomlar başladığında akut evrede görülen HBV DNA, tedavi ve bağışıklık yanıtıyla birlikte azalır ve kaybolabilir (19).

2.3. HBV'nin Epidemiyolojisi

HBV, dünyada en çok ölüme sebep olan hastalıklar arasında 10. sıradadır. Batı ülkelerinde, hastalığın insidansı düşüktür ve özellikle yetişkin yaş grubunda görülür. Bununla birlikte, Asya ve Afrika gibi bölgelerde, KHB enfeksiyonu oldukça yaygındır ve genellikle perinatal dönemde veya çocukluk döneminde ortaya çıkar. 1982'den günümüze kadar, HBV enfeksiyonunu önlemek için güvenli ve etkili aşılar geliştirilmiştir. 1991'den itibaren, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından önerilen kitlesel aşılamaların yapılması, birçok ülkede bebekler, çocuklar ve gençler arasında HBV enfeksiyonunun görülme sıklığının önemli ölçüde azalmasına katkı sağlamıştır. Bu aşılar, HBV enfeksiyonunun yayılmasını engellemeye ve ciddi sağlık sorunlarını önlemeye yardımcı olmaktadır (21).

HBV, dünya çapında, karaciğer kanserinin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir ve bu kanser vakalarının yaklaşık %80'inden sorumludur. Birçok ülkede, etkili aşılama programlarının yapılması ve uygulanması, HBV insidansında ciddi bir düşüşe neden olmuştur (1). Türkiye, orta düzeyde HBV endemisitesi gösteren bir ülkedir ve HBV prevalansı yaklaşık %6 civarındadır. Türkiye'nin batısında, HBV prevalansı %2 ila %4 arasındayken; Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerindeki oran %4 ila %8 arasındadır ve örneğin Diyarbakır'da bu oran %10'un üzerindedir. Türkiye'de HBsAg pozitifliği, oran olarak %1,7 ile %21 arasında değişmektedir ve anti-HBs pozitifliği, yaklaşık %30 kadardır. Tahmini olarak, Türkiye'de yaklaşık 3,3 milyon kişinin, HBsAg taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir (22). Türkiye'de, diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi genotip D ile gelişen enfeksiyon daha sıktır ve bu veriler, HBV'nin Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (23, 24).

Türkiye'de, kronik viral hepatit vakalarının en sık nedeni HBV olup, kronik hepatitli hastaların %45'inde ve karaciğer sirozu olan hastaların %35'inde etyoloji, yalnızca HBV'ye bağlıdır (25). Sağlık Bakanlığı'nca, 1998 yılından itibaren başlatılan rutin aşılama programları, erişkinler için uygulanan aşılamalar ve kullanılan antiviral tedavilere rağmen birçok kişi hastalığının farkında değildir (3). Bu yüzden, KHB enfeksiyonu, ülkemizde ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (3). Hepatit B ile verilen mücadelede, risk altındaki bireylerin ve HBV'li hastaların aile bireylerinin aşılanması önemlidir (26). Aynı zamanda, halkın hepatit B farkındalığını artırmak için eğitim ve bilgilendirme faaliyetleri,

birinci basamak sağlık hizmetlerince yurütülmelidir (26). Bu tür önlemler, HBV enfeksiyonunun yayilmasini kontrol altına alarak toplum sağlığını koruma açısından önemlidir (26).

2.4. HBV'nin Bulaş Yolları ve HBV'den Korunma

HBV, HIV'den (insan immünyetmezlik virüsü) yaklaşık 50-100 kat daha fazla bulaşıcı bir virüs olarak kabul edilir ve açık havada, 7 güne kadar enfeksiyon oluşturabilir (27). HBV'nin bulaş yolları, dört ana grupta incelenebilir:

Tablo 1. HBV'nin bulaş yolları (28)

Perkütan(Parenteral) yolla	HBV enfeksiyonunun meydana gelmesindeki, en önemli bulaş yollarındandır. Enfekte olmuş kan, vücut sıvıları, mukozal veya kütanöz temasla meydana gelmektedir. IV (intravenöz) ilaç kullanımı, kontamine iğne ile yaralanmalar, hemodiyaliz gibi durumlar bu tip bulaşın en önemli örneklerindendir.
Vertikal yolla	Enfekte olan anneden yenidoğana bulaş olmasıdır.
Horizontal yolla	Enfekte olmuş kişilerle cinsel birliktelik içermeyen yakın temasla bulaş olmasıdır.
Cinsel temas yoluyla	Semen salgısıyla ve vajinal sekresyonlarla bulaş olmasıdır.

HBV enfeksiyonunun yayılma özellikleri, endemisite bölgelerine göre değişebilir. Yüksek endemisite bölgelerinde HBV enfeksiyonu, genellikle, perinatal (anne-bebek arasında doğum sırasında veya doğum sonrasında) veya çocukluk döneminde horizontal olarak bulaşma eğilimindedir. Bu bölgelerde, anneden çocuğa bulaş riski yüksektir ve aşlamaların geniş kapsamda uygulanması önemlidir. Düşük endemisite bölgelerinde ise adolesanlık ve genç erişkinlik döneminde, cinsel temas ve damar içi ilaç kullanıcıları arasında ortak iğne kullanımı yoluyla HBV bulaşma riski daha belirgindir. Cinsel yolla bulaşma ve enjeksiyon ile ilgili riskler, bu bölgelerde daha önemli hale gelir. Türkiye'nin orta endemisitedeki bölgeleri, her iki endemisite türünün özelliklerini gösterebilir. Bu bölgelerde, HBV enfeksiyonu, hem perinatal yolla hem de riskli cinsel davranışlar ve enjeksiyon

uygulamaları nedeniyle bulaşabilir. Bununla birlikte, sağlık ilişkili enjeksiyon uygulamalarının güvenli olmayan şekilde yapılması da önemli bir bulaş yolunu temsil eder. Bu nedenle, HBV enfeksiyonunu kontrolde tutmak ve yayılmasını engellemek için risk altındaki kişilere yönelik aşılama programları, güvenli cinsel ilişki pratiği ve hijyenik enjeksiyon uygulamaları büyük önem taşır. Sağlık politikaları, bu tür risk faktörlerini ele alarak HBV bulaş riskini azaltmaya odaklanmalıdır (28).

2.5. HBV'nin Klinik Özellikleri

HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu, oldukça çeşitlidir ve değişkenlik gösterir. Akut evrede enfeksiyon, hafif semptomlarla subklinik seyir gösterebilir ancak bazen akut semptomatik hepatite kadar ilerleyebilir. Nadiren, fulminan hepatit olarak adlandırılan şiddetli akut hepatit tablosu gelişebilir. Kronik evrede, HBV enfeksiyonu inaktif taşıyıcılıktan kronik hepatite; siroza ve sirozun komplikasyonlarına kadar uzanan bir yelpazedeki klinik durumları içerebilir.

HBV için kullanılan bazı klinik tanımlamalar şunlardır:

Reverse serokonversiyon: HBsAg (-) anti-HBc (+) hastalarda, HBsAg'nin pozitifleşmesi

İyileşmiş (geçirilmiş) hepatit B: HBsAg (-) hastalarda, anti-HBc antikorunun pozitifliği

Okült hepatit B: HBsAg (-) olan hastaların serumunda, HBV DNA'nın (+) olması

Biyokimyasal alevlenme (Akut alevlenme): ALT'nin normalin üst sınırının 10 katına ya da başlangıç değerinin 2 katına çıkması durumudur.

Hepatit B reaktivasyonu: İyileşmiş hepatit B'lilerde veya inaktif HBsAg taşıyıcılarında, aktif nekroinflamasyonun tekrarlamasıdır.

Virolojik alevlenme: HBV DNA düzeyinin, 1 log₁₀'dan daha fazla yükselmesidir.

HBeAg klirensi: HBeAg (+) KHB hastalarında, HBeAg kaybı görülmesidir.

HBeAg serokonversiyonu: HBeAg (+) KHB hastalarında, HBeAg kaybının görülmesi ve anti HBe meydana gelmesidir.

2.5.1. Akut hepatit B enfeksiyonu

Akut hepatit B, HBV ile temas sonrasında gelişen ve inkübasyon dönemi olarak adlandırılan 6 hafta ile 6 ay arasında değişen bir süre sonucu ortaya çıkar. Genellikle, akut inflamasyon ve hepatoselüler nekrozla karakterizedir. Bu hastalık, genellikle kendiliğinden düzelme eğiliminde olan ve yaklaşık %0,5 ila 1 arasında ölüm oranı olan bir durumdur (29). Akut hepatit B, asemptomatik bir enfeksiyon şeklinde de izlenebilir, yani hastanın herhangi bir belirti veya semptomu olmadan seyredebilir. Ancak bazen ağır bir klinik tabloya yol açabilir ve karaciğer yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (30).

Akut hepatit B enfeksiyonu, HBV maruziyetin ardından gelen ilk 6 aylık süreyi içerir. Bu süre zarfında HBsAg, negatif hale gelir ve bunu takiben anti-HBs, pozitif hale gelir. Eğer, enfeksiyondan sonraki 6 ay süresince, HBsAg negatif hale gelmez ve anti-HBs oluşmazsa, durum kronikleşmiş kabul edilir. Yani, akut enfeksiyonun başlangıcından itibaren, 6 ay içinde virüs tamamen temizlenmezse ve bağışıklık oluşmazsa, hepatit B kronik hale gelmiş demektir (30, 31).

Akut hepatit B'de görülen başlıca biyokimyasal değişiklikler şunlardır:

AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT seviyelerinde yükselme: Karaciğer hasarı sonucu, AST ve ALT seviyeleri artar. Özellikle, ALT değeri 1000-1500 IU/L seviyesine kadar yükselme gösterebilir.

Bilirubin değerlerinde yükselme: Karaciğer fonksiyonlarının bozulması sonucu, serum bilirubin seviyeleri yükselebilir. Bu durum, sarılığa yol açabilir.

Protrombin zamanı (PT) değişiklikleri: PT, kanın pıhtılaşma süresini ölçer ve akut hepatit B'de bu süre değişebilir. PT değişiklikleri, prognozu göstermede en önemli belirteçlerdir.

İyileşen hastalarda, serum aminotransferaz seviyeleri genellikle 1-4 ay içinde normale döner. Bu dönemde AST ve ALT düşerken, HBsAg temizlenir ve HBV DNA miktarı azalır. Akut hepatit B'li hastaların ortalama olarak %70'i subklinik ve anikterik belirtiler gösterir. Geri kalan %30'luk bir bölümünde ise ikterik hepatit görülebilir (32). Semptomlar arasında yorgunluk ve mide bulantısı sık görülür. Koyu idrar ve sarılık nadir olarak görülebilir. Akut fazın ardından, HBsAg temizlenir ve hepatit belirtileri geriler.

Ancak, bazı hastalarda, asteni birkaç ay boyunca devam edebilir. Sonrasında, serum HBV DNA miktarı da geriler ve kaybolur (33).

Hepatit B enfeksiyonunun seyri, yaşa göre değişkenlik gösterebilir. Çocuklar ve gençlerde, hepatit B enfeksiyonu, yetişkinlere göre genellikle daha hafif seyreder. HBV ile enfekte olan erişkinlerin, yaklaşık %5 ila 20'sinde akut hepatit tablosu gelişir (34). Ancak, erişkin hastaların %95'inden fazlasında, enfeksiyon kendiliğinden çözülür ve HBsAg serumdan temizlenir. Hepatit rezolüsyonundan yıllar sonra, hastaların bazılarında, HBV DNA, PCR ile periferik ve mononükleer hücrelerde tespit edilebilir. Bu durum, okült hepatit B enfeksiyonu olarak adlandırılır. Vakaların bazılarında, anti-HBs ve anti-HBc pozitifliği ya da sadece anti-HBc pozitifliği de görülebilmektedir. Okült hepatit B enfeksiyonu, organ nakli gibi immünsüpresif tedavi gerektiren durumlarda, önemli rol oynayabilir. Bu nedenle, immünsüpresif tedavi alan hastaların ve organ nakli adaylarının hepatit B enfeksiyonu açısından, düzenli olarak izlenmesi ve gerekirse bu hastalarda, antiviral tedaviye başlanması gerekebilir. Bu tür önlemler, enfeksiyonun yeniden aktivasyonunu veya yayılmasını engeller (35).

Hepatit B enfeksiyonu, çocuklar ve gençlerde daha hafif seyredebilir ancak enfeksiyonun genç yaşta ortaya çıkması, kronikleşme riskini artırır. Özellikle, yenidoğan-1 yaş arasında geçirilirse, %90 oranında kronikleşme riski vardır. Kronikleşme, 1-5 yaş arasında %30 civarındadır ve yetişkin yaş grubu için ise yaklaşık %5 kadardır (36).

Akut hepatit B'nin, kendine özgün bir tedavi yöntemi yoktur. Akut hepatit B'li hastaların, %95'inden çoğu herhangi bir spesifik tedaviye gerek duyulmadan izlenebilir ve bu hastalar genellikle, kendiliğinden iyileşme eğilimi gösterirler. Bu hastalara, istirahat önerilir. Diyet sınırlamalarına gerek olmayabilir ancak klinik ve biyokimyasal düzelme sağlanana kadar, alkol ve hepatotoksik ilaçların kullanımından uzak durulmalıdır. Akut hepatit B hastalarında, tedavinin ana gerekçesi, akut veya subakut karaciğer yetmezliği gibi durumların ortaya çıkmasını engellemektir. Hastalığa bağlı gelişen semptomların süresini kısaltmak, kronikleşme riskini azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek amaçlanmalıdır. Sadece ağır akut hepatit B hastalarına ilaç tedavisi verilmelidir ve bu hastalara karaciğer nakli yönünden değerlendirme yapılmalıdır. Ağır akut hepatit B enfeksiyonu, koagulopati (INR>1,5), uzun süreli sarılık (>4 hafta ve bilirubin>3 mg/dL (miligram/desilitre)) veya

akut karaciğer yetersizliği belirtileri gibi durumların ortaya çıkmasına verilen addır. Fulminan hepatite ilerleyen durumlarda ise karaciğer nakil endikasyonu bulunmaktadır (37). Tedavi, hastanın klinik durumuna ve karaciğer hasarına bağlı olarak farklılık gösterebilir.

2.5.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu

Kronik hepatit B enfeksiyonu, akut bir HBV enfeksiyonunun sonucunda, HBsAg pozitifliğinin 6 aydan fazla sürdüğü durumu ifade eder. KHB hastalarının çoğu, genellikle semptom göstermez. Bununla birlikte, bazı nonspesifik şikayetler görülebilir. Bunlar arasında; eklem ve kas ağrıları, karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, halsizlik yer alır. Psikiyatrik belirtiler arasında; uyku bozuklukları, düşünceleri yoğunlaştırmada güçlük, depresyon ve anksiyete gibi durumlar da bulunabilir (38). KHB'nin ilerleyen dönemlerinde, karaciğer hastalığının belirtileri daha belirgin hale gelebilir. Bu belirtiler arasında; asit, splenomegali, spider anjiomlar yer alabilir. Ayrıca ekstrahepatik belirtiler de görülebilir. Bu belirtiler arasında; poliartralji, ateş, glomerulonefrit, vaskülitik rahatsızlıklar, poliartritis nodoza gibi bulgular bulunur (11, 39). Kronik hepatit B, genellikle yıllarca sessiz bir şekilde ilerler ve ilerleyen dönemlerde, siroz ve HCC gelişme riskini artırabilir. Bu nedenle, KHB hastalarının belli aralıklarla takibi ve gerektiğinde bu hastalara tedavi verilmesi önemlidir.

KHB enfeksiyonunun doğal seyri, çeşitli belirteçler HBeAg ve HBV DNA düzeyleri, ALT yüksekliği, karaciğer inflamasyonu dikkate alınarak şematik olarak beş faza ayrılmıştır. HBeAg, HBV DNA ve ALT seviyelerinin düzenli takip edilmesi gerekir ama tüm bu belirteçlere rağmen bazı hastalar hala belirsiz bir kategoriye girebilirler. Bu nedenle, KHB enfeksiyonunun yönetimi kişiselleştirilmelidir. KHB enfeksiyonunun fazları, her zaman sıralı bir şekilde ilerlemeyebilir ve hastalığın seyri, kişinin immün sistem tepkisi, virüs genotipi, yaş, cinsiyet ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bu sebeple, KHB enfeksiyonunun izlenmesi ve yönetilmesi, her hasta için özelleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir (5).

Kronik hepatit B enfeksiyonu beş aşamaya ayrılmıştır:

Faz 1, "immün tolerans" olarak bilinen HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonunun

ilk aşamasını ifade eder. Bu aşamada, yüksek seviyede serum HBeAg, yüksek seviyede HBV DNA ve normal ALT seviyeleri görülür. Karaciğerde, nekroinflamasyon veya fibroz minimaldir veya yoktur ama yüksek düzeyde HBV DNA entegrasyonu ve klonal hepatosit genişlemesi, enfeksiyonun bu erken döneminde, kanser gelişimine katkıda bulunabileceğini akla getirmektedir (5). Perinatal olarak enfekte olan kişilerde veya erken çocukluk döneminde, enfeksiyon geliştiğinde oluşur (33). Faz 1'deki hasta kişilerin, spontan olarak HBeAg kaybı oldukça düşüktür ve bu hastalarda, yüksek düzeyde HBV DNA vardır. Bu nedenle, oldukça bulaştırıcı özellik gösterirler (5). Bu fazdaki hastaların, 3-6 ayda bir ilaçsız olarak takibi yapılmalıdır. ALT seviyeleri yükselirse, takip sıkı aralıklarla yapılmalıdır. HBV DNA seviyeleri, 20.000 IU/ml'nin üzerinde ise ve 3-6 aylık takip sırasında ALT düzeyi referans değerinin 2 kat üzerine çıkarsa, antiviral tedavi başlatılmalıdır. ALT düzeyleri, sınırda veya hafif yükselmiş olsa bile özellikle 40 yaşın üzerindeki hastalarda, karaciğer biyopsisi önerilir. Karaciğer biyopsisinde, orta/ağır inflamasyon (A2-3) durumu varsa veya fibroz skoru 2 ve üzeri bulunursa, antiviral tedavi başlatılmalıdır (40).

Faz 2, "immun-reaktif HBeAg pozitif faz" olarak isimlendirilen **HBeAg pozitif kronik hepatit B** enfeksiyonunun bir sonraki aşamasını ifade eder. Bu fazda, yine yüksek serum HBeAg, yüksek serum HBV DNA ve yüksek serum ALT düzeyleri saptanır. Özellikle, yetişkinlik döneminde enfekte olan kişilerde, daha sık ve/veya daha hızlı ulaşılabilir. Faz 2'nin sonucu değişkendir. Hastaların birçoğunda, HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu sağlanarak "HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu" fazına geçiş görülür. Bu durumda, HBeAg pozitifliği kaybolur ancak virüs vücutta hala varlığını sürdürür. Ancak, hastalığın kontrol altına alınamadığı hastalarda zamanla "HBeAg negatif kronik hepatit B" fazına geçiş gözlenir (5). Bu fazın uzun sürmesi, sık ve şiddetli alevlenmelerin varlığı, siroz ve HCC gelişimi yönünden önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde, siroz ve HCC gibi komplikasyonların çok daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmesi, bu evrenin uzun vadeli sonuçlarının, cinsiyete bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir (41).

Faz 3, eski sınıflandırmada "inaktif taşıyıcılık" olarak bilinen evreyi ifade eder. Bu aşamada, serumda anti-HBe pozitifliği, takiplerde normal seviyelerde izlenen ALT ve <2000 IU/ml olarak izlenen HBV DNA düzeyleri karakteristiktir. Bununla birlikte, bazılarında, HBV DNA düzeyleri 2.000-20.000 IU/ml arasında görülebilir. Karaciğerde,

minimal nekroinflamasyon ve düşük seviyede fibrozis görülür. Serum HBsAg seviyeleri, tipik olarak <1000 IU/ml düzeyindedir. Bu fazda, siroz veya HCC'ye ilerleme riski oldukça düşüktür. Hastaların, yıllık %1 ila %3'ünde HBsAg'nin kendiliğinden kaybolduğu gözlenmektedir (5). İnaktif taşıyıcı kabul edilen hastalar, ilk 1 yıl içinde, 3 ay aralıklarla takip edilmelidir. "inaktif taşıyıcılık" fazının doğrulandığı durumlarda takipler, 6-12 aylık aralıklarla yapılmalıdır. Takiplerde, HBV DNA'nın 2000 IU/ml'nin üzerinde, ALT düzeyinin normal değerin 2 katı üzerinde olduğu durumlarda, antiviral tedavi başlatılmalıdır. HBV DNA ve ALT düzeyleri sınır değerde olduğunda ve hastalığın evresi net bir şekilde ayırt edilemediğinde, kantitatif HBsAg değerlerinin değerlendirilmesi önerilir (40).

Faz 4; bu fazda, HBeAg negatifliği, çoğunlukla anti-HBe pozitifliği ile birlikte görülür ve aralıklı veya sürekli yüksek izlenen ALT ve HBV DNA değerleri ile karakterizedir. Bu gruptaki kişilerde, HBV DNA düzeyleri, genellikle HBeAg (+) bireylere kıyasla daha düşük düzeylerde dir. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Hastaların birçoğunda, HBeAg ekspresyonunu bozup ortadan kaldıran prekor veya bazal kor promotör bölgesinde mutasyona sahip olan HBV varyantları vardır. Bu evrede, hastalığın spontan remisyon oranı genellikle düşük görülür (7).

Faz 5; bu fazda, HBsAg negatifliği ve anti-HBc pozitifliği bir arada görülür. Bu aşama, "**okült HBV enfeksiyonu**" olarak da adlandırılır. Nadir durumlarda, HBsAg'yi saptamak için kullanılan testin duyarlılığının düşük olması nedeniyle, yanlış negatif sonuç çıkabilir. Hastalar genellikle, normal aralıkta ALT seviyelerine ve tespit edilemeyen HBV DNA değerlerine sahiptir. Karaciğerde, cccDNA sıklıkla saptanır. Siroz başlamadan evvel, HBsAg kaybı görülen kişilerde, siroz veya HCC oluşma riski çok düşüktür fakat siroz geliştikten sonra HBsAg kaybı görülen kişilerde, HCC oluşma riski mevcuttur ve bu hastalar, HBsAg seroklirensi geliştikten sonra da HCC oluşumu açısından yakın takip edilmelidirler. Ayrıca, immünsupresif ajanların bu tip hastalarda reaktivasyona yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (7).

Tablo 2. HBV Seroloji Tablosu (2)

Serolojik Testler	Aşılanmış	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	Inaktif TAŞIYICI	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti HBc IgM	-	+	-	-	-	-
Anti HBc Total	-	+	+	+	+	+/-
HBeAg	-	+	-	+/-	-	+/-
Anti HBe	-	-	+	+/-	+	+/-
HBV DNA	-	+	-	>2000 IU/ml	<2000 IU/ml	<2000 IU/ml

2.6. HBV’de Tanı

Tanıda, klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik bulguları birlikte değerlendirmek gerekir (42). İlk değerlendirmeyi, detaylı bir anamnezle yapmak gerekir. Kişilerin aşılama durumu, HCC varlığı, ailede HBV enfeksiyonu olup-olmadığı, alkol kullanımı ve koenfeksiyon varlığı gibi risk faktörleri de sorgulanmalıdır. Fizik muayene sırasında, karaciğer yetmezliği belirtileri olan sarılık ve ensefalopati; portal hipertansiyon belirtileri olan karın duvarı kollateralleri, splenomegali, asit; siroz belirtileri olan testiküler atrofi, flapping tremor, jinekomasti, spider nevüs, palmar eritem gibi bulgulara dikkat edilmelidir.

Karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmek için, birtakım biyokimyasal belirteçler kullanılır. Bu belirteçler arasında; ALT, AST, GGT (gama glutamil transferaz), ALP (alkalen fosfataz), bilirubin, serum albümin ve globulinleri, CBC (tam kan sayımı), PT yer almaktadır. Genellikle, ALT seviyeleri, AST seviyesinden yüksektir ancak hastalık siroza doğru ilerlediğinde bu oran tersine dönebilir (7). KHB’de, ALT, AST ve gama globulinler orta derecede yükselir. Serum bilirubin ve albümin değerleri, genellikle normaldir. Serum transaminazları, hastalığın şiddetini tam olarak yansıtmaz ancak hastalığın genel şiddeti hakkında bir fikir verir. Hafif şiddette hastalıkta, ALT düzeyi genellikle 100 IU’nun altındadır, orta şiddette 100-400 IU arasındadır, ağır şiddette ise 400

IU'nun üzerindedir (43). Ayrıca, HIV, HCV (hepatit C virüsü), HDV (hepatit D virüsü) gibi diğer hepatite yol açan nedenlerin dışlanması da önemlidir. Bu nedenle, hastaların tam bir değerlendirmesinin yapılması gerekmektedir (44).

HBV ilişkili hastalıkların tanısında, moleküler testler de önemli bir rol oynar. HBV DNA, viral replikasyonu gösteren en hassas testtir. HBsAg pozitifliğinde, HBV DNA'nın PCR ile tespiti, viremi seviyesini göstermenin en iyi yoludur (38). HBV replikasyonunu değerlendirmek amacıyla, HBV DNA için çeşitli testler kullanılmaktadır. Genellikle, bu testler, gerçek zamanlı PCR tekniklerini kullanır ve sonuçlar IU/mL olarak rapor edilir. HBV DNA'nın tespiti, birçok önemli durumda bize yardımcı olur. Bunlar arasında, antiviral ajanlara karşı direnç tespiti, tedavi izlemi, antiviral tedavi başlama kararı, siroz ve HCC riskinin değerlendirilmesi, hastalığın prognozunun belirlenmesi, mutant suşların tespiti ve replikasyonun gösterilmesi bulunmaktadır (45). Akut hepatit B'nin iyileşme döneminde, HBV DNA, serumda kaybolur. Ancak, HBV DNA, PCR ile değerlendirildiğinde, yıllarca serumda görülebilir (46). Bu nedenle, hastaların ardışık HBV DNA takipleri gerekebilir. Serum HBV DNA değerinin, KHB enfeksiyonu olan hastalarda temel klinik rolü, HBV replikasyonunu değerlendirmek ve antiviral tedaviye aday olanları belirlemektir. Aktif karaciğer hastalığı ve yüksek HBV DNA seviyesi, HBV için tedavi endikasyonudur (47). Çeşitli araştırmalar, enfeksiyondan yıllar sonra dahi, sürekli yüksek bulunan HBV DNA seviyelerinin, siroz ve HCC riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (47, 48). HBV DNA'nın baskılanması, hastalarda antiviral tedaviye verilen yanıtı ve virüs yükünün azaldığını değerlendirmemizde önemlidir. Antiviral ilaç tedavisinin amacı, HBV DNA'yı, PCR ile tespit edilemeyecek kadar düşük seviyelere indirmektir. Nadiren, HBV DNA seviyesine bakılması, HBsAg (-) olan hastalarda, etyolojisi belli olmayan karaciğer hastalığının HBV'ye bağlı olup olmadığını anlamamıza yardımcı olabilir (49).

Aktif karaciğer hastalığı ile ilişkili HBV DNA düzeyleri: HBV ilişkili karaciğer hastalığı için, tanı ve tedavi kararlarında, HBV DNA seviyeleri oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda, karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon ve fibrozis belirtileri olan ALT'si yüksek HBeAg (-)/Anti HBe (+) olan hastaların büyük bir kısmında, HBV DNA seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu hastaların çoğunda, HBV DNA düzeyi, 20.000 IU/ml'nin üzerindedir. Bir bölümünde ise, HBV DNA düzeyleri 2.000 - 20.000 IU/ml aralığında seyrederken, sadece çok az bir kesiminde HBV DNA düzeyleri 2.000

IU/ml'nin altında bulunmaktadır. Bu bulgular, HBV DNA seviyelerinin, karaciğer hastalığının ilerlemesini ve ciddiyetini belirlemede önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir. Özellikle, HBV DNA seviyesi 2000 IU/ml'nin üzerinde olan hastalarda, ilerlemiş karaciğer hastalığı saptama olasılığı daha yüksektir. Bu sebeple, bu hasta grubunda, karaciğer biyopsisinin yapılması önerilmektedir (50). Karaciğer biyopsisi, karaciğerin histolojik olarak değerlendirilmesini sağlar ve karaciğer hastalığının ciddiyetini, fibrozis ve inflamasyon düzeyini belirlemede kullanılır. Bu veriler, hastaların tedavi gereksinimini değerlendirmede ve tedavi kararlarının alınmasında önemli rol oynar. Ancak, biyopsi, invaziv bir işlem olduğu için bazı riskleri ve sınırlamaları vardır. Bu sebeple, biyopsi kararı, hastanın klinik durumu, HBV DNA seviyeleri ve diğer faktörler göz önüne alınarak dikkatlice değerlendirilmelidir.

Siroz ve HCC gelişme riski ile ilişkili HBV DNA düzeyleri: Yapılan çalışmalarda, $> 10^4$ ve 10^5 kopya/ml olan HBV DNA seviyelerinin, HCC ve siroz gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir (48).

Karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi ve fibrozis sınıflandırması için, bir dizi yöntem ve skrolama sistemi bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisi, histopatolojik değerlendirme, fibrozis derecesi ve inflamasyon şiddetinin belirlenmesinde altın standart yöntem kabul edilir. Karaciğerde meydana gelen nekroinflamatuvar hasar ve fibrozisin ölçülmesi amacıyla, sayısal bir sistem geliştirilmiştir. HAI (histolojik aktivite indeksi), karaciğerdeki inflamasyonun şiddetini gösteren bir değerdir. Bu indeks, periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon, fokal nekroz ve portal inflamasyonun değerlendirilmesinden elde edilen sayısal değerlerin toplamını içerir (51). Knodell, Desmet, Scheuer, Metavir ve Ishak gibi skrolama sistemleri, bu amaçla kullanılabilir. Her bir skrolama sisteminin, kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Biyopsi, invaziv bir yöntem olduğu ve bazı riskler taşıdığı için, alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Aşağıda, bazı alternatif değerlendirme yöntemleri ve skrolama sistemleri hakkında bilgi verilmiştir:

Transient Elastography (TE): TE veya FibroScan olarak da adlandırılan bu yöntem, karaciğerin elastikiyetini ölçer ve fibrozis derecesini tahmin etmeye yardımcı olur. Non-invaziv bir görüntüleme tekniği olarak kabul edilir.

Manyetik Rezonans Elastografi (MRE): MRE, karaciğer elastisitesini değerlendirmek için kullanılır. MRE, karaciğer dokusunun elastisite haritasını çıkarır ve fibrozis derecesini belirlemeye yardımcı olur.

AST/Platelet Oranı (APRI): APRI, kan testleri ile hesaplanan bir serum göstergesidir. AST ve trombosit düzeylerini kullanarak fibrozis derecesini tahmin eder.

Fibrosis Index 4 (FIB-4): Yaş, AST, ALT ve trombosit düzeylerini içeren bir serum testi ile fibrozis derecesini değerlendirir.

Fibrotest ve Hepascore: Bu testler, kan örneklerinin bir dizi biyokimyasal belirteçle, analiz edilmesini içerir ve fibrozis derecesini tahmin etmeye çalışır.

Forns İndeksi: Serum biyokimyasal belirteçlerin (yaş, kolesterol, gamma glutamil transferaz gibi), bir kombinasyonunu kullanarak fibrozis derecesini tahmin eder.

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde bu alternatif yöntemler, biyopsiye alternatif olarak kullanılabilir ancak her yöntemin avantajları ve sınırlamaları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7. Tedavi

KHB enfeksiyonu tedavisinin ana hedefleri, hastalığın ilerlemesini kontrol altına almak, karaciğer yetmezliği ve HCC riskini azaltmak, sağ kalım oranlarını ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. Ayrıca, tedavi ile hepatit B virüsünün, anneden bebeğe vertikal geçişini önlemek ve immüsupresif tedavi alan hastalarda, hepatit B reaktivasyonunu engellemek amaçlanmaktadır. Tedavinin başarısı, tedavinin ne zaman başladığına, hastalığın evresine, hastanın yaşına, HBV DNA seviyelerine ve diğer faktörlere bağlıdır (5).

2.7.1. Tedavi ajanları

Hepatit B tedavisinde, günümüzde iki temel ilaç grubu kullanılır: İnterferon alfa (IFN α) ve nükleozid/nükleotid analogları. Nükleozid/nükleotid analogları, düşük direnç bariyerine sahip lamivudin (LAM), adefovir (ADV) ve telbivudin (TBV) ile yüksek direnç bariyerine

sahip entekavir (ETV), tenofovir diproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alefenamid (TAF) ilaçlarını içerir (7,40). EASL (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) 2017 kılavuzuna göre, yüksek direnç bariyerine sahip olan antiviral ajanlar, HBV'nin ilk tedavisinde önerilmektedir (5).

İnterferon alfa: İki formda bulunur: Pegile IFN α (Peg IFN α) ve konvensiyonel IFN α . Peg IFN α , plazma yarı ömrünü uzatan, potensini artıran ve toksisiteyi azaltan bir polietilen glikol molekülü ile rekombinant IFN α moleküllerinin birleşmesiyle oluşur (52). Çoğunlukla, uzun süreli tedavi istemeyen, progresif karaciğer hastalığı olmayan, yan etkileri tolere edebilen, genç bireylerde tercih edilir (41). Düşük HBV DNA ve yüksek ALT düzeyleri, HBeAg pozitifliği ve HBV genotip A enfeksiyonu, tedavi yanıtını olumlu etkiler (53). Diğer antiviral ilaçlarla karşılaştırıldığında, interferon rejimlerinin tedavi sürelerinin kısa olması ve uzun dönemde serolojik yanıt oranlarının yüksek olması olumlu özellikleridir. Ancak bazı kişilerde, ciddi yan etkilere sebep olabilirler. Gebelikte ve ileri evre karaciğer hastalığında kullanımı önerilmez (53).

ETV: 2005 yılında FDA onayı alan bu ilaç, yüksek direnç bariyerine sahip güçlü bir antiviral ajan olarak KHB tedavisinde kullanılır (54). Biyoyararlanımı oldukça iyidir ve aç karnına alınır. ETV, mitokondrial toksisiteye neden olabilecek en az riskli antiviral ajandır. Mitokondrial toksisite nedeniyle, tedavi sırasında, nadiren, laktik asidoz gelişebilir. Bu nedenle, hastalar laktik asidoz gelişimi açısından, dikkatli izlenmeli ve şüphe edilen durumlarda, ETV tedavisi durdurulmalıdır (44). Önerilen doz, genellikle, günde 0,5 miligramdır (mg). Ancak, karaciğer sirozu olan veya TBV'ye direnç gelişen hastalarda, önerilen doz, 1 mg/gündür (8). TDF tedavisine bağlı böbrek hasarı olan, kemik hastalığı olan hastalarda ve 60 yaş üzerindeki hastalarda, genellikle tercih edilir (7). Bu ilaç, idrarla atıldığı için, böbrek yetmezliği gibi durumlarda doz ayarlaması yapmak gerekir (55).

TDF: 2008'de FDA tarafından onaylanan TDF, ADV gibi asiklik nükleotid analogu olan bir ilaçtır. ADV'ye göre, nefrotoksik etkisi daha az olduğundan, günde 300 mg kullanılabilir ve bu yüzden, ADV'den daha potent bir antiviraldir. Hem hepatit B virüsüne hem de retroviruslere, seçici bir etkinlik gösterir, bu da HIV ile enfekte olan hastalarda da etkili olduğu anlamına gelir. Ayrıca, KHB'ye bağlı dekompanse siroz gelişen hastalarda da iyi tolere edilir (56). TDF'nin, HBV tedavisinde, direnç gelişiminin olmadığı kabul edilir

(57, 58). Tedavi naif veya tedavi deneyimli hastalarda, diğer antiviral ilaçlara direnç geliştiren kişilerde kullanılabilir (59). TDF'nin yan etkileri arasında; osteopeni, osteomalazi, laktik asidoz, Fanconi sendromu, böbrek yetmezliği, hepatomegali bulunur. Ayrıca, proteinüri, hipofosfatemi ve kreatinin düzeylerinde artış açısından dikkatle izlenmelidir (60). Tenofovir diproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) olmak üzere iki farklı formu vardır. TAF, TDF'ye kıyasla daha az kemik ve böbrek toksisitesi yapar (61). Osteoporozu, böbrek yetmezliği olan ve 60 yaşın üzerindeki kişilerde TAF kullanımı önerilirken, GFR'si (glomerüler filtrasyon hızı) 15 ml/dk'nın (mililitre/dakika) altında olan ve diyalize girmeyen hastalarda TAF kullanımı önerilmez (62). Kategori B olmasından dolayı, gebelikte TDF tedavisi verilmesi en iyi tercihtir (9). Ancak TAF ile ilgili, gebelikte yeterli çalışma yapılmadığından, TAF'ın gebelikte kullanımı önerilmemektedir (59).

LAM: KHB tedavisinde, ilk onay alan nükleozid analogu, 1998'de, FDA'dan onay almış olan LAM'dır (63, 64). LAM, HBV replikasyonunu, etkin bir şekilde durdurur ancak hücre içinde replike olmayan cccDNA üzerinde etkili değildir. Yani, viral mRNA sentezini yürüten cccDNA'ya etkisi saptanmamıştır (65). Diğer antiviral ilaçlarla karşılaştırıldığında, uzun süreli kullanılmasından dolayı, az yan etki profili ve kısmen daha düşük maliyete sahip olması, LAM'ın olumlu yönlerindendir. Ancak, yüksek oranda direnç gelişim riski nedeniyle, primer tedavi olarak önerilmez. TDF, TAF ve ETV gibi diğer ajanlara ulaşımın zor olduğu yerlerde, alternatif seçenek olan bir ilaçtır (59). İnaktif hepatit B taşıyıcısı olan ve immünsüpresif tedavi alan hastalarda, profilaktik olarak kullanılabilir (66, 67). Tedavide önerilen LAM dozu, genellikle, günde 100 mg'dır ve aç ya da tok alınır (68). Böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlaması yapılmalıdır (69).

ADV: Geçmişte, LAM dirençli HBV enfeksiyonları için kombinasyon tedavilerinde alternatif bir ilaç olarak değerlendiriliyordu, ancak günümüzde, TDF'nin tanıtılmasıyla birlikte, asıl tedavi içindeki yeri, tamamen ortadan kalkmıştır. Acil durumlarda kullanılması gerektiğinde, viral baskılamının yavaş olabileceği veya hiç gerçekleşmeyebileceği, doza bağlı geri dönüşümlü nefropatiye neden olabileceği ve uzun süreli kullanımda yüksek oranlarda ilaç direnci gelişebileceği unutulmamalıdır (59).

TBV: 2006'da kullanım onayı almıştır. Düşük direnç bariyeri vardır. LAM ve ADV'den daha etkili olduğu gösterilmiştir (70). Birçok çalışma, böbrek fonksiyonlarında hafif iyileşmeler sağladığını göstermiştir (71, 72). Bununla birlikte, yüksek oranda direnç gelişimi görülür (73, 74). TBV dirençli hastalarda, LAM'a geçiş önerilmez (75). Asemptomatik yüksek kreatin kinaz, miyopati, kas ağrıları, periferik nöropati gibi yan etkilere sebep olabilir. Yan etkilerinden dolayı, alternatif seçenek olarak değerlendirilmelidir (76). TDF'den sonra, gebelikte kullanılabilen diğer seçenek bir antiviraldir (77).

2.7.2. Tedaviye başlama ve tedaviyi kesme kriterleri

HBeAg Negatif KHB

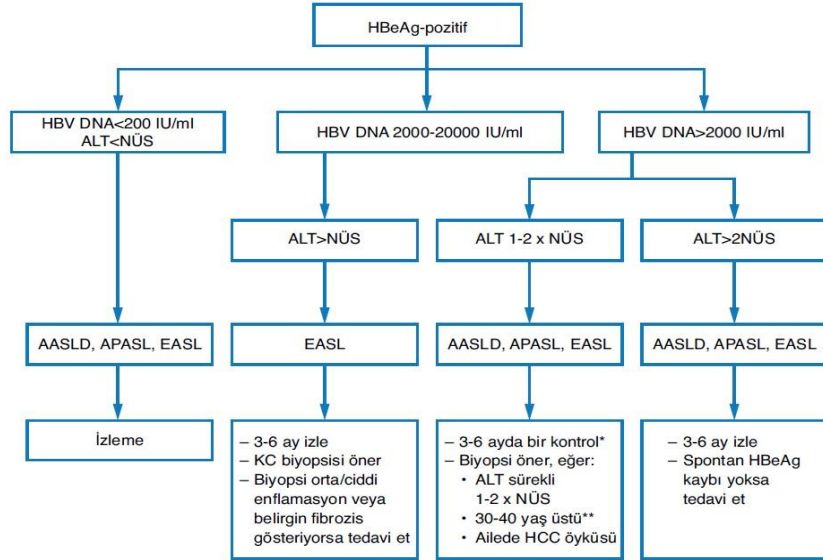
2017'de yayınlanan EASL kılavuzuna göre, HBV DNA'nın >20.000 IU/ml ve ALT seviyesinin sınır değerinin 2 katından yüksek olması durumunda, karaciğer biyopsisine bağlı olmaksızın, tedavi başlanması önerilir (5). AASLD (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği) 2018 ve APASL (Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği) 2015 kılavuzları ise HBV DNA değerinin >2.000 IU/ml olmasının, doğrudan tedavi başlanması için yeterli olduğunu belirtmiştir (40, 41). Tüm kriterlerin tam olarak karşılanamadığı durumlarda, hastaların yakından takibi önerilir. Gerektiğinde, karaciğer biyopsisi yapılarak orta derecede fibroz (F2) ya da orta ileri derecede inflamasyon (A2-3) gelişmesi durumunda, tedaviye başlanması tavsiye edilir (5). Biyopsi yapılamayan durumlarda elastografi, karaciğer fibroz markırları (FIB-4, FibroTest) gibi invazif olmayan yöntemlerle, fibroz skorunun değerlendirilmesi önerilir; F2 ve üzeri saptandığında, tedavi başlanması tavsiye edilir (40).

HBeAg'ye bağlı olmaksızın, aile öyküsünde siroz, HCC veya ekstrahepatik bulguların bulunduğu kişiler için, tedavi kriterlerini karşılamasalar da tedavi başlanabileceği, zayıf öneri olarak belirtilmiştir (40). HBeAg (-) kronik hepatit B tanılı hastalarda, HBsAg seroklirensi gelişimiyle tam virolojik yanıt elde edildiğinde, tedavi kesimi önerilir (5, 40). Ancak, tam virolojik yanıt, çok az hastada görülür. Tedavi kesimi zamanı konusunda, ortak bir görüş birliği yoktur. EASL 2017 kılavuzuna göre, siroz gelişmemiş, en az 3 yıl boyunca antiviral tedaviyle viral baskılanmanın sağlandığı

hastalarda, tedavi kesiminden sonra hasta yakın takip edilebilecekse tedavi sonlandırılabilir (5). APASL 2015 kılavuzuna göre, HBsAg'nin <100 IU/ml olduğu durumlarda, tedavi kesimi sonrası, nüks oranlarının düşük olduğu belirtilmiştir (41, 78).

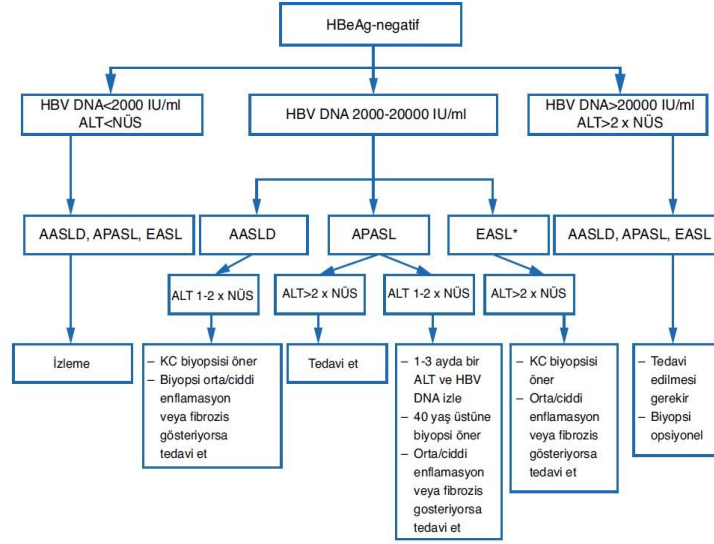
HBeAg Pozitif KHB

EASL, AASLD ve APASL kılavuzları, HBV DNA'nın >20.000 IU/ml ve ALT seviyesinin sınır değerinin 2 katından yüksek olması durumunda, biyopsi gerekliliği olmadan, tedavi başlanmasını önerir (5, 40, 41). Kriterlerin karşılanamadığı durumlarda, karaciğer biyopsisi skorları veya invaziv olmayan fibroz evreleme yöntemleriyle, hastaların değerlendirilmesi tavsiye edilir (40). Ayrıca, sürekli normal ALT seviyelerine sahip, yüksek HBV DNA düzeyleri olan, 30 yaş üzeri HBeAg (+) hastalarda, biyopsi skorlarından bağımsız şekilde tedavi başlanabileceği, zayıf öneri şeklinde belirtilir (5). Tedavi kesme zamanı konusunda, HBeAg serokonversiyonu gelişen ve saptanamayan HBV DNA ile normal ALT seviyelerini sürdüren kişilere, HBeAg serokonversiyonunun takibinde, en az 1 yıllık konsolidasyon tedavisi verildikten sonra tedavinin kesilmesi önerilir. Bu öneri, 3 kılavuzda da ortak bir şekilde sunulmuştur (5, 40, 41).



*APASL her 1-3 ayda bir izleme önermektedir; **EASL >30yaş, AASLD ve APASL >40 yaş

Şekil 1. HBeAg (+) KHB hastalarında kılavuzların tedavi öneri algoritması (2)



*EASL kılavuzunda, normal ALT'li olgularda biyopsi sonucu orta/ciddi enfiamasyon veya fibrozis gösteriyorsa tedaviye başlanabileceği bildirilmektedir.

Şekil 2. HBeAg (-) KHB hastalarında kılavuzların tedavi öneri algoritması (2)

Türkiye’de, hastalara, KHB tedavisi verilebilmesi için, SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) kriterlerine uyulması gerekmektedir. Bu kriterler şu şekildedir:

1-HBV DNA seviyesi ≥ 10.000 kopya/ml, Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 .

2-ALT seviyesi >2 NÜS (normalin üst sınırı), HBeAg negatifse, HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml veya HBeAg pozitifse, HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml ise, IFN alfa ya da Peg IFN alfa ile en çok 48 hafta tedavi uygulanabilir.

3-Yetişkin hastalarda, antiviral tedavi başlarken önerilen dozlar şu şekildedir:

- Günde 100 mg lamivudin
- 600 mg telbivudin
- 245 mg tenofovir disoproksil fumarat
- 0,5 mg entekavir
- 25 mg tenofovir alafenamid fumarat

4-Lamivudin ya da telbivudin tedavisinin 24. haftasında, HBV DNA düzeyi 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde ise, başka bir antiviral tedavi verilebilir.

5-Antiviral tedavi alan hastalarda, negatif olan HBV DNA'nın pozitif hale gelmesi veya 10 kat yükselmesi durumunda, başka bir antiviral ilaca geçilebilir veya ikinci bir antiviral ilaç tedaviye eklenilebilir.

6-Tenofovir ya da entekavir tedavisinin 48. haftasında, HBV DNA hala pozitifse, bu iki antiviral arasında değişim yapılabilir veya kombine tedavi verilebilir.

7-Antiviral tedavi verilen hastalarda, gebelik meydana gelmesi durumunda, önceki maddeler göz önünde bulundurulmaz.

8-Kullanılan antiviral tedaviye yan etki gelişmesi durumunda, koşulsuz başka bir tedaviye geçilebilir.

9-Adefovir alan hastalarda, koşulsuz tenofovir veya entekavir tedavisine geçilebilir.

10-HBsAg negatifleşip anti-HBs pozitifleştikten sonra antiviral tedavi, en fazla 12 ay daha devam ettirilir.

2.7.3. Tedavi yanıt kriterleri

Tedavi yanıtı; virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik olmak üzere dört kategoride değerlendirilir.

Tablo 3. Antiviral tedaviye yanıt kriterleri

Virolojik	Antiviral ilaç kullananlarda 10 IU/ml'lik tespit limiti olan bir PCR ile saptanamayan HBV DNA olarak belirtilmektedir. 1 yıllık tedavi sonunda HBV DNA seviyelerinin tespit edilebilir halde olmasına rağmen başlangıca göre 1 log (logaritma) 10 IU/ml'den fazla düşme olması durumu da “ kısmi virolojik yanıt ” olarak belirtilmektedir. İnterferon tedavisi alan hastalarda ise tedavinin 6. ayında ve tedavi sonunda HBV DNA seviyelerinin <2000 IU/ml olması durumu “ virolojik yanıt ” olarak adlandırılmaktadır. İnterferon tedavisi veya antiviral tedavisi kesilen hastaların en az 1 yıllık kontrollerinde HBV DNA seviyelerinin <2000 IU/ml olması durumu ise “ tedavi kesimi sonrası virolojik yanıt ” olarak belirtilmektedir.
Biyokimyasal	Tedavi esnasında ALT seviyelerinin devamlı olarak normal bulunması durumudur. Tedavi kesimi sonrası 3 aylık aralıklarla yapılan en az 1 yıllık takiplerde sürekli normal aralıkta ALT düzeylerinin tespiti ise “tedavi kesimi sonrası biyokimyasal yanıt” olarak belirtilmektedir (5).
Histolojik	Tedavi sonrası fibroz skorunda yükselme olmadan, “histolojik aktivite indeksi” ya da “Modifiye HAI skorlamasında” nekroinflamatuvar aktivite puanlamasında 2 puanlık gerileme olarak belirtilmektedir (5).
Serolojik	HBeAg (+) hastalarda, "HBeAg kaybı" ve "Anti-HBe oluşumu" ile beraber "HBsAg'nin kaybı" ve "anti HBs oluşumu" olarak belirtilmektedir (5).
Tam Yanıt	Virolojik ve biyokimyasal yanıtla beraber HbsAg'nin kaybolması durumudur (7, 41)

2.7.4. KHB enfeksiyonu tedavisi esnasında antiviral direnci gelişmesi

Antiviral ilaçlara karşı gelişen direnç, ciddi bir sorundur. HBV polimeraz geninde oluşan mutasyonlar, ilaç direncinin temel nedenlerinden biridir. Bu mutasyonlar, direnç gelişen HBV varyantlarının replikasyon kapasitesinde artışa neden olabilir (kompansatuvar mutasyonlar) veya ilaca yanıtızsızlığa (primer ilaç direnci mutasyonları) yol açabilir. Tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt alınan hastalarda, şu durumlar direnç gelişimini gösterebilir:

- Tedavi sürerken HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış olması,
- Tedavi başlanan ve ilk aşamada olumlu yanıt alınan hastalarda, tedavi sürerken ALT yüksekliği gelişmesi,
- Ciddi alevlenme olmasıyla birlikte, progresif karaciğer hastalığının meydana gelmesi,
- HBV DNA polimerazda mutasyon saptanması halinde, direnç oluşumundan şüphelenmek gerekir (8).

2.8. Kronik HBV'nin Komplikasyonları

2.8.1. Siroz

Siroz, hayati risk taşıyan, kronik ve progresif bir durumdur ve histopatolojik olarak tanımlanır (79). Karaciğer hastalıklarının ileri evresi olan siroz, karaciğerin normal dokusunun yerine, anormal ve düzensiz rejeneratif nodüller içeren yaygın bir hastalıktır (80). Yalnızca bağ dokusunun artışı (konjenital hepatik fibrozis) veya yalnızca rejenerasyon nodülleri bulunması (örneğin: nodüler rejeneratif hiperplazi), tanı koymak için yeterli değildir. Klinikte, hepatoselüler yetmezlik ve portal hipertansiyon belirtileri olan ciddi bir hastalıktır (81). Farklı etyolojilere sahip siroz türleri, eskiden geri dönüşümsüz olarak kabul edilirdi ancak fibrozisin, altta yatan neden ortadan kaldırıldığında, geri dönüşümlü olabileceği gösterilmiştir (79).

Dekompanseasyon gelişene dek, siroz hastalarının çoğunluğu semptom vermediğinden, genel popülasyonda, sirozun gerçek insidans ve prevalansını bulmak zordur (80). Siroz sıklığı, 100.000 hastada 200-300 arasında olup vakaların yaklaşık %80'ini 25-64

yaş grubu oluşturur (82). Siroz, ülkemizde ve tüm dünya genelinde, morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, her yıl 800.000 insan, siroz sebebiyle yaşamını yitirmektedir (80).

Tablo 4. Sirozun ana sebepleri (4)

Viral Sebepler - Hepatit B - Hepatit C - Hepatit D
Alkolle İlişkili Sebepler - Alkolle bağlı karaciğer hastalığı
Metabolik ve Genetik Sebepler - Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı - Metabolik hastalıklar Hemokromatoz, Wilson hastalığı, A1-antitripsin eksikliği - Genetik hastalıklar: Kistik fibrozis, Lizozomal asit lipaz eksikliği, progresif ailesel intrahepatik kolestaz, tirozinemi tip 1, Tip IV glikojen depo hastalığı
Otoimmün Sebepler - Otoimmün hepatit - Primer biliyer kolanjit - Primer sklerozan kolanjit
Safra Kesesi ile İlgili Sebepler - Biliyer atrezi - Biliyer darlıklar
Damarla İlgili Sebepler - Budd-Chiari sendromu - Veno-tıkanıcı hastalık - Kardiyak siroz
İlaç İlişkili Sebepler - Metotreksat, amiodaron, metildopa, A vitamini ve diğerleri
Nedeni Bilinmeyen Sebepler - Kriptojenik Siroz

Dünya genelinde ve ülkemizde, karaciğer sirozunun en yaygın sebebi, viral hepatitler ve alkol tüketimidir (83). Dünyada, yaklaşık 2 milyar kişi, hepatit B ile enfekte olup bunların 257 milyonu kronik enfekte durumdadır. Enfekte olanların, yaklaşık %25'inde siroz

geliştiği belirlenmiştir. Hepatit C virüs maruziyeti olan hastaların, yaklaşık %20-30 kadarında, 20-30 yıl içinde siroz gelişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, HBV'ye ve HCV'ye bağlı siroz gelişme riski, diğer nedenlere göre daha yüksektir. Viral hepatitlere ek olarak, alkol tüketimi de sirozun meydana gelmesinde ve ilerlemesinde önemli bir etken olarak bilinir (84).

2.8.1.1. Sirozun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları

Sirozun klinik bulguları, genellikle non-spesifik semptomlar olarak ortaya çıkar. Bu semptomlar anoreksi, kilo kaybı ve halsizlik gibi belirtilerdir. Ayrıca, hepatik dekompanseasyonun belirtileri arasında sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal kanama, asit nedeniyle karında şişkinlik ve hepatik ensefalopatiye bağlı bilinç bozukluğu gibi belirtiler bulunur. Hastalar, genelde komplikasyon gelişmeden önce belirti vermez. Bu belirtisiz dönemde, hastalar genellikle karaciğer enzim düzeylerindeki anormallikler, fonksiyon testlerindeki bozukluklar ve radyolojik bulgularla ilgili ileri bir değerlendirme sonucunda tanı alırlar (85).

Siroz hastalarında, AST ve ALT değerleri sıklıkla, ılımlı olarak yüksektir. AST, genellikle ALT'ye göre daha sık yükselir. Aminotransferaz seviyelerinin normal olması, sirozun olmadığı anlamına gelmez ancak yüksek seviyeler, sirozun aktif olduğunu gösterebilir. Kronik hepatit sürecinde, genellikle, ALT seviyeleri AST'den yüksektir. Ancak siroz başladıktan sonra, AST/ALT oranı, genellikle, 1'den büyük olur (86). AFP (alfa-feto protein), hafifçe yükselebilir ancak sürekli bir artış olursa HCC gelişimi açısından kuşkulanılmalıdır.

Sirozlu vakalarda, karaciğer parankim dokusunu incelemek ve ekstra karaciğer bulgularını belirlemek için USG (ultrason) tercih edilir. Sirozun ileri evrelerinde, karaciğer küçülür ve karaciğerde nodüller görülebilir. Tipik olarak, sağ lob atrofisi ve kaudat veya sol lob büyümesi meydana gelir. USG, ayrıca portal hipertansiyon ve buna bağlı olarak splenomegali, asit birikimi, portal ven trombozu ve HCC'nin tespit edilmesi için gereklidir (87, 88). Doppler USG, portal venin çapı, hacmi, ortalama ve maksimum hızı, akımı gibi değerleri ölçmemizi sağlar. Normalde, sağ hepatik ven akımı trifaziktir ancak ileri fibroziste bifazik hale gelir.

MR (manyetik rezonans), karaciğerdeki nodüler lezyonları, lobların atrofik veya hipertrofik değişikliklerini tespit etme açısından kullanışlıdır. Ayrıca, MR anjiyografi, portal ven trombozu teşhisinde USG'den daha değerli bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, portal venin kan akış hacmini ve yönünü belirlemede kullanılır (89, 90). Karaciğerde, nodül değerlendirmesi söz konusu olduğunda, MR daha etkili bir yöntemdir. Displastik nodüllerde, erken evre HCC gelişimini en iyi gösteren görüntüleme yöntemi MR olarak bilinir.

Karaciğer biyopsisi, siroz tanısını koymak için altın standart olan yöntemdir. Ancak, radyolojik ve laboratuvar bulgular, siroz tanısını güçlü bir şekilde destekliyorsa, biyopsiye gerek duyulmayabilir.

2.8.1.2. Sirozun komplikasyonları

Bu durumlar, siroz komplikasyonları arasında yer alır:

Portal Hipertansiyon: Karaciğerdeki kan akışının bozulması sonucu ortaya çıkar. Portal venin basıncı yükselir, bu da özellikle portal sistemde, varislerin oluşmasına yol açabilir.

Asit: Karın boşluğunda biriken sıvı nedeniyle oluşan şişliktir.

Varis ve Varis Kanamaları: Portal hipertansiyon sebebiyle gelişen damar genişlemeleri, bu damarların kanamasına neden olabilir.

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP): Karın boşluğunda, bakterilerin neden olduğu bir enfeksiyon durumudur.

Hepatorenal Sendrom (HRS): Karaciğer yetmezliği nedeniyle, böbrek fonksiyonlarının bozulduğu bir durumdur.

Hepatik Ensefalopati (HE): Karaciğerin, atık maddeleri temizleyememesi sonucu, beyin fonksiyonlarının bozulduğu durumdur.

Hepatopulmoner Sendrom (HPS): Akciğerlerdeki damarlarda genişleme ve oksijen alışverişinde bozulma ile karakterize olan durumdur.

Hepatoselüler Karsinom (HCC): Sirozlu hastalarda sıkça görülen bir komplikasyondur.

2.8.1.3. Sirozun prognozu

Prognoz, sirozun etyolojisine, klinik bulgulara, laboratuvar sonuçlarına, histolojik lezyonun şiddetine ve mevcut tedavi seçeneklerine göre değişmektedir. Genel olarak, dekompanse siroz denilen aşamada (karın içi sıvı birikimi, sarılık, kanama gibi belirtiler varsa), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağkalım, ortalama %15'tir ve 5 yıllık sağkalım, %7 ile %10 arasındadır (91). Buna karşın, kompanse siroz denilen aşamada, ortalama sağkalım süresi genellikle, 12 yıldan daha fazladır (92). Dekompanse siroz, genellikle varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit, HCC, hepatorenal sendrom, hepatik pulmoner sendrom gibi komplikasyonların geliştiği aşamadır. Bu belirtiler sirozun ciddiyetini ve prognozunu etkileyebilir.

2.8.2. Hepatoselüler karsinom

HCC, dünya çapında, altıncı sırada görülen en yaygın kanser türüdür ve karaciğerin primer, yani ana kanseridir. Dünyada, kanser nedeniyle ölümlerde üçüncü sıradadır. Karaciğer kanseri, kadınlara kıyasla erkeklerde, yaklaşık 2,4 kat daha sık görülür (93). Karaciğer kanseri insidansı, dünya çapında farklılık gösterir. HCC vakalarının %80'den fazlası, Sahra altı Afrika ve Doğu Asya'da görülür (100.000 kişide 20'den fazla). Güney Avrupa ülkeleri (İspanya, İtalya, Yunanistan gibi) orta düzeyde insidansa sahiptir (100.000 kişide 10-20 arası) ancak Kuzey Amerika, Güney Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya'da HCC insidansı düşüktür (94). Türkiye'de HCC insidansı, Sağlık Bakanlığı'nın 2003 verilerine göre, 100.000 kişide 0,85 olarak saptanmıştır. 2009 yılına gelindiğinde ise, erkeklerde 100.000 kişide 2,1; kadınlarda ise, 100.000 kişide 1,2 olarak saptanmıştır (95).

2.8.2.1. HCC'nin etyolojisi ve risk faktörleri

HCC gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörü, sirozdur. Dünya genelinde, HCC'nin başlıca risk faktörü, KHB nedeniyle oluşan sirozdur. İkinci sırayı ise, kronik hepatit C nedeniyle oluşan siroz almaktadır. Özellikle, Uzak Doğu ülkelerinde, hepatit B virüsü nedeniyle gelişen siroz, HCC'nin sık nedenlerindendir. Ancak batı dünyasında, kronik hepatit C ve alkol kökenli siroz daha önemli bir rol oynamaktadır (96). Nadiren, otoimmün hepatit, α -1 antitripsin eksikliği, kalıtsal hemokromatoz ve bazı porfiri türleri de karaciğer kanserine yol açabilir. Bu nedenler, daha az yaygın olmakla birlikte, karaciğer kanseri

riskini artırabilir.

KHB'li hastalarda, siroz gelişme riski, yıllık olarak %1 civarındadır. KHB'li hastalarda, siroz gelişmeden de HCC görülebilir. Ancak, HCC olan KHB'lilerin büyük bir bölümünde, siroz gelişmiştir. Bu hastaların oranı, yaklaşık %70-90 civarındadır. HBeAg antijeninin pozitifliği, yüksek viral yük ve C genotipi, HCC gelişiminde bağımsız faktörlerdir (97). Hem KHB hem de kronik hepatit C (KHC) ile ilişkili sirozlu hastalarda, HCC riski artmıştır. KHB enfeksiyonu, siroz gelişmeden de HCC'ye yol açabilir. Siroz olan hastalarda, HCC insidansı, yıllık olarak %2,5 iken, yüksek KHB prevalansına sahip bölgelerde, 5 yıl sonundaki HCC riski %15, batı ülkelerinde ise %10 civarındadır (98).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda, HCC için en önemli risk faktörünün KHB olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, KHB sıklığı %44,4 ile %65,7 arasında değişirken, KHC sıklığı %21,3 ile %28,6 arasında değişmektedir (99).

HBV tedavisi ile HCC riski %50-60 oranında azaltılabilmektedir (100). HCC'yi önlemek için, KHB ve KHC enfeksiyonlarını önlemeye, viral hepatitli hastaların tedavi edilmesine, çevresel toksinlerden kaçınılmasına, ağır alkol kullanımının durdurulmasına yoğunlaşmalı ve hemakromatozis gibi aşırı demir birikimi olan hastalarda aşırı demir alımından kaçınılmalıdır (101).

2.8.2.2. Tanı ve tarama

HCC taraması, yüksek risk altındaki bireylerde, daha erken tanı koymayı sağladığı için takip açısından büyük önem taşır. Erken teşhis, daha fazla tedavi seçeneğine ve daha olumlu bir prognoza olanak tanır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışma, iki yılda bir yapılan HCC taramasının, ölüm oranını %37 oranında azalttığını göstermiştir (102). 2010 yılında yayınlanan AASLD kılavuzu, yüksek risk altındaki hastaların taramasını önermektedir. Yüksek risk faktörleri arasında, 40 yaşından büyük, HBV taşıyıcısı olan Asyalı erkekler; 50 yaşından büyük, HBV taşıyıcısı olan Asyalı kadınlar, Afrikalılar, Afrikalı Amerikalılar; ailesinde HCC öyküsü bulunanlar ve tüm sirozlu hastalar bulunmaktadır. AASLD, HBV enfeksiyonu için tedavi alan ve virüsten temizlenmiş olsa dahi, bu hastaların takip edilmesini önermektedir. Ayrıca, HIV ile koinfekte olmuş, HBV veya HCV'ye sahip hastalarda, karaciğer hastalığının daha hızlı ilerlediği gözlemlenmiştir (103). Koinfekte hastaların, HCC taramasında programlara dahil olma kriterleri,

monoenfekte hastalarla aynıdır. Bu taramalar, erken teşhis ve tedavi açısından önem taşır.

HCC taramasında kullanılan yöntemler arasında, hem serolojik belirteçler hem de radyolojik testler bulunur. HCC tanısı koyarken en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri; USG, BT (bilgisayarlı tomografi) ve MR gibi yöntemlerdir. BT ve MR incelemeleri sırasında, HCC'nin tipik vasküler paternleri gözlemlenebilir. Özellikle, erken arteriyel fazda kanlanma ve geç venöz fazda "washout" gibi özellikler izlenir. Bu vasküler patern, sirotik hastalarda HCC'nin kolayca teşhis edilmesine yardımcı olur. 2010 AASLD kılavuzu, HCC taramasının 6 ayda bir, USG ile yapılmasını önermektedir (99). Ancak, ortotopik karaciğer nakli (OLT) bekleme listesindeki hastalarda, USG'nin yetersiz olduğu durumlarda, BT veya MR seçenekler arasındadır. Retrospektif çalışmalar, özellikle, küçük lezyonların teşhisi için USG'ye kıyasla BT ve MR'ın daha duyarlı olduğunu göstermiştir (104). Bu nedenle, HCC taraması için hangi görüntüleme yönteminin kullanılacağı, hastanın özelliklerine ve ihtiyacına göre belirlenmelidir.

AFP gibi biyokimyasal belirteçler, HCC'lilerde genellikle yüksek bulunsa da, bir çalışmada, AFP'nin duyarlılığı %41 ile %65, özgüllüğü ise %80 ile %94 olarak tespit edilmiştir (105). Genellikle, yüksek riskli hastalarda, serum AFP seviyesinin 500 µ/L'den (mikrolitre) yüksek olması, HCC için tanı koydurucudur ancak negatif değerler teşhisi dışlamaz. AFP seviyeleri, kanser olmayan kronik karaciğer hastalığı, hamilelik, gonadal kökenli tümörler ve diğer bazı kanserlerde de yükselebilir.

Herhangi bir nedene bağlı gelişen sirozu olan bir hastanın taraması sırasında, tesadüfen görülen bir kitlenin, HCC olma olasılığı yüksektir. 1 cm'den (santimetre) küçük nodüller çoğunlukla, HCC değildir. Bu durumda, 3-6 aylık aralıklarla, USG ile takip edilmelidir ve 2 yıl boyunca büyüme görülmemesi durumunda, rutin taramaya dönülmelidir (106). 1 cm'den büyük lezyonlar, BT veya MR ile değerlendirilmelidir. Görüntüler HCC için tipikse, başka bir inceleme gerekmez ancak özellikler tipik değilse, biyopsi yapılabilir. Biyopsi sonucu, HCC'den net olarak ayırt edilemezse, CD34, CK7, GLP-3 ve HSP-70 gibi tümör belirteçleri kullanılabilir ancak HCC tanısı genellikle, biyopsi olmadan konulur. Negatif bir biyopsi sonucuyla, nodül kaybolana, büyüyene veya HCC teşhis özelliklerini gösterene kadar bu hastalar, 3-6 aylık aralıklarla, görüntüleme yöntemleriyle takip edilmelidir. Lezyon büyüse de, bu lezyon HCC açısından atipik özellik taşıyorsa, biyopsi

tekrarı önerilir.

2.8.2.3. Tedavi

Erken teşhis edilmesi durumunda, cerrahi rezeksiyon ya da karaciğer nakli ile HCC, başarılı bir şekilde tedavi edilebilir ancak, HCC'li hastaların genelinde, ileri hastalık ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar bulunduğundan, sadece %15'i küratif tedavilere uygun kabul edilir (107). Bu hastaların ortalama sağkalım süresi, 1 yıldan azdır. Bu da, kötü bir prognozun göstergesidir (108).

HCC tedavisinde, bir dizi seçenek bulunmaktadır. Bunlar arasında, radyofrekans ablasyonu (RFA), mikrodalga ablasyonu, perkütan etanol enjeksiyonu (PEI), transarterial kemoembolizasyon (TACE), radyoembolizasyon, kriyoablasyon, radyasyon terapisi, stereotaktik radyoterapi, sistemik kemoterapi ve moleküler hedefe yönelik terapiler (örneğin sorafenib) bulunmaktadır. Bu tedavi seçenekleri, hastanın genel sağlık durumu, tümörün büyüklüğü ve yerleşimi gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızın etik kurul onayı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alındı.

Bu çalışmaya, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran, antiviral tedavi alan ve almayan hepatit B hastaları alınmış olup hastalar 2013-2023 yılları arasında medullada kayıtlı antiviral raporları gözönüne alınarak retrospektif olarak tarandı. Çalışmamıza 333 hasta dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri olarak:

1. 18 yaş ve üzeri olanlar
2. Hepatit B tanısı almış olmak
3. Karaciğer sirozu olanlar
4. Hepatoselüler kanser (HCC) olanlar

Çalışmamızda dışlama kriteri olarak:

1. 18 yaşının altında olanlar
2. Tanı sırasında hepatosellüler kanser veya siroz olmak
3. Diğer hepatit virüslerine aynı anda sahip olmak
4. Karaciğer transplantasyonu geçirmiş olmak
5. HIV (insan immünyetmezlik virüsü) ile enfekte olmak
6. Alkol kullanıyor olmak
7. Hepatit B dışında başka bir sebeple karaciğer sirozu olması gibi kriterler göz önünde bulunduruldu.

Hastalara poliklinik kontrolünde, poliklinik kontrolüne gelmeyenlere ise hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı telefon numaralarından aranarak ulaşıldı. Çalışmamızda hastaların yaşı, cinsiyeti, HBV tedavisi için antiviral tedavi alıp almadığı, tanı yaşı, antiviral tedavi alma süresi, takip süresi, antiviral ilaç kullanımına rağmen karaciğer sirozu ve/veya HCC gelişip gelişmediği, antiviral tedaviye rağmen ne kadar sürede siroz ve/veya HCC geliştiği, antiviral tedavi alanların hangi antiviral ilacı kullandıkları, kullanılan antiviral tedaviler arasındaki farklılıklar, antiviral ilaç tedavisi almayanlarda karaciğer

sirozu ve/veya HCC gelişme durumu, antiviral ilaç tedavisi almayanlarda ne kadar sürede siroz ve/veya HCC geliştiği gibi durumların sorgulanması yapıldı. Bunlara ek olarak, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser gelişmesi öncesi rutin kontrollerde bakılan HBsAg, Anti-Hbs, HBeAg, Anti-Hbe ve HBV DNA değerleri, alfa fetoprotein, platelet, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, pt, inr, ast, alt gibi karaciğer fonksiyon testleri değerlerinin incelenmesi yapıldı. Bu değerler, hastalığın başlangıç (bazal değeri) ve günümüzde en güncel olan değerleri olarak iki farklı grup olarak not alındı. Antiviral tedavi alanlarda, HBV DNA negatifleşme süreleri ay bazında not edildi. Hastaların eğer biyopsileri varsa not edildi. Biyopsileri not edilirken biyopsisi olanlar fibrozis 0-2 arası, fibrozis 3, fibrozis 4 ve üstü şeklinde ayrılarak not alındı. Hastaların eğer mevcutsa üst gastrointestinal sistem endoskopileri siroz hastalığı mevcudiyetini göstermesi açısından varis var ya da yok şeklinde kaydedildi. Görüntüleme olarak hastaların USG, dinamik MR, batın BT raporları not edildi.

Toplanan tüm veriler ışığında tedaviye yanıt parametreleri ayrı ayrı not edilerek hastalarımız kalıcı virolojik yanıt alınanlar, sadece siroz gelişenler, sadece HCC gelişenler, siroz ve HCC gelişenler, taşıyıcılar olarak gruplandırıldı. Bu verilerle, hepatit B ile takipli, antiviral tedavi alan ve almayan hastalarda siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme oranının belirlenmesi amaçlandı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS v.25 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram, steam-leaf, saçılım ve box-plot grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov Testi, Shapiro Wilk Testi, Skewness, Kurtosis ve bunların standart hataları yanı sıra uç değerler varlığı/yokluğu aracılığı ile) incelendi.

Çalışma esas itibarı ile sosyodemografik veriler dışında hastalara ait verilerin bulunduğu kategorik veriler ile bazıları ön ölçüm-son ölçüm şeklinde kayıt edilmiş, bazıları ise tek ölçümden ibaret sürekli verilerle dizayn edildi. Tanımlayıcı istatistiklere ek olarak verilecek olan ve yapılması planlanan ön ölçüm – son ölçüm arası farkın araştırılmasında,

normal dağılım kriterleri göz önüne alınarak, çalışmadaki sürekli verilen **Normal Dağılıma Uygunluluğu** tespit edilmiş olması sebebiyle non parametrik testlerden **Wilcoxon Testi** kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Kimi testler çalışmaya katılan tüm hastalar bazında uygulanırken, kimi testler ise hastalar çeşitli kategorilere ayrılarak (antiviral ilaç kullanım durumu, HBeAg (+/-), AntiHBe (+/-) vb) her kategori için ayrı ayrı uygulandı. İstatistiki anlamlılık düzeyi (Tip 1 Hata düzeyi) **p <0,05** kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmadaki toplam 333 hastanın 191'i (%57,4) erkekti, 142'si (%42,6) kadındı. Antiviral tedavi alan toplam 176 (%52,9) kişi mevcuttu. Entekavir kullananlar 66 (%19,8) kişi, tenofovir kullananlar 107 (%32,1) kişi, lamivudin kullananlar 3 (%0,9) kişi olarak saptandı. İlaç kullanmayan 155 (%46,5) kişi taşıyıcıydı. Özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) raporu olan ve varis görülenler toplam 21 (%6,3) kişi, ÖGD raporu olmayan ve ÖGD raporunda varis görülmeyenler toplam 312 (%93,7) kişiydi. Karaciğer biyopsi sonucuna ulaşamayan 173 (%52) kişi vardı. Karaciğer biyopsi sonucu olan ve fibrozis derecesi 0-2 arasında olanlar 110 (%33) kişi, fibrozis derecesi 3 olanlar 26 (%7,8) kişi, fibrozis derecesi 4 ve üstü olanlar 24 (%7,2) kişi olarak görüldü. Antiviral tedavi alanlardan 137'sine (%78) karaciğer biyopsisi yapılmıştı. 39 kişinin biyopsi raporuna ulaşamadı. Taşıyıcılardan 23'üne (%14,8) biyopsi yapılmıştı ancak hepsinin fibrozis dereceleri 0-2 arasındaydı. Antiviral tedaviyle kalıcı virolojik yanıt elde edilen 143 (%42,9) kişi vardı. Kalıcı virolojik yanıt ortalama 11 ayda alınmıştı. Sadece karaciğer sirozu (KC-S) gelişen 24 (%7,2) kişi, hepatoselüler kanser (HCC) ve KC-S gelişen 10 (%3) kişi, sadece HCC gelişen 1 (%0,3) kişi olarak tespit edildi (Tablo 5 ve 6). Tablodaki 5'te HBsAg, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe değerlerinin başlangıçtaki pozitiflik-negatiflik durumları gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Dağılım Tablosu

GENEL DAĞILIM TABLOSU		n	%
CİNSİYET	Erkek	191	57,4
	Kadın	142	42,6
	Toplam	333	100,0
ANTİVİRAL İLAÇ KULLANIMI	İlaç kullanmıyor	157	47,1
	Entekavir	66	19,8
	Tenofovir	107	32,1
	Lamivudin	3	0,9
	Toplam	333	100,0
HBsAg	Negatif	0	0
	Pozitif	333	100
	Toplam	333	100,0
AntiHBs	Negatif	333	100
	Pozitif	0	0
	Toplam	333	100,0
HBeAg	Negatif	301	90,4
	Pozitif	32	9,6
	Toplam	333	100,0
AntiHBe	Negatif	32	9,6
	Pozitif	301	90,4
	Toplam	333	100,0
VARİS	Yok	312	93,7
	Var	21	6,3
	Toplam	333	100,0
FİBROZİS	Bx Yok	173	52
	Fibrozis 0-2 arası	110	33
	Fibrozis 3	26	7,8
	Fibrozis 4 ve üstü	24	7,2
	Toplam	333	100,0
KLİNİK DURUM	Kalıcı Virolojik Yanıt	143	42,9
	Sadece KC-S	24	7,2
	HCC+SİROZ	10	3,0
	TAŞIYICI	155	46,5
	Sadece HCC	1	0,3
	Toplam	333	100,0

Tablo 6. Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Dağılım Tablosu

GENEL DAĞILIM TABLOSU								
DEĞERLER	Yaş	Tanı Yaşı	Kaç İlaç Kullanıyor	Yıldır	PLT başlangıç	PLT son	T.Bilüribin Başlangıç	T.Bilüribin Son
SAYI	333	333	333		333	333	333	333
ORT.	50,11	39,62	4,66		234,88	238,62	0,858	0,779
SS.	13,154	14,043	5,331		70,042	65,624	1,766	2,321
MED.	50,00	39,00	3,00		233,00	236,00	0,650	0,4700
MİN.	21	10	0		73	49	0,130	0,16
MAX.	103	95	29		571	441	27,20	29,35
DEĞERLER	D.Bilüribin Başlangıç	D.Bilüribin Son	Albümin Başlangıç	Albumin Son	PT başlangıç	PT son	INR başlangıç	
SAYI	333	333	333	333	333	333	333	
ORT.	0,366	0,424	4,23	4,359	12,661	11,930	1,074	
SS.	1,338	1,979	0,447	0,4394	2,161	3,319	0,199	
MED.	0,200	0,190	4,300	4,400	12,300	11,500	1,040	
MİN.	0,010	0,020	2,000	2,1	10,100	8,9	0,310	
MAX.	18,700	26,80	5,500	5,3	39,700	45,8	3,2700	
DEĞERLER	INR son	AFP başlangıç	AFP son	AST başlangıç	AST son	ALT başlangıç	ALT son	
SAYI	333	333	333	333	333	333	333	
ORT.	1,0362	5,7243	109,6103	69,10	31,52	102,56	25,44	
SS.	0,59001	21,66644	1653,41632	126,354	133,819	207,195	26,365	
MED.	0,9700	2,4000	2,0000	31,00	19,00	42,00	19,00	
MİN.	0,05	0,20	0,40	10	10	8	3	
MAX.	10,40	300,00	30000,00	1490	2416	2431	287	
DEĞERLER	HBV DNA (IU/ML) başlangıç	HBV (IU/ML) son	DNA	HBV negatifleşme (ay)	DNA süresi	Tedavinin-Takibin Kaçınıcı Yılında HCC Gelişti		Tedavinin-Takibin Kaçınıcı Yılında Siroz Gelişti
SAYI	333	333		172		11		34
ORT.	5439528,54	789,83		12,32		10,18		6,62
SS.	37065787,651	7981,539		10,265		5,492		5,141
MED.	2996,00	,00		10,00		8,00		5,50
MİN.	0	0		2		6		2
MAX.	485578530	141172		60		25		23

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavi sonu laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

İkinci değer – Birinci değer	Farklar	N	Sıra ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
PLT son - PLT başlangıç	Negatif Değerler	155	160,56	24887,50	-1,572	0,116
	Pozitif Sıralar	177	171,70	30390,50		
	Eşit	1				
T.Bilürubin son - T.Bilürubin başlangıç	Negatif Değerler	251	169,47	42536,50	-9,054	<0,001
	Pozitif Sıralar	77	148,31	11419,50		
	Eşit	5				
D.Bilürubin son - D.Bilürubin başlangıç	Negatif Değerler	173	160,01	27681,50	-0,905	0,366
	Pozitif Sıralar	150	164,30	24644,50		
	Eşit	10				
Albumin son - Albümin başlangıç	Negatif Değerler	126	137,92	17378,00	-4,960	<0,001
	Pozitif Sıralar	193	174,41	33662,00		
	Eşit	14				
PT son - PT başlangıç	Negatif Değerler	236	179,53	42370,00	-9,094	<0,001
	Pozitif Sıralar	91	123,71	11258,00		
	Eşit	6				
INR son - INR başlangıç	Negatif Değerler	234	174,76	40895,00	-8,911	<0,001
	Pozitif Sıralar	88	126,23	11108,00		
	Eşit	11				
AFP son - AFP başlangıç	Negatif Değerler	205	172,34	35330,00	-4,627	<0,001
	Pozitif Sıralar	125	154,28	19285,00		
	Eşit	3				
AST son - AST başlangıç	Negatif Değerler	279	172,16	48031,50	-12,404	<0,001
	Pozitif Sıralar	48	116,59	5596,50		
	Eşit	6				
ALT son - ALT başlangıç	Negatif Değerler	280	177,75	49770,00	-13,106	<0,001
	Pozitif Sıralar	49	92,14	4515,00		
	Eşit	4				

Çalışmaya dahil edilen 333 hastada, **total bilirubin, pt, inr, alp, ast** ve **alt** değerleri tedavi sonunda, tedavi başındaki değerlerine göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde **azalma** ($p<0,001$) gösterirken, **albumin** değeri tedavi sonunda, tedavi başındaki değerlerine göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde **artma** ($p<0,001$) göstermiştir.

Tablo 8. HBeAg Durumuna Göre Antiviral Tedavi Kullanımı

HBeAg Durumuna Göre Antiviral Tedavi Kullanımı			n	%
HBeAg	Negatif	İlaç kullanmıyor	157	52,2
		Entekavir	54	17,9
		Tenofovir	87	28,9
		Lamivudin	3	1
		Toplam	301	100,0
	Pozitif	İlaç kullanmıyor	0	0
		Entekavir	12	37,5
		Tenofovir	20	62,5
		Toplam	32	100,0

Tablo 9. AntiHBe Durumuna Göre Antiviral Tedavi Kullanımı

AntiHBe Durumuna Göre Antiviral Tedavi Kullanımı			n	%
AntiHBe	Negatif	İlaç kullanmıyor	0	0
		Entekavir	12	37,5
		Tenofovir	20	62,5
		Toplam	32	100,0
	Pozitif	İlaç kullanmıyor	157	52,2
		Entekavir	54	17,9
		Tenofovir	87	28,9
		Lamivudin	3	1
		Toplam	301	100,0

Tablo 10. Antiviral İlaçlara göre HBeAg Sonradan Negatifleşme Durumu Dağılımı ve Antiviral İlaçlara göre AntiHBe Sonradan Pozitifleşme Durumu Dağılımı

Antiviral İlaç	Entekavir (n=66)	Tenofovir (n=107)
HBeAg Negatifleşme, n (%)	9 (%13,6)	15 (%14)
Anti HBe Pozitifleşme, n (%)	9 (%13,6)	15 (%14)

Çalışmaya katılan hastalarda HBeAg'nin önceden pozitifken sonradan negatifleşmesi, yani seroklirens oranı **entekavir** grubu için %13,6 ve **tenofovir** grubu için %14 olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu hastalarda aynı zamanda HBeAg serokonversiyonu da sağlanmıştır. **İlaç kullanmayanlarda ve lamivudin** kullananlarda HBeAg'nin önceden pozitifken sonradan negatifleşmesi, yani seroklirens hiçbir hastada görülmemiştir.

Tablo 11. Antiviral Ajanlara göre HBsAg Sonradan Negatifleşme Durumu Dağılımı ve Antiviral Ajanlara göre AntiHBs Sonradan Pozitifleşme Durumu Dağılımı

Antiviral İlaç	Entekavir (n=66)	Tenofovir (n=107)
HBsAg Negatifleşme, n (%)	4 (%6,1)	3 (%2,8)
Anti-HBs Pozitifleşme, n (%)	4 (%6,1)	3 (%2,8)

Çalışmaya katılan hastalarda HBsAg'nin pozitifken sonradan negatifleşmesi ve Anti-HBs'nin önceden negatifken sonradan pozitifleşmesi, yani serokonversiyon **entekavir** grubu için 4 (%6,1) kişide ve **tenofovir** grubu için 3 (%2,8) kişide tespit edilmiştir. Lamivudin kullananlarda ve ilaç kullanmayanlarda HBsAg seroklirensi ve serokonversiyonu hiçbir hastada görülmemiştir.

Tablo 12. Antiviral Ajanlara Göre HBsAg Negatifleşme Süresi ve Anti-HBs Pozitifleşme Süresi

Antiviral İlaçlar	Entekavir (n=4)	Tenofovir (n=3)
HBsAg Negatifleşme Süresi (Ay)	65 (21-128)	125 (99-140)
Anti-HBs Pozitifleşme Süresi (Ay)	89 (32-146)	141 (111-156)

Çalışmaya katılan hastalarda HBsAg negatifleşme süresi **entekavir** kullananlarda ortalama 65 ay, **tenofovir** kullananlarda 125 ay olarak tespit edildi. Anti-HBs pozitifleşme süresi ise **entekavir** grubu için 89 ay, **tenofovir** grubu için 141 ay olarak saptandı.

Tablo 13. Antiviral tedavi alımına göre başlangıç ve tedavi sonrası HBV-DNA değerlerinin karşılaştırılması

Antiviral İlaç	İkinci değer – Birinci değer	Farklar	N	Sıra ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
<i>İlaç kullanmıyor</i>	<i>HBV DNA (IU/ML)</i>	Negatif	63	56,52	3560,50		
	<i>son - HBV DNA</i>	Değerler					
	<i>(IU/ML) başlangıç</i>	Pozitif	75	80,41	6030,50	-2,625	0,121
		Sıralar					
		Eşit	19				
<i>Entekavir</i>	<i>HBV DNA (IU/ML)</i>	Negatif	66	33,50	2211,00		
	<i>son - HBV DNA</i>	Değerler					
	<i>(IU/ML) başlangıç</i>	Pozitif	0	0	0	-7,062	<0,001
		Sıralar					
		Eşit	0				
<i>Tenofovir</i>	<i>HBV DNA (IU/ML)</i>	Negatif	107	54,00	5778,00		
	<i>son - HBV DNA</i>	Değerler					
	<i>(IU/ML) başlangıç</i>	Pozitif	0	0	0	-8,979	<0,001
		Sıralar					
		Eşit	0				
<i>Lamivudin</i>	<i>HBV DNA (IU/ML)</i>	Negatif	3	2,00	6,00		
	<i>son - HBV DNA</i>	Değerler					
	<i>(IU/ML) başlangıç</i>	Pozitif	0	0	0	-1,604	0,109
		Sıralar					
		Eşit	0				

Çalışmaya dahil edilen hastalardan hem *entekavir* grubunda hem de *tenofovir* grubunda, *HBV DNA (IU/ML)* değerleri, tedavi sonunda, tedavi başındaki değerlerine göre azalma göstermiş ve istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). *İlaç kullanmayanlarda* *HBV DNA (IU/ML)* değerleri tedavi sonunda, tedavi başındaki değerlerine göre artma göstermiştir ve istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 14. Antiviral tedavi alanlarda kullanılan ilaca göre HBV DNA negatifleşme süresi dağılım tablosu (Ay olarak)

KULLANILAN İLACA GÖRE HBV DNA NEGATİFLEŞME SÜRESİ DAĞILIM TABLOSU (AY OLARAK)			
DEĞERLER	ENTEKAVİR	TENOFOVİR	LAMİVUDİN
SAYI	66	103	3
ORT.	11,35	12,97	11,33
SS.	7,538	11,705	11,015
MED.	11,50	9,00	6,00
MİN.	2	2	4
MAX.	39	60	24

Çalışmaya katılan hastalarda, HBV-DNA negatifleşme süresi **entekavir** grubu için minimum 2 ay ve maksimum 39 ay olarak saptanmıştır. **Tenofovir** grubu için HBV-DNA negatifleşme süresi minimum 2 ay ve maksimum 60 ay olarak saptanmıştır. **Lamivudin** grubu için HBV-DNA negatifleşme süresi minimum 4 ay ve maksimum 24 ay olarak saptanmıştır. **Tenofovir** kullanan 4 hastada HBV DNA negatifleşmemiştir.

Tablo 15. Antiviral tedavisi sonucunda hastalarda görülen klinik durumların dağılımı

Antiviral İlaç Tedavisine Göre Hastalardaki Klinik Durumların Dağılımı			n	%
Antiviral İlaç	İlaç Kullanmıyor	Sadece KC-S	1	0,6
		HCC+SİROZ	1	0,6
		TAŞIYICI	155	98,7
		Total	157	100,0
	Entekavir	Kalıcı Virolojik Yanıt	53	80,3
		Sadece KC-S	10	15,2
		HCC+SİROZ	3	4,5
		Total	66	100,0
	Tenofovir	Kalıcı Virolojik Yanıt	87	81,3
		Sadece KC-S	13	12,1
		HCC+SİROZ	6	5,6
		Sadece HCC	1	0,9
		Total	107	100,0
	Lamivudin	Kalıcı Virolojik Yanıt	3	100,0

Çalışmaya katılan hastalardan 157 *ilaç kullanmayan* hastada 1 kişide sadece siroz, 1 kişide de HCC+Siroz gelişmiştir.

Çalışmaya katılan hastalardan 176 antiviral ilaç alan hastanın 23'ünde sadece siroz, 9'unda HCC+siroz, 1'inde siroz gelişmeden sadece HCC görülmüştür. Entekavir alan 10 kişide sadece siroz, 3 kişide HCC+siroz gelişmiş olup; tenofovir alan 13 kişide sadece siroz, 6 kişide HCC+siroz, 1 kişide siroz gelişmeden sadece HCC görülmüştür. Lamivudin alan toplam 3 hastada siroz ve/veya HCC gelişimi tespit edilmemiştir.

Tablo 16. Çalışmaya Katılan Hastaların Takip Süreleri

Takip Süresi Dağılımı			n	%
TAKİP SÜRESİ	TÜM GRUPTA	0-5 yıl süreyle takip	77	23,1
		6-10 yıl süreyle takip	111	33,3
		>10 yıl süreyle takip	145	43,5
		Toplam	333	100,0
	ANTİVİRAL İLAÇ KULLANANLARDA	0-5 yıl süreyle takip	26	14,8
		6-10 yıl süreyle takip	64	36,4
		>10 yıl süreyle takip	86	48,9
		Toplam	176	100,0

Tüm hastaların ortalama takip süresi 124,8 ayken; antiviral tedavi alanların ortalama takip süresi 135,6 aydı.

Çalışmamızda, entekavir kullanırken sadece siroz gelişen 10 hastadan 5'inin (%50) takip süresi 10 yıl üzerindeyken; 4'ünün (%40) takip süresi 6-10 yıl arasında ve kalan 1'inin (%10) takip süresi 0-5 yıl arasındadır. Siroz+HCC gelişen 3 hastadan 2'sinin (%66,7) takip süresi 6-10 yıl arasındayken; kalan 1'inin (%33,3) takip süresi 10 yıl üzerindedir. Tenofovir kullanırken sadece siroz gelişen 13 hastadan 5'inin (%38,5) takip süresi 10 yıl üzerindeyken; diğer 5'inin (%38,5) 6-10 yıl arasında ve kalan 3 (%23) kişinin de takip süresi 0-5 yıl arasındaydı. Siroz+HCC gelişen 6 hastadan 3'ünün (%50) takip süresi 10 yıl üzerindeyken; diğer 3'ünün (%50) takip süresi 6-10 yıl arasındaydı. Sadece HCC gelişen 1 hastanın takip süresi de 10 yıl üzerindedir. İlaç kullanmayan hastalardan sadece siroz ve siroz+HCC gelişen 1'er kişinin takip süreleri de 10 yıl üzerinde olarak tespit edilmiştir.

Tablo 17. Cinsiyete Göre Klinik Durumların Dağılımı

Cinsiyete Göre Klinik Durumların Dağılımı		n	%	
CİNSİYET	Erkek	Kalıcı Virolojik Yanıt	90	47,1
		Sadece KC-S	17	8,9
		HCC+SİROZ	6	3,1
		TAŞIYICI	78	40,8
		Total	191	100,0
	Kadın	Kalıcı Virolojik Yanıt	53	37,3
		Sadece KC-S	7	4,9
		HCC+SİROZ	4	2,8
		TAŞIYICI	77	54,2
		Sadece HCC	1	0,7
		Total	142	100,0

Çalışmaya katılan erkek hastalarda kadınlara göre kalıcı virolojik yanıt oranı, siroz gelişme oranı ve siroz+HCC gelişme oranı daha yüksek görülmektedir. Taşıyıcılık oranı kadınlarda daha fazla olmasına karşın sayısal olarak kadın-erkek sayısı eşit olarak görülmüştür. Siroz gelişmeden HCC gelişen tek kişi de kadın cinsiyetindedir.

5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu, dünya genelinde 2 milyar insanı etkileyen ve 350 milyon kişinin KHB enfeksiyonundan etkilendiği ciddi bir küresel sağlık problemidir. Dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almaktadır. Her yıl, HBV enfeksiyonu ve bu enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlar nedeniyle 500.000 ile 1.2 milyon arasında ölüm gerçekleşmektedir. Enfekte hastaların yaklaşık %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya HCC gibi ciddi komplikasyonlar gelişmektedir (117).

KHB enfeksiyonunun, dünyada görülen morbidite ve mortalitesini kontrol etmek adına en etkili önlem, HBV aşısıdır. HBV aşısı, enfeksiyonun yayılmasını önleyerek ve hastalığın yaygınlığını azaltarak KHB'nin kontrolünü sağlamada kilit bir rol oynar. Enfekte olan hastalarda antiviral tedavi, hem hastalığı kontrol altında tutar hem de komplikasyon gelişme oranlarını düşürür; ayrıca virüsün bulaşma hızını azaltır. Bu tedavi, virüs replikasyonunu baskılayarak hastaların yaşam kalitesini artırabilir ve ilerleyen karaciğer hastalıklarının önlenmesine yardımcı olabilir (118).

KHB hastalarında tedavi hedefi, HBsAg'nin kaybı ve/veya anti-HBs'nin meydana gelmesidir. HBsAg seroklirensi, spontan veya antiviral tedaviyle meydana gelebilmektedir (119). Yuen ve arkadaşları, HBsAg seroklirensi olan toplam 298 hastayı ortalama 108,9 (6,2-319,8) ay takip etmişler ve bu hastaların 285'inde (%95,6) herhangi bir tedavi almadan spontan HBsAg seroklirensi elde edildiği belirlenmiştir (119). Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama takip süresi 124,8 ay olup HBsAg seroklirensi toplam 7 hastada (%2,1) gelişti. Bu 7 hastadan 4'ü (%57,1) *entekavir*, 3'ü (%42,9) *tenofovir* tedavisi alıyordu. Yuen'in aksine bizim çalışmamızda, ilaç kullanmayan hastalarda spontan HBsAg kaybı görülmemiştir. Hannah ve arkadaşlarının, IFN-a kullanan hastalarda yaptığı çalışmada ortalama takip süresi 11,5 yıldır ve HBsAg kaybının 5 ve 10 yıllık kümülatif insidansı sırasıyla %14 ve %32 idi. Tüm gruptan 45 (%16,9) hastada HBsAg seroklirensi mevcuttu (132). Bu çalışmaya göre seroklirens oranımız düşük görüldü. Bu da, IFN tedavisi alan hastalarda HBsAg seroklirensinin daha yüksek oranda sağlandığını göstermektedir. Yuen, HBsAg seroklirensinin tedavisiz de sağlanabileceğini göstermişken; Hannah, antiviral tedavi alanlarda HBsAg seroklirensinin sağlanabileceğini göstermiştir. Liaw ve

arkadaşlarının, 1965 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, HBsAg seroklirensinin yılda ortalama %1,15 oranında gerçekleştiği görülmüştür. HBsAg seroklirensinin kümülatif olasılığı 10 yıl sonra %8,1 olarak saptanmıştır ancak 20 ve 25 yıllık takipte bu oran sırasıyla %24,9'a ve %44,7'ye yükselmiştir (125). Yapılan başka bir çalışmada ise, hastalar ortalama 9 yıl takip edilmişti ve hastaların 65'inde (%7,6) HBsAg seroklirensi mevcuttu (120). Bizim çalışmamızda, HBsAg seroklirensi gelişme süresi ortalama 90,6 ay olup *entekavir* kullananlarda bu sürenin *tenofovir* kullananlara göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalarda ve çalışmamızda göstermektedir ki takip süresi uzadıkça HBsAg seroklirensi elde etme oranı da artmaktadır.

Ayrıca, HBeAg pozitif hastalarda tedavi amacı, HBeAg serokonversiyonunu ve bunun sürekliliğini sağlamaktır. Taşkın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, toplam 769 hastanın 73'ünün (%9,5) HBeAg testi pozitif. HBeAg seroklirensi gelişen 10 (%4) hastadan 4'ü (%2,4) *tenofovir*, 3'ü (%4,1) *entekavir* ve 3'ü (%13) *lamivudin* tedavisi almıştır (120). Idilman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, ortalama tedavi süresi 36 ay (6-78 ay) olarak saptanmıştı ve HBeAg pozitif 105 (%29,6) hastanın 31'inde (%29,5) HBeAg seroklirensi sağlanmıştı. HBeAg seroklirensi, ETV kullanan 13 (%25,5), TDF kullanan 18 (%33,3) hastada tespit edilmiştir. Antiviral ajan tipinin, HBeAg kaybının kümülatif olasılığını etkilemediği gösterilmiştir (121). ETV ve TDF alan hastalarla gerçekleştirilen başka çalışmalarda da, KHB hastalarının HBeAg seroklirens oranları arasında önemli ölçüde farklılık görülmemiştir (122, 123). Idilman'ın yaptığı çalışmanın takip süresi, Taşkın'ın çalışmasına göre daha kısadır ancak, HBeAg seroklirens oranı Idilman'da daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki hastalardan 32'sinin (%9,6) HBeAg testi pozitif ve bu 32 hastanın 24'ünde (%75) HBeAg seroklirensi ve serokonversiyonu sağlandı. HBeAg pozitifliği olan, *entekavir* kullanan 12 hastanın 9'unda (%75); *tenofovir* kullanan 20 hastanın 15'inde (%75) HBeAg seroklirensi ve serokonversiyonu sağlanmıştır. Çalışmamızda, takip süremiz diğer çalışmalara göre daha uzun olduğundan HBeAg seroklirens ve serokonversiyon oranları daha yüksek bulunmuştur ancak diğer çalışmalara benzer şekilde *tenofovir* ve *entekavir* alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda, tedavi ile HBV DNA'nın ölçülemeyecek seviyeye inmesi ve bu

seviyede devamlılığının sağlanması hedefler arasındadır. Birçok çalışma, devam eden yüksek HBV DNA seviyelerinin, karaciğer hastalığının ilerlemesi için yüksek bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (100, 124, 129, 133, 134). Bu bağlamda, KHB tedavisinde güncel amaç, etkili bir şekilde HBV DNA'nın bastırılması, mümkünse HBsAg kaybı ve serokonversiyonun sağlanarak HBV DNA'nın ölçülemeyecek kadar düşük seviyede tutulmasıdır. Bu yaklaşımla, KHB'ye bağlı siroz ve HCC gibi komplikasyonların gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca, viral yükün etkin bir şekilde bastırılması, kullanılan antiviral ilaca direnç gelişme olasılığını azaltmakta ve son dönem karaciğer yetmezliğine bağlı yapılan karaciğer nakil sayısında dramatik bir azalmaya neden olmaktadır (126). Yapılan bir çalışmaya, TDF ile tedavi edilen ve hiçbir tedavi almayan KHB'li hastalar dahil edilmiş olup TDF ile tedavi edilen grupta, HBV DNA düzeyinin zamanla daha hızlı bir düşüş gösterdiği belirlenmiştir. TDF ile tedavi edilen hastaların viral yükü yaklaşık 12 ayda baskılanmıştır. Buna karşılık, tedavi edilmeyen hastaların sadece ~%25'inde 1 ila 3 yılda HBV DNA düzeyi baskılanabilmiştir (128). Bizim çalışmamızda da, ETV ve TDF alan hastalarda tedavi öncesi HBV DNA seviyesi ile tedavi sonundaki HBV DNA seviyeleri arasında ciddi bir düşüş tespit edilmiştir. Çalışmamızda antiviral ajanların hepsinin yaklaşık 12 ayda HBV DNA negatifliği sağlamakta olduğu görülmüştür. Kullanılan antiviral tedaviler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Önceden HCC tanısı almamış 4841 HBV taşıyıcısı hastayla yapılan başka bir çalışmada, 189 (%3,9) kişi HCC tanısı almıştır. Bu hastaların takip süresi ortalama 12 yıl olup, başlangıçta HBV DNA seviyesi yüksek olan hastalarda HCC gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (127). Çalışmamızda, KHB komplikasyonları gelişen toplam 6 (%1,8) hastada, bu çalışmaya benzer şekilde, HBV DNA seviyesi yüksek tespit edilmiştir. Bu hastalardan, *tenofovir* alan ve *ilaç kullanmayan* 1'er hastada HCC gelişmiştir. İlaç kullanmayıp HCC gelişen hastamızın 23 yıldır kontrole gelmediği saptanmıştır. Bu durum, taşıyıcı olan kişilerde de HCC gelişme riskinin varlığını göstermesi açısından anlamlıdır. Bu hastaların da belirli aralıklarla takip edilmesi ve kontrol altında tutulması gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, siroz ve/veya HCC gelişen 35 hastadan 29'unun (%82,9) HBV DNA değeri negatif olarak saptanmış olup, HBV DNA negatifleşen hastalarda da siroz ve/veya HCC gelişebileceğini çalışmamızda göstermiş olduk.

KHB hastalarında, HCC gelişimi için en önemli risk faktörü siroz olup sirozu olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık HCC gelişme oranı %1'in altındayken, siroz olanlarda bu oran %2 ile %3 arasında değişmektedir (5, 130). Idilman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 17 (%4,8) hastaya HCC tanısı konulmuş olup bu hastaların 7'si (%41,8) ETV, 10'u (%58,2) TDF tedavisi almıştır. ETV ve TDF kullanan hastalar arasında HCC gelişimi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. HCC, sirozu olan hastalarda 16/139 (%11,5), sirozu olmayanlara göre 1/216 (%0,05) daha sık meydana gelmiştir. HCC gelişimin kümülatif oranı, takip süresi uzadıkça artmıştır (121). Başka bir çalışmada da, HCC gelişen 7 hastanın 6'sında (%85,7) HCC öncesinde siroz geliştiği tespit edilmiştir (119). Yip ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ise, hastalar ortalama 3,6 (1,7-5) yıl takip edilmiştir ve hastalardan TDF ile tedavi edilen 38 (%2,9) hastada siroz, 8 (%0,6) hastada HCC ve ETV ile tedavi edilen 3822 (%13,6) hastada siroz, 1,386 (%4,9) hastada HCC geliştiği tespit edilmiştir. TDF ile tedavi edilip HCC gelişen 6 (%0,5) hastada, öncesinde siroz gelişmiştir. ETV ile tedavi edilip HCC gelişen 1,386 hastanın 740'ında (%2,6) öncesinde siroz gelişmiştir. Bu çalışmada, TDF tedavisi alanlarda HCC gelişme riskinin, ETV tedavisi alanlara göre daha düşük olduğu belirtildi (131). Bu çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda, entekavir ve tenofovir kullanan hastalar arasında HCC gelişimi açısından anlamlı fark izlenmemiştir (121). Hastalarımız arasında, *entekavir* kullananlardan 13 (%19,7) kişide siroz, 3 (%4,5) kişide HCC geliştiği tespit edilmiştir. *Tenofovir* kullananlardan ise, 19 (%17,8) kişide siroz, 7 kişide (%6,5) HCC geliştiği tespit edilmiştir. HCC gelişen 11 hastanın 10'unda (%90,9) HCC öncesinde siroz gelişmiş olup diğer çalışmalara benzerdir. Ayrıca, tedavi gören 176 hastanın 172'sinde (%97,1) HBV DNA testi negatiftir. Bu da, tarafımızca hastalarımıza etkin bir tedavi verildiğini göstermektedir. Çalışmamızda, siroz ve/veya HCC gelişen 17 (%48,6) hasta 10 yıl üzerinde, 14 (%40) hasta 6-10 yıl arasında ve 4 (%11,4) hasta 0-5 yıl arasında takip edilmiştir. Hastalarımız, diğer çalışmalara göre daha uzun süre takip edilmiştir ve hastaların takip süresi uzadıkça siroz ve/veya HCC gelişme riskinin daha çok arttığı görülmüştür.

Çalışmamızın retrospektif yapılmasının ve bazı hastalarımızın takiplerine düzenli gelmemesinin veri kaybına sebep olabileceği, lamivudin kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle lamivudinin etkileriyle alakalı net bir değerlendirme yapılamaması sınırlılıklarımız olabilir.

Hastalarımızın uzun süreli takip edilmiş olması nedeniyle gerçek hayat verilerini bize yansıtması, ETV ve TDF nin sirozlu hastalarda olduğu kadar sirotik olmayan hastalarda da iyi tolere edilmiş olması, hiçbir hastanın yan etki nedeniyle antiviral tedaviyi bırakmaması, ETV ve TDF tedavilerinin virolojik durumu etkili bir şekilde koruması çalışmamızın olumlu yönlerindendir.



6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, HBsAg seroklirensi spontan veya antiviral tedaviyle sağlanabilmekte olup uzun süreli takiplerde seroklirens görülme oranı artmaktadır. HBeAg seroklirensinin sağlanmasında ETV ve TDF arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, takip süresi uzadıkça da HBeAg seroklirensinin görülme oranı artmıştır. Antiviral tedavilerin, HBV DNA'yı etkili bir şekilde baskıladıkları görülmüştür ancak HBV DNA negatifleşmiş olsa da, bu hastalarda, siroz ve HCC gelişme riskinin devam ettiği ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, HBV taşıyıcılığı olan hastalarda da siroz ve HCC gelişebileceği gösterilmiştir. HBV hastalarında, HCC genellikle siroz zemininde görülmüştür ancak siroz gelişmeden de HCC gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Sirozu olan/olmayan KHB hastalarında, uzun süreli ETV veya TDF tedavisinin güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, HBV hastalarının ömür boyu, belirli aralıklarla ve düzenli takibinin, HBV komplikasyonlarının önlenmesinde önemli bir nokta olduğu unutulmamalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Maynard, J., Hepatitis B: global importance and need for control. Vaccine, 1990. **8**: p. S18-S20.
2. Danalıoğlu ÖKA. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı2015.
3. Tozun, N., et al., Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection, 2015. **21**(11): p. 1020-1026.
4. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. Lancet. 2021; **398**(10308):1359-1376.
5. Liver, E.A.F.T.S.O.T., EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology, 2017. **67**(2): p. 370-398.
6. Fattovich, G., F. Bortolotti, and F. Donato, Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. Journal of hepatology, 2008. **48**(2): p. 335-352.
7. Liver, E.A.F.T.S.O.T., EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology, 2012. **57**(1): p. 167-185.
8. Lok, A.S. and B.J. McMahon, Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 661-662.
9. Marcellin, P., et al., Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. The Lancet, 2013. **381**(9865): p. 468-475.
10. Bond, W., et al., Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week., 1981. **1**: p. 550-551.
11. Ganem, D. and A.M. Prince, Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(11): p. 1118-1129.
12. McMahon, B.J., The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the

- natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology international*, 2009. **3**(2): p. 334-342.
13. McMahon, B.J., Chronic hepatitis B virus infection. *Medical Clinics*, 2014. **98**(1): p. 39-54.
 14. Chu, C.J., M. Hussain, and A.S. Lok, Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*, 2002. **122**(7): p. 1756-1762.
 15. Liu, C.-J. and J.-H. Kao. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. in *Seminars in liver disease*. 2013. Thieme Medical Publishers.
 16. Liang, T., Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 49: S13–S21. 2009.
 17. Koziel, M.J. and A. Siddiqui, Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *Principles and practice of infectious disease*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: p. 1864-90.
 18. Seto, W.-K., et al., Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 2018. **392**(10161): p. 2313-2324.
 19. Biswas, R., et al., Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion*, 2003. **43**(6): p. 788-798.
 20. Altındış, M. and Ö. Yoldaş, Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. *Viral Hepatit*, 2013: p. 161-80.
 21. Organization, W.H., *Global hepatitis report 2017*. 2017: World Health Organization.
 22. TOSUN, S., The change in epidemiological pattern of hepatitis delta virus infection and the current situation in our country. *Viral Hepatit Dergisi*, 2013. **19**(1).
 23. Sunbul, M., Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. **20**(18): p. 5427.
 24. Sunbul, M. and H. Leblebicioglu, Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2005. **11**(13): p. 1976.

25. IgM, A.-D. and H. veya HDA, Hepatit D Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi.
26. Toy, M., et al., Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC infectious diseases, 2011. **11**(1): p. 1-12.
27. Hou, J., Z. Liu, and F. Gu, Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. International journal of medical sciences, 2005. **2**(1): p. 50.
28. Ozdemir, D. and H. Kurt, Hepatit B virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Viral hepatit. 1st ed. Istanbul: Oban Matbaası, 2007: p. 108-117.
29. Organization, W.H., Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018.
30. Yapali, S., N. Talaat, and A.S. Lok, Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clinical gastroenterology and hepatology, 2014. **12**(1): p. 16-26.
31. Yıldır, N., Kronik hepatit B hastalarında tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albümin düzeylerinin değerlendirilmesi/Evaluation of thiol-disulphide homeostasis and ischemia modified albumin levels in chronic hepatitis B patients. 2018, Bezmialem Vakıf University.
32. Liaw, Y.-F., et al., Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. The American journal of gastroenterology, 1998. **93**(3): p. 354-359.
33. Deny, P. and F. Zoulim, Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. Pathologie Biologie, 2010. **58**(4): p. 245-253.
34. Liaw, Y.-F. and C.-M. Chu, Hepatitis B virus infection. The lancet, 2009. **373**(9663): p. 582-592.
35. Raimondo, G. and T. Pollicino, Occult HBV infection. Hepatitis B virus in human diseases, 2016: p. 277-301.
36. Lai, C.L., et al., Viral hepatitis B. The Lancet, 2003. **362**(9401): p. 2089-2094.
37. Lok, A.S., Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history. 2018.

38. Foster, G., R. Goldin, and H. Thomas, Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*, 1998. **27**(1): p. 209-212.
39. Aye, T.T., et al., Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Digestive diseases and sciences*, 1994. **39**(6): p. 1281-1287.
40. Terrault, N.A., et al., Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018. **67**(4): p. 1560-1599.
41. Sarin, S., et al., Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*, 2016. **10**(1): p. 1-98.
42. Liang, T.J., Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*, 2009. **49**(S5): p. S13-S21.
43. Sherlock, S., Virus hepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Ed: Sherlock S, Dooley J. 1997, Blackwell Science Ltd., Malden, Massachusetts, USA.
44. Terrault, N.A., et al., AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2016. **63**(1): p. 261-283.
45. Vivekanandan, P. and O.V. Singh, Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Expert review of molecular diagnostics*, 2010. **10**(7): p. 921-935.
46. Michalak, T.I., et al., Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *The Journal of clinical investigation*, 1994. **93**(1): p. 230-239.
47. Hoofnagle, J.H., et al., Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007. **45**(4): p. 1056-1075.
48. Chen, C.-J., et al., Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama*, 2006. **295**(1): p. 65-73.
49. Br  chot, C., et al., Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine*, 1985. **312**(5): p. 270-276.

50. McMahon, B.J., The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2009. **49**(S5): p. S45-S55.
51. Ishak, K., Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J hepatol*, 1995. **22**: p. 696-699.
52. Sokal, E.M., et al., Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of hepatology*, 2013. **59**(4): p. 814-829.
53. Anna SF Lok, M. Hepatitis B virus: Overview of management. <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management> Apr 2021 Jul 02, 2019
54. Khungar, V. and S.-H. Han, A systematic review of side effects of nucleoside and nucleotide drugs used for treatment of chronic hepatitis B. *Current hepatitis reports*, 2010. **9**(2): p. 75-90.
55. Fontana, R.J., Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 2009. **49**(S5): p. S185-S195.
56. Van BöMmel, F. and T. Berg, Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. 2008.
57. Sheldon, J., et al., Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antiviral therapy*, 2005. **10**(6): p. 727.
58. Buti, M., et al., Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Digestive diseases and sciences*, 2015. **60**(5): p. 1457-1464.
59. ASF, L. Hepatitis B virüs: Overview of management,. Jul 02, 2019.
60. O., Ö., Kronik Hepatit Tedavisinde Yan Etki Yönetimi. *istanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi* 2018. 2018. 231-251.
61. Sauvage, A.-S., G. Darcis, and M. Moutschen, Update in HIV therapy: tenofovir alafenamide. *Revue medicale suisse*, 2016. **12**(527): p. 1367-1369. 73

62. Fong, T.L., et al., Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *Journal of viral hepatitis*, 2019. **26**(5): p. 561-567.
63. Buster, E., et al., Treatment of chronic hepatitis B virus infection-Dutch national guidelines. *Neth J Med*, 2008. **66**(7): p. 292-306.
64. Schalm, S., et al., Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*, 2000. **46**(4): p. 562-568.
65. Jarvis, B. and D. Faulds, Lamivudine. *Drugs*, 1999. **58**(1): p. 101-141.
66. Saab, S., et al., Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology*, 2007. **46**(4): p. 1049-1056.
67. Li, Y.H., et al., Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2006. **106**(6): p. 1320-1325.
68. Pungpapong, S., W.R. Kim, and J.J. Poterucha. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. in *Mayo clinic proceedings*. 2007. Elsevier.
69. HS, G., Kronik hepatit B hastalarında lamivudin ve adefovir dipivoksil tedavilerinin etkinlikleri ve güvenilirlikleri. 2009, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları
70. Hsu, C.W., et al., Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at week 24. *BMC gastroenterology*, 2012. **12**(1): p. 1-8.
71. Wu, X., et al., Potential effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis. *Virology journal*, 2016. **13**(1): p. 1-9. 74
72. Gane, E.J., et al., Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2014. **146**(1): p. 138-146. e5.
73. Lai, C.-L., et al., Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B.

- New England Journal of Medicine, 2007. **357**(25): p. 2576-2588.
74. Wong, G.H., et al., long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2018. **47**(6): p. 730-737.
 75. İ., K., Kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı. *Viral hepatit 2013.*, ed. T.S. Tabak F. Vol. 1. 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği: İstanbul Tıp Kitabevi.
 76. Ambang, T., et al., Clinicopathological features of telbivudine-associated myopathy. *PLoS One*, 2016. **11**(9): p. e0162760.
 77. Gane, E.J., et al., Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*, 2011. **31**(5): p. 676-684.
 78. Liang, Y., et al., Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2011. **34**(3): p. 344-352.
 79. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. 2015: McGraw-Hill Education.
 80. Cecil, R.L.F., L. Goldman, and A.I. Schafer, *Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine. Vol. 1*. 2012: Elsevier Health Sciences.
 81. Sherlock, S., *Hepatic cirrhosis. Diseases of the liver and biliary system*, 2002: p. 365-380.
 82. Leon, D.A. and J. McCambridge, Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *The Lancet*, 2006. **367**(9504): p. 52-56.
 83. Hastalarda, Ç.H.K.S.O., Serum Visfatin, HbA1c, İnsülin, C Peptid ve Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyleri. *Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi*, 2014.
 84. Askgaard, G., et al., Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Journal of hepatology*, 2015. **62**(5): p. 1061-1067.
 85. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, Liver cirrhosis. *The Lancet*, 2008. **371**(9615): p. 838-851.

86. Williams, A.L. and J.H. Hoofnagle, Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*, 1988. **95**(3): p. 734-739.
87. Kim, M.Y., et al., Hepatic vein arrival time as assessed by contrast-enhanced ultrasonography is useful for the assessment of portal hypertension in compensated cirrhosis. *Hepatology*, 2012. **56**(3): p. 1053-1062.
88. Sandford, N.L., et al., Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology*, 1985. **89**(1): p. 186-191.
89. Zhou, H.-y., et al., Patterns of portosystemic collaterals and diameters of portal venous system in cirrhotic patients with hepatitis B on magnetic resonance imaging: Association with Child-Pugh classifications. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2015. **39**(3): p. 351-358.
90. Finn, J., et al., Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. *AJR. American journal of roentgenology*, 1993. **161**(5): p. 989-994.
91. Christensen, E., et al., Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1986. **21**(2): p. 163-174.
92. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*, 2006. **44**(1): p. 217-231. 76
93. O'Connor, S., et al., Hepatocellular carcinoma-United States, 2001-2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2010. **59**(17): p. 517-520.
94. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007. **132**(7): p. 2557-2576.
95. Uzunalimoğlu, Ö., et al., Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Digestive diseases and sciences*, 2001. **46**(5): p. 1022-1028.

96. Bialecki, E.S. and A.M. Di Bisceglie, Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hpb*, 2005. **7**(1): p. 26-34.
97. Yang, H.-I., et al., Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(3): p. 168-174.
98. Fattovich, G., et al., Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 2004. **127**(5): p. S35-S50.
99. Bruix, J. and M. Sherman, Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011. **53**(3): p. 1020-1022.
100. Singal, A., et al., Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2013. **38**(2): p. 98-106.
101. Simonetti, R.G., et al., Hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*, 1991. **36**(7): p. 962-972.
102. Zhang, B.-H., B.-H. Yang, and Z.-Y. Tang, Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2004. **130**(7): p. 417-422.
103. Giordano, T.P., et al., Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Archives of internal medicine*, 2004. **164**(21): p. 2349-2354. 77
104. Nam, C.Y., et al., CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011. **9**(2): p. 161-167.
105. Gupta, S., S. Bent, and J. Kohlwes, Test characteristics of α -fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C: a systematic review and critical analysis. *Annals of internal medicine*, 2003. **139**(1): p. 46-50.
106. Crissien, A.M. and C. Frenette, Current management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*, 2014. **10**(3): p. 153.
107. Roxburgh, P. and T.J. Evans, Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: are we

- making progress? *Advances in therapy*, 2008. **25**(11): p. 1089-1104.
108. Nordenstedt, H., D.L. White, and H.B. El-Serag, The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*, 2010. **42**: p. S206-S214.
 109. Lee, W.M., Hepatitis B virus infection. *New England journal of medicine*, 1997. **337**(24): p. 1733-1745.
 110. Han, Y., et al., The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *International immunopharmacology*, 2017. **42**: p. 168-175.
 111. Kaya E, Daniel Mazzolini G, Yilmaz Y, Canbay A., Prevention of hepatocellular carcinoma and monitoring of high-risk patients., *Hepatol Forum* . 2022 Jan 9;**3**(1):33-38. doi: 10.14744/hf.2021.2021.0033. eCollection 2022 Jan.
 112. Suna Yapali, Nizar Talaat, and Anna S. Lok, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;**12**:16–26, Management of Hepatitis B: Our Practice and How It Relates to the Guidelines
 113. Trépo C, Chan HL, Lok A.*Lancet*. 2014 Dec 6;**384**(9959):2053-63.
 114. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G.*Clin Microbiol Rev*. 2020 Feb 26;**33**(2): e00046-19.
 115. Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies. Lee HW, Lee JS, Ahn SH.*Int J Mol Sci*. 2020 Dec 28;**22**(1):213.
 116. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment.Wilkins T, Sams R, Carpenter M.*Am Fam Physician*. 2019 Mar 1;**99**(5):314-323.
 117. Lok, A., Chronic hepatitis B *N Engl. J. Med*, 2002. **346**(22): p. 1682-1683.
 118. Lavanchy, D., Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis*, 2004. **11**(2): p. 97-107.
 119. Yuen, M.F., et al., HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients:

- replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008. **135**(4): p. 1192-1199.
120. Mehmet Can Taşkın, Ahmet Uyanikoglu, Cigdem Cindoglu, Evaluation of HBsAg Seroclearance in Patients with Hepatitis B. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2022 Jul-Dec; **12**(2): 65–68.
 121. Idilman, R., et al., Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *Journal of viral hepatitis*, 2015. **22**(5): p. 504-510.
 122. Woo, G., et al., Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*, 2010. **139**(4): p. 1218-1229. e5.
 123. Batirel, A., et al., Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *International Journal of Infectious Diseases*, 2014. **28**: p. 153-159.
 124. Ide, T., et al., Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatology international*, 2010. **4**(3): p. 594-600.
 125. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; **373**:582–592
 126. Gish, R.G., Hepatitis B treatment: Current best practices, avoiding resistance. *Cleve Clin J Med*, 2009. **76**(Suppl 3): p. S14-9.
 127. Yu, M.-W., et al., Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005. **97**(4): p. 265-272.
 128. Wang, T., et al., Hepatitis B virus (HBV) viral load, liver and renal function in adults treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. untreated: a retrospective longitudinal UK cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2021. **21**(1): p. 1-14.
 129. Hong Shi, Mingxing Huang, Guoli Lin, Xiangyong Li, Yuankai Wu, Yusheng Jie and Yutian Chong, Efficacy Comparison of Tenofovir and Entecavir in HBeAg-

130. Hsu, Y.-S., et al., Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2002. **35**(6): p. 1522-1527.
131. Yip, T.C.-F., et al., Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China. *Gastroenterology*, 2020. **158**(1): p. 215-225. e6.
132. Hannah S. J. Choi, Margo J. H. van Campenhout, Anneke J. van Vuuren, Lisette A. P. Krassenburg, Milan J. Sonneveld, Robert J. de Knecht, Bettina E. Hansen and Harry L. A. Janssen, Ultra-Long-term Follow-up of Interferon Alfa Treatment for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021;**19**: 1933–1940
133. C.-J. Chen, H.-I. Yang, J. Su et al., Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA Level. *The Journal of the American Medical Association*, 2006 Jan 4;295(1):65-73.
134. U. H. Iloeje, H.-I. Yang, J. Su, C.-L. Jen, S.-L. You, and C.-J. Chen, Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006 Mar;130(3):678-86.

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. HBeAg (+) KHB hastalarında kılavuzların tedavi öneri algoritması22

Şekil 2. HBeAg (-) KHB hastalarında kılavuzların tedavi öneri algoritması23



9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. HBV'nin bulaş yollar	8
Tablo 2. HBV Seroloji Tablosu	15
Tablo 3. Antiviral tedaviye yanıt kriterleri	25
Tablo 4. Sirozun ana sebepleri	27
Tablo 5. Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Dağılım Tablosu.....	38
Tablo 6. Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Dağılım Tablosu.....	39
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavi sonu laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 8. HBeAg Durumuna Göre Antiviral Tedavi Kullanımı	41
Tablo 9. AntiHBe Durumuna Göre Antiviral Tedavi Kullanımı	41
Tablo 10. Antiviral İlaçlara göre HBeAg Sonradan Negatifleşme Durumu Dağılımı ve Antiviral İlaçlara göre AntiHBe Sonradan Pozitifleşme Durumu Dağılımı	42
Tablo 11. Antiviral Ajanlara göre HBsAg Sonradan Negatifleşme Durumu Dağılımı ve Antiviral Ajanlara göre AntiHBs Sonradan Pozitifleşme Durumu Dağılımı	42
Tablo 12. Antiviral Ajanlara Göre HBsAg Negatifleşme Süresi ve Anti-HBs Pozitifleşme Süresi	42
Tablo 13. Antiviral tedavi alımına göre başlangıç ve tedavi sonrası HBV-DNA değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 14. Antiviral tedavi alanlarda kullanılan ilaca göre HBV DNA negatifleşme süresi dağılım tablosu (Ay olarak)	44
Tablo 15. Antiviral tedavisi sonucunda hastalarda görülen klinik durumların dağılımı.....	44
Tablo 16. Çalışmaya Katılan Hastaların Takip Süreleri	45
Tablo 17. Cinsiyete Göre Klinik Durumların Dağılımı	46