

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARININ RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Hakan Dursun

TEZ ARAŞTIRMACISI

Uz. Dr. Bülent Albayrak

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ERZURUM 2014

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARININ RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Hakan Dursun

TEZ ARAŞTIRMACISI

Uz. Dr. Bülent Albayrak

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	III
ONAY	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
KAYNAKLAR	38

ONAY

“Kronik Hepatit B Hastalarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi” adlı tez araştırması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’ nın 14.08.2012 tarih 10 sayılı oturumunun 3. fıkrası kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ nın 26.12.2013 tarih ve 17 nolu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimleri Bölüm Başkanlığı’ nın 24.12.2013 tarih ve 7 sayılı oturum, 44 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

KISALTMALAR

AFP: Alfa Feto Protein

ALT: Alanin Transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

CccDNA: Covalently Closed Circular Deoksiribonükleik Asit

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi

HBV: Hepatit B Virüsü

HBcAg: Hepatitis B core Antigen

HBeAg: Hepatitis B e Antigen

HBsAg: Hepatitis B surface Antigen

HCC: Hepatosellüler Karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

HDV: Hepatit D Virüsü

KHB: Kronik Hepatit B

NÜS: Normalin Üst Sınırı

PCR: Polymerase Chain Reaction

PT: Protrombin time

RNA: Ribonükleik asit

ÖZET

Kronik Hepatit B Hastalarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Giriş-Amaç: Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon kişinin ölümüne neden olan HBV enfeksiyonu, halen dünyada ve ülkemizde güncelliğini ve önemini yitirmeyen enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Bu çalışmada amacımız bölgemizdeki Kronik Hepatit B (KHB) hastalarımızın genel özelliklerini belirlemek, laboratuvar histopatolojik ve klinik bulgularıyla hastalığın progresyonu hakkında bilgi sahibi olmak ve bundan sonraki tedavi planlanmasına yardımcı olmaktır.

Materyal-Metod: Çalışma 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen 18-75 yaş arası, karaciğer biyopsisi yapılmış, daha önce hiç antiviral tedavi almamış Kronik Hepatit B tanısı alan hastaların retrospektif olarak taranması esasına dayandırıldı. 167 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalarda serum HBsAg, HBeAg, Anti HBe, HBV DNA düzeyleri bakılmıştır. Modifiye İshak skorlama sistemine göre rapor edilen biyopsi sonuçlarına göre HAİ ve fibrozis değerleri kaydedildi. Ayrıca hastaların ALT, AST, Albümin, AFP, PT ve Trombosit değerleri kaydedildi. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

Bulgular: 51 hastanın HBeAg' si pozitif iken, 116 hastanın HBeAg' si negatifti. HBeAg pozitif ve negatif KHB' li olguların AST, ALT, AFP, PT, total bilirubin, direk bilirubin, albümin, trombosit sayısı, HBV DNA, fibrozis ve histolojik aktivite indeksi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak belirgin fark vardı. ALT gruplarına göre ortalama yaş, HBV DNA, HAİ ve fibrozis düzeylerinin karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Sonuç: Kronik Hepatit B dinamik, karmaşık seyir gösteren bir hastalıktır. Virüsün değişken karakteristik yapısı ve hastaya ait faktörler Kronik Hepatit B seyrinde farklı paternlerin görülmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı Kronik Hepatit B hastalarını değerlendirirken serolojik göstergelerin, transaminaz düzeylerinin, viral yükün yakın takibi ve birlikte yorumlanması, karaciğer biyopsisinin halen altın standart yöntem

olduğunun bilinmesi ve tedavinin geciktirilmemesi Kronik Hepatit B' ye bağlı komplikasyonları en aza indirmek açısından çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, Histolojik aktivite indeksi, biyokimyasal ve serolojik parametreler

ABSTRACT

A Retrospective Assessment of Chronic Hepatitis B Patients

Introduction and Purpose: The HBV infection, causing about one million deaths worldwide each year, is among the infectious diseases still maintaining their importance and currency in the world as well as in our country. The aim of this study is to identify the general characteristics of the Chronic hepatitis B (CHB) patients in our region, to have knowledge about the progression of disease through histopathological and clinical laboratory findings and to assist in the subsequent treatment planning process.

Materials and Methods: The study was based on the basis of retrospective assessment of the patients diagnosed with Chronic Hepatitis B between the ages of 18 and 75, followed up at the Gastroenterology Clinic in the Department of Internal Medicine of Atatürk University Medical Faculty Research Hospital, who have undergone a liver biopsy and have not received an antiviral therapy before. 167 patients were enrolled in the study. Serum HBsAg, HBeAg, Anti HBe, HBV-DNA levels of those patients enrolled in the study were measured. According to the results of the biopsy reported based on the modified Ishak Scoring System, HAI and fibrosis values were recorded. In addition, ALT, AST, Albumin, AFP, PT and blood platelet values of the patients were recorded. Before the study, the local ethics committee approval was received.

Findings: While 51 patients were HBeAg-positive, 116 patients were found to be HBeAg-negative. In terms of AST, ALT, AFP, PT, total bilirubin, direct bilirubin, albumin, platelet count, HBV DNA, fibrosis and histological activity index, there was no statistical difference between the two groups. There was a statistical difference between the two groups in terms of the average age. In comparison of the average age, HBV-DNA, HAI and fibrosis levels based on the ALT groups, no statistical difference was found between the groups.

Conclusion: Chronic Hepatitis B is a disease which has a dynamic and complex course. The variable character of the virus and the patient-related factors led to the occurrence of different patterns in the course of Chronic Hepatitis B. Therefore, While evaluating the Chronic Hepatitis B patients, close follow-up and combined interpretation of serological markers, transaminase levels and viral load, knowing that liver biopsy is still

the gold standard method and avoiding from delaying the treatment are of great importance in terms of minimizing Chronic hepatitis B-related complications.

Key words: Chronic Hepatitis B, histologic activity index, biochemical and serological parameters

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaklaşık olarak dünya nüfusunun üçte birinde, geçmiş veya mevcut hepatit b virüs (HBV) ile olan enfeksiyonun serolojik kanıtı vardır ve 350-400 milyon insan kronik HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısıdır. Ülkemizde son on yıl içinde toplumun değişik kesimlerindeki kişileri kapsayan çalışmalarda HBsAg pozitifliği ortalama % 5.01 olarak bildirilmiştir. Hastalığın spektrumu ve kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri çeşitli ve değişken olup, inaktif bir taşıyıcı halinden siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HCC) ilerleyebilir. HBV' ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği veya HCC, yılda 0,5-1 milyondan fazla ölümün nedenidir ve günümüzde karaciğer nakli olgularının %5-10'nunu temsil etmektedir (1-3).

Kronik Hepatit B' li hastalar uzun vadede muhtelif komplikasyonların gelişme riski ile karşı karşıyadırlar. Varis kanamaları ile birliktelik gösteren portal hipertansiyon, assit, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinoma bu komplikasyonların en önemlileridir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla ölüme neden olurlar. Kronik Hepatit B virüs enfeksiyonunda prognoz viral replikasyonun durumuna ve karaciğerdeki histopatolojik hasar derecesine bağlıdır (2).

HBV' nin tek kaynağı insandır. Kronik Hepatit B, HBV' nin süregelen enfeksiyonuna bağlı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır; şu kriterleri kapsamaktadır: HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha fazla sürmesi, serum HBV DNA'sının 10^5 kopya/ml'nin üzerinde olması, sürekli veya aralıklı olarak ALT yüksekliği, karaciğer biopsisinde histolojik aktivite indeksi (HAI)' nin ≥ 4 olması, diğer hepatit nedenlerinin (HCV, HDV, alkol, otoimmün, vs.) ekarte edilmiş olması. HBV enfeksiyonunun teşhisi HBsAg varlığına dayanmaktadır. Akut ve kronik enfeksiyonu HBcAg' nin Ig M ve Ig G antikorları varlığı ile ayırt edilir. Kronik HBV enfeksiyonunun tümüyle tedavisi mümkün olmadığından HBsAg ekspresyonunun baskılanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla da günümüzde interferon, pegile interferon ve antiviral ilaçlar kullanılmaktadır (3, 4).

Kan transfüzyonu ile HBV bulaşma riski donörlerin hepatit b serolojileri görüntülenmesi neticesinde hemen hemen ortadan kaldırılmıştır. HBV bulaşması majör olarak perinatal, perkutan ve seksüel yollardır. Hepatit B enfeksiyonunun 4 evresi tanımlanmıştır: İmmün tolerans, immün klirens, düşük veya nonreplikatif faz ve

reaksiyon fazı. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri HBeAg durumu, serum HBV DNA düzeyleri ve serum alanin aminotransferaz (ALT) aktivitesi temel alınarak farklı fazlara bölünmüştür. Serum HBV DNA düzeyi Kronik Hepatit B hastalarında antiviral tedavi için bir kriter gibi kullanılır (5). Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon kişinin ölümüne neden olan HBV enfeksiyonu, halen dünyada ve ülkemizde güncelliğini ve önemini yitirmeyen enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Kronik Hepatit B’de hastalığın derecesini ve tedaviyi belirlemede karaciğer biyopsisi şarttır. Kronik hepatit histolojisi, hafif hasardan ileri derecede fibrozise kadar değişebilen geniş bir morfolojik tablo göstermektedir. Bu çalışmada amacımız bölgemizdeki Kronik Hepatit B hastalarımızın genel özelliklerini belirlemek, laboratuvar histopatolojik ve klinik bulgularıyla hastalığın progresyonu hakkında bilgi sahibi olmak ve bundan sonraki tedavi planlanmasına yardımcı olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Yaklaşık olarak dünya nüfusunun üçte birinde, geçmiş veya mevcut HBV ile olan enfeksiyonun serolojik kanıtı vardır ve 350-400 milyon insan kronik HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısıdır. Hastalığın spektrumu ve kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri çeşitli ve değişken olup, inaktif bir taşıyıcı halinden siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HCC) ilerleyebilir. HBV' ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği veya HCC, yılda 0,5-1 milyondan fazla ölümün nedenidir ve günümüzde karaciğer nakli olgularının %5-10'nunu temsil etmektedir (1).

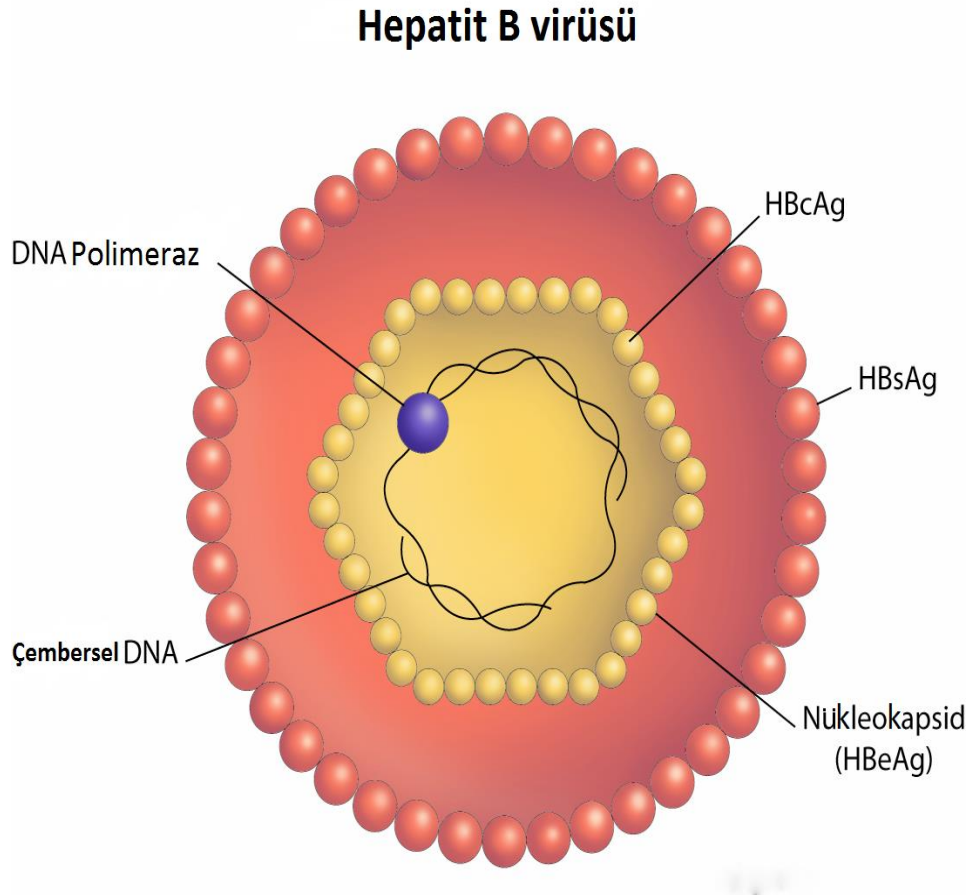
Hepatit, nonspesifik, klinikopatolojik bir terim olup histolojik olarak nekroinflamatuvar yanıtın eşlik ettiği hepatosellüler hasarın görüldüğü bütün hastalıkları kapsamaktadır. Hepatit, 6 aydan az süren sınırlı karaciğer hasarı ile karakterize akut hepatit ve 6 aydan uzun süren inflamatuvar yanıt olarak karakterize kronik hepatit olarak sınıflandırılmaktadır. Akut hepatit B enfeksiyonunda kronikleşme oranı tüm yaş gurupları bir arada değerlendirildiğinde % 2-10 civarındadır. Kronik Hepatit B (KHB)' li hastalar uzun vadede muhtelif komplikasyonların gelişme riski ile karşı karşıyadırlar. Varis kanamaları ile birliktelik gösteren portal hipertansiyon, assit, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinoma bu komplikasyonların en önemlileridir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla ölüme neden olurlar. KHB virüs enfeksiyonunda prognoz viral replikasyonun durumuna ve karaciğerdeki histopatolojik hasar derecesine bağlıdır (2, 6).

HBV' nin tek kaynağı insandır. Kronik Hepatit B, HBV' nin süreğen enfeksiyonuna bağlı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır; şu kriterleri kapsamaktadır: HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha fazla sürmesi, serum HBV DNA'sının 10^5 kopya/ml'nin üzerinde olması, sürekli veya aralıklı olarak ALT yüksekliği, karaciğer biopsisinde histolojik aktivite indeksi (HAI)'nin ≥ 4 olması, diğer hepatit nedenlerinin (HCV, HDV, alkol, otoimmün, vs.) ekarte edilmiş olması. Akut ve kronik enfeksiyonu HBcAg' nin Ig M ve Ig G antikorları varlığı ile ayırt edilir. Kronik HBV enfeksiyonunun tümüyle tedavisi mümkün olmadığından HBsAg ekspresyonunun baskılanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla da günümüzde interferon, pegile interferon ve antiviral ilaçlar kullanılmaktadır (3, 4).

2.1. Patogenez

HBV' nin inkubasyon periyodu 45-160 gün arasında değişir. HBV parenteral, perkutan, enfekte kanın mukoz membrana teması, seksüel temas ve perinatal yolla bulaşır. HBsAg çeşitli vücut sıvılarında tespit edilmesine rağmen sadece serum ve semen infektiftir (5, 7).

HBV kısmen çift sarmallı, kısmen tek sarmallı, RNA ara ürünü revers transkriptaz enzimi ile replike olan bir DNA virüsüdür. HBV güçlü hepatotropik olmasına rağmen lenf nodu, mononükleer hücreler gibi ekstrahepatik dokularda da bulunabilir. HBV genomu dört majör proteini kodlayan dört kısımdan oluşur: S geni, hepatit b surface antijeni (HBsAg) olan zarf proteinini kodlar; C geni, hepatit b cor antijeni (HBcAg) ve hepatit b e antijeni (HBeAg) olan nukleokapsid proteinini kodlar; P (Pol) geni, DNA polimerazı kodlar ve X geni ise x proteinini kodlar (8). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. HBV virüsünün yapısı (8)

Virüsün zar proteini (HBsAg) HBV enfeksiyonunun primer markeridir. HBsAg hepatositte stoplazmada sentezlenir ve buzlu cam hepatositlerin varlığı ile tanımlanabilir. C bölgesi 2 başlangıç kodonu içerir ve bu yüzden 2 gen transkripte edilir (precore ve core), bu iki translasyonun sonucunda 2 protein üretilir (HBeAg ve HBcAg). HBcAg 27 nm nükleokapsid core proteinlerinde eksprese edilir ve seruma salınmaz, ancak hepatosit nükleusunda predominant olarak bulunur ve küçük miktarlarda hepatosit membran yüzeyinde de bulunur. Bu anlamda HBcAg, enfeksiyona konak immun cevabın hedefidir, HBV' nin indüklediği karaciğer hasarında önemli rol oynar. Diğer nükleokapsid protein HBeAg düşük molekül ağırlıklı, nonpartiküler bir proteindir. C geninin precor ve core kısımları tarafından oluşturulur. Hepatositlerin sekretuar apparatusuna girer ve serumda dolaşır. HBeAg' nin varlığı aktif viral replikasyonun belirtisidir ve artmış enfektivite ve karaciğer hasarı ile orantılıdır. C genindeki precore kısmın mutasyonu sonucu oluşan HBeAg varyantlar, HBeAg' nin sentezindeki bozukluğa rağmen yüksek viral replikasyon ve karaciğer hasarına devam eder (8).

İzole Anti-HBcAg pozitifliğinin yorumlanması zordur ve takibinde düşük derece HBV enfeksiyonu, öncesinde var olan HBV enfeksiyonun veya yanlış pozitiflik sonucuna delalet edebilir. HIV enfeksiyonlu kişilerde, injeksiyon şeklinde ilaç kullanın öyküsü olan kişilerde ve yüksek prevalanslı bölgelerde yaşayan insanlarda düşük dereceli enfeksiyon olma olasılığı daha yüksektir (8).

HBV genotipleri sekiz tane olup (A-H), bu genotiplerin dağılımı coğrafi bölgelere göre değişir. Genotip A ve C Amerika kıtasında yaygın iken B ve D Asya şehirlerinde, D Avrupa'da ve E ise Sahra altı Afrika' da yaygındır. F, Orta ve Güney Amerika'da, Genotip H' nin dağılımı henüz anlaşılamamıştır. Türkiye' de D genotipi dominant genotiptir (4, 9).

HBV' nin direkt hepatosellüler hasara neden olmadığının çeşitli nedenleri vardır. Bunların en önemlisi, birçok kronik taşıyıcının hepatositlerinde virionları içerdikleri halde, hücre hasarına ait en ufak bir belirti olmamasıdır. Hepatosit hasarının, CD8+ sitotoksik T hücrelerinin virüs ile enfekte olmuş hücrelere saldırması sonucu meydana geldiğine inanılmaktadır (10).

Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren, fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar; virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca hepatosit kültürlerinde üretilen virüsün hücre canlılığı üzerine etkisi görülmemiştir. HBV enfeksiyonunu doğumda alan yeni doğanlarda yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyon oranına rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Bu durumun aksi, HBV' ye bağlı fulminan hepatitlerde görülmektedir. Bu olgularda düşük virüs düzeyi, fakat yaygın hepatosellüler nekroz vardır. Yeni doğanlarda virüse karşı immün yanıt gözlenmemesine karşın, fulminan hepatit tablosunda güçlü immün yanıt vardır. İmmün patogenezin rol oynadığı diğer hastalıklar gibi HBV' de de, viral yayılımı belirleyen değişkenlerle immün sistem değişkenleri arasındaki denge hastalığın sonucunu belirlemektedir (11).

2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gerçekleştirilen yeni bir meta analizde viral hepatitlerle ilgili olarak 1980-2007 yılları arası 27 yıllık sürede yayınlanan çalışmalar gözden geçirilmiş ve 1990-2005 arası dönemde dünya genelinde kronik HBV enfeksiyonunun azaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte HBsAg pozitif olgu sayısı 1990 da 223 milyon iken 2005' te 240 milyon olmuştur. HBV ile ilişkili kronik enfeksiyon dünya üzerinde yaklaşık 400 milyon insanı etkilemektedir. Bu durum kısmen HBV ile ilgili farkındalığın artışı ve taramaların yaygınlaşması sonucu zaten mevcut olan ancak önceden tanı konulmamış olguların saptanması ile açıklanabilir. Ama HBV sorununun dünya genelinde halen tam olarak çözülememiş olduğu da bir gerçektir. DSÖ' nün bu meta analizinde HBsAg pozitifliği bakımından Güney Doğu Asya' da 1990' dan 2005' e doğru artış olduğu, ama diğer birçok bölgede, örneğin Tropikal Latin Amerika, sahra altı Afrika, Avustralya ve Kuzey Afrika' da HBsAg prevalansında azalma olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde son on yıl içinde toplumun değişik kesimlerindeki kişileri kapsayan çalışmalarda toplam 97623 kişide HBsAg pozitifliği % 0,7 ile % 12,9 arasında değişen oranda (ortalama %5,01), anti-HBs pozitifliği de %6,3-% 48 (ortalama %23,2) bildirilmiştir (3, 12).

2.3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Kronik HBV enfeksiyonu, dinamik bir süreçtir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, şematik olarak, ardışık olma zorunluluğu olmayan dört evreye bölünebilir (1, 12).

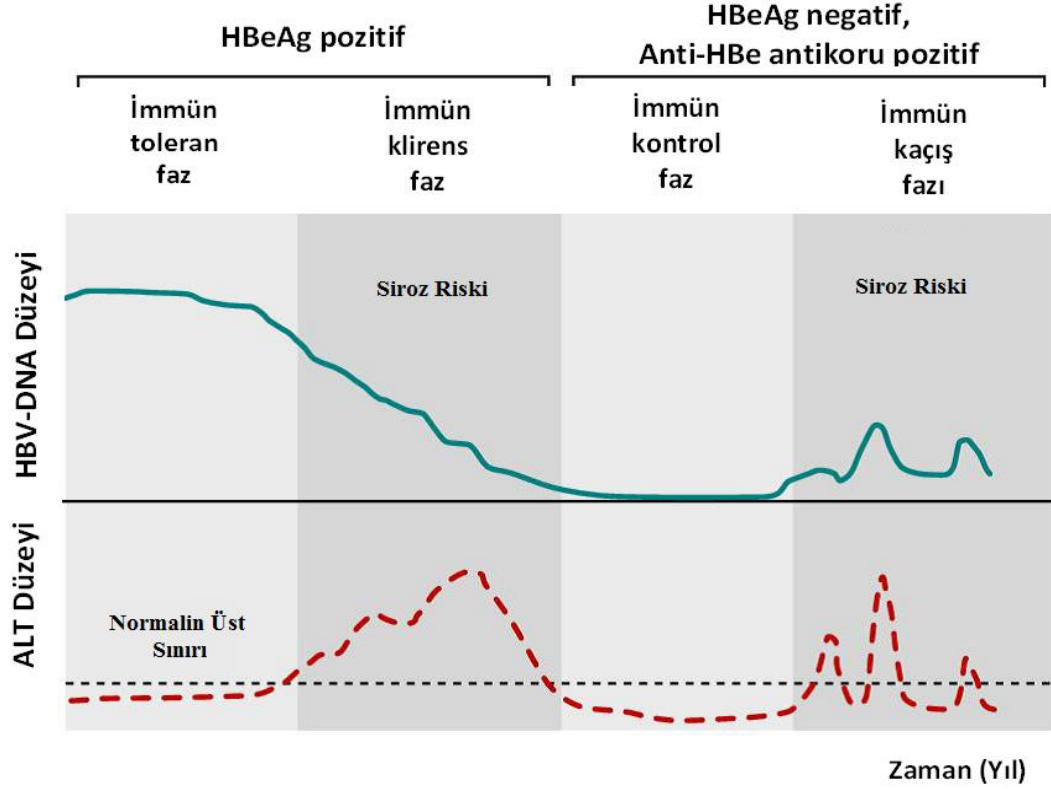
"İmmün tolerans" fazı; HBeAg pozitifliği, HBV replikasyonunun yüksek seviyeleri, amino transferazların normal veya düşük seviyeleri, hafif veya mevcut olmayan karaciğer nekroinflamasyonu ve fibrozun olmaması ya da yavaş progresyonu ile karakterize edilir. Bu ilk faz, daha sık gerçekleşir ve perinatal olarak veya yaşamın ilk yıllarında enfekte olan deneklerde daha uzundur. Vireminin yüksek seviyeleri nedeniyle bu hastalar yüksek oranda bulaşıcıdır (1).

"İmmün reaktif HBeAg-pozitif fazı"; HBeAg pozitifliği, immün tolerans fazına kıyasla nispeten daha düşük replikasyon seviyesi, aminotransferazların artmış veya dalgalanan seviyeleri, hafif veya ağır karaciğer nekroinflamasyonu ve bir önceki fazla karşılaştırıldığında fibrozun daha hızlı progresyonu ile karakterize edilir. Bu faz, immün toleransının ardından birkaç yıl sonra meydana gelebilir. Birkaç hafta ila birkaç yıl arasında sürebilir. Spontan HBeAg kaybının hızı artmıştır. Bu faz, anti-HBe' ye olan serokonversiyon ile son bulur (1).

"İnaktif HBV taşıyıcı fazı", HBeAg 'den anti-HBe antikoruna olan serokonversiyonu takip edebilir. Çok düşük veya tespit edilemeyen serum HBV DNA seviyeleri ve normal serum aminotransferazları ile karakterize edilir. Her 3-4 ayda bir yapılan alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri ve serum HBV DNA seviyeleriyle en az 1 yıllık bir takip, bir hastayı, inaktif HBV taşıyıcı olarak sınıflandırmadan önce gereklidir. ALT seviyeleri, sürekli olarak, geleneksel eşik değerlerine (yaklaşık 40 IU/ml) göre normal aralık dahilinde kalmalıdır ve HBV DNA 2000 IU/ml'den az olmalıdır. Fakat bazı inaktif taşıyıcılarda, sürekli olarak normal ALT seviyelerinin eşlik ettiği 2000 IU/ml'den büyük (genellikle 20,000 IU/ml'nin altında) HBV DNA seviyelerine sahip olabilir. HBV DNA <2000 IU/ml ve yüksek ALT değerleri olan hastalara, karaciğer hasarının nedenini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yaptırmaları önerilmektedir. Enfeksiyonun immünolojik kontrolünün bir sonucu olarak, inaktif HBV taşıyıcı durumu, hastaların çoğunluğunda çok düşük siroz veya HCC riskiyle birlikte, uygun bir uzun dönemli netice vermektedir. HBsAg kaybı ve anti-HBs

antikoruna olan serokonversiyon, spontan olarak yılda %1-3 olguda, genellikle sürekli tespit edilemeyen HBV DNA ile geçen birkaç yıldan sonra meydana gelebilir. Öte yandan, genellikle HBeAg negatif olan, Kronik Hepatit B'ye ilerleme de meydana gelebilir. Bu nedenle, inaktif HBV taşıyıcıları, ilk yıldan sonra her 6 ayda bir olan ALT tayinleri ve periyodik HBV DNA seviyelerinin ölçümleriyle ömür boyu izlenmelidirler. Karaciğer fibrozunun invazif olmayan değerlendirilmesinin yararlı olabileceği ve hatta karaciğer biyopsisinin düşünülebileceği, taban çizgisi serum HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin üzerinde olan olgularda, takip daha yakın olmalıdır (1) (şekil 2.2).

"HBeAg-negatif Kronik Hepatit B", immün reaktif fazı sırasında HBeAg' den anti-HBe antikorlarına olan serokonversiyonu izleyebilir veya inaktif taşıyıcı fazında yıllar yada on yıllar geçtikten sonra gelişebilir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde sonraki bir immün reaktif fazını temsil etmektedir. Dalgalanan HBV DNA ve aminotransferazların seviyeleri ve aktif hepatit desenli periyodik reaktivasyon ile karakterize edilir. HBeAg negatif Kronik Hepatit B, uzatılmış spontan hastalık remisyonunun düşük hızlarıyla ilişkilidir. Gerçek inaktif HBV taşıyıcılarını, spontan remisyon fazlarının meydana gelebileceği aktif HBeAg negatif Kronik Hepatit B' li hastalardan ayırmak önemli ve kimi zaman zordur. Eski hastalar, çok düşük komplikasyon riski ile iyi bir prognoza sahipken, son olarak bahsedilen hastalarda; ileri hepatik fibroz, siroz ve dekompanse siroz ve HCC gibi sonradan ortaya çıkan komplikasyonlara yüksek riskte ilerleme vardır. Hastaların dikkatli bir değerlendirmesi gereklidir ve inaktif taşıyıcı fazında raporlandığı gibi her 3-4 ayda bir yapılan ALT seviyeleri ve serum HBV DNA seviyeleriyle en az 1 yıllık bir takip, genellikle, aktif HBeAg-negatif Kronik Hepatit B' li hastalardaki aktivite dalgalanmasının tespitine olanak sağlar (1).



Şekil 2.2. HBV enfeksiyonunun doğal seyri (20)

Asya ülkelerinde ve ülkemizdeki HBV ile karşılaşmış büyük kesim enfeksiyonu neonatal (vertikal) veya erken çocuklukta (horizontal) almaktadır. Çocukluk çağlarında hastaların büyük çoğunluğu immün tolerans özelliği göstermektedir. Adölesan dönemi sonrası HBV enfeksiyonunu alanlar çocuklukta immatür immün sistemin neden olduğu immün tolerans dönemini yaşamazlar. Perinatal ve çocukluk döneminde enfeksiyon subklinik veya anikterik bir seyir gösterir ve oldukça yüksek kronikleşme riski taşır. Kronikleşme oranı % 70-90 arasında değişir. İleri yaşlarda alınan HBV enfeksiyonunun kronikleşme yaklaşık % 5 civarındadır. Enfeksiyon %30-50 semptomatik olmakta ancak kronikleşme az olmaktadır. Ayrıca fulminan hepatit riski yaşla birlikte artmaktadır. HBeAg pozitif kronik hepatitli erişkin hastalar daha çok yaşamlarının 3 ya da 4. dekatında hastalıkla karşılaşmaktadır ve erkekler fazladır (13, 14).

2.4. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik

En az altı aydır HBsAg pozitifliği saptanan vakalar Kronik Hepatit B olarak değerlendirilirler. Kronik Hepatit B sıklık açısından erkek predominansı gösterir. Yüksek taşıyıcılık oranına sahip bir bölgede ikamet, HBV' li şahıslar ile seksüel ilişki

öyküsü kan ve kan ürünleriyle ilgili işlerde çalışmak, transplantasyon geçirmiş olmak, immünoşüpresif kullanmak, ilaç tutkunu olmak veya homoseksüalite hepatit b ile ilişkili bir hastalığın olabileceğini akla getirebilir. HBeAg (+) annelerden doğan bebeklerde kronik enfeksiyon riski % 80 -90 civarındadır. Sağlıklı erişkinlerde akut hepatit sonrası kronikleşme % 5 gibi düşük bir oranda gerçekleşmektedir. Bazı vakalarda ise yukarıda sayılan birlikteliklerin hiçbiri mevcut değildir (2, 13).

Kronik Hepatit B' de transaminaz seviyeleri fluktuasyon gösterir ve sarılık intermittandır. Hepatitin mevcut olduğu hastalarda ılımlı bir klinik tablo kendini gösterebileceği gibi biyokimyasal düzeyde aktivite bulgularının tamamen asemptomatik bir vakada saptanması da oldukça sıktır. Ancak Kronik Hepatit B' de semptomların karaciğer hasar şiddeti ile korelasyon göstermediğini unutmamak gerekir. Çünkü kronik HBV enfeksiyonu ve hastalığının doğal seyri değişken ve komplekstir ve henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Semptomlar halsizlik, iştahsızlık, kendini iyi hissetmeme şeklinde sıralanabilir. Bir grup asemptomatik hastada ise vakaya hepatit b pozitifliği açıklandıktan hemen sonra şikâyetler ortaya çıkmaktadır. KHB de fizik muayene bulguları arasında intermittan sarılık, hafif hepatosplenomegali ve siroz bulguları sayılabilir. Ayrıca hem akut hem de kronik enfeksiyonda ekstrahepatik belirtiler oluşabilmektedir. Ekstrahepatik belirtiler, artralji, artrit, Henoch Schönlein purpurası, generalize vaskülitler (poliarteritis nodoza), glomerulonefritler, plevral effüzyon, perikardit ve aplastik anemidir. HBV enfeksiyonunun nadir komplikasyonları ise pankreatit, myokardit, atipik pnömoni, transvers myelit ve periferik nöropatidir (2, 8, 15) .

2.5. Kronik HBV' de Tanı

Kronik Hepatit B enfeksiyonu 6 aydan daha fazla süren HBsAg, HBeAg ve yüksek titrede HBV DNA kalıcılığını içerir. İnaktif taşıyıcılık durumu ise, HBsAg ve anti-HBe' nin bulunması, HBeAg' nin tespit edilememesi, HBV DNA' nın 100 000 copy/ml' nin altında olması, az veya hiç karaciğer inflamasyonunun olmaması ve normal serum aminotransferaz ile karakterizedir (12, 16).

HBV' nin özgül tanısında kullanılan serolojik testler, HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBc ve Anti-HBe' dir. Tipik bir akut HBV' de ilk antikör yanıtı Anti-HBc Ig M oluşmasıdır. Anti-HBc Ig M 6 ay civarında kaybolur, nadiren hiç gelişmez ya da geç

dönemde oluşur. HBV ile temasta birkaç hafta sonra serumda HBsAg ortaya çıkar. Ardından Anti-HBc total yükselir. Klinik ise HBsAg' nin serumda ortaya çıkışından ortalama 4-10 hafta sonra belirginleşir. Viral replikasyonun en iyi göstergesi HBV DNA' dır. HBsAg' nin ortaya çıkmasından önceki üç haftaya kadar dönemde saptanabilmektedir. HBeAg de replikasyon varlığı hakkında sınırlı bilgi verir. Akut olgularda HBeAg serumda HBsAg ile yaklaşık olarak hemen hemen aynı dönemde ortaya çıkar ve HBsAg' den önce kaybolur (17).

2.6. Moleküler Tanı Yöntemleri

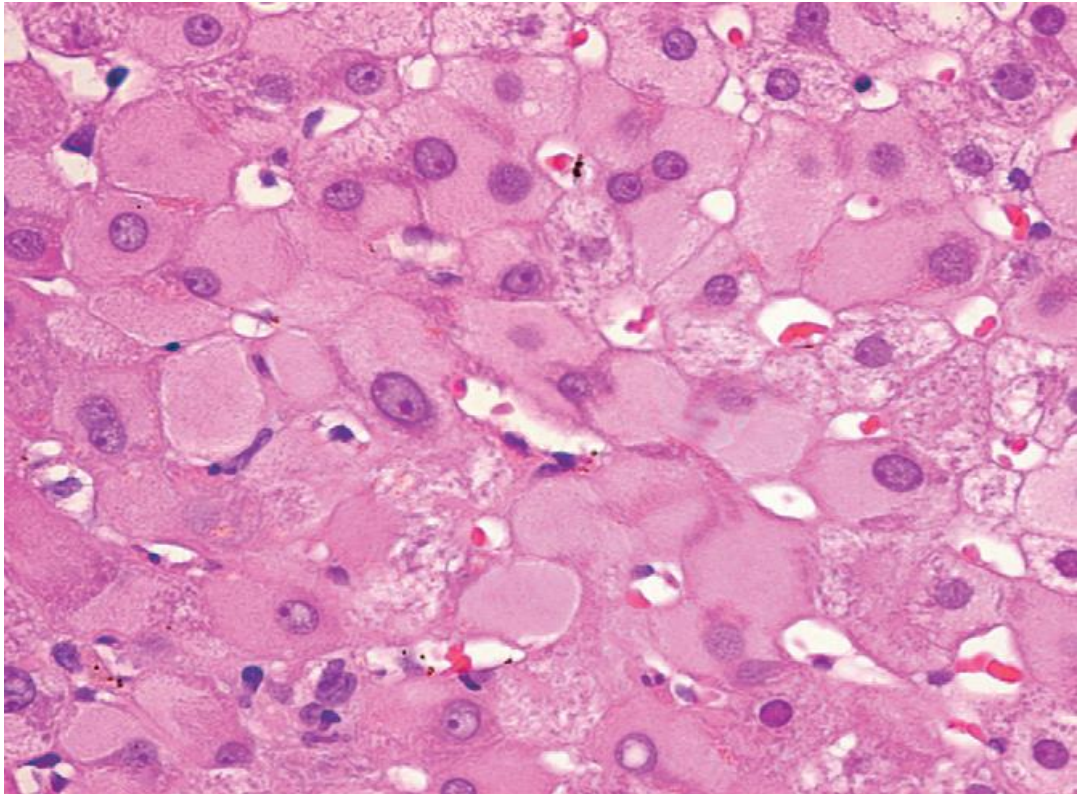
HBV enfeksiyonlarının farklı dönemlerinin tanısında moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Serum HBV DNA viral yükün bir ölçüsüdür. HBsAg' den yaklaşık 3 hafta kadar önce saptanabilir olması enfeksiyon bulaşımının erken tanısında son derece yardımcıdır. Başlıca klinik kullanımları; serolojik tanıdan kaçabilen mutant enfeksiyonların gösterilmesi, viral aktivitenin ve prognozun belirlenmesi, antiviral tedavi etkinliğinin izlenmesi ve ilaç direncinin erken tespittir. Eski jenerasyon HBV DNA testleri başta hibridizasyon ve sinyal amplifikasyon teknolojisi temeline dayanmaktaydı. Örnekler hibrid yakalama amplifikasyon testi, dallı DNA testi ve DNA çapraz bağlama testini içermekteydi. Bu tahlillerin tespit alt sınırları 100.000 ve 1.000.000 kopya / ml arasında idi. Bu düşük hassasiyet antiviral tedavi çağında klinik kullanım için uygun değildi. Günümüzde yeni HBV DNA testleri 10 ile 100 kopya / ml limitleri tespit etmektedir. Örnekler PCR bazlı analiz, 5 'nükleaz teknoloji bazlı analiz ve daha yeni jenerasyon olan dallı DNA testi ile değerlendirilir. Genel olarak 1 IU / ml, 5 kopya / ml eşdeğerdir (5, 17).

2.7. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi

Kronik viral hepatitlerin tanı sürecinde en önemli yöntem karaciğer biyopsisidir. En yaygın olarak tercih edilen karaciğer iğne biyopsisidir. İğne biyopsinin tercih edilmesinin sebebi hem hasta için diğer yöntemlere göre daha az invaziv olması hem de organın derin kısımlarını dahi örnekleyebilmesidir (18).

En belirgin histolojik bulgular portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve periportal nekrozisdir. İnflamatuvar infiltrasyon esas olarak mononükleer hücrelerden oluşur. Portal nekroz 'limiting plate' nin ilerleyici bozulması (interface hepatit) olarak

orta veya şiddetli olabilir. Karaciğer hasarı ilerledikçe, fibroz doku başlangıçta portal alanlar içinde depozit halindedir, sonra sentrilobüler alana uzanır ve komşu portal alanlara köprüleşme şeklinde fibrozis ve sonunda siroz gelişir. Bazı hastalarda HBsAg pozitif boyanan hepatositlerde buzlu cam görünümü bulunabilir (Şekil 2.3). Hepatositlerde buzlu cam aşırı fazla ise sıklıkla aktif viral replikasyonu gösterir. Hepatit b kor antijeni (HBcAg) genellikle hepatositlerin çekirdeğinde görünür (5).



Şekil 2.3: Büyük büyütmede hepatositlerin çoğunda "buzlu cam" görünümü (5)

Knodell ve arkadaşlarının 1981 de yayınladıkları çalışmayı temel alarak 1990' ılı yıllarda kronik hepatitlerde sayısal değerlendirmeler yapılmaya başlandı. Bugün dünyada ve ülkemizde en fazla kullanılan, İshak ve arkadaşlarının 1995 yılında yayınladıkları 'Modifiye Knodell Sistemi' olarak da bilinen 'İSHAK Sayısal Değerlendirme Sistemi' dir. Bu sistemde sınır hepatiti, birleşik nekrozlar, lobül içi odaksal nekrozlar ve portal iltihap ayrı ayrı değerlendirilip verilen skorlar toplamı 'histolojik aktivite indeksi' ni (HAI) oluşturmaktadır. Bağ dokusu boyaları ile gözlenen bağ dokusu artışı da portal genişlemenin, fibröz köprüleşmelerin ve nodüllerin varlığı

ve yaygınlığına göre derecelendirilerek fibrozis-evre skoru olarak bildirilmektedir. Değerlendirme kriterlerinin ayrıntıları aşağıdaki tablo 2.1 de verilmiştir (19).

Tablo 2.1: İSHAK Sayısal Değerlendirme Sistemi

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (*piecemeal* nekroz)	Skor
-Yok	0
-Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
-Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
-Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
-Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent (birleşik) nekroz	
-Yok	0
-Fokal	1
-Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
-Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
-Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
-Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
-Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (*spotty*) litik nekroz, apoptozis fokal inflamasyon	
-Yok	0
-1 veya daha az odak (10' luk objektif ile)	1
-2-4 odak (10' luk objektif ile)	2
-5-10 odak (10' luk objektif ile)	3
-10'dan fazla odak (10' luk objektif ile)	4
D. Portal inflamasyon	
-Yok	0
-Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
-Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
-Orta/Yoğun (tüm portal alanlarda)	3
-Yoğun (tüm portal alanlarda)	4
Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	Skor
-Fibrozis yok	0
-Birkaç portal alanda fibroz genişleme ve +/- kısa fibroz septa	1
-Portal alanların çoğunda fibroz genişleme ve +/- kısa fibroz septa	2
-Portal alanların çoğunda fibroz ve seyrek portal -portal (P-P) köprüleşme	3
-Portal alanlarda fibroz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanı sıra portal-santral (P-C)]	4
-Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
-Siroz (olası veya kesin)	6

2.8. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

Kronik Hepatit B de tedavinin amacı siroz, HCC ve karaciğer yetmezliğinin önlenmesidir. Tedaviye yanıt ve hastalık progresyonunun monitorizasyonu için klinik pratiğe taşınan markerler; serum ALT düzeylerinin normale gelmesi, karaciğer biopsisinde fibroziste iyileşme veya kötüleşme olmadığını gösteren inflamatuvar skorlarda azalma, serum HBV DNA da tespit edilemeyecek düzeyde baskılanma, HBeAg kaybı ve anti-HBe serokonversiyonu, ve HBsAg kaybı ve anti-HBs serokonversiyonunu içerir (1, 8, 20).

Tedavi; biyokimyasal remisyon, histolojik iyileşme ve komplikasyonların önlenmesiyle sonuçlanan virolojik baskılamamanın derecesini güvence altına almalıdır. İdeal son nokta, HBsAg kaybıdır fakat bu, mevcut anti-HBV ajanlarıyla çok nadir başarılabılır bir durumdur. Daha gerçekçi bir son nokta, kalıcı veya korunmuş virolojik remisyonun sağlanmasıdır. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda, ideal son nokta, anti-HBe' lere serokonversiyonlu veya serokonversiyonsuz kalıcı, tedavisiz HBsAg kaybıdır. Bu; Kronik Hepatit B aktivitesinin tam ve kesin remisyonu ve iyileşmiş uzun dönemli bir sonuç ile ilişkilidir. HBeAg negatif hastalardaki kalıcı tedavisiz virolojik ve biyokimyasal yanıtın sağlanması tatminkâr bir son noktadır, çünkü bunun iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anti-HBe serokonversiyonu sağlanmamış HBeAg pozitif hastalar ve HBeAg negatif hastalardaki uzun dönem antiviral tedavisi altında oluşan virolojik remisyon, bir sonraki en istenen son noktadır (Tablo 2.2). Bu amaca, eğer HBV replikasyonu sürdürülebilir bir biçimde baskı altında tutulabilir ise ulaşılabilir. Daha sonra, KHB' nin histolojik aktivitesindeki eşlik eden azalma, siroz riskini ve özellikle sirotik olmayan hastalarda HCC riskini azaltır. Fakat, kronik HBV enfeksiyonu, HBV reaktivasyonunu açıklayabilecek enfekte hepatositlerin nükleusundaki kovalent olarak kapalı sirküler DNA' nın (cccDNA) persistansı sebebiyle tamamen yok edilemez. Buna ek olarak, HBV genomu, konakçı genoma entegre olur ve onkojenez ve HCC gelişimini destekleyebilir (1, 20).

Tablo 2.2. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları.

Yanıt	Tanım
Primer yanıt	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması, fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftasında HBV DNA'nın real-time PCR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg' nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

Kronik Hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır. (Tablo 2.3) Bu ilaçların etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Birebir karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg (+) naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV DNA da negatifleşme) pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırası ile %25, %40-44, %21, %67, %60 ve %76 oranlarında bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonu ise pegile interferon ile %27 vakada sağlanabilirken, bu oran oral antiviral kullananlarda %16-20 oranlarında kalmaktadır. Bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı pegile interferon ile %3 oranında olurken, bu oran lamivudin kullananlarda %1, adefovir ve telbivudin kullananlarda %0, entekavir kullananlarda %2 olurken tenofovir tedavisi alanlarda %3,2 oranında bildirilmiştir (21).

Tablo 2.3. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180 ug/haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 ug/kg - haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir	300 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

*HBeAg pozitif olgularda, Anti-HBe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir. Oral antivirallerle tedavide Anti HBs pozitif olduktan 1 yıl sonrasına kadar tedaviye devam edilebilir.

Hepatit B Virüs enfeksiyonundan korunmada neler yapılmalıdır (7, 21).

- Tüm yeni doğanlar HBV' ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır.
- Adolesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden tetkik ve aşılama yapılmalıdır.
- HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır. Aşılama aralıklı şekilde 3 doz olarak uygulanmalıdır.
- HBV ile enfekte bireyle temas sonrasında duyarlı kişiye HBIG (hepatitis B immune globulin) ve aşı ile profilaksi uygulanmalıdır.
- HBV risk faktörü olmayıp da düşük endemisite bölgesindeki izole Anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılanmalıdır.
- Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir.
- HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılanmalıdır.

3. MATERYAL METOT

3.1. Hasta Grubu ve Yöntem

Çalışma 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen 18-75 yaş arası, karaciğer biopsisi yapılmış, daha önce hiç antiviral tedavi almamış Kronik Hepatit B tanısı alan hastaların retrospektif olarak taranması esasına dayandırıldı. 167 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalarda serum HBsAg, HBeAg, Anti HBe düzeyleri Dia.pro Diagnostik bioprobes (İtaly) ticari kitleri kullanılarak mikro ELISA yöntemiyle Alirad (Radim Laboratoies) cihazı ile çalışılırken, HBV-DNA düzeyleri kantitatif PCR yöntemiyle (QIAGEN Diagnostic Systems) çalışılmıştır. Modifiye Ishak skorumu sistemine göre rapor edilen biyopsi sonuçlarına göre HAI ve fibrozis değerleri kaydedildi. Ayrıca hastaların ALT, AST, Albumin, AFP, PT ve Trombosit değerleri kaydedildi. Ülkemizde KHB enfeksiyonunda yüksek oranda D genotipi ile karşılaşıldığından çalışmaya alınan hastalarda genotip tayini yapılmamıştır.

Hastalar HBeAg durumuna göre HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yaşlarına göre ≤ 29 olanlar yaş grubu 1, 30-40 yaş arası olanlar yaş grubu 2 ve > 40 yaş olanlar yaş grubu 3 olarak sınıflandırıldı. Hastalar ALT düzeyine göre değerlendirildiğinde ALT düzeyinin normal değerleri hastanemizde erkekler için < 45 U/L kadınlar için < 34 U/L olarak belirlendiğinden normal ALT değerleri için ALT grup 1, normalin 1-2 katı yüksek değerleri için ALT grup 2, normalin 2 katından fazla ALT değerleri için ALT grup 3 olarak sınıflandırıldı. HAI' ye göre değerlendirildiğinde HAI 1-4 olanlar grup 1, HAI 5-9 olanlar grup 2, HAI 10-18 olanlar grup 3 olarak sınıflandırıldı. Fibrozis açısından da fibrozis skoru 1-3 olanlar 1 grup, fibrozis skoru 4-5 olanlar 2 grup olmak üzere gruplandırıldı. Yukarıdaki gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

-KHB tanısı ile karaciğer biopsisi yapılan ve biopsi sonucu Kronik Hepatit B olarak raporlanan hastalar.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

-Hepatit C, delta varlığı veya HIV ile koenfeksiyon varlığı, metabolik karaciğer hastalığı olanlar.

-Karaciğer sirozu varlığı, inaktif HBV taşıyıcıları.

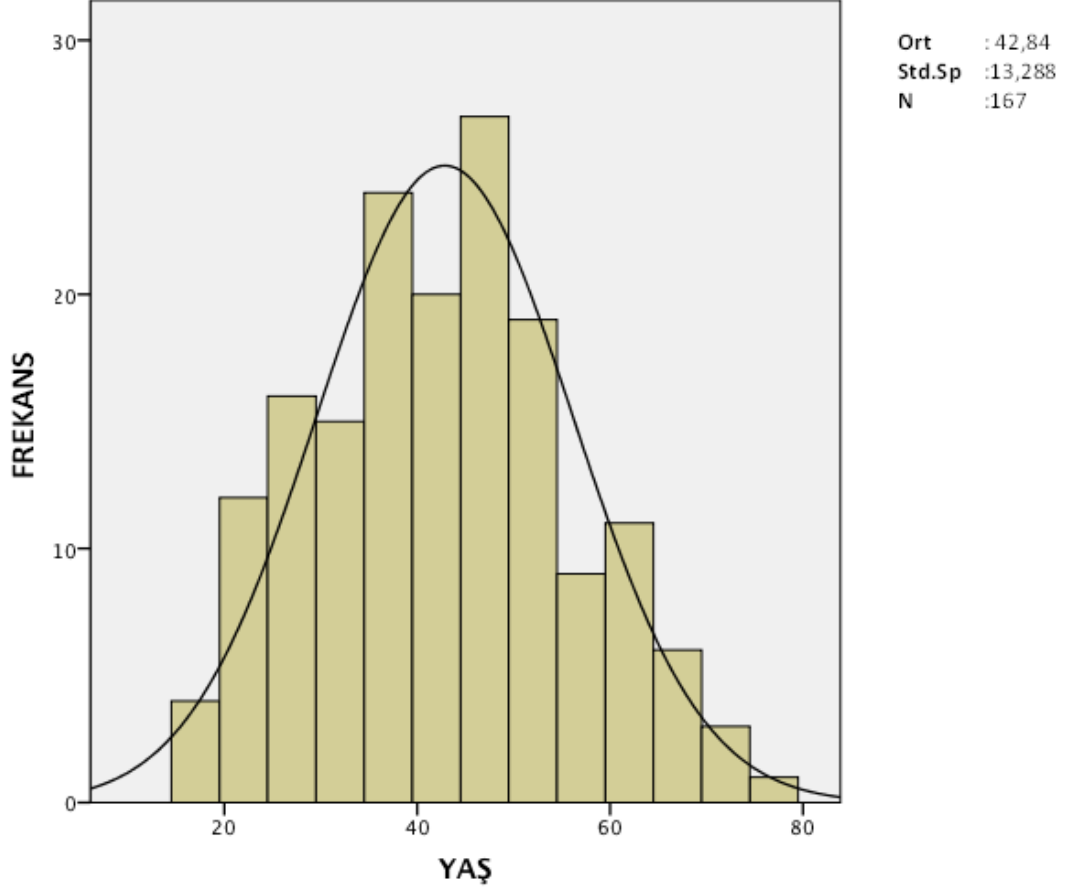
3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 for windows programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları parametrik koşullar sağlandığında T-testi ve kategorik değişkenler Ki-kare testi ile analiz edildi. Bazı sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı. Yaş, ALT, fibrozis, HAI gruplarında karşılaştırılan sürekli değişkenlerin analizinde Oneway ANOVA testi kullanıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için Post Hoc analizi yapılarak Bonferoni düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza genel yaş ortalaması 42.84 ± 13.28 olan 109 erkek (%65,3), 58 kadın (%34,7) olmak üzere toplam 167 Kronik Hepatit B hastası dahil edildi. (şekil 4.1)



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılım grafiği

51 hastanın HBeAg' si pozitif iken, 116 hastanın HBeAg' si negatifti (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete ve HBeAg durumuna göre dağılımı

Hasta			Cinsiyet		Total
			Kadın	Erkek	
HBeAg	Pozitif	Sayısı Yüzde	30 %58,8	21 %41,2	51 %30,5
	Negatif	Sayısı Yüzde	28 %24,1	88 %75,9	116 %69,5
Total	Sayı Yüzde		58 %34,7	109 %65,3	167 %100

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama demografik, histolojik, laboratuvar özellikleri tablo 4.2’ de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların ortalama demografik, histolojik, laboratuvar özellikleri

Hasta özellikleri	Total
Yaş	42,84±13,28
HBV DNA (x10 ⁶ /IU/ml)	928,59±6737,48
AST (U/L)	68,60±76,52
ALT (U/L)	111,87±140,13
Total bilirubin (mg/dl)	0,66±0,35
Direk bilirubin (mg/dl)	0,21±0,18
Albümin (g/dl)	4,3±0,35
AFP (IU/ml)	2,7±1,83
Plt (x10 ³ /µL)	214,53±629,92
PT	12,48±2,09
HAİ	9,16±2,77
Fibrozis	2,43±1,08

Ülkemizde KHB enfeksiyonunda yüksek oranda D genotipi ile karşılaşıldığından çalışmaya alınan hastalarda genotip tayini yapılmamıştır.

Çalışmamızda Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastalar HBeAg durumuna göre iki gruba ayrılarak incelendi. HBeAg pozitif ve negatif KHB’ li olguların demografik, histolojik ve laboratuvar özellikleri tablo 4.3’de gösterilmiştir. AST, ALT, AFP, PT, total bilirubin, direk bilirubin, albümin, trombosit sayısı, HBV DNA, fibrozis ve histolojik aktivite indeksi açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Serum HBeAg pozitif hastaların yaş ortalaması HBeAg negatif hastalara göre daha küçüktü (p< 0,05).

Tablo 4.3. HBeAg negatif ve HBeAg pozitif KHB' li olguların demografik, histolojik ve laboratuvar özellikleri

Hasta özellikleri	HBeAg (+) (n=51)	HBeAg (-) (n=116)	P değeri
Yaş	34,49±13,48	46,51±11,45	0,001*
HBV DNAx10⁶(IU/ml)	859,76±3620,74	958,85±7734,46	0,931
AST (U/L)	86,18±93,23	60,87±66,91	0,084
ALT (U/L)	137,18±148,71	100,75±135,36	0,122
T. bilirubin (mg/dl)	0,67±0,43	0,66±0,31	0,812
D. bilirubin (mg/dl)	0,25±0,30	0,19±0,09	0,146
Albümin(gr/dl)	4,24±0,37	4,34±0,33	0,114
AFP(IU/ml)	2,25±1,49	2,90±1,93	0,034
Plt (x10³/µL)	228,43±67,64	208,42±60,12	0,058
PT	12,67±1,65	12,40±2,26	0,459
HAİ	8,92±2,72	9,26±2,80	0,472
FİBROZİS	2,45±1,04	2,41±1,11	0,840

(* p<0,05)

HBeAg pozitif olanlarda yaş ortalaması 34,49 ± 13,48 bulundu. HBeAg negatif hastalarda ortalama yaş 46,51 ± 11,45 bulundu. İki grup arasında yaş ortalaması açısından p<0,001 olup istatistiksel olarak fark vardı. HBeAg pozitif hastalar HBeAg negatif hastalardan belirgin olarak daha gençtiler. Erkeklerin % 19,3 (n:21), kadınların % 51,7 (n:30)' si HBeAg pozitiflik saptanırken, erkeklerin % 80,7 (n:88) ve kadınların % 48,3 (n:28)' ünde HBeAg negatiflik saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. (X²:18,801, p:0,001). HBeAg pozitif hastaların ortalama ALT değerleri 137,18±148,71, HBeAg negatif hastaların ortalama ALT değerleri 100,75±135,36 bulundu. İki grup arasında istatistiksel bir farklılık yoktu (p>0,05). HBeAg pozitif hastalardaki ortalama HBV-DNA değeri 859,76±3620,74 bulundu. HBeAg negatif hastalarda ortalama HBV-DNA değeri 958,85±7734,46 bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. HBeAg pozitif grup ile HBeAg negatif grup HAİ ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığında HBeAg pozitif grupta ortalama HAİ değerleri 8,92±2,72 olup HBeAg negatif grupta ortalama HAİ değeri 9,26±2,80 bulundu. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu. HBeAg negatif grubun ortalama HAİ değeri HBeAg pozitif

gruptan daha yüksekti. HBeAg pozitif grup ile HBeAg negatif gruptaki hastalar fibrozis düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; HBeAg pozitif hastaların ortalama fibrozis değerleri $2,45 \pm 1,04$, HBeAg negatif hastaların ortalama fibrozis düzeyleri $2,41 \pm 1,11$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

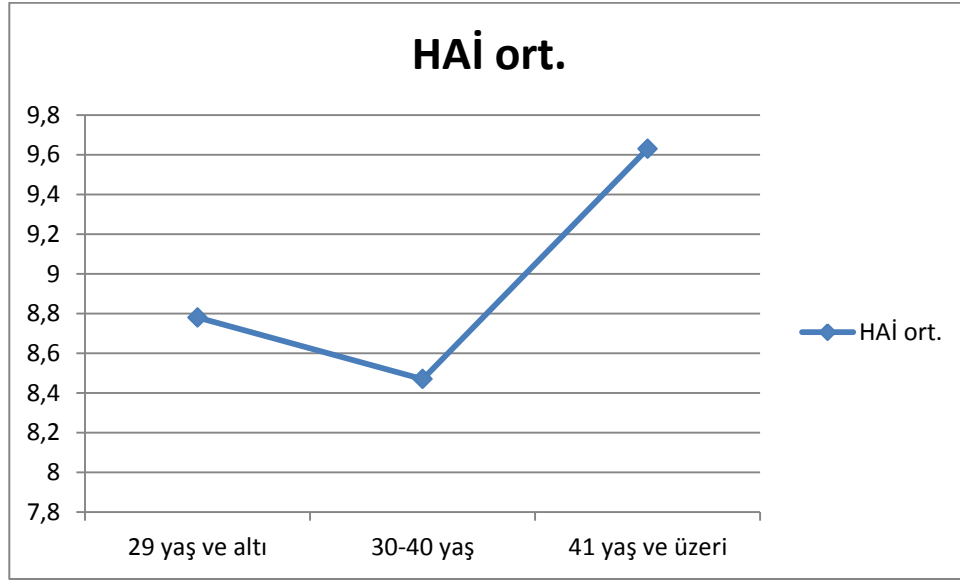
Yaş gruplarına göre hastaların HBV DNA, ALT, HAİ ve fibrozis özellikleri tablo 4.4 de gösterildi.

Tablo 4.4. Yaş Gruplarına Göre HBV-DNA, ALT, HAİ ve Fibrozis Ortalamaları

YAŞ GRUBU (n) (%)	HBV DNA (İU/ml) $\times 10^6$	ALT (U/L)	HAİ	FİBROZİS
1 (32) (%19)	1346,58 $\pm$ 4527,70	129,59 $\pm$ 110,19	8,78 $\pm$ 2,81	2,03 $\pm$ 0,96
2 (45) (%27)	40,33 $\pm$ 97,63	105,69 $\pm$ 128,14	8,47 $\pm$ 2,70	2,42 $\pm$ 1,15
3 (90) (%54)	1224,10 $\pm$ 8773,35	108,67 $\pm$ 155,36	9,63 $\pm$ 2,74	2,57 $\pm$ 1,07
p	0,586	0,726	0,049*	0,057

Yaş Grubu 1: Yaşı ≤ 29 olanlar, Yaş Grubu 2: Yaşı 30-40 arası olanlar, Yaş Grubu 3: Yaşı > 40 olanlar
(* $p < 0,05$)

Yaşı ≤ 29 olan hastaların ortalama HAİ değeri $8,78 \pm 2,81$, yaşı 30-40 arası olan hastaların ortalama HAİ değeri $8,47 \pm 2,70$, yaşı > 40 olan hastaların ortalama HAİ değerleri $9,63 \pm 2,74$ bulundu (Şekil 4.2). Gruplar arasında $p < 0,05$ olup istatistiksel olarak fark vardı. Ancak farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan analizde istatistiksel farklılık bulunamadı. Yaşı ≤ 29 olan hastaların ortalama fibrozis değerleri $2,03 \pm 0,96$, yaşı 30-40 arası olan hastaların ortalama fibrozis değerleri $2,42 \pm 1,15$, yaşı > 40 olan hastaların ortalama fibrozis değerleri $2,57 \pm 1,07$ bulundu. Gruplar arasında $p = 0,057$ olup istatistiksel olarak sınırda anlamlı olmayan fark mevcuttu, yaş düzeyi arttıkça fibrozis düzeyinde artma saptandı.



Şekil 4.2. Yaş gruplarında HAİ ortalamaları

Hastalarımızı fibrozis derecesine göre evre 3'den az (evre 1-3) ve evre 4 ve 5 fibrozisi olanlar (evre 4-5) olarak 2 gruba ayırarak incelediğimizde ortalama yaş, HBV DNA, ALT, AST, Albümin, AFP, Platelet, PT düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.5). HAİ ile fibrozis grupları arasında istatistiksel farklılık mevcuttu (t:4,207, p<0,001).

Tablo 4.5. Fibrozis derecesine göre ortalamaları

Hasta özellikleri	Fibrozis 1-3 (n=143)	Fibrozis 4-5 (n=23)	P değeri
Yaş	42,25±13,50	46,57±11,73	0,150
HBV DNAx10 ⁶ (IU/ml)	1073,51±7273,93	65,18±236,35	0,508
AST (U/L)	68,30±75,03	72,13±88,10	0,825
ALT (U/L)	110,01±123,31	127,00±222,43	0,592
Albümin(gr/dl)	4,31±0,35	4,31±0,31	0,950
AFP, IU/ml	2,59±1,63	3,35±2,75	0,66
Plt (x10 ³ /μL)	216,57±65,19	201,30±47,86	0,283
PT	12,49±2,16	12,51±1,70	0,958
HAİ	8,80±2,62	11,30±2,80	0,001*

(* p<0,05)

Hastalar HAI indeksine göre 0-4, 5-9, 10-18 olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların yaşı, HBV DNA, AST, ALT, düzeylerinin ortalamaları alındı (Tablo 4.6). Histolojik aktivite indeksine göre her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,005$).

Tablo 4.6. Histolojik aktivite indeksine göre hastaların değerlendirilmesi

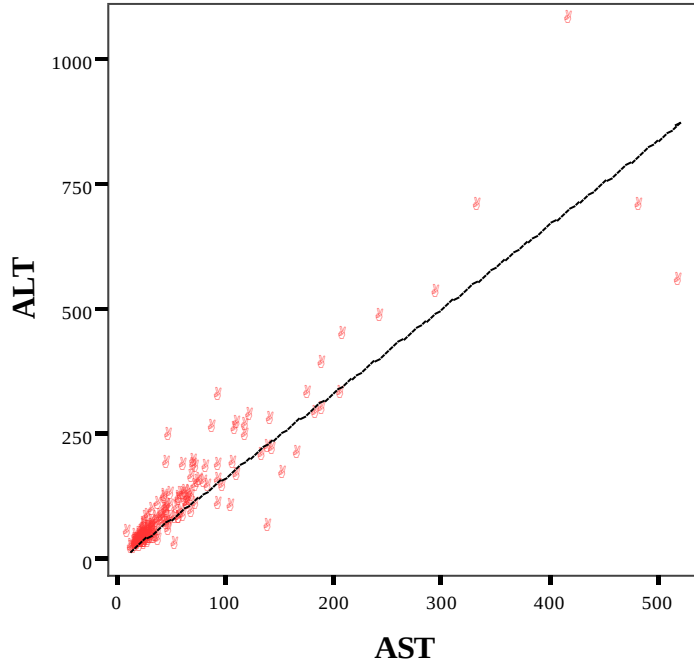
HAI	0-4	5-9	10-18	P
YAŞ	38,50±0,70	42,27±12,60	42,27±12,60	0.710
AST	33,50±12,02	61,09±59,11	79,28±94,54	0.258
ALT	46,00±28,28	103,25±120,38	124,85±163,51	0.497
HBV DNA x10 ⁶	0,09±0,06	1119,65±8322,07	707,60±4033,47	0,910

ALT seviyesinde normalin üst sınırı (22) erkeklerde üst sınır 45 U/L, kadınlarda 34 U/L baz alındı. Hastalar ALT<NÜS, ALT≤1-2NÜS ve ALT>2NÜS olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendi. Her iki grupta yaş, HBV DNA, HAI ve fibrozis açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların ALT seviyesine göre gruplandırılarak incelenmesi

	ALT<NÜS(n=60)	ALT≤1-2NÜS(n=35)	ALT>2NÜS(n=72)	p
YAŞ	45,02±12,77	41,34±13,42	41,76±13,58	0,284
HBV DNA(10 ⁶)	13,45±83,15	1943,72±6546,10	1197,74±9182,40	0,367
HAI	8,67±2,67	9,82±3,01	9,24±2,70	0,137
FİBROZİS	2,43±1,14	2,49±1,01	2,39±1,09	0,910

Çalışmamızdaki parametreler arasında (yaş, HBV DNA, AST, ALT, HAI ve fibrozis) korelasyon analizleri yapıldı. AST ile ALT arasında ($r:0,919$ $p:0,001$) (şekil 4.3) ve HAI ile fibrozis arasında ($r:0,388$ $p:0,001$) pozitif yönde korelasyon saptandı. Diğer parametreler arasında istatistiksel düzeyde korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.3. ALT ile AST arasında yapılan korelasyon analizi

Toplam 41 hastaya entekavir (% 24,55), 29 hastaya tenofovir (% 17,36), 29 hastaya interferon (% 17,36), 43 hastaya lamivudin (% 25,74), 22 hastaya telbivudin (% 13,17) ve 3 hastaya (% 0,17) da adefovir tedavisi başlandı.

5. TARTIŞMA

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin Hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kronik HBV enfeksiyonu olgusu olduğu ve her yıl yaklaşık 500 - 700 bin (muhtemelen 1 milyon) kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir. Tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkan Kronik Hepatit B enfeksiyonu ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur (3, 4).

KHB, ya HBeAg pozitif ya da HBeAg negatif KHB olarak mevcuttur. Hastalığın HBeAg negatif formunun prevalansı, son on yılda HBV enfekte popülasyonunun yaşlanması ve spesifik HBV genotiplerinin predominansı sonucunda artmıştır ve Avrupa dahil birçok bölgedeki olguların çoğunluğunu temsil etmektedir. KHB’deki morbidite ve mortalite, viral replikasyonun persistansı ve siroz ve/veya hepatosellüler karsinoma (HCC) olan evrimi ile ilişkilidir. KHB epidemiyolojisi ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilgili özellikler göstermekte bu durum coğrafik dağılıma yansımaktadır. Popülasyon hareketleri ve göçü, Avrupa ve başka yerdeki birkaç düşük endemik ülkedeki hastalığın prevalans ve insidansını değiştirmektedir. Dünya çapındaki hastalık yükünün kontrolü için kapsamlı sağlık kaynakları gerekmektedir (1, 4).

HBV enfeksiyonu ülkemizde çok önemli bir akut ve kronik karaciğer hastalığı nedenidir. Toplumun küçük yaşta HBV ile teması oldukça değişik “Kronik HBV Enfeksiyonu” tablolarının görülmesine yol açmaktadır. Buna bağlı olarak, önemli sayıda taşıyıcı, genç yasta kronik hepatit ve karaciğer sirozu görülmektedir. Bu zengin hasta spektrumunda erken tanı ve tedavi hastalığın prognozunda oldukça büyük bir önem kazanmaktadır. Kronik b hepatitlerin tanısında, biyokimyasal parametre olarak ALT yüksekliği, serolojik parametre olarak HBeAg ile HBV DNA pozitifliği ve histopatolojik parametre olarak da HAI esas kriterleri oluşturmaktadır. Karaciğer biyopsisi karaciğer fibrozis değerlendirilmesi için altın standarttır. Histolojik skorlama sistemleri bir dizi yaygın Kronik Hepatit B nekroinflamatuvar aktivitesini ve fibrozisi tanımlamak için kullanılır. Ayrıca, hastaların takip, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde bu kriterler büyük önem taşır (5, 23).

HBeAg negatif/anti-HBe pozitif KHB sıklığı, Avrupa-Akdeniz ve Afrika ülkelerinde, HBeAg pozitif KHB sıklığından 7-9 kat daha fazladır. Avrupa-Akdeniz ve

Afrika bölgesinde biyokimyasal ve histolojik aktif hastalık olarak büyük çoğunluğunu (>85%) HBeAg negatif hastalar oluştururken, Asya, Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde HBeAg pozitif KHB daha baskındır. HBeAg negatif KHB hastalarının ortalama yaşı, aynı bölgelerdeki HBeAg pozitif hastalarla karşılaştırıldığında daha büyüktür. Çalışma popülasyonlarının sosyoekonomik ve hijyen düzeyi, yerel koşullar ve alışkanlıkları, genetik ve çevresel faktörler kadar iyi rol oynamasına rağmen, kronik HBV enfeksiyonun doğal seyrinde son zamanlarda özellikle bilinen viral faktörler belirgin hale gelmiştir. Doğal seyrinde ve şiddetli kronik karaciğer hastalığı ve özellikle HCC' nin gelişmesinde HBV genotipleri, subgenotipleri ve HBV genomunun spesifik mutasyonları rol oynamaktadır. Akdeniz havzasında genel olarak ülkemiz gibi diğer komşu ülkeleri de kapsayacak şekilde genotip D genel olarak üstündür. Çalışmamızda %69,4 oranında HBeAg negatif KHB hastası mevcuttu ve hastalarımızın ortalama yaşı HBeAg negatif grubunda daha büyüktü (24).

Hepatit b virüsü (HBV) dünyada en yaygın kronik viral enfeksiyonlardan biridir. Orta endemisite bölgeleri HBsAg prevalansının % 2-7 olduğu coğrafik bölgelerdir. Türkiye yaklaşık % 6 prevalansla orta endemisiteye sahip bölgeler arasında yer almaktadır (4). Ortadoğu'da HBV enfeksiyonu, genel popülasyon içerisinde % 2-5 'lik kronik HBV taşıyıcılık oranı ile orta endemiktir. Ülkemiz gibi genotip D baskınlığı olan bu bölgeden yapılan çalışmalardan bir tanesi olan Sali ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmada Kronik Hepatit B hasta özellikleri bizim çalışmamıza benzer bulundu. Bu çalışmada değerlendirilen 199 hastanın büyük kısmını bizim çalışmamızda olduğu gibi erkek hasta grubu oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalamaları $41,4 \pm 13,1$ ile çalışmamızdaki yaş ortalamasına çok yakın bir değerd. AST ($73,9 \pm 11,1$) ve ALT ($110,5 \pm 72,5$) ortalamaları yine çalışmamızdaki değerlere çok yakın olarak tespit edilmiştir.

HBeAg negatif (Anti-HBe pozitif) hastalarda HBV replikasyonu ve aktif karaciğer hasarı devam etmesine rağmen HBeAg serumda tespit edilemez. HBeAg üretemeyen precore ve core promoter genetik varyasyonlar bu durumdan sorumludur. Tüm dünyada HBeAg negatif KHB hastalığı giderek artmakta ve farklı coğrafyalarda değişik prevalanslar saptanmaktadır. Ülkemizde HBeAg negatif hastaların tüm KHB' lilerin yaklaşık % 70' ini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda bu oran % 69,46 olarak bulundu. Bu hastalar tıpkı bizim çalışmamızdaki gibi HBeAg pozitif hastalara göre yaşlı

olup gençler arasındaki sıklığı azımsanmayacak düzeyde değildir. Bu hastalarda karaciğerdeki aktif inflamasyonun devam etmesi KHB' nin komplikasyonlarının gelişme riskinin yüksek olmasına yol açar. Bu nedenle de inaktif taşıyıcılar ile HBeAg negatif KHB' si olan hastaların ayrılması, bu hastalara zamanında tedavi başlanması için önemlidir (26).

Chan ve arkadaşlarının Hong Kong' da yaptığı bir çalışmada; erkek baskınlığının olduğu 350 Kronik Hepatit B hastasının 107' si (% 31) HBeAg pozitif, 243' ü (% 69) anti-HBe pozitif hastalardı. Ortalama yaş HBeAg pozitif olanlarda 36, anti-HBe pozitif olanlarda 45 olarak hesaplanmış olup anti HBe pozitif hastalar HBeAg pozitif hastalardan daha yaşlı idiler (27). Çalışmamız Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın demografik özellikleriyle çok yakın benzerlik göstermektedir.

Feld ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri' nde 106 Kronik Hepatit B hastasının 74' ü (% 69,8) Anti-HBe pozitif, 32' si (%30,1) ise HBeAg pozitif idi. Erkek hastanın fazla olduğu bu çalışmada (28), HBeAg pozitif hastaların yaş ortalaması 36,5, Anti-HBe pozitif hastaların yaş ortalaması 48,2 olup bizim çalışmadaki hastaların özellikleriyle benzerlik göstermektedir.

Yalçın ve arkadaşlarının 53 Kronik Hepatit B' li hasta ile yaptığı çalışmada; bizim çalışmamıza benzer şekilde HBeAg pozitif olanlarla HBeAg negatif olanlar arasında ALT düzeyleri ve HAI skorları bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (23). Yalçın ve arkadaşları her ne kadar HBeAg (+) olan hasta grubu ile anti-HBe (+) olan hasta grubunun yaş ortalaması açısından istatistiksel fark bulamamış olsa da HBeAg (-) hastalar bizim çalışmamızda olduğu gibi daha ileri yaş ortalamasına eğilimli görünmektedir. HBeAg negatifliği (Anti-HBe pozitifliği) Kronik Hepatit B enfeksiyonunun daha ileri safhalarında gelişeceği için çalışmamızdan elde ettiğimiz bu değerler, beklenen sonuçlar ile uyumludur.

Hastalığın orta ve yüksek endemik olduğu bölgelerde çocukluk çağında kişiden kişiye yakın temasla bulaş en yaygın bulaş şeklidir. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda horizontal bulaşın en önemli kaynak olduğu saptanmıştır Ülkemizde kronik b hepatitleri içinde HBeAg pozitifliği oranı %30-35 civarındadır (29). Çalışmamızdan çıkan sonuçlar ülkemiz genelindeki oranlarla uyumlu olup HBeAg pozitifliğinin düşük olması vertikal bulaşım oranını düşürmekte aile içi, okul içi ve kapalı topluluklar içi yakın

temasa bağılı horizontal geçişin bölgemizdeki temel bulaşma yolu olduğunu göstermektedir.

Shao ve arkadaşlarının 213 KHB hastası üzerinde yaptığı çalışmada, HBeAg pozitif ve negatif hastalar arasında, AST, ALT ve karaciğer histolojik bulguları arasında farklılık tespit edememişlerdir (30). Benzer şekilde Yalçın ve arkadaşları ALT düzeylerini HBeAg pozitif hastalarda 126 IU/L, anti-HBe pozitif hastalarda ise 161,5 IU/L bulmuştur. Sirotik hastaların alınmadığı çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi ALT düzeyleri, nekroinflamatuvar aktivite HBeAg pozitif hastalarla anti-HBe pozitif hastalarda farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada HBV DNA düzeyleri arasında bizim çalışmanın aksine istatistiksel olarak farklılık tespit edilmiştir. Bu bulgular KHB' de hastalığın şiddetinin direkt olarak virüs replikasyon düzeyi ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Karaciğerdeki nekroinflamasyon ile viral replikasyon arasında her zaman bir paralellik bulunmamaktadır ve burada muhtemelen konak immun mekanizmaları dominant role sahip gözükmemektedir (23). Yine bu çalışmada gruplar arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Fakat bizim çalışmamızda yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık tespit edildi. Bu bulgular, kronik HBV enfeksiyonu seyrinde, yaştan ve hastalık süresinin hepatik histolojik değişiklikler ve HBV replikasyonu ile yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu gözükmemektedir (20, 31). Yalçın ve arkadaşlarının 354 hasta ile yaptığı diğer bir çalışmada da; HBeAg pozitif ve negatif hastaların ALT seviyelerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (32).

Düşük seviyede HBV-DNA' ya rağmen HBeAg pozitif hastalarla kıyaslandığında anti-HBe pozitif Kronik Hepatit B hastalarında oldukça yüksek enflamatuar skor bulunmuştur. Tespit edilebilir HBV-DNA, HBeAg negatif hastalarda daha ciddi karaciğer hasarıyla ilişkili bulunmuş ve artan HBV-DNA seviyesi bu hastalarda oldukça yüksek enflamatuar skorlar ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin her zaman Kronik Hepatit B' deki viral replikasyona paralel olmadığı belirtilmiştir. Anti-HBe pozitif Kronik Hepatit B' li hastalarda şiddetli enflamasyon ve hepatik doku nekrozu gözlemlenmiştir. Kronik Hepatit B' de karaciğer hastalık şiddetinin virüs replikasyon seviyeleri ile doğrudan ilişkili olmadığı belirtilmiştir (32).

HBeAg pozitif hastalar ile ortalama yaşı olarak daha ileri yaşlara sahip anti-HBe pozitif hastalar arasında ortalama HBV-DNA değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunamadı. Bu durum Kronik Hepatit B enfeksiyonunda HBV DNA' nın dalgalı seyir göstermesinden ve prekor/kor bölgesinde yerleşen, özellikle Güney Avrupa, Akdeniz ve Asya ülkelerinde görülen ve genotip farklılıklardan kaynaklandığı düşünülen mutasyonlardan kaynaklanmış olabilir (8, 33). Kısaca dünyanın farklı bölgelerinde HBeAg negatif hastalar arasında prekor/kor mutasyonlarının prevalansı ve HBeAg negatif Kronik Hepatit B prevalansı değişkendir hipotezine (34) uygun şekilde ülkemizde HBV' li hastaların büyük çoğunluğu genotip D ile enfekte kabul edildiklerinden; çalışmamızdaki anti-HBe pozitif olgularda önemli düzeyde HBV-DNA tespit etmiş olmamız hastalarımızın önemli bir kısmının, prekor bölgesinde stop kodon oluşturan nokta mutasyonu bulunan suşlarla enfekte olmasından kaynaklanmış olabilir.

ALT, nekroz veya sitoliz nedeniyle oluşan karaciğer membran hasarını takiben seruma salınan stoplazmik enzimdir. Birçok klavuz KHB de antiviral tedavi için ALT düzeyinin normalin üst sınırından 2 kat yüksekliğini göz önünde bulundurmaktadır. Bundan dolayı HBV DNA yüksek hastalarda ALT düzeyinin karaciğer hasarının sorgulanmasında belirleyici bir rolü vardır (35). Tersine normalin üst sınırından 2 kat düşük hastalarda ve ilaveten 40 yaşından büyük hastalarda HBV DNA artmışsa normal ve hafif ALT yükselmesinde de karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozis derecesini belirlemek için Keefe ve arkadaşları (36) ve American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) klavuzu (37) karaciğer biopsisini tavsiye etmektedir. Bizim çalışmamızda Chen ve arkadaşlarının (35) çalışmasında da olduğu gibi hem ALT normalin 2 kat üst sınırından düşük hastalarda ve 40 yaşından büyük hastalarda önemli sayılacak nekroinflamasyon ve fibrozis saptadık.

Lai ve arkadaşlarının (38) Amerika Birleşik Devletleri' nde 192 KHB hastasında yapılan çalışmada tıpkı bizim çalışma gibi ALT grupları oluşturulmuş. ALT normal grupta (ALT üst değeri 40 U/L alınmıştır) ALT düzeyi yüksek grup karşılaştırılmış; yaş, HBV DNA ve histolojik aktivite açısından istatistiksel farklılık bulunamamıştır. Bu nedenle sadece ALT düzeyi ile hastalık progresyonu hakkında fikir edinmek zor görünmektedir. Normal ALT' li hastalarda karaciğer biopsisinin risk ve maliyetini gözeterek perkutan biopsi uygulanmasına karar verilmelidir.

Çalışmalar serum HBV DNA düzeylerinin, serum ALT düzeyi, HBV genotip ve HBeAg durumundan bağımsız olarak HCC ve siroz gelişimi ile korelasyonu olduğunu göstermiştir. Serum HBV DNA düzeyi antiviral tedavi için efektif bir göstergedir (35). Bununla beraber çalışmamızda HBV DNA düzeyleri ve histolojik değişiklikler arasında korelasyonun olmadığı görüldü. Benzer sonuçlar Kumar ve arkadaşlarının (39) yaptığı HBV DNA düzeyinin yüksek, HAI>3 ve normal ALT düzeyine sahip KHB' li hastalarda da gösterilmiştir. ALT düzeyi normal olan hastalarımızda belirgin histolojik aktivitenin olduğu kolaylıkla söylenebilir.

Bizim çalışmamızda, hastaların % 35,9' u normal ALT grubunda, % 20,9' unun ALT düzeyi normalin üst sınırının 1-2 katı, % 43,1 sinin ALT düzeyi normalin üst sınırının 2 katının üstünde idi. ALT gruplarının yaş ortalamaları, HAI ve fibrozis düzeyleri birbirine yakın değerdeler ve gruplar arasında yaş, HBV DNA, nekroinflamatuvar bulgular arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ancak normal ALT grubunda HBV DNA belirgin olarak düşük değere sahipti. Normal ALT düzeyine sahip KHB hastalarımızda fibrozis nadir değildi.

Liao ve arkadaşlarının 675 KHB hastasında yaptığı başka bir çalışmada (40) normal ALT düzeyine sahip hastalar ile yüksek ALT düzeyi hastalar arasında anlamlı düzeyde HBV DNA düzeyleri, yaş ve nekroinflamatuvar farklılıklar mevcuttu. Bir İtalya popülasyon çalışmasında ALT normal düzeyini erkekler için 30 U/L ve kadınlar için 19 U/L önermişken (22), Kore çalışmaları erkekler için 33 U/L kadınlar için 25 U/L olarak önermişlerdir (41). Her iki çalışmada ALT eşik değeri 40 U/L olarak belirlemişlerdir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise bu değer 49 U/L olarak alınmıştır (42). Globe çalışmasında ise erkekler için ALT üst değeri 48 U/L, kadınlar için 37 U/L olarak alınmıştır (43). Bizim çalışmamızda özellikle erkekler için belirlenen ALT limit değeri 40 U/L' den büyük olması, yüksek ve normal ALT grupları arasında istatistiksel farklılık olmamasını açıklayabilir. Bu nedenle Türk toplumunun normal ALT seviyesini bulmak için çalışmalar yapılmalıdır.

Chotiyaputta ve arkadaşlarının (44) Amerika Birleşik Devletleri' nde retrospektif olarak KHB hastalarında yaptıkları bir çalışmada, toplam 193 karaciğer biopsisi yapılmış hasta değerlendirilmiş. Hastaların büyük çoğunluğu erkek cinsiyette olup yaş ortalamaları çalışmamıza yakın değer olan 44,9 olarak tespit edilmiş. 81 hasta

HBeAg pozitif olup AST, ALT ve fibrozis değerleri çalışmamız değerlerinden yüksek olarak bulunmuş. Özellikle yaşlı popülasyonda normal ALT düzeyine sahip hastalarda karaciğer biopsisi önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada da HBeAg pozitifliğinin ülkemiz ortalamalarından fazla olduğu söylenebilir. Bu paralelde AST ve ALT yüksekliliği açıklanabilir.

Külah ve arkadaşlarının çalışmasında, serum ALT düzeyleri ile serum HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yüksek düzeyde HBV-DNA saptanan örneklerin çoğunda beklenildiği şekilde ALT düzeylerinin normalin üzerinde seyrettiği gözlenmiş olmakla birlikte kopya sayısı ve enzim düzeyleri arasında bizim çalışmamızdaki gibi birebir ilişki kurulamamıştır (45). HBV enfeksiyonunun değerlendirilmesinde serolojik belirteçler ve transaminaz düzeylerinin araştırılması her zaman yeterli olmamaktadır.

Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde, HBeAg negatif dönemi dinamik, dalgalı bir gidişata sahip olduğunu bilmekteyiz. Dalgalı seyir sadece ALT düzeylerinde olmamaktadır. HBeAg negatif hastalar hem HBV-DNA düzeylerinde hem de ALT seviyelerinde geniş dalgalanmalar gösterebilirler (hastaların yaklaşık %70'i) ve bazı dönemlerde normal ALT seviyeleri ile tamamen inaktif hastalık görüntüsü verebilirler ki inaktif taşıyıcıdan HBeAg negatif hastayı ayırabilmek için seri ALT lmleri gereklidir. Üstelik bu hastalarda HBV-DNA düzeyi sadece ALT yükselmesi öncesi geçici ykseklilik gösterebilir ve böylece hastalar klinikte kolayca gözden kaçabilir. Ayrıca bir tek kontrol ile HBeAg negatif/anti-HBe pozitif, tespit edilemeyen veya çok düşük serum HBV- DNA seviyelerine sahip (< 2000 IU/ml) ve normal serum ALT düzeyi olan hastalar uygun bir takip olmadıkça inaktif HBs taşıyıcısı sınıfına konulmamalıdır. Çünkü HBeAg negatif hastaların başvuruda yaklaşık %20-30'unda normal ALT seviyelerine rağmen histolojik olarak dökümante edilmiş Kronik Hepatit B vardır (13).

Çalışmamızda, HbeAg/Anti-HBe ayırımı yapmadan tüm hastaların ALT gruplarına göre ortalama HBV-DNA düzeylerinin karşılaştırmasında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca ALT düzeylerine göre HAI, fibrozis skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bilindiği gibi serum ALT düzeyi tedavi adayı hastaların tanımlanması için önemlidir. Yüksek ALT düzeyi antiviral

tedaviye yanıt için önemli bir göstergedir. Ancak ALT yüksekliği ile karaciğer nekrozu arasında korelasyon yoktur. ALT yüksekliği tek başına nekroenflamatuvar aktivite veya fibrozisi göstermez. Vücut kitle indeksi, cinsiyet, lipit anormallikleri, yağlı karaciğer ve üremi gibi faktörler ALT düzeyini etkileyebilmektedir. Kendiliğinden veya diğer viral enfeksiyonlar nedeniyle ALT düzeyi yükselebilir. Devam eden normal ALT seviyelerine rağmen hastaların 1/3'ünden fazlasında özellikle hastanın yaşı > 35-40 ise karaciğer biyopsisinde fibrozis veya enflamasyon saptanmaktadır (46).

Yuen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; sürekli ya da aralıklı olarak yüksek ALT düzeyine sahip hastalarla karşılaştırıldığında, sürekli olarak normal ALT düzeyleri olan hastalar önemli derecede düşük medyan histolojik aktivite skoruna sahip bulunmuşlardır. ALT düzeyi ile karaciğer histolojisi arasındaki ilişki, karaciğer biyopsisi sırasında ölçülen tek bir ALT düzeyinden belirli aralıklarla tekrarlanan ALT düzeyi ile daha iyi kurulabilir. Bu çalışmada devamlı yüksek ALT seviyesine sahip hastalarla inişli çıkışlı ALT seviyesine sahip hastalar ve 1-2 x normalin üst sınırı gibi yüksek ALT seviyesi olan hastalarla 2-5 x normalin üst sınırı ALT seviyesine sahip hastalar arasında histolojik skorlar açısından fark bulunamamıştır. Devamlı iniş çıkışlı ALT düzeyine sahip olan anormal ALT düzeyli hastalarla karşılaştırıldıklarında, devamlı olarak normal ALT düzeyine sahip olan hastaların daha düşük derecede nekroenflamasyon ve fibroze sahip oldukları görülmüştür. Devamlı olan normal ALT düzeyinin iyi karaciğer histolojisinin tek güvenilir göstergesi olduğu belirtilmiştir (47).

Çalışmamızda fibrozisin derecesi HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg negatif hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. HBV DNA seviyeleri HBeAg pozitif grupta yine istatistiksel olarak anlamsız şekilde Anti-HBe grubundan yüksek bulundu. Çalışmamızda, HBeAg (+) hastaların; ortalama HBV DNA düzeylerini anti-HBe pozitif hastalardan daha düşük tespit etmiş olmamıza rağmen HAI düzeyinin anti-HBe pozitif hastalarda daha yüksek çıkmış olması, nekroenflamatuvar aktivitenin tahmini açısından HBeAg/anti-HBe ayırımı yapmadan HBV-DNA'nın tek başına yeterli bir gösterge olamayacağını düşündürmektedir. Özellikle HBeAg negatif olan Kronik Hepatit B' li veya sirozlu hastalarda HBV-DNA'nın düşük düzeyi ilerleyici karaciğer hastalığı ile ilgili olabilir ve tedavi gerekebilir. Serum HBV DNA düzeyi sürekli < 20.000 IU/ml olsa bile hastada ilerlemiş karaciğer hastalığı olabilir (46).

Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; HBeAg pozitif ve anti-HBe pozitif hepatit b hastaları arasında nekroenflamasyon ve fibrozis değerleri açısından önemli bir fark tespit edilmemiştir. Minimal veya hafif nekroenflamasyonlu hasta grubu ile orta ve belirgin nekroenflamasyonlu hasta grubu arasında medyan HBV DNA serum düzeylerinde önemli bir fark bulunmamıştır. Ayrıca prekor mutasyonlu ve mutasyonsuz anti-HBe hastaları arasında nekroenflamasyon ve fibrozis değerleri önemli bir farklılık göstermemiştir (48). Ancak hepatit b virüsünde genetik değişimlerin HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde önemli rol oynadığı ve ilerlemesine katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Mutant suşlar kronikleşmede, hepatokarsinogeneizde, fulminan hepatit gelişmesinde veya asemptomatik seyrinde önemli rol oynayabilir (49).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1,25 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir. Güncel klavuzlar, Kronik Hepatit B tedavisinde bazal HBeAg durumu, HBV DNA düzeyi ve serum ALT değerlerini dikkate almaktadır. Bu ülkede 369 Kronik Hepatit B hastasının yer aldığı bir çalışmada (50) çalışmamızın aksine hastaların yarısı (% 50,4) HBeAg pozitif, . % 62' sinin bazal HBV DNA düzeyleri bizim değerlerden düşük şekilde 10^5 copy/ml ve hastaların % 49' nun ALT düzeyleri (bizim ise % 64,1) normalin üst değerindeydi. (bizim çalışmamıza benzer şekilde ALT üst limiti 45 U/L olarak alınmıştır.) Bazal ALT düzeyi $57,8 \pm 69,2$ U/L ile bizim ortalama ALT değerimizden oldukça düşük, albümin $4,1 \pm 0,6$ mg/dl, ve trombosit sayısı $193,6 \pm 78,1$ ($\times 10^3/\mu L$) ile bizim değerlere yakın değerlere sahipti. Bu benzerlik ve farklılıklar başta genotip olmak üzere ülkelerin sosyoekonomik ve entelektüel özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Karaciğer fibrozisi fibriller ekstrasellüler matriks proteinlerinin progresif birikim ile bağlantılı şekilde kronik hasar sonucu oluşur. Karaciğer ekstrasellüler matriks proteinleri temel olarak proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve fibroz proteinlerden oluşur. Bunlar hepatositlerden, safra duktus epitel hücrelerinden, endotelial hücrelerden sentez edilirler, fakat en fazla fibroblastik hücre toplulukları katkıda bulunur. Viral enfeksiyon eradike edilmediği sürece sellüler ve humoral immun yanıt neticesinde karaciğer enflamasyonu devam eder. Karaciğer fonksiyonlarını etkileyen ve kaynağının çoğunun karaciğerin olduğu, kronik viral hepatitte TNF-a, IL-1a ve b, IL-2, IL-6, ve IL-8 gibi sitokinlerin intrahepatik salımının artması gözlenmiştir (51).

Çelikkilek ve arkadaşlarının 89 KHB hastasında yapmış olduğu çalışmada, non invazif olarak hafif-orta fibrozis ve belirgin fibrozis tespit edilen hastalar karşılaştırılmış ve AST, ALT, albümin, HBV DNA ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde HAI ile negatif korelasyon bulunmuştur (52). KHB hastalarının prognozunun büyük kısmını immun sistem cevabıyla ilişkili olduğunu söylenebilir.

ALT düzeyi normal ve HBV DNA <2000 IU/ml ise karaciğer biopsisi veya antiviral tedavi tavsiye edilmemektedir (20). Çalışmamızdaki hastaların tamamının HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml idi. Biopsi yapılan bütün hastalar tedavi sınırında ve üzerine histolojik aktiviteye sahipti.

Kronik Hepatit B dinamik, karmaşık seyir gösteren bir hastalıktır. Virüsün değişken karakteristik yapısı ve hastaya ait faktörler Kronik Hepatit B seyrinde farklı paternlerin görülmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı Kronik Hepatit B hastalarını değerlendirirken serolojik göstergelerin, transaminaz düzeylerinin, viral yükün yakın takibi ve birlikte yorumlanması, karaciğer biyopsisinin halen altın standart yöntem olduğunun bilinmesi tedavinin geciktirilmemesi Kronik Hepatit B'ye bağlı komplikasyonları en aza indirmek açısından çok önemlidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. HBeAg pozitif olanlarla, anti-HBe pozitif hastalarda ortalama yaş açısından istatistiksel olarak farklılık vardı. HBeAg pozitif hastalar anti-HBe pozitif hastalardan daha gençtiler.
2. HBeAg pozitifliğinin düşük olması horizontal geçişin bölgemizdeki temel bulaşma yolu olduğu görüşünü desteklemektedir.
3. Hastalarımızda anti-HBe pozitifliği oranı yüksek tespit edilmiş olup bu durum hasta grubunun ortalama yaşı nedeniyle olabilir.
4. Yaş düzeyinde artma oldukça az da olsa HAİ ve fibrozis değerlerinde de artma eğilimi saptandı.
5. Çalışmada erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazla olup Anti-HBe pozitifliği erkek hastalarda daha fazla bulundu. Tersine HBeAg pozitifliği kadınlarda erkeklerden daha fazla idi.
6. HBeAg pozitif grup ile anti-HBe pozitif grup HAİ, fibrozis, AST, ALT ve HBV DNA ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu.
7. ALT gruplarına göre ortalama yaş, HBV-DNA, HAİ ve fibrozis düzeylerinin karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
8. Yaş gruplarına göre fibrozis, ALT ve HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. HAİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark vardı. Ancak farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan analizde istatistiksel farklılık bulunamadı.
9. HAİ ve fibrozis gruplarında yaş, AST, ALT ve HBV DNA arasında istatistiksel fark yoktu.
10. Hastaların büyük çoğunluğunun genç ve orta yaşlı olması HBV enfeksiyonunun ülkemiz açısından ciddi bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.
11. Anti-HBe pozitif hastalarımızın bazılarında önemli miktarda yüksek viral yük tespit ettik. Bu bize, anti-HBe pozitif hastaların her zaman nonreplikatif seyir göstermeyeceğini, devam eden replikasyonun da olabileceğini göstermektedir.

12. Anti-HBe pozitif hastalarımızda önemli miktarda viral yük tespit etmiş olmamızdan dolayı, genotip D'nin hakim olduğu ülkemizde HBeAg negatif mutant suşlar olabileceğinin bundan dolayı da viral replikasyonu gösterebilmek için HBV DNA'nın hassas bir yöntem olan PCR yöntemi ile saptanmasının önemli ve gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2012;57(1):167-85.
2. Gürbüz AK. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Kronikleşme – Kronik B Hepatitte Klinik ve Doğal Gidiş. Güncel Gastroenteroloji. 2003(7) s:50-4.
3. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral Hepatit 2013. 1. ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013:27-80.
4. Biringel S, Tekeli E. Kronik Hepatitlerin Epidemiyolojisi. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, editors. Kronik Hepatitlerin Tanı Ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009 s:11-24.
5. Lik H, Chan Y, Wai V, Wong S. Hepatitis B. In: Thomas D, Michael P, JS. A, editors. Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Sixth ed. China: Saunders; 2012 p:540-63.
6. Kaymakoglu S, Akyüz F. Viral Hepatit. In: Yamada T, Hasler WL, Inadomi JM, Anderson MA, Browen RS, editors. Gastroenteroloji El Kitabı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2009 s:502-11.
7. Rizzetto M, Ciancio A. Chronic HBV-related liver disease. Molecular aspects of medicine. 2008;29(1-2):72-84.
8. Rutherford A, Dienstag JL. Viral Hepatitis. In: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R, editors. Current Diagnosis & Treatment: Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy. USA: McGraw Hill; 2012 p:449-75.
9. Yildiz O, Aygen B, Demirturk N, Demirdal T, Inan D, Yildirmak T, et al. Lamivudine resistance mutations in patients infected with hepatitis B virus genotype D. World journal of gastroenterology : WJG. 2011;17(45):4987-92.

10. Crawford JM. Karaciğer Ve Safra Yolları. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editors. Temel Patoloji. 7. ed. İstanbul: Nobel Tıp; 2003 s:591-633.
11. Huang CF, Lin SS, Ho YC, Chen FL, Yang CC. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. Cellular & molecular immunology. 2006;3(2):97-106.
12. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. Journal of hepatology. 2003;39(1):50-8.
13. Kantarceken B. Kronik Hepatit B - Doğal Seyir. In: Tabak F, Balık İ, editors. Viral Hepatit Dergisi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti; 2009 s:3-22.
14. Ökten A. Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi. Güncel Gastroenteroloji. 2003;7(3):187-91.
15. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. Journal of hepatology. 2008;48(2):335-52.
16. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2005;34(1):139-42.
17. Antındış M, Yoldaş Ö. Viral Hepatitlerin Tanısında Serolojik Ve Moleküler Testler. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral Hepatit 2013. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013 s:161-80.
18. Babb RR, Jackman RJ. Needle biopsy of the liver. A critique of four currently available methods. The Western journal of medicine. 1989 ;150(1):39-42.
19. Özbay G. Kronik Viral Hepatitlerde Histopatoloji. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral Hepatit 2013. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013 s:191-8.

20. Sarri G, Westby M, Thomas H. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: Bmj. 2013;346:1-5.
21. Tabak F. Viral Hepatit Dergisi. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi. 2011;17:99-110.
22. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Annals of internal medicine. 2002;137(1):1-10.
23. Yalcın K, Degertekin H, Alp MN, Tekes S, Yıldız F, Kılınc N, et al. Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B'li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBe Durumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yasla Korelasyonu. T Klin J Gastroenterohepatoloji. 2003;14(3):155-60.
24. Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. Journal of hepatology. 2011;55(1):183-91.
25. Sali S, Alavian SM, Foster GR, Keyvani H, Mehrnoosh L, Mohammadi N. Influencing Factors on the Outcome and Prognosis of Patients With HBV Infction: Seven Years Follow-up. Hepatitis monthly. 2013;13(7): 8743.
26. Simsek BP, Kaymakoğlu S. Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi. Klinik Aktüel Tıp İç Hastalıkları Forumu. 2013;1(2):54-69.
27. Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. Hepatology. 2000;31(3):763-8.
28. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;46(4):1057-70.
29. Acar A, Turhan V, Karacaer Z, Oncul O, Gorenek L. Genç Yetişkin HBV Hastalarında Hbe Ag / Anti-Hbe Durumunun ALT/AST Düzeyi Ve Karaciğer Histolojisi ile Korelasyon. Anatol J Clin Investig. 2009;4(3):231-4.

30. Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang LF, Li L, et al. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroentero*. 2007;13(14):2104-7.
31. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51(2):435-44.
32. Yalcın K, Degertekin H, Alp MN, Tekes S, Satıcı O, Budak T. Determination of serum hepatitis B virus DNA in chronic HBsAg carriers: Clinical significance and correlation with serological markers. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2003;14(3):157-63.
33. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology*. 1997;233(2):374-81.
34. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *Journal of viral hepatitis*. 2002;9(1):52-61.
35. Chen EQ, Huang FJ, He LL, Bai L, Wang LC, Zhou TY, et al. Histological changes in chinese chronic hepatitis B patients with ALT lower than two times upper limits of normal. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(2):432-7.
36. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2008;6(12):1315-41.
37. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
38. 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.

39. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1376-84.
40. Liao B, Wang Z, Lin S, Xu Y, Yi J, Xu M, et al. Significant Fibrosis Is Not Rare in Chinese Chronic Hepatitis B Patients with Persistent Normal ALT. *PloS one*. 2013;8(10):78672.
41. Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology*. 2010;51(5):1577-83.
42. Başarır İ, İlikhan S, Harmandar F. Kronik Aktif Hepatit B Tanılı Hastalarımızın Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2013;12(2):58-65.
43. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486-95.
44. Chotiayaputta W, Degertekin B, McKenna BJ, Samala N, Fontana RJ, Lok AS. Characteristics of chronic hepatitis B patients who underwent liver biopsies. *Journal of viral hepatitis*. 2011;18(11):792-803.
45. Kulah C, Comert F, Ozlu N, Eroglu O, Tekin İO. Hepatit B Virus (HBV) İnfeksiyonunda Serolojik Belirteçler, Transaminaz Düzeyleri Ve HBV DNA'nın Birlikte Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2007;12(3):111-5.
46. Öztoprak N. Kronik Hepatit B Tedavi Algoritması. In: Tabak F, Balık İ, editors. *Viral hepatit*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti; 2009 s:87-102.
47. Yuen MF, Ng IO, Fan ST, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, et al. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(10):2032-7.

48. Wong DK, Yuen MF, Tse E, Yuan H, Sum SS, Hui CK, et al. Detection of intrahepatic hepatitis B virus DNA and correlation with hepatic necroinflammation and fibrosis. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(9):3920-4.
49. Arslan U, Tuncer İ, Findik D, Ural O. HBeAg Negatif, Anti-HBe Pozitif Kronik Hepatit B Olgularında Prekor/Kor Bölge Mutasyonlarının Ve Genotip Dağılımlarının Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2008;22(3):123-9.
50. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology*. 2008;48(4):1070-8.
51. Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Kershenobich D. Liver fibrosis and chronic viral hepatitis. *Archives of medical research*. 2007;38(6):644-51.
52. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsiz G, Yurci A, Ozbakir O, et al. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World journal of hepatology*. 2013;5(8):439-45.

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Kronik Hepatit B Hastalarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Uz.Dr.Bülent ALBAYRAK

Yandal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 28.02.2011

Yandal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 28.02.2014

Yandal Uzmanlık Sınavı Tarihi : 19.03.2014

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Hakan DURSUN

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nihat OKÇU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ömer YILMAZ

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MART 2014
ERZURUM