



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ASEPTOMATİK
TAŞIYICILIK VE AKTİF HASTALIK AYRIMININ YAPILMASINDA
KANTİTATİF HBsAg'NİN ROLÜ**

DR. SİBEL YILDIZ KAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. FEHMİ TABAK**

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Hem öğrencilik hem de asistanlık eğitimim süresince bana büyük katkılar sağlayan, her konuda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlığını seçme nedenim olan çok kıymetli sayın hocalarım Prof. Dr. Recep Öztürk, Prof. Dr. Neşe Saltoğlu, Prof. Dr. Ali Mert, Prof. Dr. Gökhan Aygün, Prof. Dr. Reşat Özaras, Doç. Dr. Mücahit Yemişen, Doç. Dr. İlker İnanç Balkan'a, çok değerli hocam ve canım ablam Doç. Dr. Birgül Mete'ye ve tezimin her aşamasıyla sabırla ilgilenen ve her konuda tecrübelerinden faydalandığım çok değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Fehmi Tabak'a,

Hem laboratuvar eğitimimde hem de hayata dair birçok alanda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın PhD. Dr. Nur Hondur'a,

Sevgili Başhemşiremiz ve kliniğimizin annesi Nihal Küçükboyacı'ya,

Asistanlık yıllarını özlemle anmamı sağlayacak ve dostluklarıyla hep yanımda olacaklarını bildiğim canım arkadaşlarım Uz. Dr. Bahar Kaçmaz, Uz. Dr. Berna Karaismailoğlu, Uz. Dr. Aslı Vatan, Uz. Dr. Seven Uludokumacı'ya ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Her konuda her aşamada karşılıksız yardımını gösteren güzel sekreterimiz ve canım arkadaşım Sinem Kansız'a

Kocaman bir aile olmamızda her birinin büyük katkıları olan çok sevgili hemşire, sekreter, biyolog, laborant ve personel arkadaşlarıma,

Ve son olarak doğduğum günden bu yana koşulsuz destek ve yardımlarıyla bugüne gelmemi sağlayan en kıymetlilerim canım ailem anneme, babama, ablama ve kardeşime,

Hayatımın her anında desteğini hep yanımda hissettiğim, tez çalışması boyunca hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, hayatımı güzelleştiren canım eşim Uz. Dr. Abdurrahman Kaya'ya ve varlığıyla hayatımıza anlam katan canım oğlumuz Kerem Kaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Derin minnet duygularıyla

Sibel Yıldız Kaya

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.2. HEPATİT B VİRÜSÜ.....	4
2.2.1. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN YAPISI	4
2.2.1.1. Dane partikülü (enfeksiyöz HBV viriyonu):.....	5
2.2.1.2. Küresel partiküller (subviral partikül):	5
2.2.1.3. Tübüler partiküller (subviral partikül):	5
2.2.2. VİRÜS GENOMU.....	6
2.2.2.1. HBV DNA genleri	7
2.2.2.1.1. preS1, preS2 ve S geni	7
2.2.2.1.2. Prekor/kor geni:.....	7
2.2.2.1.3. DNA polimeraz geni	7
2.2.2.1.4. X geni	8
2.2.3. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN YAŞAM SIKLUSU	9
2.2.4. HEPATİT B VİRÜSÜ GENOTİPLERİ.....	9
2.3. HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNDA KLİNİK SEYİR.....	10
2.3.1. İMMÜNTOLERAN DÖNEM (HBeAg POZİTİF KRONİK HBV ENFEKSİYONU).....	11
2.3.2. İMMÜN AKTİF DÖNEM (HBeAg POZİTİF KRONİK HEPATİT B).....	12
2.3.3. İNAKTİF HBsAg TAŞIYICILIĞI (HBeAg NEGATİF KRONİK HBV ENFEKSİYONU).....	12
2.3.4. REAKTİVASYON DÖNEMİ (HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B).....	13
2.3.5. HBsAg NEGATİF DÖNEM	13

2.4. HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNUN TANISI.....	14
2.4.1. SEROLOJİK TANI TESTLERİ.....	14
2.4.1.1. HBsAg	14
2.4.1.2. Anti HBc IgM	14
2.4.1.3. Anti HBc	14
2.4.1.4. HBeAg	14
2.4.1.5. Anti HBe	14
2.4.1.6. Anti HBs (yüzey antikoru).....	15
2.4.2. SERUM ALT (ALANİN AMİNOTRANSFERAZ) DÜZEYİ	15
2.4.3. SERUM HBV DNA DÜZEYİ	15
2.4.4. KARACİĞER BİYOPSİSİNİN HİSTOPATOLOJİK İNCELEMESİ	15
2.4.5. İNVAZİF OLMAYAN YÖNTEMLER İLE FİBROZUN BELİRLENMESİ	16
2.4.6. HBsAg KANTİTASYONU.....	16
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
Anti HBc	HBcAg'ye karşı antikor
Anti HBe	HBeAg'ye karşı antikor
Anti HBs	HBsAg'ye karşı antikor
APASL	The Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AST	Aspartat aminotransferaz
cccDNA	Kovalent bağılı sirküler DNA
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
DNA	Deoksi-ribo nükleik asit
EASL	The European Association for Study of the Liver
GGT	Gama glutamil transferaz
HAİ	Histolojik aktivite indeksi
HBcAg	Hepatit B çekirdek (kor) antijeni
HBeAg	Hepatit B zarf (e) antijeni
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüsü
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü
HSK	Hepatosellüler karsinom
INR	International normalized ratio
IU	İnternasyonal ünite
KHB	Kronik hepatit B
ML	Mililitre
ORF	Açık okuma bölgesi (Open reading frame)
PT	Protrombin zamanı
rcDNA	Gevşek sirküler DNA
RNA	Ribo nükleik asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Genotiplerin coğrafi bölgelere göre yayılımı.	10
Tablo 2. Kronik HBV enfeksiyonunun klinik evreleri	11
Tablo 3. Hastaların grup dağılımlarına göre genel özellikleri.	22
Tablo 4. Hastaların laboratuvar bulgularının gruplara göre karşılaştırılması.	23
Tablo 5. Karın ultrasonografisi bulgularının gruplara göre karşılaştırılması.	26
Tablo 6. HBV DNA ve HBsAg kantitasyonunun gruplara göre karşılaştırılması.	28
Tablo 7. HBsAg kantitasyonun diğer parametrelerle korelasyonu.	33
Tablo 8. HBsAg kantitasyonunun farklı düzeylerinde inaktif HBsAg taşıyıcılığı tanısının konulmasındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri.	37
Tablo 9. HBsAg kantitasyonunun farklı düzeylerinde kronik hepatit B tanısının konulmasındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri.	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit B virüsü (Dane partikülü) ve subviral partiküller	5
Şekil 2. Hepatit B virüsünün yapısı	6
Şekil 3. Hepatit B virüsü genomunun organizasyonu.....	8
Şekil 4. Gruplara göre ALT dalgalanması olan hastaların karşılaştırılması.	25
Şekil 5. Karaciğer inflamasyon indeksinin (HAI) gruplara göre karşılaştırılması.	27
Şekil 6. HBsAg kantitasyonu ortancasının (A) ve log HBsAg kantitasyonu ortalamasının (B) gruplara göre karşılaştırılması.	29
Şekil 7. Gruplara göre HBsAg ≤ 1000 IU/ml altında kalan hasta sayısının karşılaştırılması.	30
Şekil 8. HBsAg kantitasyonunun HBV DNA (A) ve ALT (B) düzeyi ile korelasyonu.	32
Şekil 9. HBsAg düzeyinin (log IU/ml) HBV DNA düzeyine (log IU/ml) oranı.	35
Şekil 10. İnaktif taşıyıcılık ve aktif hastalık ayırımında HBsAg sınır düzeyinin belirlendiği ROC eğrisi	36

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda HBeAg negatif, HBV-DNA düzeyi 2000-20.000 IU/ml arasında olan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda inaktif taşıyıcılık ve aktif hastalık ayrımının yapılmasında; kantitatif HBsAg düzeyinin rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamıza kliniğimizde takip edilen ve tedavi naif HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan 100 hasta dahil edildi. Hastalar HBV-DNA düzeyine göre 3 gruba ayrıldı: grup-1 (HBV-DNA $\leq$ 2000 IU/ml), grup-2 (HBV-DNA:2000-20.000 IU/ml) ve grup-3 (HBV-DNA $>$ 20.000 IU/ml).

Bulgular: Hastaların 58'i kadın olup yaş ortalaması 41 idi. Tüm hastaların HBsAg ortancası 3028 IU/ml (aralık:13-41.804) olarak bulundu. Kantitatif HBsAg düzeyi inaktif taşıyıcılarda kronik hepatit B hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Kronik hepatit B olarak tanımlanan hastalardan sadece birinin HBsAg kantitasyonu $\leq$ 1000 IU/ml ölçüldü. HBV-DNA 2000-20.000 IU/ml olup aktif hastalık kabul edilen olguların hiçbirinde HBsAg $\leq$ 1000 IU/ml bulunmadı. HBsAg kantitasyonu ile HBV-DNA, ALT, HAI skoru ve hastalık evresi arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. İnaktif taşıyıcılık ile aktif hastalık ayırıcı tanısı için HBsAg sınır değeri 4526 IU/ml bulundu. Testin özgüllüğünü %95 olarak ele aldığımızda kantitatif HBsAg sınır değerleri, inaktif taşıyıcılık tanısı için 1187 IU/ml, kronik hepatit B tanısı için ise 15848 IU/ml olarak bulundu.

Sonuç: Daha önceki çalışmalar HBV-DNA $\leq$ 2000 IU/ml ile HBsAg kantitasyonunun $\leq$ 1000 IU/ml bulunmasının inaktif taşıyıcılık lehine olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler HBV-DNA 2000 – 20.000 IU/ml arasındaki hastalarda da HBsAg 1000 IU/ml sınır değerinin inaktif taşıyıcılık tanısında kullanılabileceği yönündedir. Ayrıca özellikle HBV-DNA $>$ 2000 IU/ml olan hastalarda HBsAg $>$ 15.000 IU/ml durumunda karaciğer biyopsisi gibi ileri tetkikler yapılmadan antiviral tedavi başlanması düşünülebilir.

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the contribution of HBsAg quantification (qHBsAg) to differentiating inactive carrier (IC) from active disease in HBeAg negative chronic HBV infection patients with HBV-DNA 2000-20.000 IU/ml.

Patients and Method: We included 100 patients who were treatment naive HBeAg negative chronic HBV infection. Patients divided into 3 groups based on HBV-DNA levels: group-1 (HBV-DNA $\leq$ 2000 IU/ml), group-2 (HBV-DNA:2000-20.000 IU/ml) and group-3 (HBV-DNA $>$ 20.000 IU/ml).

Results: Fifty-eight patients were female and the mean age was 41 years. The median value of qHBsAg of all patients was 3028 (range:13-41.804) IU/ml. Serum qHBsAg levels were found to be significantly low in IC compared with the chronic hepatitis B (CHB). Only one of the CHB patients had qHBsAg $\leq$ 1000 IU/ml. None of the patients whose HBV-DNA were 2000-20,000 IU/ml and had active disease was detected qHBsAg $\leq$ 1000 IU/ml. There was a positive correlation between qHBsAg and HBV-DNA, ALT, HAI score and disease stage. The cut-off level of qHBsAg was determined as 4526 IU/ml to differentiate IC from CHB. With the test specificity of %95, we found qHBsAg cut-off values 1187 IU/ml and 15848 IU/ml for diagnose of IC and CHB, respectively.

Conclusion: Previous studies have demonstrated that HBV-DNA $\leq$ 2000 IU/ml with serum qHBsAg $\leq$ 1000 IU/ml are useful to diagnose IC. Our study observed that this cut-off can be used for diagnosis of IC in patients with HBV-DNA 2000-20.000 IU/ml as well. In addition, it may be considered to initiate antiviral therapy without advanced tests such as liver biopsy in patients with HBV-DNA $>$ 2000 IU/ml and qHBsAg $>$ 15.000 IU/ml.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesinden zarflı bir virüstür (1). Kendisi sitopatik etkili bir virüs olmayıp, hücre hasarından immünopatogenez sorumludur (2,3). Enfekte hasta serumundan elektron mikroskopuyla yapılan incelemelerde 3 farklı virüs yapısı gösterilmiştir: Dane partikülü, tübüler ve küresel partiküller. Dane partikülü HBV genomunu içeren enfekte partikül iken, tübüler ve küresel partiküller viral genom içermezler ve enfektif değildirler. Her üç partikül de yüzey antijenini (HBsAg) salgırlar ve serumda saptanılan HBsAg'nin kaynağıdır (4,5). Ayrıca konak hücre genomuna integre olan viral sekanslarda HBsAg sekresyonuna neden olmaktadır (6).

HBsAg'nin kanda 6 aydan uzun süre pozitif olarak saptanması, kronik HBV enfeksiyonunu gösterir. Primer enfeksiyon sonrası viral persistans ve klinik seyir hem viral faktörlere hem de konak faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (3,7). Dünya genelinde yaklaşık 240 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu olduğu kabul edilmektedir (1,8). Hastalık 5 klinik evrede incelenmektedir: 1. immüntoleran dönem, 2. HBeAg pozitif immün aktif dönem, 3. inaktif HBsAg taşıyıcılığı, 4. HBeAg negatif kronik hepatit B ve 5. HBsAg negatif dönem. Kronik HBV enfeksiyonunun dinamik karakterinden dolayı HBV DNA ve ALT düzeylerinin seri takipleri hastanın hangi evrede olduğunu tanımlanması için önemlidir (9). İnaktif HBsAg taşıyıcılığı; "bilinen en az 6 aylık HBsAg pozitifliği olan hastada, en az 3 aylık periyotlarla 1 yıl boyunca yapılan takiplerde sürekli olarak ALT ≤ 40 IU/L ve HBV DNA ≤ 2000 IU/ml olarak saptanması" şeklinde tanımlanmaktadır (9–11). İnaktif HBsAg taşıyıcılarında uzun dönem komplikasyonlar çok nadir görülür. Kılavuzlarda HBV DNA 2000 IU/ml altında olan ve ALT düzeyleri sürekli normal seyreden hastalar için rutinde karaciğer biyopsisi yapılmasını ve tedavi başlanmasını önermemektedir. Serum HBV DNA 20.000 IU/ml üzerinde olan hastalarda ise siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) riski inaktif taşıyıcılara göre yaklaşık 10 kat artmaktadır (12). HBV DNA ≤ 2000 IU/ml olan hastalar ve >20.000 IU/ml olan hastaların prognozu ve tedavi endikasyonları büyük oranda belirlenmişken, HBV DNA 2000 ile 20.000 IU/ml arasında kalan hastaların inaktif taşıyıcılık ve aktif hastalık ayrımının yapılması her zaman kolay olamamaktadır. Ancak uzun dönem komplikasyonların önlenmesi için tedavi kararının verilmesinde bu ayrımın yapılması çok önemlidir. Çoğu zaman bu grubun hastalık evrelemede invazif bir

işlem olan karaciğer biyopsisinden faydalanılmaktadır. Karaciğer biyopsisinde ise karaciğerin kk bir bölümü değerlendirildiğinden her zaman çok faydalı olamamaktadır. Uzun dönem takiplerinde ise bu hastaların çoğu aynı inaktif HBsAg taşıyıcıları gibi seyrederken, bir kısmında ise HBeAg negatif kronik hepatit B (KHB) tablosu gelişiyor. Aktif hastalıkla beraber kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK gibi komplikasyonlarının sıklığının çok artması, KHB olarak tanımlanan hastaların tedavi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Diğer taraftan bir grup hasta fazla konservatif davranılması nedeniyle ömür boyu gerekli olmayan bir tedavi alabilmektedir.

Çalışmamızda HBeAg negatif, HBV-DNA düzeyi 2000-20.000 IU/ml arasında olan kronik hepatit B hastalarında inaktif taşıyıcılık ve aktif hastalık ayrımının yapılmasında; kantitatif HBsAg düzeyinin rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü (HBV) karaciğerde akut ve kronik enfeksiyona neden olan bir sağlık sorunudur. CDC (Centers of Disease Control And Prevention) verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfekte iken, yaklaşık 240 milyon kişide ise kronik HBV enfeksiyonu bulunmaktadır (1,8). Akut enfeksiyonlar bazen çok ağır seyredebilir ve % 0,05 oranla fulminan hepatit ve ölümle sonlanabilir (1). Her yıl yaklaşık 600.000 kişinin ise kronik hepatit B enfeksiyonuna sekonder siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (1).

Epidemik sarılık ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Serum hepatiti tanımı ise ilk olarak 1883 yılında Almanya'da tersane işçilerine toplu çiçek aşısı yapılması sonrası gelişen sarılık vakaları üzerine tanımlanmıştır. O dönemde sarı humma aşısında insan serumu aşıyı stabilize etmek amacıyla kullanılıyordu (13). Takip eden yıllarda birçok salgın tanımlanmıştır, onların en büyüğü ise 1942 yılında Amerika'da 50.000 askeri personelin etkilendiği salgın olmuştur. Retrospektif analizler salgının HBV kaynaklı olduğunu doğrulamıştır ve tanı konulamamış 280.000 vakanın daha olduğu düşünülmüştür (14). Beeson 1943 yılında yedi hastada transfüzyon sonrası sarılık gelişmesi üzerine serum hepatitinin bulaşında kan ve kan ürünlerinin rolü olduğunu göstermiştir. Avusturalya antijeni (sonrasında HBsAg olarak isimlendirilmiştir) 1963 yılında bir onkolog olan Baruch S. Blumberg tarafından kanser hastalarının serumlarında saptanmış, hepatit B viriyonu olan Dane partikülü ise 1970 yılında tanımlanmıştır (15,16). HBsAg halen hastalığın tanısında etkin bir tarama testidir, ayrıca hepatit B aşılarında immunojen olarak bulunur (5).

Akut ve kronik HBV enfeksiyonundan korunmanın en etkin yolu aşılama değildir. Hepatit B virüsü için 1982 yılından bu yana etkin aşılama mevcuttur (5). Ülkemizde de 1998 yılından itibaren hepatit B aşılması yapılmaktadır.

2.1. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ

HBsAg prevelansı dünya genelinde ülkelere göre farklılık göstermekle beraber ortalama %3,6'dır. Hastalığın görülme sıklığına göre ülkeler düşük endemik (<%2), orta endemik (%2-7) ve yüksek endemik (>%7) olarak ayrılmaktadırlar (8,17). Türkiye

HBsAg pozitifliği açısından orta endemiktir ve toplumda HBsAg pozitifliği %3-5 civarındadır (18). Yüksek endemik bölgelerde perinatal ve erken çocukluk döneminde bulaş daha fazla iken, düşük endemik bölgelerde yetişkin yaşta bulaş daha sıktır. Yüksek endemik bölgelerde perinatal ve erken çocukluk döneminde bulaş daha fazla iken, düşük endemik bölgelerde yetişkin yaşta bulaş daha sıktır.

2.2. HEPATİT B VİRÜSÜ

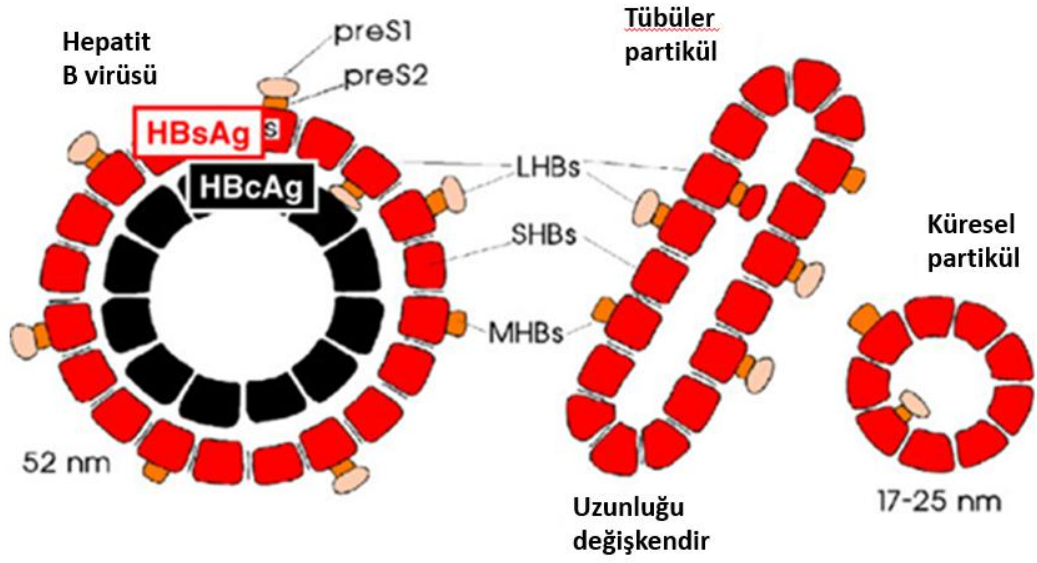
Hepatit B virüsü (HBV) bilinen en küçük zarflı DNA virüsleri olan *Hepadnaviridae* ailesinden *Orthohepadnavirus* cinsine aittir (1,19). DNA virüsü olmasına rağmen RNA aracılığıyla replike olur. Bu özelliğiyle retrovirüslere benzerlik gösterir. *Hepadnaviridae* (*hepa-dna-viridae*) ismi; virüsün karaciğere özgül olmasından (*hepa*=karaciğer) ve virüsün nükleik asit yapısından gelmektedir (5).

Hepadnaviridae ailesi içinde iki cins tanımlanmıştır. Birincisi memelileri enfekte eden *Orthohepadnavirus* iken ikincisi kanatlıları enfekte eden *Avihepadnavirus* cinsidir (5). Hepadnaviridae ailesi hem doku tutulumu hem de konak açısından yüksek düzeyde seçicidir (19). HBV kendisi sitopatik etkili bir virüs değildir, hepatosit hasarından immünopatogeneze sorumludur (2,3).

Diğer zarflı virüslerin aksine stabil bir yapısı vardır, eterle muameleye, düşük pH'ya, dondurulmaya ve orta düzeyde ısıtılmaya karşı dirençlidir. Yüzeylerde oda sıcaklığındaki 7 gün boyunca enfektivitesini koruyabilmektedir. Bu özellikleri kişiden kişiye bulaşta rol oynamaktadır (5).

2.2.1. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN YAPISI

Enfekte hasta serumundan elektron mikroskopıyla yapılan incelemelerde 3 farklı virüs yapısı gösterilmiştir: Dane partikülü, tübüler ve küresel partiküller. Dane partikülü HBV genomunu içeren enfekte partikül iken, tübüler ve küresel partiküller viral genom içermezler ve enfektif değildirler. Her üç partikül de yüzey antijenini (HBsAg) salgılar (4,5).



Şekil 1. Hepatit B virüsü (Dane partikülü) ve subviral partiküller (5).

2.2.1.1. Dane partikülü (enfeksiyöz HBV viriyonu):

Küresel bir yapıdır, çapı 42 nm'dir, preS1 ve preS2 bölgeleri dahil edildiğinde ise 52 nm'dir. Nükleokapsid yapısı "Hepatitis B core antigen (HBcAg)" ile kompleks oluşturmuştur ve viral polimeraz enzimini ve virüsün DNA genomunu sarmalar. Kolesterolde zengin lipid içeriğine sahip bir zarf yapısı vardır ve bu yapı virüsün enfektivitesinde önemlidir (20).

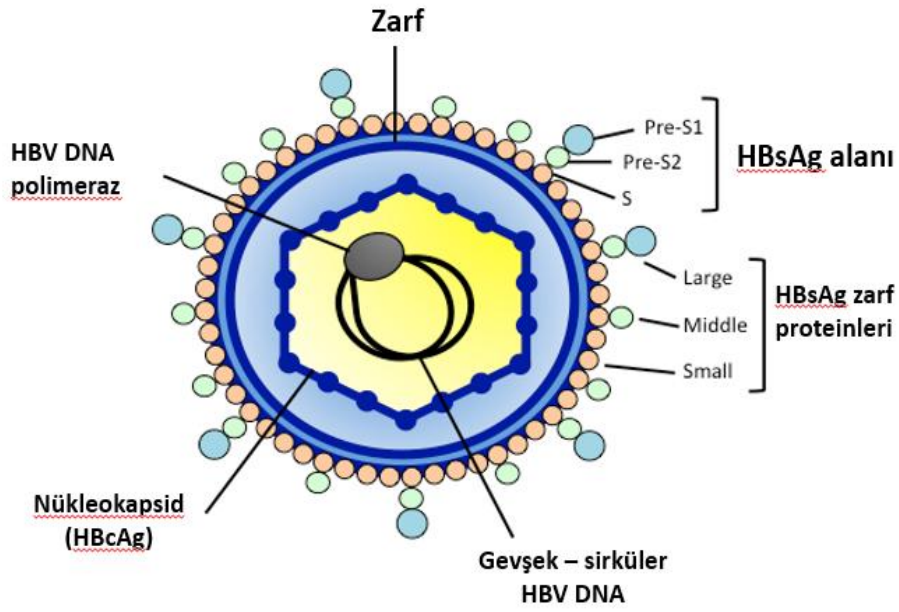
2.2.1.2. Küresel partiküller (subviral partikül):

Küresel yapıdadır ve 20 nm çaplıdır (20).

2.2.1.3. Tübüler partiküller (subviral partikül):

Filamentöz yapıdadır, çapı 20 nm'dir, uzunluğu ise değişkendir (20).

Küresel ve tübüler partiküller konak hücrenin lipidlerini kullanırlar ve virüs genomunu içermezler bu nedenle enfekte değildirler (20). Subviral partiküller enfekte hastanın serumunda Dane partiküllerine göre yaklaşık 100-100.000 kat daha fazla salgılanmaktadır (6).



Şekil 2. Hepatit B virüsünün yapısı (5).

2.2.2. VİRÜS GENOMU

Nükleokapsid yapısı 27 nm çapındadır ve ikozehedral yapıdadır. 240 adet viral kapsid proteini bir araya gelerek nükleokapsid yapısını oluşturur. Nükleokapsid yapısı; 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda, çift sarmallı, gevşek sirküler DNA (rcDNA) genomunun bir kopyasını ve DNA'nın negatif zincirinin 5' ucunda kovalent bağlanmış viral polimeraz enzimini sarmalamaktadır (4,19,21). Ayrıca protein kinazlar ve şaperonlar gibi bazı hücrel proteinlerin de nükleokapsid içinde yer aldığına dair kanıtlar bulunmaktadır (19). HBV DNA'nın iki zinciri birbirinden farklı uzunluktadır. Negatif zincir viral genomun gerçek uzunluğunu gösterirken, pozitif zincirin uzunluğu değişebilir (22). Viral genom dört ayrı açık gen okuma (ORF: open reading frame) bölgesi kodlar; S, C, P ve X genleri (22). Dört gen bölgesi birbiriyle kısmen çakışmaktadır ve bu durum viral genomun 1,5 kat daha verimli kullanılmasını sağlar (23).

2.2.2.1. HBV DNA genleri

2.2.2.1.1. preS1, preS2 ve S geni

Virüsün yüzey proteinlerini kodlar. Üç farklı AUG başlangıç kodonuyla üç farklı alana ayrılır; preS1, preS2, S. Bu sayede hem yapısal hem de fonksiyonel olarak birbirinden farklı üç zarf proteinini kodlar (22). preS1-preS2-S alanlarını içeren **L (large) HBsAg**, preS2-S alanlarını içeren **M (medium) HBsAg** ve S alanını içeren **S (small) HBsAg** proteinleri sentezlenir (24). L HBsAg esas olarak virüsün hücre reseptörüne bağlanmasında etkili olan zarf proteinidir, ayrıca hepatosit endoplazmik retikulumunda yüksek oranda birikmesinin fulminan hepatitle ilişkisi olabileceği iddia edilmektedir (19,25). M proteinin bir varyantının hepatosit proliferasyonunda karaciğer tümörü oluşumunda etkisi olduğu söylenmekle beraber henüz kanıtlanabilmiş değildir (19,26). S proteini virüsün enfektivitesinde kritik öneme sahiptir (24). S HBsAg'nin hasta serumunda 6 aydan daha uzun saptanması kronik HBV enfeksiyonu olarak yorumlanır (19). Olgun viriyonların (Dane partikülü) üzerinde çok sayıda yüzey antijeni bulunmakla beraber subviral partiküller de HBsAg'den oluşmaktadır (6). Ayrıca konak hücre genomuna integre olan viral sekanslarda HBsAg sekresyonuna neden olabilmektedir (6).

2.2.2.1.2. Prekor/kor geni:

Translasyonun prekor veya kor bölgeden başlamasına göre HBcAg (nükleokapsid proteini) ve HBeAg (yapısal olmayan salgılanan protein) proteinlerini kodlar (4). HBc antijenleri birleşerek nükleokapsid yapısını oluşturur (24). HBeAg, HBcAg'nin yapısal olmayan ve salgılanan formudur. Replikasyonun prekor bölgeden başlamasıyla eksprese olur. Prekor bölgeyi işlevsiz hale getiren bir mutasyon sonucu HBeAg negatif varyantlar oluşur (22). HBeAg, HBcAg eksprese eden olgun viriyonun T lenfositleri tarafından tanınmasını engeller (immüntoleran), bu durum uzun süreli devam ederse mililitrede 10^{10} 'u bulan enfeksiyöz partikül oluşumuna neden olabilir (5).

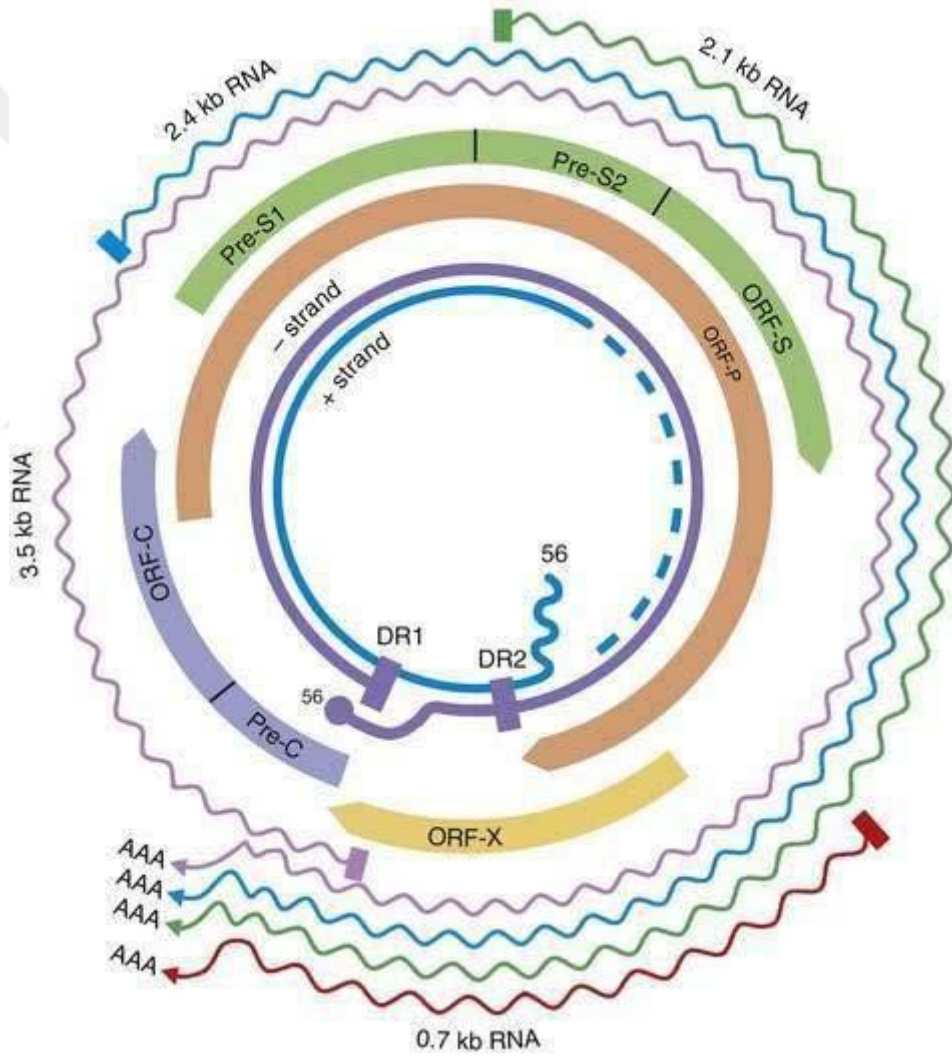
2.2.2.1.3. DNA polimeraz geni

Replikasyondan sorumlu revers transkriptaz enzimini, pregenomik RNA'yı yıkan RNAz H enzimini ve replikasyonun başlangıcından sorumlu olan terminal protein alanlarını kodlar (24).

2.2.2.1.4. X geni

Küçük regülatör x proteinini kodlar. HBx proteinini HBV replikasyonunda transkripsiyonel transaktivatör olarak rol oynar ve düzensiz hücre proliferasyonunu ve tümoral doku oluşumunu aktive eder (24,27,28). Hücre kültürlerinde HBV replikasyonu için zorunlu olmamasına rağmen, farklılaşmış hepatositlerde HBV replikasyonu için gereklidir (29).

S ve C genleri tek bir gen bölgesinde farklı başlangıç kodonları kullanarak fonksiyonel olarak farklı proteinler sentezleyebilmektedir (4,22).



Şekil 3. Hepatit B virüsü genomunun organizasyonu (22).

2.2.3. HEPATİT B VİRÜSÜNÜN YAŞAM SIKLUSU

Virüs zarf proteini ile hepatosit üzerindeki henüz tanımlanmamış sellüler reseptör arasında bağlanma gerçekleşir ve HBV hepatosit içine girer (30). Viral nükleokapsid konak hücre nükleusuna transfer edilir ve rcDNA sekresyonu başlar. Nükleoplazmada rcDNA cccDNA'ya dönüşür. cccDNA ise konak hücrenin kromatinine katılır histonlarla sarılarak epizomal kromatinli yapı oluşur (31,32). Bu yapı ise transkripsiyon kalıbı olarak kullanılır ve viral RNA molekülleri ile farklı viral proteinler üretilir (33). Sitoplazmaya salınan pregenomik RNA'nın enkapsidasyonunun ardından revers transkripsiyon ile viral DNA sentezi olur. Viral kapsidler oluşuktan sonra endoplazmik retikuluma giderek zarflanır ve HBs antijenini edinir. Oluşan 42 nm boyutundaki Dane partikülü konak hücre membranından tomurcuklanarak ortama salınır (34). ER'da zarflanmayan olgun viral kapsidler ise nükleoplazmadaki cccDNA oluşumunu amplifiye eder ve cccDNA molekülü havuzunun artmasını sağlar (1).

2.2.4. HEPATİT B VİRÜSÜ GENOTİPLERİ

Virüsün genetik farklılığının %8'den fazla olmasıyla tanımlanmış 10 genotip (A-J) bulunmaktadır (5). Genotipler de, %4'den fazla genetik farklılık olmasıyla kendi içlerinde subgenotiplere ayrılmışlardır (4,5). Genotip farklılıklarının esas olarak kor-promotor bölge ve bazal kor promotor bölgedeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir (5). Genotipler arasında önemli patojenite farkları bulunmaktadır. Prekor mutantlar en sık D genotipinde, sonrasında ise C ve B genotiplerinde görülmektedir. Akut enfeksiyon sonrası kronikleşme en sık genotip A ve D'de görülürken, C, D ve F genotipleri ise daha patojeniktir. Kronik enfeksiyon olan hastalarda siroz ve HSK en sık C ve D genotipinde görülmektedir (5,27).

Bazı genotipler bazı bölgelerde sınırlı kalırken (B ve C Asya'da, E Afrika'da, F ve H genotipi ise Amerika'da) D genotipi tüm dünyada yaygın olarak görülebilmektedir. Ülkemizde de baskın bir şekilde D genotipi bulunmaktadır (35).

Tablo 1. Genotiplerin coğrafi bölgelere göre yayılımı (36).

Genotipler	Coğrafi bölgelere göre dağılım
A	Avrupa, Amerika, Güney Afrika, Asya, Hindistan
B	Güney Çin, Tayvan, Vietnam, Japonya
C	Çin, Tayvan, Japonya, Tayland, Amerika
D	Güney Avrupa, Arabistan, Hindistan, Türkiye
E	Batı Afrika
F	Arjantin, Alaska, Bolivya, Brezilya, Güney Amerika
G	Fransa, Almanya, Amerika
H	Orta ve Güney Amerika, Meksika

2.3. HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNDA KLİNİK SEYİR

Hepatit B enfeksiyonu primer enfeksiyon sırasında hastanın yaşına bağlı olarak farklı klinik tablolarda seyredebilir. Anneden çocuğa vertikal ve perinatal bulaşlarda %90'ın üzerinde kronikleşme görülürken, yetişkin yaşta olan horizontal bulaşlar %90'ın üzerinde iyileşme ile sonuçlanır (2,3). Primer bulaş sonrasında hasta asemptomatik seyredebilir veya akut hepatit tablosu gelişebilir hatta fulminan hepatit ve karaciğer yetersizliğine sekonder ölüm görülebilir. Primer enfeksiyon sonrası viral persistans ve klinik seyir hem viral faktörlere hem de konak faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (3,7).

Kronik hepatit B enfeksiyonu geleneksel olarak dört evrede incelenmektedir; immüntoleran dönem, HBeAg (+) immün aktif dönem, inaktif HBsAg taşıyıcılığı, HBeAg (-) immün reaktivasyon dönemi (9). Son olarak HBsAg serokonversiyonu sonrasındaki dönem de eklenirse 5. evre HBsAg (-) dönem olarak tanımlanabilir. Her evrenin süresi bireylere göre değişkenlik gösterir. Kronik HBV enfeksiyonu olan her hastada bütün evreler görülemeyebilir. KHB enfeksiyonunun dinamik karakterinden dolayı HBV DNA ve ALT düzeylerinin seri takipleri hastanın hangi evrede olduğunun tanımlanması için önemlidir (9).

Ancak yine de her hastayı bu evrelerden birinde sınıflandırmak çok kolay olmayabilir, hastanın HBV DNA ve ALT düzeyleri birbirinden farklı ve dalgalı seyredebilir. Gri zonda kalan bu hastaların sınıflandırmasında karaciğer biyopsi incelemelerinden yararlanılmakta ancak yine de bazı durumlarda net bir sınıflandırma mümkün olamamaktadır.

Tablo 2. Kronik HBV enfeksiyonunun klinik evreleri (10).

	İmmüntoleran dönem	HBeAg (+) KHB	İnaktif HBsAg taşıyıcılığı	HBeAg (-) KHB	HBsAg (-) dönem
HBsAg	+	+	+	+	-
HBeAg	+	+	-	-	-
AntiHBe	-	-	+	+	+
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek/Normal	Normal
HBV DNA (IU/ml)	>1.000.000	>20.000	≤2.000	>2.000	Saptanamaz
Histoloji	Normal ya da hafif hepatit bulguları	Aktif hepatit bulguları	İnaktif hepatit bulguları	Aktif hepatit bulguları	

2.3.1. İMMÜNTOLERAN DÖNEM (HBeAg POZİTİF KRONİK HBV ENFEKSİYONU)

Genellikle perinatal dönemde veya yaşamın ilk yıllarında enfekte olanlarda görülen ve uzun süren bir dönemdir. Hastalar sıklıkla 30 yaşın altındadır. Genellikle endemisitenin daha yüksek olduğu Asya ülkelerinde daha sık görülür. Yaşamın erken yıllarında etkenle karşılaşma nedeniyle konak immün sisteminin yeterince olgunlaşmamasından veya intrauterin hayatta karşılaşılan HBV antijenlerine immüntolerans gelişmesi nedeniyle enfekte hepatositlere karşı immün yanıt olmamaktadır. İmmün yanıt olmadığı için de çok yüksek viral yük olmasına karşılık hepatositlerde inflamasyon yoktur ve fibroz gelişmemektedir (37). Hastalarda tipik olarak HBeAg pozitifdir, HBV DNA yükü çok fazladır ve ALT düzeyleri normaldir. Yüksek viral yük nedeniyle bu hastalar oldukça bulaştıracıdırlar (10).

Kılavuzlarda bu gruptaki hastalara biyopsi yapılmaması ve bu hastalara tedavi verilmemesi konusunda görüş birliği vardır. Ancak yaş, viral yük ve ALT için eşik değer belirlemede belirsizlikler mevcuttur (9–11).

2.3.2. İMMÜN AKTİF DÖNEM (HBeAg POZİTİF KRONİK HEPATİT B)

İmmüntoleran dönemin ardından genellikle 2. ya da 3. dekatta immün sistemin olgunlaşmasıyla beraber HBV antijenlerine karşı immün yanıt gelişmeye başlar. Bu durum immün aracılı hepatosit hasarını aktive eder, inflamasyonun artmasıyla ALT düzeyi yükselir, hepatosit hasarıyla enfekte hepatosit sayısının azalmasıyla da HBV DNA düzeyi düşer (10). Bu hastalarda tipik olarak HBeAg pozitiflerdir. Bu evrede karaciğerde orta veya yüksek düzeyde inflamasyon vardır ve bazı hastalarda hastalık progresyonu hızlıdır. Bu nedenle bu dönemdeki hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması ve uygun hastalarda tedavi planlanması siroza gidişi önlemek açısından önemlidir (9–11).

2.3.3. İNAKTİF HBsAg TAŞIYICILIĞI (HBeAg NEGATİF KRONİK HBV ENFEKSİYONU)

Çok düşük veya saptanamaz HBV DNA düzeyi ve sürekli normal ALT düzeyi (≤ 40 IU/L) ile karakterizedir. Bu fazda HBeAg negatifleşir ve AntiHBe oluşur. Tanısı için üç ay aralarla yapılan bir yıllık takipte HBV DNA düzeyi ≤ 2000 IU/ml, ALT düzeyi ise sürekli olarak ≤ 40 IU/L olması gerekir. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinin dalgalı seyretmesinden dolayı, inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı konulabilmesi için en az 1 yıllık takip gerekmektedir. Ancak bazı inaktif taşıyıcı hastalarında ALT düzeyi sürekli normal iken HBV DNA seviyesi 2000-20.000 IU/ml arasında seyredebilmektedir (38–41). Bazı hastalarda ise HBV DNA düzeyi sürekli ≤ 2000 IU/ml iken ALT düzeyinde dalgalanmalar olabilmektedir. ALT dalgalanmaları olan hastalarda kesin tanı konulabilmesi için karaciğer dokusunun histopatolojik incelemesi önerilir (10). İnaktif taşıyıcı grubunda uzun dönem prognoz oldukça iyidir ve antiviral tedaviler önerilmez. HBsAg kaybı ve Anti HBs serokonversiyonu her yıl olguların %1-3'ünde görülür. HBsAg kaybı görülen olgular çoğunlukla uzun yıllar HBV DNA düzeyi saptanamaz seviyede olan hastalardır (39). Diğer taraftan inaktif taşıyıcıların zaman içinde HBeAg negatif KHB evresine geçebildikleri, hatta inaktif taşıyıcı olarak devam edenlerde de hayatının bir döneminde siroz ve/veya HSK

saptanabileceği bilinmektedir (42–44). Bu nedenle bu hastalarda 6-12 ay aralıklarla HBV DNA ve ALT düzeyinin görülmesi, noninvazif yöntemlerle hatta mümkünse invazif olarak karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi önemlidir (10).

İnaktif taşıyıcı olan hastaların serum HBsAg kantitasyonu <1000 IU/ml olarak tanımlanmıştır ancak bu seviyedeki HBsAg düzeyinin HBeAg negatif KHB hastalarında da görülebileceği unutulmamalıdır (45).

2.3.4. REAKTİVASYON DÖNEMİ (HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B)

Bu evre kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde gecikmiş immün reaktif fazdır ve Anti HBe serokonversiyonuyla beraber veya inaktif taşıyıcılık evresinden yıllar sonra reaktivasyon ile oluşur. HBV DNA ve ALT düzeylerinde alevlenmeler ve akut hepatit tablosuyla karakterize bir evredir. Bu evrede spontan hastalık remisyonu çok nadirdir ve tedavi edilmesi gerekir (46,47). Ancak kimi zaman gerçek HBeAg negatif KHB ile inaktif HBsAg taşıyıcısı hastaların ayrımının yapılması çok zor olabilmektedir. İnaktif taşıyıcılarda spontan remisyon yüksek ve komplikasyonlar hemen hiç görülmezken, aktif hastalıkta hastalar tedavisiz bırakıldığında zaman içinde kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK gelişebilmektedir. Bu nedenle bu iki grubun ayrımında çok dikkatli olunmalı ve en az bir yıllık takip sonunda aktif – inaktif hastalık kararı verilmelidir (10).

2.3.5. HBsAg NEGATİF DÖNEM

Bu evrede genellikle serumda HBV DNA saptanamaz. Anti HBc antikorları pozitifdir, Anti HBs pozitif ya da negatif olabilir. Karaciğer dokusunda ise cccDNA saptanabilir (48,49)

Siroz gelişmeden spontan HBsAg klirensi olan hastalarda siroz, dekompanseasyon ve HSK açısından risk çok düşer. Ancak siroz geliştikten sonra gelişen HBsAg klirensi durumlarında (spontan ya da tedaviye sekonder) HSK riski halen dikkate değer düzeydedir ve hastaların HSK açısından düzenli tetkikleri önerilmektedir (10). İmmünsüpresif tedaviler bu hastalarda reaktivasyona neden olabilir (50).

2.4. HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNUN TANISI

2.4.1. SEROLOJİK TANI TESTLERİ

Serolojik tanı testleri hastalığın akut ya da kronik olmasına göre farklılık gösterebilir.

2.4.1.1. HBsAg

Akut enfeksiyonun ve kronik HBV enfeksiyonunun saptanmasında en sık kullanılan serolojik testtir. HBV ile temastan 1-2 hafta sonra pozitifleşir ve 11-12 haftaya kadar devam eder. Bir kişide HBs antijeninin pozitif saptanması akut ya da kronik enfeksiyondan bağımsız olarak o kişinin HBV ile enfekte olduğunu gösterir. Altı aydan uzun süren pozitifliği ise kronik enfeksiyonu tanımlar (51).

2.4.1.2. Anti HBc IgM

Akut enfeksiyon esnasında ve genellikle klinik semptomların ortaya çıkmasıyla pozitifleşir. Akut HBV enfeksiyonu tanısındaki en önemli serolojik testtir. Tek seferde bakılan HBsAg pozitifliği ve Anti HBc IgM negatifliği kronik HBV enfeksiyonunu tanımlar (51).

2.4.1.3. Anti HBc

Kişinin hayatının bir döneminde HBV ile enfekte olduğunu gösterir ve hayat boyu pozitif kalır (51).

2.4.1.4. HBeAg

Serumdaki enfektif HBV (Dane) partikülüyle ilişkilidir ve yüksek enfektiviteyi gösterir (51).

2.4.1.5. Anti HBe

Akut enfeksiyon sırasında geçici olarak ya da yüksek viral replikasyon sırasında veya sonrasında kalıcı olarak sekrete edilir. HBeAg'nin Anti HBe'ye spontan serokonversiyonu; düşük HBV düzeyini ve uzun dönemde tedavi ile HBV klirensini gösterir (51).

2.4.1.6. Anti HBs (yüzey antikoru)

Koruyucu nötralizan antikordur. HBV enfeksiyonunun iyileştiğini ve HBV'ye karşı immünite oluştuğunu gösterir. Hepatit B aşısı yapılanlarda da anti HBs pozitifliği görülür (51).

2.4.2. SERUM ALT (ALANİN AMİNOTRANSFERAZ) DÜZEYİ

Karaciğer inflamasyonunun bir göstergesi olması nedeniyle kronik HBV enfeksiyonu tanısı konulan bir hastada düzenli ALT takibi yapılmalıdır (50). EASL kılavuzunda ALT için geleneksel üst sınır (40 IU/L) kullanılırken, APASL ve AASLD kılavuzlarında ALT üst sınırı kadınlar için 19 IU/L erkekler için 30 IU/L olarak tanımlanmıştır. ALT düzeyindeki sürekli ya da aralıklı yükselmeler karaciğer inflamasyonunun habercisi olduğu için kronik hepatit tanısı koymada anlamlıdır (10). Nadiren ileri karaciğer hastalığı olan bireylerde ALT düzeyi normal seyredebilir (10).

2.4.3. SERUM HBV DNA DÜZEYİ

HBV DNA düzeyini saptayabilmek için hem kantitatif hem de kalitatif yöntemler mevcuttur. Günümüzde HBV DNA düzeyi, gerçek-zamanlı PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile IU/ml olarak ölçülmektedir. Ölçüm aralığı 9 IU/ml'den 9×10^{10} IU/ml'ye kadar oldukça geniş bir aralığı kapsar [27]. Farklı kitlere göre değişmekle beraber 1IU yaklaşık 5 HBV DNA kopyasına denk gelmektedir (5).

2.4.4. KARACİĞER BİYOPSİSİNİN HİSTOPATOLOJİK İNCELEMESİ

İnvazif olmayan bir çok yöntemin gelişmiş olmasına rağmen halen karaciğer inflamasyonun ve fibrozunun değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır (51). İnvazif bir yöntem olmasına rağmen, hayatı tehdit eden komplikasyonlar oldukça nadirdir (52-53). Ayrıca karaciğer hasarına neden olan farklı patolojilerin tanımlanmasına da olanak sağlar. Karaciğerdeki inflamasyonu ve fibrozu değerlendirmek amacıyla farklı skorelama sistemleri tanımlanmıştır. En sık modifiye İSHAK skorelama sistemi kullanılmaktadır.

2.4.5. İNVAZİF OLMAYAN YÖNTEMLER İLE FİBROZUN BELİRLENMESİ

Geçici elastografi (FibroScan®) yöntemi düşük frekanslı geçici ultrason dalgaları ile karaciğerin fibrozunu değerlendirir. Yakın gelecekte biyopsinin yerini alacak gibi görülmektedir (54). Ayrıca FIB4 ve APRI skorlama sistemleri de biyokimyasal ve kan belirteçlerini (AST, ALT, Trombosit sayısı) kullanarak fibrozu tahmin edebilmektedir (55).

2.4.6. HBsAg KANTİTASYONU

İlk olarak 1990'lı yılların başlarında; interferon tedavisi altında virolojik yanıtın monitorizasyonuna katkısı araştırılmış ve umut verici bir metot olarak tanımlanmıştı (56). Günümüzde ise HBsAg kantitasyonu standardize edilmiştir ve çok daha etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır. HBsAg kantitasyonu kronik HBV enfeksiyonunun evrelemesinde, takibinde, tedaviye başlama ve kesme kararlarının verilmesinde, komplikasyonların öngörülmesinde yol gösterici olabilecek değerli bir parametredir (6,45,57–60). HBsAg kantitasyonunun intrahepatik viral göstergelerle özellikle de hepatit B virüsünün en önemli replikasyon göstergesi olan cccDNA ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (61–64).

HBsAg kantitasyonunun kullanıldığı kabul görmüş 2 temel alan vardır:

1) HBV DNA ≤ 2000 olan hastalarda HBsAg kantitasyonun ≤ 1000 IU/ml olması inaktif HBsAg taşıyıcılığı için anlamlıdır (45,50).

2) Ayrıca pegile – interferon tedavisi sırasında, tedavi başarısını öngörmeye ve tedaviyi yönlendirmeye faydalıdır (50).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamız 2014-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda takip edilen ve daha öncesinde hiç tedavi almamış HBsAg pozitifliği olan 100 hastanın retrospektif olarak incelenmesi esasına dayanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Bilinen en az 6 aylık HBsAg pozitifliği olması
2. HBeAg negatif olması
3. Serumda saptanabilir HBV DNA düzeyi olması
4. Daha öncesinde tedavi almamış olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. HDV, HCV, HIV ile koenfeksiyon olması
2. Alkolik hepatit düşündürecek bulgu olması
3. Karaciğer sirozu olması
4. Hepatosellüler karsinom olması

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrol edilen parametreler: Yaş, cins, HBsAg, HBeAg, Anti HBe, anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV, HBV DNA düzeyi, biyokimyasal değerler (ALT, AST, total bilirubin, alkali fosfataz, gama glutamil transferaz, albumin, globulin, alfa feto protein), hemogram, protrombin zamanı ve INR değerleri, karaciğer biyopsisi, karın ultrasonografi (USG) bulguları olarak belirlendi. Türkiye'de D genotipinin baskın olarak görülmesinden dolayı hastalara genotip analizi yapılmadı.

Hastalar viral yük ve klinik evreleri göz önüne alınarak 3 gruba ayrıldılar:

Grup 1: HBV-DNA 2000 IU/ml'nin altında olan inaktif HBsAg taşıyıcıları

Grup 2: HBV-DNA 2000-20.000 IU/ml arasında olan hastalar

Grup 3: HBV-DNA 20.000 IU/ml üzerinde olan kronik hepatit B hastaları

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı ve aktif hepatit tanımlarının yapılması için EASL 2012 kılavuzu kullanıldı.

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı:

1. 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği bulunması
2. HBeAg negatif, Anti HBe pozitif olması
3. HBV DNA <2000 IU/ml olması (HBV DNA 2000- 20.000 IU/ml arası olan hastalarda karaciğer biyopsisinde orta-şiddetli inflamasyon görülmemesi ve/veya ALT'nin sürekli normal seyretmesi)
4. ALT düzeyinin sürekli normal olması ($ALT \leq 40$ IU/L) veya yüksekliği açıklayacak bir nedenin olması
5. Karaciğer biyopsisinde orta-şiddetli inflamasyon olmaması (rutinde karaciğer biyopsisi önerilmemektedir)

HBeAg negatif Kronik Hepatit B:

1. 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği bulunması
2. HBeAg negatif olması
3. HBV DNA'nın 20.000 IU/ml üzerinde seyretmesi
4. ALT düzeyinin yüksek/dalgalı seyretmesi
5. Karaciğer biyopsisinde orta-şiddetli inflamasyon veya fibroz görülmesi

Tüm hastalara rutin poliklinik takibi sırasında alınan serum örneğinde kantitatif HBsAg düzeyi bakıldı. Kantitatif HBsAg düzeyinin, aynı gün alınan rutin biyokimya tetkikleri ve HBV DNA düzeyleri ile takipleri sırasında yapılan karaciğer biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Modifiye İshak skorlama sistemine göre rapor edilen biyopsi sonuçlarına göre fibroz evresi F0-F1 hafif fibroz, F2-F3 orta düzeyde fibroz, $\geq F4$ ise ağır fibroz olarak kabul edildi. Karaciğer inflamasyonun skorlanmasında ise histolojik aktivite indeksi (HAI) 1-3 minimal inflamasyon, HAI 4-8 hafif inflamasyon, HAI 9-12 orta şiddette inflamasyon, $HAI \geq 13$ ise ağır şiddette inflamasyon kabul edildi (11,65,66).

HBsAg kantitasyonu için hastalardan alınan kan örneği 2000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri $-20^{\circ}C$ 'de saklandı. Kantitatif

HBsAg düzeyi Abbott Architect® HBsAg II kiti kullanılarak CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) tekniğiyle çalışıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 21.0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenleri karşılaştırmak için ikili gruplarda Mann Whitney U testi, grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grup sayısının ikiden fazla olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar bonferroni düzeltmesi yapılarak ikişerli olarak yeniden Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizi için ikili gruplarda Student's T independent test kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise tek yönlü ANOVA ve istatistiksel anlamlı çıkan sonuçlar için Post-Hoc test olarak Tukey testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ise ortanca, çeyrekler arası aralık ve aralık (en düşük – en yüksek değerler) kullanıldı.

Korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren sayısal parametreler için Pearson korelasyon testi (r), normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ve kategorik verilerin analizinde ise Spearmen's Rho testi (ρ) kullanıldı. r/ρ değeri 0-0,25 arası zayıf korelasyon, 0,25-0,50 arası zayıf-orta derecede korelasyon, 0,50-0,75 arası iyi derecede korelasyon olarak yorumlandı. p değeri $< 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

HBsAg kantitasyonunun tanısal performansını ve sınır değerlerini belirlemek amacıyla ROC (receiver operating characteristic) eğrisi kullanıldı. Duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu değer sınır değer olarak tanımlandı. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı ve kronik hepatit B tanılarının özgüllüğünü arttırmak amacıyla özgüllük ≥ 95 olacak şekilde sekonder sınır değerler de tanımlandı.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.03.2017 tarihinde onaylanmıştır (83045809-604.01.02).

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir (Proje kodu: TTU-2017-24508).

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2014-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda takip edilen ve daha öncesinde hiç tedavi almamış HBsAg pozitifliği olan toplam 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü HBeAg negatif, tedavi naif olan hastalardı. Hastaların hiçbirinde HDV, HCV veya HIV ile koenfeksiyon yoktu.

Çalışmaya serumda saptanabilir HBV DNA düzeyi olan hastalar alındı ve hastalar HBV DNA düzeyine göre 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml altında olan, ALT düzeyleri normal seyreden ya da yüksekliği açıklayacak bir nedenin bulunduğu ve karaciğer biyopsisinde aktif hepatit bulgularının olmadığı toplam 47 hasta bu gruba dahil edildi ve bu hastalar inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak kabul edildiler.

Grup 2: HBV DNA düzeyi 2000 – 20.000 IU/ml arasında olan toplam 33 hasta gruba dahil edildi. Hastaların uzun dönem poliklinik takiplerinin kayıtlı olduğu hasta dosyaları incelendi ve karaciğer biyopsi bulguları ile ALT ve HBV DNA'daki dalgalanmalar göz önüne alınarak 26 hasta yüksek replikasyonlu inaktif HBsAg taşıyıcısı (**Grup 2a**), 7 hasta ise aktif hepatit (**Grup 2b**) olarak tanımlandı.

- Hastaların 19'una karaciğer biyopsisi yapılmıştı. $HAİ \leq 3$ olan 11 hastadan 2'sinde ALT dalgalanması mevcuttu. İlk hastada ALT dalgalanması eşlik eden evre 2 hepatosteatoza bağlandı. İkinci hastada ise ALT yüksekliğini açıklayacak başka bir neden olmaması üzerine aktif hepatit olarak kabul edildi. ALT sürekli normal seyreden ve $HAİ \leq 3$ olan 9 hasta ise inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak kabul edildi.
- Üç hastanın HBV DNA değerleri takiplerinde belirgin artış gösterdi ve 20.000 IU/ml üzerinde seyretti. Bu hastaların biyopsi sonuçları sırasıyla; F2 $HAİ4$, F1 $HAİ5$, F1 $HAİ4$ olarak saptandı. Hastaların ikisinde ise ALT dalgalı seyretti. Üç hasta da kronik hepatit B hastası olarak kabul edildi.
- İki hastanın karaciğer biyopsi sonucu tedavi kriterini karşıladı (F2 $HAİ4$, F2 $HAİ5$) ve hastalar kronik hepatit B hastası olarak kabul edildi.

- Üç hastada ise karaciğer biyopsisi HAI4 F1 olarak bulundu. Hastalardan birinde ALT dalgalanması mevcuttu ancak eşlik eden hepatosteatoza bağlandı. Üç hasta da inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak kabul edildi.
- Klinik takiplerinde karaciğer biyopsisi yapılmayan hastaların 12'sinde ALT değeri sürekli normal seyretmekteydi. Bu hastalar inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak kabul edildi.
- Karaciğer biyopsisi yapılmayan geriye kalan 2 hastanın da ALT dalgalanması mevcuttu. Hastalardan birinde bu dalgalanma eşlik eden evre 3 hepatosteatoza bağlandı ve hasta inaktif HBsAg taşıyıcısı kabul edildi. İkinci hastada ise ALT yüksekliğini açıklayacak farklı bir neden olmaması üzerine hasta kronik hepatit B hastası olarak kabul edildi.

Grup 3: HBV DNA 20.000 IU/ml üzerinde olan, ALT düzeyleri normal / dalgalı ya da yüksek seyreden veya karaciğer biyopsisinde aktif hepatit bulguları bulunan 20 hasta dahil edildi ve hastalar kronik hepatit B hastası olarak kabul edildi.

Hastaların 58'i kadın olup yaş ortalaması $41 \pm 10,7$ idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı. Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde hastaların 73'ü inaktif HBsAg taşıyıcısı, 27'si ise kronik hepatit B hastası olarak tanımlandı.

Tablo 3. Hastaların grup dağılımlarına göre genel özellikleri.

	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
	(%)	(%)	(%)	(%)	
Hasta sayısı	100	47	33	20	
Yaş ortalaması ± SS	41±10,7	43±10,8	41±11,8	37±7,1	≥0,05 ^a
Cinsiyet					
Kadın	58	31	17	9	≥0,05 ^b
Erkek	42	16	16	11	
ALT dalgalanması					
Var	76	5 (10,6) *	6 (18,2) *	11 (55,0)	0,001^b
Yok	24	42 (89,4)	27 (81,8)	9 (45,0)	
Fibroz skoru	(n:53)	(n:17)	(n:19)	(n:17)	
F0-1	39 (73,6)	13 (76,5)	15 (78,9)	11 (64,7)	≥0,05 ^b
F2-3	13 (24,5)	4 (23,5)	4 (21,1)	5 (29,5)	
F4-6	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	
Histolojik aktivite					
HAİ ≤3	29 (54,7)	14 (82,4) *	10 (57,9)	4 (23,5)	0,002^b
HAİ ≥4	24 (45,3)	3 (17,6)	8 (42,1)	13 (76,5)	
Kantitatif HBsAg					
≤1000 IU/ml	30	20 (42,6) *	9 (27,3)	1 (5)	0,008^b
>1000 IU/ml	70	27 (57,4)	24 (72,7)	19 (95)	

ALT: alanin amino transferaz, HAİ: histolojik aktivite indeksi

IQR: interquartile range (çeyrekler arası aralık), SS: standart sapma

^a: tek yönlü ANOVA, ^b: ki-kare testi

* Grup 3 ile karşılaştırma (p<0,05)

Tablo 4. Hastaların laboratuvar bulgularının gruplara göre karşılaştırılması.

	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
Hasta sayısı	100	47	33	20	
AST (IU/L)					
Ortanca	21	20 *	20 *	25	0,011 ^a
IQR	8	7	8	28	
Aralık	13-128	14-36	13-54	13-128	
ALT (IU/L)					
Ortanca	22	20 *	21 *	33	0,001 ^a
IQR	11	11	8	28	
Aralık	4-253	8-59	4-58	17-253	
ALP (IU/L)					
Ortanca	71	72	70	66	0,316 ^a
IQR	24,8	25	26	30	
Aralık	31-136	31-136	44-135	33-113	
GGT (IU/L)					
Ortanca	17	16	15	19,5	0,272 ^a
IQR	12,8	11	14	17	
Aralık	5-79	5-79	7-64	8-67	
T. Protein (g/dl)					
Ortanca	7,30	7,30	7,28	7,28	0,937 ^a
IQR	0,56	0,49	0,72	0,56	
Aralık	6-8	6,44-7,91	6,4-7,9	6-7,9	
Albumin (g/dl)					
Ortanca	4,63	4,69	4,61	4,56	0,808 ^a
IQR	0,36	0,29	0,45	0,45	
Aralık	4-5,18	4-5,1	4,06-5,18	4,11-4,94	
Globulin (g/dl)					
Ortanca	2,61	2,71	2,53	2,5	0,814 ^a
IQR	0,51	0,46	0,49	0,90	
Aralık	1,7-3,82	1,82-3,50	2,11-3,33	1,7-3,82	
AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: glutamil gama transferaz, T. prot: total protein					
IQR: çeyrekler arası aralık (inter quartil range), Aralık: en düşük ve en yüksek değer,					
^a : Kruskal Wallis testi (istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ikili gruplar halinde Mann Whithney U testi ile analiz edildi), b: Tek yönlü ANOVA					
* Grup 3 ile karşılaştırma (p<0,05)					

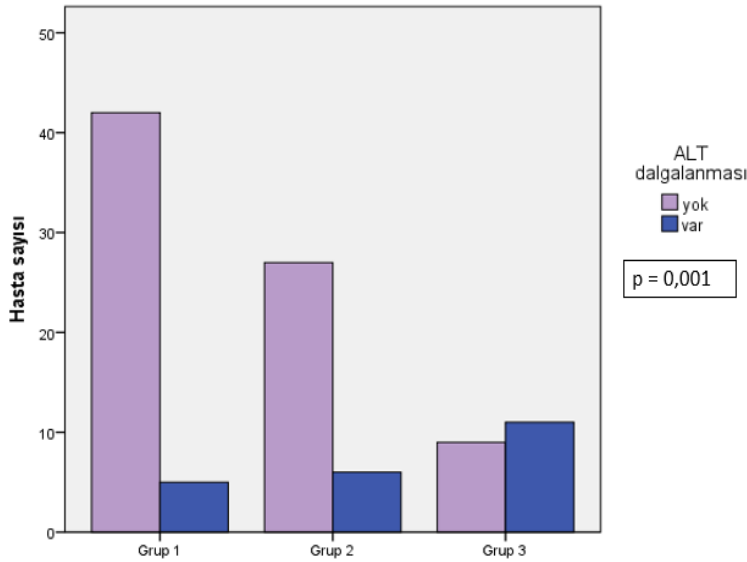
Tablo 4. Hastaların laboratuvar bulgularının gruplara göre karşılaştırılması (devamı).

	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
Hasta sayısı	100	47	33	20	
T. Bil. (mg/dl)					
Ortanca	0,43	0,40	0,52	0,42	0,171 ^a
IQR	0,32	0,30	0,27	0,38	
Aralık	0,1-2,04	0,1-1,3	0,16-2,04	0,17-1,27	
D. Bil. (mg/dl)					
Ortanca	0,17	0,15	0,19	0,16	0,311 ^a
IQR	0,10	0,10	0,10	0,13	
Aralık	0,01-0,89	0,01-0,4	0,04-0,61	0,09-0,89	
Üre (mg/dl)					
Ortanca	27	26	27	31	0,352 ^a
IQR	9,8	11	8,5	10,3	
Aralık	12-46	12-42	17-46	18-44	
Kreatinin (mg/dl)					
Ortanca	0,72	0,68	0,73	0,76	0,280 ^a
IQR	0,23	0,21	0,22	0,17	
Aralık	0,48-1,39	0,48-1,39	0,51-1,11	0,56-0,97	
AFP (IU/ml)					
Ortanca	2,62	2,64	2,62	2,6	0,254 ^a
IQR	2,06	2,64	1,75	1,33	
Aralık	0,91-79	0,91-79	0,94-5,75	1,34-11,8	
WBC (hücre/ul)					
Ortalama ± SS	6675 ± 1548	6459 ± 1516	6746 ± 1614	7069 ± 1497	0,324 ^b
Hgb (g/dl)					
Ortalama ± SS	13,6 ± 1,6	13,4 ± 1,6	13,9 ± 1,5	13,8 ± 1,6	0,324 ^b
Hematokrit (%)					
Ortalama ± SS	41 ± 4,3	40,4 ± 4,3	41,9 ± 4,2	41,1 ± 4,3	0,325 ^b
PLT (10 ³ /ul)					
Ortalama ± SS	229 ± 54	230 ± 51	230 ± 41	226 ± 79	0,967 ^b
PT Zamanı (sn)					
Ortalama ± SS	11,6 ± 0,76	11,6 ± 0,69	11,6 ± 0,75	11,8 ± 0,92	0,705 ^b
INR					
Ortalama ± SS	1,01 ± 0,08	1,01 ± 0,08	1,02 ± 0,08	0,96 ± 0,07	0,643 ^b

T. bil: total bilirubin, D. bil: direkt bilirubin, AFP: alfa fetoprotein, WBC: lökosit sayısı, Hgb: hemoglobin, PLT: trombosit sayısı INR: international normalized ratio, IQR: çeyrekler arası aralık (inter quartil range), Aralık: en düşük ve en yüksek değer, SS: standart sapma

^a: Kruskal Wallis testi (anlamlı sonuçlar bonferroni düzeltmesi kullanılarak ikili gruplar halinde Mann Whithney U testi ile analiz edildi), ^b: Tek yönlü ANOVA, * Grup 3 ile karşılaştırma (p<0,05)

Tüm hastalar bir arada incelendiğinde 11 hastanın ALT düzeyi normalin üst sınırından (NÜS) yüksek (>40 IU/L) saptanırken, 22 hastanın ise takipleri süresince ALT düzeylerinde dalgalanmalar oldu. Grup 1'deki hastalarının %10,6'sında, Grup 2'deki hastaların %21,2'sinde, Grup 3'teki hastaların ise %55'inde ALT dalgalanması saptandı. Gruplar ALT dalgalanması açısından değerlendirildiğinde; Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark görülmezken, Grup 3 ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı saptandı ($p<0,05$). Grup 1'de ALT dalgalanması görülen 5 hastadan 3'ünün poliklinik takibi sırasında karaciğer biyopsisi yapılmış ve minimal – hafif inflamasyon saptanmıştı. Geri kalan iki hastada ise ALT dalgalanması eşlik eden hepatosteatoza bağlandı. Grup 1 ve Grup 2'de ALT $>NÜS \times 2$ olan hasta yokken, Grup 3'te ALT dalgalanması olan 11 hastadan 9'unda ALT $>NÜS \times 2$ idi ve hastalardan sadece birinde eşlik eden hepatosteatoz mevcuttu. Grup 2'nin alt grup analizi yapıldığında ise; Grup 2a'da 26 hastadan 3'ünde (%11), Grup 2b'de ise 7 hastadan 3'ünde (%43) ALT dalgalanması görüldü. Grup 2a'daki 3 hastada da eşlik eden hepatosteatoz mevcut iken, Grup 2b'deki 3 hastadan 2'sinde USG'de eşlik eden hepatosteatoz görüldü. Korelasyon analizinde ALT dalgalanmasının hem HAI skoru ($\rho = 0,35$, $p = 0,01$) ile hem de hastalık evresi ($\rho = 0,44$, $p = 0,001$) ile pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel anlamlı korelasyon bulundu.



Şekil 4. Gruplara göre ALT dalgalanması olan hastaların karşılaştırılması.

Tüm hastalara karın ultrasonografisi yapıldı, 61'i normal sınırlarda saptandı. Yirmidokuz hastada hepatosteatoz düşündüren karaciğer parenkiminde ekojenite değişiklikleri görüldü, 6 hastada hemanjiom, 4 hastada ise karaciğer strüktüründe kabalaşma saptandı. Hastaların hiçbirinde HSK düşündürecek lezyon saptanmadı. Alfa fetoprotein düzeyi normalin üzerinde olan tek hastada (AFP:79 ng/ml) ise dinamik kontrastlı üst karın MRI incelemesi yapıldı ve karaciğerde lezyon saptanmadı. Hepatosteatoz Grup 1'de %34 (16/47), Grup 2'de %33,3 (11/33), Grup 3'te ise %10 (2/20) oranında görüldü. Grup 3 ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,43$). Hepatosteatoz ile erkek cinsiyet ve HBV DNA arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon (sırasıyla; $\rho = 0,215$, $p = 0,032$ / $\rho = -0,218$, $p = 0,030$) görüldü. Hepatosteatoz ile ALT dalgalanması ve hastalık evresi arasında ise korelasyon (sırasıyla; $\rho = 0,193$, $p = 0,055$ / $\rho = -0,14$, $p = 0,16$) bulunmadı.

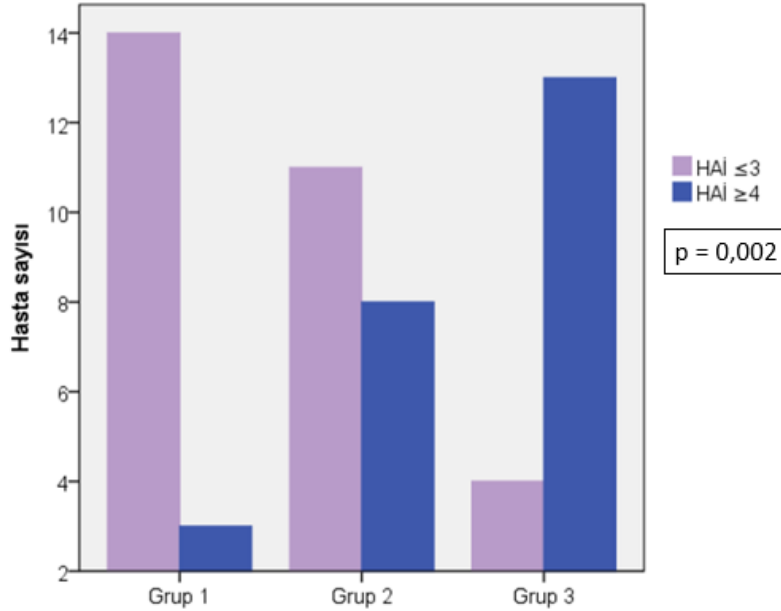
Tablo 5. Karın ultrasonografisi bulgularının gruplara göre karşılaştırılması.

	Tüm hastalar	Grup 1 (%)	Grup 2 (%)	Grup 3 (%)
Hasta sayısı	100	47	33	20
Karın USG incelemesi				
Normal sınırlarda	61	25 (53,2)	20 (60,6)	16 (80)
KC strüktüründe kabalaşma	4	3 (6,4)	0 (0,0)	1 (5)
Hepatosteatoz	29	16 (34,0)	11 (33,3)	2 (10)
Evre 1	18	12	5	2
Evre 2	10	4	5	0
Evre 3	1	0	1	0
Hemanjiom	6	3 (6,4)	2 (6,1)	1 (5)

Hastaların 53'üne karaciğer biyopsisi yapıldı. 39 hastada hafif fibroz (F0+F1), 13 hastada orta derecede fibroz (F2), 1 hastada ise ileri fibroz (F4) saptandı. İleri fibroz saptanan hastada klinik olarak tanımlanan siroz tablosu yoktu. 30 hastada minimal inflamasyon (HAİ ≤ 3), 23 hastada ise hafif inflamasyon (HAİ 4–8) görüldü.

Hastaların hiçbirinin biyopsisinde ağır şiddette inflamasyon saptanmadı. Gruplar arasındaki dağılım karşılaştırıldığında fibroz skoru açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Grup 1’de hastaların %82,4’ünde, Grup 2’de ise %57,9’unda $HAİ \leq 3$ olarak, Grup 3’te ise hastaların %76,5’i $HAİ \geq 4$ olarak bulundu. Grup 1 ve Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p = 0,001$), Grup 2 ile diğer grupların karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p \geq 0,016$). Grup 2’nin alt grup analizi yapıldığında; Grup 2a’da hastaların %76,5’i $HAİ \leq 3$ iken, Grup 2b’deki hastaların ise %83,3’ünde $HAİ \geq 4$ idi. Grup 1-3, Grup 2a-3 ve Grup 1-2b aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001$ / $p = 0,004$ / $p = 0,004$).

$HAİ \leq 3$ olan hastaların %24,1’inin klinik izleminde ALT dalgalanması olurken, $HAİ \geq 4$ olan grupta bu oran %50 olarak bulundu ($p = 0,051$). Minimal inflamasyon olan hastaların yaş ortalaması ($38 \pm 10,2$) hafif inflamasyon olan hastaların yaş ortalaması (42 ± 10) ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p = 0,024$). $HAİ$ skoru ile ALT dalgalanması ($\rho = 0,35$, $p = 0,001$), yaş ($\rho = -0,34$, $p = 0,015$) ve HBV DNA ($\rho = 0,503$, $p = 0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.



Şekil 5. Karaciğer inflamasyon indeksinin ($HAİ$) gruplara göre karşılaştırılması.

HBsAg kantitasyonunun gruplara göre değerlendirilmesi

Tüm hastalara biyokimya testleri ve HBV DNA düzeyiyle eş zamanlı HBsAg kantitasyonu bakıldı. Tüm hastaların HBsAg ortancası 3028 IU/ml (IQR:7118, aralık: 13 – 41.804) olarak bulundu. Grup 1’de HBsAg ortancası 1497 IU/ml, Grup 2’de 3042 IU/ml, Grup 3’de ise 8805 IU/ml olarak bulundu. Gruplar arasında HBsAg kantitasyonu farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde ise HBV DNA ve HBsAg ortancaları sırasıyla, inaktif HBsAg taşıyıcılarında (grup 1 + grup 2a) 1018 (IQR: 2283) ve 1653 (IQR: 3773), kronik hepatit B hastalarında (grup 2b + grup 3) ise 99.200 IU/ml (IQR: 1.737.797) ve 9678 IU/ml (IQR:41685) olarak saptandı.

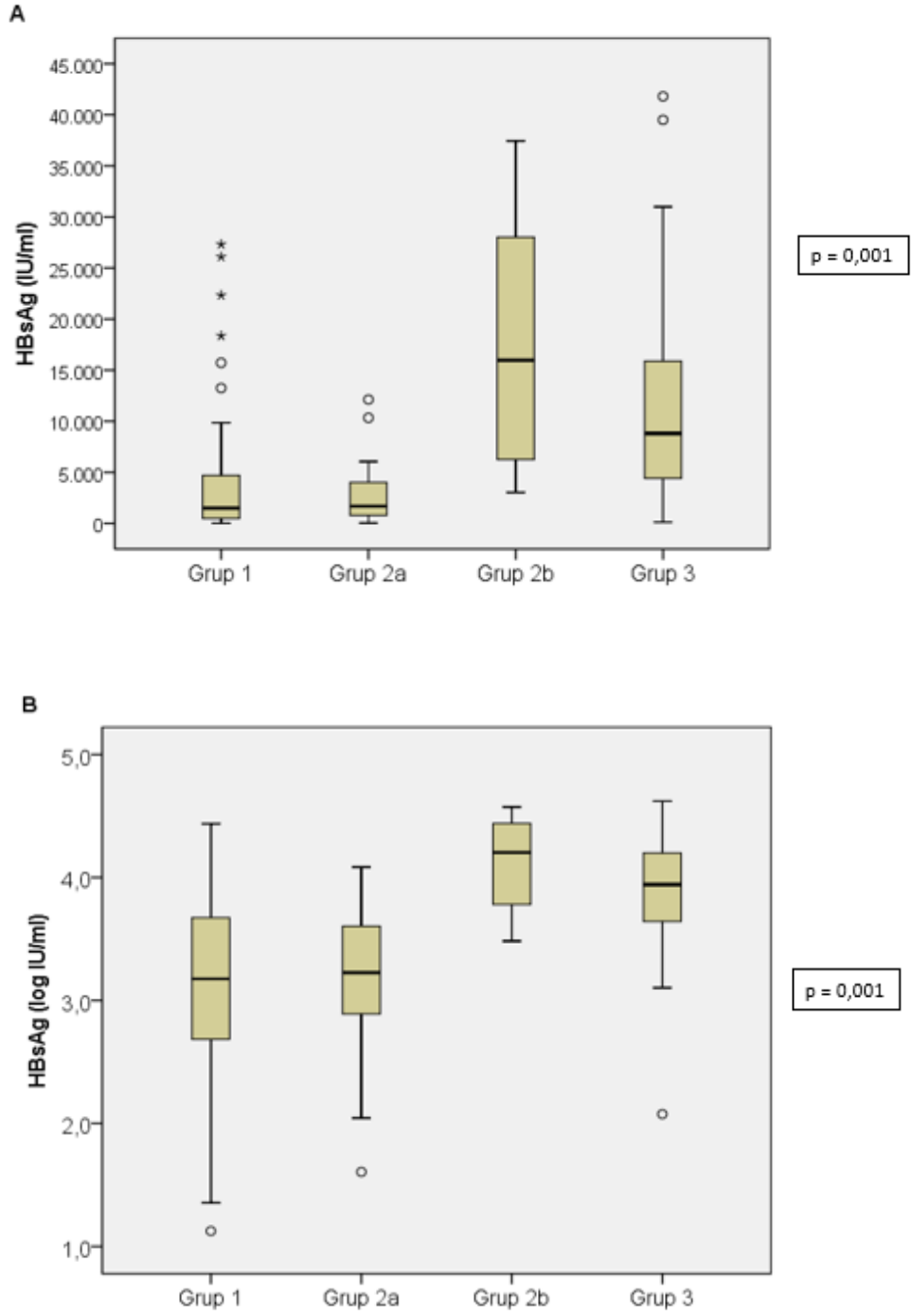
Tablo 6. HBV DNA ve HBsAg kantitasyonunun gruplara göre karşılaştırılması.

	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2a	Grup 2b	Grup 3	p değeri
DNA (IU/ml)						
Ortanca (IQR)	2156 (10918)	588 (791) *#¥	4585 (5382) *#	6290 (5618)	375565	0,001^a
Aralık	(59-125.000.000)	(59-1826)	(2110- 19152)	(3350-12203)	(25852-125000000)	
DNA (logIU/ml)						
Ortalama ± SS	3,63 ± 1,31	2,66 ± 0,41 *#¥	3,68 ± 0,30 #	3,83 ± 0,19	5,77 ± 1,10	0,001^b
HBsAg (IU/ml)						
Ortanca (IQR)	3028 (7118)	1497 (4311) *#	1684 (3329) *#	15977 (28642)	8805 (12484)	0,001^a
Aralık	(13-41804)	(13-27318)	(40-12125)	(3042-37438)	(119-41804)	
HBsAg (logIU/ml)						
Ortalama ±SS	3,37 ± 0,76	3,15 ± 0,80 *#	3,18 ± 0,59 *#	4,100 ± 0,427	3,86 ± 0,59	0,001^b
HBsAg/DNA (log IU/ml)						
Ortalama ±SS	1,00 ± 0,35	1,21 ± 0,38	0,87 ± 0,187	1,07 ± 0,147	0,69 ± 0,152	0,001^b

DNA: HBV DNA, IQR: inter quartile range, SS: standart sapma
 ¥ P<0,05 (Grup 2a ile karşılaştırma)
 * p<0,05 (Grup 2b ile karşılaştırma)
 # p<0,05 (Grup3 ile karşılaştırma)

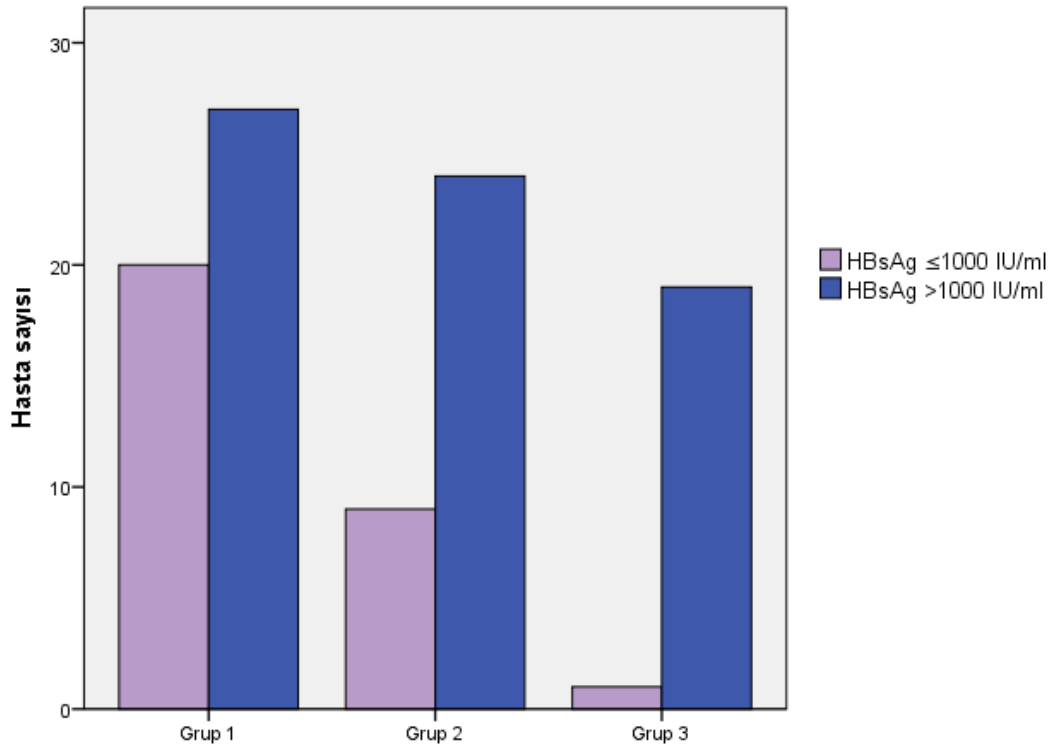
^a Kruskal-Wallis test (anlamlı sonuçlar Mann Whitney U test ile ikiyeşerli gruplar halinde tekrarlandı ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı)

^b Tek yönlü ANOVA (post-hoc test: Tukey HSD)



Şekil 6. HBsAg kantitasyonu ortancasının (A) ve log HBsAg kantitasyonu ortalamasının (B) gruplara göre karşılaştırılması.

HBsAg kantitasyonu ≤ 1000 IU/ml'nin altında olan hastaların gruplara göre yüzdelik oranları karşılaştırıldığında Grup 1 %42,6, Grup 2a %34,6, Grup 2b %0 ve Grup 3 %5 olarak bulundu. Grup 1 ve Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p = 0,005$), Grup 2a ve 2b ile diğer grupların karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kronik hepatit B olarak tanımlanan hastalardan sadece birinin HBsAg kantitasyonu ≤ 1000 IU/ml ölçüldü. Tüm inaktif HBsAg taşıyıcıları (Grup 1 + Grup 2a) ile tüm kronik hepatit B hastaları (Grup 2b + Grup 3) bir arada karşılaştırıldığında ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p = 0,001$).

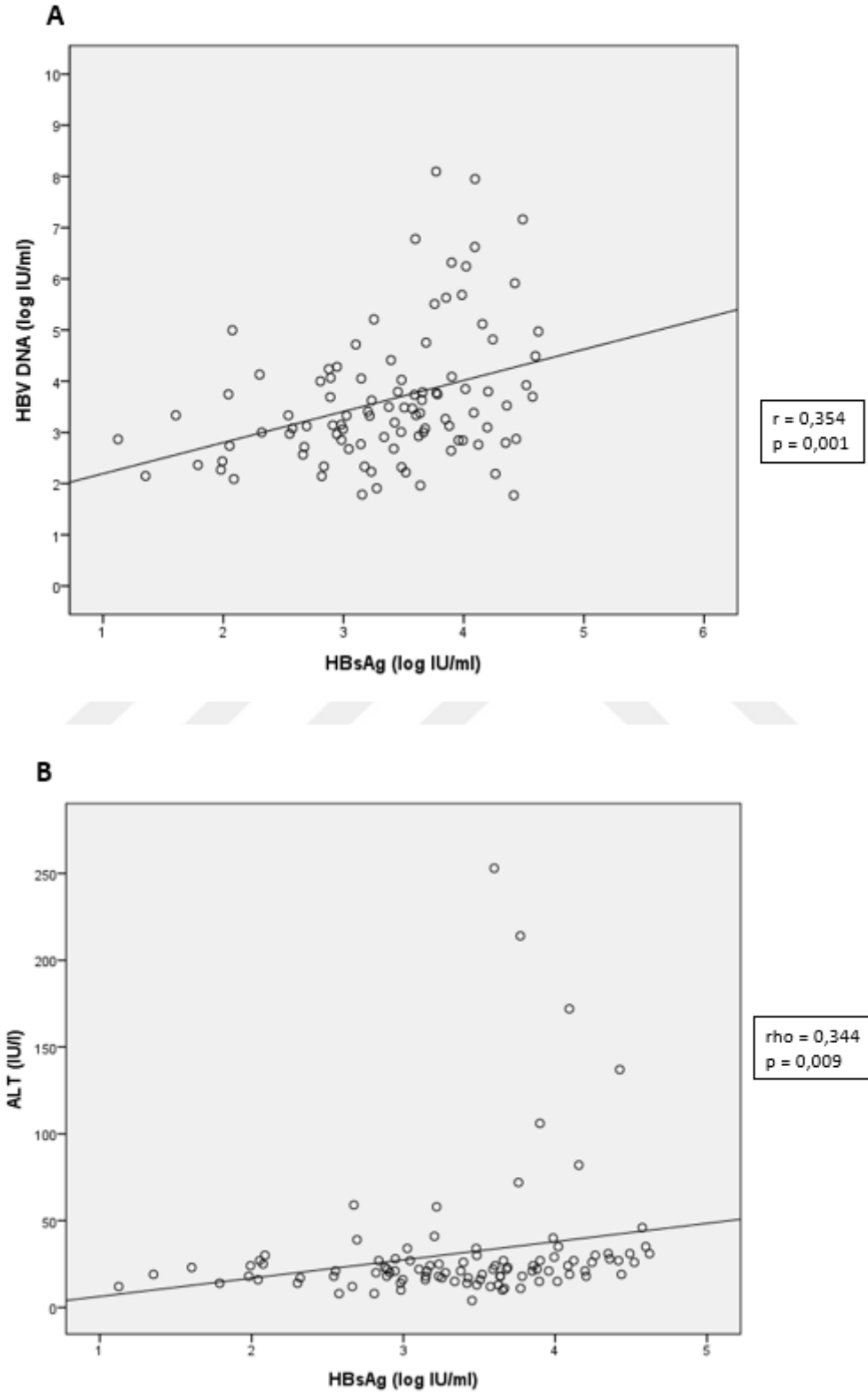


Şekil 7. Gruplara göre HBsAg ≤ 1000 IU/ml altında kalan hasta sayısının karşılaştırılması.

Tüm hastalar bir arada incelendiğinde HBsAg kantitasyonu HBV DNA ($r = 0,354$, $p = 0,001$), ALT ($\rho = 0,344$, $p = 0,009$), HAI skoru ($\rho = 0,479$, $p = 0,001$) ve hastalık evresi (aktif hastalık – inaktif taşıyıcılık) ($\rho = 0,489$, $p = 0,002$) ile pozitif korelasyon, yaş ($\rho = -0,251$, $p = 0,012$) ile negatif korelasyon gösterdi.

HBV DNA (log IU/ml) ile HBsAg (log IU/ml) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, anlamlı bir korelasyon ($r = 0,354$, $p = 0,001$) saptanırken, her grup için ayrı ayrı incelendiğinde ise bu ilişki görülmedi (Grup 1: $r = 0,107$, $p = 0,472$; Grup 2: $r = -0,026$, $p = 0,885$; Grup 3: $r = 0,204$, $p = 0,389$).

HBsAg (IU/ml) ve ALT (IU/L) arasındaki korelasyon incelemesinde de pozitif yönde, orta düzeyde, anlamlı bir korelasyon ($\rho = 0,344$, $p = 0,009$) saptanırken, her grup için ayrı ayrı incelendiğinde ise bu ilişki görülemedi (Grup 1: $\rho = 0,208$, $p = 0,161$; Grup 2: $\rho = 0,156$, $p = 0,385$; Grup 3: $\rho = 0,264$, $p = 0,260$).



Şekil 8. HBsAg kantitasyonunun HBV DNA (A) ve ALT (B) düzeyi ile korelasyonu.

HBsAg kantitasyonunun (IU/ml) HAI skoru (HAI 0-18) ile ilişkisinin incelemesinde ise tüm hastalar bir arada incelendiğinde pozitif yönde, orta derecede, anlamlı korelasyon ($\rho = 0,479$, $p = 0,001$) saptandı. Gruplara göre bir kez daha analiz yapıldığında Grup 2 hastalarda HBsAg ile HAI skoru arasında pozitif yönde, iyi düzeyde, anlamlı bir korelasyon ($\rho = 0,526$, $p = 0,21$) görülürken, Grup 1 hastalarda pozitif yönde, orta düzey ($\rho = 0,420$, $p = 0,93$) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir korelasyon saptandı. Grup 3’de ise korelasyon ($\rho = 0,178$, $p = 0,493$) saptanmadı.

HBsAg (IU/ml) ile fibroz skoru (F0-6) arasında ise bir korelasyon ($r = 0,101$, $p = 0,472$) bulunmadı.

HBsAg kantitasyonunun (log IU/ml) yaşla (yıl) olan ilişkisinde ise tüm hastalar bir arada incelendiğinde negatif yönde, zayıf – orta düzeyde, anlamlı bir korelasyon ($\rho = -0,285$, $p = 0,004$) görüldü. Grup 1 ($\rho = -0,299$, $p = 0,42$) hastalarda negatif yönde, zayıf düzey bir korelasyon varken, Grup 2 ($\rho = -0,247$, $p = 0,165$) ve Grup 3’te ($\rho = 0,136$, $p = 0,568$) HBsAg ve yaş arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 7. HBsAg kantitasyonun diğer parametrelerle korelasyonu.

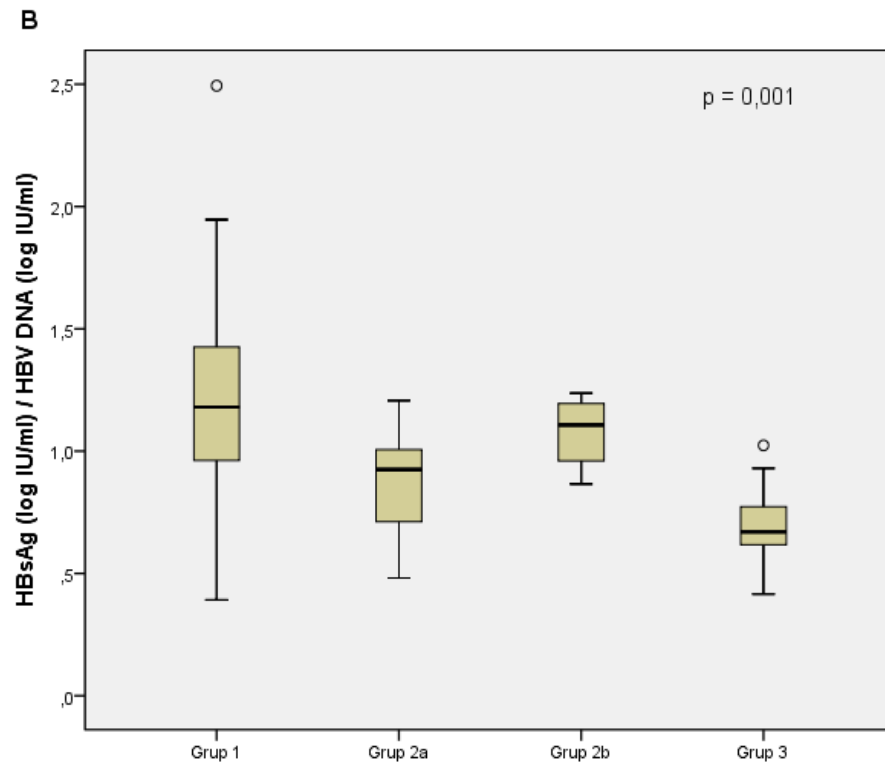
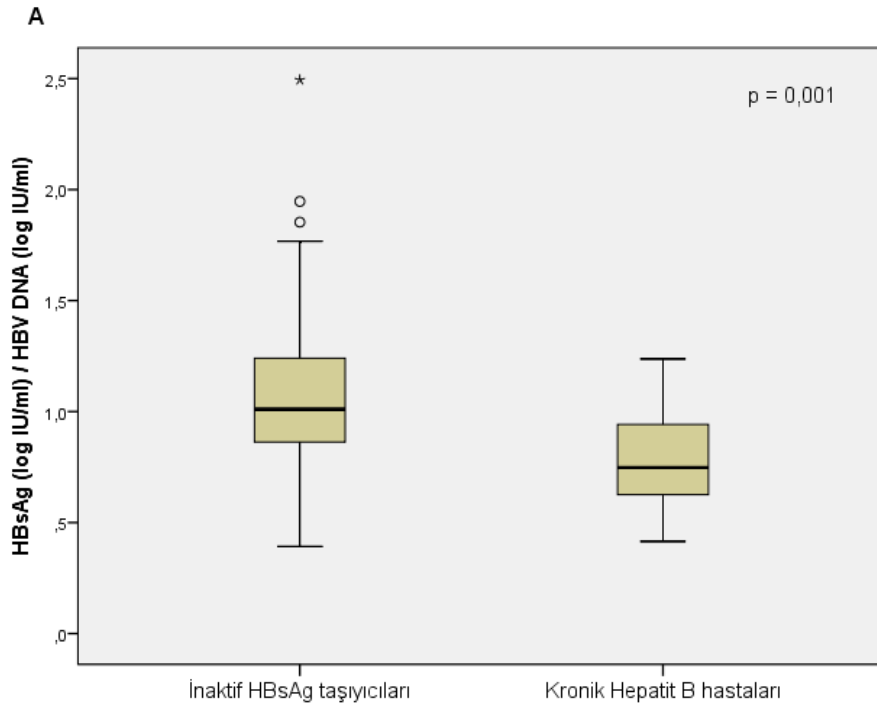
	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	Grup 3
HBsAg (log IU/ml) ve yaş (yıl) ^a				
ρ (p değeri)	-0,285 (0,004)	-0,299 (0,42)	-0,247 (0,165)	0,136 (0,568)
HBsAg (log IU/ml) ve DNA (log IU/ml) ^b				
r (p değeri)	0,354 (0,001)	0,107 (0,472)	-0,026 (0,885)	0,204 (0,389)
HBsAg (IU/ml) ve ALT (IU/L) ^a				
ρ (p değeri)	0,344 (0,009)	0,208 (0,161)	0,156 (0,385)	0,264 (0,260)
HBsAg (IU/ml) ve HAI ^a				
ρ (p değeri)	0,479 (0,001)	0,420 (0,93)	0,526 (0,21)	0,178 (0,493)
HBsAg (IU/ml) ve fibroz skoru ^a				
ρ (p değeri)	0,101 (0,472)	0,028 (0,91)	0,141 (0,56)	-0,125 (0,63)

^a Spearman’s rho testi

^b Pearson korelasyon testi

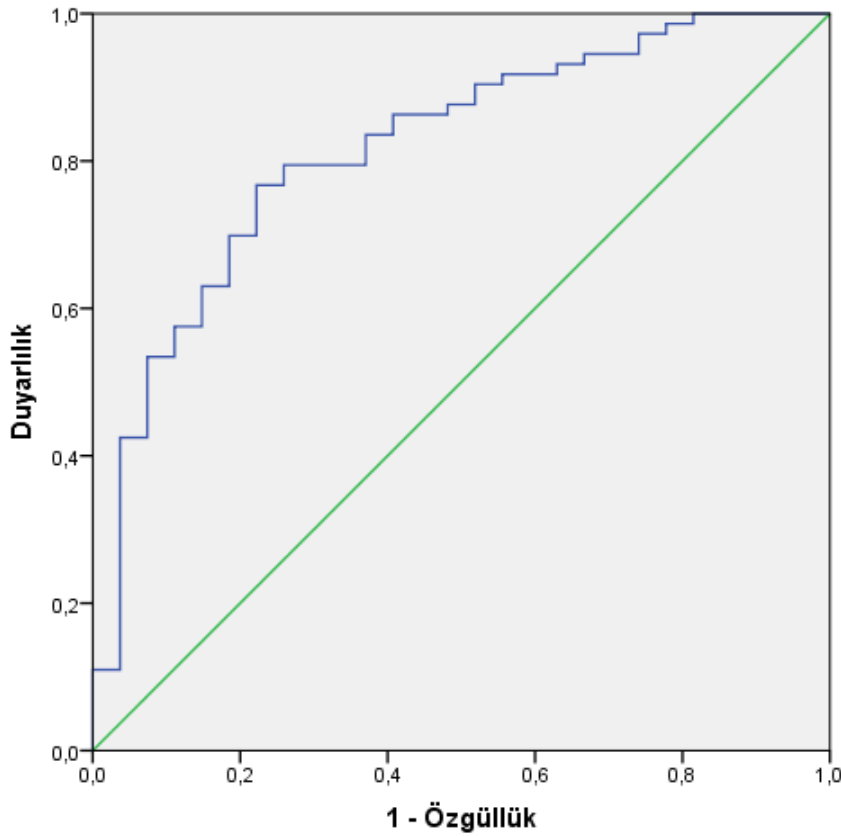
HBsAg kantitasyonunun (log IU/ml) HBV DNA (log IU/ml)'ya oranı inaktif taşıyıcılarda kronik hepatit B hastalarına oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0,001$). İnaktif HBsAg taşıyıcılarında oranların ortalaması $1,09 \pm 0,36$ olarak, kronik hepatit B hastalarında ise $0,78 \pm 0,22$ olarak bulundu. Grupların birbiriyle farkı değerlendirildiğinde ise her üç grubun ortalaması birbirinden istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Grup 2'nin alt grup analizi yapıldığında ise Grup 2a ve 2b'nin diğer gruplarla istatistiksel anlamlı bir farkı görülmedi. Ayrıca HBsAg/HBV DNA oranının hastalık evresi ile negatif yönde, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ($\rho = 0,417$, $p = 0,001$) gösterdiği görüldü.





Şekil 9. HBsAg düzeyinin (log IU/ml) HBV DNA düzeyine (log IU/ml) oranı.

HBsAg kantitasyonunun inaktif taşıyıcılık ve aktif hastalık ayrımının yapılmasında sınır değerlerin tanımlanması amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisinden yararlanıldı. Duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu değer sınır değer olarak tanımlandı. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı ve kronik hepatit B tanılarının özgüllüğünü arttırmak amacıyla özgüllük $\geq 90\%$ olacak şekilde sekonder sınır değerler de tanımlandı. Ayrıca her değer için pozitif ve negatif tahmin değerleri hesaplandı. HBsAg kantitasyonunun, inaktif taşıyıcılık tanısı koymadaki tanısal keskinliği gösteren ROC eğrisi altında kalan alan (AUROC) değeri $81,8\%$ olarak bulundu (95% güven aralığı = $0,725 - 0,911$, $p = 0,001$).



Şekil 10. İnaktif taşıyıcılık ve aktif hastalık ayrımında HBsAg sınır düzeyinin belirlendiği ROC eğrisi, AUROC: $81,8\%$, 95% güven aralığı: $0,725 - 0,911$, $p = 0,001$.

HBsAg 4526 IU/ml değeri, duyarlılık: %77, özgüllük: %78 ve pozitif tahmin değeri: %90 ile inaktif taşıyıcılık tanısının yapılması için sınır değer olarak bulundu. İnaktif taşıyıcılık tanısı koymak için testin özgüllüğünü $\geq$ %95 olarak tutmak istediğimizde 1187 IU/ml değeri (özgüllük %96, pozitif tahmin değeri %97) hesaplandı. Sınır değer 116 IU/ml olarak alındığında ise özgüllük ve pozitif tahmin değeri %100'e çıktı ancak duyarlılık %11'e negatif tahmin değeri ise %29'a düştü.

Tablo 8. HBsAg kantitasyonunun farklı düzeylerinde inaktif HBsAg taşıyıcılığı tanısının konulmasındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri.

HBsAg (IU/ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif tahmin değeri (%)	Negatif tahmin değeri (%)
104	8	100	100	29
116	11	100	100	29
1025	40	96	97	37
1187	42	96	97	38
1754	53	93	95	42
2434	58	89	93	44
3028	63	85	92	46
3930	70	81	91	50
4526	77	78	90	55
4826	79	74	89	57
7100	84	63	86	59
7896	86	59	85	62
9372	88	52	83	61
10410	90	48	83	65
12251	92	44	82	67
15012	93	33	79	64
15848	95	33	79	69
20346	96	26	78	70
22590	97	26	78	78
26979	99	19	77	83
29158	100	19	77	100

Kronik hepatit B tanısı koymak için testin özgüllüğünü ≥ 95 olarak tutmak istediğimizde ise 15848 IU/ml sınır değeri (özgüllük %95, negatif tahmin değeri %79) hesaplandı. HBsAg >26371 IU/ml olarak aldığımızda ise testin özgüllüğü %99, pozitif tahmin değeri ise %89'a yükseldi.

Tablo 9. HBsAg kantitasyonunun farklı düzeylerinde kronik hepatit B tanısının konulmasındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri.

HBsAg sınır değeri (IU/ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif tahmin değeri (%)	Negatif tahmin değeri (%)
104	100	8	29	100
116	100	11	29	100
1025	96	40	37	96
1187	96	42	38	97
1754	93	53	42	95
2434	89	58	44	93
3028	85	63	46	92
3930	81	70	50	91
4526	78	77	56	90
4826	74	79	57	89
5298	70	79	55	88
5812	67	79	54	87
7100	63	84	59	86
7896	59	86	61	85
10093	48	89	62	82
10410	48	90	64	82
15848	33	95	71	79
26371	22	99	89	77
29158	19	100	100	77

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda HBsAg kantitasyonu üzerine yapılan birçok çalışma, HBsAg kantitasyonunun hem hastalığın doğal seyrinde hem de tedavi sürecinde değişkenlik gösteren dinamik bir parametre olduğunu göstermiştir (45,62,67,68). Bu durum hastanın klinik takibinde faydalı veriler sağlamaktadır. HBsAg kantitasyonunun inaktif taşıyıcılık ve aktif hastalık ayrımının yapılmasında, siroz ve HSK gibi komplikasyonların öngörülmesinde, tedavi sürecinin izlenmesinde ve tedavi kesimi kararında faydaları tartışılmaya başlanmıştır (6,45,57–60). Diğer taraftan birçok çalışmada HBsAg kantitasyonunun intrahepatik viral göstergelerle özellikle de hepatit B virüsünün en önemli replikasyon göstergesi olan cccDNA ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (61–64). Nükleoz(t)id analoglarının HBV DNA'yı saptanamaz düzeye düşürmesine rağmen, pegile-interferon tedavisinde HBsAg kantitasyonunun daha fazla düşmesinin de bu ilişkiyi açıkladığı düşünülmektedir (61).

Birçok çalışmada HBsAg kantitasyonunun düşük replikatif özellikli inaktif HBsAg taşıyıcılarında aktif hepatiti olanlardan daha düşük olduğu görülmüştür (60,61,69,70). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak tanımladığımız Grup 1'de HBsAg ortalaması 3,15 logIU/ml, kronik hepatit B olarak tanımladığımız Grup 3 hastalarda ise 3,86 logIU/ml bulundu. HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml üzerinde seyreden ancak 20.000 IU/ml'yi geçmeyen Grup 2'de ise HBsAg ortalaması 3,37 logIU/ml iken, alt grup analizinde Grup 2a (3,18 logIU/ml) hastaların HBsAg ortalamasının Grup 2b (4,1 logIU/ml)'den anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, HBsAg kantitasyonu ile HBV DNA, ALT, HAI skoru ve hastalık evresi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (45,62,71).

Gruplar ALT dalgalanması açısından değerlendirildiğinde Grup 1 (%10,6) ve Grup 2 (%21,2) arasında anlamlı fark görülmezken, Grup 3 (%55) ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı saptandı. Grup 2'nin alt grup analizi yapıldığında inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak kabul edilen Grup 2a'da ALT dalgalanması hastaların %11'inde görüldü ve Grup 1 ile oldukça benzerlik gösterdi. Diğer taraftan Grup 1 ve Grup 2'de hastaların hiçbirinde ALT >NÜSx2 değilken, Grup 3'deki ALT dalgalanması olan 11

hastanın 9'unda ALT >NÜSx2 idi. ALT düzeyi takip sırasında karaciğerdeki inflamasyonu gösteren noninvazif bir test olması nedeniyle oldukça yararlı bir parametredir. Ancak diğer taraftan kronik hepatit B dışında karaciğer ve karaciğer dışı birçok nedene bağlı olarak dalgalanmalar gösterebileceği için hastalık takibinde çok güvenilir bir test değildir. Bizim çalışmamızda ise ALT dalgalanmasının hastalık evresi ile orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu olduğu görüldü.

Yapılan bir çalışmada HBsAg kantitasyonu ile ALT arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmış, aynı zamanda ALT düzeyi yüksek seyreden hastaların HBsAg ortalamalarının, ALT normal seyredenlerden anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüş (62). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ALT ve HBsAg arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ve HBsAg ortalaması; ALT dalgalanması olan hastalarda (3,80 logIU/ml) olmayanlara (3,22 logIU/ml) göre daha yüksek bulundu ($p = 0,002$).

Karaciğerdeki inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen ALT, çalışmamızda da HAI skoru ile korele bulunmuştur. HAI ≤ 3 olan hastaların %24,1'inin klinik izleminde ALT dalgalanması olurken, HAI ≥ 4 olan grupta bu oran %50 olarak bulundu ($p = 0,05$). HAI evresi ile yaş, ALT düzeyi ve HBV DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Hepatosteatoz; Grup 1'de %34 (16/47), Grup 2'de %33,3 (11/33), Grup 3'te ise %10 (2/20) oranında görüldü. Grup 3 ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,43$). Hepatosteatoz ile erkek cinsiyet ve HBV DNA arasında zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülürken, hepatosteatoz ile ALT dalgalanması ve hastalık evresi arasında ise korelasyon bulunmadı. Yapılan bir çalışmada ise alkolik olmayan hepatosteatoz ile virolojik faktörler arasında negatif korelasyon bulunmuş, ancak kronik hepatit B ve hepatosteatoz arasındaki ilişkiyi açıklayacak bir mekanizma tanımlanamamış (72). Bu durum virolojik faktörlere bağlı olabileceği gibi, kronik hepatit B olarak tanımlanan hastaların inaktif HBsAg taşıyıcılarına göre kendilerini daha hasta olarak görmeleri ve daha koruyucu davranmalarına bağlı da olabilir.

Brunetto ve arkadaşları 2010 yılında yayımladıkları bir çalışmada, tek seferde bakılan HBV DNA ≤ 2000 IU/ml ve HBsAg kantitasyonu ≤ 1000 IU/ml değerlerinin bir arada görülmesinin, bir yıllık takiple karşılaştırıldığında tanısal doğruluğunun %94,3

olduğunu bulmuşlardı (45). Hatta aynı çalışmada yıllık bakılan HBsAg kantitasyonu, HBV DNA ≤ 2000 IU/ml olan inaktif taşıyıcılarda ve HBV DNA 2000 – 20.000 IU/ml arasında olup inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak tanımlanan grupta düşme eğiliminde seyrederken aktif hastalığı olan hastalarda ise minimal varyasyonlar dışında stabil seyretmiş. Uzun süreli takip edilen kronik hepatit B hastalarında bile HBsAg dalgalanmalarının minimal olduğunu belirtmişlerdir (45).

2012 yılında yayımlanan EASL kılavuzunda ise tek seferde bakılan HBV DNA ≤ 2000 IU/ml ve HBsAg kantitasyonu ≤ 1000 IU/ml bulunmasıyla inaktif HBsAg taşıyıcılığı tanısı için anlamlı olduğu belirtilmiştir (10). Bizim çalışmamızda HBV DNA ≤ 2000 IU/ml olan Grup 1'deki 47 hastadan 20'sinin (%42,6) HBsAg kantitasyonu ≤ 1000 altında bulundu. Grup 3'de ise sadece 1 hastanın HBsAg kantitasyonu ≤ 1000 IU/ml olarak bulundu. Grup 2'nin tamamı ele alındığında 33 hastadan 9'unun HBsAg kantitasyonu ≤ 1000 IU/ml iken, alt grup analizi yapıldığında Grup 2b'deki hastaların hiçbirinin HBsAg kantitasyonu 1000IU/ml'nin altında saptanmadı. Kronik hepatit B olarak tanımlanan tüm hastalar (Grup 2b ve Grup 3) bir arada değerlendirildiğinde ise sadece 1 hastada HBsAg kantitasyonu 1000 IU/ml'nin altında saptandı. O hastanın HBV DNA düzeyinin 5 yıllık poliklinik takibi süresince 11.000 – 222.000 IU/ml arasında seyrettiği, yapılan karaciğer biyopsisinin ise F1 HAİ 5 olarak skorlandığı görüldü. Bu veriler HBsAg kantitasyonu için 1000 IU/ml sınır değerinin HBV DNA 2000 – 20.000 IU/ml arasında olan hastalar içinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda HBsAg kantitasyonu için sınır değer 4526 IU/ml olarak hesaplandı, tanısal doğruluğu %81,8, duyarlılığı %76, özgüllüğü %77, pozitif tahmin değeri %90 olarak bulundu. Testin özgüllüğünü %96 olarak seçtiğimizde inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı için sınır değer 1187 IU/ml, negatif tahmin değeri ise %95 olarak bulundu ve kılavuz tarafından kabul edilen HBsAg sınır değeri ile uyumlu olduğu görüldü. HBsAg ≥ 15848 IU/ml kantitasyonunun KHB tanısı koymadaki özgüllüğü %95 bulunurken, HBsAg ≥ 26371 IU/ml olarak ele alındığında KHB tanısı koymadaki özgüllük %99, pozitif tahmin değeri ise %89 olarak hesaplandı. Bu düzeylerdeki HBsAg kantitasyonunda, özellikle HBV DNA >2000 IU/ml olan hastalara karaciğer biyopsisi gibi ileri tetkikler yapmadan antiviral tedavi başlamak tartışılabilir.

Günümüzdeki HBsAg kantitasyonu teknikleri, enfektif Dane partikülü ile enfektif olmayan tübüler ve küresel partiküllerden salgılanan HBsAg'yi ayırt

edememektedir. Subviral partiküllerden salgılanan HBsAg ise hastaların serumunda Dane partikülüne göre 100 ile 100.000 kat arasında daha fazla salgılanabilmektedir (6). Diğer taraftan tübüler ve küresel partiküllerden salgılanan defektif HBsAg salınımının inaktif taşıyıcılarda aktif hepatiti olanlara göre daha fazla olduğu düşünülmektedir (73). HBsAg kantitasyonunun HBV DNA ile ilişkisini göstermek amacıyla HBsAg/HBV DNA oranı bakılmaktadır (74). Daha önce yapılan bir çok çalışmada da bu düşüncüyü destekleyen şekilde HBsAg/HBV DNA oranı inaktif HBsAg taşıyıcılarında daha yüksek bulunmuştur (45,73–75). Bizim çalışmamızda da HBsAg/HBV DNA oranının ortalaması Grup 1 hastalarda ($1,21 \pm 0,38$) Grup 3 hastalara ($0,69 \pm 0,15$) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Her üç grup arasındaki fark birbiriyle anlamlı çıkarken, Grup 2 ($0,91 \pm 0,19$)'nin alt grup analizi yapıldığında ise Grup 2a ($0,87 \pm 0,19$)'nin Grup 3 ile, Grup 2b ($1,07 \pm 0,15$)'nin ise Grup 1 ile istatistiksel anlamlı bir farkı görülmedi. Brunetto ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, HBsAg kantitasyonunun HBsAg/HBV DNA oranı ile bir arada kullanılmasının inaktif HBsAg taşıyıcılarının tanınmasında ve hangi hastaların tedavi ihtiyacının olduğunun yorumlanmasında çok daha faydalı olacağını belirtmişlerdir (45).

Şu an için HBsAg kantitasyonunda kabul gören tek sınır değer, HBV DNA ≤ 2000 IU/ml olan hastalarda inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı koyabilmek için tanımlanan 1000 IU/ml'dir. Ancak bu bilgiler hangi hastanın tedaviye ihtiyacı olmadığı konusunda yardımcı olmakla beraber, hangi hastalara tedavi vermemiz gerektiği ile ilgili kabul gören bir sınır değer henüz yoktur. Bir çalışmada HBV DNA ≤ 2000 IU/ml ve HBsAg ≤ 1000 IU/ml kriterini karşılamayan tüm hastaların karaciğer biyopsisi vb. incelemelerle ileri tetkik edilmesini önermektedir (62). Farklı bir çalışmada ise HBsAg > 1000 IU/ml ve HBV DNA > 200 düzeyinin reaktivasyon açısından yüksek riskli hastaları tanımladığı ve negatif tahmin değerinin %96, duyarlılığının ise %92 olduğu belirtilmiştir. Hatta bu değerler kullanılarak kronik hepatit B hastalarının remisyon döneminde farkedilebileceği ve bu hastalara tedavi başlanabileceği önerilmektedir (76). Diğer taraftan düşük HBV DNA seviyelerine rağmen bazı hastalarda HSK gelişebileceği iyi bilinen bir gerçektir ve bir çalışmada HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu hastalarında düşük HBV DNA'ya rağmen yüksek HBsAg kantitasyonu saptanan hastalarda HSK gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiştir (77). Bu bilgi inaktif HBsAg taşıyıcılarının komplikasyonlarının izleminde de HBsAg kantitasyonunun yol gösterici olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Kronik HBV enfeksiyonu hem konak hem de viral etkenlere bağı olarak farklı klinik seyirlerde ortaya çıkan, viral dalgalanmalarla seyreden ve uzun dönemde ciddi komplikasyonlara neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur. HBsAg kantitasyonu kronik HBV enfeksiyonunun evrelemesinde, takibinde, tedaviye başlama ve kesme kararlarının verilmesinde, komplikasyonların öngörülmesinde yol gösterici olabilecek değerli bir parametredir. HBV DNA 2000 – 20.000 IU/ml arasında olan ve sıklıkla inaktif HBsAg taşıyıcısı gibi seyreden grupta, HBV DNA 2000'in altında seyreden hastalara göre daha fazla dalgalanmalar görüldüğü unutulmamalı ve hastalarda kendisinde hastalık olmadığı algısının oluşması engellenmelidir. Özellikle bu grup hastalarda HBV DNA'ya göre daha stabil seyrettiği düşünülen HBsAg kantitasyonu hastalık evrelemesinin yapılmasında mevcut parametrelere ilave bir katkı sağlayabilecektir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler HBV DNA 2000 IU/ml altındaki hastalarda inaktif taşıyıcı tanısı koymak için önerilen HBsAg 1000 IU/ml sınır değerinin HBV DNA 2000-20.000 IU/ml arasında olan hastalarda da kullanılabileceği yönündedir. Ayrıca özellikle HBV DNA >2000 IU/ml olan hastalarda HBsAg >15.000 IU/ml olması halinde karaciğer biyopsisi gibi ileri tetkikler yapılmadan antiviral tedavi başlanması düşünülebilir. Farklı durumları tanımlayacak sınır değerlerin daha fazla klinik çalışma ve derlemelerle tanımlanması klinik pratikte HBsAg kantitasyonunun kullanımını daha da netleştirecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:51–68.
2. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215–229.
3. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:13293–13305.
4. Liang TJ. Hepatitis B : The Virus and Disease. *Hepatology* 2009;13–21.
5. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J* 2013;10:239.
6. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: New trick of old dog. *J Gastroenterol* 2013;48:13–21.
7. Zinkernagel RM. Immunology taught by viruses. *Science* 1996;271:173–178.
8. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;6736:1546–1555.
9. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
10. European Association For The Study Of The Liver. "EASL" Clinical Practice Guidelines : Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
11. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1–98.
12. Iloeje U, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterol* 2006;130:678–686.

13. MacCallum FO. 1971 International symposium on viral hepatitis. Historical perspectives. *Can Med Assoc J* 1972;106:423–426.
14. Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG, et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the united states army. *N Eng J Med* 1987;316:965–970.
15. Almeida J, Rubenstein D, Stott EJ. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet* 1971;298:1225–1227.
16. Blumberg BS. Hepatitis B: The hunt for a killer virus. Princeton University Press; Princeton 2002.
17. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–2219.
18. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg* 2013;27:128–134.
19. Block TM. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 2007;11:685–706.
20. Baumert TF, Meredith L, Ni Y, Felmlee DJ, McKeating JA, Urban S. Entry of hepatitis B and C viruses - Recent progress and future impact. *Curr Opin Virol* 2014;4:58–65.
21. Tanwar S, Dusheiko G. Is there any value to hepatitis b virus genotype analysis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:37–46.
22. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis* 2010;14:397–408.
23. Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon* 2011;11:86–91.
24. Ezzikouri S, Ozawa M, Kohara M, Elmdaghri N, Benjelloun S, Tsukiyama-Kohara K. Recent insights into hepatitis B virus-host interactions. *J Med Virol* 2014;86:925–932.

25. Chisari F V, Klopchin K, Moriyama T, Pasquinelli C, Dunsford H a, Sell S, et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell* 1989;59:1145–1156.
26. Hildt E, Munz B, Saher G, Reifenberg K, Hofschneider PH. The PreS2 activator MHBst of hepatitis B virus activates c-raf-1/Erk2 signaling in transgenic mice. *EMBO J* 2002;21:525–535.
27. Zeng L, Lian J, Chen J, Jia H, Zhang Y, Xiang D, et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: A Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014;20:9178–9184.
28. Höhne M, Schaefer S, Seifer M, Feitelson M a, Paul D, Gerlich WH. Malignant transformation of immortalized transgenic hepatocytes after transfection with hepatitis B virus DNA. *EMBO J* 1990;9:1137–1145.
29. Lucifora J, Arzberger S, Durantel D, Belloni L, Strubin M, Levrero M, et al. Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. *J Hepatol* 2011;55:996–1003.
30. Schulze A, Gripon P, Urban S. Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. *Hepatology* 2007;46:1759–1768.
31. Summers J, Smith PM, Horwich AL. Hepadnavirus envelope proteins regulate covalently closed circular DNA amplification. *J Virology* 1990;64:2819–2824.
32. Nassal M. Hepatitis B viruses: Reverse transcription a different way. *Virus Res* 2008;134:235–249.
33. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA - The holy grail to hepatitis B cure. *J hepatol* 2016;64:41-8.
34. Wu TT, Coates L, Aldrics CE, Summers J, Mason WS. In hepatocytes infected with duck hepatitis B virus, the template for viral RNA synthesis is amplified by an intracellular pathway. *Virology* 1990;175:255–261.

35. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J gastroenterol* 2005;11:1976–1980.
36. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J med sci* 2005;2:50–57.
37. Chen M, Sällberg M, Hughes J, Jones J, Guidotti LG, Chisari F V, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J virol* 2005;79:3016–27.
38. Papatheodoridis G V, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
39. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543–546.
40. Manesis EK, Papatheodoridis G V, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis b virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261–2267.
41. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2008;48:1451–1459.
42. 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. *Ann Intern Med* 1993;118:191–194.
43. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009;49:1859–67.

44. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008;15:434–441.
45. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483–490.
46. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617–624.
47. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis G V. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: Natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130–141.
48. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160–170.
49. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004;126:1750–1758.
50. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (inpress)
51. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology. A clinical textbook*. 8th edition. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2017; 149-205
52. Vivas S, Palacio MA, Rodriguez M, Lomo J, Cadenas F, Giganto F et al. Ambulatory liver biopsy: complications and evolution in 264 cases. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:179–182.
53. Kose S, Ersan G, Tatar B, Adar P, Sengel BE. Evaluation of percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic viral hepatitis. *Eurasian J Med* 2015;47:161–4.

54. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968–73.
55. Manuel Echevarría J, León P, Pozo F, Avellón A. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
56. Janssen HL, Kerhof-Los CJ, Heijntink RA, Schalm SW. Measurement of HBsAg to monitor hepatitis B viral replication in patients on alpha-interferon therapy. *Antiviral Res* 1994;23:251–257.
57. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, et al. Quantification of HBsAg in nucleos (t) ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *Journal of Hepatology* 2015;62:56–63.
58. Fasano M, Lampertico P, Marzano A, Marco V Di, Niro GA, Brancaccio G et al. HBV DNA suppression and HBsAg clearance in HBeAg negative chronic hepatitis B patients on lamivudine therapy for over 5 years. *J Hepatol* 2012;56:1254–1258.
59. Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ et al. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB : On-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol* 2013;59:1153–1159.
60. Seto W, Wong DK, Fung J, Huang F, Liu KS, Lai C, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1173–1180.
61. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F. Hepatitis B virus surface antigen levels: A guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141–1150.
62. Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G et al. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int* 2013;34:1–8.

63. Wisedopas N, Poovorawan Y, Tangkijvanich P. Kinetics of Serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2017;138:130–138.
64. Bréchet C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:56-61.
65. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
66. Rozario R, Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. *J Hepatol* 2003;38:223–229.
67. Larsson SB, Hannoun C, Lindh M, Malmstro S. Hepatitis B viral DNA decline at loss of HBeAg is mainly explained by reduced cccDNA load – down-regulated transcription of PgRNA has limited impact. *PLoS One* 2012; 7:36349
68. Weng M, Zeng W, Wu X, Zhang Y, Jiang M, Wang Z et al. Quantification of serum hepatitis B surface antigen in predicting the response of pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-positive chronic hepatitis B with prior lamivudine exposure. *Virol J* 2013;10:277.
69. Janssen HLA, Sonneveld MJ, Brunetto MR. Quantification of serum hepatitis B surface antigen: is it useful for the management of chronic hepatitis B. *Gut* 2012;61:641-645.
70. Chan HL, Thompson A, Martinot-peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Review Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 – A core group report. *J Hepatol* 2011;55:1121–1131.
71. Martinot-peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int* 2014;34:97–107.
72. Wang MWG, Fan J. Hepatic steatosis is highly prevalent in hepatitis B patients and negatively associated with virological factors. *Dig Dis Sci* 2014;59:2571–2579.

73. Stibbe W, Gerlich WH. Variable protein composition of hepatitis B surface antigen from different donors. *Virology* 1982;123:436–442.
74. 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 J Gastroenterol* 2013;19:252–7.
75. Sali S, Sharafi H, Hoda S, Moayed S, Etesam F. Can serum level of HBsAg differentiate HBeAg-negative chronic hepatitis B from inactive carrier state *Diag Microbiol Infect Dis.* 2015;82:114–119.
76. Michelle M-P, Lapalus M, Laouénan C, Boyer N, Pierre Ripault M, Asselah T et al. How to distinguish HBeAg negative chronic hepatitis B, with high risk of reactivation, from inactive carriers: Is there a place for HBsAg quantification. *Hepatology* 2012;56:434-435.
77. Tseng T, Liu C, Yang H, Su T, Wang C, Chen C et al. High Levels of Hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140–1149.