



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B' Lİ HASTALARDA SERUM
HbsAg İLE HBVDNA DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Enis Erdem YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2017



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B' Lİ HASTALARDA SERUM
HbsAg İLE HBVDNA DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Enis Erdem YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA

TOKAT

2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Faruk Kutlutürk'e olmak üzere değerli hocalarım, Doç. Dr. Türker Taşlıyurt' a, Doç. Dr. Şafak Şahin' e, Yrd. Doç. Dr. Süheyla Kaya' ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser Demir' e, Doç. Dr. Özge Gümüşay' a, Yrd. Doç. Dr. Samed Rahatlı' ya teşekkür ederim. Birlikte çalışma şansı bulduğu bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Abdülkerim Yılmaz' a, Doç. Dr. Banu Öztürk' e, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken' e ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa Salih Akın' a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanışında bana yol gösteren, desteği ve bilgisini esirgemeyen, değerli danışman hocam Doç. Dr. Abdullah Özgür Yeniova' ya ve değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kefeli' ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bana çok güzel anlar yaşatan, birlikte çalışmaktan ve arkadaşlıklarından büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın ve eğitimimin her aşamasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, beni her kararında yanımda olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Enis Erdem YILMAZ

2017 TOKAT

ÖZET

KRONİK HEPATİT B' Lİ HASTALARDA SERUM HbsAg İLE HBVDNA DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Bu çalışmadaki amacımız, Kronik Hepatit B tanılı hastalarda kullanılan serum Hepatit B yüzey Antijen (HbsAg), Alanin Transaminaz (ALT) ile Hepatit B Virüs Deoksiribo Nükleik Asit (HBVDNA) düzeyi arasındaki korelasyonu incelemektir.

Geçmişe dönük hastane kayıtları incelenerek tedavi almamış Kronik Hepatit B tanılı 202 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerin yanında ve eş zamanlı bakılmış HbsAg, HBVDNA, ALT, Hepatit B e Antijen (HbeAg) gibi parametreler kaydedildi. 39 hastaya ait karaciğer biyopsisi verilerinden HAI inflamasyon verilerinden de yararlanıldı. Elde edilen veriler ışığında HbsAg, HBVDNA, ALT, değerleri ve karaciğer inflamasyon göstergesi HAI indeksi değerleri arası korelasyon değerlendirildi.

Hastalara ait HbsAg ile HBVDNA değerleri koreleydi ($p<0.05$). Aynı şekilde HBVDNA ile ALT değerleri de koreleydi ($p<0.05$). HAI skor gruplarından hafif (0-4) , orta (5-9) ve ciddi (10-14) gruplar arası ALT ve HBVDNA değerleri açısından fark anlamlıydı farkı yaratan hafif ve ciddi grup arasındaki farktı. HAI skor alt grupları arasında HbsAg değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Hastalar HBVDNA seviyelerine göre 2 gruba ayrıldı: Grup 1: 0-1999 IU/mL, Grup 2: ≥ 2000 IU/mL. Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama ALT ve HbsAg değerleri arasındaki farklılık anlamlıydı.

Bu çalışmada HbsAg ile HBVDNA ve ALT ile HBVDNA düzeylerinin korele olması birbirlerinin yerine kullanılamasada kısmen birbirleri hakkında fikir verebileceklerini düşündürdü. HAI gruplarına göre HbsAg düzeyleri anlamlı farklı değildi. HAI gruplarına göre ALT ve HBVDNA değerleri açısından fark anlamlıydı. Bu durum HbsAg' nin inflamasyon ve fibrozisi öngöremeyeceğini fakat yüksek ALT ve HBVDNA seviyelerinin inflamasyon hakkında fikir verebileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, ALT, HbsAg, HBVDNA, HAI skor

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN HbsAg AND HBV DNA LEVELS AT PATIENTS WHO WITH CHRONIC HEPATITIS B

Our aim in this study was to investigate the correlation between Serum Hepatitis B Surface Antigen (HbsAg), Alanin Transaminase (ALT) with Hepatitis B Virus Deoxyribo Nucleic Acid (HBVDNA) levels, which were used in diagnosis of chronic hepatitis B patients.

Two hundred and two patients with chronic hepatitis B who did not receive treatment were included in the study by reviewing past hospital records. In addition to the demographic characteristics such as age and sex of the patients, parameters such as serum ALT, HbsAg, HBVDNA, Hepatitis B e Antigen (HbeAg) were recorded. HAI inflammation data were obtained from liver biopsy data of 39 patients. Through the obtained data, correlation between ALT, HbsAg, HBV DNA and liver inflammation markers HAI index values were evaluated.

HbsAg and HBVDNA, values of the patients were correlated ($p < 0.05$). Also ALT and HbsAg, values of the patients were correlated ($p < 0.05$). There was difference between the ALT and HBVDNA values between the mild (0-4), middle (5-9) and serious (10-14) among in the HAI score subgroups, whereas the serious score group was significantly different from the other groups. There was no significant difference in HbsAg levels between HAI groups. Patients were divided into 2 groups according to HBVDNA levels: Group 1: 0-1999 IU / mL, Group 2: ≥ 2000 IU / mL. ALT and HbsAg levels were significantly different between Group 1 and Group 2.

In this study, HbsAg with HBVDNA and ALT with HBVDNA levels were correlated, suggesting that they could give some ideas about the levels each other, even though they could not be used in place of each other. HbsAg levels in HAI groups were not significantly different. The difference in ALT and HBVDNA values between HAI groups were significant. This suggests that HbsAg may not predict inflammation and fibrosis, but high ALT and HBVDNA levels may provide insights into inflammation.

Key words: Chronic Hepatitis B, ALT, HbsAg, HBVDNA, HAI score

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLERİN DİZİNİ	viii
TABLoların DİZİNİ	ix
RESİMLERİN DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. VİRİON YAPISI VE GENOMİK DÜZEN	3
2.2. HEPATİT B	5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	7
2.4. İMMUNPATOGENEZ	8
2.5. KARACİĞER FİBROZİSİ	9
2.6. HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ	13
2.7. KRONİK HBV'DE TANI	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40

VII. KISALTMALAR

AFP : Alfa Feto Protein
ALP : Alkalen Fosfataz
ALT : Alanin Transaminaz
AST: Aspartat transaminaz
cccDNA: Covalently Closed Circular Deoksiribonükleik Asit
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HAI: Histolojik Aktivite İndeksi
HBcAg : Hepatitis B core Antigen
HBsAg : Hepatitis B surface Antigen
HBeAg : Hepatitis B e Antigen
HBV : Hepatit B Virüsü
HBVDNA: Hepatit B Virüs Deoksiribo Nükleik Asit
HSK : Hepatosellüler Karsinom
HCV : Hepatit C Virüsü
HDV : Hepatit D Virüsü
IU : İnternasyonal Ünite
KHB : Kronik Hepatit B
KVY : Kalıcı Viral Yanıt
LHBs : Büyük HBs proteini
MHBs : Orta HBs proteini
mRNA : Messenger Ribonükleik Asit
NK : Natural Killer
NÜS: Normal Üst Sınır
Pre C : Prekor
PZR : Polimeraz zincir reaksiyon
qHBsAg : HBsAg kantitasyonu
RT : Revers Transkriptaz
SHBs : Küçük HBs proteini
USG : Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1: Hepatit B Virüsü İçeren Serumun Üç Farklı Formdaki Virus Partiküllerini Gösteren Elektron Mikroskopisi Görüntüsü	3
Şekil 2: HBV Genomik Organizasyonu ve Sentezlenen RNA'lar	5
Şekil 3: Akut Hepatit B Enfeksiyonun Doğal Seyri	15
Şekil 4: HbsAg Üretim Yolakları	24

TABLoların DİZİNİ

SAYFA

Tablo 1: Enfeksiyon Tanısında ve İzlenmesinde Enfeksiyon Periyotları ve Serolojik Göstergeler	18
Tablo 2: Hepatit B Serolojik Panelin Yorumlanması	19
Tablo 3: Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Kronisite İndeksi	27
Tablo 4: Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Aktivite İndeksi	27
Tablo5: Hastaların Yaş, Cinsiyet, HbeAg, HbsAg, HBVDNA, ALT, HAI Verileri	31
Tablo 6: HbsAg- HBVDNA, ALT - HBVDNA Arasında Korelasyon	31
Tablo 7: HAI Alt Grupları arasında ALT, HBVDNA ve HBsAg Değerleri Karşılaştırması	32
Tablo 8: HBVDNA Alt Grupları Arasında Yaş Cinsiyet, ALT, HbsAg Karşılaştırması	33

RESİMLERİN DİZİNİ

SAYFA

Resim 1. Dünyada ve Türkiye’de Kronik Hepatit B Prevalansı	8
Resim 2. Karaciğer Histolojisi	11
Resim 3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri	16

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu dünya çapında yaygın olarak görülen, ölüme de neden olan ilk 10 hastalıktan biridir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin bu virüsle karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişide kronik hepatit B geliştiği bilinmektedir (1).

Kronik viral hepatitlerin tanısında laboratuvar (serum transaminazları), serolojik tanı, moleküler tanı ve invaziv patolojik tanı yöntemleri kullanılır (2).

Hepatitis B surface Antigen (HbsAg) ilk kez 1960'ların sonlarında Blumberg ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu yapı, etrafı proteinle kaplı bir hepatit B virüs zarf proteinidir ve hem akut hem de kronik HBV infeksiyonlarının teşhisinde ana marker olarak ortaya çıkmaktadır (3).

1980'li yıllardan bu yana serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra kullanılan moleküler tanı araçlarından Hepatit B Virüs Deoksiribo Nükleik Asit'in (HBVDNA) tespiti, giderek artarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem viral replikasyonun en iyi şekilde tespiti, serolojik göstergelerin doğrulanması, tanı ve tedavinin takibi ve mutant virüs infeksiyonlarının neden olduğu karışıklıkların aydınlatılması açısından önemlidir (4).

HBVDNA' nın serumda varlığı viral replikasyonun devam ettiğinin bir kanıtıdır. Nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden olan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile HBVDNA'nın saptanması HbsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonunun kanıtı olarak değerlendirilmektedir (5).Yüksek HBVDNA seviyelerinin ciddi karaciğer hastalıklarıyla ilgili olduğu ortaya konmuştur (6, 7).

HBVDNA ve HbsAg ilişkisini değerlendiren çok miktarda çalışma yapılmış ve farklı neticelere ulaşılmıştır. Bu çalışmaların önemli kısmında HbsAg ve HBVDNA düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (8-13).

Bununla birlikte herhangi bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar yayınlanmıştır. HbsAg ve HBVDNA arasında pozitif korelasyon saptamayan çalışmalarda bunun sebebinin hastalığın klinik fazı olabileceği belirtilmiştir (14-16).

Bir çalışmada sadece HbsAg sinyal kesme oranı (s/co) değeri 400'e kadar olan hastalarda HBVDNA ile HbsAg arasında pozitif korelasyon saptanırken tüm hastalar

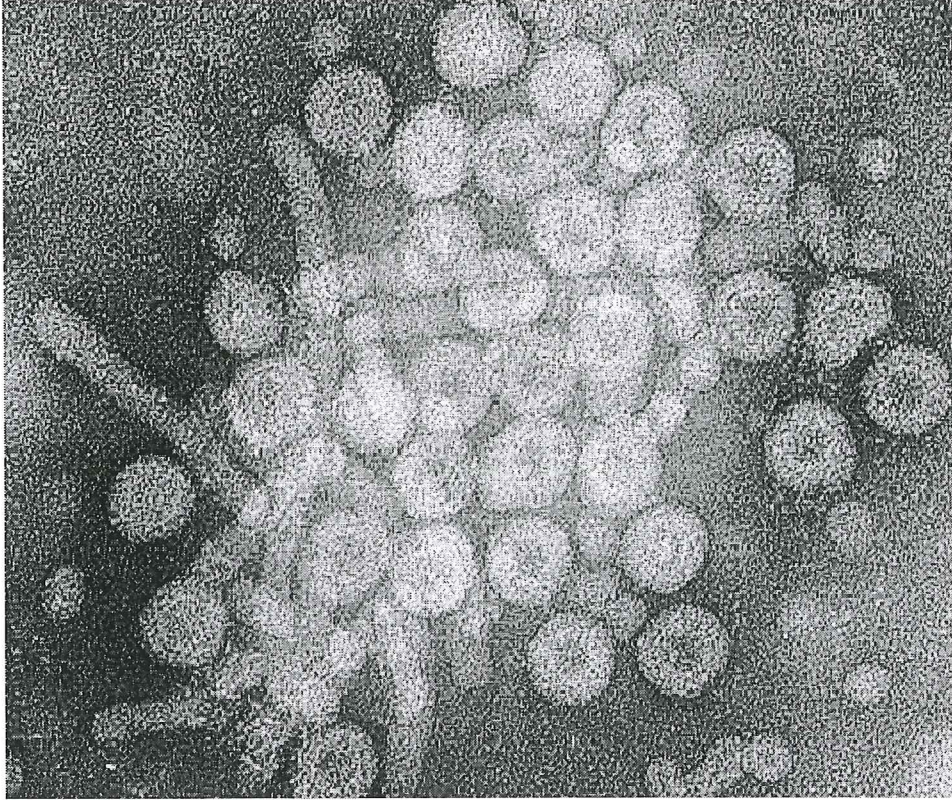
değerlendirildiğinde negatif korelasyon olduğu görülmüş olup, serum örneklerinin dilüsyon yapılmadan çalışılmış olmasına bağlı olabileceği vurgulanmıştır (17).

Bu çalışmada Tokat bölgesinde yaşayan ve son bir yılda Gaziosmanpaşa Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Merkez Laboratuvarında tetkikleri yapılan Hepatit B tanısı almış anti-viral tedavi almayan hastalarda HbsAg düzeyi ile HBVDNA arasındaki ilişkiyi ve yine HbsAg düzeyi ile karaciğer inflamasyonu, fibrozis arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık. Bu sayede Hepatit B tanısı almış tedavi almayan grupta bu iki parametreden oluşan korelatif değerlerin bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. VİRİON YAPISI VE GENOMİK DÜZEN

HBV; hepadnavirus ailesinden, hepatotropik bir virüstür. Zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel DNA genomu içeren 42 nm çaplı bir virüstür. Bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir (18). HBV' nin elektron mikroskop görüntüsü Şekil 1' de görülmektedir.

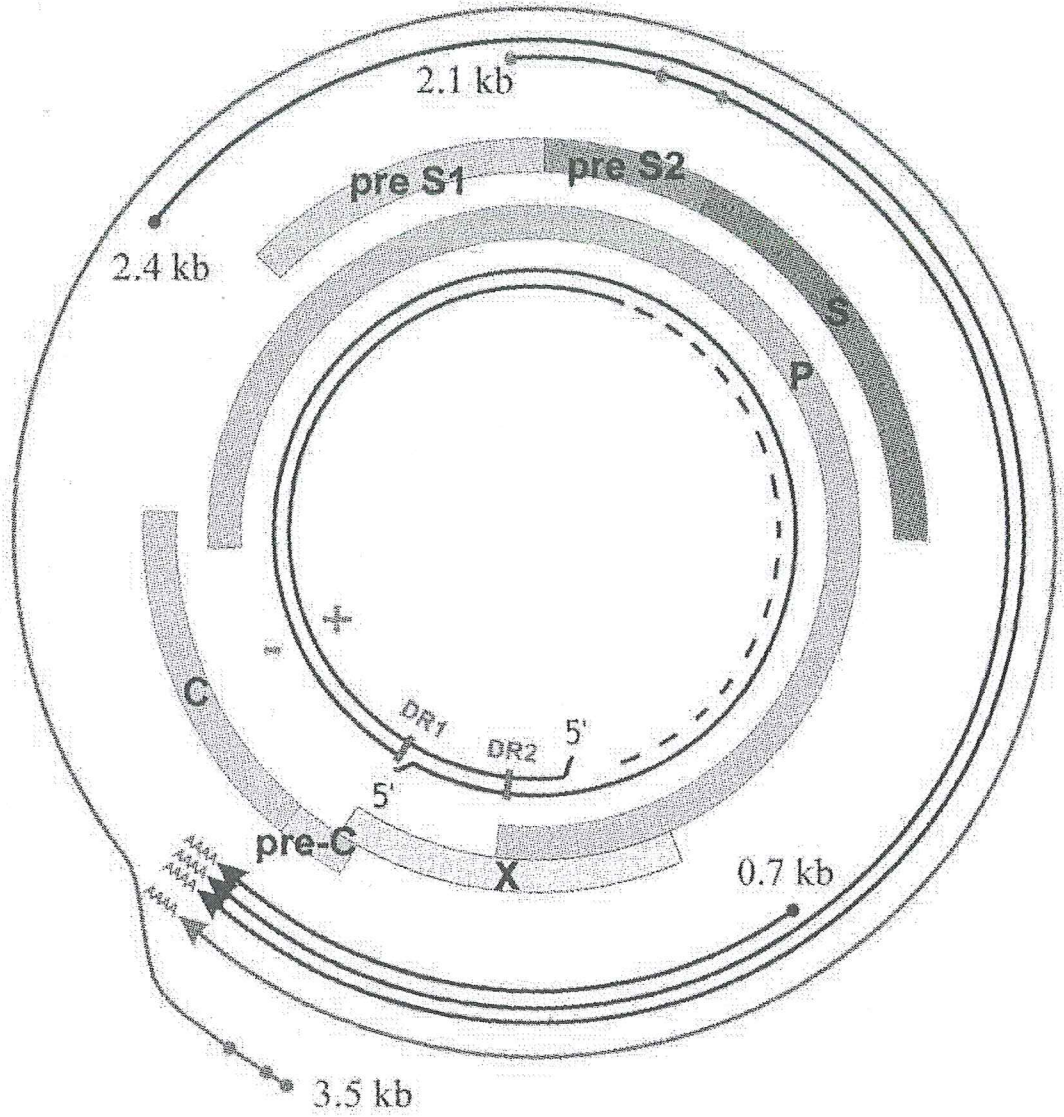


Şekil 1: Hepatit B virüsü içeren serumun üç farklı formdaki virus partiküllerini gösteren elektron mikroskopisi görüntüsü (The University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996)

Viral genom yaklaşık 3200 nükleotitten ve oldukça küçük, kısmen çift ($\approx$ %70), kısmen tek iplikli ($\approx$ %30) çembersel DNA'dan oluşur. İkozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ayrıca üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarfı mevcuttur. HBV bir DNA virusu olması ile beraber Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve ribonükleik asit (RNA) aracısı üzerinden replike olur. HBV enfekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) olarak adlandırılan replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virusun kişiden kişiye geçişteki etkinliğinin nedenidir ve dezenfektan direncini sağlar (19, 20).

HBV genomunu A'dan J'ye 10 major genotip oluşturmaktadır. Ayrıca HBs antijeninin yapısal farklılıklarına göre HBV serotipleri tanımlanmıştır. Ortak "a" determinantı taşıyan HBV serotipleri 9 gruba ayrılmaktadır. S geninin dizi analizi hem genotipleri hem serotipleri tanımlayabilmektedir fakat, genotipler ve serotipler tam olarak birbiri ile örtüşmemektedir ve serotip benzerlikleri genetik ilişkiyi doğrulamamaktadır. HBV genotipleri; tüm genom dizisinde %8'i; S geninde ise %4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak bilinmektedir. Farklı genotiplerle ko-infeksiyon ve genotipler arası rekombinasyon olasılığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Virüsün coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir (21).

HBV'nin genomik organizasyonu Şekil 2'de verilmektedir.



Şekil 2. HBV Genomik Organizasyonu ve Sentezlenen RNA'lar (Kaynak 28).

2.2. HEPATİT B

HBV enfeksiyonu, ülkemizde karaciğer hastalıklarının en önde gelen nedenlerinden biridir. Bu virus nedenli gelişen akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma gibi durumlar, ülkemizin önemli sağlık sorunları arasında ciddi yer tutan hastalık gruplarını oluşturmaktadırlar (22, 23).

HBV memeli ve kanatlılarda enfeksiyon oluşturan; genom organizasyonu, doku tropizmi ve replikasyon stratejisi açısından birbirine benzeyen çeşitli virüslerden oluşan Hepadnaviridea ailesinde sınıflandırılmaktadır. HBV sadece insan ve şempanze karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturur (19, 24).

1963 yılında Blumberg, bir Avustralya yerlisinin kanında o zamana kadar görülmemiş yeni bir antijenin varlığını gözlemlemiştir (günümüzde “HbsAg” olarak adlandırılmaktadır). Başlangıçta konağa ait bir antijen olarak düşünülen bu antijeninin zamanla akut hepatitle ilişkisi tespit edilmiş ve Hepatitis Associated Antigen (HAA) olarak adlandırılmıştır.

1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak “ Dane Partikülleri ” ismini almıştır. HBV infeksiyöz partikülü olan 42 nm ebatındaki Dane Partikülleri dışında 22 nm’lik sferik ve 22x100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskobunda tarif edilmiştir, bunu izleyen senelerde çeşitli çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri tanımlanmıştır (18).

HBV’nin Dane partikülü olduğu ve yüzeyinin Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) ile kaplı olduğu belirlendi. Kor bölümü DNA ve Hepatit B kor antijenini içeriyordu. Bu antijenlere karşı gelişen antikorlar antiHBs (HbsAg’ ye karşı oluşan antikor), antiHBc (HBcAg’ye karşı oluşan antikor) olarak isimlendirilmiştir. 1972’de bir başka antijen Hepatit e antijeni (HbeAg) tanımlanmıştır (25, 26).

1973 yılında William S. Robinson HBV içinde endojen bir DNA polimeraz aktivitesini tespit etti (27). Bir yıl sonra 1974 senesinde bu DNA polimeraz aktivitesinin ürünü olarak viral DNA Echericia Coli bakterisinde üretildi (28). HBV' nin bir özelliği, bugün mevcut moleküler biyoloji teknikleri olmadan bile DNA' nın tanınmasına yardımcı oldu.

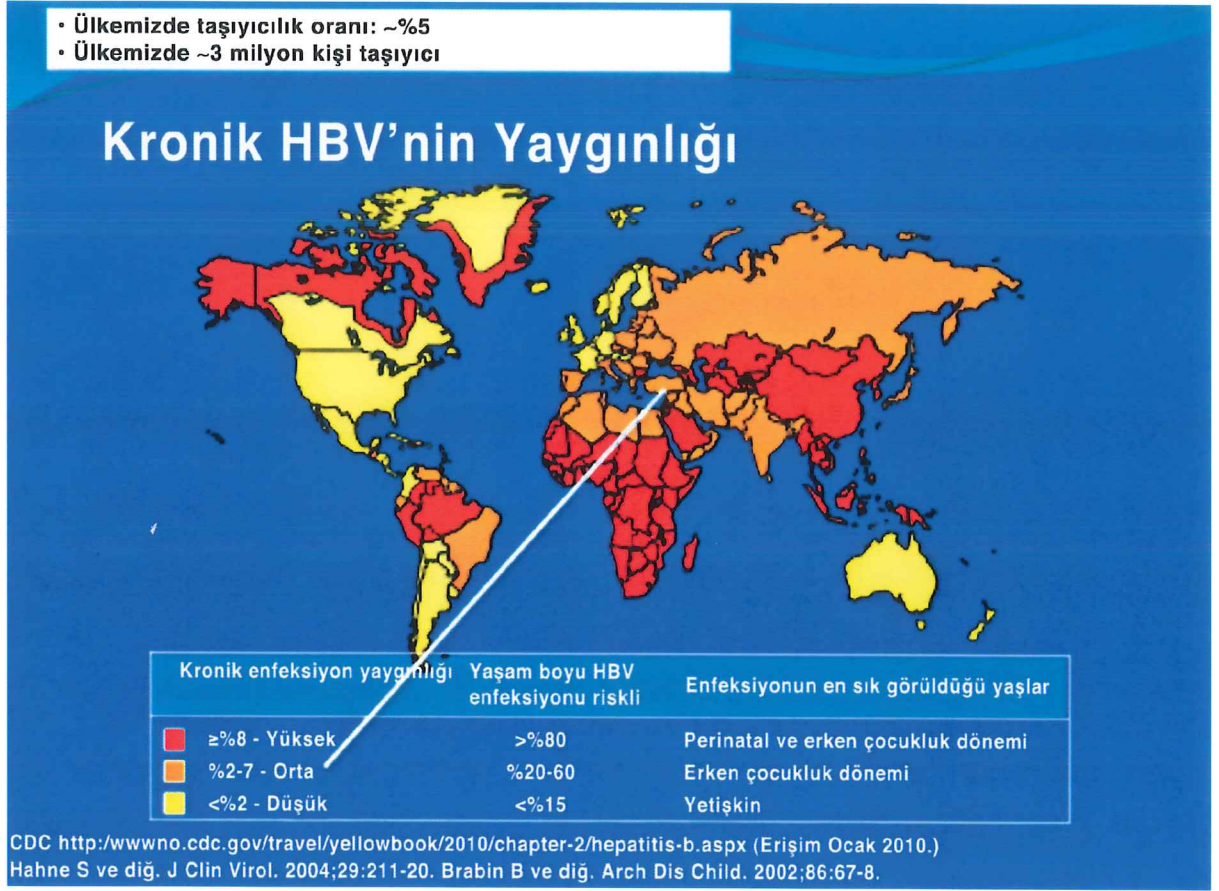
1978 yılı civarında, moleküler biyolojideki üç öncü biyogüvenlik laboratuvarına sahip Pierre Tiollais (Paris) (29), William Rutter (San Francisco) (30) ve Kenneth Murray (Edinburgh) (31), ekipleri ile hemen hemen aynı anda HBVDNA'nın klonlanmasını başardıklarını ve HBVDNA nükleotid dizilimi bildirdiler.

1980’li yıllardan buyana serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı gündeme gelmiş ve HBV konusunda çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan en önemlisi de HBVDNA’ nın PZR yöntemi ile çoğaltılması olmuştur (32).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada yaklaşık iki milyar kişinin HBV ile karşılaştığına ve 350-400 milyon kişide de kronik enfeksiyon olduğuna dair serolojik veriler mevcuttur. Her yıl bir milyona yakın insan HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarından kaybedilmektedir (1, 33).

Hepatit B prevalansı (HbsAg pozitifliği) bakımından dünya üzerinde belirlenen üç farklı prevalans bölgesi bilinmektedir. Türkiye %2-7 ile orta prevalans bölgesinde yer almaktadır. Ülkemizde enfeksiyon erken çocukluk döneminde edinilmektedir (Resim 1). Türkiye’de yirmi milyon kişinin HBV ye maruz kaldığı ve üç buçuk-dört milyon arasında taşıyıcının bulunduğu, 500.000-1.000.000 arasında kronik hepatit B’li hasta sayısının olduğu düşünülmektedir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2009-2010 yılları arasında ülkemizde gerçekleştirilen TÜRK-HEP çalışmasında HbsAg pozitifliği %4, AntiHBc (Hepatit B core antijeni) total pozitifliği %30.6, antiHBs (Hepatit B Surface Antikoru) pozitifliği ise %32 oranında tespit edilmiştir (34).



Resim 1. Dünyada ve Türkiye’de Kronik Hepatit B Prevalansı.

HBV’nin dört ana bulaş yolu vardır:

1. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas (perkütan yol) ile bulaş: En önemli bulaş yoludur. Çoklu transfüzyon yapılan hastalar, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, hemodiyaliz hastaları, cerrahlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Virüs insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiğinden jiletler ve enfekte diş fırçası bulaş kaynağı sayılabilirler.
2. Cinsel yolla temas ile bulaş: Homoseksüeller en yüksek risk grubunu oluştururlar. Ayrıca eşleri HBV ile kronik enfekte olanlar, çok eşliler, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar risk altındadırlar.
3. Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) ile bulaş: Amerika Birleşik Devletleri’ndeki hastalık kontrol merkezi (CDC)’ ne 1995’ te bildirilen hastaların yarısı HBV bulaşı için riskli olacak bir temaslarının olmadığını belirtmiştir.

Ashında bunların yarısında riskli bir temas vardır. Çeşitli vücut sıvılarında HbsAg bulunmuştur. Tükürük ve semendeki virüs yükü serumdakinden azdır fakat sürekli enfeksiyöz virionlar bulunur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar virion bulunur. Endemik bölgelerde virüsün cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda enfeksiyona neden olabilir. Anneleri HbsAg pozitif çocuklar doğumda enfeksiyonu almadılarsa %40 olasılıkla beş yıl içinde enfekte olabilirler.

4. Enfekte anneden yeni doğana (perinatal-vertikal) bulaş: Gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve olarak doğum sonrası bulaş olabilir. HbeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Bu çocuklarda enfeksiyon %90 kronikleşir. HbeAg negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Bunlarda da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşir. Anne sütünde HbsAg gösterilmiştir ve süt bulaştırıcıdır fakat bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (33, 35-37).

2.4. İMMUNPATOGENEZ

HBV' ye karşı oluşan immun yanıt ile bunun patogenezdaki yeri tam olarak bilinmemektedir. Fakat özellikle HBV antijenine karşı oluşan güçlü T hücre cevabı ispatlanmıştır (38). HBV direk olarak sitotoksik olmamakla beraber oluşan hepatosellüler hasarlanmadan HBV antijenlerine karşı oluşan konak immun cevabı sorumludur. Bu immün yanıtta virusa özgül CD8+ T hücrelerin temel rol oynadığı gösterilmiştir. (39).

Virüsün temizlenmesi sitotoksik T lenfositleri (CTL) tarafından iki farklı yol ile gerçekleşmektedir. Bunlardan birisi, erken dönemde gerçekleşen sitopatik olmayan mekanizmalardır ve CTL, hepatositleri öldürmeksizin antiviral etki gösteren interferon gamayı (IFN- γ) ve tümör nekrozis faktörü (TNF- α) salgılayarak virüs ekspresyonu ve replikasyonunu sınırlamaktadır. Diğerisi ise, daha geç dönemde gerçekleşen sitopatik mekanizmadır ve HBV'ye özgül CTL'nin, enfekte hücreleri MHC sınıf I antijenleri ile tanıyarak Fas ligand/perforin yolağı ile öldürmesi sonucu karaciğerde hastalık ortaya çıkmaktadır. Kendiliğinden iyileşen akut hepatit B'li hastalarda, virusun birçok antijenine (kor, polimeraz, zarf proteinleri) karşı güçlü CTL yanıtları ortaya çıkmakta ve

iyileşmeden sonra uzun süre bu yanıt devam etmektedir. Bu durum, HBV' ye karşı CTL yanıtının poliklonal ve çoklu özgüllükte olduğunu teyit etmektedir (40).

T hücre cevabı MHC-I/T helper ve MHC-II/T sitotoksik hücre kompleksini ilgilendirmektedir. Sitotoksik T hücreler HBV' nin birçok epitopuna karşı antiviral etkinlik gösterirler. Kor veya nükleokapsid (C) ve polimeraz geni (P) proteinlerine karşı da güçlü T helper cevabı oluşmakta ve bu durum akut enfeksiyonda görülmektedir. (41).

Hepatit B virus enfeksiyonunda, hücresel immün yanıt virüsle enfekte hücreleri elimine ederken, humoral immün yanıt dolaşımdaki viral partikülleri temizler ve virusun yayılımını sınırlar. Viruse karşı oluşan nötralizan antikorlar virusun duyarlı hücrelere girmesini önlerler. Ayrıca nötralizan antikorlar, akut enfeksiyonun geç dönemlerinde oluştuğundan klinik iyileşmenin olduğu hastalarda HBV reaktivasyonunu ve reenfeksiyonunu önlemede görev almaktadırlar.

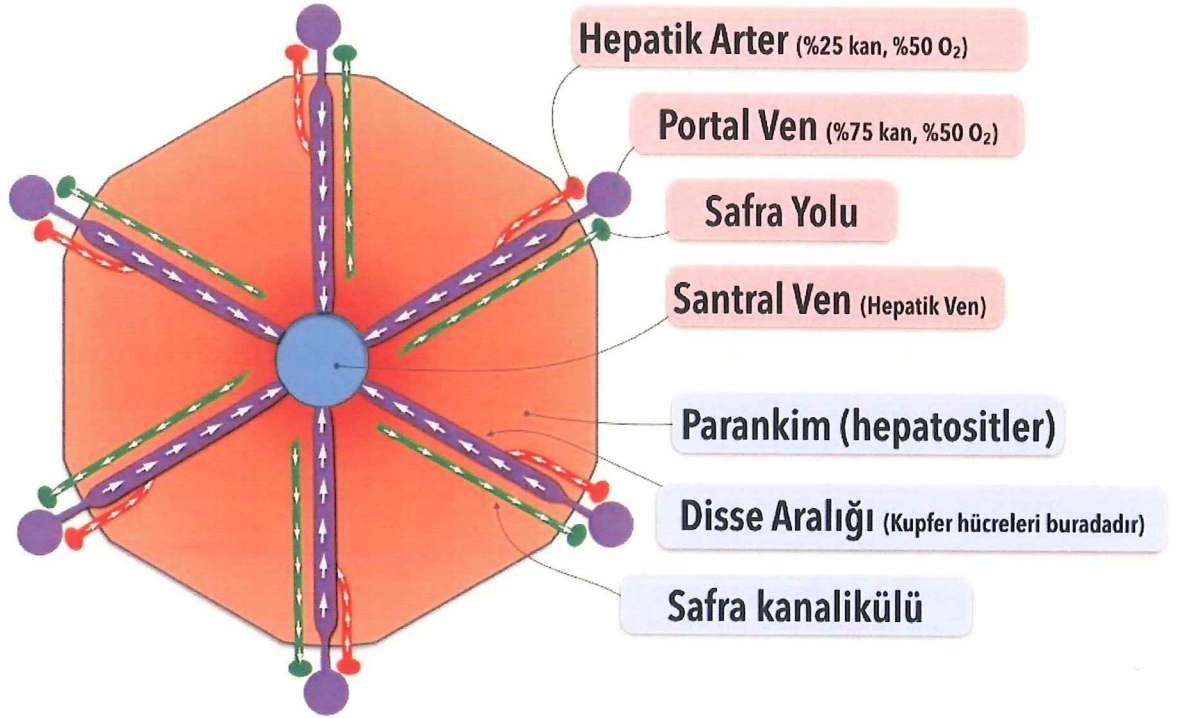
Enfeksiyon sırasında çok yüksek düzeylerde sentezlenen ve salgılanan HbsAg, kendisine karşı oluşan antikorlarla (antiHBs) immün kompleksler oluşturarak damar endoteli, eklemler ve böbreklerde birikmekte ve bu yolla da immün kompleks hastalıklarına neden olabilmektedir. Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu hastalık sırasında deri döküntüleri, artralji ve böbrek hasarı ortaya çıkabilir (42).

2.5. KARACİĞER FİBROZİSİ

2.5.1 . Karaciğerin Yapı ve İşlevi :

Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi lobülüs hepatis olarak bilinir. Altıgen prizma şeklindeki her bir lobülüsün ortasında vena sentralis mevcuttur. Karaciğer parankim hücreleri vena sentralis etrafında ışınal bir şekilde sıralanırlar ve böylece karaciğer kordonlarını oluştururlar. Karaciğer kordonları arasında sinüzoidler bulunur. Lobulus hepatislerin arasındaki boşluklarda portal triad olarakta bilinen Arteria Hepatika Propria' nın, Vena Porta Hepatis' in ve safra kanalının dallarını içeren alanlar bulunur (Resim 2).

Fonksiyonel Karaciğer Lobülü



Resim 2. Karaciğer histolojisi (kaynak: www.turkcerrahi.com/genel-cerrahi-dersleri/portal-hipertansiyon Prof. Dr. Ömer Rıdvan Tarhan)

Kan sinüzoidler içerisinde periferden Vena Centralis' e doğru akarken kan ile karaciğer hücreleri arasında madde alışverişi olur. Sinüzoidlerin içindeki kandan parankim hücrelerine geçen maddeler burada birtakım işlemlere maruz kalırlar; ardından tekrar kana ya da safra kanalcıklarına verilirler. Kronik viral hepatite bağlı fibroziste portal santral köprüleşme nekrozuna sekonder portal-santral septalar gözlenmektedir. Bu sebeple vasküler yapılarla portal alanlar arasındaki bağlantılar bozulduğundan portal hipertansiyon oluşmaktadır.

2.5.2. Karaciğer Fibrozis Histopatolojisi :

Karaciğer histolojik yapısını yaklaşık %70' ini hepatositler, %30' unu ise nonparankimal hücreler meydana getirir. Nonparankimal hücre grubunun büyük kısmını (% 70) endotelyal hücreler, % 20 kadarını Kupffer hücreleri, yaklaşık % 10' unu yıldızlı hücreler (hepatik stellate hücreler) oluşturur. Ekstra sellüler matriks (ESM), endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran, sinüzoidleri döşeyen, jelatinimsi ağ benzeri destek dokudur. Matriks proteinlerinin yapım ve yıkımı arasında bir denge vardır. Bu denge yapım lehine artarsa fibrozis gelişir.

Karaciğer fibrozisi, etyolojisi ne olursa olsun tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonuçlanan kronik bir süreçtir. Fibrozis, belirli bir seviyeye ulaşana kadar gerileyip düzelebilmek potansiyeline de sahiptir. Fibrozis ilk olarak karaciğerdeki inflamasyonu sınırlandırmaya yardım amaçlı başlar. Zamanla hasar yapan etken ortadan kalkınca, bu fibrotik platform iyileşmenin son evreleri ile birlikte matriks proteinazları tarafından eritilirler. Kronik viral enfeksiyon veya hepatosellüler hasarın devamı durumunda ise fibrozis patolojik düzeye ulaşana kadar devam edebilir.

ESM'in önemli üretim yeri stellat hücrelerdir. Bu hücreler normalde Disse aralığında bulunurlar ve sessizdir. Karaciğer fibrozisinde en önemli olaylardan biri stellat hücrelerinin aktivasyonudur. Hepatosellüler hasar sonucu stellat hücreler aktiflenirler. Bu aktivasyon hepatositlerin ve kupffer hücrelerinin salgıladığı faktörler neticesinde olur. Stellat hücreler aktive olduğunda ise kontraktilite, proliferasyon, fibröz matriks üretimi yapabilen myofibroblastlara dönüşürler. Bu dönüşüm sonucunda kollajen birikimi artar. Fibrotik hasarın ilerleyen evrelerinde kollajen de dahil, ESM içeriğindeki elastin, laminin, proteoglikanlar, hyalüronik asit, fibronektin seviyelerinin önemli miktarda artmış olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak sinüsoidlerde fenestra, hepatositlerde de mikrovillus kaybı gözlenir. Perisinuzoidal bölgede oluşan fibrozis zamanla subendotelyal kalınlaşmaya ve sinüzoidlerde 'kapillerizasyona' neden olur. Stellat hücreleri uyaran başlıca faktörler arasında lipid peroksidasyon ürünleri, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), Angiotensin-II (AT-II), İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) yer alırlar. Bunlar arasında TGF- β 'nın etkisi

önemlilerindendir. TGF- β stellat hücrelerde başta tip I ve III kollajen olmak üzere çeşitli matriks yapılarının sentezine yol açan genlerin ekspresyonunu artırır. Bununla birlikte kollajen yıkımından sorumlu matriks metalloproteinaz (MMP) genlerini süprese ederken, bu enzimlerin inhibitörü olan metalloproteinaz inhibitörlerinin (Tissue inhibitor of MMP (TIMP)) genlerini ise aktive eder. Böylelikle ESM yıkımını engelleyerek kollajen birikmesine neden olur (43).

Kupffer hücreleri karaciğerde bulunan özel lökositlerdir. İmmun komplekslerin, mikroorganizmaların, dejenere hücrelerin temizlenmesinde rol oynarlar. Karaciğer hasarı ile salınan sitokin, lizozomal ve proteolitik enzimlerin ana kaynağı aktive kupffer hücreleridir. Kupffer hücrelerinin fibrozisteki asıl etkisi ise TGF- β üretimi yaparak fibrozis sürecindeki matriks üretiminde etkili olmasıdır. Ayrıca Kupffer hücreleri serbest oksijen radikalleri üreterek fibrozisin ilerlemesi ve gelişiminde majör rol oynarlar (44).

2.6. HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN SEYRİ

Akut hepatit B enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyondan kendini sınırlayan hepatit veya fulminan hepatite kadar geniş bir perspektifte ortaya çıkabilir. Enfeksiyonun edinildiği yaş ile kronikleşme arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Semptomatik hepatit yenidoğan döneminde %1' den azdır. Yenidoğanların %90' ında hastalık kronikleşir. 1-5 yaşları arasında sempomatik hepatit %10 civarında görülür, kronikleşme riski %20-30' a düşer. Erişkin çağlarda infekte olanlarda semptomatik hepatit hastaların %30' unda görülürken, hastalığın kronikleşmesi %1-5' e geriler. Erişkin hastalarda, %95' inden fazlasında HbsAg' nin serumdan yok olması ve antiHBs' nin var olması ile birlikte iyileşme görülür (45).

İnaktif HBV taşıyıcısı, minimal karaciğer hasarı ile beraber asemptomatiktir. HBV hepatositlere direk sitotoksisite göstermez (39, 46).

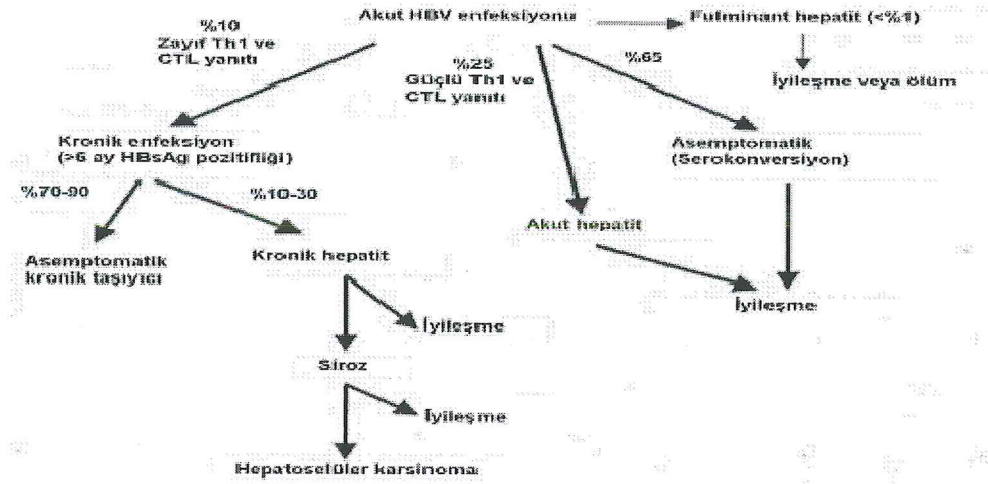
Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra virüsün ortadan kalktığı tahmin edilmekteydi. HBVDNA düzeyini ölçen hassas yöntemlerin bulunmasıyla, akut enfeksiyonun iyileşmesinden 10 yıl sonrasına kadar serumda veya karaciğerde eser miktarda HBV genomu olduğu tespit edilmiştir (47, 48). Bu da akut enfeksiyon sonunda

tam eradikasyonun nadir olduğunu göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda akut enfeksiyonu geçtikten ve serolojik iyileşme olduktan sonra, kanser kemoterapisi veya nakil için immünsüpresif tedavi alan hastalarda, reaktivasyon görülmesi bu fikri doğrular niteliktedir (49, 50).

2.6.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu :

Akut HBV' de, 4-10 haftalık bir inkübasyon periyodu sonrasında HbsAg serolojik olarak saptanabilir ve bunu kısa bir süre sonra hepatit B kor antijenine karşı antikor oluşumu takip eder (51). İnkübasyon periyodu sonrası hastalık ikter ile ortaya çıkabilir. Aminotransferaz düzeyleri, viral enfeksiyon oluşuncaya kadar yükselmez (52). Akut enfeksiyonda HbeAg pek çok hastada saptanabilir, bu hastalarda bulaştırıcılık yüksektir (53, 54). İmmün yanıtı tam olmayan neonatal bebeklerin ve infantların %90' ında kronikleşme görülürken, immünitesi sağlam olan erişkinlerin yalnızca %1-5' inde kronikleşme görülür (52, 55). Hastaların %0,1- 0,5' inde fulminan hepatit görülebilir (56).

Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğunda, tama yakın iyileşme görülür. Akut HBV enfeksiyonun seyri konağın HBV' ye karşı gösterdiği immün cevap ile orantılıdır. HBV ile infekte hepatositlere karşı konağın immün yanıtı sonucu karaciğer hasarı oluşur. İmmunolojik aktiviteden, konağın sitotoksik T hücreleri tarafından hepatosit yüzey membranında yer alan HbsAg' ye karşı oluşan yanıt sorumludur. Direkt sitopatik etkiye sahip olmadığından, HBV'ye karşı cevapta, hücre hasarı ve viral klirenste sağlam immün sistemin görevi çok önemlidir (57).

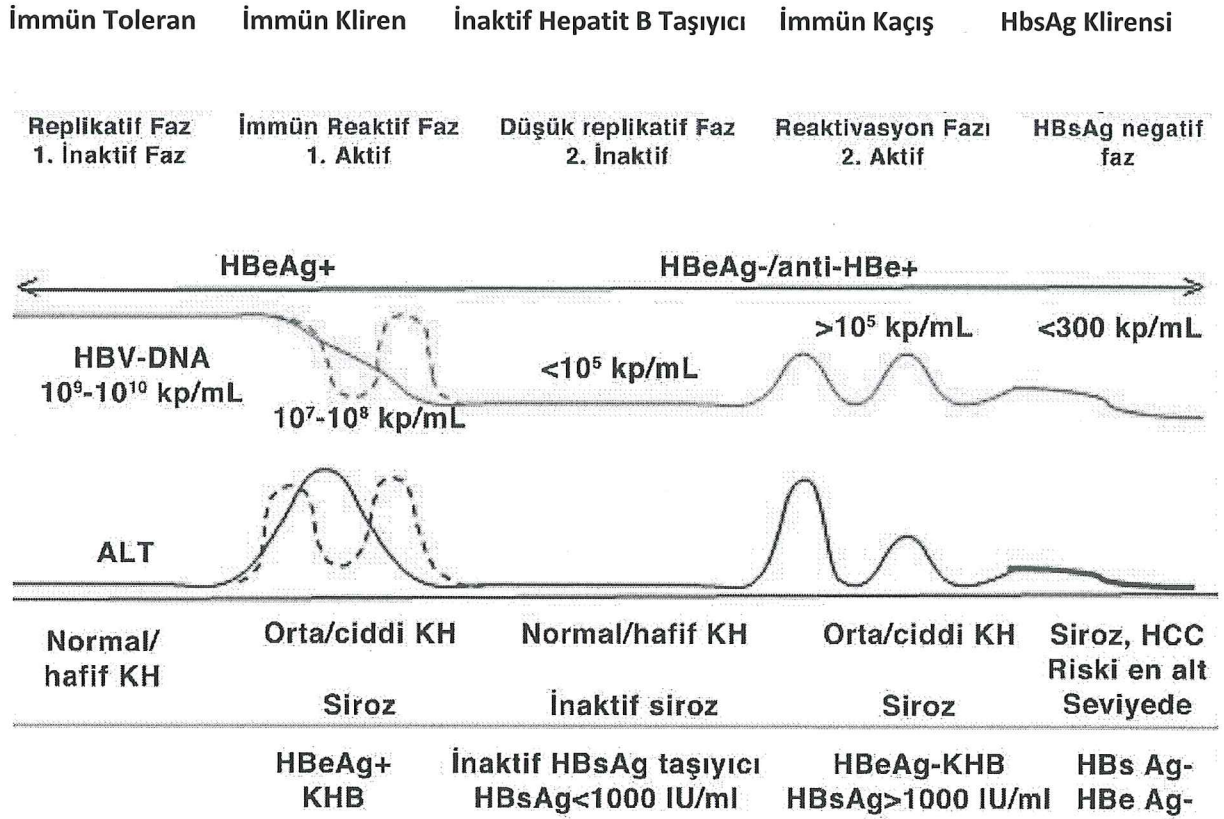


Şekil 3. Akut Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri

2.6.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonunu takiben, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin en önemli bulgusudur. Akut HBV enfeksiyonundan sonra %5-10 hastada kronikleşme görülür. Hastaların önemli bir kısmında yalnızca HBsAg taşıyıcılığı mevcudiyetini korurken bir kısmında da hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile karaciğer hasarlanması devam eder. Karaciğer hasarlanması sonucu meydana gelen fibrozis sirozun oluşumundan sorumludur. (58).

HBV enfeksiyonu izlemde 5 faza ayrılabilir (Resim 3). Bunlar;



Özkan H, Ulusal Hepato-Gastroenteroloji Kongresi, 2012
 Fattovich G, Bortolotti F. Journal of Hepatology 2008
 Buster E. Netherlands The Journal of Medicine 2006

Resim 3. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri.

- 1. İmmün Toleran Faz:** Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyirindeki ilk periyottur. HbeAg' nin pozitif olduğu, HBV replikasyonunun çok yüksek olduğu, karaciğer enzimlerinin normal veya normalin hemen üzerinde ve karaciğerde nekroinflamatuvar yanıtın olmadığı veya çok az olduğu fazdır (histolojik aktivite indeksi <4) (57).
- 2. İmmün Kliren Faz:** HbeAg pozitif olduğu ancak HBVDNA replikasyonunun çok düşük olduğu ve karaciğer enzimlerinde artış veya iniş çıkışlarının olduğu fazdır (57, 59).

3. İnaktif Hepatit B Taşıyıcılığı: HbeAg den AntiHbe' ye serokonversiyon oluşur. HBVDNA replikasyonu çok düşük veya saptanamayacak düzeydedir ayrıca karaciğer enzimleri normal seviyededir (60).

4. İmmün Kaçış Fazı: HbeAg' den AntiHbe oluşumunu izleyen fazdır. Bu fazda karaciğer enzimleri ve HBVDNA'da dalgalanmalar olabilir. Mutant HBV infeksiyonlarında düşük miktarda HbeAg sentezlenebilir ve HBVDNA replikasyonu olabilir. Bu fazda hastalar genellikle komplikasyonlar açısından (siroz, dekompanzasyon, HSK gelişimi) düşük riske sahiptirler ancak aktivasyon olması halinde komplikasyon gelişim riski artar. Bu sebeple hastalar üç ayda bir HBVDNA ve ALT düzeyleri açısından en az bir sene boyunca izlenmelidir (61).

5. HbsAg Klirensi: HBVDNA karaciğerde düşük seviyede replikasyona devam eder. AntiHBc antikoru oluşumundan sonra AntiHbs antikorundan bağımsız olarak serumda HBVDNA saptanmaz. Bu fazda prognoz iyidir fakat bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda reaktivasyon gözlemlenebilir (62).

2.7. KRONİK HBV' DE TANI:

Kronik HBV'de tanı; serolojik, biyokimyasal parametreler, moleküler yöntemler ve histopatolojik incelenmelerle konulmaktadır. Biyokimyasal parametrelerden ALT yüksekliği, serolojik parametrelerden HbsAg, HbeAg, HBVDNA düzeyleri ve histopatolojik parametrelerden histolojik aktivite indeksi (HAI) tanıda çok önemli role sahip etmenlerdir (Tablo 1-2). Bu kriterlerin hastaların takip, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde önemi büyüktür (63, 64).

HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Yorum
+	-	-	-	-	-	Erken enfeksiyon dönemi
+	+	-	+	+	-	Akut enfeksiyon dönemi
-	-	-	+	+/-	-	Erken nekahat dönemi akut enfeksiyon (pencere dönemi)
-	-	+	+	+	-	Akut hastalığın nekahat Dönemi
-	-	+/-	-	+	+	Geçirilmiş enfeksiyon
+	+	-	-	+	-	Kronik enfeksiyon (enfektivitesi yüksek)
+	-	+	-	+	-	Kronik enfeksiyon (enfektivitesi düşük)
-	-	+	-	+	-	Kronik enfeksiyon
-	-	-	-	+	-	Düşük düzeyli (eski geçirilmiş) enfeksiyon
-	-	-	-	-	+	Aşılama ile kazanılan bağışıklık

Tablo 1. Enfeksiyon tanısında ve izlenmesinde enfeksiyon periyotları ve serolojik göstergeler .

Test	Sonuç	Yorum
HbsAg antiHBc antiHBs	- - -	Hassas (enfeksiyona açık)
HbsAg antiHBc antiHBs	- + +	Doğal enfeksiyondan dolayı bağışık
HbsAg antiHBc antiHBs	- - +	Hepatit B aşılama sonrası bağışıklık
HbsAg antiHBc antiHBc IgM antiHBs	+ + - -	Kronik enfeksiyon
HbsAg antiHBc antiHBs	- + -	1. Akut HBV enfeksiyonu 2. Hafif bağışıklık 3. Anti-HBc yanlış pozitifliği 4. Tespit edilemez düzeyde HbsAg varlığı

Tablo 2. Hepatit B Serolojik Panelin Yorumlanması

2.7.1. Serolojik Tanı Yöntemleri:

Hasta serumunda antijenlerin ve antikorların varlığı HBV enfeksiyonunun kendine has tanı araçlarıdır. HBV enfeksiyonunda insanlarda virüse ait çeşitli antijenlere (HbsAg, HbcAg ve HbeAg gibi) karşı antikorlar oluşmaktadır. Antikor ve antijen tespiti için uygulması kolay, duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek, serolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Günümüzde Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) testleri ile antijen antikor tespiti yapılmaktadır. Bu testlerden; donör

taranmasında, akut ve kronik enfeksiyonun tanısında, bağışıklık durumunun tayininde yararlanılmaktadır.

HBV virüsü ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce serumda saptanan HbsAg, HBV enfeksiyonu sırasında serumda ilk tespit edilen antijendir. Serokonversiyon gelişen olgularda 2-6 ay içinde yavaş yavaş kaybolmaktadır. HbsAg' nin serumda 6 aydan uzun süre pozitifliği devam ediyorsa hastalığın kronikleştiği düşündürmelidir. HbsAg'nin serumda saptanması bize HBV enfeksiyonu tanısı koydurur ancak enfeksiyonun akut ya da kronik ayrımını yaptırmaz (65).

HbsAg, hepatit B enfeksiyon riski olan kişilerde, ALT elevasyonlu kişilerde ya da karaciğer hastalığı kanıtlanmışlarda ve immünsupresif tedavi alan ya da kemoterapi uygulanan hastaların serumlarında bakılmalıdır (45). Kronik hepatit B dinamik bir hastalıktır ve hastalar bir fazdan diğer faza mesela aktif hastalıktan inaktif hastalığa geçebilirler. Aktivasyon periyotları sırasında, HCC veya siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ilerleyici karaciğer hasarı oluşabilir. Bu nedenle, serumda HbsAg varlığı ılımlı, ciddi veya ilerleyici olabilen akut veya kronik hepatit B' yi gösteren, sınırlı yorum yapılabilen bir bulgudur (66).

HbcAg, infekte hepatositlerde hücre içi üretilen antijen olup serumda saptanamaz. Tam tersine kor antikorları ise serumda saptanabilir. HbeAg ise replikasyon ve infektiviteyi gösteren prekor geni tarafından kodlanan bir antijendir (67).

AntiHbs, HbsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra serumda ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immunitiyi gösterir. AntiHbs ile birlikte antiHbc IgG pozitifliği doğal immunitiyi, sadece antiHbs pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğa işaretir. İmmün kompleks oluşumu ile birlikte artrit ve raş gelişen hastaların %10-20' sinde klinik hepatit bulguları başlamadan önce antiHbs ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte HbsAg taşıyıcılarının %10-40' ında düşük titrede antiHbs pozitif olabilir (68, 69).

Anti-HBc' ye, HBsAg' nin tespitinden kısa bir süre sonra ve antiHBs ortaya çıkmasından önce serumda rastlanabilir. AntiHBc IgM enfeksiyonun başından birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra saptanmaz. Bir süre sonra IgG sınıfı antikorlar da ortaya çıkar ve genellikle hayat boyu serolojik testlerde pozitif olarak kalırlar (65).

2.7.1.1. Alanin Aminotransferaz (ALT, Serum Glutamik Prüvik Transaminaz)

Serum ALT düzeyi tedavi adayı hastaların tanımlanması ve antiviral tedaviye yanıt için önemli bir göstergedir (70, 71). Hepatit B enfeksiyonunda serum ALT düzeyi kendiliğinden veya antiviral tedavi ile oluşan HbeAg serokonversiyon seyrinde artabilir (72).

Piridoksal fosfat, alanin aminotransferaz enziminin koenzimidir. Piridoksal fosfat, enzim içindeki lizinin rezidüsünü kendine bağlar. Aminoasitler ile geçici Schiff bazlı reaksiyon oluşturur ve amino grubunu alarak oxoaside transfer eder. ALT enziminin katalizlediği reaksiyon ile alanin alfa amino grubunu ketoglutarik asidin alfa keto grubuna transfer ederek pirüvik asiti oluşturmaktadır. Bu reaksiyon; Alanin+alfaketoglutarat= prüvat+glutamat şeklinde özetlenebilir.

ALT enzimi hepatosit içinde yalnızca sitoplazmada vardır. Hasarlı hücrelerden hücre membranındaki permeabilite artışına veya hücre nekrozuna bağlı olarak salınım gösterir ve bu olaylar serumda ALT veya AST kaçışına neden olarak serumdaki yüksek değerlere yol açmaktadır. Aminotransferazlar plazmada olduğu gibi interstisyel sıvı içinde de dağılırlar ve buradan diğer serum proteinleri gibi azar azar temizlenirler. AST, ALT' den daha hızlı temizlenir. Aminotransferazlar retikülo endotelial sistemdeki (RES), hücreler tarafından katabolize edilirler. Aminotransferazlar idrarda bulunmaz ve safrada da çok az miktarlarda bulunurlar. Bu nedenle de ALT ve AST' nin klerensinde biliyer ve üriner atılımın rolü yok gibi gözükmemektedir ALT enzimi karaciğer dışındaki dokularda düşük konsantrasyonda olduğu için yüksek serum ALT seviyelerinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu ifade edilmektedir. ALT enzim seviyeleri genellikle AST enzim seviyeleri ile paralellik gösterir. AST' de yükselme olmaksızın ALT' nin hafif yada orta derecede yüksekliği, kronik hepatitlerin ve karaciğer yağlanması karakteristiktir (73, 74).

Asemptomatik HbsAg taşıyıcılığında, altı aydan uzun süren HbsAg pozitifliğinin olması ve karaciğer hastalığına ait kliniğin olmaması ve de altı aylık sürede en az iki kez bakılan transaminazların (ALT) normal olması gerekmektedir. İnaktif Hepatit B ve Kronik Hepatit B ayırımında bu farklılık önemlidir.

Çok yüksek ALT değerleri (normalin 20 katından fazla, 1000U/L den yüksek değerler) akut hepatit tanısını düşündürmelidir. Akut hepatitlerin başlangıç döneminde aminotransferazlarda belirgin yüksek değerler elde edilirken bu değerler zaman içinde hızla düşer ve tanısız değeri azalır. Bir hastalığın başlangıç döneminde normal veya hafif derecede yüksek aminotransferaz değerleri akut hepatiti tanısını dışlayabilir.

Aminotransferaz seviyelerindeki minör artışlar genellikle normalin 2 katından azdır ve bu tür hastaların karaciğer biyopsilerinde karaciğer hasarına ait bulgular minimal olarak saptanmıştır. Böyle ılımlı ALT yükseklikleri ise Kronik Hepatit B taşıyıcılığının herhangi bir evresinde karşımıza çıkabilmektedir (75).

2.7.1.2. HbsAg Kantitasyonu:

HbsAg, akut enfeksiyonda semptomların başlamasından yaklaşık 3-5 hafta öncesinden kanda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşmeyle sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeye ulaşır ve sonra 4-6 ay içinde kademe kademe azalarak saptanamayacak düzeye iner (76).

HbsAg, HBV enfeksiyonun tanısında 40 yılı aşkın süredir kullanılan ve günümüzde halen önemini koruyan önemli bir antijendir. HbsAg serokonversiyonu, KHB hastalarında başarılı tedavinin önemli göstergesidir. Fakat kendiliğinden HbsAg serokonversiyonu nadir olup interferon tedavisi ile bu oran biraz artarak Avrupa kökenli hastalarda %2.25'e, Asya kökenli hastalarda ise; % 0.43'e yükselebilir. HbsAg seviyesinde etkin faktörler bulunduğunda HbsAg serokonversiyonunda artış olacağı umut edilmektedir.

Hepadnavirus ailesinin bir üyesi olan HBV; zarf, çekirdek, kısmen çift sarmal DNA genomu ve viral polimerazdan oluşur. İki katmanlı kabuğu vardır. Dış katmanda Hepatit B yüzey antijeni olarak bilinen (HbsAg) zarf proteini mevcut olup; küçük, orta ve büyük HBs proteinlerine (SHBs, MHBs ve LHBs) ayrılır. İçteki kabuk ise Hepatit B core proteini olarak bilinen çekirdek proteinidir ve viral polimeraz ve HBV genomuna ev sahipliği yapar. Serumda bu tam virion dışında daha küçük, enfektif olmayan subviral partiküller bulunur. Bu partiküller 22 nm boyutlarında sferik ve filamentöz olabilir. Sferik partiküller; SHBs proteininden oluşan ve serumda en çok

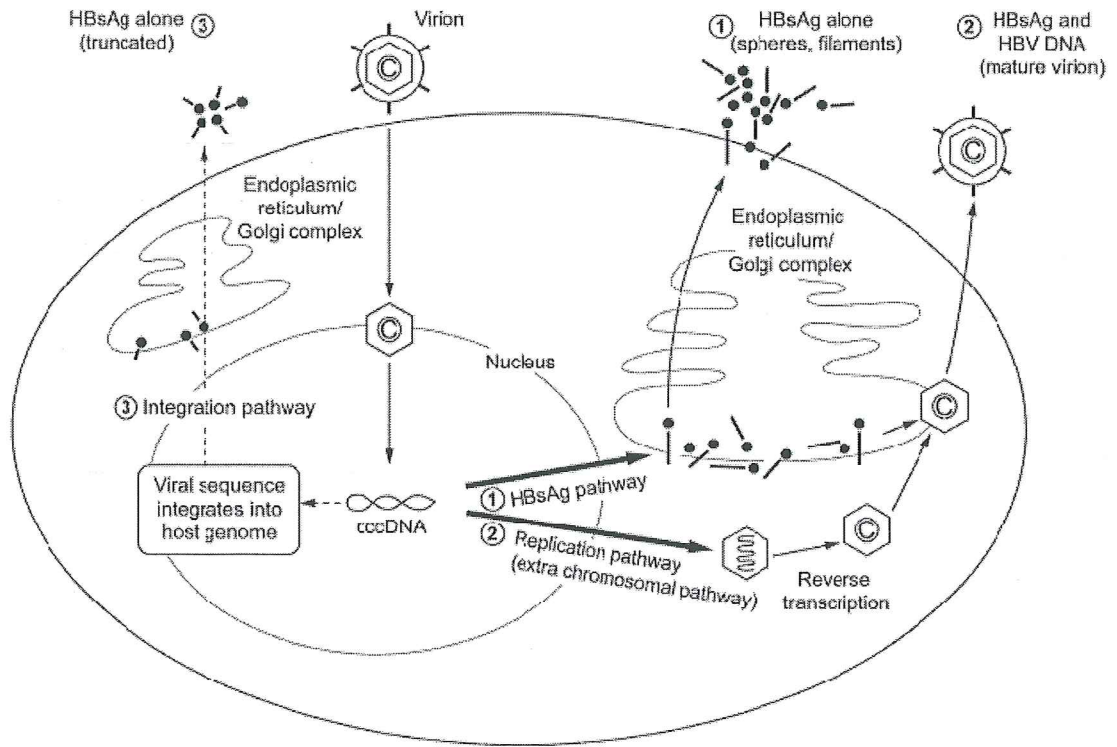
bulunan formdur. Flamentöz partiküller ise; SHBs, MHBs ve LHBs proteininden meydana gelmektedir. Piyasada bulunan HbsAg ölçen cihazlar her üç formu serumda tespit edilebilir ve toplamı HbsAg olarak isimlendirilirler.

Eskiden HbsAg'yi kalitatif olarak ölçme imkanı sağlayan radyoimmunassay ve enzim immunassay gibi çeşitli yöntemler kullanılmış olup, kantitatif olarak HbsAg seviyesini ölçen yöntemler henüz yakın zamanda kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan en önemlilerinden biri Architect HbsAg QT (Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Germany) chemiluminessens mikropartikül immunassay olup klinikte yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Architect HbsAg QT, insan serum ve plazmasındaki HbsAg konsantrasyonunun kantitatif belirlenmesi için chemiflex olarak adlandırılan esnek bir tahlil protokolü olan iki kademeli bir immunassaydır. İlk kademede örnek ve paramanyetik mikropartiküllerle kaplı antiHbs birleştirilir. Örnekte bulunan HbsAg mikropartiküllerle kaplı antiHbs ile kenetlenir. Yıkamadan sonra acridinium işaretli antiHBs konjugatı ilave edilir. Bir yıkamanın peşine, pretrigger ve trigger solusyonları reaksiyon karışımına eklenir. Ortaya çıkan chemiluminessens tepkimesi relatif ışık ünitesi (RLU) olarak ölçülür. Örnekte bulunan HbsAg miktarı ile Architect immunassay sistem optiğinin ölçtüğü RLU arasında orantısal bir ilişki vardır. Architect HbsAg tam otomatik bir sistemdir ve 0.2 ng/ml'lik HbsAg'ye kadar tespit edebilir (40, 77).

Sık kullanılan bir diğer yöntem ise; Elecsys HbsAg II (Roche Diagnostic Indianapolis, IN, USA) dir. İlk inkubasyon basamağında, örnekteki antijen-sandviç kompleksi oluşturmak için ruthenium kompleksi ile işaretlenmiş HbsAg spesifik monoklonal/poliklonal (koyun) antikoru ve biyotinilated monoklonal HbsAg spesifik antikoru ile tepkimeye girer. İkinci seansta, streptovidin kaplı mikropartiküller eklenir ve biyotin ve streptovidin ile etkileşim sonucu katı faza geçer. Bu değer eşik indeksi olarak rapor edilir ki eğer index 1.0'dan daha büyükse örnek reaktif kabul edilir (77).

HbsAg proteininin esas fonksiyonu viral komponentleri çevrelemektir. Ayrıca enfeksiyon sürecini başlatmak için hücrelerin membranlarına tutunmada majör etmendir. HbsAg, konak genomuna invaze olmuş HBVDNA'dan konak enzimleri kullanılarak ya da transkripsiyonel aktif cccDNA molekülünün translasyonu neticesinde üretilmektedir. cccDNA, bir mini kromozom olup, viral bir şablon görevi yapar. KHB enfeksiyonunun devamlılığı için havuzu yeniler. Bu sebeple KHB tedavisinde cccDNA'nın biyolojisini anlamak önemlidir. Fakat cccDNA'yı incelemek için invaziv

işlem gerektiğinden cccDNA yerine kullanılabilir biyomarker arayışı sürmektedir. Bu nedenle HbsAg ile cccDNA arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışmada HbsAg kantitatif düzeyinin teorik olarak karaciğerdeki total cccDNA seviyesini ve cccDNA'nın transkripsiyonel aktivitesini yansıttığı ispatlanmıştır (78).



Şekil 4. HbsAg üretim yolları

2.7.1.3. HbeAg :

Akut enfeksiyonda HbsAg yi takiben kanda pozitiflesir, genellikle de akut hastalık sırasında HbsAg den önce yok olur. HbeAg nin pozitif olması, virusun kanda fazlalığına ve aktif viral replikasyona işaretir. HbeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı yüksektir. HbeAg' nin pozitif olması kronik enfeksiyonda ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini artırır. HbeAg, genellikle HbsAg negatif iken saptanamaz. Kronikleşen HBV enfeksiyonunda HbeAg pozitifliği 8-10 haftadan uzun süre tespit

edilebilir ve HbsAg ile birlikte, yıllarca pozitif saptanabilir. Enfeksiyon ilerledikçe hastaların yaklaşık yarısında aktif viral replikasyon azalır ve HbeAg kaybolup, antiHbe antikorları saptanır (79).

2.7.2. Moleküler Tanı Yöntemleri :

1980'li yıllardan günümüze kadar serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı gündeme gelmiş ve HBV konusunda çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Moleküler testler, HBVDNA ve genotip tayinidir. Serum HBVDNA düzeyi, kalitatif ve kantitatif olarak farklı yöntemlerle saptanabilir ve HBV replikasyonu bu testlerle değerlendirilebilmektedir.

Önceleri insan serum ve dokularında dot blot hibridizasyon veya sıvı ortamda uygulanan klasik hibridizasyon teknikleri kullanılarak HBVDNA'sı saptanmıştır. Fakat bu teknikler ile 105 virüs partikül /ml belirlenebilmekte, örnekte daha az sayıda DNA varlığında yöntem yetersiz kalmaktadır. Bu aksaklıkları aşmak için, polimeraz zincir reaksiyon (PZR) gibi ortamdaki nükleik asit miktarını saptanabilir düzeye kadar çoğaltacak yöntemler geliştirilmiştir. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBVDNA testlerinin sensitivitesini artıran real-time PZR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişebilmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini belirlemek mümkün olabilmektedir. Fakat çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu olabilmektedir. Aynı örneğin farklı testlerle çalışıldığı durumlarda HBVDNA miktarı farklılık gösterebilmektedir, ancak standardizasyondaki sorunları belirlemek ve çözmek amacıyla uluslararası toplantılar düzenlenmeye devam etmektedir (80, 81).

PZR uygulamaları için ilgili gen bölgesine ait baz dizisi bilinmelidir. Metod basitçe tüp içinde nükleik asitlerin uygun koşullarda çoğaltılması esasına dayanır. Bir anlamda PZR, DNA'nın çoğaltılma yöntemidir, çünkü bu yöntemle RNA çoğaltılmak amaçlanırsa bunun önce reverse transkriptase kullanılarak DNA kopyası oluşturulur ve PZR ile DNA molekülü çoğaltılır (32).

2.7.2.1 Real-Time PZR:

Real-time PZR; polimeraz zincir reaksiyon oluşurken izleme ve miktar belirleme (kantitasyon) tekniğidir (72, 82).

PZR tepkimelerinde sıcaklık döngüleri sağlamak için kullanılan cihazların (thermocycler) hassas ölçüm aletleriyle entegre edilmesi, real time PZR olarak adlandırılan yeni bir yöntemin gelişmesine yol açmıştır. DNA ve RNA örnekleri bu yöntemle kalitatif ve kantitatif olarak kısa sürede analiz edilebilmekle birlikte çok sayıda örnek, az kontaminasyon riskiyle güvenle çalışılabilmektedir.

Real-time PZR, eksponansiyel amplifikasyon dönemini gözlemleyebilme ve başlangıçtaki nükleik asid miktarını bu aşamada hesaplayabilme imkanı verir. Real time PZR online izlenebilen bir çoğaltma yöntemidir. Elde edilen sinyalin, eşik değeri aşarak saptanabilir hale geldiği döngü sayısı tespit edilir. Örnekteki hedef nükleik asid sayısı ne kadar fazlaysa, sinyal o kadar erken bir döngüde saptanır. Sinyalin saptanabilir aşamaya geldiği döngü sayısı ise, standart eğri yardımıyla nükleik asid miktarının hesaplanmasında kullanılır (65).

2.7.3. Karaciğer Biyopsisi:

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi için kullanılan önemli bir tanı yöntemidir. En çok kullanılan perkutan karaciğer biyopsi yöntemi, histolojik değerlendirmede halen en önemli tekniktir (83). Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkinde karaciğerin 1/25000 ile 1/50000'ini teşkil etmektedir. Karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen hastalıklarda tekli biyopsi örnekleme hastalığın özelliklerini yansıtmayabilir. Son çalışmalar minimal karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20 mm uzunluğunda ve 11 tam portal alan ihtiva etmesi gerektiğini belirtmektedir (84). Ancak, komplikasyonlar gelişme riski, örnekleme hatası ve değerlendirme farklılıkları gibi sıkıntılı yönleri vardır. Biyopsiden sonra; ağrı (%10-30), ciddi komplikasyonlar (%0.3) ve ölüm (%0.003) nadiren de olsa görülebilmektedir (85). Aynı biyopsi örneğinin aynı patolog tarafından farklı zamanlarda değerlendirildiği çalışmalarda uyum oranlarında farklılıklar saptanmıştır (86). Ayrıca tedavinin etkinliğini izlemek için

pratik bir teknik değildir. Hastalar bu konuda tereddütler yaşayabilir. Biyopsi materyalinin objektif olarak değerlendirilmesi de zor olup Knodell, Metavir ve Ishak (modifiye knodell) gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

Günümüzde en çok kullanılan yöntem Ishak sistemidir (Tablo 3- 4) (87).

Anlamı	Evre
Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme (septalı veya septasız)	1
Çoğu portal alanda fibroz genişleme	2
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve ender P-P köprüleşme	3
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve belirgin P-P köprüleşme	4
Belirgin P-P(portoportal) köprüleşme fibrozisi ve ender nodül	5
Olası veya kesin siroz	6

Tablo 3. Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Kronisite indeksi (1995)

Parametreler	Skor
Periportal veya periseptal nekroz (piece-meal nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (portal alan çevresinin %50'sinden az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal alan çevresinin %50'sinden fazla ve devamlı)	4
Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir portosantral köprüleşme nekrozu	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve portosantral köprüleşme nekrozu	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
Fokal nekroinflatuar reaksiyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok	4
Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif ve bazı portal alanlarda	1
Orta şiddette ve bazı portal alanlarda	2
Orta/belirgin tüm portal alanlarda	3
Şiddetli tüm portal alanlarda	4

Tablo 4. Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Aktivite indeksi (1995)

Kronik viral hepatit, hepatotrofik virüsler kaynaklı, tüm karaciğerde iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit atrofisi, ölümü, rejenerasyonu ve neticede de fibrozis gelişmesi ile karakterize hastalıktır. Bulgular karaciğerde nekroenflamasyonun (Grading-HAI) ve fibrozisin (staging) derecelendirilmesi ile değerlendirilir (88).

Fibröz evre, kronik hepatit B' deki en önemli prognostik faktördür. Karaciğer histolojisi, HbeAg negatif olgularda HBVDNA ile korelasyon gösterirken HbeAg pozitif hastalarda özellikle de immüntoleran aşamada böyle bir korelasyon söz konusu değildir. Bu tür vakalarda karaciğer viral yükü serum HBVDNA'dan daha iyi korelasyon gösterir (89).

Kronik viral hepatit, karaciğerde iltihabi hücre infiltrasyonu, atrofisi, rejenerasyonu ve fibrozis gelişmesi, hepatosit ölümü ile karakterize hastalıktır. Karaciğerde nekroenflamasyon ve fibrozis bulguları biyopsi ile değerlendirilir (90). İltihabi infiltrasyon; portal, periportal bölgelerde ve lobüllerin içinde daha yoğundur. Genellikle lenfosit baskındır fakat bazen plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositler de hadiseye eşlik edebilirler (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Hasta Grubu ve Yöntem :

Çalışma 2015 ve 2016 yıllarında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takip edilen 18 yaş üzeri, daha önce hiç antiviral tedavi almamış hepatit B tanılı hastaların retrospektif olarak taranması esasıyla incelemeye alındı. 202 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların eş zamanlı bakılmış HbsAg, HBVDNA, ALT değerlerinden ilki kaydedildi. Araştırmaya alınan hastalardan 39' una ait Modifiye Ishak skorlama sistemine göre rapor edilen serum HbsAg, HBVDNA, ALT değerleri ile eş zamanlı yapılmış karaciğer biyopsi sonuçlarından inflamasyon göstergesi HAI değerleri de kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalarda serum HbsAg, hastanemizde Cobas 6000 Anlyzer Series markalı cihazda kemülüminisans yöntemi ile ölçülmektedir. HBVDNA izolasyonu Anatolia Geneworks PCR cihazında "Magnesia 16" adlı kitler ile yapılyorken amplifikasyonu ise Anatolia Geneworks PCR cihazında "Bosphore HBV Quantification kit V1" adlı kitle yapılmaktadır. Analizler hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılmış olup kayıtlar geriye dönük incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda 18 yaş üzeri olması ve daha önce hiç antiviral tedavi almamış olma şartı aranırken; immün supresif durumu varlığı, hepatit C, D veya HIV ile koinfeksiyon varlığı, karaciğer sirozu, otoimmün hepatit varlığı, malignite varlığı gibi durumlar dışlanmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz :

İstatiksel analiz için SPSS 18.0 for windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik için ortanca, minumum ve maksimum değerleri verildi. Verilerin dağılımı Kolmogrov Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nicel değişkenler arası farklar Normallik değerlendirmesine göre Bağımsız Örneklem T Testi veya Mann Whitney U Testi ile yapılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olan değişkenler için ise Kruskal Wallis Varyans Analizi yapılmıştır. Anlamlı çıkan sonuçlar için çoklu karşılaştırmalar Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi ile yapılmıştır. Nitel değişkenler arası farklara ise

Ki-Kare Testi uygulanmıştır. Değişkenler arası ilişki ise yine Normallik değerlendirmesi sonucu Sperman Korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Elde edilen istatistiki bilgiler $p<0,05$ için anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya HBV ile enfekte tedavi almamış 202 hasta alındı. Bu hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerin yanında eş zamanlı bakılmış laboratuvar verilerinden HbsAg, HBVDNA, ALT değeri ve eş zamanlı yapılmış 39 hastaya ait karaciğer biyopsi verilerinden HAİ verilerinin özellikleri Tablo 5’ de verilmiştir.

Yaş	50,36 ±13,70 (19-81)	
Cinsiyet	Erkek (n)	84 (%41,6)
	Kadın (n)	118 (%58,4)
HbeAg (COU)	Negatif (n)	188 (%93,1)
	Pozitif (n)	14 (%6,9)
HbsAg (COI)	3737,02±2277,95 (3-7283)	
HBVDNA(IU/ml)	6323 (0-692400000)	
ALT (U/L)	20 (6-816)	
HAİ	6,28 ±2,71 (2-13)	

Tablo 5. Hastaların Yaş, Cinsiyet, HbeAg, HbsAg, HBVDNA, ALT, HAİ Verileri

Hastalara ait HbsAg ile HBVDNA ve ALT ile HBVDNA değerleri koreleydi. Korelasyonlara ait istatistiksel veriler Tablo 6’ da verilmiştir.

		HBVDNA
HbsAg	Spearman Korelasyon (r)	0,190
	p	0,007
	N	202
ALT	Spearman Korelasyon (r)	0,278
	p	<0,001
	N	202

Tablo 6. HbsAg- HBVDNA ve ALT - HBVDNA Arasında Korelasyon

Hastalardan 39' una ait karaciğer biyopsi verilerinden HAİ skoru değerleri 0-4 arası hafif inflamasyon, 5-9 arası orta inflamasyon, 10-14 arası ciddi inflamasyon şeklinde gruplara ayrıldı. HAİ skor grupları arasında ALT ve HBVDNA değerleri anlamlı farklıydı. ($p<0,05$). Hafif ve orta; orta ve ciddi grup arası fark yokken hafif ile ciddi grup arası istatistiksel olarak fark mevcuttu. HAİ skor grupları arasında HbsAg değerleri açısından anlamlı fark yoktu. HAİ alt grupları arasında ALT, HBVDNA ve HbsAg değerleri karşılaştırması Tablo 7' de verilmiştir.

	HAİ Grup			p
	Hafif (n=13)	Orta (n=20)	Ciddi(n=6)	
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	
ALT (U/L)	18 (13-43)	20,50 (10-152)	50,50 (28-98)	0,007
HBVDNA(IU/ml)	39610 (6303-622700)	30685(265-4300000)	18055000(15680-655300000)	0,024
HbsAg (COI)	4995(956-6624)	4306,5(1138-7177)	2952 (1858-4919)	0,438

Tablo 7. HAİ Alt Grupları Arasında ALT, HBVDNA ve HbsAg Değerleri Karşılaştırması

Hastalar HBVDNA seviyelerine göre 2 gruba ayrıldı: Grup 1:0-1999 IU/mL, Grup 2: ≥ 2000 IU/mL. Grup 1 ve Grup 2 arasında cinsiyet ve yaş açısından fark yoktu. Grup 1 ve Grup 2 arasında ALT ve HbsAg değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Bu iki grubun arasında yaş, cinsiyet, ALT ve HbsAg değerleri karşılaştırması Tablo 8' de verilmiştir.

		Grup 1 (HBVDNA; 0-1999 IU/ml) (n=78)	Grup 2 (HBVDNA; ≥2000 IU/ml) (n=124)	P
Yaş		50,37±14,64	50,35±13,133	0,990
Cinsiyet	Erkek	32(%41,0)	52(%41,9)	0,898
	Kadın	46(%59,0)	72(%58,1)	
ALT (U/L)		19 (7-50)	20 (6-816)	0,032
HbsAg (COI)		2841.5 (3-7044)	4684 (184-7283)	0,001

Tablo 8. HBVDNA Alt Grupları Arasında Yaş Cinsiyet, ALT, HbsAg Karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Yurdumuzda ve dünyada yaygın olarak görülen HBV enfeksiyonu, kronik viral enfeksiyonlar arasında önemli yer tutmaktadır. HBV; akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve HCC' nin en önemli sebeplerindendir. Kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu dünya çapında yaygın olarak görülen, ölüme neden olan ilk 10 hastalıktan biridir (1).

Kronik HBV'de tanı; serolojik, biyokimyasal parametreler, moleküler yöntemler ve histopatolojik incelenmelerle konulmaktadır. Biyokimyasal parametrelerden ALT yüksekliği, serolojik parametrelerden HbsAg, HbeAg pozitifliği, HBVDNA düzeyleri ve histopatolojik parametrelerden histolojik aktivite indeksi (HAI) tanıda en önemli role sahip etmenlerdir (63, 64).

HBV enfeksiyonlarının rutin tanısında ilk ve en sık kullanılan invaziv olmayan yöntemler; HBV serolojik belirteçlerinin ve transaminaz düzeylerinin belirlenmesi üzerinedir. Fakat viral replikasyonu göstermede serolojik testlerin bazı zamanlar yetersiz kaldığı bildirilmekte, testlerin duyarlılık ve özgüllüğüne bağlı olarak olağan dışı tablolarla da karşılaşmaktadır. Bu sebeple günümüzde bu hastalarda olanaklar dahilinde moleküler yöntemler ile HBVDNA araştırılmaktadır (92).

Hastalığın tanı anındaki klinik evrelemesi de yine tanı amaçlı kullanılan serolojik, biyokimyasal parametreler ve moleküler yöntemler ile yapılmaktadır. Moleküler yöntemler ile bakılan HBVDNA seviyeleri ve HbeAg negatifliği, hastaların inaktif taşıyıcı olarak belirlenmesi açısından önemlidir. HBVDNA <2000 olan hastalar 1 yıl takip edildiğinde ALT seviyeleri normal olduğu tespit edilirse inaktif taşıyıcı olarak kabul edilirler (93).

İnvaziv tanı yöntemi olan karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi için kullanılan altın standart tanı yöntemidir. En çok kullanılan perkütan karaciğer biyopsi yöntemi, histolojik değerlendirmede halen en önemli tekniktir (83).

Biyopsi materyalinin objektif olarak değerlendirilmesi de zor olup Knodell, Metavir ve Ishak (modifiye knodell) gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Günümüzde en çok kullanılan yöntem Ishak sistemidir (87).

Çalışmamızda 202 hastaya ait veriler olması literatürdeki benzerlerine kıyasla sayı fazlalığı nedeniyle belirgin bir üstünlüktü. Çalışmamız ile literatürdeki benzer

alışmalara ait elde edilen sonuçlar arasında benzer yanlar olduğu gibi farklılıklar olduğu da tespit edildi.

Çalışmamızda hastalara ait HbsAg ile HBVDNA değeri koreleydi ($r=0.19$ $p=0.007$). Çalışmamıza benzer yapılan bir çalışmada, HbsAg ile HBVDNA seviyeleri arasında korelasyon gözlenmiştir (88). Seth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmekle birlikte HbsAg ile HBVDNA arasında akut hepatit B enfeksiyonu boyunca pozitif yönde kuvvetli korelasyon ($r=0.79$, $p<0.01$) olduğuna dikkat çekilmiştir (94). Jaroszewich ve ark. da akut hepatit B enfeksiyonu boyunca HbsAg ile HBVDNA arasında pozitif korelasyon tespit ederken, KHB' yi fazlara ayırarak inceledikleri çalışmalarında ise HBVDNA ile HbsAg düzeyi arasında korelasyon tespit edememişlerdir (95). Togo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 424 hepatit B'li hasta değerlendirilmiş HbsAg ile HBVDNA arasında çalışmamızda olduğu gibi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) (96).

Kim YJ ve arkadaşlarının yaptığı ve 625 hepatit B'li hastanın alındığı çalışmada HbsAg ile HBVDNA arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Fakat bu ilişki HbeAg negatif hepatit B'li hasta grubunda gösterilememiştir (97). Ganji ve arkadaşlarının İran'da yaptığı çalışmada 85'nin HbeAg negatif olduğu 97 kronik hepatit B hastası değerlendirilmiş ve özellikle HbeAg negatif HBVDNA düşük hasta grubunda kantitatif HbsAg düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı alışmada HBeAg negatif genotip D grubu hastalarda HbsAg ile HBVDNA arasında ilişki bulunamamıştır (98).

Sağlık İ. ve arkadaşlarına ait bir çalışmada sadece HbsAg s/co değeri 400'e kadar olan hastalarda HbsAg ile HBVDNA arasında pozitif korelasyon saptanırken tüm hastaları değerlendirdiğinde negatif korelasyon saptanmıştır. Neticede HbsAg serum örneklerini engel etkisinden korumak için dilüsyon ile çalışmayı önermişlerdir (17). Yanlış negatif test sonuçlarına neden olduğu belgelendirilen prozone veya (yüksek doz) kanca etkisi yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmıştır. Hook effect (antijen aşırılığı) geniş ölçüm aralıklı veya yüksek konsantrasyonlu immunoassaylarda, antijen fazlalığı yalancı düşük değerlerle sonuçlanır (Ör. miyogloblin, prolaktin, hCG, serum serbest hafif zincirler, serum HbsAg, idrar albümin). Hook effect seri dilüsyonun yapılmasını (1/20, 1/50, 1/100) ve linearitenin kontrolünü gerektirir. Ayrıca diğer klinikle-ilişkili sonuçların kontrol edilmesi de yararlıdır (99). Yüksek konsantrasyonda antijen içeren

serum örneklerinde yüksek doz çengel (hook) etkisinden dolayı antijen miktarının olduğundan daha az ölçülebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur (100, 101).

HbsAg ve HBVDNA arasında pozitif korelasyon saptamayan çalışmalarda bunun sebebinin hastalığın klinik fazı olabileceği de vurgulanmıştır (102).

Bazı vakalarda HbsAg (-) iken, HBVDNA'nın pozitif olması durumunda HbsAg sentezleyen gende mutasyon olduğu düşünülür ki, HbsAg düşük iken HBVDNA seviyesinin yüksek olması durumunun da benzer mutasyonlarla (özellikle de HbsAg' e karşı gelişen antikörlerin bağlantı bölgesi olan 'a determinantında gelişen mutasyonlarla) açıklanabileceği sanılmaktadır (103).

Çalışmamızda hastalara ait ALT ile HBVDNA değerleri koreleydi ($r=0.278$ $p<0.001$). Shao J ve arkadaşlarının kronik hepatit B'li 213 hasta ile yaptığı çalışmada; HBeAg pozitif hastalarda HBVDNA seviyeleriyle ALT arasında korelasyon tespit edilmemiştir. HBeAg negatif hastalarda serum HBVDNA seviyeleri ALT ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmadaki, HbeAg pozitif hastalarda HBVDNA seviyeleriyle ALT arasında korelasyon tespit edilememiş olması, çalışmadaki tüm hastaların ALT değerlerinin yüksek olduğu da göz önünde bulundurulduğunda; HBVDNA ve ALT değerlerinin tek ölçüme dayalı olup, seri ölçümlerinin alınmış olmamasından kaynaklanmış olabileceği ve ALT' nin dinamik bir parametre olduğu bildirilmiştir (104). Peng ve arkadaşlarının 743 kronik hepatit B'li hasta ile yaptıkları çalışmada, yükselen HBVDNA seviyeleri hastalarda daha yüksek ALT seviyeleri ile birliktelik içerisinde bulunmuştur (105). Külah C. ve arkadaşlarının çalışmasında, serum ALT düzeyleri ile serum HBVDNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır fakat yüksek düzeyde HBVDNA saptanan örneklerin çoğunda beklenildiği şekilde ALT düzeylerinin normalin üzerinde seyrettiği gözlenmiştir (92).

ALT artışı nedeni kronik HBV dışı karaciğer hastalıklarından kronik HCV, akut viral hepatitler (A-E, EBV, CMV), steatoz, hemakromatozis, otoimmün hepatit, alfa 1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, Çölyak hastalığı gibi ve karaciğer dışı nedenlerden hemoliz, miyopati, tiroid hastalıkları, aşırı egzersiz, çeşitli ilaçlar, bitkiler veya toksinler kaynaklı olabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızda immün supresif durumu varlığı, hepatit C, D veya HIV ile koinfeksiyon varlığı, karaciğer sirozu, otoimmün hepatit varlığı, malignite varlığı gibi durumlar dışlandı.

Çalışmamızda hastalar HBVDNA seviyelerine göre 2 gruba ayrıldı: Grup 1:0-1999 IU/mL, Grup 2: ≥ 2000 IU/mL. Grup 1 ve Grup 2 yaş ortalamaları sırası ile $50,37 \pm 14,64$ ve $50,35 \pm 13,133$ olup anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında cinsiyet açısından da fark yoktu ($p > 0.05$). HBVDNA alt grupları arasında ALT değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p = 0.032$). Grup 1 ve Grup 2 arasında HbsAg değerleri de anlamlı farklıydı ($p = 0.001$).

Günel Ö. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İnaktif taşıyıcıların (HBVDNA < 2000 IU) HbsAg, ALT değerleri, Aktif taşıyıcı (HBVDNA > 2000 IU) hastaların HbsAg, ALT değerleri ile karşılaştırılmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (106).

Çalışmamızda hastalardan 39' una ait karaciğer biyopsi verilerinden HAI skoru değerleri 0-4 arası hafif inflamasyon, 5-9 arası orta inflamasyon, 10-14 arası ciddi inflamasyon şeklinde gruplara ayrıldı. HAI skor grupları arası ALT değerleri arası fark istatistik olarak anlamlı bulundu ($p = 0.007$). Yine aynı şekilde HBVDNA değerleri arasında ki fark anlamlıydı ($p = 0.024$). Gruplar arası farkı yaratan hafif ve ciddi grup arasındaki farktı ($p < 0,05$). HAI skor grupları arasında HbsAg değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Bu durum HbsAg' nin inflamasyon ve fibrozisi öngöremeyeceğini fakat yüksek ALT ve HBVDNA seviyelerinin inflamasyon hakkında fikir verebileceğini düşündürdü. Çalışmamızda karaciğer biyopsisi olan hastalardan eş zamanlı bakılmış HbsAg, ALT, HBVDNA değerleri olanları alabildik bu kısıtlılıklarımızdan biriydi. EASL 2014 prensiplerinde, HBeAg negatif hastalarda 2000-20000 IU/mL değerinde HBV DNA değeri ve devam eden normal ALT seviyeleri varsa ve karaciğer hastalığı işaretleri yoksa acil karaciğer biyopsisi ve tedavi planlamasına gerek olmadığı belirtilmiştir (107).

Lai ve arkadaşlarının 192 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek HAI skorları ile yüksek ALT değerleri ilişkili bulunmuştur. Düşük-normal ALT değerli gruptaki hastaların %20'si ciddi enflamasyona sahipken bu oran yüksek-normal ALT değerli grupta %46 bulunmuş olup 2 katından fazladır. Artan HAI skoru yüksek ALT ile ilişkili bulunmuştur (108).

Yang ve arkadaşlarının yaptığı 1686 kişilik bir çalışmada; serum HbeAg durumlarına bakmaksızın, serum HBVDNA'ları 10^5 kopya/ml'den düşük olan

hastaların daha düşük histolojik nekroenflamatuvar aktiviteye sahip olduğu ve aktif HBV replikasyonu olanların daha yüksek histolojik nekroenflamatuvar aktivite gösterdiği belirtilmiştir (109).

Günel Ö. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aktif taşıyıcılardan (HBV DNA $\geq$ 2000 IU olan hastalar) 22'si karaciğer biyopsisi olmuştur. Orta-ileri seviyede nekroenflamatuvar aktivite ve/veya fibröz olan 20 hastanın ALT ve HbsAg seviyeleri İnaktif taşıyıcılarınkilerle (49 hasta) karşılaştırıldığında, ALT değerleri arasında fark anlamlı bulunmuştur (106).

Perkütan karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesinde incelemeyi yapan patoloğa göre %15 ile %33 arasında değerlendirme farklılıkları da olabilmektedir (110, 111). Yani karaciğer biyopsisi kısmi olarak göreceli bir kavramdır .

Son yıllarda kronik karaciğer hastalarında inflamasyon ve fibrozisin varlığının ve ciddiyetinin gösterilmesinde, serum işaretleri ya da testlerinin kullanılabilirliği önemli konulardan birisidir. Bu testlerin, karaciğer biyopsisinin yerini almada rolleri tartışmalıdır. İdeal bir noninvaziv testin karaciğerde inflamasyon ve fibrozis olduğunu ya da olmadığını doğru olarak göstermesi gerekmektedir. Genel olarak inflamasyon ve fibrozisin gösterilmesinde tek bir serum işareti ya da test yeterli olmamakla beraber kombine kullanım tanımlamada ciddi yarar sağlamaktadır. Günümüzde karaciğer hasarının ve fibrojenizisin gösterilmesinde çeşitli noninvaziv testler kullanılmakta ve geliştirilmektedir. Amaç karaciğerde inflamasyon ve fibrozisi gösteren ve karaciğer biyopsisi ihtiyacını kaldıran doğru bir testin tanımlamada yer alabilmesidir. Mevcut testlerin yararları yanı sıra, kullanımlarıyla ilgili kısıtlamaların varlığı halen bilinmektedir (110). Bugün için yapılabilecekler noninvaziv testlerin birkaçının birlikte kullanılmasıyla olası yanlış sonuçların en aza indirilmesine çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın retrospektif olması ve buna bağlı veri kayıplarının olması kısıtlılıklarımızdan biriydi. Ancak poliklinik kontrollerinde hasta takibinde rutin tekrarlanan tetkiklerin kullanılması ve invaziv olmaması nedeniyle maliyet etkindi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada ve ülkemizde ciddi bir sağlık sorunu olan Hepatit B enfeksiyonunun tanısında takibinde ve tedavisinde birçok yöntem geliştirilmektedir. Noninvaziv tanı ve takip yöntemleri kolaylık ucuzluk ve etkinlik nedeniyle her zaman invaziv yöntemlerden bir adım önce olmuştur. Fakat karaciğer hasarında altın standart tanı yönteminin karaciğer biyopsisi olduğu unutulmamalıdır.

Bu çalışmada HbsAg ile HBVDNA ve ALT ile HBVDNA düzeylerinin korele olması birbirlerinin yerine kullanılamasa da kısmen birbirleri hakkında fikir verebileceklerini düşündürdü. HAİ gruplarına göre HbsAg düzeyleri arasında anlamlı fark elde edilmedi. HAİ gruplarına göre ALT ve HBVDNA değerleri açısından fark anlamlıydı. Bu durum HbsAg' nin inflamasyonu öngöremeyeceğini fakat yüksek ALT ve HBVDNA seviyelerinin inflamasyon hakkında fikir verebileceğini düşündürdü. Ayrıca düşük HBVDNA (HBVDNA; 0-1999) gruplarında ALT ve HbsAg değerlerindeki düşüklükte anlamlıydı.

Kronik Hepatit B enfeksiyonunun dinamik seyri nedeniyle kronik hepatit B'li hastalarda serum ALT düzeyi, HBVDNA, karaciğer histolojisi ile klinik seyir arasındaki ilişkinin incelenmesinde ve HBV replikasyonunun tespitinde, prognozun tahmininde kullanılmaktadır. Hastaların karaciğer inflamasyonunu öngörme, tedavi kararı verme, tedavi etkisini takip etme ve prognozu öngörmeye serum HbsAg düzeyleri yararlı olabilir. Ancak rutin klinik pratikte kullanılabilmesi için daha çok sayıda hastada prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.
2. Marsano LS. Hepatitis. Primary care: clinics in office practice. 2003;30(1):81-107.
3. Karayiannis P. Serum HBsAg levels and their utility as a predictor of sustained virological response after antiviral treatment. *Hepatitis monthly*. 2012;12(7):420-2.
4. Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balık İ. Kronik Hepatit B’li Hastalarda HBV DNA’nın Önemi. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 7: 279. 2001;80.
5. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008:1882-905.
6. Can G, Can H, Yılmaz B, Korkmaz U, Ümit HC, Poşul E, et al. Kronik Hepatit B ve C’li Hastalarda Karaciğer Hastalığının Farklı Evrelerinde Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2016;7(25).
7. Kantarçeken B. Kronik hepatit B–Doğal seyir. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*. 2009.
8. Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2011;17(3):283-9.
9. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology*. 2010;51(6):1933-44.
10. Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, Asari S, Iwatani Y, Tsuchida T, et al. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. *Journal of virological methods*. 2004;115(2):217-22.
11. Chen C-H, Lee C-M, Wang J-H, Tung H-D, Hung C-H, Lu S-N. Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(11):1213-8.

12. Fung J, Lai C-L, Young J, Wong DK-H, Yuen J, Seto W-K, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B after 2 years of entecavir treatment. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(10):1766-73.
13. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Tiniakos DG, Hadziyannis ES, Agelopoulos OP, Syminelaki T, et al. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2011;55(1):61-8.
14. Li M, Xie Y, Qiu G, Lu Y, Zhao H, Yang M, et al. [The relationship of serum HBsAg, HBeAg concentration and HBV-DNA load in chronic hepatitis B during IFN treatment]. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi= Zhonghua shiyan he linchuang bingduxue zazhi= Chinese journal of experimental and clinical virology*. 2011;25(1):26-8.
15. Kuhns MC, Kleinman SH, McNamara AL, Rawal B, Glynn S, Busch MP. Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy. *Transfusion*. 2004;44(9):1332-9.
16. Alghamdi A, Aref N, El-Hazmi M, Al-Hamoudi W, Alswat K, Helmy A, et al. Correlation between hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2013;19(6):252.
17. SAĞLIK İ, Mutlu D, Öngüt G, Güvenç Hİ, Akbaş H, Ögünç D, et al. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Olan Hastalarda HBsAg ve HBeAg Değerlerinin HBV DNA ve Alanin Aminotransferaz Düzeyleri ile Karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi*.1(19):119-22.
18. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. *Fields virology*. 2001;2:2923-69.
19. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2000;64(1):51-68.
20. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus research*. 2004;106(2):199-209.
21. Bayram A, Tezcan S, Değirmenci A, Emekdaş G, Turhan A, Erensoy S, et al. Ege Üniversitesi ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültelerinin kan merkezlerine başvuran HBsAg negatif kan vericilerinde HBV-DNA varlığının araştırılması.

22. Değertekin H. Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizdeki epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1997;2(3):119-22.
23. Mısıtık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. *Viral hepatit*. 2003;10-45.
24. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2003;1614(1):89-96.
25. Blumberg BS, Alter HJ. A new antigen in leukemia sera. *Jama*. 1965;191(7):541-6.
26. Magnus LO, Espmark JÅ. New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *The Journal of Immunology*. 1972;109(5):1017-21.
27. Kaplan PM, Greenman RL, Gerin JL, Purcell RH, Robinson WS. DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. *Journal of virology*. 1973;12(5):995-1005.
28. Robinson WS, Clayton DA, Greenman RL. DNA of a human hepatitis B virus candidate. *Journal of virology*. 1974;14(2):384-91.
29. Charnay P, Pourcel C, Louise A, Fritsch A, Tiollais P. Cloning in *Escherichia coli* and physical structure of hepatitis B virion DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1979;76(5):2222-6.
30. Valenzuela P, Gray P, Quiroga M, Zaldivar J, Goodman HM, Rutter WJ. Nucleotide sequence of the gene coding for the major protein of hepatitis B virus surface antigen. *Nature*. 1979;280(5725):815-9.
31. Pasek M, Goto T, Gilbert W, Zink B, Schaller H, MacKay P, et al. Hepatitis B virus genes and their expression in *E. coli*. 1979.
32. Mullis KB, Faloona FA. [21] Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in enzymology*. 1987;155:335-50.
33. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Journal of hepatology*. 2003;39:64-9.
34. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca US, et al., editors. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology*; 2010: Wiley-Blackwell Commerce Place, 350 Main ST, Malden 02148, MA USA.
35. Curry M, Chopra S. Acute viral hepatitis. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone. 2005;1426.

36. Özdemir D, Enfeksiyonlarının KHHBV. *Epidemiyolojisi. Viral hepatit.* 2007;1:108-17.
37. Kaygusuz TÖ. Kronik Hemodiyaliz hastalarında HBsAg ve anti-HBs seroprevalansı. *FÜ Sağ Bil Derg.* 2007;21(2):55-7.
38. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annual review of immunology.* 1995;13(1):29-60.
39. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Annals of internal medicine.* 1993;118(3):191-4.
40. Nguyen T, Desmond P, Locarnini S. The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B. *Hepatology international.* 2009;3:5-15.
41. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity.* 1996;4(1):25-36.
42. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431-5.
43. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *Journal of Biological Chemistry.* 2000;275(4):2247-50.
44. Stalnikowitz DK, Weissbrod AB. Liver fibrosis and inflammation. A review. *Ann Hepatol.* 2003;2(4):159-63.
45. Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *The Lancet.* 2009;373(9663):582-92.
46. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(11):1118-29.
47. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology.* 2003;37(5):1172-9.
48. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology.* 2000;31(2):488-95.

49. Blanpain C, Knoop C, Delforge M-L, Antoine M, Peny M-O, Liesnard C, et al. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation*. 1998;66(7):883-6.
50. Koo YX, Tan DS, Tan IB, Tao M, Chow WC, Lim ST. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer*. 2010;116(1):115-21.
51. Hoofnagle J. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annual review of medicine*. 1981;32(1):1-11.
52. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *Journal of Infectious Diseases*. 1985;151(4):599-603.
53. Koff RS, Slavin MM, Connelly J, Rosen DR. Contagiousness of acute hepatitis B. Secondary attack rates in household contacts. *Gastroenterology*. 1977;72(2):297-300.
54. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *Journal of virology*. 1994;68(9):5792-803.
55. Beasley R, Hwang L-Y, Lin C-C, Leu M-L, Stevens C, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *Journal of Infectious Diseases*. 1982;146(2):198-204.
56. Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Lake J, Donegan E, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *The Lancet*. 1992;339(8799):952-5.
57. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45(4):1056-75.
58. Kılıçturgay K. Viral hepatitis immunopatogenez. *Viral hepatitis*. 2003;1:316-28.
59. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-39.
60. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *Journal of hepatology*. 2002;36(4):543-6.

61. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34(4):617-24.
62. Raimondo G, Allain J-P, Brunetto MR, Buendia M-A, Chen D-S, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2008;49(4):652-7.
63. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virology Journal*. 2005;2(1):82.
64. van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004;40(6):1421-5.
65. Yalçın K, Değertekin H, Alp MN, Tekeş S, Yıldız F, Kılınç N, et al. Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B'li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBe Durumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yaşla Korelasyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*. 2003;14(3):155-60.
66. Rotman Y, Brown TA, Hoofnagle JH. Evaluation of the patient with hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(S5).
67. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Derg*. 2014;27(Suppl 1):2-18.
68. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. *Principles and practice of infectious diseases*. 1995;4:1406-39.
69. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *Jama*. 1998;280(24):2088-93.
70. Bonino F, Marcellin P, Lau G, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon α -2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*. 2007;56(5):699-705.
71. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;36(1):186-94.

72. Nair S, Perrillo RP. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia? *Hepatology*. 2001;34(5):1021-6.
73. Değişikliklerde GFKEP. Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*. 2003;7(3):192-203.
74. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(17):1266-71.
75. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2005;16(2):65-72.
76. Chu C-M, Yeh C-T, Liaw Y-F. Low-level viremia and intracellular expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent hepatitis C virus infection. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(7):2084-6.
77. Mühlbacher A, Weber B, Bürgisser P, Eiras A, Cabrera J, Louisirirothanakul S, et al. Multicenter study of a new fully automated HBsAg screening assay with enhanced sensitivity for the detection of HBV mutants. *Medical microbiology and immunology*. 2008;197(1):55-64.
78. Lemon SM, Martin A. Structure and molecular virology. *Viral Hepatitis*, Third Edition. 2005:77-91.
79. Zuckerman AJ. *Viral hepatitis: scientific basis and clinical management*: Churchill Livingstone; 1993.
80. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. *Viral hepatit*. 2007;1:124-33.
81. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *Journal of hepatology*. 2006;44:S71-S6.
82. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A. Real-time PCR in virology. *Nucleic acids research*. 2002;30(6):1292-305.
83. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(7):495-500.
84. Campbell M, R Reddy K. The evolving role of liver biopsy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(3):249-59.
85. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Annals of internal medicine*. 1993;118(2):150-3.
86. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clinical Biochemist Reviews*. 2007;28(1):3.

87. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-9.
88. Hübscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *Journal of hepatology*. 1998;29(6):1015-22.
89. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(5):347-56.
90. Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(S5).
91. Desmet VJ, Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [Hepatology 1981; 1: 431–435]. *Journal of hepatology*. 2003;38(4):382-6.
92. Külah C, Cömert F, Özlü N, Eroğlu Ö, Tekin İÖ. Hepatit B Virus (HBV) İnfeksiyonunda Serolojik Belirteçler, Transaminaz Düzeyleri Ve HBV DNA'nın Birlikte Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 111.
93. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
94. Seth AK. HBsAg quantification in clinical practice. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2012;2(1):75-80.
95. Jaroszewicz J, Serrano BC, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *Journal of hepatology*. 2010;52(4):514-22.
96. Togo S, Arai M, Tawada A, Chiba T, Kanda T, Fujiwara K, et al. Clinical importance of serum hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2011;18(10):e508-e15.
97. Kim YJ, Cho HC, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, et al. The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B. *Liver International*. 2011;31(6):817-23.
98. Azita G, Abbas E, Kamran G, Hoda H, Houshang R, Ali M. Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV. *Hepatitis monthly*. 2011;2011(5, May):342-5.

99. Butch AW. Dilution protocols for detection of hook effects/prozone phenomenon. *Clinical chemistry*. 2000;46(10):1719-20.
100. Wursthorn K, Zacher B, Jaroszewicz J, Darnedde M, Manns M, Wedemeyer H. Development of a protocol for the quantitative determination of HBeAg using the Elecsys® HBeAg immunoassay. *Journal of viral hepatitis*. 2011;18(7):e179-e83.
101. Zacher B, Moriconi F, Bowden S, Hammond R, Louisirirothanakul S, Phisalprapa P, et al. Multicenter evaluation of the Elecsys hepatitis B surface antigen quantitative assay. *Clinical and vaccine immunology*. 2011;18(11):1943-50.
102. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *Journal of hepatology*. 2010;52(4):508-13.
103. Ozdil B, Cosar AM, Akkiz H, Sandikci MU, Kece C. Negative correlation between viral load and HBsAg levels in chronic HBV-infected patients. *Archives of virology*. 2009;154(9):1451-5.
104. Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang L-F, Li J, et al. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(14):2104.
105. Peng J, Luo K-x, Zhu Y-f, Guo Y, Zhang L, Hou J. Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e-antigen. *Chinese medical journal*. 2003;116(9):1312-7.
106. Günal Ö, Barut Ş, Etikan İ, Duygu F, Tuncel U, Sünbül M. Relation between serum quantitative HBsAg, ALT and HBV DNA levels in HBeAg negative chronic HBV infection. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(1):142-6.
107. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.
108. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *Journal of hepatology*. 2007;47(6):760-7.

109. Yang C, Yu Y, Chen J, Sun J, Guo Y, Luo K, et al. A comparison of clinical and virological characteristics of 1686 cases of HBeAg-negative and HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2005;44(9):648-51.
110. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006;43(S1).
111. Sümer Ş, Demir NA, Kölgelir S, Demir LS, Ural O. Kronik Hepatit B'de Fibrotest ve Actitest Karaciğer Biyopsisine Alternatif Olabilir Mi? *Genel Tıp Dergisi*. 2016;26(3).