



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU
HASTALARDA SERUM HBSAG DEĞERİNİN
NEGATİFLEŞMESİNİ ÖNGÖRDÜRÜCÜ
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ:
OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI**

Dr. Begüm BEKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mart 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU
HASTALARDA SERUM HBSAG DEĞERİNİN
NEGATİFLEŞMESİNİ ÖNGÖRDÜRÜCÜ
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ:
OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI**

Dr. Begüm BEKTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ferhat ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mart 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Begüm BEKTAŞ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU HASTALARDA SERUM HBSAG DEĞERİNİN NEGATİFLEŞMESİNİ ÖNGÖRDÜRÜCÜ FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ: OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Ferhat ARSLAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/03/2022

YAZAR BİLDİRİMİ

“KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU HASTALARDA SERUM HBSAG DEĞERİNİN NEGATİFLEŞMESİNİ ÖNGÖRDÜRÜCÜ FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ: OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Begüm BEKTAŞ

Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.

Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.

Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.

Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.

Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2023

Dr. Begüm BEKTAŞ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Ferhat Arslan katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Begüm BEKTAŞ



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her bilgiyi sorgulamayı, salt bilginin değil düşünmenin peşinden gitmenin en doğru yol olacağını öğreten, insana yaklaşımıyla daima örnek alacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa Haluk Vahaboğlu'na;

Sadece tez danışmanlık sürecimde değil tüm asistanlığım boyunca nedensellik ve kanıtlar peşinde koşmayı öğreten, akademik donanımı ve cesareti ile her zaman izinden gitme gayretinde olacağım tez danışmanım Doç. Dr. Ferhat Arslan'a;

İyi bir hekim olmam için tüm bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan çekinmeyen, onlarla çalışmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim Prof. Dr. Yasemin Çağ'a, Doç. Dr. Hülya Caşkurlu'ya, Doç. Dr. Özlem Aydın'a, Doç. Dr. Pınar Ergen'e, Uzm. Dr. Ayşe Canan Üçışık'a, Uzm. Dr. Saadet Yazıcı'ya;

Asistanlığın bu zorlu yıllarında birlikte gülüp ağladığımız asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

“Kahraman Türk kadını”na olan inancıyla bilim insanı olma yolumu açan Mustafa Kemal Atatürk'e şükranlarımı sunmayı da bir borç bilirim.

Elbette benim bugünlere gelmemde en çok paya sahip olan, desteklerini her zaman yanı başımda hissettiğim ve haklarını asla ödeyemeyeceğim canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ.....	3
2.1.1. Hepatit B Virüsü 'nün Yapısı, Genomu ve Proteinleri	3
2.1.2. Hepatit B Virüsü 'nün Replikasyonu	4
2.1.3. Hepatit B Virüsü 'ne karşı immün yanıt	6
2.1.3.1. HBV'ye karşı doğal immün yanıt	6
2.1.3.2. HBV'ye karşı kazanılmış immün yanıt.....	7
2.2. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KÜR KAVRAMI.....	9
2.2.1. HBsAg Seroklirensinin İmmünopatogenezi	12
2.2.2. HBsAg Seroklirensini Etkileyen Faktörler	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	19
3.2. ÇALIŞMA PLANI.....	19
3.3. TANIMLAR.....	20
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR.....	22
4.1. KULLANILAN İLAÇLAR İLE İLİŞKİSİ	23
4.2. FİBROZLA İLİŞKİSİ.....	25
4.3. SEROLOJİK, BİYOKİMYASAL, HEMATOLOJİK VE MOLEKÜLER TESTLER İLE İLİŞKİSİ	26
4.4.OLAY-ZAMAN ANALİZ SONUÇLARI.....	31

4.5. EK VERİLER	34
4.6. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ	40
KAYNAKLAR	41
EKLER	47



KISALTMALAR

ALT.....	Alanin aminotransferaz
Anti-HBc.....	Anti-Hepatitis B core antigen
Anti-HBe.....	Anti-Hepatitis B envelope antigen
Anti-HBs.....	Anti-Hepatitis B surface antigen
APRI	Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index
AST.....	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cccDNA	covalently closed circular DNA
CD4+.....	Cluster of differentiation 4
CD8+.....	Cluster of differentiation 8
cGAS.....	Cyclic GMP-AMP synthase
CI	Confidence Interval
DC.....	Dendritic cell
DDB1	Damage specific DNA binding protein 1
dsRNA	double-stranded RNA
EASL	European Association for the Study of the Liver
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbeent Assay
GTD	Genelleştirilmiş Tahmin Denklemi
HAİ	Histolojik-Aktivite-Indeksi
HBcAg	Hepatitis B core antigen
HBeAg	Hepatitis B envelope antigen
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HBV DNA	Hepatit B Virüs DNA
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HDV	Hepatit D Virüsü
HIV	Human İmmunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSK	Hepatosellüler Kanser
HSP40	Heat-shock protein 40
HSPG	Heparen sülfat proteoglikan
IARC.....	International Agency for Research on Cancer

ICD.....	International Classification of Diseases
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IRF-3.....	Interferon regulatory factor
KHB	Kronik Hepatit B
MR	Manyetik Rezonans
NA.....	Nükleozit/Nükleotit analogları
NAP	Nükleik Asit Polimerleri
NAYKH.....	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NEDD8	Neural precursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 8
NK.....	Natural Killer
NKT	Natural Killer T cell
NPC.....	Nuclear pore complex
NTCP	Na ⁺ -taurocholate cotransporting polypeptide
NÜS	Normalin Üst Sınırı
ORF.....	open reading frame
PAMP.....	pathogen associated molecular pattern
PEG-IFN	Pegile-Interferon
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
pgRNA	pre-genomik ribonükleik asit
PLT	Platelet
rcDNA	relaxed circular DNA
RIG-1	Retinoic acid-inducible gene 1
RNA	Ribonükleik asit
S/CO.....	Signal to cutoff
ssRNA.....	single-stranded RNA
TLR.....	Toll-like receptor
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- alfa
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut-Kitle İndeksi
YZA	Yapay Zekâ Algoritmaları

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	HBsAg seroklirensi olan ve olmayanlarda hepatosellüler kanser insidansı ile ilgili yapılan çalışmalar	11
Tablo 2.2:	Yıllık seroklirens oranını bildiren HBsAg kaybı ile ilgili yapılan çalışmalar.....	15
Tablo 2.3:	Hepatit B tedavisinde geçmişte kullanılan ve çalışması devam eden etken madde listesi	18
Tablo 4.1:	Hastaların demografik, klinik özellikleri ve soygeçmişe ait hepatit B verileri	23
Tablo 4.2:	Genelleştirilmiş tahmin denklem analizi ile HBsAg seroklirensi ve antiviral kullanmama ve HBeAg pozitifliği arasındaki ilişki.....	24
Tablo 4.3:	HBsAg seroklirensi ile tedavi rejimleri arasındaki ilişki.....	25
Tablo 4.4:	HBsAg seroklirensi ile invaziv histopatolojik değerlendirme ve Non-invaziv fibroz belirteçleri arasındaki ilişki.....	26
Tablo 4.5:	Genelleştirilmiş tahmin denklem analizi ile HBsAg seroklirensi ve qHBsAg değeri arasındaki ilişki.....	29
Tablo 4.6:	Genelleştirilmiş tahmin denklem analizi ile HBsAg seroklirensi ve HBV-DNA arasındaki ilişki	31
Tablo 4.7:	Çok değişkenli Cox regresyon modelinin sonuçları.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Hepatit B virüs partiküllerinin şematik gösterimi.....	4
Şekil 4.1:	HBeAg durumu ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki	26
Şekil 4.2:	HBeAg durumu ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişkinin etki grafiği	27
Şekil 4.3:	ALT ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki.....	28
Şekil 4.4:	PLT ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki	28
Şekil 4.5:	qHBsAg ölçümü ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki.....	29
Şekil 4.6:	HBV DNA seviyesi ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki.....	30
Şekil 4.7:	HBV DNA seviyesi ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişkinin etki grafiği.....	30
Şekil 4.8:	Cinsiyet ile HBsAg seroklirensi arasındaki olay-zaman analizi	32
Şekil 4.9:	Antiviral kullanımı ile HBsAg seroklirensi arasındaki olay-zaman analizi.....	32
Şekil 4.10:	HBsAg kantitasyonu ile HBsAg seroklirensi arasındaki olay-zaman analizi.....	33
Şekil 4.11:	HBV-DNA ile HBsAg seroklirensi arasındaki olay-zaman analizi	34

ÖZET

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU HASTALARDA SERUM HBsAg DEĞERİNİN NEGATİFLEŞMESİNİ ÖNGÖRDÜRÜCÜ FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ: OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI

Bu çalışmada kronik Hepatit B virüs enfeksiyonu nedeni ile izlenen hastalarda Hepatit B virüs yüzey antijeninin serumda saptanamamasını (HBsAg seroklirensi) sağlayabilecek faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Göztepe Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine 2017-2022 tarihleri arasında poliklinik takipleri için başvuran Kronik Hepatit B enfeksiyonlu hastalardan HBsAg seroklirensi gerçekleşen (olgu) ve gerçekleşmeyen (kontrol) hastalar 1:3 oranında retrospektif rastgele eşleştirilerek analiz edildi. Demografik bilgileri ve laboratuvar tetkik sonuçları kaydedildi. Çalışma tek merkezli, geriye dönük olgu kontrol çalışmasıdır. Kronik HBV enfeksiyonu polikliniğinde izlemi sırasında HBsAg negatif saptanan hastalar olgu grubu ve her bir olgu için aynı zaman dilimi içerisinde izlenmekte olan üç hasta kontrol grubu olarak seçilmiştir. İstatistik analizde tanımlayıcı analizler için normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde ortanca ve çeyrekler arası kullanılmıştır. Tekrarlanan kantitatif ölçümler ile HBsAg kaybı arasındaki ilişki Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri (GTD) ile değerlendirilmiş ve grafiklerle gösterilmiştir. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler ve HBsAg kaybı ilişkisi non-parametrik Kaplan-Meier olay zaman grafikleri ile gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde semi parametrik olay zaman analizi olan çok değişkenli Cox Regresyon analizi kullanılmıştır.

Toplam 99 olgu (ortalama yaş 53 ± 12 , %63 erkek), 279 kontrol hastası (ortalama yaş 51 ± 13 , %50 erkek) değerlendirildi. Antiviral kullanımı HBsAg seroklirensi gerçekleşmeyen grupta anlamlı olarak yüksekti (%46'ya karşı %27 ($p < 0.001$)). Genelleştirilmiş tahmin denkleminde antiviral kullanmamanın HBsAg seroklirens olasılığını arttırdığı sonucuna varıldı ($p = 0.015$). Olgu grubunda bulunan on üç hastada antiviral ilaç kullanırken seroklirens gerçekleşirken, on beş hastada antiviral ilaç kesilmesi sonrası HBsAg seroklirensi gelişti. Tek değişkenli analizde Kronik HBV Faz 3 hasta grubunda olmak; HBsAg seroklirens için anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tekrarlanan ölçümlerde sırası ile HBeAg negatif saptanması, HBV DNA değerinin < 1000 IU/ml olması ve HBsAg kantitatif değerinin < 1000 S/CO olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.013$, $p = 0.00001$, $p = 0.00000004$).

Kronik HBV enfeksiyonu takibinde esas hedeflenen siroz ve hepatosellüler kanser insidansında azalmadır. HBsAg kaybı olmuş hastalarda bu iki kötü sonucun daha az oranda saptanıyor varsayılması HBsAg seroklirensini bir ön hedef olarak ortaya çıkarmaktadır. Çalışmamızda erkek cinsiyet, HBeAg negatifliği, HBV-DNA ve HBsAg seviyesinde düşüklük HBsAg seroklirens olasılığını arttıran faktörler olarak görülmüştür. Antiviral etkili ilaç kullanımının HBsAg seroklirensi ile pozitif bir korelasyon göstermemesi yaygın kullanılan bu ilaçların uzun dönem etkinliği açısından tekrar sorgulanması gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: HBsAg, HBsAg kaybı, Hepatit B virüsü, Kronik Hepatit B enfeksiyonu, Nükleoz(t)it analogları



ABSTRACT

EVALUATION OF FACTORS THAT CAN PREDICT HBSAG LOSS WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION: CASE-SONTROL STUDY

This study sought to determine the factors of HBV surface antigen loss in patients with chronic HBV infection.

Patients with chronic hepatitis B infection who were presented between 2017 and 2022 to the infectious disease's outpatient clinic in Göztepe City Hospital were evaluated. Patients who cleared HBsAg (case) and patients who did not (control) were analyzed by random matching at a ratio of 1:3. Demographic information and laboratory test results were recorded. The study is a single-center, retrospective case-control study. Patients who were found to be negative for HBsAg during follow-up in the were selected as the case group and three patients who were followed up in the same time period for each case were selected as the control group. For descriptive analyzes in statistical analysis, mean and standard deviation were used for normal distribution, median and interquartile range were used for non-normal distribution. The relationship between repeated quantitative measurements and HBsAg loss was evaluated and plotted with Generalized Estimation Equations (GEE). Variables found to be significant in univariate analyzes and the relationship of HBsAg loss are shown with non-parametric Kaplan-Meier event time plots. In multivariate analysis, we used one of the semi-parametric event-time analyses, which named Cox-Regression analyses.

Ninety-nine cases (mean age 53 ± 12 , 63% male) and 279 control patients (mean age 51 ± 13 , 50% male) were evaluated. There were 63% and 50% male gender, respectively. Antiviral use was significantly higher in the group without HBsAg seroclearance (46% vs. 27%). In our model with generalized estimation equation, it was concluded that not using antiviral drug increased the probability of HBsAg seroclearance ($p=0.015$). Thirteen patients in the case group achieved functional cure while using antiviral drugs and HBsAg seroclearance developed in fifteen patients after antiviral drug cessation. In univariate analysis we found patients with HBeAg-negative chronic HBV infection (according to EASL Phase 3) are more favorable for HBsAg seroclearance. In repeated measurements HBeAg negativity, HBV DNA <1000 IU/ml and qHBsAg <1000 S/CO are statistically significant ($p=0.013$, $p=0.00001$, $p=0.00000004$, respectively).

Seroclearance was more likely to occur in those who were HBeAg negative and those with low HBsAg levels. When categorized according to HBV DNA results, the probability of developing seroclearance was found to be higher in patients with low values.

The main target in the follow-up of chronic HBV infection is the reduction in the incidence of cirrhosis and hepatocellular cancer. Assuming that these two bad outcomes are less common in patients with HBsAg loss, it reveals HBsAg seroclearance as a preliminary target. In our study, male gender, HBeAg negative status, low HBV-DNA and HBsAg levels were seen as factors increasing the probability of HBsAg seroclearance. The fact that the use of antiviral drugs did not show a positive correlation with HBsAg seroclearance. These commonly used drugs should be questioned again in terms of their long-term effectiveness.

Key words: Chronic Hepatitis B, HBsAg, HBsAg loss, Hepatitis B virus, Nucleos(t)ide analog(s)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hepatit B enfeksiyonunda fonksiyonel kür terimi, Hepatit B virüsü'ne (HBV) ait yüzey antijeninin (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) kendiliğinden veya tedavi ile negatifleşmesine verilen addır. HBV ile ilişkilendirilmiş siroz ve hepatosellüler kanser (HSK) gelişme olasılığı HBsAg seroklirensi gerçekleşen kişilerde daha az saptandığından takip ve tedavide ön hedef buraya yönelmiştir (1).

HBV'nin yaşam döngüsüne bakıldığında kovalent kapalı dairesel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) ve konağa entegre HBV-DNA varlığı kür kavramına farklı bakış açıları getirmiştir. Fonksiyonel kürde HBV'ye ait cccDNA sebat etmektedir. Sterilize edici kürde ise cccDNA dahil total virüs temizlenmesinden bahsetmek mümkündür, ki bu kür kavramı henüz mümkün gözükmemektedir (2). Daha uygun bir hedef olan fonksiyonel küre günümüzde kullanılan antiviral etkili ilaçlarla yılda yalnızca %1-2 arasında bir oranla ulaşılmaktadır. Kendiliğinden seroklirens oranlarına bakıldığında da benzer rakamlarla karşılaşılmıştır (3).

HBsAg seroklirensi hem viral faktörlerden hem de konağa ait çeşitli faktörlerden etkilenen ve nadir karşılaşılan bir klinik sonlanım olduğu için, bunun öngördürücülerini belirlemek de zor olmuştur. Öngördürücülerin belirlenmesinin yanında mekanizması için de oldukça yoğun araştırmalar yapılmaktadır ki bunlar yeni terapötik ajanların geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızda Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastalar arasında HBsAg kaybı olan ve HBsAg pozitifliği devam eden grup arasındaki farklılıkların ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü; karaciğerde oluşturduğu kronik inflamasyon sebebiyle siroz ve (HSK) ile ilişkilendirilen önemli bir halk sağlığı sorunudur (4). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022'de yayınladığı rapora göre yaklaşık 300 milyon insan HBV ile kronik olarak enfektidir ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfekte vaka tespit edilmektedir. Bu da neredeyse 800.000 den fazla olası siroz ya da HSK nedenli ölüm riskini beraberinde getirmektedir (5).

İlişkilendirildiği kanser ile ilgili unutulmaması gereken önemli bir nokta; HSK gelişiminde virüsten bağımsız başka bireysel ve çevresel faktörlerin de patogeneizde yer aldığıdır (6). Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonu ile HSK prevalansının paralel dağılmaması da bunu destekler niteliktedir. Örnek verecek olursak HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelere bakıldığında Mısır ve Tayland'da HBV ile kronik enfekte kişilerde gelişen kanserlerde birinci sırada HSK karşımıza çıkarken, Polonya ve Ukrayna'da aynı kanser 14. sırada yer almaktadır. Bu da Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) yayınladığı insanlar için kanserojen ajanlar listesinde Hepatit B virüsünün grup 1'de yer almasını tartışmalı hale getirmektedir.

Virüsün onkojenik sürece etkisiyle ilgili araştırmalar devam ederken, aşılama HBV'ye ve onun katkıda bulunabileceği komplikasyonlara karşı etkili bir korunma yöntemi olarak karşımıza çıkmıştır. Aşı ülkemizde 1998 yılında çocukluk çağı aşılama programına girmiş olsa da, Türkiye halen kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu prevalansı açısından orta endemik ülkeler arasında yer almaktadır (7).

Kronik hepatit B hastalarında güncel olarak kullanılan iki ana tedavi seçeneği bulunmaktadır: Nükleozit/nükleotit analogları (NA) ya da Pegile İnterferon (pegIFN). Tedavinin temel amacı karaciğerde fibröz gelişimini durdurarak, siroz ve HSK gelişimini önlemek ve bu komplikasyonlara bağlı ölüm oranlarını azaltmaktır. Tedaviyle birlikte HBV viral yükün baskılanması önemli bir tedavi hedefi gibi gözüксе yüzey antijen pozitifliği devam eden bu grupta komplikasyonlarda belirgin azalma görülmemiştir (8). Esas hedef HBsAg klirensinin gerçekleştiği fonksiyonel ya da sterilize edici küre ulaşmaktır.

Fonksiyonel kür, Anti-HBs'nin tespit edilip edilmemesinden bağımsız olarak HBsAg ve HBV DNA'nın serumdan kalıcı olarak kaybına verilen addır. Fakat bu kür kavramında cccDNA'nın ya da konak genomuna entegre olmuş DNA'nın tamamen eradikasyonu söz konusu değildir.

cccDNA ve entegre olmuş HBV DNA'nın eliminasyonu olarak adlandırılan sterilize edici kür kavramı ise yakın gelecekte mümkün gözükmemekle birlikte yeni geliştirilecek tedavi seçeneklerinin birincil hedefidir (9).

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

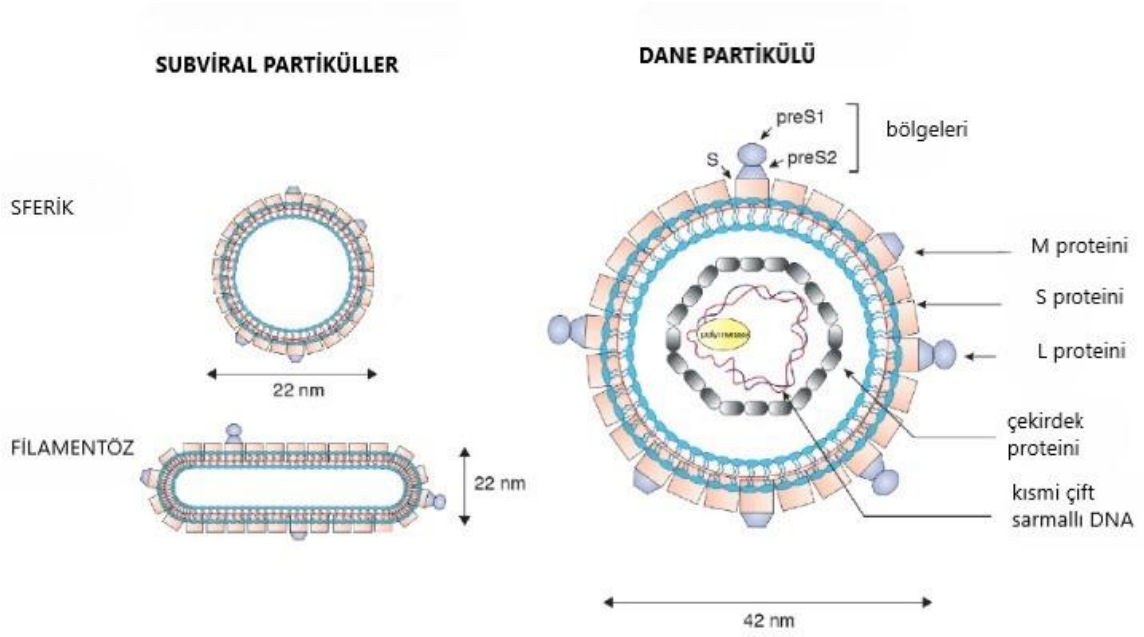
HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* cinsinde bulunan 3.2 kilobaz boyutunda kısmen çift zincirli halkasal DNA genomuna sahip olan zarflı bir virüstür (10).

Virüsün evrimsel tarihçesi tartışmalı olmakla birlikte kökeni için çok sayıda teori mevcuttur. HBV'nin ters transkriptaz enziminin hata düzeltme (proofreading) aktivitesi olmadığından replikasyon sırasında yanlış nükleotit birleşmeleri olabilir. Bu da yıl başına 10^5 nükleotit değişikliği anlamına gelmektedir. Bu hesaplara HBV'nin en yakın ortak atasının 2000 ila 3000 yaşında olduğu düşüncesine varılsa da bu; dünyada yaklaşık 350 milyon insan ve primatın HBV ile enfekte olmasını sağlayacak global yayılım için yetersiz bir süredir. Bu nedenle matematiksel hesaptan ziyade “birlikte türleşme” ve “türler arası bulaşma” teorileri daha çok yer bulmuştur. Bu teoriler son 10-35 milyon yılda bazı primat türleriyle paralel evrimleşmeyi ve primatlardan insanlara bulaş destekler (11). Filogenetik çalışmalarda insanlardan elde edilen HBV varyantları ile primatlarda bulunan varyantların sekanslarında kümeleşmeler izlenmiştir. İnsan/primat HBV rekombinant formları ve şempanzelerden tanımlanan insan HBV suşlarının tespiti bu teorileri desteklemektedir (11,12).

Bu uzun tarihçeye sahip olan virüs ilk defa 1965 yılında Nobel ödüllü Dr. Baruch Blumberg tarafından keşfedilip "Avustralya Antijeni" olarak adlandırılmıştır. Bu ismi bir Avustralya yerlisinden aldığı kan örneğinde tespit ettiği için kullanmış, daha sonra antijen olarak adlandırdığı bu molekülün HBV'ye ait yüzey antijeni (HBsAg) olduğu anlaşılmıştır (13).

2.1.1. Hepatit B Virüsü 'nün Yapısı, Genomu ve Proteinleri

HBV ile enfekte kişilerin kanı elektron mikroskopisinde incelendiğinde üç farklı viral partikül gösterilmiştir. “Dane partikülü” adı da verilen 42 nm boyutunda, enfeksiyöz niteliğe sahip olan ve kısmi çift zincirli gevşek çembersel DNA (relaxed circular DNA, rcDNA) genomunu içeren tam bir viriyonun yanında 22 nm'lik “filamentöz” ve “sferik” subviral partiküller de izlenir. Dane dışındaki bu partiküllerin genom içermediği ve enfeksiyöz olmadığı tahmin edilmektedir (Şekil 2.1). Fakat her 3 partikülde de yüzey antijenleri bulunmaktadır (14).



Şekil 2.1: Hepatit B virüs partiküllerinin şematik gösterimi (12)

HBV genomu kısmi çift sarmallı sirküler DNA yapısındadır. Negatif iplikçik tam uzunlukta, pozitif olan kısmi tamamlanmıştır. Dört adet birbiri ile kesişen açık gen okuma bölgeleri (open reading frame, ORF) içerir ve dört majör gen ürünü kodlar (10).

1. S geni: Yüzey antijenini (HBsAg) kodlar. Bunlar kendi içinde boyutlarına göre small ya da majör (S), middle (M) ve large (L) HBsAg polipeptitleri olarak sınıflandırılırlar.
2. C geni: Nükleokapsit ya da “core” (Hepatitis B core antigen, HBcAg) ve “e” antijenini (Hepatitis B envelope antigen, HBeAg) kodlar.
3. P geni: Polimeraz enzimini kodlar.
4. X geni: X proteinini kodlar (15).

Genomu çevreleyen ikosahedral şekilde protein yapıda bir nükleokapsit mevcuttur. HBcAg ikişer ikişer disülfid bağları ile stabilize olduktan sonra bu birimlerden 180-240 tanesi bir araya gelerek kapsidi oluşturur. Nükleokapsit etrafında da lipoprotein yapıda bir zarf bulunmaktadır. Zarf üzerinde S-M-L yüzey antijenleri mevcuttur (16).

2.1.2. Hepatit B Virüsü ’nün Replikasyonu

HBV sitopatik etkinliğe sahip değildir ve kanıtlanmış tek replikasyon bölgesi karaciğer hücresidir (17). İnsan kanında ortalama yarı ömrü 4,4 saat olup hepatosite ulaştıktan sonra replikasyonunu tamamlaması ise 17 saat ile 1,5 gün arasında değişir (18).

Replikasyon kinetiğini anlamak hasta takip ve tedavisi açısından büyük önem arz eder. Replikasyonun ilk basamağı virüsün hepatosit hücrelerine tutunması ile başlar. Bu tutunma HBV'nin zarf proteini L-HBsAg ile hepatosit hücrelerinde bulunan iki aracı ile olmaktadır: 1) HSPG: Heparan sülfat proteoglikan 2) NTCP: Sodyum taurokolat ko-transporting polipeptit reseptörü.

Bir veya daha çok Heparin sülfat zincir içeren glikoprotein yapısında olan HSPG'ler neredeyse her hücrenin hücre yüzeyinde ve ekstraselüler matriksinde bulunan yapılardır (19). Bu glikoprotein yapılar Herpes Simplex Virüs (20), Human Papilloma Virüs (21) gibi birçok virüsün de hücre içi girişinde aracı rol oynar. HBV'nin hücreye girişi için sadece HSPG'ye bağlanması yetmez. Bu düşük afiniteli bağlanma ardından NTCP reseptörüne yüksek afiniteli bağlanma şarttır. Protein yapıda olan NTCP reseptörleri yoğun olarak hepatositlerin bazolateral membranında bulunur ve normalde safra asitlerinin konjuge formunun dolaşımından karaciğere girmesinden sorumludurlar (22).

Hepatosit hücrelerine HSPG ve ardından NTCP reseptörleriyle tutunan HBV'nin hücre içine girişinin Klatrin-aracılı endositoz ile olduğu düşünülmektedir (23). Fakat endozomal kaçışın mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olup geç endozom içinde füzyonun meydana gelebileceği öne sürülmüştür. Endozomal kaçışın ardından, zarfından soyularak nükleokapsit içinde rcDNA formundaki genomuyla çekirdeğe doğru geçiş için mikrotübül ağını kullanır. Çekirdek zarında bulunan Nükleer Por Kompleks (NPC) isimli kanallardan geçerek nükleoplazmaya ulaşır. Viral DNA çekirdeğe girdikten sonra rcDNA formu cccDNA formuna dönüştürülür (16).

cccDNA tüm viral RNA transkripsiyonu için kalıp görevi görür ve konağın polimeraz II enzimini kullanarak "genom uzunluğundan daha uzun" (24) olarak da tanımlanan pre-genomik RNA (pgRNA) sentezlenir. Bu mRNA'ların transkripsiyonunda dört promotör element (core, preS1, preS2 ve X) ve iki güçlendirici (enhancer I ve II) kontrol görevi üstlenir (25). Oluşan bu pgRNA hem ters transkripsiyonla viral genom sentezinde hem de translasyona uğrayarak HBcAg, HBeAg ve polimeraz enzim sentezinde kullanılır.

Virüs replikasyonundaki bir sonraki önemli adım pgRNA'nın kapsitlenmesidir. Sitoplazmaya geçen pgRNA'lardan bir yandan kapsit üretimi yapılırken bir yandan da ters transkripsiyon aktivitesine sahip P-polimeraz protein translasyonu gerçekleşir. RNA-P protein kompleksi kapsitlenerek ters transkripsiyon ile pgRNA'dan önce negatif sarmalın ardından pozitif sarmalın DNA replikasyonu başlar. Kapsit ve DNA yapımı tamamlandıktan sonra endoplazmik retikulumu giderek morfogenezini tamamlar ve zarfını

kazanır. Bu zarflı virionlar ya ekzositoz ile hücreden salınır ya da işlemin tekrarlandığı çekirdeğe geri döner (25).

2.1.3. Hepatit B Virüsü 'ne karşı immün yanıt

Hepatit B virüsüne karşı konakta oluşan immün yanıt; virüsün elimine mi edileceği yoksa konakta persiste mi kalacağı konusunda belirleyicidir (26).

Enfeksiyonun seyri için taşıdığı öneminin yanında, kronik olarak HBV ile enfekte hastalarda gelişen immün yanıt karaciğer hasarında da rol oynar. HBV'nin hepatosit için sitopatik etkinliğe sahip olmadığı bilindiğinden, bu hasarın immün aracılı inflamasyonla olduğu düşünülmektedir. Yüksek viral yük ve HBsAg düzeyleri saptanmasına rağmen karaciğer hasarlanmasının minimal olduğu eski sınıflamaya göre "immüntoleran" hastalar, HBsAg aracılı immün modülasyon ve kronik inflamasyon patogenezi için in vivo kanıt sunmaktadır.

Hem doğal immün yanıt hem de hücresel ve hümoral kazanılmış immün yanıt oldukça kompleks ve henüz tam aydınlatılmamış bir süreçle ilerler. Kazanılmış immün yanıtın HBV enfeksiyonunun eliminasyonunda önemli bir rol aldığı kabul edilse de (27), akut enfeksiyonda ve vireminin başlangıcında kritik bir yola sahip olan doğal bağışıklığın; kazanılmış immün yanıt için aracı olduğu unutulmaması gereken özelliklerindendir (28).

2.1.3.1. HBV'ye karşı doğal immün yanıt

Toll-benzeri reseptörler (Toll-like receptor, TLR) doğal bağışıklığın önemli yapı taşlarıdır. Lipopolisakkarid, çift zincirli RNA (double-stranded RNA, dsRNA) , tek zincirli RNA (single-stranded RNA, ssRNA) gibi patojen ilişkili moleküler yapıları (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) tanıyarak hücre içi immün yanıtı başlatırlar (29). HBV enfeksiyonu özelinde bu tanınma, karaciğerde özelleşmiş makrofajların yani Kupffer hücrelerinin TLR-2'leri aracılığıyla olmaktadır. Tanınan bölgenin ise, HBV'nin "core" proteininin arjininden zengin bölgesi olduğu düşünülmektedir. HBV makrofajlar ve antijen sunan hücreler tarafından tanındığı gibi hepatositlerde hücre içinde de tanınabilmektedir. Hücre içinde bulunan Retinoik-asit-indüklenebilir gen-1 (RIG-1) adlı sitozolik nükleik asit sensörü, enfekte olmuş hepatositlerdeki HBV'ye ait pgRNA'nın 5' epsilon yapısını tanır (30). RIG-1'den başka sitozolik DNA sensörü olan siklik GAMP-AMP sentaz (cGAS) da sitoplazmaya çıkan HBV DNA'yı tanıma özelliğine sahiptir. Her iki sensör İnterferon Düzenleyici Faktör -3 (İnterferon Regulatory Factor-3, IRF-3) aracılığı ile başta IFN- γ olmak üzere α/β IFN'ların sentezini indükler. Hepatositlerden salınan bu sitokinler doğal

immün yanıt hücrelerinin (makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (Natural Killer, NK) ve doğal öldürücü T hücreler (Natural Killer-T cell, NKT)) enfekte bölgede toplanmasını ve aktivasyonunu sağlar. Aktive olmuş bu hücreler de salgıladıkları bazı sitokin ve monokinlerle hepatositlerde HLA sınıf I ekspresyonunu artırır (31).

HBV immün patogenezinde uzun süre bu görüş hakimken, ilerleyen zamanlarda yapılan araştırmalarda, HBV'nin diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi IFN vb. sitokinleri indüklemeye etkisiz kaldığı öne sürülmüştür (32). Bunu destekleyen bir görüş HBV'nin "gizli virüs" olma özelliği nedeniyle doğal savunma sisteminden kaçtığını, IFN yanıtını yeteri kadar indükleyemediğini ve konakta persiste ederek kronik enfeksiyon gerçekleştirebildiğini savunmuştur (33). Bu kaçışın sebepleri arasında HBV'nin enfekte olmuş hepatosit nükleusuna saklanmış cccDNA'yı transkripsiyon kalıbı olarak kullanması ve transkripte edilmiş genlerin sitoplazmada gezinirken kapsit içinde korunması olarak sayılmıştır (34). Sadece IFN değil, diğer proinflatuar sitokinleri indükleme konusunda da başarısız olduğu düşünülmektedir. Akut HBV enfeksiyonu sırasında hastalardan alınan kan örneklerinde IFN- α , TNF- α ve IL-15 gibi bir çok sitokin artışı sınırlı olduğu gösterilmiştir (35).

HBV'nin doğal immün yanıtı yeteri kadar indükleyemediği görüşü bir yanda dururken diğer yandan HBV'ye ait bazı proteinlerin immün yanıtı baskıladığı görüşü de ortaya çıkmıştır. Örneğin yapılan bazı çalışmalar, HBV polimerazın IRF'ye etki ederek IFN- β indüksiyonunu inhibe etme yeteneğini göstermiştir (36). Ayrıca yine HBV'nin X proteininin, sitozolik sensörlerden RIG-I'nin aracı olduğu tip 1 IFN yanıtına müdahale ederek doğal bağışıklığı inhibe ettiği rapor edilmiştir (37).

Özetle, HBV'nin konak hücre tarafınca tanınması ardından virüsün immün sistem üzerindeki yanıtı için üç farklı mekanizma savunulmuştur: İmmün yanıtı indükleme yeteneğine, "gizli" kalarak immün yanıtı kaçma yeteneğine ve son olarak immün yanıtı inhibe etme yeteneğine sahip olan bu virüsün konakta oluşturduğu doğal immün yanıt için araştırmaların devam edeceği düşünülmektedir.

2.1.3.2. HBV'ye karşı kazanılmış immün yanıt

Enfeksiyonun ilk döneminde aktif olan doğal immün yanıt için tartışmalar sürerken erken dönemde gelişen kazanılmış immün yanıtın kalitesi ve gücü enfeksiyon kontrolünde temel yapıtaşdır (38). Doğal bağışıklık; hızlı viral replikasyonun kontrolü için işlerken, HBV'ye spesifik antikor üreten B hücrelerinin ve HBV'ye spesifik T hücrelerinin varlığı (yardımcı ve sitotoksik T lenfositler) ise HBV enfeksiyonunun gidişatını belirler (39).

Antijen sunan hücrelerden biri sayılabilecek dendritik hücreler (Dendritik cell, DC), kazanılmış bağışıklık yanıtı başlatmak için önemlidirler. Antijeni tanıdıktan sonra lenf nodlarına göçerken “antijen sunan hücre” formuna dönüşür ve T hücre yanıtının hazırlanmasında lenf nodlarında aktif rol oynar. Lenf nodları aynı zamanda B hücre organizasyonu için de uygun bir ortamdır.

Kazanılmış immün yanıtın başlaması için naif T hücrelerinin aktivasyonu ve antijen sunan hücrelerin T lenfositlere yabancı peptit parçasını sunması gerekmektedir. Aktive edilmiş CD8+ ve CD4+ T hücreler HBV enfeksiyonunun seyrinde vazgeçilmez öğelerdendir. Enfeksiyonun yönünün belirlenmesi; CD4+ T hücrelerin miktarı, fonksiyonu ve enfekte olan virüs yüküne doğrudan bağlıdır (40). Enfeksiyon öncesi CD4+ T lenfositlerin azalması CD8+ T hücre yanıtının azalmasına, azalmış CD8+ T hücre yanıtı da HBV klirensinin başarısızlığına ve enfeksiyonun persiste etmesine sebep olabilir (40). CD4+ T lenfositlerin yanıtı viral peptitlere karşı oluşmakla beraber en çok “core” proteinine karşı olur (41). CD8+ T hücreler ise IFN- γ aracılığı ile sitolitik aktivite gösterip karaciğer hasarına yol açar ve HBV klirensini amaçlar (42).

Aktive edilmiş CD4+ T hücreleri, B hücresinde Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HBe antikor üretimini indükler. Antikor üretimi, serbest HBV partiküllerinin nötralizasyonu ve konakçı hücrelere virüs girişi müdahalesi için kritik öneme sahiptir. Anti-HBs, enfeksiyonun erken döneminde sentezlenir, ancak virüs replike olurken ortaya çıkan fazlaca HBsAg ile kompleks oluşturduğundan tespit edilemez hale gelirler. Aslında bu kompleks doğrudan hücresel endositik yolağa girer ve antijen bozulmadan korunmuş olur. Böylelikle antijen sunumu ve immün stimülasyon devam eder, hafıza CD8 + T hücrelerinin fonksiyonunu artırır (43). Anti-HBs koruyucu bağışıklıkta ve aşıyla oluşturulan koruyuculukta temeldir. Anti-HBc ve Anti-HBe antikorları içinse aynı özellikten bahsetmek mümkün değildir.

Farklı HBV proteinlerine (çekirdek, e, zarf, polimeraz ve x) karşı oluşan antikor yanıtları ve bu antikorların, özellikle zarfa HBsAg) ve nükleokapsid antijenlerine (HBcAb, anti -HBeAg) özgü olanların varlığı veya yokluğu HBV enfeksiyonunun klinik fazlarını birbirinden ayırt etmek için kullanılmıştır. Anti-HBs saptanması hastalık rezolüsyonu ve virüs kontrolü ile ilişkilendirilirken, anti-HBc varlığı yüksek HBV replikasyon ile bir arada bulunabilir(39). Yani, anti-HBc antikorlarının virüsü nötralize edici aktivite göstermediği genel olarak kabul edilse de, şempanzelerin anti-HBc/anti-HBe antikorları ile pasif bağışıklama yoluyla HBV enfeksiyonuna karşı korunduğu da gözlemlenmiştir, bu Anti-

HBs dışındaki antikorlar için de virüs nötralizasyonunda olası ancak hala tanımlanmamış rollerinin olduğunu düşündürmektedir (44).

B hücrelerinin HBV enfeksiyonundaki önemi, yalnızca nötralize edici antikorlar üretme yetenekleriyle sınırlı değildir. Bununla birlikte yardımcı T hücreleri için antijen sunan hücreler olarak işlev görüp düzenleyici bir faaliyet gösterdiği de unutulmamalıdır (45).

2.2. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KÜR KAVRAMI

2017 yılında Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (European Association for the Study of the Liver) HBV'nin kronikliğini “enfeksiyon” ve “hepatit” terimleri üzerine odaklanarak beş faza ayırarak yeni bir sınıflama getirmiştir, halen daha güncel rehberlerde bu sınıflama kullanılmaktadır.

1. Faz: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu
2. Faz: HBeAg pozitif kronik hepatit B
3. Faz: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu
4. Faz: HBeAg negatif kronik hepatit B
5. Faz: HBsAg negatif faz (4)

HBsAg kaybının gerçekleştiği, beşinci faz olarak da geçen ve aslında “kür” olarak tanımlayabileceğimiz faz kronik hepatit B tedavi ve takibinde esas hedeftir.

Kür kavramına daha yakından bakacak olursak üç farklı tanımlama ile karşılaşırız.

1. Sterilize edici kür: Serumda HBsAg'nin saptanamaz hale gelmesinin yanında intrahepatik cccDNA ve konak DNA'sına entegre olmuş HBV DNA'nın da kaybı olarak tanımlanır.
2. Fonksiyonel kür: Serumda HBsAg ve HBV DNA'nın saptanmamasıdır. Şart olmamakla birlikte hepatit B yüzey antikor (Anti-HBs) oluşumu buna eşlik edebilir. Bu tanımlamada cccDNA sebat etmektedir.
3. Kısmi kür: Serumda HBsAg saptanmaya devam ederken HBV DNA seviyeleri hep negatiftir (2).

Kısmi kürde DNA negatifliği virüsün replike olmadığını gösterir, fakat halen yüzey antijeni, yani HBsAg pozitifliği sürmektedir. Replikasyon kinetiğinden uzaklaşmış virüs

varlığında sentezi devam eden bu antijenin kaynağına bakıldığında aslında büyük oranda “sferik viral partiküller” karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyöz virüsten yaklaşık 10.000 ile 100.000 kat daha fazla bulunan non-enfeksiyöz viral partiküller aracılığı ile HBsAg salınımının devam ettiği gösterilmiştir (46). Güncel tedavide yer alan nükleoz(t)id analoglarının ise bu viral partiküller üzerine direkt etkisi bulunmamaktadır.

Klinik takipte HBsAg seroklirensine verilen önem; HBV’nin sebep olabileceği komplikasyonlarda azalma beklenmesindendir. Kür elde edilmiş ve edilememiş hasta gruplarında HSK gelişimini araştıran çalışmalar Tablo 2.1’de verilmiştir. Bununla ilgili yapılan bir meta analizde HBsAg seroklirensi saptanan hastalarda HSK insidansı, HBsAg pozitifliği devam eden gruba göre %41 oranında daha az saptanmıştır (47). HBsAg seroklirensi olmadan sadece HBV DNA baskılanan yani kısmi kür sağlanan hastalarda ise HSK ve siroz riski sürmektedir (48). Aynı zamanda bu hastalarda immün supresyonla ya da kendiliğinden re aktivasyon riski daima vardır (49). Bu sebeple geliştirilmesi planlanan tedavilerin primer sonlanım noktası kısmi kürden ziyade fonksiyonel hatta sterilize edici küre yönelmiştir (50). Bu da kür kavramının mekanizmasını anlamayı gerektirir.

Tablo 2.1: HBsAg seroklirensi olan ve olmayanlarda hepatosellüler kanser insidansı ile ilgili yapılan çalışmalar

YIL	İLK İSİM	BÖLGE	ÇALIŞMA DİZAYNI	TAKİP SÜRESİ (YIL)	TOPLAM HASTA	KLİRENS GELİŞEN HASTA SAYISI	KLİRENS GRUBUNDA HSK	NON-KLİRENS HASTA SAYISI	NON-KLİRENS GRUBUNDA HSK
2010	SİMONETTİ	ABD	PROSPEKTİF	8,6	1271	158	6	1113	KV
2011	TSENG	ÇİN	PROSPEKTİF	2890*	390	18	0	372	8
2012	TSENG	TAYVAN	PROSPEKTİF	9,4	668	130	1	538	15
2012	İDİLMAN	TÜRKİYE	RETROSPEKTİF	2,87	183	10	0	173	3
2014	LİM	YENİ ZELANDA	RETROSPEKTİF	28	572	145	0	427	15
2014	KİM Gİ-AE, LİM	KORE	RETROSPEKTİF	2,1	5409	110	1	5299	KV
2014	LİU	TAYVAN	PROSPEKTİF	48149*	2946	529	8	2417	145
2014	KİM Gİ-AE, LEE	KORE	RETROSPEKTİF	3,2	829	829	19	0	KV
2014	CHO	KORE	RETROSPEKTİF	3,53	2392	165	10	2227	71
2015	TSENG	TAYVAN	RETROSPEKTİF	25781*	2121	338	5	1783	KV
2015	LAURET	İSPANYA	PROSPEKTİF	5437*	612	78	1	534	13
2015	ORİTO	JAPONYA	RETROSPEKTİF	4515*	602	13	0	589	37
2017	YİP	ÇİN	RETROSPEKTİF	3,4	4568	4568	54	KV	KV
2018	YİP	ÇİN	RETROSPEKTİF	4,8	20263	376	2	19887	724

KV: Kayıp veri, **HSK:** Hepatosellüler kanser,

*Hasta-yılı olarak hesaplanmıştır.

2.2.1. HBsAg Seroklirensinin İmmünopatogenezi

Küre ulaşmada yaşanan başlıca zorluk viral genomun iki farklı formunun hepatositlerde kalıcı olmasıdır. Bunlardan biri replikasyon yeteneğindeki epizomal, cccDNA, bir diğeri de replikasyonu sürdüremeyen fakat antijen sentezleyebilen, insan genomuna entegre edilmiş lineer subgenomik HBV DNA'dır (51). Bu genom kalıpları sayesinde meydana gelen yüksek viral yükler ve artmış HBsAg, doğal immün yanıtı etkilemekle birlikte esas olarak etkisi kazanılmış immünite üstünedir. Burada HBV'ye ait yüzey antijeninin (HBsAg) HBV'ye karşı spesifik immün yanıtın disfonksiyonuna sebep olan immüno-inhibitör özelliklerini vurgulamak gerekir. Bunlar bir çok in vitro (52), in vivo (53) çalışmalara konu olmuştur. Hatta HBsAg seviyesi ile immün supresyon arasında pozitif bir korelasyon olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur (54).

HBsAg'nin doğal immün yanıtta; TLR fonksiyonunu etkilemesi, sitokin sinyalizasyonunu bozması, monosit, makrofaj, dendritik hücre ve NK hücre fonksiyonlarını etkilemesinin yanında; kazanılmış immün yanıtta da Anti-HBs salınımını etkilemesi, HBV-spesifik T ve B hücre fonksiyonuna olumsuz etkileri göze çarpmaktadır (46). Kür için HBsAg'nin sebep olduğu bu bozulmuş yanıtı düzeltmek ve tükenen bağışık yanıtı arttırmak gerekmektedir. Buna dayanarak HBsAg seviyelerinde sağlanacak azalmanın konağın bağışık yanıtında yeniden bir artışa, immün restorasyona sebep olabileceği düşünülmektedir. KHB hastalarının takibinde HBsAg seviyelerinde belirgin düşüş izlenen ve düşüş izlenmeyen iki grupta immüniteyi araştıran bir çalışma; ilk grupta ikinci gruba göre hem T_h1 lerin hem de T_h1/T_h2 oranının arttığı tespit edilmiştir (55).

Uzun süreli NA tedavisi alan KHB hastalarında tedavi kesildikten sonra saptanan HBsAg seroklirensi ile ilgili yapılan çalışma, kürde NK hücrelerin ve sitotoksik yanıtlarının kilit rolünü göstermektedir. Artmış NK sitotoksik hücre yanıtıyla paralel olarak hastalarda eş zamanlı olarak ALT alevlenmesinin izlenmesi artmış inflamatuvar yanıtın karaciğerdeki reaksiyonu olarak değerlendirilmiştir (56). NK hücre sitotoksik fonksiyonlarında sağlanan artıştan başka myeloid dendritik hücreler antijen sunma kapasitelerini yeniden kazanarak hem T hücrelerini aktive ederler hem de $TNF-\alpha$ salınımını arttırırlar. Aynı zamanda plazmositik dendritik hücreler eskisi gibi güçlü bir şekilde $TNF-\alpha$ ve $IFN-\gamma$ sekresyonunu sağlarlar. Tükenen T hücrelerde iyileşme izlenir, sayıca çoğalırlar ve özellikle HBsAg-spesifik-sitotoksik T lenfosit yanıtındaki artış enfekte hepatosit üzerine direkt sitolitik etki gösterebilir, IFN salınımını arttırır.

Nötralize edici antikorların üretimini sağlayan HBsAg-spesifik plazmositlerin yenilenmesi de HBsAg seroklirensini sağlayan bir diğer basamaktır (1).

2.2.2. HBsAg Seroklirensini Etkileyen Faktörler

HBsAg seroklirensini etkileyen ve öngördürücü faktörler genel olarak; enfeksiyon süresi, HBeAg negatif kronik enfeksiyon evresi, düşük HBsAg titresi, düşük HBV-DNA, Asya dışı ırk olarak tanımlanmıştır (57,58). Tedavisiz takip edilen hastalarda sadece bazal HBV-DNA değerinin düşük olması değil, takipte kendiliğinden > 1 log düşüş izlenmesinin de anlamlı olduğu düşünülmektedir (57).

Faktörler arasında yer alan HBsAg titresinin ölçümü yaklaşık 40 yıl önce kullanıma girmiştir ve ölçüm hacim başına ağırlık birimi cinsinden (IU/ml) kantite edilmiştir (59). Ölçümde hem entegre HBV DNA'dan hem de sferik ve filamentöz subviral partiküllerden salınan HBsAg'nin tespit edilmesi önemli bir noktadır. Kullanılan yöntem ya ELISA ya da Western Blot'tır. Ticarileştirilmiş yaygın kullanımda olan üç test mevcut olup bunlar Architect QT ölçümü (Abbott Laboratuvarı), Elecsys HBsAg II Quant ölçümü (Roche Diagnostic) ve DiaSorin Liaison XL'dir (59). Fakat bu testler hem pahalı olması hem de daha az ulaşılır olması nedeniyle rutin kullanımda yer almamıştır. Bunun yerine S/CO biriminde kantitasyon yapan, çalışılan örneğin sonucunun pozitiflik için belirlenen sınır değere bölümü ile elde edilen testler denenmiştir. Bu yöntemle HBsAg ölçümünü değerlendiren bazı çalışmalarda da aynı sonuca ulaşılmış, seroklirens için öngördürücü olmuştur (60). Irk olarak Asya dışı ırkın, genotip olarak da B genotipinin avantajlı olduğu iddia edilmektedir (58,61).

Hepatosteatoz saptanmış olan KHB tanılı hastalarda daha çok seroklirens izlenmiştir (57,62). Hepatosteatozun HBV üzerine etkisini, kronik enfekte vakalar üzerinde değerlendiren bir çalışmada alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) sahip bireylerde daha düşük HBV DNA seviyelerine rastlanmıştır (63). Karaciğerde yağ partiküllerinin birikiminin inflamasyonu arttırdığı ya da daha büyük olasılıkla var olan inflamasyona ikincil gelişerek apoptoza yol açabileceği düşünülmektedir. Fas reseptörlerinin; NAYKH olan bireylerde daha çok eksprese edildiği gösterilmiş, bu da reseptörlerin yağ hücreleriyle artan apoptoza daha duyarlı hale gelmelerini sağlamıştır (64). Artan apoptoz da virüsle enfekte hücrelerin dolayısı ile virüslerin klirensine yani HBsAg kaybına kolaylık sağlayabilir. Hepatosteatozun göstergesi olabilecek vücut-kitle-indeksini (VKİ) seroklirens tahmin modellerine koyan çalışmalarda, $VKİ > 30$ olan hastalarda daha fazla kendiliğinden seroklirens geliştiği bulunmuştur (65).

Yirmi birinci yüz yılın başında HBV için ortaya atılan “metabolovirüs” kavramı; karaciğer metabolizması ile HBV arasında tahmin edilenden daha karmaşık ve iç içe bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (66). Peroksizom proliferatör-aktif reseptör-gamma koaktivatör -1 alfa (PGC-1 α); hücrenin enerji metabolizmasında kritik role sahip transkripsiyon faktörüdür, açlıkta sayıca artar, glukoneogenezi indükler. Bu düzenleyicinin HBV için de güçlü bir ko-aktivatör olduğu ve açlığın HBV gen ekspresyonunu ve replikasyonunu aktive edebileceği düşünülmüştür (67). Hücre metabolizması ve hücrenin diurnal ritmi ile virüs metabolizmasının eşgüdümü üzerine çok daha fazla çalışma yapma alanı doğmuştur.

HBsAg seroklirensi ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 2.2’de listelenmiş olup yıllık seroklirens oranı %0,2 ile %8,4 arasında bir aralıkta değişmektedir. Tedavi almayan KHB tanılı hastalarda kendiliğinden HBsAg kaybına bakıldığında ise yılda yaklaşık %1’dir (68). Bir meta analizde NA (lamivudin ve entekavir) alan ve almayan KHB hastalarında HBsAg seroklirens oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (3). Bir başka meta analizde ise peg-IFN+NA kullanan hastalarda HBsAg seroklirens oranının %6,5 olduğu görülmüşken, yalnız NA kullananlarda ise bu oranın %0,5 olduğu görülmüştür (Risk farkı: %5, %95 Güven Aralığı: %3-%7) (69).

Nükleozit/nükleotit analogları sitoplazmadaki viral polimerazın ters transkriptaz aktivitesini inhibe ederler (70). Çekirdeğe entegre olmuş cccDNA üzerine direkt etkileri olmadıkları için transkripsiyonu dolayısı ile HBsAg antijen kaybını etkilememeleri beklenir bir durumdur. IFN tedavisi ise yarattığı immünmodülasyon ve NK/NK T hücrelerini aktive etmek gibi özgül olmayan bir antiviral durum oluşturmaktır. Bununla birlikte IFN tedavisi hasta uyumu ve uygulanabilirlik açısından problemlidir.

Tablo 2.2: Yıllık seroklirens oranını bildiren HBsAg kaybı ile ilgili yapılan çalışmalar

YIL	İLK YAZAR	BÖLGE	ÇALIŞMA DİZAYNI	TOPLAM HASTA SAYISI	ERKEK HASTA SAYISI	HBSAG SEROKLİRENS GELİŞEN HASTA SAYISI	TAKİP SÜRESİ (HASTA-YILI)	YILLIK SEROKLİRENS ORANI	TEDAVİ	PREDİKTÖRLER
2011	TSAİ	ÇİN	PROSPEKTİF	154	78	17	3080	1,58%	YOK	- İLERİ YAŞ - BAZAL ALT YÜKSEKLİĞİ
2011	LU	ÇİN	RETROSPEKTİF	220	156	17	4620	1,55%	YOK	YOK
2012	TSENG	TAYVAN	PROSPEKTİF	688	375	130	8005	1,60%	NA	- DÜŞÜK HBV DNA - İLERİ YAŞ - ERKEK CİNSİYET - DÜŞÜK HBSAG SEVİYESİ
2013	TONG	ABD	PROSPEKTİF	146	68	13	3358	1%	YOK	- İLERİ YAŞ - ERKEK CİNSİYET
2013	POUTSCHİ	İRAN	PROSPEKTİF	2413	KV	290	21107	2%	YOK	YOK
2014	HABERSETZER	FRANSA	PROSPEKTİF	315	211	29	1799	2,30%	NA / PEG-IFN /PEG-IFN+NA	- İLERİ YAŞ - İNAKTİF TAŞIYICI OLMAK
2014	FARZİ	İRAN	PROSPEKTİF	399	231	43	3557	1,21%	YOK	YOK
2014	FERREİRA	BREZİLYA	RETROSPEKTİF	548	336	40	KV	0,70%	YOK	YOK
2014	LİM	YENİ ZELANDA	PROSPEKTİF	572	KV	145	KV	1,34%	NA / IFN	- İLERİ YAŞ - HBEAG NEGATİFLİĞİ - ERKEK CİNSİYET - DÜŞÜK HBV DNA - GENOTİP B>C
2014	KOBAYASHİ	JAPONYA	RETROSPEKTİF	2112	1431	362	KV	1,75%	NA / IFN	- HBEAG NEGATİFLİĞİ - DÜŞÜK HBSAG SEVİYESİ
2014	LİU	TAYVAN	PROSPEKTİF	2946	1897	192	6958	0,70%	YOK	YOK
2014	GI-AE-KİM	KORE	RETROSPEKTİF	5409	3699	110	KV	0,33%	LAM / ETV	YOK
2015	CHEN	ÇİN	PROSPEKTİF	568	320	51	2840	1,80%	NA	YOK
2015	LAURET	KAFKASYA	PROSPEKTİF	612	390	78	KV	1,43%	IFN-ALFA/LAM	YOK
2015	TSENG	ASYA	PROSPEKTİF	2121	1300	338	KV	1,30%	YOK	YOK
2016	HU	ÇİN	PROSPEKTİF	264	0	38	1689	2,30%	YOK	DÜŞÜK HBSAG SEVİYESİ
2016	HAN	ÇİN	PROSPEKTİF	634	485	118	2536	3,08%	YOK	- YÜKSEK TROMBOSİT - DÜŞÜK HBSAG SEVİYESİ

YIL	İLK YAZAR	BÖLGE	ÇALIŞMA DİZAYNI	TOPLAM HASTA SAYISI	ERKEK HASTA SAYISI	HBSAG SEROKLİRENS GELİŞEN HASTA SAYISI	TAKİP SÜRESİ (HASTA-YILI)	YILLIK SEROKLİRENS ORANI	TEDAVİ	PREDİKTÖRLER
2016	NGUYEN	ABD	RETROSPEKTİF	4737	2680	52	16844	0,31%	YOK	• ASYA DIŞI İRK • ERKEK CİNSİYET • İLERİ YAŞ • DÜŞÜK HBV DNA
2017	OLİVERİ	İTALYA	PROSPEKTİF	133	76	19	KV	4,60%	YOK	• DÜŞÜK HBSAG SEVİYESİ • TAKİPTE HBSAG SEVİYESİNDE DÜŞÜŞ • İLERİ YAŞ
2017	CHEN	ÇİN	PROSPEKTİF	2999	KV	41	7583	0,54%	YOK	• İLERİ YAŞ • DÜŞÜK HBV DNA
2018	JENG WEN-JUEİ	ÇİN	PROSPEKTİF	691	594	42	2059	1,78%	NA KESİLEN	• KISA SÜREDE HBV DNA NEGATİFLEŞMESİ • TAKİPTE HBSAG SEVİYESİNDE DÜŞÜŞ • TEDAVİ SONU DÜŞÜK HBSAG SEVİYESİ
2019	SUN YE	ÇİN	RETROSPEKTİF	6688	4422	53	13935	8,40%	NA	• YOK
2020	TANİGUCHİ	JAPONYA	RETROSPEKTİF	1459	835	41	3163	1,30%	NA / PEG-IFN /NA SONRASI PEG-IFN	• İLERİ YAŞ • DÜŞÜK HBSAG SEVİYESİ
2021	HSU YAO-CHUN	ULUSLARARASI KOHORT	RETROSPEKTİF	4769	3293	58	26614	0,22%	ETV / TDF	• DÜŞÜK HBV DNA SEVİYESİ • ALT YÜKSEKLİĞİ • BİLİRUBİN YÜKSEKLİĞİ • YAĞLI KARACİĞER
2023	CHU	ÇİN	PROSPEKTİF	1735	1085	239	14488	1,15%	YOK	• DÜŞÜK HBSAG SEVİYESİ • G ALLELİNİN (RS1710 VE RS2770) BULUNMASI

ETV: Entekavir; **IFN:** İnterferon; **KV:** Kayıp Veri; **LAM:** Lamivudin; **NA:** Nükleozit/nükleotit analogları; **PEG-IFN:** Pegile-İnterferon; **TDF:** Tenofovir Disoproksil Fumarat

KHB enfeksiyonunda kür elde etmek için geliştirilen antiviral tedavi rejimleri Tablo 2.3'te sunulmuştur. Bulevirtid, HBV ve HDV'nin NTCP aracılığıyla girişini engelleyen peptit bu alanda kullanıma giren tek ilaçtır (50). 2020'de Avrupa Birliği tarafından onay alan bu ilacın endikasyonu ise henüz yalnızca kronik HDV enfeksiyonu ile sınırlıdır. Kronik hepatit D ile takip edilen hastalarda yapılan randomize bir çalışmada bir grubu Bulevirtid, bir grubu peg-IFN2a, bir grubu da bunların kombinasyonu ile takip etmişler. Üç grupta da HBsAg seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmamış ve seroklirens tespit edilmemiştir (71). HBV tedavisinde yer alması için çalışmalar devam etmektedir.

HBsAg sentezi yapan subviral partiküller üzerine etki gösteren Nükleik asit polimerleri (NAP) KHB tedavisinde çalışılan bir diğer moleküldür (72). Özellikle NAP ve IFN ile birlikte kullanımında hızlı ve anlamlı Anti-HBs oluşumu gözlemlenmiştir, ki bu iki ilacın sinerjistik etkileri olabileceği konusunda bir fikir oluşturmaktadır (73).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2030 yılına kadar hedeflediği viral hepatit eliminasyon programında; yeni HBV vakalarının %90 oranında, HBV'ye bağlı ölümlerin de %65 oranında azaltılması yer almaktadır (74). Bu hedefe ulaşmak için, güncel kullanılan tedavilerden ziyade küre daha yakın tedaviler geliştirilmesi akılcı olacaktır.

Tablo 2.3: Hepatit B tedavisinde geçmişte kullanılan ve çalışması devam eden etken madde listesi

ETKEN MADDE	ONAY TARİHİ/ FAZ DURUMU	ETKİ MEKANİZMASI	HEDEF
İNTERFERON ALFA 2B	1991	İmmün modülasyon	cccDNA transkripsiyon inhibisyonu
LAMİVUDİN	1998	Nükleozit analogu	HBV DNA polimeraz inhibisyonu
ADEFOVİR DİPİVOKSİL	2002	Nükleotid analogu	HBV DNA polimeraz inhibisyonu
PEG-İNTERFERON-A	2005	İmmün modülasyon	cccDNA transkripsiyon inhibisyonu
ENTEKAVİR	2005	Nükleozit analogu	HBV DNA polimeraz inhibisyonu
TELBİVUDİN	2006	Nükleozit analogu	HBV DNA polimeraz inhibisyonu
TENOFOVİR	2008	Nükleotid analogu	Revers Trankriptaz inhibisyonu
BULEVİRTİD	FAZ III	Giriş inhibitörü	NTCP blokajı
SİKLOSPORİN	PREKLİNİK	Giriş inhibitörü	NTCP blokajı
NİTAZOKSANİD	FAZ II	cccDNA transkripsiyon inhibisyonu	HBx-DDB1 etkileşimini engelleme
PEVONEDİSTAT	FAZ II/III	cccDNA transkripsiyon inhibisyonu	NEDD8 aktive edici enzim inhibitörü
NÜKLEİK ASİT POLİMERLERİ	FAZ II/III	HBsAg oluşumunu ve salınımını engelleme	HSP40 şaperon üzerinden etki
RO7020531	FAZ II	Sitokin üretimi	TLR agonisti
VESATOLİMOD (GS-9620)	FAZ II	Sitokin üretimi	TLR agonisti

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmamız Haziran 2017- Haziran 2022 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda tasarlanmış tek merkezli retrospektif bir olgu-kontrol çalışmasıdır. Polikliniğimiz 1995 yılından beri aktif olarak Kronik Hepatit B tanılı hastaların izlemi yapmaktadır. Çalışmanın Etik Kurul onayı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Tarih: 23.11.2022, Karar no: 2022/0668).

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Belirtilen tarihler arasında polikliniğe başvuran ve ICD tanı kodu olarak B18 “Kronik viral hepatit”, B18.1 “Kronik viral hepatit B, delta ajansız”, B18.8 “Kronik viral hepatit, diğer”, B18.9 “Kronik viral hepatit, tanımlanmamış” olarak kaydedilmiş hastalar elektronik ortamda tarandı. Bu hastaların en az 6 ay boyunca HBsAg pozitifliği nedeniyle kronik hepatit B tanısı aldığına emin olduktan sonra evren oluşturuldu. Bu hasta grubunda takipleri süresince HBsAg testi en az bir kere negatif sonuçlanıp tekrar edilen testlerinde yeni bir pozitifliğe rastlanmayan hastalar “olgu grubu” olarak tanımlandı. Her bir olgu için aynı zaman dilimi içerisinde izlenmekte olan hastalardan oluşan evrenden 2-3 hasta “kontrol grubu” olarak rastgele seçildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. En az 6 ay veya daha uzun süredir HBsAg pozitifliği ile kronik hepatit B tanısı almış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Diğer kronik karaciğer hastalıklarının bulunması
2. HIV, HCV, HDV enfeksiyonu

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastane elektronik veri tabanından tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet; altta yatan ek hastalıkları ve ilk kronik hepatit B tanısı aldığı tarih; ailede KHB, siroz ya da HSK varlığı; yapıldıysa karaciğer biyopsisinin tarihi ile birlikte Histolojik-Aktivite-İndeksi (HAI) ve Fibrozis (F) skorları, yapıldıysa fibroscan

sonucu; kullandığı antiviral etkili ilaçlar ve tarihleri; görüntüleme yönteminin türü (USG ya da MR), tarihi, görüntülemeye tespit edilen hepatosteatoz varlığı; hastada HSK ya da siroz gibi bir komplikasyon gelişip gelişmediği, geliştirse Child-Pugh skorlaması hazırlanan access formuna kaydedildi. Yine aynı forma hastanın takiplerinde ölçülen HBV-DNA(IU/ml), ALT(U/ml), AST(U/ml), HBsAg (S/CO), Anti-HBs(mIU/ml), HBeAg(pozitif/negatif), Anti-HBe (pozitif/negatif), AFP (µg/L), Lökosit(/µL), Lenfosit(/µL), Monosit(/µL), Trombosit(/µL) değerleri ve ilaç kullanımı varsa yan etki izlemi açısından kreatinin(mg/dL) ve fosfor(mg/dL) değerleri ve yapıldıysa Kemik-mineral dansitesi sonucu kaydedildi.

HBsAg testi Roche Diagnostics firmasına ait Cobas e 801 cihazında “Elecys HBsAg Confirmatory Test” kitiyle kemilüminesans yöntemi ile çalışılmıştır. HBV DNA ise Qiagen Rotor-Gene Q cihazında artus® HBV QS-RGQ kitiyle real time PCR yöntemi ile çalışılmıştır.

3.3. TANIMLAR

Fonksiyonel kür / HBsAg seroklirensi: KHB tanılı hastanın takibi sırasında bir veya daha fazla HBsAg testinin negatif olarak sonuçlanması olarak tanımlandı.

Hepatit alevlenmesi: Serum ALT seviyesinin normal üst sınırının en az 5 katı kadar artması ve buna eşlik eden HBV DNA yüksekliği

Siroz: KHB’ye bağlı karaciğer fibröz (ISHAK fibroz skoru ≥ 5). Histolojik olarak tanı konmuş ya da ultrason bulgularıyla desteklenen karaciğerde sirotik görünümün yanında trombositopeni, özofagusta varis ve asit gibi klinik bulguların eşlik etmesi

Hepatosellüler karsinom: Histolojik/sitolojik olarak ya da görüntüleme yöntemlerinde (Kontrastlı BT ya da MR) tipik bulgularla tanınan malign karaciğer kanseri

APRI skoru (Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index): Aspartat aminotransferaz (AST) – trombosit oranı skoru; (tespit edilen AST/normalin üst sınırı) / tespit edilen trombosit sayısı (trombosit $\times 10^9/l$ olarak) $\times 100$ olarak hesaplandı. Skorun $>0,5$ olması karaciğerde anlamlı fibröz gösterme açısından değerli kabul edildi (75).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde tanımlayıcı analizler için normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde ortanca ve çeyrekler arası değerler kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği

Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler karşılaştırılırken normal dağılım varsa Student'in t testi, normal dağılım yoksa Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerdeki karşılaştırılırken Pearson Ki-kare ile testi ya da varsayımların sağlanmadığı durumlarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. İki yönlü p değerinin $<0,05$ olduğu durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

Her bireye ait tekrarlayan kalitatif ve kantitatif ölçümlerin HBsAg kaybını tahmin etmedeki rolü, verilere ait uzunlamasına veri kümeleri oluşturulduktan sonra semi parametrik bir test olan genelleştirilmiş tahmin denklemleriyle (GTD) (generalized estimating equation, GEE) ile ve etki grafikleriyle gösterilmiştir. Hastanın ilk izleme alındığı tarih (ilk laboratuvar veri tarihi) ve son izlem tarihi (son laboratuvar veri tarihi) arasındaki zamanı zaman leği, HBsAg klirensinin gerçekleşmesini “Hazard” olarak kabul ederek tüm kohortta olası değişkenlerle Kaplan-Meier grafikleri çizilmiştir. Son olarak yine semi parametrik bir olay zaman analizi olan çok değişkenli Cox Regresyon testini kullanarak analiz tamamlanmıştır.

4. BULGULAR

Toplam 378 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 99 tanesi HBsAg kaybı saptanan hastalardan oluşurken, 279 tanesinde HBsAg pozitifliği devam ediyordu. Ortalama takip süresi seroklirens gelişen hasta grubu için $12,5 \pm 5,6$ yıl iken, kontrol grubunda $11,2 \pm 5,7$ yıl idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, soy geçmişe ait hepatit B durumu Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Olgu grubunda ortalama yaş 53 olup, 62 tanesi (%63) erkekti. Kontrol grubunda ise ortalama yaş 51 olup, 141 tanesi (%50) erkekti.

Annede kronik hepatit B öyküsüne bakıldığında olgu ve kontrol gruplarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.9$). Ek hastalıklardan immün sistem üzerine etkisi bilinen Diabetes Mellitus ve karaciğerde viral trafiği etkilediği düşünülen hiperlipidemi varlığı incelendi. Seroklirens gelişen ve gelişmeyen grupta her iki komorbidite de benzer sıklıktaydı. Olgu grubunun %66’sında, kontrol grubunun ise %59’unda 1., 2. ya da 3. derece hepatosteatoz olduğu saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p < 0.28$).

Her iki grupta iki adet siroz olgusu mevcuttu. HSK gelişimine bakıldığında ise yalnızca klirens grubunda bir hasta saptandı. Kontrol grubunda tespit edilen dört ölüm incelendiğinde hiçbirinin karaciğer ilişkili hastalık nedeni olmadığı tespit edildi.

Tablo 4.1: Hastaların demografik, klinik özellikleri ve soygeçmişe ait hepatit B verileri

Değişkenler	HBsAg-klirens N = 99 ¹	HBsAg-non-klirens N = 279 ¹	p-değeri ²
Yaş	53.45 (12.33)	51.34 (13.50)	0.2
Erkek cinsiyet	62 (63%)	141 (50%)	0.040
Takip zamanı (Yıl)	12.54 (5.58)	11.20 (5.66)	0.041
Annede KHB varlığı	3 (3%)	11 (4%)	>0.9
Diabetes Mellitus	15 (15%)	32 (11%)	0.3
Hiperlipidemi	10 (10%)	30 (11%)	0.9
Hepatosteatoz varlığı, n=355			0.28
Grade 0	31 / 91 (34%)	109 / 264 (41%)	
Grade 1-2-3	60 / 91 (66%)	155 / 264 (59%)	
Kronik HBV Fazları			0.001
Faz 1	3 (3%)	30 (10.8%)	
Faz 2	2 (2%)	7 (2.5%)	
Faz 3	85 (85.9%)	185 (66.3%)	
Faz 4	9 (9.1%)	57 (20.4%)	
Klinik sonuç			
Siroz	2 (2%)	2 (0.7%)	0.3
HSK	1 (1%)	0 (0%)	0.3
Ölüm	0 (0%)	4 (1.4%)	0.6
Antiviral tedavi			0.026
Yok	71 (71.7%)	151 (54.1%)	
1 tedavi rejimi	18 (18.2%)	73 (26.2%)	
2 tedavi rejimi	5 (5.1%)	36 (12.9%)	
3 tedavi rejimi	5 (5.1%)	11 (3.9%)	
4 tedavi rejimi	0 (0%)	7 (2.5%)	
5 tedavi rejimi	0 (0%)	1 (0.4%)	

¹ Ortalama (Standard Sapma); n / N (%)² Mann-Whitney U testi; Pearson ki-kare testi; Fisher kesin testi

4.1. KULLANILAN İLAÇLAR İLE İLİŞKİSİ

Antiviral kullanımına bakıldığında HBsAg kaybı gelişenlerin %28,3'ünde ilaç kullanımı varken, kontrol grubunda ise ilaç kullanmış olma sıklığı %45,9'du ve aradaki fark anlamlıydı (p=0.026). Takipleri boyunca birden fazla tedavi rejimine maruz kalan hasta sayısı ise olgu grubunda 10 iken (%10,1) HBsAg pozitifliği devam eden grupta ise 55'ti (%19,7) (Tablo 4.1).

Tablo 4.2’de çok değişkenli GTD analizi sonuçları gösterilmektedir. Antiviral kullanmıyor olmak her birim zaman ilerleyişinde HBsAg seroklirensi olma olasılığını 1,57 kat arttırmaktadır ($p=0.015$).

Tablo 4.2: Genelleştirilmiş tahmin denklem analizi ile HBsAg seroklirensi ve antiviral kullanmama ve HBeAg pozitifliği arasındaki ilişki

Değişken	Katsayı	Exp (Katsayı)	Standart Hata	p-değeri
Başlangıç (Intercept)	-1.13	0.32	0.26	< 0.0001
Antiviral kullanmama	-0.15	0.86	0.35	0.69
HBeAg pozitifliği	0.007	1.00	0.62	0.99
Zaman	0.03	1.03	0.09	0.77
HBeAg pozitifliği*zaman^a	-0.85	0.44	0.34	0.013
Antiviral kullanmama*zaman^b	0.45	1.57	0.19	0.015

Tahmini Ölçek Parametresi: 1.04

^aHBeAg pozitifliği ve zaman etkileşimi, ^bAntiviral kullanmama ve zaman etkileşimi

Hastaların Kronik Hepatit B tanısıyla takipleri esnasında kullandığı ilaçlar Tablo 4.3’te verilmiştir. Birden fazla tedavi rejimi kullanan hastalar da olduğu için analiz kullanılan ilaç sayısı üzerinden yapılmıştır. HBsAg seroklirens olanlarda toplam 48 ilaç, kontrol grubunda da toplam 279 ilaç tespit edilmiştir. Olgu grubunda kullanılan ilaçlardan %10’u IFN iken, kontrol grubunda bu oran %4 olarak görülmüştür ($p=0.2$). Tenofovir içeren rejimlerin seroklirens gelişen grupta kullanılan ilaçların %35’ini ($n=17$) oluştururken gelişmeyen gruptaki ilaçların %47’sini ($n=133$) oluşturmuştur ($p=0.07$).

Seroklirens gelişen olgu grubuna bakıldığında 28 hastanın hayatının herhangi bir döneminde ilaç kullandığı görülmüştür. On beş hastada (%54) ilaç kesildikten sonra seroklirens tespit edilmişken, 13 tanesinde (%46) antiviral tedavi altındayken HBsAg kaybı izlenmiştir. İlaç kesilmesi ile seroklirens gelişim zamanı incelendiğinde ortalama süre 602 gün (IQR= 1045-129) olarak hesaplandı.

Tablo 4.3: HBsAg seroklirensi ile tedavi rejimleri arasındaki ilişki

	Olgu grubunda kullanılan ilaçlar N = 48¹	Kontrol grubunda kullanılan ilaçlar N = 279¹	p-değeri²
Interferon			0.2
Yok	43 / 48 (89.6%)	267 / 279 (95.7%)	
Var	5 / 48 (10.4%)	12 / 279 (4.3%)	
Lamivudin			0.09
Yok	33 / 48 (68.7%)	225 / 279 (80.6%)	
Var	15 / 48 (31.3%)	54 / 279 (19.4%)	
Tenofovirli rejimler			0.07
Yok	31 / 48 (64.6%)	146 / 279 (52.3%)	
Var	17 / 48 (35.4%)	133 / 279 (47.7%)	
Entekavir			>0.9
Yok	37 / 48 (77.1%)	210 / 279 (75.2%)	
Var	11 / 48 (22.9%)	69 / 279 (24.8%)	
Telbivudin			0.6
Yok	48 / 48 (100%)	271 / 279 (97.1%)	
Var	0 / 48 (0%)	8 / 279 (2.9%)	
Adefovir			>0.9
Yok	48 / 48 (100%)	276 / 279 (98.9%)	
Var	0 / 48 (0%)	3 / 279 (1.7%)	

¹ n / N (%)² Pearson ki-kare testi; Fisher kesin olasılık testi

4.2. FİBROZLA İLİŞKİSİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların bazılarında karaciğer biyopsisi yapılmış olup bu biyopsilerdeki fibrozis değerlendirmeleri ve ek olarak non-invaziv bir biyokimyasal fibröz belirteci olan APRI skorları ve bunların karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Seroklirens grubunda 23 kişiye, seroklirens olmayan grupta ise 124 kişiye biyopsi yapılmıştır. Seroklirens gerçekleşen grupta ortalama APRI skoru daha düşük gözlenirse de her iki grupta hesaplanan skorlar 0.5'ten küçük bulunmuştur. Orta derecede fibrozis (Fibrozis skoru=2-4) kontrol grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir (%43'e karşı %56). Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.3).

HBsAg seroklirensi saptanan grupta bulunan ve birden fazla biyopsisi bulunan iki hastadan birinde 6 yıllık Lamivudin kullanımı sonrası karaciğer fibrozisi 4'ten 1'e gerilemiş, diğerinde ilaçsız takip edildiği 3 yıl içerisinde fibrozisi 1'den 3'e çıkmıştı.

Kontrol grubunda birden fazla biyopsisi olan hastalar incelendiğinde ise 10 yıl boyunca tenofovir içeren rejim kullanan bir hastanın bu 10 yıl içerisinde karaciğer fibrozunun 3'ten 6'ya çıkması dikkati çekmiştir.

Tablo 4.4: HBsAg seroklirensi ile invaziv histopatolojik değerlendirme ve Non-invaziv fibroz belirteçleri arasındaki ilişki

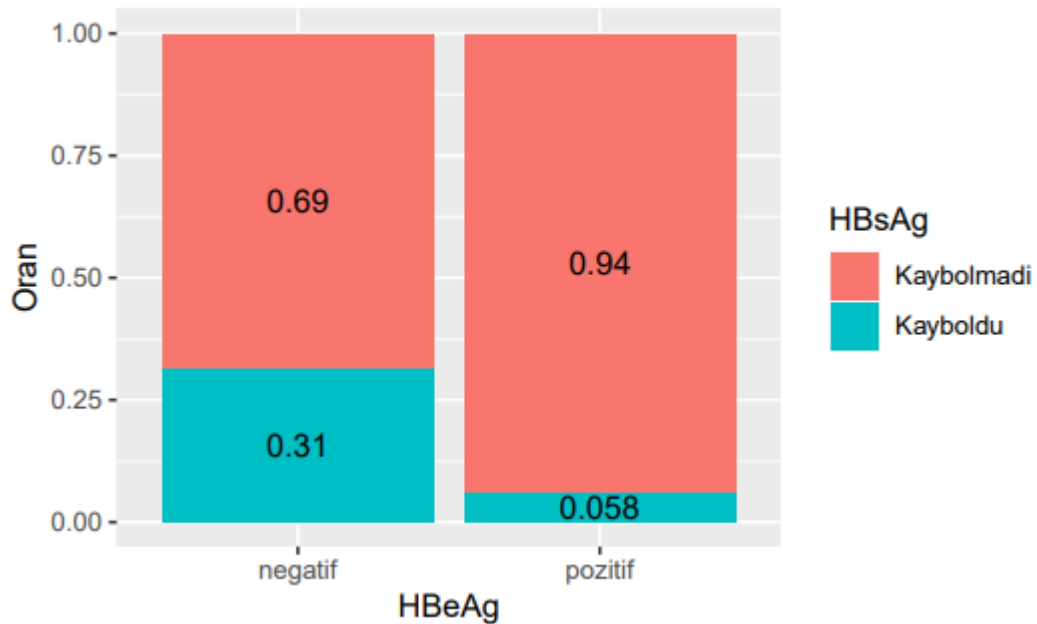
Değişkenler	HBsAg-klirens		HBsAg-non-klirens		p-değeri ²
Fibrozis	1.biyopsi, n=23	2.biyopsi n =2	1.biyopsi n=124	2.biyopsi, n =16	0.3
0-1	12 (52%)	1 (50%)	53 (43%)	7 (44%)	
2-4	10 (43%)	1 (50%)	69 (56%)	8 (50%)	
>4	1 (4.3%)	0 (0%)	2 (1.6%)	1 (6.2%)	
APRI skoru	0.28 (0.21)		0.31 (0.21)		0.036

¹ Ortalama (Standart Sapma); n (%)

² Mann-Whitney U testi; Pearson ki-kare testi; Fisher kesin testi

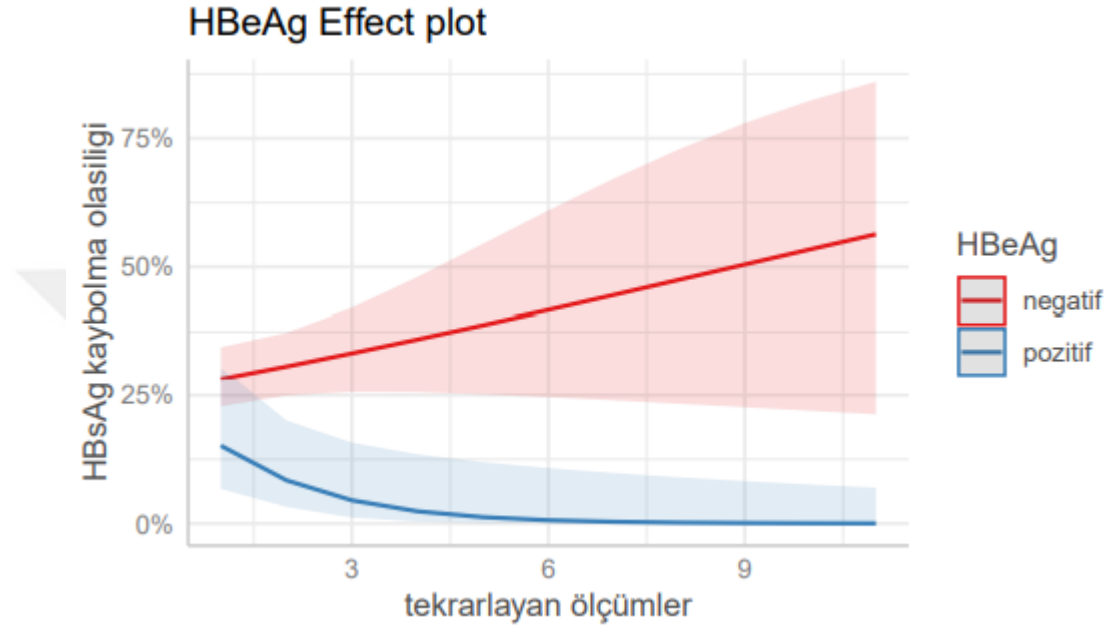
4.3. SEROLOJİK, BİYOKİMYASAL, HEMATOLOJİK VE MOLEKÜLER TESTLER İLE İLİŞKİSİ

HBsAg seroklirensi elde edilen hastalar ile kontrol grubunda takip edilen hastaların HBeAg durumu Şekil 4.1'deki yığılmış sütun grafiğinde verilmiştir. HBeAg pozitif kronik hepatit B ya da HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu fazındaki hastaların sadece %5,8'inde seroklirens gerçekleşmişken, bu sıklık HBeAg negatif kişilerde %31'dir.



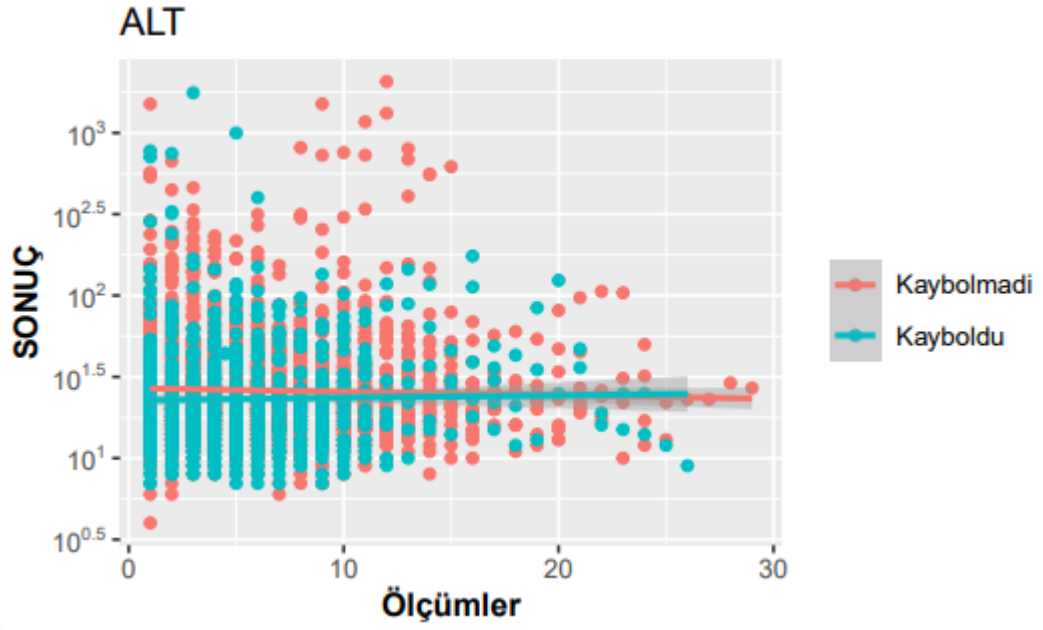
Şekil 4.1: HBeAg durumu ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki

Tekrarlayan ölçümlerde “e” antijen pozitifliğinin HBsAg kaybolma olasılığına etkisinin incelendiği çok değişkenli genelleştirilmiş tahmin denklemi Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Kişilerde saptanan HBeAg pozitifliğinin her birim zaman ilerleyişinde HBsAg klirensini 0,44 kat azalttığı bulunmuştur. Bunun etki grafiği Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

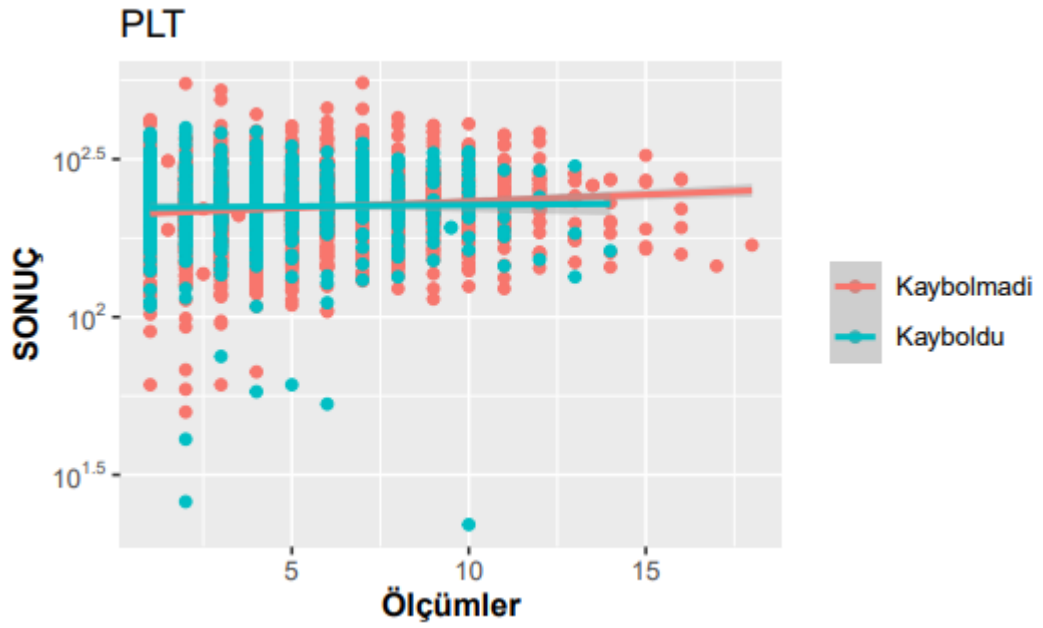


Şekil 4.2: HBeAg durumu ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişkinin etki grafiği

Takip süresince hastalarda bakılan laboratuvar tetkiklerinden ALT ve PLT dağılımlarında HBsAg kaybolan ve kaybolmayan kişiler arasında belirgin fark olmadığı Şekil 4.3 ve Şekil 4.4’te görülmektedir. Olgu grubunda 8 (%8) kişide hepatit alevlenmesi ($ALT > 5 * NÜS$) tespit edilirken, kontrol grubunda 31 (%11) kişide tespit edilmiştir. HBsAg kaybı olan kişilerde seroklirens tarihi ile hepatit alevlenme tarihi arasında süre 350 ile 6532 gün arasında değişmektedir.



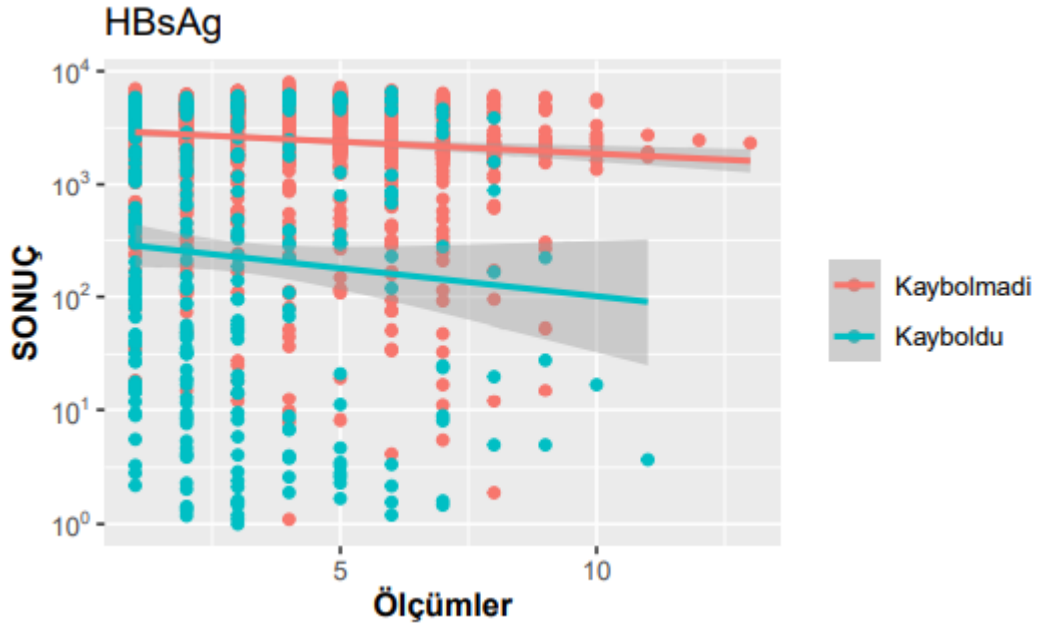
Şekil 4.3: ALT ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki



Şekil 4.4: PLT ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki

HBsAg seroklirensi elde edilenlerde kantitatif HBsAg ölçümü kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış olup bunun etki grafiği Şekil 4.5'te verilmiştir. Tekrarlayan HBsAg ölçümü için yapılan genelleştirilmiş tahmin denklem modeli Tablo 4.5'te yer almaktadır. Artmış kantitatif değerlerin HBsAg seroklirens olasılığını anlamlı olarak azalttığı

görülmektedir ($p=0.00000004$). Modele göre HBsAg’de her bir birim artış klirens olasılığını 0,99 kat azaltmaktadır.



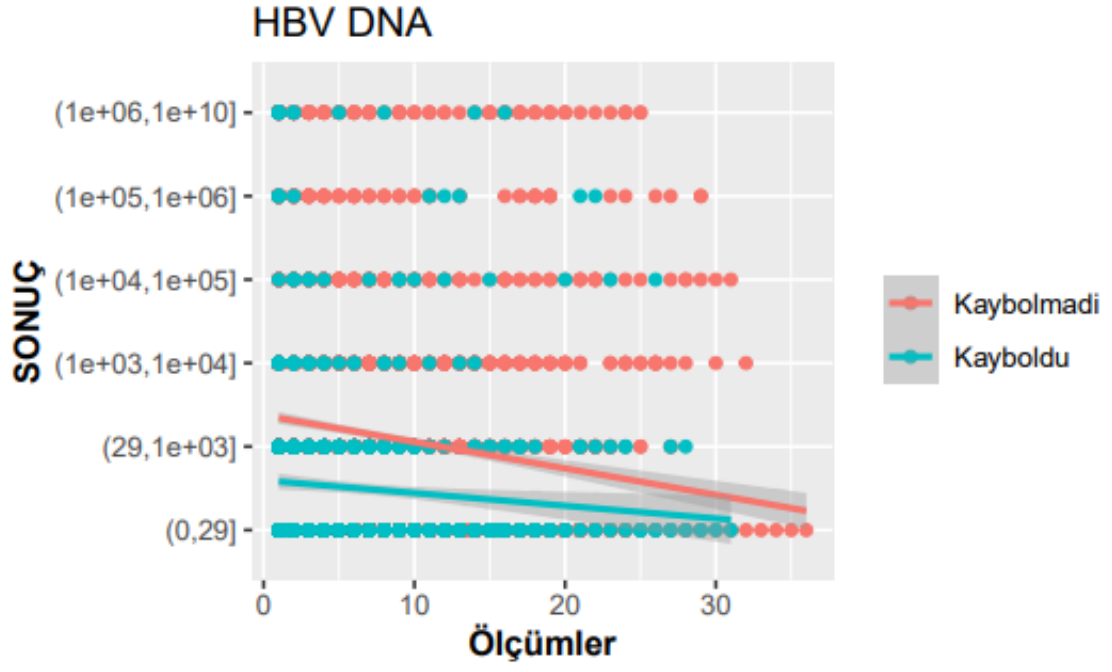
Şekil 4.5: qHBsAg ölçümü ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki

Tablo 4.5: Genelleştirilmiş tahmin denklem analizi ile HBsAg seroklirensi ve qHBsAg değeri arasındaki ilişki

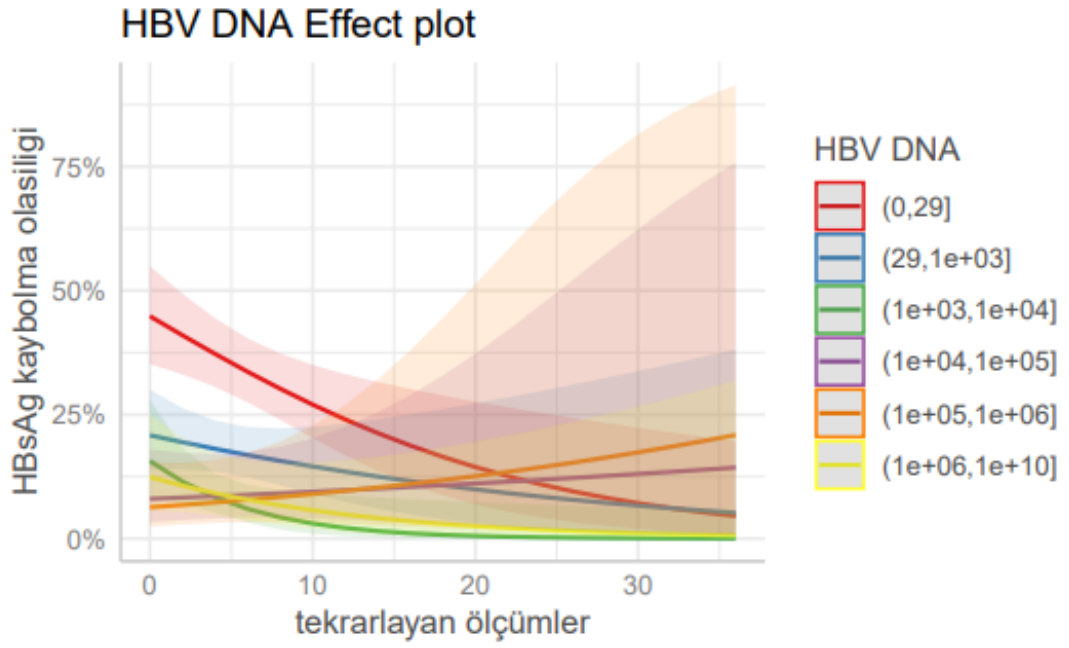
Değişken	Katsayı	Exp (Katsayı)	Standart Hata	p-Değeri
Başlangıç (Intercept)	-0.29	0.75	0.19	0. 12
qHBsAg	-0.0004	0.99	0.00009	0.00000004

Tahmini Ölçek Parametresi: 1.04

Olgu ve kontrol grubunun HBV-DNA ölçümlerine bakıldığında daha düşük değerlerde seroklirens gerçekleşen hastaların kümelendiğini Şekil 4.6’da görmekteyiz, bunun etki grafiği de şekil 4.7’de gösterilmiştir. HBV-DNA değerinin tekrarlayan ölçümleriyle yapılan genelleştirilmiş tahmin denklem analizi ile HBV-DNA artışının seroklirens olasılığını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.6).



Şekil 4.6: HBV DNA seviyesi ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişki



Şekil 4.7: HBV DNA seviyesi ile HBsAg seroklirensi arasındaki ilişkinin etki grafiği

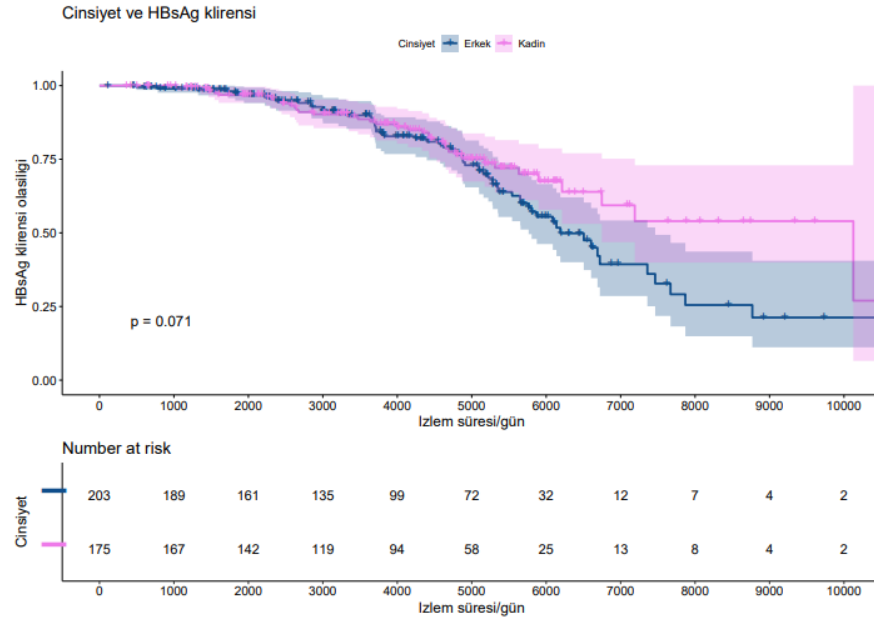
Tablo 4.6: Genelleştirilmiş tahmin denklem analizi ile HBsAg seroklirensi ve HBV-DNA arasındaki ilişki

Değişken	Katsayı	Standart Hata	p-Değeri
Başlangıç (Intercept)	-0.21	0.21	0.31
HBVDNA			
29-10³	-1.13	0.25	0.00001
10³-10⁴	-1.48	0.43	0.0006
10⁴-10⁵	-2.23	0.51	0.00001
10⁵-10⁶	-2.49	0.53	0.000002
10⁶-10¹⁰	-1.75	0.47	0.00021
Zaman	-0.08	0.02	0.003
29-10³*zaman	0.03	0.03	0.30
10³-10⁴*zaman	-0.99	0.08	0.26
10⁴-10⁵*zaman	0.09	0.05	0.07
10⁵-10⁶*zaman	0.12	0.06	0.05
10⁶-10¹⁰*zaman	-0.01	0.06	0.92

Tahmini Ölçek Parametresi: 1.04

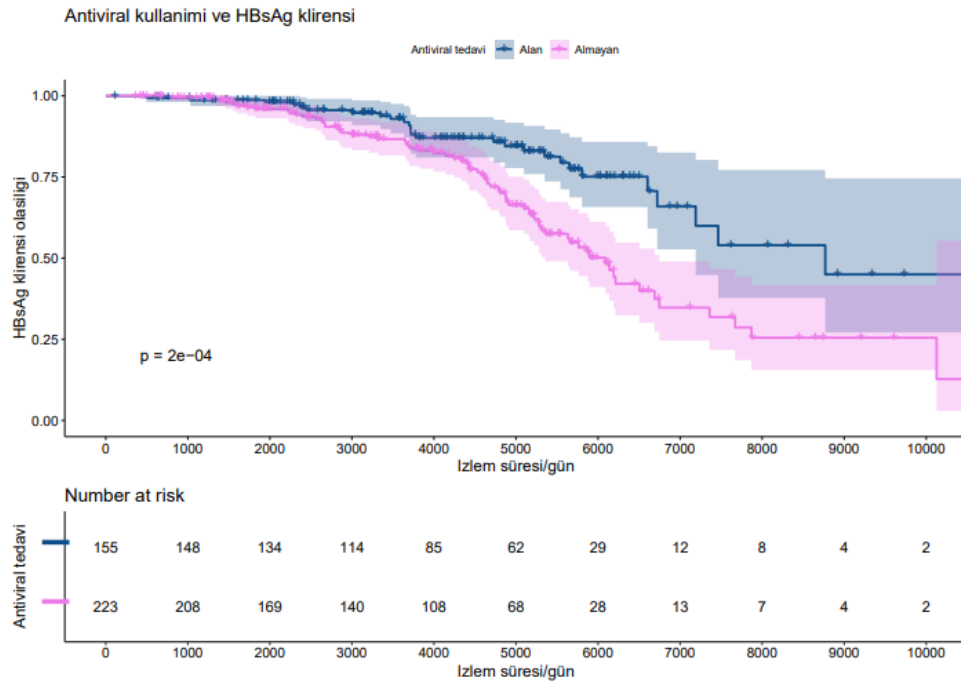
4.4. OLAY-ZAMAN ANALİZ SONUÇLARI

Hastaların cinsiyet ve antiviral kullanımı ile yapılan olay-zaman analizleri Şekil 4.8 ve Şekil 4.9’da gösterilmiştir. Cinsiyet analizine bakıldığında her ne kadar erkek olmak seroklirens olasılığını arttırsa da arada anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.071).



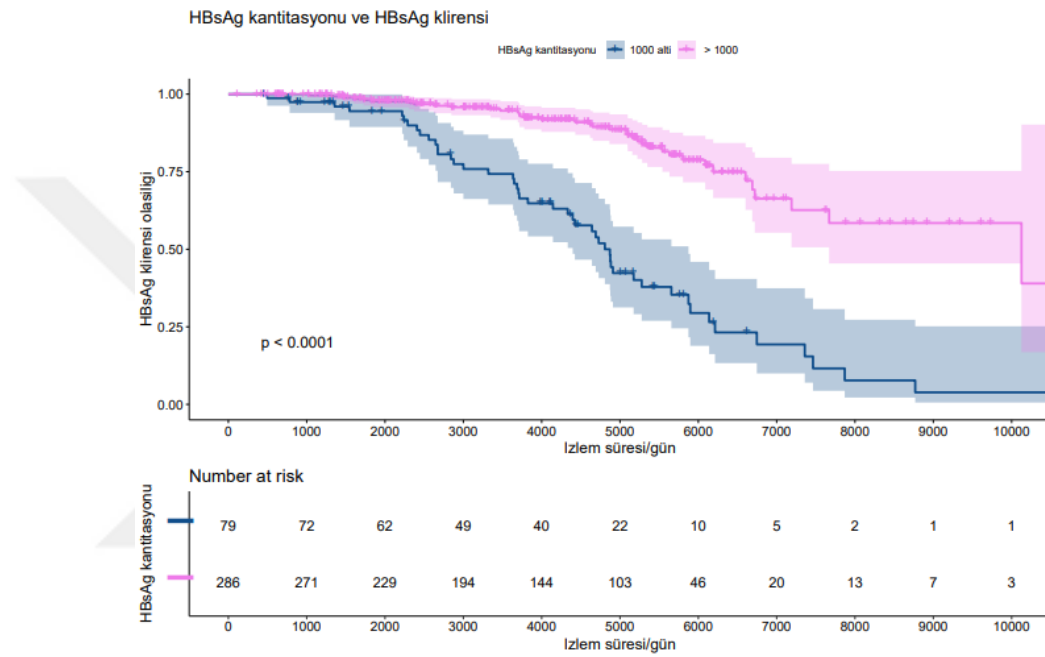
Şekil 4.8: Cinsiyet ile HBsAg seroklirensi arasındaki olay-zaman analizi

Antiviral kullanımı ile yapılan olay-zaman analizinde ise antiviral ilaç kullanan 155 hasta ile kullanmayan 223 hasta arasında kullanmayanın lehine anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.0002$).



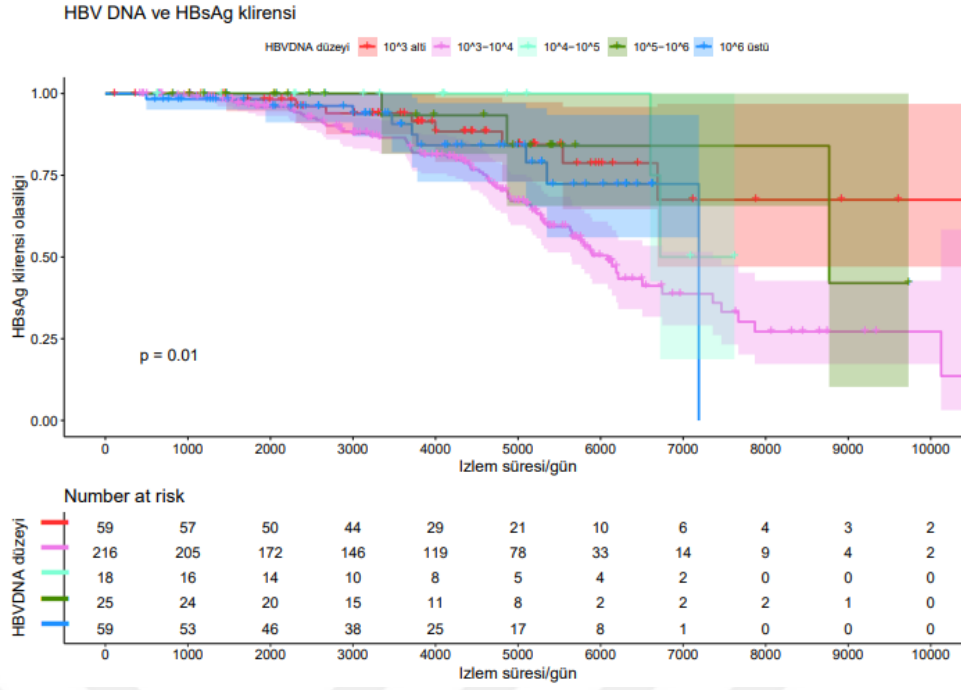
Şekil 4.9: Antiviral kullanımı ile HBsAg seroklirensi arasındaki olay-zaman analizi ($2E-04^*= 0.0002$)

Hastaların takip edilen serolojik, moleküler ve biyokimyasal tetkiklerinden genelleştirilmiş tahmin denklemlerinde anlamlı olarak sonuçlanan qHBsAg ile HBV-DNA için Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’de olay-zaman analizleri yapılmıştır. On üç hastanın qHBsAg değerine ulaşılammış, kalan hastalardan 79 tanesinin HBsAg değeri 1000 S/CO’un altındayken, 286 hastanın HBsAg değeri 1000 S/CO’un üstünde saptanmıştır. Daha düşük değerler seroklirens olasılığını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmıştır ($p<0.0001$).



Şekil 4.10: HBsAg kantitasyonu ile HBsAg seroklirensi arasındaki olay-zaman analizi

HBV-DNA ile seroklirens arasında olay-zaman analizi yaparken hastalar kategorize edilmiştir. Şekil 4.11’de gösterilen kategorilerle yapılan analizde gruplar arası takip süresinde farklılıklar olmasına rağmen daha düşük değerler seroklirens olasılığını arttırmıştır ($p=0.01$).



Şekil 4.11: HBV-DNA ile HBsAg seroklirensi arasındaki olay-zaman analizi

4.5. EK VERİLER

HBsAg negatifleşen 99 hastanın Anti-HBs sonuçları incelendiğinde 67 tanesinde (%68) serokonversiyon gerçekleştiği görülmüştür. Anti-HBs sonuçlarına bakıldığında ortanca değer 145 mIU/ml, IQR değeri (382-37,5) 344,5 mIU7/ml olarak hesaplanmıştır.

Değerlendirmeye alınan 378 hastanın 57 tanesinde kemik-mineral dansitesinde gösterilmiş osteopeni ya da osteoporoz bulunmaktaydı. Bu hastaların kullandığı rejimlere bakıldığında ise 42 tanesinde (%73) tenofovir disoproksil fumarat tespit edilmiştir.

4.6. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

Cinsiyet, HBV fazları, antiviral kullanımı ve hepatosteatoz durumunu da içeren Cox-Regresyon Modeli'nde (Tablo 4.7) cinsiyet ve antiviral kullanımı dışında anlamlı bir sonuca ulaşılmadı. Kadın cinsiyet seroklirens olasılığını azaltırken, antiviral kullanmamak seroklirens olasılığını arttırmaktadır.

Tablo 4.7: Çok değişkenli Cox regresyon modelinin sonuçları

Değişken	Katsayı	Standart Hata	p-değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Kadın cinsiyet	-0.44	0.23	0.05	0.41	1.00
Kronik HBV Fazları					
Faz 2	-0.32	0.92	0.73	0.12	4.42
Faz 3	0.22	0.61	0.72	0.37	4.14
Faz 4	-0.06	0.69	0.93	0.25	3.62
Antiviral kullanmamak	0.75	0.29	0.01	1.19	3.74
Hepatosteatoz varlığı	0.09	0.12	0.47	0.86	1.39

Uyum: 0.617 Olabilirlik oranı testi: 21.17 Wald testi:19.07 Logrank testi: 20.11

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 378 kronik hepatit B tanılı hastadan oluşan, ortalama 4366 hasta yılı takipli bir kohortta olgu (HBsAg seroklirensi gerçekleştirenler) ve kontrol (HBsAg seroklirensi gerçekleşmeyenler) grupları seçilerek HBsAg seroklirensini öngörececek risk faktörleri anlaşılmaya çalışılmıştır. HBsAg seroklirensi ya da tedavi protokollerinde adlandırılan ismi ile fonksiyonel kür kavramı hastalar için iyi prognoz belirteci olarak bilinmektedir (49).

Analiz ettiğimiz faktörler arasında erkek cinsiyet, antiviral kullanmamak, HBeAg negatifliği, düşük HBV DNA seviyesi ve düşük HBsAg seviyesi seroklirens olasılığını arttıran faktörler olarak bulunmuştur.

Bizim kohortumuzda hem tek değişkenli analizde hem de cox regresyon analizinde erkek cinsiyet HBsAg seroklirensi açısından avantajlı bulunmuştur (Cox regresyon modeli; $p=0.05$). Başka kohortlara bakıldığında da benzer bulgular mevcuttur. Yaklaşık 4700 hastanın dahil edildiği Nguyen ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir kohort çalışmasında erkeklerde hasta yılı başına seroklirens oranının kadınlara göre iki kat fazla olduğu gösterilmiştir (%0.44e karşı %0.18 $p=0.009$) (76). Bir diğer prospektif kohort çalışmasında 1240 HBeAg negatif KHB tanılı hastalar takip edilmiş, erkek cinsiyet seroklirensi öngördürücü faktörlerden biri olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle fonksiyonel kür tahmin modeline ırk, yaş, kantitatif HBsAg düzeyi ile birlikte cinsiyet eklenmiştir (58). 2019 yılında yapılmış bir meta analizin sunduğu sonuçlarda ise erkeklerde yıllık seroklirens oranı %1.13, kadınlarda %0.87 olarak belirtilmiş fakat aralarındaki farkın anlamlı olmadığı vurgulanmıştır ($p=0.43$) (3). HBsAg seroklirensinde daha avantajlı görünen erkek cinsiyet HBV ile ilişkilendirilmiş komplikasyonlar açısından aynı avantajını koruyamamıştır. HBV ile ilişkilendirilen HSK için yapılan risk kategorizasyonunu içeren bir kohort çalışmasında erkek cinsiyet daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (77). Bunun yanında KHB tanılı hastalarda ölüm nedenlerini inceleyen Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma HBV ilişkili mortalitenin erkeklerde 4 kat daha fazla saptadıklarının altını çizmiştir. Kadınlarda 26 HSK, 14 siroza bağlı ölüm bildirilirken (40/3244), erkeklerde 111 HSK, 54 siroza bağlı ölüm (165/3445) bildirilmiştir (78). Hem prognozun daha iyi olacağını gösteren fonksiyonel kürde hem de kötü prognoz belirteçlerinden olan HSK, siroz ve bununla ilişkili mortalitede aynı cinsiyetin ön planda olması bir tezat içermektedir.

Çalışmamızda saptadığımız antiviral etkili ilaç kullanmıyor olmanın HBsAg seroklirens olasılığını arttırdığı bulgusu tartışmalıdır. Burada ülkemizde KHB tanılı hastalara ilaç başlamak için bazı şartlar olduğunu vurgulamak gerekir. Sağlıkta Uygulama Tebliği'ne göre hastanın HBV DNA seviyesi 2000 IU/ml veya üzerinde ise hastaya karaciğer biyopsisi yapılır ve patolojik incelemede $HAI \geq 6$ veya fibrozis ≥ 2 saptanırsa antiviral etkili ilaç başlanabilir (79). Kohortumuzda yer alan ve analize katılan hastaların ilaç kullanım durumları bu altyapı bilgisi ile değerlendirilmelidir. Yakın zamanda yapılan bir derleme ilaç kullanmayanlarda gerçekleşen HBsAg seroklirens oranını %4,03 ile %8,1 arasında değiştiğini bildirirken, TDF kullanırken gerçekleşen seroklirens olasılığının %11'lere çıkabileceğini, PEG-IFN ile birlikte TDF kullanan bazı çalışmalarda da %9,1 olarak bildirildiğini vurgulamıştır (1). Otuz dört makalenin değerlendirildiği bir meta analizde ise tedavi alan (n=7565) ve almayan (n=20556) gruplar arasında HBsAg negatifleşmesi arasında anlamlı fark gösterilmemiştir (%0,82'ye karşı %1.31) (3). Bu meta analizler ileri derecede heterojendirler ve güvenilir sonuçlar içermemektedir. Fransa'da Habersetzer ve arkadaşlarının yayınladığı bir kohortta tedavi almayan inaktif HBsAg taşıyıcılardan oluşan hasta grubunun, seroklirensle kuvvetli bir ilişkisinin olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada karşılaştırma yapılan diğer gruplar tedavi alan HBeAg (+) ve (-) kronik aktif hepatit fazlarında olan hastalardır (80). Daha önce de belirtildiği üzere HBsAg'nin önemli sentezlettiricilerinden subviral partiküller üzerine etkisi olmayan güncel ilaçlar ile HBsAg seroklirensine ulaşmak nadir bir olaydır. Özellikle sferik viral partiküllere de etki edebilecek bir tedavinin kullanıma girmesi kür alanında önemli bir kilometre taşı olacaktır.

HBeAg negatifliğinin seroklirens olasılığını artıran bir faktör olması medikal literatür ile uyumludur (81,82). HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde üç ana dönüm noktası vardır. HBeAg seroklirensi ile başlar, HBV DNA negatifleşmesi ile devam eder ve en son HBsAg seroklirensi ile sonlanır (83). Her zaman bu seyirle devam etmemekle birlikte, HBeAg negatifliği HBV'nin düşük replikasyon kapasitesi ile de ilişkilendirildiğinden, her iki faktör eş doğrusallık (collinearity) içinde HBsAg seroklirensini etkiler. Çalışmamızda KHB evrelerinden Faz 3 olarak geçen HBeAg negatifliği ile HBV DNA düşüklüğünün birlikte bulunduğu bu grup için seroklirens olasılığının arttığını belirtmiştik. Benzer olarak uluslararası bir kohortta ETV ya da TDF kullanan 4769 KHB tanılı hasta değerlendirilmiş, HBV DNA seviyesinin 2000 IU/ml nin altında olmanın HBsAg seroklirensini öngördüreceği sonucuna varılmıştır (84). Hem HBeAg pozitifliği hem de HBV DNA titresi temel olarak viral replikasyonun göstergeleridir. HBeAg pozitifliğinin ve HBV DNA titrelerinin tekrarlayan ölçümlerde sırası ile pozitif ve yüksek titrede seyretmesi immün

yanıt ile kontrol altına alınamayan viral enfeksiyonu göstermektedir, HBsAg seroklirensinden uzak bir noktadır. Bununla birlikte HBV DNA'nın ilaçlarla kontrol altına alınmasının aynı ölçüde HBsAg kaybı ile korelasyon göstermemesi virüs sayısının tek başına bir etkisi olmadığını göstermektedir. Burada HBeAg antijeninin olası immun modülasyon etkisi olup olmadığı gündeme gelmektedir. Önceki çalışmalar HBeAg'nin konağın hem doğal hem de kazanılmış immün sistemi üzerine etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Yapılan bir in-vivo çalışmada devamlı e antijen salınan bir HepG2 hücresinde IFN- α ve IFN- β seviyelerinde kontrol hücreye göre düşüklük saptanmıştır (85). Sitokin yanıtına olan etkisinin yanında HBeAg-spesifik ve HBcAg-spesifik yardımcı T hücrelerin tükenmesine ve Anti-HBc antikör yanıtını bloke edilmesine sebebiyet verebilir (86). Bu bilgiler ışığında KHB tanılı hastalarda e antijeninin yokluğu, virüse karşı uygun bir immün yanıtı ve beraberinde arzulanan hedef olan HBsAg seroklirensini getirebileceği yorumu yapılabilir.

Düşük HBsAg değerlerinin seroklirens olasılığını arttırdığı kohort çalışmalarında gösterilmiştir (81). Klinik çalışmalardan farklı olarak yapay zeka algoritmalarında (YZA) da HBsAg seroklirensi için en önemli değişkenin kantitatif HBsAg değeri olduğu gösterilmiştir (87). HBsAg seviyesi enfekte konaktaki ccc DNA, genoma entegre HBV DNA ve subviral partiküllerin her birinin dahil olduğu bir bilgi vermektedir. Her birinde saptanacak bir azalma, tükenmiş doğal ve kazanılmış bağışıklığın restorasyonu ile sonuçlanıp ve HBsAg seroklirens ihtimalini arttıracakı düşünülmektedir (1). Günümüzde KHB takibinde öne çıkan ölçümlerden biri olan bu testin standardize olanı hacim başına ağırlık birimi cinsinden sonuç verenlerdir. Daha ucuz ve daha kolay ulaşılan, S/CO değerinde kantitatif bir değer sunan test ile yaptığımız analizler bu birim üzerinden yapılan ölçümün de HBsAg negatifliğini öngörmek için kullanılabileceğini göstermiş bulunmaktayız. Burada bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki yapısal eş doğrusallığı (collinearity) elbette göz ardı etmemek gerekmektedir.

Çalışmamızda altta yatan hastalık olarak hiperlipidemi ve batın ultrasonografisinde elde edilen steatoz derecesi birer değişken olarak değerlendirildi. Hepatosteatoz varlığı tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen çok değişkenli analizde bu anlamlılık korunmamıştır. Yine de olay zaman analizlerinde zamandan etkilenen bir faktör olarak hepatostatozun tek bir sonucunun değerlendirilmesi optimal olmayacaktır. Karaciğer yağlanması hücre içerisinde HBV'ye ait döngüyü etkileyebileceği düşünülmektedir. Hu ve arkadaşlarının yağdan zengin diyetle beslediği HBV-enfekte farelerde HBV DNA, HBsAg, HBeAg, HBcAg ve HBV pgRNA

seviyelerinde azalma saptaması bu etkileşim açısından önemli bir veridir (88). Hayvan modellerinde gösterilen hepatosteatozun HBV replikasyonunu inhibe ettiği bilgisi, klinik çalışmalarda da karşımıza şu şekilde çıkmaktadır: NAYKH seroklirens için öngördürücü olabilir. Bununla paralel olarak çok merkezli bir kohort çalışmasında HBsAg negatifleşmesini tahmin ettirebilecek faktörler arasında yağlı karaciğer de sayılmıştır (risk katsayısı:1,84, güven aralığı:1.03-3.29) (84). Yağ hücresi ile infiltre olmuş karaciğerde artan Fas reseptörlerinin, apoptozun ve inflamasyonun virüs temizlenmesinde etkili oldukları düşünülmektedir (62).

Çalışmamızda siroz ve HSK gelişimi olgu ve kontrol gruplarında farklı değildi. Seroklirens ve klinik kötü sonlanımlar ile ilgili literatür Tablo 2.1’de özetlenmiştir. Yip ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında en az 6 ay TDF ya da Entekavir tedavisi alan 20.263 hastadan 376 tanesinde (%2,1) HBsAg seroklirensi gerçekleşmiştir. Klirens grubunda HSK olasılığı daha düşük saptanırken (8 yılın sonunda %0,6’ya karşı %5.6, risk katsayısı=0.24, %95 GA= 0.006-0.97; p=0.045), sirotik komplikasyonlar, karaciğer nakli ve karaciğer ilişkili mortalite açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (risk katsayısı=0.99, %95 GA= 0.30-3.26; p=0.99) (49). Bir başka geriye dönük kohortta toplam 7124 (5917 kendiliğinden klirens, 1207 NA tedavisi kullanırken) HBsAg negatifleşen hastada; kendiliğinden seroklirens gerçekleştirenlerin %5,3’ünde siroz gelişirken, ilaç kullanan hastaların ise %11,5’inde siroz geliştiği bulunmuştur (p<0.001). Aynı gruplarda HSK gelişimi açısından fark saptanmamıştır. (risk katsayısı=0.75, %95 GA=0.43-1.32, p=0.323) (89). HBV ilişkili siroz ve HSK gelişimi açısından birçok yan faktör ve gizli faktörün varlığı göz ardı edilmemelidir (6). Bununla birlikte çalışmamız HBsAg seroklirensi sonuç değişkeni üzerinde çok yoğunlukla durulmasının temel klinik sonuçlar olan siroz ve HSK açısından atfedildiği kadar öneme haiz olmadığına işaret etmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları; geriye dönük nispeten az sayıda hasta içermesi, virüs genotiplerinin değerlendirilememesi, izlem sırasında komplikasyon gelişmiş olguların başka polikliniklere aktarılmış olmasından kaynaklı seçim yanlılığı olarak sıralanabilir. Kohortumuzda yaptığımız olay zaman analizinde hastalığın başlangıç zamanının hastanın ilk takip altına alındığı tarih olması biyolojik olarak hastalığın başladığı zamanı göstermediği için problemlidir. Ancak bu problem tüm KHB enfeksiyonu klinik çalışmalarında bugüne kadar aşılammış bir problemdir. Yine çalışmamızda bu hasta grubuna ait HBsAg seroklirens insidans veya prevalansı veremiyor olmamız ve sadece kohort içerisine özgün bir analiz yapıyor olabilmemiz çalışmamızın yorumlarının genelleştirilebilir olması açısından kısıtlılık içermektedir.

6. SONUÇ

- Kronik Hepatit B tanılı hastaların serumda HBsAg negatifliğini öngördürücü faktörler arasında erkek cinsiyet, antiviral kullanmamak, HBeAg negatifliği, düşük HBsAg seviyesi ve düşük HBV DNA seviyesi yer almaktadır.
- Güncel kullanılan antiviral etkili ilaçların HBsAg seroklirensi elde etmedeki başarısı sınırlı olduğundan, yan etkileri de göz önüne alındığında yeni geliştirilecek ilaç stratejilerine yönelmek gerekmektedir.
- HBV ile kronik enfekte hastaların takibinde gelişmesinden endişe edilen siroz ve HSK klinik sonuçları için seroklirensin ne derece önemli olduğu ile ilgili geniş hasta grubuyla yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

1. 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. *Journal of Hepatology*. 2020 Aug;73(2):409–22.
2. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *Journal of Hepatology*. 2017 Oct;67(4):847–61.
3. Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, Tseng TC, Hosaka T, Trinh HN, et al. Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):635-646.e9.
4. 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. *Journal of Hepatology*. 2017 Aug;67(2):370–98.
5. Hepatitis B [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
6. Arslan F, Franci G, Maria Natri B, Pagliano P. Hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis: A virological and oncological perspective. *Journal of Viral Hepatitis*. 2021 Aug;28(8):1104–9.
7. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1546–55.
8. Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak G, Paik Y, Choi MS, et al. Low- level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):335–43.
9. Wong GLH, Gane E, Lok ASF. How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development? *Journal of Hepatology*. 2022 Jun;76(6):1249–62.
10. Wei L, Ploss A. Mechanism of Hepatitis B Virus cccDNA Formation. *Viruses*. 2021 Jul 27;13(8):1463.
11. Littlejohn M, Locarnini S, Yuen L. Origins and Evolution of Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jan;6(1):a021360.
12. MacDonald DM, Holmes EC, Lewis JC, Simmonds P. Detection of hepatitis B virus infection in wild-born chimpanzees (*Pan troglodytes verus*): phylogenetic relationships with human and other primate genotypes. *J Virol*. 2000 May;74(9):4253–7.
13. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J*. 2013 Jul 20;10:239.
14. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*. 1970 Apr 4;1(7649):695–8.
15. Thio CL. Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. In: JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed, 2015, p. 1815-1838.
16. Herrscher C, Roingeard P, Blanchard E. Hepatitis B Virus Entry into Cells. *Cells*. 2020 Jun 18;9(6):1486.
17. Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan;22(1):19–32.
18. Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology*. 2006 Nov;44(5):1117–21.

19. Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan Sulfate Proteoglycans. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2011 Jul 1;3(7):a004952–a004952.
20. WuDunn D, Spear PG. Initial interaction of herpes simplex virus with cells is binding to heparan sulfate. Journal of Virology. 1989 Jan;63(1):52–8.
21. Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human Papillomavirus Infection Requires Cell Surface Heparan Sulfate. Journal of Virology. 2001 Feb;75(3):1565–70.
22. Anwer MS, Stieger B. Sodium-dependent bile salt transporters of the SLC10A transporter family: more than solute transporters. Pflugers Arch - Eur J Physiol. 2014 Jan;466(1):77–89.
23. Huang HC, Chen CC, Chang WC, Tao MH, Huang C. Entry of Hepatitis B Virus into Immortalized Human Primary Hepatocytes by Clathrin-Dependent Endocytosis. J Virol. 2012 Sep;86(17):9443–53.
24. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol. 2007 Jan 7;13(1):48–64.
25. Quarleri J. Core promoter: A critical region where the hepatitis B virus makes decisions. World J Gastroenterol. 2014 Jan 14;20(2):425–35.
26. Seeger C. Hepatitis B Virus: Persistence and Clearance. In: Y.-F. Liaw, F. Zoulim (eds.), Hepatitis B Virus in Human Diseases, 2016, p.123-145.
27. Yousfi N, Hattaf K, Tridane A. Modeling the adaptive immune response in HBV infection. J Math Biol. 2011 Nov;63(5):933–57.
28. Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. Journal of Hepatology. 2016 Apr;64(1):S60–70.
29. Yang G, Wan P, Zhang Y, Tan Q, Qudus MS, Yue Z, et al. Innate Immunity, Inflammation, and Intervention in HBV Infection. Viruses. 2022 Oct 17;14(10):2275.
30. Sandhu P, Haque M, Humphries-Bickley T, Ravi S, Song J. Hepatitis B Virus Immunopathology, Model Systems, and Current Therapies. Front Immunol . 2017 Apr 13 ;8:436.
31. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. Journal of Hepatology. 2003 Jan;39:36–42.
32. Wieland S, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr 27;101(17):6669–74.
33. Cheng X, Xia Y, Serti E, Block PD, Chung M, Chayama K, et al. Hepatitis B virus evades innate immunity of hepatocytes but activates cytokine production by macrophages. Hepatology. 2017 Dec;66(6):1779–93.
34. Wieland SF, Chisari FV. Stealth and Cunning: Hepatitis B and Hepatitis C Viruses. J Virol. 2005 Aug;79(15):9369–80.
35. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et al. Induction of a Striking Systemic Cytokine Cascade prior to Peak Viremia in Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, in Contrast to More Modest and Delayed Responses in Acute Hepatitis B and C Virus Infections. J Virol. 2009 Apr 15;83(8):3719–33.
36. Wang H, Ryu WS. Hepatitis B Virus Polymerase Blocks Pattern Recognition Receptor Signaling via Interaction with DDX3: Implications for Immune Evasion. Ou J hsiung J, editor. PLoS Pathog. 2010 Jul 15;6(7):e1000986.
37. Kumar M, Jung SY, Hodgson AJ, Madden CR, Qin J, Slagle BL. Hepatitis B virus regulatory HBx protein binds to adaptor protein IPS-1 and inhibits the activation of beta interferon. J Virol. 2011 Jan;85(2):987–95.

38. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut*. 2012 Dec;61(12):1754–64.
39. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *Journal of Hepatology*. 2016 Apr;64(1):S71–83.
40. Asabe S, Wieland SF, Chattopadhyay PK, Roederer M, Engle RE, Purcell RH, et al. The Size of the Viral Inoculum Contributes to the Outcome of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Virology*. 2009 Oct;83(19):9652–62.
41. Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, et al. Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T-Cell Dysfunction in Chronic HBV Infection. *J Virol*. 2007 Apr 15;81(8):4215–25.
42. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, et al. CD8⁺ T Cells Mediate Viral Clearance and Disease Pathogenesis during Acute Hepatitis B Virus Infection. *J Virol*. 2003 Jan;77(1):68–76.
43. Liu H, Geng S, Wang B, Wu B, Xie X, Wang S, et al. Immuno-potentiating pathway of HBsAg-HBIG immunogenic complex visualized. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016 Jan;12(1):77.
44. Stephan W, Prince AM, Brotman B. Modulation of hepatitis B infection by intravenous application of an immunoglobulin preparation that contains antibodies to hepatitis B e and core antigens but not to hepatitis B surface antigen. *J Virol*. 1984 Aug;51(2):420–4.
45. Milich DR, McLachlan A, Thornton GB, Hughes JL. Antibody production to the nucleocapsid and envelope of the hepatitis B virus primed by a single synthetic T cell site. *Nature*. 1987 Oct 8;329(6139):547–9.
46. Vaillant A. HBsAg, Subviral Particles, and Their Clearance in Establishing a Functional Cure of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *ACS Infect Dis*. 2021 Jun 11;7(6):1351–68.
47. Song A, Wang X, Lu J, Jin Y, Ma L, Hu Z, et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma: A meta- analysis. *J Viral Hepat*. 2021 Apr;28(4):601–12.
48. Anderson RT, Choi HSJ, Lenz O, Peters MG, Janssen HLA, Mishra P, et al. Association Between Seroclearance of Hepatitis B Surface Antigen and Long-term Clinical Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Mar;19(3):463–72.
49. Yip TCF, Wong GLH, Chan HLY, Tse YK, Lam KLY, Lui GCY, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *Journal of Hepatology*. 2019 Mar;70(3):361–70.
50. Ligat G, Verrier ER, Nassal M, Baumert TF. Hepatitis B virus–host interactions and novel targets for viral cure. *Current Opinion in Virology*. 2021 Aug;49:41–51.
51. Kramvis A, Chang KM, Dandri M, Farci P, Glebe D, Hu J, et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;19(11):727–45.
52. Aillot L, Bonnin M, Ait-Goughoulte M, Bendriss-Vermare N, Maadadi S, Dimier L, et al. Interaction between Toll-Like Receptor 9-CpG Oligodeoxynucleotides and Hepatitis B Virus Virions Leads to Entry Inhibition in Hepatocytes and Reduction of Alpha Interferon Production by Plasmacytoid Dendritic Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Mar 27;62(4):e01741-17.
53. Mueller SN, Ahmed R. High antigen levels are the cause of T cell exhaustion during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 May 26;106(21):8623–8.

54. Kim JH, Ghosh A, Ayithan N, Romani S, Khanam A, Park JJ, et al. Circulating serum HBsAg level is a biomarker for HBV-specific T and B cell responses in chronic hepatitis B patients. *Sci Rep.* 2020 Feb 4;10:1835.
55. Zhang Q, Liu X, Pang X, Wang H, Du J, Ren H, et al. Recovery of host adaptive immune function promoted the reduction of hepatitis B surface antigen in nucleoside analog-experienced chronic hepatitis B patients with low hepatitis B surface antigen levels. *Cytokine.* 2023 Feb 3;164:156140.
56. Zimmer CL, Rinker F, Höner zu Siederdisen C, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M, et al. Increased NK Cell Function After Cessation of Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Treatment in Chronic Hepatitis B Is Associated With Liver Damage and HBsAg Loss. *The Journal of Infectious Diseases.* 2018 Apr 23;217(10):1656–66.
57. Liu J, Yang H, Lee M, Lu S, Jen C, Wang L, et al. Incidence and Determinants of Spontaneous Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance: A Community-Based Follow-Up Study. *Gastroenterology.* 2010 Aug;139(2):474–82.
58. Terrault NA, Wahed AS, Feld JJ, Cooper SL, Ghany MG, Lisker-Melman M, et al. Incidence and prediction of HBsAg seroclearance in a prospective multi-ethnic HBeAg-negative chronic hepatitis B cohort. *Hepatology.* 2022;75(3):709–23.
59. Cornberg M, Wong VWS, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HLY. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *Journal of Hepatology.* 2017 Feb;66(2):398–411.
60. Park YM, Lee SG. Clinical features of HBsAg seroclearance in hepatitis B virus carriers in South Korea: A retrospective longitudinal study. *WJG.* 2016;22(44):9836.
61. Croagh CM. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *WJH.* 2015;7(3):289.
62. Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus (HBV) surface antigen in chronic HBV infection? *Int J Obes.* 2007 May;31(5):871–5.
63. Ceylan B, Arslan F, Batirel A, Fincanci M, Yardimci C, Fersan E, et al. Impact of fatty liver on hepatitis B virus replication and virologic response to tenofovir and entecavir. *Turk J Gastroenterol.* 2016 Jan 4;27(1):42–6.
64. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2003 Aug;125(2):437–43.
65. Liu J, Lee MH, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, Lu SN, et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. *Journal of Hepatology.* 2013 May;58(5):853–60.
66. Shlomai A, Shaul Y. The “metabolovirus” model of hepatitis B virus suggests nutritional therapy as an effective anti-viral weapon. *Medical Hypotheses.* 2008 Jan;71(1):53–7.
67. Shlomai A, Paran N, Shaul Y. PGC-1 α controls hepatitis B virus through nutritional signals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006 Oct 24;103(43):16003–8.
68. Zhou K, Contag C, Whitaker E, Terrault N. Spontaneous loss of surface antigen among adults living with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and pooled meta-analyses. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2019 Mar;4(3):227–38.
69. Fonseca MA, Ling JZJ, Al-Siyabi O, Co-Tanko V, Chan E, Lim SG. The efficacy of hepatitis B treatments in achieving HBsAg seroclearance: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2020 Jul;27(7):650–62.
70. Zoulim F, Lebossé F, Levrero M. Current treatments for chronic hepatitis B virus infections. *Current Opinion in Virology.* 2016 Jun;18:109–16.

71. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *Journal of Hepatology*. 2016 Sep;65(3):490–8.
72. Real CI, Werner M, Paul A, Gerken G, Schlaak JF, Vaillant A, et al. Nucleic acid-based polymers effective against hepatitis B Virus infection in patients don't harbor immunostimulatory properties in primary isolated liver cells. *Sci Rep*. 2017 Mar 8;7(1):43838.
73. Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A. Safety and Efficacy of Nucleic Acid Polymers in Monotherapy and Combined with Immunotherapy in Treatment-Naive Bangladeshi Patients with HBeAg+ Chronic Hepatitis B Infection. Su CW, editor. *PLoS ONE*. 2016 Jun 3;11(6):e0156667.
74. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination [Internet]. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240028395>
75. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):292–302.
76. Nguyen LH, Hoang J, Nguyen NH, Vu VD, Wang C, Trinh HN, et al. Ethnic differences in incidence of hepatitis B surface antigen seroclearance in a real-life multicenter clinical cohort of 4737 patients with chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Aug;44(4):390–9.
77. Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma: Risk stratification for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;28(1):10–7.
78. Szpakowski JL, Tucker LY. Causes of death in patients with hepatitis B: A natural history cohort study in the United States. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):21–30.
79. Sosyal Güvenlik Kurumu [Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.sgk.gov.tr/Duyuru/Detay/25082022-SUT-Degisiklik-Teblig-Islenmis-Guncel-2013-SUT-2022-09-01-04-52-29>
80. Habersetzer F, Moenne-Loccoz R, Meyer N, Schvoerer E, Simo-Noumbissie P, Dritsas S, et al. Loss of hepatitis B surface antigen in a real-life clinical cohort of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int*. 2015 Jan;35(1):130–9.
81. Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up. *J Gastroenterol*. 2014 Mar;49(3):538–46.
82. Kim GA, Lim YS, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1325–32.
83. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2014 Oct;63(10):1648–57.
84. Hsu YC, Yeh ML, Wong GLH, Chen CH, Peng CY, Buti M, et al. Incidences and Determinants of Functional Cure During Entecavir or Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis*. 2021 Dec 1;224(11):1890–9.
85. Wu S, Kanda T, Imazeki F, Arai M, Yonemitsu Y, Nakamoto S, et al. Hepatitis B virus e antigen downregulates cytokine production in human hepatoma cell lines. *Viral Immunol*. 2010 Oct;23(5):467–76.
86. Yan Z, Wu D, Hu H, Zeng J, Yu X, Xu Z, et al. Direct Inhibition of Hepatitis B e Antigen by Core Protein Allosteric Modulator. *Hepatology*. 2019 Jul;70(1):11–24.

87. Tian X, Chong Y, Huang Y, Guo P, Li M, Zhang W, et al. Using Machine Learning Algorithms to Predict Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2019 Jun 11;2019:1–7.
88. Hu D, Wang H, Wang H, Wang Y, Wan X, Yan W, et al. Non-alcoholic hepatic steatosis attenuates hepatitis B virus replication in an HBV-immunocompetent mouse model. *Hepato Int*. 2018 Sep 1;12(5):438–46.
89. Yip TCF, Wong VWS, Tse YK, Liang LY, Hui VWK, Zhang X, et al. Similarly low risk of hepatocellular carcinoma after either spontaneous or nucleos(t)ide analogue- induced hepatitis B surface antigen loss.



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

Tarih: 23.11.2022

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Viral Hepatit B Hastalarında Fonksiyonel Kürün Değerlendirilmesi: Vaka-Kontrol Çalışması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr Ferhat Arslan- Dr Begüm Bektaş- Prof Dr Mustafa Haluk Vahaboğlu			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Retrospektif	☒		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0668	Tarih: 23.11.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünleri Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
b. j. c.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 23.11.2022

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Viral Hepatit B Hastalarında Fonksiyonel Kürün Değerlendirilmesi: Vaka-Kontrol Çalışması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 İmza: 23.11.2022

24/02/2023

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna;

23.11.2022 Tarih ve 2022/0668 karar nolu etik kurul onayı alınan "KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA FONKSİYONEL KÜRÜN DEĞERLENDİRİLMESİ: VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI" adlı çalışmada başlığın fonksiyonel kürü bilmeyen bir okur için açıklayıcı olmadığı düşünülmüştür. Bu nedenle başlığın "KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU HASTALARIN SERUM HBSAG NEGATİFLEŞMESİNİ ÖNGÖRÜREBİLECEK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ: OLGU-KONTROL ÇALIŞMASI" olarak değiştirilmiştir. Retrospektif tek merkezli olan bu araştırmamızda yöntemde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Etik kurul onayı verilen çalışmada yer aldığı üzere 2017-2022 yılları arasında başvuran ve ICD tanı kodu olarak B18, B18.1, B18.8, B18.9 tanısı kaydedilen hastalar geriye dönük olarak taranacak. Bu hastalar içinde son tetkiklerinde HBsAg testi negatif olarak sonuçlanan yani "fonksiyonel kür" sağlayanlar vaka grubu olarak kaydedilecek. Kontrol grubu olarak ise kronik hepatit B tanısıyla takibe devam edilen hastalar alınacak. Seçilen hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalıkları, ilk kronik hepatit B (KHB) tanısının konulduğu tarih, KHB tanısı ile takip edildiği süre boyunca kullandığı antiviral ilaçlar kaydedilecek. Hastane veri sisteminden hastaların geriye dönük olarak HBV-DNA, HBs Ag pozitifliğinin S/CO biriminden değeri, HBe Ag, Anti-HBe, Anti-HBs, AST-ALT, AFP, lökosit, lenfosit, monosit, trombosit, INR, ilaç kullanım öyküsü var ise de bunlara ek olarak kreatinin ve fosfor değerleri kaydedilecek. Varsa karaciğer tru-cut biyopsi sonucu Histolojik-Aktivite-Index (HAI) ve Fibrozis (F) skorları ile kaydedilecek. Yapılmış görüntüleme yöntemlerinden hepatobilier USG tetkikleri ve kemik mineral dansitometre sonuçları taranacak. Vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel analiz yapılarak fonksiyonel kürü etkileyen faktörler irdelenecek.

Gereğinin yapılmasını arz ederim.

Saygılarımla

Doc. Dr. Ferhat Arslan

27.02.2023

Uyanur

Tez sahibi: Dr. Begüm Bektaş

İSTANBUL MEDENİYET UNIV.
GÖZTEPE E.A.H.
Doç. Dr. Şükriye SÖNMEZ ÖNER
Tıbbi Farmakoloji
Diy.Tes.No: 2001/025