



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HBsAg POZİTİF OLAN KİŞİLERDE Anti-HBc IgG DÜZEYİ İLE
HBeAg, Anti-HBe VE HBV DNA DÜZEYİNİN
KORELASYONUNUN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİNE ŞAHİN KUTLU

DANIŞMAN

DOÇ. DR. AYŞE ŞAHİN TUTAK

2.DANIŞMAN

PROF. DR. HAKAN SEZGİN SAYİNER

ADYAMAN-2024



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HBsAg POZİTİF OLAN KİŞİLERDE Anti-HBc IgG DÜZEYİ İLE
HBeAg, Anti-HBe VE HBV DNA DÜZEYİNİN
KORELASYONUNUN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİNE ŞAHİN KUTLU

DANIŞMAN

DOÇ. DR. AYŞE ŞAHİN TUTAK

2.DANIŞMAN

PROF. DR. HAKAN SEZGİN SAYİNER

ADYAMAN-2024

ONAY SAYFASI

Doç.Dr. Ayşe ŞAHİN TUTAK ve Prof. Dr. Hakan Sezgin SAYİNER danışmanlığında Dr. Emine ŞAHİN KUTLU tarafından yapılan " HBsAg pozitif olan kişilerde anti-HBc IgG düzeyi ile HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeyinin korelasyonunun incelenmesi" adlı tez çalışması..... tarihinde tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../...

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, tez hazırlama sürecinde ilgisini ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım ve tez danışmanlarım Doç. Dr. Ayşe ŞAHİN TUTAK'a ve Prof. Dr. Hakan Sezgin SAYİNER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince öğretici, yol gösterici olan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum, değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Ramazan ULU'ya, Prof. Dr. Ramazan İlyas ÖNER'e, Doç. Dr. Serdar OLT'a, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KAÇMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza ÇALIŞKAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Aşkı VURAL'a,

Bilgilerinden istifade ettiğim, eğitimime büyük katkısı olan değerli uzmanlarımıza ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Yaptığım rotasyonlar süresince desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere ulaşmamda büyük emeği olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Asistan hekim olarak geçirdiğim süre boyunca her anımda destekçim ve yol göstericim olan eşim Hüseyin KUTLU'ya ve biricik oğlum Ahmet'e,

Teşekkür ediyor, saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. HBV TANIMI	5
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	9
2.3. VİROLOJİ.....	10
2.3.1. Virüsün Genom Yapısı.....	12
2.3.2. Virüsün Replikasyonu	16
2.3.3. Viral Mutasyonlar.....	17
2.4. HEPATİT B ENFEKSİYONU İÇİN KLİNİK BULGULAR.....	18
2.5. AKTİVASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	20
2.6. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ BAŞLAMA KRİTERLERİ.....	23
2.7. HBSAG KANTİTASYONU ve KRONİK HBV ENFEKSİYONUNDA YENİ GELİŞMELER	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	34
3.2. ETİK KURUL ONAYI	34
3.3. ÖRNEKLEM ve HASTA SEÇİMİ	34
3.4. HASTA POPÜLASYONU	35
3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	35
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4.BULGULAR	37

5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER.....	59
8.1 ETİK KURUL ONAY FORMU	59
9. ÖZGEÇMİŞ	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği

AAR: AST/ALT oranı

ADV: Adefovir

AFP: Alfa-feta protein

AHB: Akut hepatit B

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti HBc: HBcAg'ye karşı antikor

Anti HBc IgG: Hepatit Çekirdek Antijenine Karşı Gelişen IgG Antikoru

Anti HBc IgM: Hepatit Çekirdek Antijenine Karşı Gelişen IgM Antikoru

Anti HBe: HBeAg'ye karşı antikor

Anti HBs: HBsAg'ye karşı antikor

APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği

API: Yaş-platelet skoru indeksi

APRI: AST-Trombosit oran indeksi

APRICOT: AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

AUC: Eğri altında kalan alan

cccDNA: Kovalent bağlı kapalı sirküler DNA

DNA: Deoksi-ribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmün Sorbent Testi

ETV: Entekavir

FIB-4: Fibroz-4

GGT: Gamma-glutamil transpeptidaz

HAI: Histolojik aktivite indeksi

HBcAg: Hepatit B çekirdek (kor) antijenini

HBcrAg: Hepatit B çekirdek ilişkili antijeni

HBeAg: Hepatit B zarf (e) antijeni

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HBV DNA: Hepatit B virüsünün geni

HBxAg: Hepatit B x antijeni

HBx: X proteini

HSK: Hepatosellüler karsinom

IDH: İzositrat dehidrogenaz

IFNα: Interferon alfa

İÜ/L: internasyonel ünite/litre

IU/mL: internasyonel ünite /mililitre

JSH: Japonya Hepatoloji Derneği

KHB: Kronik Hepatit B

Kb: kilobaz

Kopya/mL: kopya sayısı/mililitre

kPa: kilopascal

LAM: Lamivudin

LDH: Laktat dehidrogenaz

L-HBsAg: Büyük Hepatit B yüzey antijeni

LIPA: Line immuno probe assay

M-HBsAg: Orta Hepatit B yüzey antijeni

MR: Manyetik Rezonans

m/saniye: metre/saniye

ng/mL: nanogram/mililitre

NÜS: Normalin üst sınırı

ORF: Açık Okuma Bölgesi (Open Reading Frame)

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Peg IFN α : Pegile interferon alfa

pgRNA: Pregenomik RNA

PLT: Trombosit sayısı

PTZ: Protrombin zamanı

rcDNA: Gevşek sirküler DNA

RNA: Ribo nükleik asit

ROC: Receiver operating characteristic

RT: Reverse transkriptaz

S/CO: Sinyal / cut-off

S-HBsAg: Küçük Hepatit B yüzey antijeni

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket (Statistical Package for Social Sciences)

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

T.Bil: Total bilirubin

TAF: Tenofovir alefenamid

TBV: Telbivudin

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

μL: Mikrolitre



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 2015 İle 2030 Yılları Arası Hepatit B İnsidansı Ve Mortalite Eğilimi, DSÖ. 1	
Şekil 2. Coğrafik bölgelere göre Hepatit B virüsünün genotip ve subgenotip dağılımı (22).....	6
Şekil 3. DSÖ'ye göre dünyada coğrafik bölgelere göre HBsAg prevalansının dağılımı, 2022 (34).....	9
Şekil 4. HBV Şematik Gösterimi (49)	11
Şekil 5. HBc tarafından düzenlenen HBV yaşam döngüsünün aşamaları	12
Şekil 6. Yüksek derecede viremik, kronik olarak enfekte olmuş bir HBV taşıyıcısından alınan 1 ml serumdaki elektron mikroskobu görüntüleri (negatif boyama) ve HBV ile ilişkili yaklaşık sayıda parçacık (56).....	13
Şekil 7. Hepatit B Genom yapısı (47)	15
Şekil 8. Hepadnaviral genomun replikasyon döngüsü.....	16
Şekil 9. Serum biyokimyasal testler (112)	23
Şekil 10. İmmünolojik bellek gösterimi. Doğal immün sistem, uyarının kaç kez verildiğine bakmaksızın, uygun şiddette verilen bir uyarana yanıt verir. Edinsel immün sistem verilen uyarın ile her karşılaşmadan sonra oluşan yanıtı uyarlar ve yönetir (132).....	28
Şekil 11. Primer ve Sekonder Yanıt.....	29
Şekil 12. Anti-HBcIgG değerinin ROC eğrisi	39
Şekil 13. Anti-HBe değerinin ROC eğrisi	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Modifiye HAI Tablosu.....	20
Tablo 2. AASLD, APASL, EASL kılavuzlarının tedavi önerileri.....	27
Tablo 3. Kişilerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	35
Tablo 4. Çalışma Dışı Bırakılan Kişi grubu.....	35
Tablo 5. Anti-HBe Pozitif Gruba ait Demografik Bilgilerin ve Ölçülen Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri	37
Tablo 6. Değişkenlerin Birbirleriyle Olan Korelasyonları.....	38
Tablo 7. ROC Analizine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikleri	40
Tablo 8. HBeAg pozitif Grubuna ait Demografik Bilgilerin ve Ölçülen Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri	40
Tablo 9. Değişkenlerin Birbirleriyle Olan Korelasyonları.....	41

ÖZET

Bu tez çalışması, HBsAg pozitif olan kişilerde anti-HBc IgG düzeyi ile HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeyinin korelasyonunu incelemeyi amaçlamıştır. Çalışma, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2021 ile Ocak 2023 tarihleri arasında takip edilen 286 HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif kişinin verilerini retrospektif olarak analiz etmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş, cinsiyet, HBsAg, anti-HBc IgG, HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA değerleri analiz edilmiştir. Veri analizi, ilgili test sonuçlarının karşılaştırılması ve istatistiksel yöntemlerle bu değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir. Korelasyon analizleri, belirteçler arasındaki ilişkilerin gücünü ve yönünü değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca, verilerin birbirleriyle olan ilişkisinin rakamsal olarak kırılma noktalarını tespit etmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirilmiştir.

Korelasyon testleri, anti-HBc IgG ile anti-HBe arasında negatif bir korelasyon ortaya koyarken, anti-HBe ile HBV DNA arasında da negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. ROC analizi sonucunda, HBV DNA için 2000 IU/mL sınır değer olarak alınmış ve anti-HBc IgG ve anti-HBe için kırılma değerleri çalışılmıştır.

Bu bulgular, HBV enfeksiyonunun mikrobiyolojik belirteçleri arasındaki ilişkileri ortaya koyarak, hastalığın tanı ve takibinde önemli bilgiler sunmaktadır. Özellikle, anti-HBc IgG'nin diğer belirteçlerle olan ilişkisinin, biyopsi yapılacak hastaların seçiminde yardımcı olabilecek bir önceliklendirme stratejisine katkı sağlayıp sağlamayacağı üzerine çalışılmıştır. Çalışma, non-invaziv yöntemlerin geliştirilmesine ve Hepatit B tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine yönelik gelecekteki araştırmalara ışık tutmayı hedeflemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, mutasyon, immünolojik bellek, non-invaziv, biyopsi, antijen.

ABSTRACT

This thesis aims to investigate the correlation between anti-HBc IgG levels and HBeAg, anti-HBe, and HBV DNA levels in individuals who are HBsAg positive. The study retrospectively analyzed the data of 286 individuals who were HBsAg and anti-HBc IgG positive, followed at Adıyaman Training and Research Hospital between January 2021 and January 2023.

The study included the analysis of age, gender, HBsAg, anti-HBc IgG, HBeAg, anti-HBe, and HBV DNA values of the individuals. Data analysis was conducted by comparing relevant test results and examining the relationships between these variables using statistical methods. Correlation analyses were employed to assess the strength and direction of relationships between markers. Additionally, ROC analysis was performed to identify numerical cut-off points for the relationships between the data.

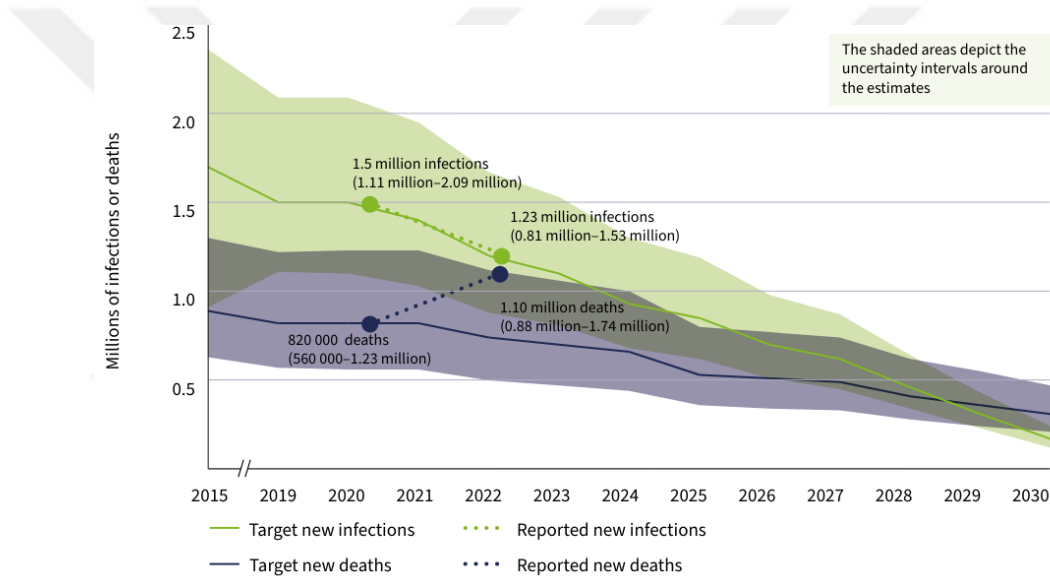
Correlation tests revealed a negative correlation between anti-HBc IgG and anti-HBe, and a statistically significant negative relationship was also observed between anti-HBe and HBV DNA. As a result of the ROC analysis, a threshold of 2000 IU/mL was determined for HBV DNA, and cut-off values were studied for anti-HBc IgG and anti-HBe.

The study aims to investigate the relationship between anti-HBc IgG and other hepatitis B markers, evaluating how it might contribute to prioritization strategies in the selection of patients for biopsy. Specifically, it is anticipated that such a strategy could offer a more effective approach in the planning of Hepatitis B treatment by focusing on the development of non-invasive methods. The study aims to shed light on future research, helping to improve Hepatitis B treatment strategies and reduce unnecessary invasive procedures.

Keywords: Hepatitis B, mutation, immunological memory, non-invasive, biopsy, antigen.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Viral Hepatitler, hepatit dendiği zaman akla ilk gelen etkenlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Global Hepatit Raporu- 2024'e göre, hepatite bağlı ölümlerin sayısı artmakla beraber yeni hepatit bulaşı olan insan sayısı 3 milyondan 2.2 milyona gerilemiştir. Bu 2.2 milyon kişinin yaklaşık 1.2 milyonu Hepatit B'yi temsil etmekte olup hepatit B, tüm dünyada hala yaygın olarak görülen ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. DSÖ'ye göre 2022'de yaklaşık 254 milyon insanın Hepatit B ile enfekte olduğu tahmin ediliyor (1). Şekil 1'de 2015 ile 2030 yılları arası Hepatit B insidansı ve mortalite eğilimi gösterilmiştir.



Şekil 1. 2015 İle 2030 Yılları Arası Hepatit B İnsidansı ve Mortalite Eğilimi, DSÖ

Türkiye'de ise değişik örneklemeler sonucunda 18 yaşın üstündeki her üç kişiden birinin Hepatit B Virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu belirtilmekte ve HBsAg sıklığı farklı çalışmalara göre ortalama %0.8 - 5.7 olarak ifade edilmektedir (2). Coğrafi bölgelere tek tek bakıldığında HBsAg sıklığı; Karadeniz'de %6.1, Güneydoğu Anadolu'da %7.3, Orta Anadolu'da %4.3, Marmara'da %3.8, Doğu Anadolu'da %3.4, Akdeniz'de %3.1 ve Ege bölgesinde %2.3 olarak tespit edilmiştir (3).

HBV, Hepadnaviridae ailesine ait, zarflı ve çift zincirli bir DNA virüsüdür (4). HBV, kan, cinsel temas, yatay ve dikey bulaşma yolları ile insanlara geçebilir (5).

Virüs ile enfekte olan kişilerde, asemptomatik taşıyıcılıktan kronik karaciğer hastalığına veya fulminan karaciğer yetmezliğine kadar uzanan çeşitli klinik tablolar görülebilir. Bu kişilerde akut veya kronik hepatit gelişebilir (6).

Kronik hepatit B (KHB) hastalığının ilerleyişi genellikle dört farklı fazda gerçekleşir. Ancak, tüm hastalar bu fazlardan geçmez ve fazların süresi kişiden kişiye değişebilir (7). Bu fazlar sırasıyla immün tolerans dönemi, immün aktif dönem, inaktif HBV taşıyıcılığı dönemi ve reaktivasyon dönemi olarak tanımlanır. (8–10).

İmmün Tolerans Dönemi: Bu aşamada virüs replikasyonu devam ettiğinden, hastalar HBeAg pozitif ve HBV DNA düzeyleri yüksektir.

İmmün Aktif Dönem (İmmün Klirens Dönemi): Bu dönemde HBeAg pozitifliği devam ederken, serum HBV DNA ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde dalgalanmalar görülür. Karaciğerde aktif inflamasyon ve kronik hepatit belirtilerinin mevcut olduğu bu dönem, "HBeAg-pozitif KHB" olarak da adlandırılır.

İnaktif Hepatit B Virüsü Taşıyıcılığı Dönemi: İmmün klirens dönemi olarak da bilinen bu aşamada HBeAg negatiftir, anti-HBe pozitif ve HBV DNA seviyeleri oldukça düşüktür.

Reaktivasyon Dönemi: Anti-HBe pozitif ve HBeAg negatif hastalarda, viral replikasyonun yeniden başlamasıyla bu dönem ortaya çıkar. Karaciğerde devam eden nekroinflamasyona bağlı olarak HBV DNA ve ALT seviyeleri yüksektir. Bu dönemde, HBV genomundaki kor promotor ve prekor bölgelerinde meydana gelen mutasyonlar nedeniyle HBeAg üretimi ya durur ya da minimum düzeyde olur; ancak viral replikasyon devam eder.

Hepatit B teşhisi için çeşitli testler kullanılmaktadır. Bunlar biyokimyasal, serolojik, moleküler testler ve histopatolojik değerlendirmelerden oluşur. Aspartat aminotransferaz (AST), ALT, alkalen fosfataz (ALP) ve protrombin zamanı (PTZ) biyokimyasal testlerde ölçülürken, hepatit B kor antijeni (HBcAg), HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM ve, anti-HBs, hepatit B zarf antijeni (HBeAg) ve anti-HBe serolojik testlerde değerlendirilir. Enfeksiyonun serolojik tanısında en kritik belirteç HBsAg pozitifliğidir. Moleküler testler arasında HBV DNA ve genotip tayini yer alır.

Karaciğer iğne biyopsisi ise histopatolojik değerlendirme için yapılan bir işlemdir ve KHB tanısını kesinleştirmek, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktivite ile fibrozisi belirlemek ve siroz tanısını doğrulamak amacıyla kullanılır. Bu testler Akut Hepatit B (AHB) ve KHB ayrımını yapmamızı sağlar. Fakat, maliyetli ve girişimsel işlem olduğundan ve ayrıca komplikasyon riski de bulunduğundan non-invaziv tanı yöntemlerinin arayışına gidilmiş ve çeşitli testler bulunmuştur (11).

Hepatit B virüsü, DNA virüsleri içerisinde mutajenik özelliğe en fazla sahip olan virüstür. Bu mutasyonlardan ilki anormal klinik ve serolojik profil gösteren, Akdeniz ülkelerinde yaşayan hastalarda bulunmuştur. Bu vakalar yüksek bir HBV titresi ve ağır klinik tablo ile giden, anti-HBe pozitif, HBeAg-negatif olgulardır. Bu vakalar yüksek bir HBV ile enfekte olan olgulardır. Bu mutasyon precore/core gen mutasyonudur. Precore mutasyonları, precore gen bölgesinde oluşan translasyonel bir durdurma kodonu mutasyonu sonucunda ortaya çıkar. Bu sebeple HBeAg sentezlenemez. Core mutasyon varlığında ise transkripsiyon gerçekleşmeyeceği için HBeAg sentezlenemez (12).

3200 baz çiftli, kısmen çift sarmallı genom, birkaç anahtar proteini kodlayan 4 açık okuma bölgesinden (Open Reading Frame, ORF) oluşur. Diğer DNA virüslerinin çoğunun replikasyonundan farklı olarak, HBV'nin DNA replikasyonu bir RNA maddesi ara yoluyla gerçekleşir. HBcAg ve HBeAg ortak bir genden ortaya çıkar ancak farklı antijenik özellikler gösterir. Nükleokapsid proteini olan HBcAg, akut veya kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların karaciğer dokularında bulunur. HBeAg, yüksek viral yükü olan hastaların kanında saptanabilen çözünebilir bir proteindir; konağın bağışıklık cevabının modülatörü olarak işlev gösterebilir (13).

HBeAg sentezlenemeyip replikasyonun bir RNA maddesi aracılığıyla gerçekleşmesi yani mutasyonun varlığı tanıya engel olmakta ve bu sebeple de tanı amaçlı invaziv olmayan yöntemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Karaciğerde fibrozis ilerlerken en erken saptanan değişiklikler AST / ALT (AAR) oranında artma ve trombosit sayısında düşmedir. ALT; göreceli olarak karaciğer spesifik olmakla birlikte karaciğer hücre hasarının hassas bir göstergesidir (14). Ayrıca bu değişkenleri esas alan Fib-4 skoru, evre hakkında fikir verir. Karaciğerdeki hastalığın evresini (stage) belirlemek için kullanılan invaziv olmayan diğer yöntemlerden; AST-trombosit oranı indeksi (APRI), FibroTest ve titreşim kontrollü geçici elastografi gibi fibrozisin serum belirteçleri, önemli fibrozisi olan kişileri belirlemede yalnızca orta derecede doğruluğa sahiptir (Metavir ölçeğinde fibrozis evre 2 veya daha büyük), ancak ilerlemiş fibrozun dışlanması doğruluğu yüksek ve karar vermede de yararlı yardımcıları olabilirler (10).

Anti-HBc IgG, HBeAg ve anti-HBe ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Thomas ve ark. (15) yaptığı çalışmada HBcAg'de mutasyon olması nedeniyle HBcAg üretimin devam etmesi ve bununla birlikte HBeAg seviyelerinde ve devamında anti-HBe seviyelerinde de bir azalma olabileceğini öngörülmüştür. Anti-HBe seviyesindeki bu düşüş antijen azaldığında, ona karşı gelişen antikor seviyelerinin de düşmesiyle ilgilidir (15). İmmünolojik bellek ile bir antijenle ikinci karşılaşmada daha hızlı antikor yanıtı oluşturulabilir (16). Fakat yapılan çalışmalar göstermiştir ki, immünolojik bellekte tamamen kaybolma olmasa bile antijen maruziyeti azaldığı zaman antikor miktarı da azalmaktadır (17).

Bu çalışmada, immünolojik bellekten yararlanılarak, HBsAg pozitif olan kişilerde anti-HBc IgG düzeyi ile HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeyinin korelasyonunun incelenmesi ve bu sonuca göre biyopsi yapılması gereken hastaların seçimine katkı sunup sunamayacağının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

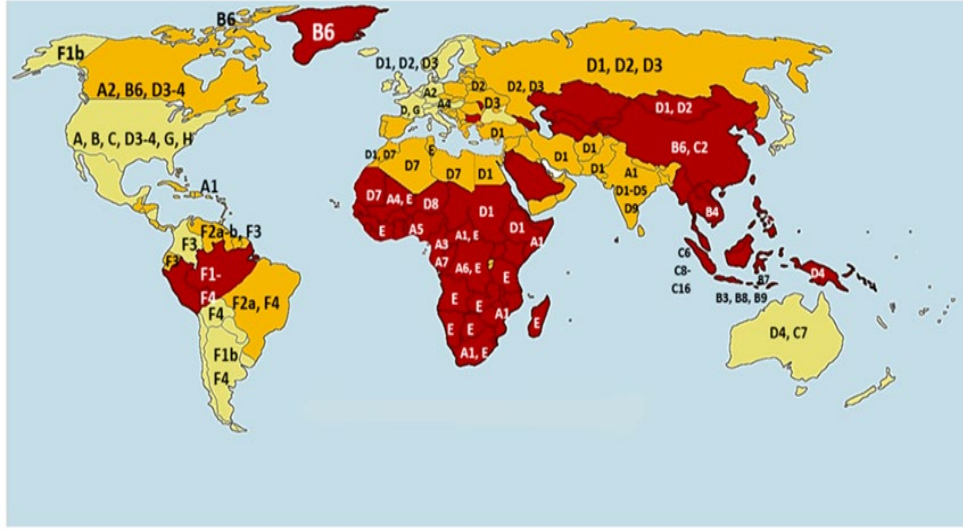
2. GENEL BİLGİLER

2.1. HBV TANIMI

HBV, kısmi çift sarmallı, hepatotropik bir virüstür. Dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun, geçirmiş veya mevcut HBV enfeksiyonuna dair serolojik bulgular taşıdığı bilinmektedir (4). Epidemik sarılık terimi, ilk kez milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış olup, tarih boyunca sarılık salgınları devam etmiştir. Bu salgınlar, özellikle 19. ve 20. yüzyıldaki savaş dönemlerinde daha sık görülmüştür. 1965 yılında Blumberg ve Alter, Avustralya kökenli lösemi hastasının serumunda HBV yüzey antijenini keşfetmiş ve bunu "Avustralya antijeni" (daha sonra HBsAg olarak adlandırılmıştır) olarak tanımlamıştır. Bu keşif, Hepatit B virüsünün kan yoluyla bulaşan sarılığa neden olduğunu ortaya koymuştur. HBsAg, uzun yıllardır hastalığın tanısında kullanılan basit ve etkili bir tarama testi olmasının yanı sıra, günümüzde Hepatit B aşılarında immünojen olarak da kullanılmaktadır (18).

AHB, genellikle akut inflamasyon ve hepatosellüler nekrozla seyreden, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak vakaların %0.5 - 1'inde fulminan hepatit gelişebilir ve bu durum ölümcül olabilir (4). Enfeksiyondan sonra 6 haftayı aşan bir süre boyunca serumda HBsAg tespit edilmesi, KHB olarak kabul edilir (19). Kronik hepatit, asemptomatik taşıyıcılıktan siroz ve Hepatosellüler karsinom (HSK) gibi ciddi kronik karaciğer hastalıklarına kadar uzanabilir. Hastalığın kronikleşmesinde en önemli faktör, kişinin virüsle temas ettiği yaştır (20).

AHB enfeksiyonu sonrası kronikleşme riski, özellikle D ve A genotiplerinde yüksektir. Siroz ve HSK gibi komplikasyonlar ise kronik enfeksiyonu olan hastalarda en sık C genotipinde görülür. İnterferon alfa (IFN α) tedavisine en iyi yanıt A genotipinde, en kötü yanıt ise D genotipinde gözlemlenir (21). Ülkemizde yaygın olan D genotipinin D1 alt tipi, düşük viral yük ve erken HBeAg serokonversiyonu ile karakterize edilen bazal kor promotor mutasyonuyla ilişkilidir (22). Hastalığın genotip ve alt genotiplerinin coğrafi dağılımı Şekil 2'te gösterilmiştir (23).



Şekil 2. Coğrafik bölgelere göre Hepatit B virüsünün genotip ve subgenotip dağılımı (23)

HBV esas olarak kan ve vücut sıvıları ile bulaşır; ancak parenteral, perinatal (anneden çocuğa geçiş) ve cinsel yollarla bulaş da mümkündür (19). HBV ile perinatal dönemde enfekte olan bir kişide, akut hepatitin kronikleşme oranı, aşı yapılmadığı takdirde %90'a kadar çıkabilir. Bu oran, 1-4 yaş aralığında %30'a düşerken, 7 yaşından sonra %5'in altına iner (6). Kronik enfeksiyon, ilerleyici karaciğer hasarına yol açabilse de, hastaların büyük çoğunluğu (%60-85) asemptomatiktir (5,24). Hepatit B'nin tanısında biyokimyasal, serolojik ve moleküler testler kullanılmaktadır. Biyokimyasal testler arasında AST, ALT, ALP, gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), izositrat dehidrogenaz (IDH), albümin, bilirubin ve PTZ yer alır. Hepatosit hasarını değerlendirmek için kullanılan testler arasında LDH, aminotransferazlar, glutamat dehidrogenaz ve IDH bulunmaktadır (25,26).

HBV enfeksiyonunun tanısında, serolojik testler ile hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), anti-HBc IgM, hepatit B kor antijeni (HBcAg), anti-HBc IgG, HBeAg, anti-HBs ve anti-HBe incelenir. Bu testler aşağıda açıklanmıştır.

HBsAg: HBsAg, zarf geninin kodladığı yüzey antijenidir ve kişinin HBV ile enfekte olduğunu gösterir. Bu antijen, virüsle temasın ardından 3-9 hafta içinde yükselir.

ALT seviyesinin yükselmesinden 1-3 hafta ve semptomların başlamasından 3-5 hafta önce serumda saptanabilir. HBsAg'nin referans değeri 0-0,99 IU/mL'dir. HBsAg, akut dönemde pik yapar ve 4-6 ay içinde tespit edilemeyecek düzeye iner. Altı aydan daha uzun süre serumda pozitif kalması, enfeksiyonun kronikleştiğini gösterir (27). Anti-HBs, HBV'ye karşı bağışıklığı gösteren bir antikordur ve doğal enfeksiyon veya aşılama sonrası oluşur. Akut enfeksiyon sırasında HBsAg'nin negatifleşmesinden bir süre sonra ortaya çıkar. Aşılama sonrası 4-8 hafta içinde anti-HBs düzeyinin kontrol edilmesi önerilir ve ≥ 10 IU/lt antikor düzeyi, enfeksiyondan korunmada yeterlidir (28).

HBcAg: HBcAg, kor geninin kodladığı ve virüs kapsidini oluşturan güçlü bir immünojen proteindir. Bu antijen esas olarak karaciğerde bulunur ve serumda serbest halde tespit edilemez. Anti-HBc yanıtını T hücre yardımı olmadan da uyabilir (29).

Anti-HBc: HBV ile temas etmiş olmayı gösterir ve enfeksiyonun tüm dönemlerinde pozitifdir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonlarında, anti-HBe ve anti-HBs negatifleşse bile anti-HBc ömür boyu serumda kalır. Bu antikor koruyucu değildir. Çoğu serolojik yöntemle izole anti-HBc IgG tespit edilemez ve anti-HBc total olarak ölçülür (30).

Anti-HBc IgM: HBV enfeksiyonunda ilk oluşan antikordur. Akut HBV'de HBsAg kaybolup anti-HBs oluşmadan önceki "pencere dönemi"nde enfeksiyonun tek göstergesidir. Akut enfeksiyonun tanısında önemlidir ve ALT yüksekliği ile eş zamanlı olarak ortaya çıkar. Serumda 3-6 ay boyunca pozitif kalır ve yerini anti-HBc IgG'ye bırakır. Akut enfeksiyonda yüksek titrede pozitif bulunurken, KHB'nin reaktivasyon veya akut alevlenmesi sırasında düşük titrede pozitiflik gösterebilir (31).

Anti HBc IgG: Akut hepatit sonrası iyileşen kişilerde anti-HBs ile birlikte görülebilirken hepatitin kronikleştiği durumlarda HBsAg ile birlikte serumda saptanmaktadır. İzole anti-HBc IgG pozitifliği; okült HBV enfeksiyonunda ve

HBsAg mutasyonu olan virüslerde görülebilmektedir (32). Ayrıca bağışıklık kazanan kişilerde virüsle temastan sonra uzun yıllar geçmesi halinde ya da immün sistemi zayıflatan hastalık, ilaç kullanımı durumunda anti-HBs titresi kaybolarak izole anti-HBc IgG pozitifliği görülebilmektedir (33,34). Anti-HBc IgG referans değer aralığı ise 0-0.99 S/CO'dur.

HBeAg: Prekor bölgesinin kodladığı bir aksesuar proteindir ve virüs replikasyonu için gerekli değildir. HBcAg'nin hepatosit endoplazmik retikulumundaki yıkım ürünüdür. Serumda tespit edilmesi, aktif replikasyonun göstergesidir. Referans değer aralığı 0-1 S/CO'dur. AHB enfeksiyonu sırasında serumda bulunur. HBeAg pozitif kronik enfeksiyon (immün tolerans) döneminde seviyesi yüksektir. HBeAg pozitif kronik hepatit (immün reaktif) döneminde ise seviyesi azalır ve kaybolur (35).

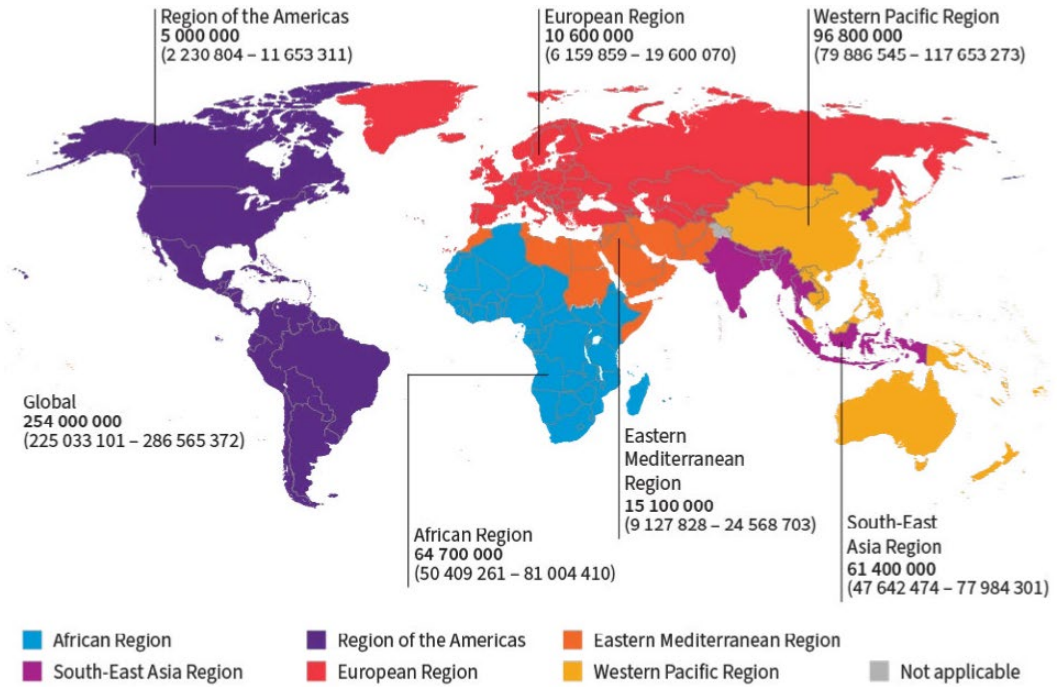
Anti-HBe: HBeAg'nin negatifleşmesinden sonra serumda tespit edilebilir ve uzun yıllar boyunca pozitif kalabilir. Referans değer aralığı 1-9999 S/CO'dur. HBeAg üretimini engelleyen mutasyonlar yoksa, HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe'nin pozitifliği, virüs replikasyonunun baskılandığını ve sona erdiğini işaret eder. HBeAg-pozitif KHB hastalarında, tedavi başarısının önemli bir göstergesi HBeAg serokonversiyonunun sağlanmasıdır (12,27)

HBV DNA: Kalitatif ve Kantitatif HBV DNA Testleri: HBV DNA, dolaşımdaki viral partikül seviyeleriyle ilişkilidir. IU/mL veya kopya/mL olarak ölçülür. HBV DNA, serumda HBsAg'den yaklaşık üç hafta önce tespit edilebilir. HBV DNA saptamada hedef çoğaltma ve sinyal çoğaltma prensiplerine dayalı testler bulunmaktadır. Hedef nükleik asit çoğaltımına dayanan yöntemler arasında en yaygın kullanılanı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sonuçları IU/lt olarak verir. Kantitatif HBV DNA testleri, KHB'de evreleme ve tedavi endikasyonunun belirlenmesinde, tedavi yanıtının izlenmesinde, özellikle kan ve organ donörlerinde akut enfeksiyonun erken tespitinde, antiviral ilaç direncinin belirlenmesinde, serolojik tanıdan kaçan mutant

enfeksiyonların tanısında, okült HBV enfeksiyonlarının tanısında ve riskli temas sonrası bulaşmanın erken saptanmasında kullanılır (12,36,37).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Önemli bir hepatotropik insan patojeni olan HBV'ye, DSÖ'ye göre, dünya genelinde en az 2 milyar kişi maruz kalmıştır (38,39). HBsAg prevalansı, dünya genelinde coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte, ortalama %3,6 olarak belirlenmiştir. KHB prevalansı %0-2 aralığında olan bölgeler düşük prevalanslı, %2-8 aralığında olanlar orta prevalanslı ve %8'in üzerindeki bölgeler yüksek prevalanslı olarak sınıflandırılmaktadır. Genel olarak, HBV prevalansı sosyo-ekonomik düzeyi düşük ve nüfusu fazla olan ülkelerde yüksek seyrederken, yaşam standartlarının yüksek olduğu gelişmiş ülkelerde düşüktür. Düşük ve orta endemik bölgelerde HBV bulaşı daha çok cinsel temas yoluyla gerçekleşirken, yüksek endemik bölgelerde vertikal bulaş daha yaygın olarak görülmektedir (40,41). Dünya genelinde HBsAg prevalansı Şekil 3'te gösterilmiştir (38).



Şekil 3. DSÖ'ye göre dünyada coğrafi bölgelere göre HBsAg prevalansının dağılımı, 2022 (38)

Türkiye, HBsAg pozitifliği açısından orta endemik bir bölge olarak kabul edilmektedir. Yapılan birçok çalışma farklı sonuçlar verse de, HBsAg pozitiflik oranının %3'ün üzerinde olduğu bilinmektedir (15). Ülkemizde gerçekleştirilen araştırmalarda, HBsAg prevalansının batıdan doğuya doğru arttığı ve en yüksek oranların Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde olduğu saptanmıştır (42). Ayrıca, Hepatit B aşısının rutin kullanımına başlanmasıyla birlikte, çocuk popülasyonundaki HBsAg seropozitiflik oranlarında belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir (43).

Enfeksiyonun geçirilme yaşı arttıkça, kronikleşme riski azalmaktadır. Yenidoğan-1 yaş arası geçirilen enfeksiyonların %90'ı, 1-5 yaş arası geçirilenlerin %30'u kronikleşirken, erişkin yaşlarda bu oran %5'in altına inmektedir (44). KHB enfeksiyonu olan hastaların %30'unda siroz, %23'ünde ise 5 yıl içinde dekompanse siroz geliştiği, %4-6'sında ise Hepatosellüler karsinom (HSK) olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. HBV'ye karşı yürütülen etkili aşılama programları sayesinde, akut HBV enfeksiyonu görülme sıklığında önemli bir azalma sağlanmıştır (45,46).

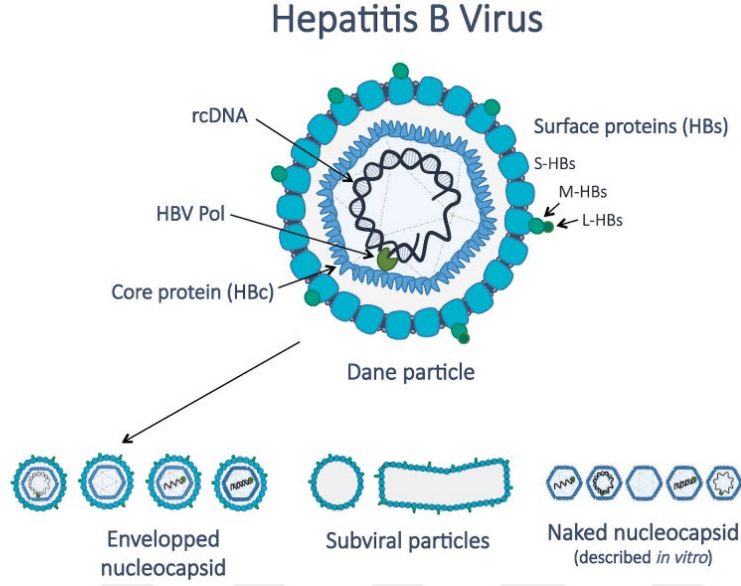
2.3 VİROLOJİ

HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus sınıfına ait bir virüstür. Viral kapsid içinde yer alan pregenomik RNA'nın ters transkripsiyonu aracılığıyla özgün bir replikasyon mekanizmasına sahip olup, organ tropizmi ve benzer genomik organizasyonuyla, sadece memelilerde seçimli enfeksiyon gerçekleştiren bir DNA virüsüdür (47–49).

HBV taşıyıcılarının serumlarında, çapı 42 nm olan ve nükleik asit içeren, küresel şekilli çift kılıflı yapılar (Dane partikülleri) ile çapı 17-25 nm olan, nükleik asit içermeyen, enfeksiyon yeteneği olmayan çok sayıda partikül bulunur. Dane partiküllerinin dış protein kılıfı HBs proteinlerinden oluşmaktadır (50,51)

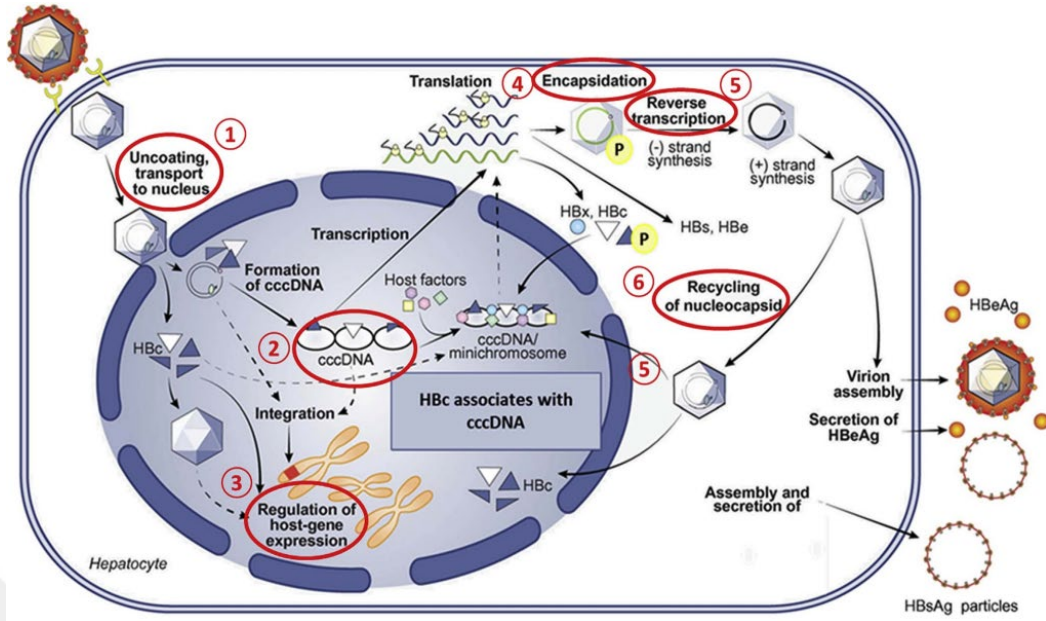
Sferik yapılı ve zarflı bir virüs olan HBV, hepatositlerde replike olur. Kısmen çift sarmallı olan HBV, 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda bir DNA içerir ve DNA

virüsleri arasında bilinen en küçük sirküler DNA genomuna sahiptir (50). Şekil 4’de HBV’nin şematik gösterimi verilmiştir.



Şekil 4. HBV Şematik Gösterimi (52)

HBV, zarflı bir virüs olmasına rağmen dış ortam koşullarına oldukça dayanıklıdır. Virüs, 30-32 °C'de en az 6 ay, -20 °C'de ise 15 yıl boyunca enfektivitesini koruyabilir. Ayrıca, orta derecede ısıya, asidik ortama ve eterle muameleye karşı kısmen dirençlidir (52). HBV, çoğunlukla hepatositleri enfekte eder ve bu hücrelerde çoğalır. HBV’nin hepatositleri enfekte ettiği ve bu hücrelerde çoğaldığı Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. HBc tarafından düzenlenen HBV yaşam döngüsünün aşamaları

- 1) HBc, viral genomun taşınmasını ve nükleer salınımını düzenler.
- 2) HBc, cccDNA ile birleşir.
- 3) HBc, konakçı gen ekspresyonunu modüle eder.
- 4) HBc, pgRNA kapsüllemesi için gereklidir.
- 5) Ters transkripsiyon için HBc gereklidir.
- 6) cccDNA'nın kalıcılığı, nükleokapsidlerin çekirdeğe geri dönüşümünü içerir (53).

Virüsün neden olduğu enfeksiyonun şiddeti ve ortaya çıkan klinik tablolar, enfeksiyonun gerçekleştiği zamandaki hastanın yaşı gibi faktörlere bağlı olarak kişiden kişiye farklılık gösterebilir (54).

Hepatit B virüsünün çoğalması sırasında meydana gelen replikasyon hataları sonucunda A'dan J'ye kadar uzanan çeşitli genotipler tanımlanmıştır (55). HBV genotipinin, karaciğer hastalığının ciddiyeti ve antiviral tedaviye yanıt üzerinde etkileri bulunmaktadır (38).

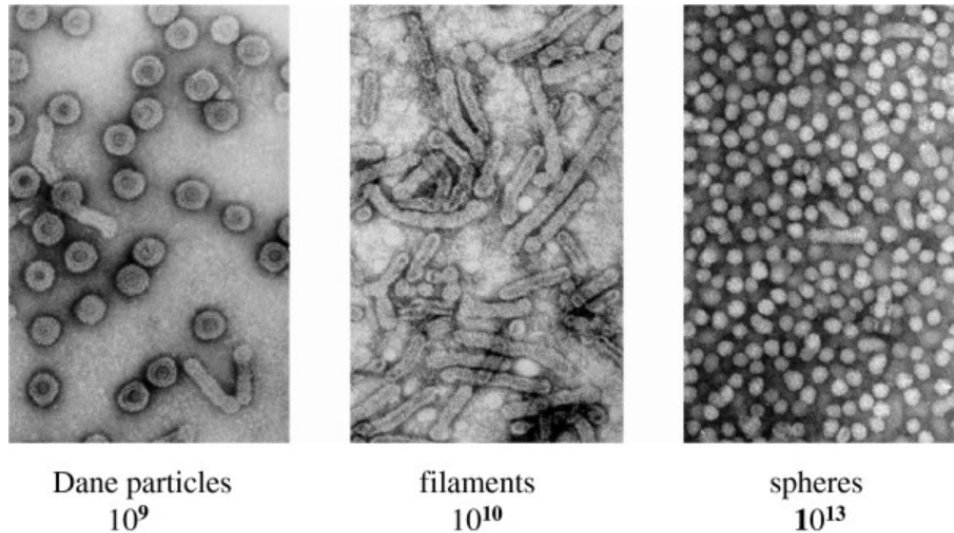
2.3.1. Virüsün Genom Yapısı

HBV genomu, 3200 baz çifti uzunluğunda, kısmen çift sarmallı ve tam olarak kovalent kapalı olmayan serbest sirküler DNA (rc DNA) yapısında bir genetik materyalden oluşur. Fosfoprotein yapısındaki kapsid proteinlerinin ikozahedral

simetri ile bir araya gelmesi sonucu oluşan nükleokapsid; HBcAg, viral genom, DNA polimeraz-reverse transkriptaz ve hücrel proteinleri içerir (56).

Nükleokapsid, endoplazmik retikulumdan tomurcuklanma sırasında lipoprotein yapısındaki bir zarfla kaplanır. Zarf üzerinde üç farklı viral yüzey proteini bulunur. Glikoprotein yapısındaki bu yüzey proteinleri büyüklüklerine göre; büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri olarak adlandırılır ve HBsAg'yi oluştururlar (57).

Virüsün kapsidi 27 nm çapındadır ve HBcAg, HBeAg, viral genom ile polimeraz enzimini içerir (47). HBV sadece insanlarda hastalık oluşturabilmektedir. Virüs serumda üç farklı partikül olarak bulunur: "Dane partikülü", "filamentöz partikül" ve "sferik partikül" (58). Viral yapının tamamını oluşturan Dane partikülüdür ve bu partikül enfektif bir viral yapıdır. Her üç partikül de hastaların serumunda yüksek miktarda saptanabilir ve immünojenik özellik taşır. Dane partikülünün iç kısmında HBcAg, genom ve viral DNA polimeraz içeren nükleokapsid yer alır ve bu yapı HBsAg ile çevrelenir. Bu kor içindeki genom, insan DNA virüsleri arasında bilinen en küçük genomdur (48). Şekil 6'da Dane partikülü, filamentöz partikül ve sferik partikülün elektron mikroskobu altındaki görünümü verilmiştir.



Şekil 6. Yüksek derecede viremik, kronik olarak enfekte olmuş bir HBV taşıyıcısından alınan 1 ml serumdaki elektron mikroskobu görüntüleri (negatif boyama) ve HBV ile ilişkili yaklaşık sayıda parçacık (59).

HBV genomu, dört çerçeve kaydırmalı açık okuma bölgesinden (open reading frame: ORFs) oluşur: Pol (P), Core (C), Surface (S) ve X. Bu bölgeler, HBeAg, HBcAg, HBV Polimeraz/reverse transkriptaz (RT), HBsAg ve hepatit B x antijeni (HBxAg) olmak üzere toplamda 7 farklı proteini kodlar. Surface ORF; üç faz başlama ve bir durdurma kodonuna sahip olup, pre-S1, pre-S2 ve S bölgeleri aracılığıyla büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey proteinlerini kodlar. Core ORF, HBeAg ve HBcAg üretimini sağlar. Polimeraz proteini ise DNA polimeraz/RT'yi içerir (60).

HBV'nin bu dört ana genini özetleyecek olursak: (49,52,61)

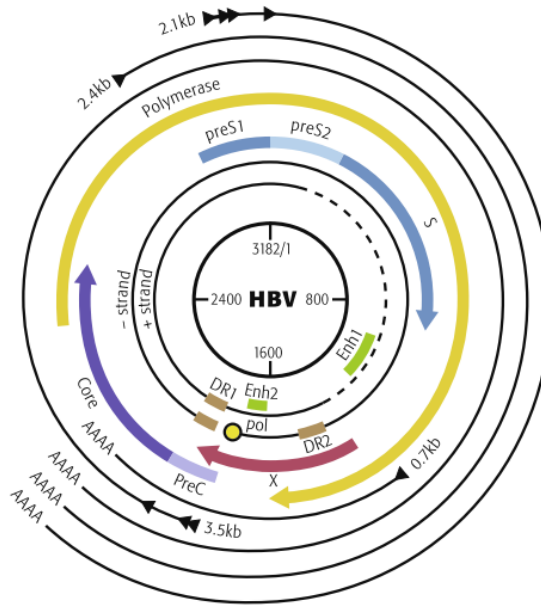
S Geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşan bu gen, virüsün zarf veya yüzey antijenini kodlar. HBsAg, nükleus yerine konak hücrenin sitoplazmasında üretilir ve viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur (20). S geni, büyük (L-HBsAg), orta (M-HBsAg) ve küçük (S-HBsAg) yüzey proteinlerinin kodlanmasından sorumludur. Dane partikülünde eşit miktarda bulunan L-HBsAg ve M-HBsAg, tüm yüzey proteinlerinin %30'unu oluşturur. L-HBsAg, iç dizileriyle nükleokapsidin zarf kazanmasına yardımcı olurken, dış dizileriyle hepatosit reseptör işlevi görür. S-HBsAg, dane partikülünde en fazla bulunan yüzey proteindir ve bu proteinler enfekte hücrelerden 100 kat fazla miktarda sentezlenerek salınır. S-HBsAg'nin "a" determinantına karşı oluşan antikorlar enfeksiyonu önlemek için yeterlidir (52,62).

C Geni: Prekor ve kor bölgelerinden oluşur. Kor bölgesi HBcAg, prekor bölgesi ise enfektivite proteini olan HBeAg'yi üretir. HBc antijenleri birleşerek virüsün nükleokapsid yapısını oluşturur. Yalnızca karaciğer hücresinde tespit edilebilen kor partikülü içinde toplanan HBcAg'yi kodlar. Bu antijenin karboksi terminalinden HBeAg kodlanır ve ekstrasellüler bölgeye salınır. HBeAg, çözünebilen bir formdadır ve viral replikasyonda kullanılan pregenomik RNA'dan (pgRNA) sentezlenir. Bu nedenle HBeAg, dolaylı olarak aktif viral replikasyonun ve enfeksiyözitenin bir göstergesidir (52,63).

P Geni: HBV'nin en uzun gen bölgesidir ve virüsün DNA polimerazını kodlar. Viral genomun büyük bir kısmını kapsar. Bu gen, DNA bağımlı DNA polimeraz, RNA bağımlı revers transkriptaz (RT) ve RNaz H aktivitelerine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar (19,52,64).

X Geni: HBV'nin en küçük gen bölgesidir ve HBxAg'yi kodlar. Bu genin, viral replikasyon için önemli iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülmektedir (23). HBx, birçok promoter bölgesini aktive eder, virüsün stabilizasyonunu sağlar ve hücre büyümesi ile apoptotik hücre ölümünü düzenler. Ayrıca, X proteininin karsinogenezde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (52,62,65).

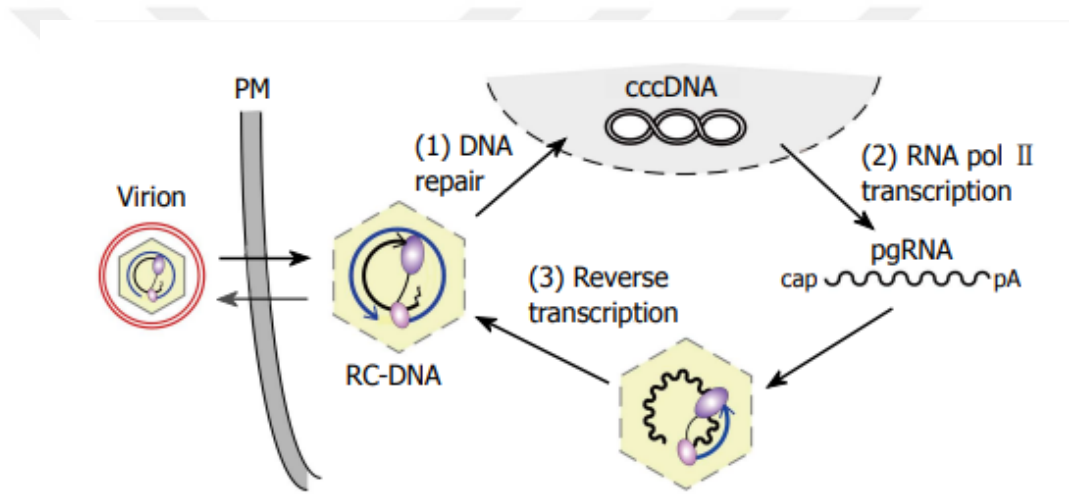
HBV genomunun organizasyonu Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Hepatit B Genom yapısı (50)

2.3.2. Virüsün Replikasyonu

Viral DNA, hedef hücre çekirdeğine girdikten sonra kovalent olarak kapalı sirküler DNA (cccDNA) haline gelir. CccDNA, hepatosit çekirdeğinde hem mRNA aracılığıyla viral proteinlerin sentezlenmesini sağlar hem de pregenomik RNA ve subgenomik RNA'ların transkripsiyonu ile HBV replikasyon döngüsünde gerekli olan nükleokapsid gibi çeşitli viral proteinleri kodlar (56). Şekil 8'de Hepadnaviral genomun replikasyon döngüsü gösterilmiştir.



Şekil 8. Hepadnaviral genomun replikasyon döngüsü

Zarflı virionlar hücreyi enfekte eder, RC-DNA (relaxed-circular DNA) içeren nükleokapsidleri sitoplazmaya salar. RC-DNA, çekirdeğe taşınır ve cccDNA (kovalently closed circular DNA) oluşturmak üzere onarılır (1). cccDNA'nın RNA polimeraz II tarafından transkripsiyonu (2), diğer transkriptlerin yanı sıra (gösterilmemiş), pgRNA'yı (pregenomic RNA) üretir. pgRNA, P proteini ile birlikte kapsülün nükleokapsidin içinde ters transkripsiyona uğrar (3). (-) DNA şablonundan (+) DNA sentezi, yeni RC-DNA oluşturur. Yeni döngüler, hücre içi cccDNA amplifikasyonuna yol açar; alternatif olarak, RC-DNA içeren nükleokapsidler zarfla kaplanarak virionlar olarak salınır. PM, plazma membranı anlamına gelir. Hepadnavirüs genomunun replikasyonu (64)

HBV genomları moleküler düzeyde incelendiğinde, genotip farklılıklarının HBeAg serokonversiyonu, prekor veya kor bölgelerindeki mutasyon paternleri ve antiviral tedaviye yanıt üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Genotiplendirmede filogenetik analiz altın standart olarak kabul edilir. Mix enfeksiyonların tespitinde Line immuno probe assay (LiPA) yöntemi daha başarılıdır (66). Türkiye'de yapılan

araştırmalar, D genotipinin baskın olduğunu ortaya koymuştur (67,68). Ayrıca subgenotip olarak D1/HBsAg serotip ayw2'nin de öne çıktığı tespit edilmiştir (69).

Viral kalıcılık, virüsün konakçının bağışıklık sisteminden kaçma yeteneğine ve kovalent olarak kapalı dairesel çift sarmallı DNA (cccDNA) olarak bilinen, enfekte hücrenin nükleusunda bir epizom kurmasına bağlıdır. Bu cccDNA kromozom benzeri bir yapıya sahip olduğu için konakçı genomuna benzer ve viral transkripsiyon için ana şablon görevi görür. Ancak cccDNA telomerlerden ve replikasyon orijinlerinden yoksundur, ki bu durum hücre bölünmesinde kaybolabileceği anlamına gelir. Sonuç olarak, cccDNA'nın rezervuarı yeni sentezlenmiş ve nükleokapsid içeren relaxed-circular DNA (rcDNA)'nın geri dönüşümü ile düzenlenir (53). cccDNA 3.2 kb'lık bir moleküldür ve 4 açık okuma bölgesinden (ORF) en az 6 üst üste gelen RNA ifade eder. Böylece 7-8 proteinin üretimine neden olur ki bu proteinler viral polimeraz (P), düzenleyici X proteinini (HBx), zarf proteinler (S, M, L), HBeAg ve Kor/kapsid (HBc) dir (53).

2.3.3. Viral Mutasyonlar

HBV, hatalı çalışan bir enzim olan ters transkriptazın aktivitesi ve günde 10^{12} kadar çok yüksek virion üretim ile benzersiz yaşam döngüsüne sahiptir ve bu nedenle DNA virüsleri arasında en değişken olanıdır (62,70). Son yirmi yılda yapılan birçok araştırma, hastalığın ilerleme hızının, tanı yöntemlerinin güvenilirliğinin ve antiviral tedavi ve aşılama başarısının bu virüsün genetik değişkenliği tarafından etkilendiğini göstermiştir (71,72).

DNA virüsleri için yüksek mutasyon oranına (yılda her bir bölge için 1.4×10^{-5} - 3.2×10^{-5}) rağmen, genomdaki örtüşen okuma bölgeleri ve konakçı bağışıklık tepkisi tarafından uygulanan kısıtlamalar nedeniyle klinik olarak önemli HBV mutasyonları yavaş gelişir (70).

KHB virüs enfeksiyonunun doğal seyrinde, HBeAg antijeninden antikora yani anti-HBe'ye serokonversiyon genellikle HBV replikasyonunda bir azalma ve karaciğer hasarında gerileme ile sonuçlanır (73,74). Fakat, HBV endemisitesi orta veya yüksek alanlarda, viral replikasyon ve karaciğer hasarı anti-HBe pozitif

taşıyıcıların yaklaşık %10'unda devam eder (74–76). Bu hastalarda, HBV mutantları HBeAg'yi precore bölgesindeki translasyonel defektler nedeni ile salgılayamazlar (45,75). Bu grup hastaların yaklaşık %90'ında, farklı HBV zinciri nükleotid 1896'da G-A mutasyonu ile karşımıza çıkar (46,75,77).

Yapılan yeni çalışmalar HBeAg pozitif olan KHB hastalarında da prekor mutasyonların olduğunu göstermiştir (75,78). Bu suş kronik hepatit, fulminant hepatit ile ilişkilendirilmiştir (75,79).

Bir hastadan alınan virüsün daha detaylı analizi, "aşı kaçışı" fenomeninin, 145. pozisyonda bir glisin kalıntısının arjinin ile yer değiştirdiği nokta mutasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (70,80). Bu mutasyon (G145R), o zamandan beri en yaygın bildirilen "aşı kaçışı" mutanlığı haline gelmiştir (81,82).

Aşı kaçığı mutasyonları geliştirmiş HBV suşları, aşılanmış kişilere bulaşabilme potansiyeline sahiptir ve bu durumda aşının koruyuculuğu ortadan kalkar. Bu mutasyonlar, Hepatit B immünglobulin tedavisinin başarısız olmasına ve HBsAg tanı testlerinde yalancı negatif sonuçlara yol açabilir (74,79,83).

HBV'deki mutasyon ve delesyonların serolojik ve virolojik tanıda yaratabileceği sorunlar arasında izole anti-HBc IgG pozitifliği, HBsAg-anti-HBs veya HBeAg-anti-HBe birlikteliği, seronegatif-okült hepatit B ve proteaz enzimini kodlayan gendeki mutasyonların ilaç direnciyle ilişkisi sayılabilir. Sonuç olarak, anormal serolojik profiller veya direnç gelişimi gibi durumlarla karşılaşmaktadır (74,81).

2.4. HEPATİT B ENFEKSİYONU İÇİN KLİNİK BULGULAR

AHB enfeksiyonu geçiren bir bireyde yeterli immün yanıt gelişmediği takdirde kronik enfeksiyon ortaya çıkar (84). HBsAg pozitifliğinin akut enfeksiyonu takiben altı aydan uzun süre devam etmesi, KHB geliştiğini gösterir. Bu durum, erişkinlerde %5 oranında görülür. Kronikleşmiş hastalıkta, viral replikasyon karaciğerde devam eder (85). HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, bulaş yoluna, virüsün edinildiği yaşa, HBV replikasyon seviyesine ve bireyin immün durumuna bağlı

olarak değişir. Enfeksiyon yenidoğan veya infant döneminde kazanıldığında kronikleşme oranı %90 iken, bir ila beş yaş arasında bu oran %20-50 arasında seyreder. Erişkinlerde ise bu oran %3-5'e düşer (86). HBV'nin doğrudan sitopatik bir etkisi yoktur. HBV enfeksiyonunda karaciğerde oluşan hasar, konağın çeşitli viral antijenlere karşı geliştirdiği spesifik ve nonspesifik immün yanıt ile ilişkilidir. Aseptomatik hepatit B taşıyıcılarında karaciğer histolojisinin ve fonksiyonlarının normal olması, bu durumu açıklar (87). Akut dönemde subklinik veya anikterik seyir görülebileceği gibi, bazı hastalarda fulminan hepatit gelişebilir. Kronik fazda ise hasta aseptomatik taşıyıcı durumundan, kronik hepatit, siroz veya hepatoselüler karsinom (HSK) gelişimine kadar değişen bir klinik seyir izleyebilir (88).

2.4.1. Kronik Hepatit

Hepatit hastaların büyük çoğunluğu, dekompanse siroz gelişmediği sürece semptomsuzdur (89). En yaygın belirtiler ise yorgunluk ve halsizliktir (90). Kronik hepatit hastalarında fizik muayene normal seyredebileceği gibi, dekompanse siroz durumunda perifereldem, sarılık, splenomegali, asit ve ensefalopati gibi bulgular görülebilir (91). Laboratuvar bulguları normal olabileceği gibi, birçok hastada ALT ve AST değerlerinde hafif ya da orta derecede yükselmeler gözlenir. Alevlenme dönemlerinde ALT seviyeleri, normalin 50 katına kadar çıkabilir. Alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri ise 1000 ng/mL'ye kadar ulaşabilir (92,93). Hipersplenizm varlığında (trombositopeni ve lökopeni) veya karaciğer fonksiyon bozukluğu (uzamış PTZ, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi) durumunda siroza ilerleme ihtimalinden şüphelenilmelidir (94,95). KHB enfeksiyonunun başlıca komplikasyonları arasında siroz, portal hipertansiyon,özofagus varis kanamaları, asit, hepatorenal sendrom ve HSK yer alır (96,97). HBV ile enfekte olan hastaların %15-20'sinde 5 yıl içinde siroz gelişirken, sirozlu hastaların yaklaşık %20'sinde HSK geliştiği belirlenmiştir (98).

2.5. AKTİVASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Karaciğer dokusundaki nekroinflamasyonun derecesine ve fibrozun evresine göre farklı skorum sistemi geliştirilmiştir, ancak günümüzde en yaygın olarak kullanılan “Modifiye HAI (Histolojik Aktivite İndeksi)” skorum sistemidir (99). Bu skorum sistemi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Modifiye HAI Tablosu

Modifiye HAI derecelendirilmesi	
Nekroenflamatuvar skorlar	Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz)	
Yok	0
Hafif (Fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (Fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (Trakt veya septaların %50’sinden azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (Trakt ve septaların %50’sinden fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik lezyon, apoptozis ve fokal enflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100’lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100’lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100’lük her büyütmede)	3
10’den fazla odak (x100’lük her büyütmede)	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı ve tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı ve tüm portal alanlarda)	2
Orta/belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Modifiye HAI evrelendirmesi:	Skor
Yapısal değişiklikler, fibrozis, siroz	
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ± kısa fibröz septa	1
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ± kısa fibröz septa	2
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme	4
Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası ve kesin)	6

Enfekte karaciğer hücrelerinin sitotoksik T hücreleri aracılığıyla lizise uğraması temel mekanizmadır. Karaciğer hasarı, virüsle enfekte hepatositlere karşı gelişen immün yanıt sonucunda meydana gelir. Özellikle fulminan HBV enfeksiyonu gelişen hastalarda, immün yanıtın aşırı güçlü olması nedeniyle hızlı bir viral klirens gerçekleşir ve bu durum ölümcül karaciğer hasarına yol açabilir (100). İmmün tolerans döneminde, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda histopatolojik olarak minimal hepatoselüler hasar görülürken, nekroinflamatuvar lezyonlar immün klirens fazında belirgin hale gelir (101). Günümüzde, KHB enfeksiyonunun histopatolojik değerlendirilmesinde, Ishak ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve “Modifiye Knodell Sistemi” olarak bilinen skrolama sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde sınır hepatiti, birleşik nekrozlar ve portal inflamasyon ayrı ayrı değerlendirilir ve verilen sayısal skorlar toplanarak “histolojik aktivite indeksi (HAI)” hesaplanır (102).

Histopatolojik incelemede karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite; periportal inflamasyon (köprüleşme nekrozu ile birlikte ya da olmadan), lobüler inflamasyon ve portal inflamasyona göre değerlendirilir. Fibrozis-evre skoru ise ayrı bir kriter olarak ele alınır. Özetle, inflamasyon ve nekroz hastalığın aktivite derecesini gösterirken, fibrozis hastalığın evresini belirler ve bu nedenle prognostik açıdan önem taşır (103).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz belirlenmesi ve tedavi kararlarının alınmasında altın standart olarak kabul edilir. Hepatitlerin ilk histolojik sınıflandırması 1968 yılında De Grote ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır (104). Günümüzde, kronik hepatit için kullanılan beş farklı karaciğer biyopsi skrolama sistemi bulunmaktadır: Knodell HAI, Scheuer puanlama sistemi, Ishak sistemi, Metavir sistemi ve Ishak modifiye HAI. Bu sistemler birçok hepatopatolog tarafından rutin olarak kullanılmaktadır (105).

Karaciğer biyopsisi, hem hastalığın ciddiyetini belirlemede hem de tedavi etkinliğini değerlendirmede önemlidir, çünkü biyopsi sırasında elde edilen histolojik aktivite ve evreleme sonuçları, her zaman anormal karaciğer fonksiyon testleriyle uyumlu olmayabilir (106). 1981 yılında yayınlanan Knodell HAI, kronik hepatitlerin çeşitli morfolojik lezyonlarının nesnel, yarı kantitatif ve tekrarlanabilir bir açıklamasını sunan ilk sistem olarak kabul edilmektedir (107). 1995 yılında tanıtılan ve modifiye

Ishak HAI olarak bilinen sistem ise, dört ayrı kategoriye ayrılmış lezyonlara ilişkin derecelendirmeler sağlar (108).

Erken dönemde fibrozis tespiti ve antivirallerin başlatılması, hastalığın kötü seyrini önlemek için kritik öneme sahiptir. Tedavi kararı, genellikle serum HBV DNA düzeyi ve karaciğer hastalığının ciddiyetine (biyopsi) dayanarak verilir (25).

Ancak karaciğer biyopsisi, invaziv bir yöntem olup hastane yatışını gerektirir ve %1-5 oranında komplikasyon, %0.1-0.01 oranında mortalite riski taşır. Ayrıca sık tekrarlanamayan pahalı bir yöntemdir. Biyopsi, karaciğerin yalnızca 1/50.000'ini örneklediğinden tüm organı temsil edemez ve bu durum %20-30 oranında örnekleme hatalarına yol açabilir (109,110).

Bu nedenlerle, son yıllarda karaciğer biyopsisinin yerine geçebilecek non-invaziv, kolay, ucuz, tekrarlanabilir, komplikasyonsuz ve karaciğer fibrozisini gösterip evreleme yapabilen yöntemler araştırılmaktadır. Bu amaçla bazı görüntüleme teknikleri ve çeşitli serum biyokimyasal testlerine dayalı yöntemler geliştirilmiştir (111,112).

DSÖ, Mart 2015'te, kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde anlamlı fibrozis seviyelerini tespit etmek için yalnızca iki veya üç laboratuvar testi içeren non-invaziv yöntemleri (APRI ve FIB-4 gibi) önermiştir(113,114). Fibrozis ve nekroinflamasyonun belirlenmesine yönelik geliştirilen non-invaziv testler, serum biyokimyasal testleri ve görüntüleme yöntemleri olmak üzere ikiye ayrılır (115).

Serum biyokimyasal testleri:

- Fibrotest
- AST-Platelet Ratio Index (APRI)
- Actitest
- Forns Index
- FibroMeter
- S index
- Hepascore
- FIB-4 index

Görüntüleme yöntemleri:

- Ultrasonografi (USG)
- Manyetik Rezonans (MR) / Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Fibroscan (Elastografi)

Şekil 9'da serum biyokimyasal testleri, parametrelerini ve ülkemizdeki durumu gösterilmiştir.

Test	Parametreler	Mevcut altyapı yeterli mi?	Türkiye açısından değerlendirme
Fibrotest	gGT, bilirubin, haptoglobulin, apolipoprotein A1, a2 makroglobulin, cinsiyet, yaş	Maliyetli ve Ticari	
APRI	AST, Platelet	Kolay hesaplanabilir	TÜRKİYE ŞARTLARINA UYGUN Nonsirotiklerde ve düşük PLT düzeyinde gücü zayıf. Erken evrede tek başına gücü zayıf.
Fibrometer	Alfa 2 Makroglobulin, ALT, AST, GGT, Trombosit, Üre, Protrombin zamanı	Ticari	
Forns Index	platelet sayısı ,GGT , yaş, total kolesterol	Zor Gereklilik arzetmiyor	
FIB-4	Yaş, AST, ALT,Platelet sayısı	Kolay	TÜRKİYE ŞARTLARINA UYGUN
Hepascore	bilirubin, γ glutamyl transferase, hyaluranik asit, α2 makroglobulin ,yaş ve cinsiyet	Zor Gereklilik arzetmiyor	

APRI + FIB4 birlikte değerlendirildiğinde %86-%90 güce ulaşıyor.

Fibrozis (var/yok) analizinde anlamlı.

Fibroscan + Fib4 Veya Fibroscan + APRI Veya Fibroscan + Forn's Index yeterli olabilir

Şekil 9. Serum biyokimyasal testler (115)

2.6. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ BAŞLAMA KRİTERLERİ

KHB enfeksiyonunda tedavinin temel amacı, HBV'nin tüm genetik materyaliyle birlikte vücuttan tamamen temizlenmesini (gerçek kür) sağlamaktır. Ancak mevcut tedavi seçenekleriyle bu hedefe ulaşmak mümkün olmadığından, hepatit B yüzey antijeninin serokonversiyonla veya serokonversiyon olmaksızın kalıcı olarak kaybolması anlamına gelen fonksiyonel kür, günümüzde en optimal tedavi sonucu olarak kabul edilmektedir ve hastalar için daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (116–118).

KHB tedavisinde, hangi hastaların hemen tedavi edilmesi gerektiği, kimlerin izlenmesi gerektiği ve kimlerin tedaviye başlanmasının uygun olacağı büyük önem taşımaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, virüs replikasyonunun baskılanması ve karaciğer enzimlerinin normal seviyelere indirilmesinin hastalığın ilerlemesini olumlu etkilediği gösterilmiştir (119). Ancak, ALT'yi normalleştiren ve virüs replikasyonunu baskılayan alternatif tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle, ayrıca bir biyokimyasal yanıt hedefinden bahsetmek mümkün görünmemektedir (120). Bununla birlikte, sürekli olarak normal ALT seviyelerine sahip olan HBV DNA pozitif hastaların prognozlarının iyi olması, ALT'nin normalleşmesinin gerçekçi ve yararlı bir hedef olduğunu düşündürmektedir (121).

HBV'ye karşı immün kontrol sağlanabilmesi için endojen immün yanıtın kısmen de olsa varlığı gereklidir. Bu nedenle, HBV replikasyonunun düşük olduğu (HBV DNA <2.000 IU/ml) ve immün yanıtın eksik olduğu yüksek replikasyonlu ve normal ALT seviyelerine sahip hastalarda, eğer karaciğer hastalığı hafifse tedavi başlanmaz (122). Ancak, yüksek replikasyon belli bir yaşı aşarsa ve immün yanıt gelişmezse, kanser riskini göz önünde bulundurarak tedavi başlanması uygun olabilir (123).

Tedavi kararı öncesinde hastanın başlangıç değerlendirmesi yapılır ve kullanılacak ilaç belirlenir. Bu süreçte hastanın öyküsü alınır, fizik muayenesi yapılır ve ailede HBV ile karaciğer hastalığı öyküsü, alkol kullanımı, HCV/HIV koenfeksiyonu gibi faktörler araştırılır (124). Laboratuvar testleri arasında AST, ALT, tam kan sayımı, total bilirubin, albümin, ALP, PTZ, HBeAg, anti-HDV, HBV DNA, anti-HBe, anti-HAV IgG, anti-HCV, anti-HIV, demir ve total demir bağlama kapasitesi, AFP yer alır (59).

KHB'de tedavinin nihai amacı, HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması, HBsAg seroklirensi ve/veya anti-HBs oluşumu ile karaciğer hasarının düzeltilmesidir. HBV DNA'nın baskılanması, enfekte hepatositlerin çekirdeğinde cccDNA'nın kalıcı olması nedeniyle enfeksiyonun tamamen eradike edilememesi durumunda bile kritik bir öneme sahiptir (125). Bu başarıldığında, siroz ve HSK gibi uzun dönem komplikasyonların önüne geçilebilir (126).

Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na(127) göre, tedavi başlanması gereken hastalar şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. En az 3 ay arayla yapılan 2 testte ALT seviyesi $>2 \times \text{NÜS}$ (erkekler için 35 U/L, kadınlar için 25 U/L) ve HBV DNA ≥ 20.000 IU/mL olan hastalar.
2. En az 3 ay ara ile tekrarlanan testlerde ALT $> \text{NÜS}$ olup, HBV DNA ≥ 2.000 IU/mL olan ve aşağıdaki invaziv olmayan yöntemlerle karaciğer fibrozisi değerlendirilerek en az birinin pozitif olduğu hastalar:
 - FIB-4 skoru $>1,45$
 - Karaciğer elastografisi: Transient elastografi (FibroScan) >8 kPa veya Shear wave elastografi $>3,4$ m/saniye
 - MR elastografi $>3,2$ kPa Bu özellikleri taşımayan ancak orta-ileri karaciğer hasarından şüphelenilen hastalarda karaciğer biyopsisi yapılabilir; biyopside Ishak skorlamasına göre histolojik aktivite indeksi ≥ 6 , fibroz evresi ≥ 2 ise tedavi başlanabilir.
3. HBV DNA pozitif siroz hastaları. Siroz tanısının konulabilmesi için aşağıdaki bulgular dikkate alınmalıdır:
 - FibroScan $>12,5$ kPa
 - Fib 4 skoru $>3,25$
 - Trombositopeni (<150.000)
 - PTZ'nin normal üst sınırdan >3 sn uzun olması
 - Özofagus varisleri, asit veya karaciğer biyopsisinde siroz tanısı
4. Vaskülit, purpura gibi cilt belirtileri, mikst kriyoglobulinemi, poliarteritis nodosa, artraljiler, glomerulonefrit ve periferik nöropati gibi ekstrahepatik belirtileri olan hastalar; HBV DNA saptanabilir olduğunda, karaciğer hastalığından bağımsız olarak.
5. HBV DNA >20.000 IU/ml olan ve 35 yaş üstü hastalar, ALT seviyesinden ve karaciğer hastalığı derecesinden bağımsız olarak.
6. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar.

7. Ciddi seyirli AHB olan hastalar (INR > 1.5 veya 4 haftadan uzun süren sarılık).
8. Ailede HBV ilişkili karaciğer sirozu veya HSK öyküsü bulunan ve HBV DNA saptanabilir olan hastalar; karaciğer hastalığı ilerlemesi veya HSK riski açısından dikkatle izlenmeli veya tedavi edilmelidir.

Tedavi endikasyonu bulunmasa da bulaşma riskini azaltmak amacıyla tedavi edilebilecek kişiler:

1. Gebeler.
2. Bulaşma riski olan ve özellikle invaziv işlemler yapan HBV ile enfekte sağlık çalışanları.

Tedavisiz izlenebilecek HBsAg pozitif hastalar:

1. İleri karaciğer hastalığı belirtisi bulunmayan, ALT düzeyi normal ve HBV DNA <2.000 IU/ml olan hastalar.
2. ALT düzeyi normal, fibrozis göstergeleri normal olan ve HBV DNA >2.000 IU/ml olup 35 yaşın altında olan hastalar.

Tedavi için AASLD (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği) (128), APASL (Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği) (129,130) ve EASL (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) kılavuzları bulunmaktadır (121).

Tablo 2. AASLD, APASL, EASL kılavuzlarının tedavi önerileri

Endikasyon	AASLD 2018	APASL 2015	EASL 2017
Dekompanse Siroz	Tüm hastalara tedavi ¹ Karaciğer nakline yönlendirme	Tüm hastalara tedavi ¹	Tüm hastalara tedavi ¹
Kompansat Siroz	Tüm hastalara tedavi ¹	Tedavi eğer: - HBV DNA >2,000 IU/mL veya - ALT yüksekse	Tüm hastalara tedavi ¹
Siroz Olmayanlar	Tedavi eğer: - ALT yükselmişse (ULN ² >2x) veya - Belirgin histolojik hastalık ⁴ varsa ve - HBeAg-negatifse HBV DNA >2000 IU/mL veya - HBeAg-pozitifse HBV DNA >20,000 IU/mL	Tedavi eğer: - ALT yükselmişse (ULN ³ >2x) veya - Belirgin histolojik hastalık ⁴ varsa ve - HBeAg-negatifse HBV DNA >2000 IU/mL veya - HBeAg-pozitifse HBV DNA >20,000 IU/mL	Tedavi eğer: - ALT >40 IU/L, HBV DNA >2000 IU/mL, ve biyopsi ile en az orta derecede nekroinflamasyon veya en az orta derecede fibrozis kanıtı varsa veya - HBV DNA >2000 IU/mL ve biyopsi ile en az orta derecede fibrozis kanıtı varsa veya - HBV DNA >20,000 IU/mL ve ALT >2x ULN ³ ise fibrozis derecesinden bağımsız olarak

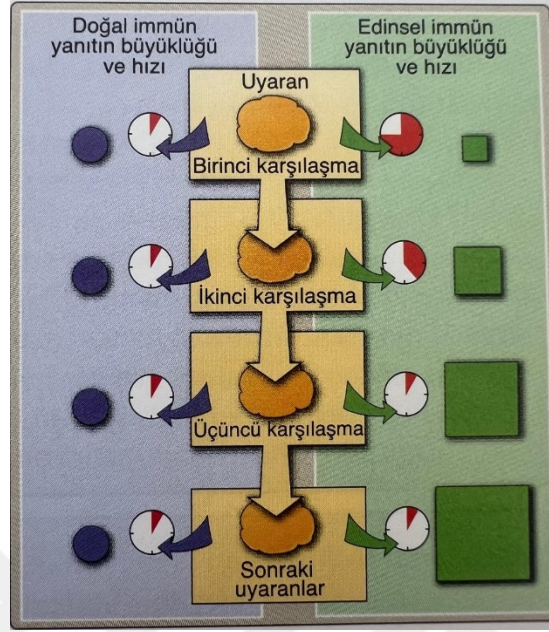
Dipnotlar:

1. HBV DNA, ALT veya HBeAg durumu ne olursa olsun.
2. Normal üst limit; erkeklerde ALT 35, kadınlarda 25 olarak tanımlanmıştır.
3. ALT 40 olarak tanımlanmıştır hem erkekler hem de kadınlar için.
4. Histopatolojik derecelendirme/evrelemeye göre en az orta derecede nekroinflamasyon veya en az orta derecede fibrozis olarak tanımlanmıştır.

Edinsel immün sistem hücrelerinin belirli bir saldırgan veya uyarıya karşı verdiği ilk yanıt, aynı saldırgan veya uyarı ile yeniden karşılaşıldığında artmış veya baskılanmış yanıtı yol açabilir (131). Birkaç kez karşılaşılan aynı maddeye karşı verilen bağışık yanıtı uyarlayabilme yetisi ‘immünolojik bellek’in temelini oluşturur (132).

Doğal immun sistemin hücre ve molekülleri, istilacı bir mikrop ile her karşılaşmalarında sanki ilk kez karşılaşıyormuş gibi davranır (133). Diğer taraftan, edinsel immün sistem, özel bir uyarı (örn. Bir spesifik mikrop) ile ilk karşılaşmayı anımsayarak, herhangi bir zamanda yeniden aynı uyarı ile karşılaştığında immün

yanıtı kendine uyarlama yeteneğine sahiptir (134). Bu durum Şekil 10'da gösterilmiştir.

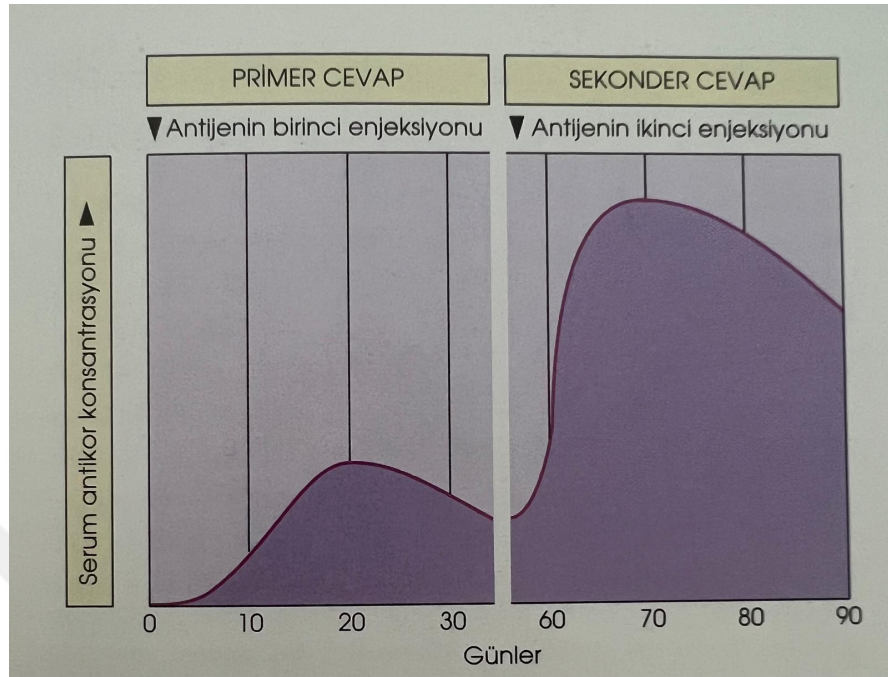


Şekil 10. İmmünolojik bellek gösterimi. Doğal immün sistem, uyarının kaç kez verildiğine bakmaksızın, uygun şiddette verilen bir uyarana yanıt verir. Edinsel immün sistem verilen uyarın ile her karşılaşmadan sonra oluşan yanıtı uyarlar ve yönetir (135)

Bu immünolojik bellek, edinsel bağışıklık sistemine birçok kez karşılaştığı hücreler ve moleküllere karşı bağışık yanıtı bireyselleştirme şansı verir (136). Bazı durumlarda, sık rastlanan mikroplara karşı olduğu gibi, sonraki karşılaşmada oluşan bağışık yanıt daha çabuk ve güçlüdür, bir başka anlatımla varlığı daha tespit edilemeden mikrobu hızla yok eder (137). İmmünolojik bellek, vücudumuzu tehdit eden veya etmeyen kendinden olmayan moleküllere karşı farklı şekilde mücadele etme yeteneği sağlar (138).

Antijenle birinci ve ikinci temaslardaki antikor üretimini takip ederek immünite gelişiminin temeli görülebilir. Örneğin, tetanoz toksini gibi bir bakteriyel ürünü bir tavşana enjekte ettiğimizde, daha önce tartışılmış olan antijenin daha iyi bir sekonder yanıt oluşturabildiğini doğrulamak için deneye dahil edilmelidir. Kontrollerin dikkatli seçiminin öneminin vurgulanması için deneyin tasarlanması detaylı olarak anlatılmıştır. Uyarılmış bir lenfosit popülasyonunun daha iyi yanıtı,

antijenle uyarılmış hücre sayısının fazlalığıyla açıklanabilir (16). Bu durum Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Primer ve Sekonder Yanıt

Tetanoz toksoidi iki farklı zamanda bir tavşana enjekte edilmiştir. Antijenle ikinci temastaki antikor yanıtı daha hızlı ve daha şiddetlidir (16).

2.7. HBSAG KANTİTASYONU ve KRONİK HBV ENFEKSİYONUNDA YENİ GELİŞMELER

HBV enfeksiyonu tedavisinde yanıtı izlemek amacıyla uzun yıllar boyunca serum HBV DNA düzeyleri, HBeAg pozitif hastalarda serokonversiyon sağlanması ve ALT düzeylerinin normalleşmesi gibi belirteçler kullanılmıştır. Ancak bu parametrelerin bazı durumlarda tedavi başarısını değerlendirmede yetersiz kaldığı görülmüştür. Örneğin, nükleoz(t)id analogları (NA) tedavisi alan hastalarda, HBV DNA düzeyi hızla düşer ve saptanamayacak seviyelere iner. Ancak bu hastaların sadece %50'sinde HBeAg kaybı gelişir ve tedavi kesildiğinde çoğunlukla relaps meydana gelir (74). HBeAg serokonversiyonunun takibi ise yalnızca antijen pozitif hasta grubunda anlamlıdır.

HBsAg, 40 yıl önce tanımlanmış olup (81), HBV enfeksiyonunun tanısında önemli bir rol oynamıştır. 1990'lı yıllarda, HBsAg kantitasyonu, IFN tedavisi alan hastalarda viral replikasyonu izlemek amacıyla güvenilir ve basit bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Araştırmalar, serum HBsAg düzeylerinin (qHBsAg), karaciğerdeki cccDNA seviyeleri ve transkripsiyonel aktivite hakkında bilgi verebileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle HBsAg titreleri, tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (70). Günümüzde HBV DNA düzeyleriyle birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın doğal seyrinin izlenmesinde ve tedavi başarısının değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

HBsAg serum düzeylerinin cccDNA miktarıyla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, farklı HBV enfeksiyon gruplarında PCR yöntemiyle intrahepatik cccDNA seviyeleri karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi cccDNA düzeyleri, HBeAg pozitif grupta, diğer hasta gruplarına (taşıyıcılar, HBeAg-negatif kronik hastalar) göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Tedavi alan hastalarda intrahepatik cccDNA'nın azaldığı gözlemlenmiştir. cccDNA miktarındaki değişimler ile serum HBsAg titrelerinin azalması arasında pozitif bir ilişki bulunmuş; ancak ALT seviyelerindeki düşüş ile belirgin bir korelasyon tespit edilmemiştir. Ayrıca, cccDNA'daki değişimlerin, intraselüler HBV DNA ve serum HBV DNA değişimleri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir(62).

AST/ALT oranı: Siroz gelişmeden önce hepatitlerde AST/ALT oranı genellikle birin altında iken, siroz geliştikten sonra bu oran birin üzerine çıkar (alkole bağlı karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı hariç) (109,139).

APRI (AST to Platelet Ratio Index): AST'nin trombosit sayısına oranı ile hesaplanan bir skordur. APRI skoru hesaplanırken, AST değeri laboratuvardaki üst sınırına bölünür ve trombosit sayısı kullanılır. Yapılan çalışmalarda, APRI skoru 0,5'in altında olan grupta belirgin fibrozis görülmezken, 1,5'in üzerinde olan grupta belirgin fibrozis olabileceği belirtilmiştir (109,139). APRI skorunun hesaplanması Eşitlik 1'de gösterilmiştir.

$$APRI = \frac{\frac{AST (U/L)}{AST(Normalin \text{ Üst Sınırı})(U/L)}}{Trombosit Sayısı (10^9 / L)}$$

Eşitlik 1

FIB-4 (Fibrosis-4): İlk olarak HIV ve HCV enfeksiyonu birlikteliğinde yapılan APRICOT çalışmasının (AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial) verilerinden yola çıkarak oluşturulmuş bir formüldür (109,139). FIB-4 skoru Eşitlik 2’de verilmiştir. Bu formüle göre, FIB-4 skorunun 1,45'in altında olması fibrozis olmadığını, 3,25'in üzerinde olması ise belirgin fibrozisi öngörmektedir (140,141).

$$FIB - 4 = \frac{Yaş(yıl)*AST (U /L)}{Trombosit Sayısı (10^9 /L)*\sqrt{ALT (U/L)}}$$

Eşitlik 2

Yaş-Trombosit İndeksi (Age-Platelet Index - API)

API, trombosit sayısı ve yaşa göre hesaplanan bir skordur. Yaşa göre verilen puanlar şu şekildedir: <30 = 0 puan, 30-39 = 1 puan, 40-49 = 2 puan, 50-59 = 3 puan, 60-69 = 4 puan, ≥70 = 5 puan. Trombosit sayısı (340x10³/μL'nin altında olduğunda) ve yaşa verilen puanların toplamı ile elde edilen skor, 6 ve üzerinde ise belirgin fibrozisi, <6 ise fibrozisin olmadığını gösterir (109,142) .

Hui Skoru

Hui skoru, vücut kitle indeksi (BMI), serum albümin, trombosit sayısı ve bilirubin gibi ortak klinik ve laboratuvar parametrelerinin bir kombinasyonudur. Bu skor, özellikle hepatit C hastalarında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir fibrozis belirteci olarak kullanılırken, yapılan son çalışmalar hepatit B ve hepatit D için de F3 fibrozisinin belirlenmesinde kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Hui skoru hesaplama formülü Eşitlik 3’de verilmiştir (143).

$$Hui Skoru = 3.148 + [0.167 \times BMI] + [0.088 \times \text{serum bilirubin (mg/dl)}] - [0.151 \times \text{serum albümin (mg/dl)}] - [0.019 \times \text{trombosit (10}^3/\mu\text{l)}] \quad \text{Eşitlik 3.}$$

Lok Skoru

Lok skoru, büyük bir hepatit C kohort çalışmasında geliştirilmiştir. Bu skor, ALT, AST, INR (international normalized ratio) ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanır (15). Formül aşağıdaki gibidir: Lok Skoru = [Trombosit ($10^3/\mu\text{l}$)] + [AST] + [INR] + [ALT]

Göteborg Üniversitesi Siroz İndeksi (Goteburg University Cirrhosis Index - GUCI)

GUCI, PTZ, AST, INR ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanan bir indekstir. İslam ve çalışma arkadaşları (144), 2005 yılında 179 hepatit C hastası üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, GUCI skorunun APRI skoruna kıyasla ileri fibrozisi daha iyi tahmin edebildiğini belirtmiştir. GUCI skorunun hesaplanması Eşitlik 4’de gösterilmiştir.

$$GUCI\ Skoru = (AST \times Normal\ INR \times 100) / \text{Trombosit sayısı} (\times 10^9/L) \quad \text{Eşitlik 4.}$$

Siroz Diskriminant Skoru (Cirrhosis Discriminant Score - CDS)

CDS skoru, belirli laboratuvar sonuçlarına göre verilen puanların toplamıyla hesaplanır. Eşitlik 5’deki formül CDS skorunun hesaplanmasında kullanılır (47,48).

$$CDS\ Skoru = \text{Trombosit sayısı puanı} + \frac{ALT}{AST} \text{oranı puanı} + \text{INR puanı} \quad \text{Eşitlik 5}$$

Trombosit sayısı için puanlama:

- 340 = 0 puan
- 280-339 = 1 puan
- 220-279 = 2 puan
- 160-219 = 3 puan

- 100-159 = 4 puan
- 40-99 = 5 puan
- <40 = 6 puan

ALT/AST oranı için puanlama:

- 1.7 = 0 puan
- 1.2-1.7 = 1 puan
- 0.6-1.19 = 2 puan
- <0.6 = 3 puan

INR için puanlama:

- <1.1 = 0 puan
- 1.1-1.4 = 1 puan
- 1.4 = 2 puan

Bu tez çalışmasında amacımız antijen-antikor-bellek hücre kavramlarını temel olarak KHB'si olan kişilerin takiplerinde hastalığın progresyonunu daha basit, ulaşılabilir, ucuz, girişimsel olmayan ve rutinde bakılabilen tetkikler ile tespit edebilmek ve ayrıca erken tedavi için histolojik tanı gereken hastaları ayırt etmeye katkı sağlamaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Bu tez çalışmasında tek merkezde retrospektif (geriye dönük) olarak taranmış olup HBs Ag ve anti-HBc IgG'si pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nca "HBsAg pozitif olan kişilerde anti-HBc IgG düzeyi ile HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeyinin korelasyonunun incelenmesi" konulu klinik araştırmaya 19.12.2023 tarihinde 2023/4-11 karar sayısı ile onay verilmiştir.

3.3. ÖRNEKLEM ve HASTA SEÇİMİ

Araştırmamızda Ocak 2021 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen 286 kişi retrospektif olarak incelendi. HBsAg negatif kişiler, anti-HBc IgG çalışılmamış HBsAg pozitif kişiler, 18 yaşından küçük kişiler, tedavi altındayken HBsAg ve anti-HBc IgG'si pozitif ve HBV DNA değeri 'Bosphore HBV Quantification kit, Anatolia geneworks' cihazı dışında başka bir cihazda çalışılmış olan kişiler çalışmaya alınmamıştır. HBsAg pozitif olan kişiler, anti-HBc IgG pozitif olanlar ,18 yaşından büyük kişiler, Hepatit B tedavisi almamış olan kişiler, aynı ay içerisinde HBsAg, anti-Hbc IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA tetkikleri istenmiş olanlar, HBV DNA değerleri 'Bosphore HBV Quantification kit, Anatolia geneworks' cihazı ile çalışılmış olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin yaş, cinsiyet, HBsAg, anti-Hbc IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA değerleri kaydedilmiştir.

Tablo 3. Kişilerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

I.	HBsAg pozitif olan kişiler
II.	Anti-HBc IgG pozitif olanlar
III.	18 yaşından büyük kişiler
IV.	Hepatit B tedavisi almamış olanlar
V.	Aynı ay içerisinde HBsAg, anti-Hbc IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA tetkikleri çalışılmış olanlar
VI.	HBV DNA değerleri ‘Bosphore HBV Quantification kit, Anatolia geneworks’ cihazı ile çalışılmış olanlar

Tablo 4. Çalışma Dışı Bırakılan Kişi grubu

I.	HBsAg negatif kişiler
II.	Anti HBc IgG çalışılmamış, HBsAg pozitif kişiler
III.	18 yaşından küçük kişiler
IV.	Tedavi altındayken HBsAg ve Anti Hbc IgG’si pozitif olanlar
V.	HBV DNA değeri ‘Bosphore HBV Quantification kit, Anatolia geneworks’ cihazı dışında başka bir cihazda çalışılmış olan kişiler

3.4. HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamız Adıyaman Üniversitesi Hastanesi’nde, retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nca çalışma için 19.12.2023 tarihinde 2023/4-11 karar sayısı ile Etik Kurul onayı alındı (Ek-B). Araştırmamızda Ocak 2021 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde takip edilen 286 kişi retrospektif olarak incelendi.

3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışmada değerlendirilen veriler uluslararası ve ulusal kılavuzlara uygun olarak hepatit B hastalarında istenilen tetkikler olup enfeksiyon hastalıkları ve iç

hastalıkları polikliniklerinde kayıtlı hasta dosyalarından ve hastane bilgi işlem sisteminden elde edilmiştir. Kişilerin HBeAg, anti-HBe, HBsAg, anti-HBc IgG ve HBV DNA miktarı (Bosphore HBV Quantification kit, Anatolia geneworks, İstanbul, Türkiye, IU/mL), sonuçları hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan testler için serolojik olarak uygun olan kitler (Architect HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, HBc IgG reagent kit, Abbott, Germany) ve tam otomatik cihaz (Architect Plus, i2000 SR, Abbott, Germany) kullanılarak testler çalışıldı. Çalışmamızda kullanılan parametrelerin tümü KHB hastaları için rutin istenmekte olup araştırma için ek bir parametre istenmemiş ve ek girişim yapılmamıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 27 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Verinin tanımlayıcı istatistikleri, nicel (sürekli) değişkenler için, Ortalama $\pm$ Standart Sapma, [Medyan (Minimum-Maksimum)] ve nitel (kategorik) değişkenler için, frekans ve yüzde [n(%)] olarak belirtilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Değişkenlerin kesim değerlerini belirlemek amacı ile ROC (Receiver operating characteristic) analizi yapılmış olup ilgili değerler, eğri altında kalan alan (AUC) ve standart hatası, %95 güven aralıkları, duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) değerleri ile birlikte verilmiştir. İlgili kesim (Cut-off) değerleri Youden indeksine göre hesaplanmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri tablolar içinde koyu renkle belirtilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2021 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma hastanesinde takip edilen 286 HBsAg pozitif vaka retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya katılan tüm hastaların anti-Hbc IgG'si pozitif idi. 286 hasta üç ayrı veri seti içinde incelendi. Birinci grup veri setinde anti-HBc IgG, anti-HBe ve HBV DNA değerleri pozitif kişiler seçildi. İkinci grup veri setinde anti-HBc IgG ,HBeAg ve HBV DNA pozitif olan kişilerin verileri ile çalışıldı. Üçüncü grup veri setinde ise anti-HBc IgG, anti-HBe pozitif olup HBV DNA negatif olan olgular ile çalışılmıştır. Birinci grupta çalışmaya dahil edilen 173 anti-HBe pozitif olgunun demografik bilgilerine ve ölçülmüş olan değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 5 de sunulmuştur.

Tablo 5. Anti-HBe Pozitif Gruba ait Demografik Bilgilerin ve Ölçülen Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

(n=173)	Medyan (Min – Maks)	Ort. ± Std. Sapma	n (%)
Yaş	42,0 (18,0 – 88,0)	44,04±14,7	–
Cinsiyet	(Kadın)	–	63 (%36,4)
	(Erkek)	–	110 (%63,6)
Anti-HBc IgG	8,7 (4,8 – 12,7)	8,8±1,2	–
HBsAg	4139,3 (4,8 – 6062,0)	3771,4±1405,9	–
Anti-HBe	0,02 (0,01 – 0,88)	0,04±0,11	–
HBV DNA	1632,0 (11,0 – 429400000,0)	5949152,6±38425787,2	–

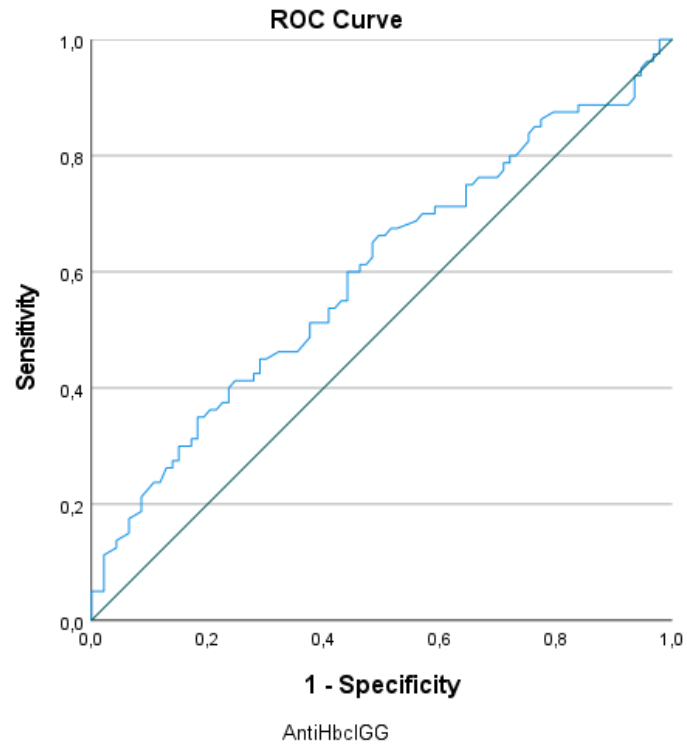
Tablo 6 incelendiğinde, **anti-HBe** ile **anti-HBc IgG** arasında ve **HBV DNA** ile **anti-HBe** arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü ilişkilere sahip oldukları görülmektedir. Diğer değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Korelasyonların şiddeti -1 ile 1 arasında değer alabilen korelasyon katsayısı (r) ile yorumlanabilir. r katsayısı -1 ya da 1'e doğru yaklaşırken ilişkinin

şiddeti artmakta (“-“ ise ters yönlü ilişki) 0’a yaklaşırken ilişkinin şiddeti azalmaktadır.

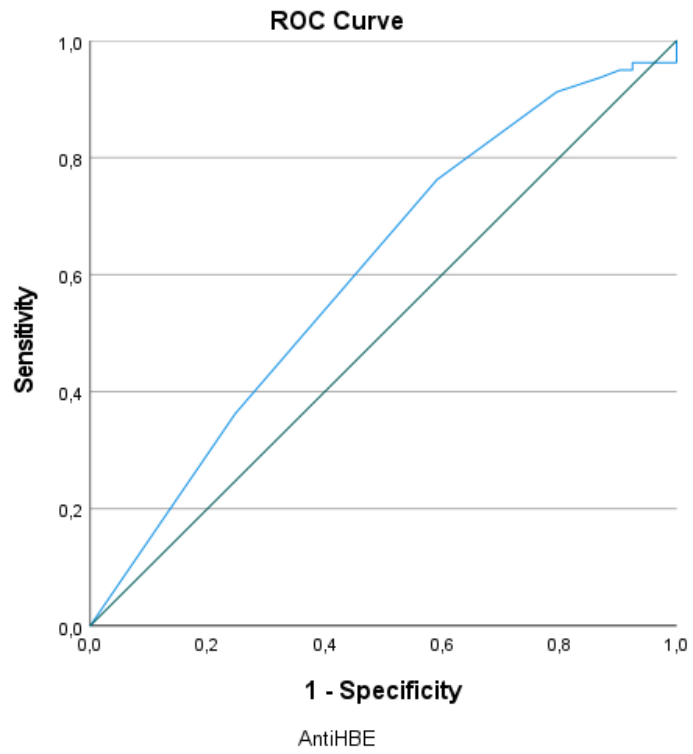
Tablo 6. Değişkenlerin Birbirleriyle Olan Korelasyonları

		Yaş	Anti-HBc IgG	HBsAg	Anti-HBe
Anti-HBc IgG	R	0,012			
	P	0,877			
HBsAg	R	-0,050	0,122		
	P	0,515	0,109		
Anti-HBe	R	0,060	-0,287**	-0,045	
	P	0,429	<0,001	0,560	
HBV DNA	R	0,044	0,135	-0,044	-0,171*
	P	0,562	0,076	0,565	0,024
Spearman Korelasyon katsayısı yöntemi					

Şekil 12 ve Şekil 13’de **HBV DNA**’nın 2000 değeri kesim noktasına göre **anti-HBc IgG** ve **anti-HBe** değişkenlerinin kesim değerlerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen ROC analizinin eğri altında kalan alanlarına ilişkin gösterimler mevcuttur. Her iki değişkenin kesim değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup tanımlayıcı istatistikleri Tablo 7’te yer almaktadır.



Şekil 12. Anti-HBcIgG değerinin ROC eğrisi



Şekil 13. Anti-HBe değerinin ROC eğrisi

Tablo 7. ROC Analizine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikleri

	AUC	Std. Hata	AUC %95 GA	p	Kesim Değeri	Sensiti vite	Spesifite
Anti-HBc IgG	0,596	0,044	(0,511 – 0,682)	0,029	8,645	0,600	0,559
Anti-HBe	0,602	0,043	(0,518 – 0,687)	0,020	0,025	0,763	0,409

Çalışmaya dahil edilen 13 HBeAg pozitif olgunun demografik bilgilerine ve ölçülmüş olan değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. HBeAg pozitif Grubuna ait Demografik Bilgilerin ve Ölçülen Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

(n=13)	Medyan (Min – Maks)	Ort. ± Std. Sapma	n (%)
Yaş	28,0 (19,0 – 72,0)	34,5±15,5	–
Cinsiyet			
(Kadın)	–	–	3 (%23,1)
(Erkek)	–	–	10 (%76,9)
Anti-HBc IgG	8,3 (6,1 – 10,5)	8,4±1,3	–
HBsAg	1388,6 (277,8 – 3208,5)	1421,5±942,9	–
HBeAg	926,5 (9,8 – 1786,0)	820,7±640,8	–
HBV DNA	253600000,0 (1876000,0 – 2587000000,0)	598315846,2±827634045,4	–

Tablo 9 incelendiğinde, **HBV DNA** ile **HBeAg** arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü ilişkiye sahip oldukları görülmektedir. Diğer değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Korelasyonların şiddeti -1 ile 1 arasında değer alabilen korelasyon katsayısı (r) ile yorumlanabilir. r katsayısı -1 ya

da 1'e doğru yaklaşırken ilişkinin şiddeti artmakta ("-" ise ters yönlü ilişki) 0'a yaklaşırken ilişkinin şiddeti azalmaktadır.

Tablo 9. Değişkenlerin Birbirleriyle Olan Korelasyonları

		YAŞ	ANTI-HBc IgG	HBsAg	HBeAg
ANTI-HBc IgG	r	0,207			
	p	0,498			
HBsAg	r	-0,102	0,390		
	p	0,740	0,188		
HBeAg	r	-0,099	-0,385	-0,533	
	p	0,747	0,194	0,061	
HBV DNA	r	-0,204	-0,390	-0,610	0,390
	p	0,504	0,188	0,027	0,188
Spearman Korelasyon katsayısı yöntemi					

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın anti-HBc IgG ve anti-HBe'si pozitif ve HBV DNA değeri negatifti. Bu gruptaki olgulardan 61 kişi erkek, 39 kişi kadındı. Anti-HBc IgG değerinin ortalaması 8.727, anti-HBe değerinin ortalaması 0.039 ve yaş ortalaması 44.95 idi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların HBsAg ve anti-HBc IgG'si pozitif. Yapılan istatistiksel çalışma sonucu anti-HBe titrasyonunda düşme olduğu zaman HBV DNA düzeyinde yükselme gözlenmiştir. Bu durum mutasyonların varlığını düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, “HBsAg pozitif olan kişilerde anti-HBc IgG düzeyi ile HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeyinin korelasyonu” ile 286 hastanın verileri incelenmiştir. Bu çalışma, HBV enfeksiyonunun takibinde önemli mikrobiyolojik belirteçler olan HBcAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG ve HBV DNA arasındaki ilişkiyi araştırarak, bu belirteçlerin biyopsi yapılacak hasta seçiminde kullanılabilecek bir önceliklendirme stratejisine katkı sunup sunmayacağını amaçlamıştır.

Kronik hepatitlerde karaciğerdeki nekroinflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozun evrelendirilmesinde altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir (110,145). Genellikle güvenli, yüksek tanısal doğruluğa sahip, histolojik bilgi sağlayan, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından avantajlı bir yöntem olarak kabul edilmesine karşılık; invaziv olması, kontrendikasyonlarının varlığı, komplikasyon riskleri, alınan materyalin örneklem açısından her zaman yeterli olmaması, sonuçların geç çıkması, işlem öncesi ve sonrasında hasta konforunun düşük olması, yüksek maliyet ve zaman alıcı olması, numune heterojenliği, yorum farklılıkları ve tekrarının güç olması karaciğer biyopsisinin dezavantajlarıdır (145). Bu olumsuzluklar nedeni ile kronik hepatit hastalarının değerlendirilmesinde invaziv olmayan, kolay uygulanabilir ve hesaplanabilir olan, laboratuvarlarda yaygın kullanılan ve laboratuvarlar arasında tekrarlanabilen yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu nedenle tanısal amaçlı non-invaziv testler geliştirilmiştir. KHB enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda, karaciğer fibrozis seviyesinin belirlenmesinde APRI, FIB-4, AAR ve API skorlamalarının tanısal değerleri araştırılmıştır (145). Non-invaziv testlerin gelişimi, biyopsinin yerini tamamen almasa da, alternatif bir yaklaşım olarak önem kazanmaktadır ve özellikle mutasyon düşünülen hasta grubunda kullanılması hedeflenmektedir. Non-invaziv testlerin de avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Non-invaziv testler, karaciğer biyopsisinin aksine, invaziv değildir, bu da komplikasyon riskini ortadan kaldırır ve hasta konforunu artırır (146). Hızlı ve kolay uygulanır. Ayrıca bu testler genellikle hızlı sonuç verir ve klinik uygulamalarda

kolayca uygulanabilir, bu da tedavi kararlarının hızla alınmasına olanak tanır (147). Non-invaziv testler genellikle karaciğer biyopsisine kıyasla daha düşük maliyetlidir, bu da sağlık hizmetlerinde ekonomik bir avantaj sağlar (146). Aynı zamanda, hastaların düzenli aralıklarla izlenmesi için uygundur, çünkü tekrarlanan biyopsilere gerek kalmadan hastalığın ilerlemesi izlenebilir (145). Her testte olduğu gibi, non-invaziv testlerin de dezavantajları mevcuttur. Bunlardan ilki; özellikle karaciğerin ara evrelerdeki fibrozisini tespit etmede karaciğer biyopsisine kıyasla daha az kesin olabilir. Bu durum, karaciğer biyopsisinin hala "altın standart" olarak kabul edilmesine neden olur (148). Non-invaziv testlerin sonuçları, karaciğerdeki enflamasyon veya yağlanma (steatoz) gibi diğer durumlar tarafından etkilenebilir, bu da yanlış pozitif veya negatif sonuçlara yol açabilir (147). Farklı non-invaziv testlerin sonuçları arasında tutarsızlıklar olabilir, bu da klinik karar alma sürecini karmaşıktırabilir (149), ayrıca ileri evre karaciğer hastalığı ve sirozun erken tespitinde daha başarılı olsa da, bu testlerin prognostik değerleri bazen sınırlı olabilir (150).

HBsAg kantitasyonu da KHB yönetiminde önemli bir araçtır ve birçok farklı amaç için kullanılır (151):

--Hastalık Seyrini İzleme: HBsAg seviyeleri, hepatit B enfeksiyonunun doğal seyrini izlemek için kullanılır. Farklı hastalık aşamalarında (örneğin, bağışıklık toleransı, inaktif taşıyıcılık) HBsAg seviyeleri izlenerek hastalığın ilerleyişi hakkında bilgi sağlanır.

--Tedavi Yanıtını Tahmin Etme: HBsAg kantitasyonu, antiviral tedaviye (örneğin, pegile interferon veya nükleoz(t)id analogları) verilen yanıtı öngörmek için kullanılır. Tedavi sırasında HBsAg seviyelerinde azalma, tedaviye olumlu yanıtın bir göstergesi olabilir.

--İnaktif Taşıyıcıları Belirleme: HBsAg seviyeleri, inaktif taşıyıcıları aktif KHB olan hastalardan ayırt etmek için kullanılır. Bu ayırım, hastaların uygun şekilde yönetilmesini sağlar.

--Karaciğer İlişkili Komplikasyonların Riskini Değerlendirme: Yüksek HBsAg seviyeleri, karaciğer kanseri (hepatoselüler karsinom) gibi komplikasyonların riskini artırabilir. Bu nedenle, HBsAg kantitasyonu, risk değerlendirmesi ve izleme için kullanılır.

--Tedavi Süresini Belirleme: HBsAg seviyelerindeki değişiklikler, tedavi süresinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Örneğin, HBsAg seviyelerinde belirgin bir düşüş, tedavi süresinin uzatılmasını veya değiştirilmesini gerektirebilir.

--Yeni Antiviral Tedavilerin Değerlendirilmesi: Yeni geliştirilen antiviral ilaçların etkilerini değerlendirmek için HBsAg kantitasyonu kullanılabilir. Bu, ilaçların HBV üzerindeki etkilerini anlamak için önemlidir.

HBsAg kantitasyonu, yani HBsAg'nin kanda ölçülmesi, genellikle ELISA (Enzim Bağlantılı İmmün Sorbent Testi) gibi tekniklerle yapılır. Bu testin maliyeti, kullanılan laboratuvarın bulunduğu bölgeye, kullanılan teknolojiye, testin yapıldığı sağlık kurumunun fiyat politikasına ve sağlık sigortası kapsamına göre değişebilir. Genel olarak, HBsAg kantitasyonu, diğer bazı tıbbi testlere kıyasla daha pahalı olabilir, çünkü özel reaktifler ve hassas cihazlar gerektirir.

Bu çalışmada bahsedilen Hepatit B mutasyonlarının ülkemizde sık görülen genotip D'de sıklığı daha da artmaktadır. Bu nedenle ülkemizde mutasyona uğramış HBV sık görülme ihtimali artmıştır denilebilir. Bu nedenle non-invaziv testlere ihtiyaç artmaktadır.

Özellikle HBeAg negatif olup anti-HBc IgG'si ve HBV DNA yüksekliği olan hastalarda bu mutasyonların olabileceği düşünülmelidir. Erken tedavi açısından farkındalık oluşturabilmek ve biyopsi planlanacak hastayı önceliklendirmede katkı sunup sunmayacağını araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

HBcAg'deki mutasyonların HBeAg ve anti-HBe seviyelerine etkisi, HBV DNA replikasyonu üzerindeki etkileri ve anti-HBc IgG seviyelerinin artışı, bu çalışmanın ana odak noktalarını oluşturmuştur.

Bu tez çalışması, HBcAg'de mutasyon meydana geldiğinde, HBeAg seviyelerinin azaldığını, bununla birlikte anti-HBe seviyelerinde de bir azalma olabileceğini öngörmüştür. Bu öngörü, mutasyonların HBeAg'nin üretilmesini engellediğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (152). Anti-HBe seviyesindeki bu düşüş, HBeAg'deki azalmanın doğal bir sonucudur, çünkü bu antijen azaldığında, ona karşı gelişen antikör seviyeleri de düşer (15).

HBcAg'deki mutasyonlar, HBV DNA'nın artışına neden olur, çünkü bu mutasyonlar virüsün replikasyon kabiliyetini artırabilir (42). Anti-HBc IgG'nin artışı ise, HBcAg'ye karşı gelişen bağışıklık tepkisinin devam ettiğini gösterir. Bu durum, özellikle HBV replikasyonu devam eden kronik hastalarda gözlemlenmiştir (115,153). Ayrıca bu çalışmada ortaya çıkan anti-HBe ve HBV DNA arasındaki negatif korelasyon da mutasyon olma ihtimalini desteklemektedir.

Bu bulgular, HBV enfeksiyonunun mikrobiyolojik belirteçlerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini ve bu belirteçlerin kombinasyonunun, biyopsi yapılacak hastaların seçiminde önemli bir yol gösterici olabileceği ihtimalini desteklemektedir. Özellikle HBcAg mutasyonlarının varlığı, HBeAg ve anti-HBe seviyelerindeki değişikliklerle birlikte, HBV DNA seviyelerinin izlenmesi, tedavi kararları ve hastalık yönetiminde belirleyici bir faktör olabilir.

Anti-HBc IgG seviyelerinin, HBcAg'nin antikor olması nedeniyle, mutasyonlarla birlikte artabileceği hipotezi de sonuçlarla uyumludur. Bu durum, HBcAg'nin immünojenik özelliklerinin korunmasının ve mutasyonların antikor tepkisini daha da güçlendirebileceğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ancak, bu bulgunun klinik anlamı henüz tam olarak anlaşılamamış olup ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, HBV'nin mikrobiyolojik belirteçler üzerinden izlenmesinin ve bu belirteçlerin biyopsi önceliklendirmesinde kullanılıp kullanılmayacağını vurgulamaktadır. HBcAg mutasyonları ve bu mutasyonların diğer belirteçler üzerindeki etkileri, hastalık yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, klinik uygulamalarda bu belirteçlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin, hasta sonuçlarına katkı sunacağını düşünmekteyiz. Özellikle, HBV DNA ve anti-HBc IgG seviyelerinin izlenmesi, karaciğer hasarı riskini ve hastalığın ilerlemesini değerlendirmede yararlı olabilir. Yüksek HBV DNA ve anti-HBc IgG seviyeleri, daha agresif hastalık ve karaciğer hasarı riskinin daha yüksek olduğunu gösterebilir ve bu hastaların biyopsi için daha detaylı değerlendirilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Önerilen bu yaklaşım ile özellikle biyopsi yapılması gereken hastaların belirlenmesinde bir öncelik sırası oluşturulmasına yardımcı olabileceğini ve böylece

invaziv işlemlerin gerekliliğini azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Bunun, çalışmamızın temel katkısı olabileceği kanaatindeyiz.

Ancak, bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle bulguların genellenebilirliği, çalışmanın örneklem büyüklüğü ve kohort yapısı ile sınırlıdır. İkincisi, HBcAg mutasyonlarının etkileri konusunda daha fazla genetik ve immünolojik veri sağlanması gerekmektedir. Son olarak, bulguların klinik uygulamalara entegrasyonu için geniş çaplı klinik çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, HBcAg mutasyonlarının olabileceğini ve HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG ve HBV DNA seviyeleri üzerindeki etkilerini anlamada önemli bir adım atmaktadır. Bulgularımız, bu mikrobiyolojik belirteçlerin HBV enfeksiyonlu hastaların takibinde ve özellikle biyopsi gerektiren hastaların belirlenmesinde taşıdığı potansiyeli göstermektedir. Ancak, bulgularımızın genellenebilirliğini artırmak için daha geniş hasta gruplarında ve farklı popülasyonlarda benzer çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca, bu mikrobiyolojik belirteçlerin klinik sonuçlarla korelasyonunu daha iyi anlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçların, gelecekteki araştırmalara ışık tutacağı ve Hepatit B tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve anti-HBc IgG düzeyleri arasındaki ilişkilerin anlaşılması, hastaların klinik yönetimi ve biyopsi gereksinimlerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Aynı zamanda HBcAg'de meydana gelen mutasyonların, HBV enfeksiyonunun yönetiminde kritik öneme sahip olan çeşitli belirteçler üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Çalışma sonuçları, HBcAg mutasyonlarının HBeAg seviyelerinde bir azalmaya neden olabileceği ve bunun anti-HBe seviyelerinde de bir düşüşe yol açabileceğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda, HBcAg mutasyonları ile artan HBV DNA düzeyleri arasındaki ilişki, virüsün replikasyon kapasitesinin bu mutasyonlarla birlikte artabileceğini göstermektedir. Anti-HBc IgG seviyelerinin, HBcAg mutasyonlarının varlığında yükselmesi, bu mutasyonların immünolojik yanıt üzerindeki etkilerini işaret etmektedir.

Bu bulgular ile, ELISA ve PCR yöntemlerine dayalı hasta seçiminde kullanılabilecek yeni bir yaklaşım geliştirilmesine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz. HBcAg mutasyonları ile ilişkili bu belirteçlerin izlenmesi, biyopsi yapılması gereken hastaların belirlenmesinde bir öncelik sırası oluşturabilir ve invaziv prosedürlerin gereksiz yere uygulanmasını önleyebilir. Bu bağlamda, bu tez çalışması, klinik uygulamalarda hasta yönetimine katkıda bulunabilecek değerli bilgiler sunmaktadır.

Ancak, çalışmanın bazı sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır. Bulguların doğrulanması ve genellenebilirliğinin artırılması için daha geniş çaplı ve uzun vadeli klinik çalışmalar gereklidir. Ayrıca, HBcAg mutasyonlarının moleküler mekanizmaları ve bu mutasyonların immün yanıt üzerindeki etkileri konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca HBcAg mutasyonlarının HBV DNA seviyelerinde artışa neden olduğunu gözlemledik. Bu bulgu, HBcAg'deki mutasyonların virüs replikasyonunu engellemediğini ve hatta potansiyel olarak artırabileceğini düşündürmektedir. HBcAg'nin antikoru olan anti-HBc IgG seviyelerinin de, devam

eden viral replikasyon ve artan HBV DNA seviyeleriyle uyumlu olarak arttığını gözlemledik. Bu durum, anti-HBc IgG'nin, özellikle HBcAg'de mutasyonlar olduğunda, aktif veya geçmiş HBV enfeksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (40,112).

Sonuç olarak, bu çalışma, HBcAg mutasyonlarının mikrobiyolojik belirteçler üzerindeki etkilerini ortaya koyarak, Hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetiminde kullanılabilecek yeni stratejilere ışık tutmasını amaçlamaktadır. Bu bulgular, gelecekteki araştırmalara rehberlik edeceği ve Hepatit B tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. WHO. Global Hepatitis Report 2024 Action for Access in Low- and Middle-Income Countries. World Health Organization; 2024.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı ve Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. TÜRKİYE VİRAL HEPATİT ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI. In. Available from: www.hsgm.saglik.gov.tr
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Nov;21(11):1020–6.
4. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014 Dec;384(9959):2053–63.
5. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507–39.
6. 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 Mar;30(12):2212–9.
7. Huang MA, Lok ASF. Natural history of hepatitis b and outcomes after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2003 Aug;7(3):521–36.
8. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *KLİMİK Derg*. 2014;27(1):2–18.
9. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;12(1):16–26.
10. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. PRACTICE GUIDELINE AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B Objectives and Guiding Principles. 2015; Available from: <http://journals.lww.com/hep>
11. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Verheij J, Brosnan M, et al. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 May 29;10(11):2415.
12. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):355–368.e3.
13. Byrd KK, Murphy T V, Hu DJ. Hepatitis B and Hepatitis D Viruses 1077.
14. ERSOY Osman. Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*. 2012;12(3):129–37.
15. Thomas HI. Relative functional affinity of specific anti-core IgG in different categories of hepatitis B virus infection. *J Med Virol*. 1997 Mar;51(3):189–97.
16. Abbas AK, Lichtman AH. Temel İmmünoloji immün Sistemin İşlev ve Bozuklukları. 1st ed. Camcioğlu Y, Deniz G, editors. Vol. 1. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007.

17. Dentinger CM, McMahon BJ, Butler JC, Dunaway CE, Zanis CL, Bulkow LR, et al. Persistence of Antibody to Hepatitis B and Protection From Disease Among Alaska Natives Immunized at Birth. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Sep;24(9):786–92.
18. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology*. 2013 Dec 20;10(1):239.
19. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 7;4(1):18035.
20. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, et al. Prospective Study of Hepatocellular Carcinoma and Liver Cirrhosis in Asymptomatic Chronic Hepatitis B Virus Carriers. *Am J Epidemiol*. 1997 Jun 1;145(11):1039–47.
21. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26 Suppl 1:123–30.
22. Ozaras R, Inanc Balkan I, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Feb;39(1):28–37.
23. Al-Sadeq DW, Taleb SA, Zaied RE, Fahad SM, Smatti MK, Rizeq BR, et al. Hepatitis B Virus Molecular Epidemiology, Host-Virus Interaction, Coinfection, and Laboratory Diagnosis in the MENA Region: An Update. *Pathogens*. 2019 May 11;8(2).
24. Visram A, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015 Feb 27;5(2):35–8.
25. Akhan S, Aynioglu A, Cagatay A, Gonen I, Gunal O, Kaynar T, et al. Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klinik Dergisi/Klinik Journal*. 2015 Mar 30;27(1):2–18.
26. Myers RP, Tainturier MH, Ratzliff V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003 Aug;39(2):222–30.
27. Akhan S, Cagatay A, Asan A, Sener A. HEPATİT B REHBER GÜNCELLEME [Internet]. 2021. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/351853863>
28. Vargas JJ, Jensen D, Martínez F, Sarmiento V, Peirano F, Acuña P, et al. Comparative Efficacy of a High-Dose vs Standard-Dose Hepatitis B Revaccination Schedule Among Patients With HIV. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 23;4(8):e2120929.
29. Kratz PA, Böttcher B, Nassal M. Native display of complete foreign protein domains on the surface of hepatitis B virus capsids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999 Mar 2;96(5):1915–20.
30. Kan K, Wong DKH, Hui RWH, Seto WK, Yuen MF, Mak LY. Anti-HBc: a significant host predictor of spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients - a retrospective longitudinal study. *BMC Gastroenterol*. 2023 Oct 6;23(1):348.
31. de Almeida Pondé RA. Detection of the serological markers hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) in the diagnosis of acute hepatitis B virus infection after recent exposure. *Microbiol Immunol*. 2022 Jan 25;66(1):1–9.

32. Selim HS, Abou-Donia HA, Taha HA, El Azab GI, Bakry AF. Role of occult hepatitis B virus in chronic hepatitis C patients with flare of liver enzymes. *Eur J Intern Med.* 2011 Apr;22(2):187–90.
33. Kaloyannidis P, Yannaki E, Batsis I, Adamidou D, Bartzoudis D, Papathanasiou M, et al. Immunized Against Hepatitis B Virus Allografted Recipients Are at High Risk for Gradual Surface Antibody (HbsAb) Disappearance Post Transplant, Regardless of Adoptive Immunity Transfer: A Study of 82 Allografted Long Term Survivors. *Blood.* 2006 Nov 16;108(11):2862–2862.
34. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, et al. Progressive Disappearance of Anti-Hepatitis B Surface Antigen Antibody and Reverse Seroconversion after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Previous Hepatitis B Virus Infection. *Transplantation.* 2005 Mar 15;79(5):616–9.
35. Piermatteo L, Alkhatib M, D’Anna S, Malagnino V, Bertoli A, Andreassi E, et al. HBeAg Levels Vary across the Different Stages of HBV Infection According to the Extent of Immunological Pressure and Are Associated with Therapeutic Outcome in the Setting of Immunosuppression-Driven HBV Reactivation. *Biomedicines.* 2021 Sep 29;9(10):1352.
36. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018 Apr 25;67(4):1560–99.
37. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Mar 18;33(2).
38. Diab A, Foca A, Zoulim F, Durantel D, Andrisani O. The diverse functions of the hepatitis B core/capsid protein (HBc) in the viral life cycle: Implications for the development of HBc-targeting antivirals. *Antiviral Res.* 2018 Jan;149:211–20.
39. Bonino F, Colombatto P, Brunetto MR. HBeAg-Negative/Anti-HBe-Positive Chronic Hepatitis B: A 40-Year-Old History. *Viruses.* 2022 Jul 30;14(8).
40. Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatol Rep.* 2014 Sep 21;13(3):235–44.
41. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver International.* 2011 Jan 4;31(s1):104–10.
42. Tong SP, Brotman B, Li JS, Vitvitski L, Pascal D, Prince AM, et al. In vitro and in vivo replication capacity of the precore region defective hepatitis B virus variants. *J Hepatol.* 1991 Jan;13:S68–73.
43. Selm SA Bin. Prevalence of hepatitis B and C viral markers in chronic liver disease patients: A single center experience from Yemen. *Arab Journal of Gastroenterology.* 2010 Jun;11(2):105–7.
44. Hyams KC. Risks of Chronicity Following Acute Hepatitis B Virus Infection: A Review. *Clinical Infectious Diseases.* 1995 Apr 1;20(4):992–1000.
45. Okamoto H, Yotsumoto S, Akahane Y, Yamanaka T, Miyazaki Y, Sugai Y, et al. Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. *J Virol.* 1990 Mar;64(3):1298–303.

46. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):588–91.
47. Cakal B. OKÜLT HEPATİT B VİRUS ENFEKSİYONU: VİROLOJİK VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION: VIROLOGIC AND MOLECULAR MECHANISMS.
48. Will H, Reiser W, Weimer T, Pfaff E, Büscher M, Sprengel R, et al. Replication strategy of human hepatitis B virus. *J Virol*. 1987 Mar;61(3):904–11.
49. Nassal M. Hepatitis B viruses: Reverse transcription a different way. *Virus Res*. 2008 Jun;134(1–2):235–49.
50. Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JYN, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res*. 2015 Sep;121:47–58.
51. Aslan N, Bozdayı AM. Hepatit B Virüsünün Moleküler Biyolojisi. *Türkiye Klinikleri*. 2001;12(2):49–53.
52. Ozacar T, Sayiner A. Hepatit B Virüsü. In: Topcu A, Soyletir G, Doganay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 1670–86.
53. Wei L, Ploss A. Mechanism of Hepatitis B Virus cccDNA Formation. *Viruses*. 2021 Jul 27;13(8):1463.
54. Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *Journal of General Virology*. 2006 Jun 1;87(6):1439–49.
55. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res*. 2020 Oct;182:104925.
56. Beck J. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):48.
57. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular Virology of Hepatitis B Virus for Clinicians. *Clin Liver Dis*. 2007 Nov;11(4):685–706.
58. Aryal S. <https://microbiologyinfo.com/hepatitis-b-virus-structure-epidemiology-symptoms-pathogenesis-diagnosis-treatment-and-vaccines/>. 2024. Hepatitis B Virus-Structure, Epidemiology, Symptoms, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Vaccines.
59. Seeger C. Control of viral transcripts as a concept for future HBV therapies. *Curr Opin Virol*. 2018 Jun;30:18–23.
60. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015 May;479–480:672–86.
61. Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma: HBV properties and hepatocarcinogenesis. *Hepat Mon*. 2011 Feb;11(2):86–91.
62. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996 Apr 30;93(9):4398–402.

63. Chuang YC, Tsai KN, Ou JHJ. Pathogenicity and virulence of Hepatitis B virus. *Virulence*. 2022 Dec 31;13(1):258–96.
64. Bartenschlager R, Schaller H. The amino-terminal domain of the hepadnaviral P-gene encodes the terminal protein (genome-linked protein) believed to prime reverse transcription. *EMBO J*. 1988 Dec 20;7(13):4185–92.
65. Birengel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B’de epidemiyolojik Virolojik Fizyoptolojik ve Klinik Özellikler tanımlamalar. In: Koksall i, Leblebicioglu H, editors. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2007. p. 11–22.
66. Murat Sayan. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2016/01/HBV-Tanida-Serolojik-ve-Molekuler-Yontemlerin-Yeri-Murat-Sayan.pdf>. 2024. p. 1–51 HBV: Tanida Serolojik ve Moleküler Yöntemlerin Yeri.
67. Ozdemir FT, Duman D, Ertem D, Aşşar E, Eren F, Ozdoğān O, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2005 Dec;16(4):183–7.
68. Yalcin K, Degertekin H, Bahcecioglu IH, Demir A, Aladag M, Yildirim B, et al. Hepatitis B Virus Genotype D Prevails in Patients with Persistently Elevated or Normal ALT Levels in Turkey. *Infection*. 2004 Feb 1;32(1):24–9.
69. Murat Sayan. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/02/HBV-Viroloji-ve-Epidemiyoloji-Murat-Sayan.pdf>. 2024. p. 1–37 HBV: Viroloji ve Epidemiyoloji.
70. Lazarevic I. Clinical implications of hepatitis B virus mutations: Recent advances. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7653.
71. Ray K. Genetic variability in HBV resistance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct 5;8(10):535–535.
72. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *Journal of Clinical Virology*. 2005 Feb;32(2):102–12.
73. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*. 1983 Feb;84(2):216–9.
74. Reşit Mıstık. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2016/01/Hepatit-B-Virusunun-Viroloji-ve-Epidemiyolojisi-Reşit-MISTIK.pdf>. 2024. p. 1–73 HEPATIT B VIRÜSÜNÜN VIROLOJİ VE EPIDEMIOLOJİSİ.
75. Chu CM, Yeh CT, Lee CS, Sheen IS, Liaw YF. Precore stop mutant in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: clinical characteristics and correlation with the course of HBeAg-to-anti-HBe seroconversion. *J Clin Microbiol*. 2002 Jan;40(1):16–21.
76. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of Liver Disease, Nuclear HBcAg, Viral Replication, and Hepatitis B Virus DNA in Liver and Serum of HBcAg Vs. Anti-HBe Positive Carriers of Hepatitis B Virus. *Hepatology*. 1983;3(5):656–62.
77. Brunetto MR, M. . . V and FBonino, Stemler M, Schodel F, Will H, Ottobrelli A, Rizzetto M, et al. Identification of HBV variants which cannot produce precore-derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis. *Ital J Gastroenterol*. 1989;21(1):151–4.

78. Tsugeno H. Quantitative analysis of wild-type and precore mutant hepatitis B virus in carriers. *Hepatology Research*. 2002 May;23(1):48–54.
79. Nazan Tuna. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/01/Hepatit-B-Virolojisi-ve-Epidemiyolojisi-Nazan-Tuna.pdf>. 2024. p. 1–62 Hepatit B Virolojisi ve Epidemiyolojisi.
80. Zanetti AR, Tanzi E, Manzillo G, Maio G, Sbreglia C, Caporaso N, et al. HEPATITIS B VARIANT IN EUROPE. *The Lancet*. 1988 Nov;332(8620):1132.
81. Carman WF, Karayiannis P, Waters J, Thomas HC, Zanetti AR, Manzillo G, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *The Lancet*. 1990 Aug;336(8711):325–9.
82. Seddigh-Tonekaboni S, Lim WL, Young B, Hou JL, Waters J, Luo KX, et al. Hepatitis B surface antigen variants in vaccinees, blood donors and an interferon-treated patient. *J Viral Hepat*. 2001 Mar;8(2):154–8.
83. SAYAN M, BUĞDACI MS. HBV Vaccine Escape Mutations in a Chronic Hepatitis B Patient Treated with Nucleos(t)ide Analogues. *Mikrobiyol Bul*. 2013 Jul 29;47(3):544–9.
84. Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver International*. 2015 Jan 22;35(s1):121–8.
85. Hyams KC. Risks of Chronicity Following Acute Hepatitis B Virus Infection: A Review. *Clinical Infectious Diseases*. 1995 Apr 1;20(4):992–1000.
86. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1993 Aug 23;253(1337):197–201.
87. Tan A, Koh S, Bertoletti A. Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Aug;5(8):a021428.
88. Chan HLY, Lok ASF. HEPATITIS B IN ADULTS. *Clin Liver Dis*. 1999 May;3(2):291–307.
89. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406–60.
90. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2002 Jul 25;9(4):295–303.
91. Garcia-Tsao G, Lim J. Management and Treatment of Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: Recommendations From the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul 19;104(7):1802–29.
92. Yao FY. Elevated α -Fetoprotein Levels in Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Gastroenterology*. 1999 Nov;94(11):3387.
93. Force M, Park G, Chalikonda D, Roth C, Cohen M, Halegoua-DeMarzio D, et al. Alpha-Fetoprotein (AFP) and AFP-L3 Is Most Useful in Detection of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Patients after Tumor Ablation and with Low AFP Level. *Viruses*. 2022 Apr 8;14(4):775.
94. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, Prevalence, and Clinical Significance of Abnormal Hematologic Indices in

- Compensated Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Jun;7(6):689–95.
95. Bashour FN, Teran CJ, Mullen KD. Prevalence of Peripheral Blood Cytopenias (Hypersplenism) in Patients With Nonalcoholic Chronic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2000 Oct;95(10):2936–9.
 96. Cardenas A, Graupera I, Sola E, Ginès P. Cirrhosis and Complications of Portal Hypertension. *DeckerMed Transitional Year Weekly Curriculum™*. 2018 Aug 17;
 97. Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The Conservative and Interventional Treatment of the Complications of Liver Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Feb 22;
 98. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5):S35–50.
 99. Hui CK, Leung N, Shek WH, Zhang HY, Luk JM, Poon RTP, et al. Changes in Liver Histology as a “Surrogate” End Point of Antiviral Therapy for Chronic HBV Can Predict Progression to Liver Complications. *J Clin Gastroenterol*. 2008 May;42(5):533–8.
 100. Chen Z, Diaz G, Pollicino T, Zhao H, Engle RE, Schuck P, et al. Role of humoral immunity against hepatitis B virus core antigen in the pathogenesis of acute liver failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018 Nov 27;115(48).
 101. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology*. 2016 Nov;151(5):986–998.e4.
 102. Westin J, Lagging LM, Wejstål R, Norkrans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver*. 1999 Jun 15;19(3):183–7.
 103. ATAİZİ ÇELİKEL Ç. Histopathologic diagnosis of chronic viral hepatitis. *Marmara Medical Journal*. 2016 Oct 10;29(4):18.
 104. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, et al. A CLASSIFICATION OF CHRONIC HEPATITIS. *The Lancet*. 1968 Sep;292(7568):626–8.
 105. Mannan R. A Comparative Evaluation of Scoring Systems for Assessing Necro-Inflammatory Activity and Fibrosis in Liver Biopsies of Patients with Chronic Viral Hepatitis. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2014;
 106. Söğütçü N, Kaya Ş. Evaluation of Liver Biopsy Results in Chronic Hepatitis B Patients. *Van Medical Journal*. 2020;27(4):403–6.
 107. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981 Sep;1(5):431–5.
 108. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289–93.
 109. Asfuroglu-Kalkan EAK, Soykan I. Role of Non-Invasive Scoring Systems in Detecting Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Klimik Dergisi/Klimik Journal*. 2022 Sep 28;35(3):164–70.

110. Campbell MS, R. Reddy K. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Aug 15;20(3):249–59.
111. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol.* 2012;25(3):218–31.
112. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Reports.* 2020 Apr;2(2):100067.
113. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):237–64.
114. WHO. GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION. 2015.
115. Alexopoulou A, Baltayiannis G, Eroglu C, Nastos T, Dourakis SP, Archimandritis AJ, et al. Core mutations in patients with acute episodes of chronic HBV infection are associated with the emergence of new immune recognition sites and the development of high IgM anti-HBc index values. *J Med Virol.* 2009 Jan;81(1):34–41.
116. Moini M, Fung S. HBsAg Loss as a Treatment Endpoint for Chronic HBV Infection: HBV Cure. *Viruses.* 2022 Mar 22;14(4):657.
117. Seto W, Yuen M. New pharmacological approaches to a functional cure of hepatitis B. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2016 Oct 27;8(4):83–8.
118. Tout I, Loureiro D, Mansouri A, Soumelis V, Boyer N, Asselah T. Hepatitis B surface antigen seroclearance: Immune mechanisms, clinical impact, importance for drug development. *J Hepatol.* 2020 Aug;73(2):409–22.
119. Liaw YF. Hepatitis B Virus Replication and Liver Disease Progression: The Impact of Antiviral Therapy. *Antivir Ther.* 2006 Aug 1;11(6):669–80.
120. Shim JJ. Long-Term Suppression of Viral Replication in Chronic Hepatitis B: Outcomes and Future Directions. *Gut Liver.* 2015 May 23;9(3).
121. 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.* 2017 Aug;67(2):370–98.
122. Kerkar N. Hepatitis B in children: Complexities in management. *Pediatr Transplant.* 2005 Oct 21;9(5):685–91.
123. Jeng WJ, Wong GLH. The truth of the matter: will immune-tolerant chronic hepatitis B patients benefit from antiviral treatment? *Hepatol Commun.* 2023 Mar;7(3):e0060–e0060.
124. Bertoletti A, Gehring AJ. Immune Therapeutic Strategies in Chronic Hepatitis B Virus Infection: Virus or Inflammation Control? *PLoS Pathog.* 2013 Dec 19;9(12):e1003784.
125. 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 therapy1 ☆. *Gastroenterology.* 2004 Jun;126(7):1750–8.
126. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut.* 2015 Dec;64(12):1972–84.

127. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Viral Hepatitle Savaşım Derneği Bu kılavuz Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından ortaklaşa hazırlanmıştır.
128. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. PRACTICE GUIDELINE AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B Objectives and Guiding Principles. 2015; Available from: <http://journals.lww.com/hep>
129. Issue Information. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug 17;32(S2):1–2.
130. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. Erratum to “The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure” [J Hepatol 2015;62:831–840]. J Hepatol. 2015 Jul;63(1):291.
131. Gardiner CM, Mills KHG. The cells that mediate innate immune memory and their functional significance in inflammatory and infectious diseases. Semin Immunol. 2016 Aug;28(4):343–50.
132. Lau CM, Adams NM, Geary CD, Weizman OE, Rapp M, Pritykin Y, et al. Epigenetic control of innate and adaptive immune memory. Nat Immunol. 2018 Sep 6;19(9):963–72.
133. Sherwood ER, Burelbach KR, McBride MA, Stothers CL, Owen AM, Hernandez A, et al. Innate Immune Memory and the Host Response to Infection. The Journal of Immunology. 2022 Feb 15;208(4):785–92.
134. Palmieri B, Vadala’ M, Palmieri L. Immune memory: an evolutionary perspective. Hum Vaccin Immunother. 2021 Jun 3;17(6):1604–6.
135. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C. İmmünoloji. 2nd ed. Deniz G, Erten G, Camcıoğlu Y, editors. Vol. 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2014. 1–370 p.
136. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB, Schultze JL. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host’s Response to Pathogens. Cell Host Microbe. 2019 Jan;25(1):13–26.
137. Gardiner CM, Mills KHG. The cells that mediate innate immune memory and their functional significance in inflammatory and infectious diseases. Semin Immunol. 2016 Aug;28(4):343–50.
138. Lau CM, Adams NM, Geary CD, Weizman OE, Rapp M, Pritykin Y, et al. Epigenetic control of innate and adaptive immune memory. Nat Immunol. 2018 Sep 6;19(9):963–72.
139. KESİMAL U, ÖZTÜRK DURMAZ Ş. Kronik Hepatit B Hastalarında Non-invaziv Fibrozis Skoring Yöntemlerinin Karaciğer Biyopsisi ile Karşılaştırılması. Akdeniz Medical Journal. 2021 Jul 12;7(2):283–8.
140. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007 Jul;46(1):32–6.
141. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006 Jun;43(6):1317–25.

142. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hepat.* 1997 May 25;4(3):199–208.
143. Takyar V, Surana P, Kleiner DE, Wilkins K, Hoofnagle JH, Liang TJ, et al. Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan 4;45(1):127–38.
144. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Jan 8;40(7):867–72.
145. Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 14;20(2):445–59.
146. Leroy V, Chevaliez S, Decraecker M, Roulot D, Nana J, Asselah T, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of chronic infection with hepatitis B virus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Oct;46(8):101773.
147. Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Transl Med.* 2017 Feb;5(3):40.
148. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol.* 2010 Dec;53(6):1013–21.
149. Stibbe KJM, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, et al. Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Jul 30;46(7–8):962–72.
150. de Lédinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May 5;37(10):979–88.
151. Mak LY, Seto WK, Fung J, Yuen MF. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2020 Jan 19;14(1):35–46.
152. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: An overview. In: *Journal of Hepatology.* Elsevier; 2003.
153. Sällberg M, Norder H, Weiland O, Magnius L. Immunoglobulin isotypes of anti-HBc and anti-HBe and hepatitis B virus (HBV) DNA elimination in acute hepatitis B. *J Med Virol.* 1989 Dec 9;29(4):296–302.

8. EKLER

8.1 ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
19/12/2023	4	2023/4-11

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi. Üyesi Ayşe ŞAHİN TUTAK 'HBsAg pozitif olan kişilerde AntiHBc IgG düzeyi ile HBeAg, AntiHBe ve HBV DNA düzeyinin korelasyonunun incelenmesi "adlı proje için hazırlanmış olan ve 06/12/2023 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ

Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN

Üye

(İmza)

Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU

Üye

(İmza)

Prof. Dr. İsmail AĞIR

Üye

(İmza)

Doç.Dr. Bilal EGE

Üye

(İmza)

Doç. Dr. Erman ALTUNIŞIK

Üye

(İmza)

Doç.Dr. Talip KARAÇOR

Üye

(İmza)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK

Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI

Üye

(İmza)

Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ

Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ

Üye

(İmza)

Doç.Dr. Serdar OLT

Üye