

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM İSKEMİK
MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ VE FİBROZİSLE İLİŞKİSİNİN SAPTANMASI**

DR. FATMA YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. HÜSEYİN ATASEVEN

KONYA, 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında danışmanlığını yapan Sayın Hocam Doç. Dr. Hüseyin ATASEVEN'e, verilerimi toplama konusundaki yardımlarından dolayı özellikle Uzm. Dr. Murat BIYIK başta olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mehmet Asıl ve Uzm. Dr. Sami Cifci' ye teşekkür ederim.

Örneklerden IMA çalışılmasında büyük emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç. Dr. Aysun TOKER'e , Dr. Saliha UYSAL'a ve Dr. Nejla Özer'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarım Dr. Fatma Ünsal, Dr. Fatih Pektaş, Dr. İsmail Baloğlu, Dr. Cem Onur Kırış ve Dr. Serkan Akşan' a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan, sabır ve içtenlikle bana en büyük desteği veren sevgili anneme ve nurlar içinde yatan babama çok teşekkür ederim.

Dr. Fatma YAVUZ

KONYA 2015

ÖZET

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ VE FİBROZİSLE İLİŞKİSİNİN SAPTANMASI

Dr. FATMA YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

Amaç: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. HBV nedeniyle oluşan kronik viral hepatitlerin tanısında ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek amacı ile kullanılan en iyi yöntem karaciğer biyopsisidir. Karaciğer hasarını saptamada kullanılabilecek noninvaziv test arayışına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. İskemik Modifiye Albumin (IMA) kronik kronik karaciğer hastalıklarında, karaciğerdeki hasarla birlikte yükseldiği saptanan bir moleküldür. Çalışmadaki amacımız kronik hepatit B hastalarında karaciğer hücre hasarı ve derecesi ile ilgili bulguları noninvaziv bir yöntem olan IMA ile karaciğer biyopsisini karşılaştırılmış olarak incelemektir.

Yöntem: Kronik hepatit B enfeksiyonu saptanarak karaciğer biyopsisi yapılan 74 hasta , hepatit B enfeksiyonuna bağlı gelişen karaciğer sirozu olan 25 hasta ile 49 kişilik sağlıklı kontrol grubunun serum İskemik Modifiye Albumin (IMA) seviyesi çalıştırılmak üzere, kanları alınıp santrifüj edildi ve serumlar -80 derecede saklandı. Bu serumlardan daha sonra, spektrofotometrik yöntemle, IMA düzeyleri topluca çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen tüm KHB hastalarının ortalama IMA düzeyi 0.330 ± 0.116 ABSU, kontrol grubunun IMA düzeyi ise 0.271 ± 0.70 ABSU ölçülmüştür. İki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Karaciğer biyopsisi sonucundaki hepatik fibrozis evrelerine göre hafif, orta ve ağır fibrozis olarak 3 gruba ayrılan hastaların fibrozis evresi ile IMA düzeyi artışı arasında istatistiki anlamlılık olduğu görülmüştür. IMA /albumin oranı (IMAR) da benzer şekilde karaciğer fibrozis evresi ile uyumlu olarak arttığı saptanmıştır.

Sonuç: Serum IMA ve IMAR düzeyleri KHB'li hastalarda karaciğer fibrozisin varlığını ve evresini göstermede birer serum belirleyicisi olarak değerlendirilebilir. Karaciğer biyopsisine alternatif olarak kullanılabilecek noninvaziv markır arayışına katkı sağladığını düşündüğümüz çalışmamız seri IMA ölçümleri yapılarak tekrarlanabilir.

Anahtar kelimeler: kronik hepatit B enfeksiyonu, fibrozis, IMA

ABSTRACT

SERUM ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND ITS RELATION WITH HEPATIC FIBROSIS

FATMA YAVUZ, MD

MEDICAL SPECIALIZATION THESIS

KONYA, 2015

Introduction: Hepatitis B virus (HBV) infection is a common disease in our country. Liver biopsy is the best method for the diagnosis of chronic hepatitis B and also for the evaluation of treatment response. Liver biopsy is necessary for detection of hepatic parenchymal damage in chronic hepatitis B (CHB) patients scheduled for treatment in our country. There are several studies investigating various parameters as noninvasive methods of predicting hepatic parenchymal damage. Ischemia modified albumin (IMA) levels has been shown to increase in chronic liver diseases in several studies. This study was performed to evaluate any possible association between serum IMA with the histological extent of fibrosis in patients with CHB.

Materials and Methods: 74 patients with chronic hepatitis B who underwent a diagnostic percutaneous liver biopsy, 25 patients with HBV induced liver cirrhosis diagnosed with either clinical and laboratory parameters or liver biopsy and 49 healthy controls were taken into the study. Participants' blood samples were taken and centrifuged. Obtained sera were stored at -80°C until all samples were collected. Then IMA levels were studied collectively with spectrophotometric method.

Results: The mean serum IMA levels of the patients and healthy controls were 0.330 ± 0.116 ABSU and $0,271 \pm 0,70$ ABSU respectively and the difference was statistically significant ($p < 0,05$). Patient group was further divided into three according to the stage of fibrosis in liver biopsies (mild, moderate and severe). Serum IMA and IMAR levels were also found to be associated with the degree of fibrosis being higher among the patients with higher fibrosis stages.

Conclusion: In conclusion, serum IMA and IMAR levels can be considered as noninvasive serum markers of the presence and stage of liver fibrosis in patients with CHB.

Key words: chronic hepatitis B, fibrosis, IMA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
GRAFİKLER.....	vi
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENELBİLGİLER.....	2
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ.....	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. HBV’de Moleküler Biyoloji.....	3
2.1.4. Direnç özellikleri.....	4
2.1.5. Bulaş yolları.....	4
2.1.6. Patogenez ve kronik HBV enfeksiyonunun fazları.....	5
2.1.7. Kronik Hepatit B’de klinik özellikler ve prognoz.....	8
2.2. TANI ve KARACİĞER BİYOPSİSİ	10
2.3. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ	13
2.4. İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
6.KAYNAKLAR.....	33

GRAFİKLER

Grafik 1: İlaçlarda HBV rezistans insidansı.....	15
Grafik 2: KHB hastaları ile kontrol grubu arasında serum IMA düzeyi ilişkisi.....	26
Grafik 3: KHB hastaları ile kontrol grubu arasında IMAR düzeyi ilişkisi.....	26
Grafik 4: KHB hasta grupları ile kontrol grubu arasında serum IMA düzeyi ilişkisi.....	27
Grafik 5: KHB hasta grupları ile kontrol grubu arasında IMAR düzeyi ilişkisi.....	28

TABLÖLAR

Tablo 1. Modifiye Knodall Sınıflaması (Ishak), Aktivite indeksi.....	13
Tablo 2. Modifiye Knodall Sınıflaması (Ishak), Kronisite indeksi.....	13
Tablo 3. KHB'li olgular ile kontrol grubunun demografik özellikleri ile IMA ve IMAR değerlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4. KHB'li olgular ile kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	24
Tablo 5. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri	24
Tablo . 6 Grupların ortalama IMA ve IMAR düzeyleri.....	25
Tablo 7. Gruplar arası IMA ve IMAR düzeyi karşılaştırması	27

ŞEKİLLER

Şekil 1. ACB testi ile IMA ölçümü.....	21
--	----

KISALTMALAR

ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
HBV	Hepatit B Virüsü
KHB	Kronik Hepatit B
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBcAg	Hepatit B çekirdek antijeni
DNA	Deoksirübonükleik Asit
HBeAg	Hepatit B enfektivite antijeni
cccDNA	Covelently closed circular DNA
HAI	Histoljik Aktivite İndeksi
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
HCC	Hepatoselüler karsinom
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
IMA	İskemik modifiye albumin
HIV	Human immunodeficiency virus
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AFP	Alfa fetoprotein
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
IU/ml	international ünite/mililitre
LAM	Lamivudin
ADF	Adefovir
ETN	Entekavir
TLB	Telbivudin
TNF	Tenofovir
PEG-IFN- α	Pegile interferon alfa
IMAR	İskemik modifiye albumin- Albumin Ratio

DM	Diyabetis Mellitus
DTT	Dithiothretiol
ABSU	Absorbans Ünitesi
ACB	Albumin Kobalt Bağlayıcı Test
Co	Kobalt
ALP	Alkalen Fosfataz
GGT	GamaGlutamil Transpeptidaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
APRI	AST- platelet Ratio
FT-AT	Fibrotest- Aktitest
MRE	Manyetik Rezonans Elastografi
FDA	Food and Drug Administration
PGA	Protrombin, GGT ve ApolipoproteinA1
TGF	Transforming Growth Factor

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu, dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunudur. 2 milyardan fazla insanı etkilediği ve 400 milyon taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir (Ott 2012).

Türkiye orta derecede endemik bir bölgededir. Yapılan bir çalışmada Türkiye'deki HBsAg pozitifliği % 4,6 saptanmıştır (Toy 2011). Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun en önemli komplikasyonu karaciğer fibrozisi gelişmesi, siroza dönüşüm ve hepatoselüler kanser (HCC) gelişimi ile morbidite ve mortalitede artıştır. Nekroinflamatuvar inflamasyon ve fibrozisin düzeyini göstermede, KHB tedavisini planlamada ve tedavi cevabını belirlemede altın standart karaciğer biyopsisidir (Mehmet 2005).

Biyopsi ile karaciğerin 1/50000'lik kısmı gösterilmektedir (Grant 1999). Bu nedenle bazı vakalarda tanı atlanabilmektedir. Karaciğer biyopsisinin kanama, ağrı, enfeksiyon gibi komplikasyonları bulunmaktadır. İnvaziv bir girişim olması, az da olsa komplikasyon riski olması nedeniyle histolojiyi belirleyen noninvaziv yöntemler gereklidir (Mehmet 2005).

Albumin, karaciğer tarafından sentezlenen majör bir proteindir (Collinson 2008). Kronik karaciğer hastalıklarında serum düzeyi azalmaktadır. Albuminin kobalt, nikel gibi metalleri bağlayan terminal ucu bulunmaktadır. İskemi, hipoksi, serbest radikallerin artması, asidoz gibi durumlarda albuminin metal iyonu bağlama özelliği azalır. Ortaya çıkan bu yeni albumin İskemik Modifiye Albumin'dir ve serum düzeyi ölçülebilmektedir (Bar-Or 2000; Roy 2006; Collinson 2008). İskemik Modifiye Albumin (IMA) düzeyinin miyokard iskemisi, akut stroke, kas iskemisi, barsak iskemisi gibi durumlarda arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Lippi 2006; Abboud 2007; Gunduz 2008; Sbarouni 2011). Yine kronik karaciğer hastalıklarında, hastalık düzeyi ile IMA 'nın korele olarak yükseldiği, pediatrik ve yetişkin hastalarda saptanmıştır (Jalan 2009; Chen 2011; Cakir 2012; Zuwala-Jagiello 2012). Ancak ülkemizde karaciğer sirozunun en sık etkeni olan kronik hepatit B hastalarında yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, KHB hastalığında dolaşımdaki IMA düzeyinin karaciğer fibrozis evresi ile korelasyonunu saptamak ve bu parametrenin hepatik fibroziste belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatit B Virüsü

2.1.1 Tarihçe

İlk kez 1947 yılında, Mc Callum ve Bauer tarafından serum hepatiti deyimini kullanılmıştır (Maccallum 1946). 1967’ de Avusturalyalı bir hastanın kanında hepatit B virus antijenini tesbit edilerek buna Avustralya antijeni denilmiştir (Blumberg 1965). Daha sonraki yıllarda bugünkü adı olan HBsAg olarak tanımlanır. Tüm virionun görüntüleri elektron mikroskobisi ile 1970 yılında keşfedilerek "Dane Partikülleri" adını alır (Dane 1970).

2.1.2 Epidemiyolojisi

HBV enfeksiyonu , dünyada 2 milyardan fazla insanı etkileyen ciddi ve yaygın halk sağlığı problemidir (Liaw 2009). Dünyada 400 milyon kronik taşıyıcı bulunduğu tahmin edilmektedir (Ott 2012). Her yıl 0,5–1.2 milyon insan kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Liaw 2009).

Dünyada düşük, orta ve yüksek endemisite bölgeleri bulunmaktadır. Japonya, Orta Asya, Orta Amerika gibi orta endemisite bölgelerinde HBsAg pozitifliği %2-%5 oranındadır. Ülkemiz de orta derecede endemik bir bölgededir. 2011 de yapılan bir meta-analizde Türkiye’deki HBsAg pozitifliği %4.6 saptanmıştır (Toy 2011). Bu çalışmada saptanan prevalans oranları batıda %3.5, iç anadoluda %4.9 ve doğuda %6.8 şeklindedir ve tüm yaş gruplarında batıdan güneydoğu bölgelerine doğru prevalansta artış olduğunu göstermektedir. Yine bu çalışmada 15 yaş altında %2.8 ile en düşük , 25-34 yaş grubunda ise %6.4 ile en yüksek prevalans olduğu gösterilmiştir (Toy 2011).

Çin, Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya gibi yüksek endemisite bölgelerinde HBsAg pozitifliği %5-%20 oranındadır (Komas 2013).

Endemisitenin düşük olduğu ABD, Kanada, Batı Avrupa ve Avustralya’da HBsAg pozitif olanların prevalansı % 0,1-2’dir.

2.1.3 HBV'de Moleküler Biyoloji

HBV, bir DNA virüsü olup, hepadnaviridae ailesine dahildir. Virion, lipid yapıda bir zarfa, protein yapıda nükleokapsite ve sirküler, kısmen çift sarmallı DNA genomuna sahiptir. Sadece insanda ve hepatositlerde enfeksiyon yapabilir. Virüste revers transkriptaz aktivitesine sahip bir DNA polimeraz mevcuttur. DNA genomu uzun sarmalı üzerinde S, C, X ve P kısaltmaları ile tariflenen, protein kodlayan nükleik asit dizisi tanımlanmıştır (Locarnini 2004). Surface (S) geni virüs yüzey antijenini (HbsAg) kodlar. Kor (C) geni HbeAg 'nin oluşumundan sorumlu olan bu gen kor nükleokapsid proteinini kodlar. Polimeraz (P) geni DNA polimerazın kodlanmasından sorumlu gendir. Bu protein DNA replikasyonunda temel rol alır. X geni viral replikasyonda rol alan transkripsiyonel transaktivatörleri kodlayan gendir. Bu aktivatörlerin karsinogeneziste rolü olduğu düşünülmektedir (Fung 2004).

HBV enfeksiyonunun başlangıç fazında matur virionlar konak hücre membranlarına yapışır. Viral ve konak membranlarının birleşmesi sonrası klatriin-bağımlı endositozla sitoplazmaya nükleokapsidin salınması gerçekleşir. HBV için hücre reseptörü sodyum/safra asiti kotransporting (NTCP) peptittir (Yan 2014). Hücre içine girdikten sonra zarf ve kapsidinden sayunup genomunu çekirdeğin içine sokar. Viral genomik replikasyondaki ilk basamak sirküler HBV DNA'nın, infekte hepatosit nükleusundaki major viral DNA formu olan çift sarmallı, kovalent bağlı sirküler DNA (cccDNA)'ya dönüştürülmesidir. (Papatheodoridis 2009). Sonrasında viral mRNA ların transkripsiyonu için kalıp oluşturulur. En uzun mRNA ile yeni genomlar, kapsit kor proteinleri ve viral DNA polimeraz üretilir ve sonrasında hücre dışına salınım gerçekleşir (Beck 2007).

HBV genotipi A'dan H'ye kadar 8 farklı grupta tanımlanmıştır. Ancak son yapılan araştırmalarda J'ye kadar subtip tariflenmiştir (Hernandez 2014). Genotiplerle ilişkili klinik farklılıklar mevcuttur. Genotip B'de HBeAg serokonversiyonu genotip C'ye göre daha erkendir. Yine farklı genotiplerde interferon yanıtı da farklılık göstermektedir (Fung 2004). Ülkemizde yaygın olarak fenotip D görülmektedir (Leblebicioglu 2004).

2.1.4 Direnç Özellikleri

Kanda bulunan HBV, cansız yüzeyde en az 1 hafta kuruluğa dayanabilir (Bond 1981). 30-32 C°de saklandığında en az 6 ay, -20 C°de ise 15 yıl enfektivitesini korur. Virus; eter ve asit etkisinde 6 saatte, 98 C°de bir dakikada ve 60 C°de 10 saatte enfektivitesini

yitirmektedir. Diğer zarflı virüsler gibi deterjanlarla inaktiv olmayan hepatit B virüsü ile kontamine olan materyal %10'luk çamaşır suyu ile dezenfekte edilebilir.

2.1.5 Bulaş Yolları

HBV 'nin dominant bulaş yolu coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Yüksek prevalanslı bölgelerde perinatal enfeksiyon sıklığıdır (Beasley 1982; Alter 1990). Orta sıklıkla HBV enfeksiyonu görülen yerlerde dominant bulaş şekli özellikle erken çocuklukta olan horizontal bulaştır. Düşük prevalanslı bölgelerde ise korunmasız cinsel ilişki ve intravenöz ilaç kullanımınıdır. (Kim 2009). Perinatal (vertikal), enfekte kişilerle temas yoluyla (horizontal), seksüel temasla ve parenteral yolla, kan ya da diğer enfekte sıvılarla temas yoluyla bulaş olabilmektedir.

Vertikal Bulaş:

Vertikal bulaş uterus, doğum sırasında ve doğum sonrasında gerçekleşebilmektedir. Sıklıkla doğum eylemi sırasında bebek vaginal kanaldan geçerken, bebeğin kan ve sekresyonların yutulması ile olur. Sezaryen sırasında anne kanı ile temas, plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması ile de bulaş olabilir (Zhang 2012).

HBeAg pozitif anneden bebeğe geçiş oranı % 90 , HBeAg negatif anneden bebeğe geçiş oranı %25 dir. Maternal yüksek HBV DNA seviyeleri embriyoya geçişi arttırmaktadır (Stevens 1975).

Profilaktik immunglobulin ve takiben 3 doz aşı uygulaması ile bulaş oranı % 5-10 ' a düşürülebilmektedir (Wong 2014). Yüksek viremi olan (HBV DNA >10⁶ kopya/mL) annelerde, postnatal aşılama rağmen bulaş % 9-10 ' a çıkabilmektedir (Zou 2012).

Yapılan çalışmalarda immunprofilaksi ve aşılama yapan infantlara emzirme ile bulaş saptanmamıştır (Beasley 1975; Hill 2002). Ancak meme ucu çatlağı olan annelerde emzirmeden kaçınılması ve taşıyıcı annelerin süt bağışında bulunmaması önerilmektedir.

Horizontal Bulaş

Kan bulaşmış sekresyonlar ile mukoza yada sağlam olmayan cildin uzun dönemli, sık temasları sonucu oluşabilir. Anne ve çocuk, kardeşler, arkadaşlar arası yakın temaslarda, küçük cilt sıyrıkları, ısırıklar ile bulaş olabileceği gösterilmiştir (Degertekin 2008).

Horizontal bulaşta enfeksiyonun kronikleşme riski % 8-15'tir. Ülkemizde en yaygın geçiş yolu horizontal ve vertikal yoldur (Akarca 2008).

Cinsel Yolla Bulaş

HBsAg pozitif kişiyle, korunmasız cinsel temas ile olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen bulaş şeklidir (Alter 1990).

Kan Yolu ile Bulaş

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, diş fırçası, tıraş bıçağı, gibi aletlerin ortak kullanımı, kalıcı dövme, hemodiyaliz sırasında steril olmayan enjeksiyon iğnelerinin ortak kullanımı durumlarında bulaş olur (Hughes 2000). Bütünlüğü bozulmuş deriye, HBV ile infekte bireyin kan ve vücut sıvılarının teması risk yaratır. Yapılan bir çalışmada posttransfüzyonel hepatit B % 0,6 bulunmuştur (Soldan 1999) .

2.1.6 Patogenez ve Kronik HBV Enfeksiyonunun Fazları

HBV ilişkili karaciğer hastalığında çoğunlukla immunolojik yanıt sorumludur. Nadiren HBV direkt sitotoksik etki ile karaciğer hasarına neden olabilir (Lau 1992). Virüsün etkin klirensi için selüler immun yanıt temel rolü üstlenir (Koziel 1996). Akut HBV enfeksiyonunda, HBV DNA moleküllerinin klirensi başlangıçta immun sistem hücrelerince salınan sitokinler aracılığıyla nonsitopatik mekanizmalar ile, devamında karaciğeri infiltre eden HBV spesifik CD8 hücreler tarafından sağlanmaktadır .

HBV enfeksiyonunun doğal seyri immun tolerans, immun klirens, düşük veya non-replikatif ve reaktivasyon olmak üzere 4 fazda değerlendirilmektedir .

1- İmmun Tolerans Fazı

Sıklıkla doğumda veya erken çocuklukta alınan enfeksiyonlarda olmakla birlikte, geç çocukluk ve erişkin dönemde de olabilmektedir. Çocukluk döneminde alınmış olan

enfeksiyonlarda, bu faz 15-30 yıldır ve serokonversiyon sıklıkla puberte civarındadır. Erişkin döneminde alınmışsa bu faz ya hiç yoktur veya 1-4 ay gibi kısa bir dönemdir (Liaw 2009).

HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi, normal transaminaz düzeyleri, karaciğerde minimal değişiklikler ile karakterizedir (Hoofnagle 2007; Lok 2007). Konakçının olgunlaşmamış immun sistemi ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immun tolerans nedeniyle virüse karşı yeterli immun yanıt gelişmemektedir. HBV aşırı replike olmasına rağmen yeterli immun yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bu nedenle transaminaz değerleri normal kalmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. KC biyopsisi yapılan vakalarda %30-50 fibrozis izlenmez. %50 fibrozis başlangıç bulguları izlenir ve artık ilerleme olmaz. Spontan HBeAg klirensi çok düşüktür. Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada, perinatal dönemde enfekte olan vakalarda kümülatif spontan HBeAg klerens oranları yaşamın ilk 3 yılında yalnızca %2 iken, 20 yıl boyunca %15 saptanmıştır (Chang 1995). Bu dönemde bulaştırıcılık yüksektir.

Vakaların çoğunda yıllar sonra immün tolerans dönemi sona ererek immün sistem uyarılır ve hastada immünklirens dönemi başlar.

2- İmmun Klirens Fazı

Perinatal enfekte olan hastalarda immün tolerans fazından bu döneme geçiş genellikle yaşamın 2 ya da 3. dekadında olur.

HBV antijenlerine karşı immün yanıt gelişerek hepatoselüler hasar oluşmaya başlar. HBeAg pozitifliği, düşük HBV DNA, artmış veya dalgalanan transaminaz düzeyleri, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozis progresyonu görülür (Lok 2007).

Bu dönemde klinik seyir değişkendir. Tamamen asemptomatik seyredebilir. Bazı hastalar akut hepatit ve fulminan hepatik yetmezliğe giden ataklar geçirebilirler. Bu ataklar HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatitik aktivitenin remisyona girmesiyle sonuçlanabilir. Bazı hastalarda HBV DNA'da geçici azalma görülebilir.

İmmün klirens fazı boyunca HBeAg spontan klirens oranı %10-20 arasındadır (Lok 1987). Alaska'da yapılan 1536 hastalık bir çalışmada spontan serokonversiyon oranı 10 yılda %70 bulunmuştur (McMahon 2001). Bu oran enfeksiyonun alınıp yaşına, etnik

kökene, HBV genotipine bağı olarak değişiklik gösterir. Spontan serokonversiyon oranını; ileri yaş, yüksek transaminaz düzeyleri ile artmaktadır. Normal veya hafif yüksek ALT seviyelerine sahip olanlarda ise spontan serokonversiyon oranı %5'in altındadır. Genotip B HBV'ye sahip olanlarda genotip C ile enfekte kişilere göre serokonversiyon oranı daha yüksektir.

Bir kısım hastada serokonversiyon atağı asemptomatik olabilir . Rutin takiplerde anlaşılır. Bir kısım hastada ise akut karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir. Bunlarda Ig M anti- HBe artışı görülür . Bu vakalar akut HBV enfeksiyonu zannedilebilir.

HBeAg serokonversiyonu, yani HBeAg antijen kaybı ve HBeAg antikor pozitifliği ile beraber inaktif hastalık dönemi başlar. Bu da normal serum ALT, düşük HBV DNA ve karaciğer histolojisindeki iyileşme ile karakterizedir. Buna karşılık immünlirens sonucu her zaman HBeAg negatif olmayabilir ve HBV DNA kaybolmayabilir. Bu hastalarda HBeAg pozitifliği ile seyreden tekrarlayan ataklar görülebilir. Bu grupta KHB'ye bağı karaciğer sirozu ve HCC riskinin yüksektir.

Bu faz, immüntoleran fazdan birkaç yıl sonra görülebilir, haftalarca ya da yıllarca sürebilir (Zhuang 2012).

3- Düşük veya Non-Replikatif Faz (İnaktif HBV Taşıyıcılığı)

HBeAg'den anti-HBe serokonversiyonu sonrası başlayan dönemdir. HBV DNA düzeyi PCR metodu ile saptanabilecek kadar azalmıştır. Hastaya inaktif HBV taşıyıcısı diyebilmek için 1 yıl süreyle 3-4 ayda bir HBV DNA ve ALT seviyeleri bakılmalıdır. ALT seviyeleri normal aralıklarda ve HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin altında olmalıdır. Başvuruda hastaların %20-30'unda, normal ALT seviyelerine rağmen histolojik olarak kronik hepatit vardır (Hadziyannis 2006). Bazı inaktif taşıyıcılarda sürekli normal seyreden ALT seviyeleri ile birlikte HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin üzerinde olabilir (genellikle 20,000 IU/ml'nin altındadır).

Bu faz ömür boyu devam edebilir. Spontan ya da immunsupresyon durumlarında bazı hastalarda HBV replikasyonunun reaktivasyonu gelişir. Bu durumda HBeAg seroreversiyonu ile ya da olmaksızın yüksek HBV DNA düzeyleri ve ALT seviyesinde artış görülür.

İnaktif taşıyıcılarda uzun dönemde HCC ya da siroz gelişim riski çok düşüktür. İnaktif HBV taşıyıcılarında izlem ilk yıldan sonra en az 6 ayda bir ALT ve periyodik HBV DNA seviyeleri bakılması şeklinde devam etmelidir. Bazal HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin üzerinde olan hastalar daha yakından izlenmelidir. Bu tür hastalarda karaciğer biyopsisi gerekebilir (Zhuang 2012).

Yıllık %1-3 vakada HBsAg serokonversiyonu görülür (Martinot-Peignoux 2002).

4–Replikatif Faz

İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif KHB gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki fazlara göre daha düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg pozitif kronik hepatitinden HBeAg negatif kronik hepatite geçiş olabilir (Bonino 1986). Bu dönemde ALT düzeyleri dalgalanma gösterebilir. HBeAg negatif KHB gelişmesinde olguların çoğunluğunda viral genomunda oluşan mutasyonlar sorumludur (Okamoto 1994).

Bu vakaların prognozu kötüdür . Daha şiddetli karaciğer hastalığı, daha düşük oranda spontan remisyon görülür. Anti viral tedaviye cevap daha azdır.

Küçük bir kısım hastada (< %2) tekrar HBeAg pozitif KBH de gelişebilir.

Okkult HBV

HBsAg kaybindan sonraki dönemde serumda düşük düzeylerde HBV DNA ve karaciğer dokusunda HBV DNA pozitifliği kalabilir. Okkult HBV infeksiyonu olan bu vakalarda immün supresif tedavi sırasında profilaksi gerekmektedir (Said 2011).

2.1.7 Kronik Hepatit B'de Klinik Özellikler ve Prognoz

KHB tanısı olan hastaların yaklaşık %30-40' ında akut hepatit öyküsü vardır. Çoğu vaka asemptomatiktir. Yorgunluk , halsizlik, iştahsızlık, sağ üst kadrın ağrısı gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Siroz gelişimi ve HBV reaktivasyonu gibi durumlarda belirgin sarılık, karaciğer yetmezliği bulgularına neden olabilir .

Fizik bulgular genellikle normaldir. Dekompanse siroz varlığında sarılık, spider anjiomlar, asit, ödem, hepatosplenomegali saptanabilir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu seyrinde artrit, dermatit, glomerulonefrit, poliarteritis nodosa, kryoglobulinemi, papuler akrodermatit gibi ekstrahepatik sendromlar görülebilir. Bu sendromların viral proteinlerine karşı gelişen immunolojik yanıt sonucu gelişmiş oldukları düşünülmektedir. Poliarteritis nodosa kliniği, HBV negatif olan hastalar ile benzerdir. HBV ilişkili poliarterit hastaları antiviral tedaviden fayda görmektedirler (Guillevin 1995). HBV'ye bağlı glomerulonefropatilerin çoğu çocuklarda görülür (Lai 1987; Johnson 1990; Lin 1991). Tipik prezentasyonu nefrotik düzeyde proteinüridir. Bu vakaların %30-60'ı HBeAg serokonverisyonu ile birlikte remisyona girmektedirler.

KHB' de morbidite ve mortalite, viral replikasyon devamlılığı ile siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi ile ilişkilidir. KHB hastalarında siroz gelişme oranı % 8-20 saptanmıştır. Kompanse sirozu olan hastalarda 5 yıllık dekompanzasyon gelişme insidansı %20 bulunmuştur (Fattovich 2003; McMahon 2004; Hadziyannis 2006). Dekompanse siroz hastalarında 1 yıllık survey %55-70, 5 yıllık survey %14-35 gibi düşük orandadır (Fattovich 2008). KHB ilişkili kompanse sirozu olan hastalarda HCC insidansı % 6-15 arasındadır (Fattovich 2004). Kompanse sirozda 5 yıllık sağkalım oranı %85 iken dekompanse sirozda %14-35'tir (Fattovich 1995). Tüm bu veriler tedaviye nükleotid analogları eklenmeden önceki dönemi kapsamaktadır. Son 10 yılda yeni tedavilerle progresyonda düzelme mevcuttur.

Progresyon riski; hastanın immunklirens fazda uzun süre kalması (Hui 2007), HBeAg serokonverisyonun geç olması (Chu 2007) ve olduktan sonra HBV reaktivasyonu görülmesi ile artmaktadır (Hsu 2002).

2.2. TANI ve KARACİĞER BİYOPSİSİ

HBsAg, HBV ile temastan 1-10 hafta sonra ve semptomlar ortaya çıkmadan, ALT yüksekliliği olmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilmektedir. Olgu iyileşme ile sonlanırsa 2-6 ay içinde kaybolmaktadır. Kaybolduktan bir süre sonra anti-HBs antikorları ortaya çıkmaktadır (Gitlin 1997). Kronik hepatit B tanısı için HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre pozitif saptanması, HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA > 20,000 IU/mL

veya 10^5 kopya/mL, HBeAg negatif hastalarda HBV DNA > 2000 IU/mL veya 10^4 kopya/mL olması gerekmektedir (Hatzakis 2006). Bazı çalışmalarda ise HBeAg negatif hastalarda HBV DNA $>10^5$ kopya/mL olması gerektiğinden bahsedilmiştir (Lok 2001; Martinot-Peignoux 2002).

Bazı hastalarda anti-HBs birkaç hafta ve ay süresince oluşmamaktadır. HBsAg' nin de saptanmadığı bu perioda pencere dönemi denilmektedir. Bu dönemde anti-HBc IgM pozitif saptanmaktadır.

HBcAg, sadece enfekte karaciğer hücrelerinde saptanabilmektedir. Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşmakta ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolmakla birlikte bazen 2 yıla kadar serumda saptanabilmektedir. Yine Anti-HBc IgM, KHB alevlenmelerinde de yükselebilmektedir (Maruyama 1994). Daha sonra ortaya çıkman Anti-HBc Ig G, hem doğal bağışıklıkta hem de kronikleşen hastalarda hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadır.

Viral replikasyonu ve infektiviteyi gösteren HBeAg, HBsAg'den kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır. Akut HBV enfeksiyonunda HBeAg nin serokonversiyonu, HBsAg serokonversiyonundan daha önce olmaktadır. Anti-HBe, HBeAg'nin serumdan kaybolmasının sonra 1-2 hafta içerisinde oluşur. Kronik HBV enfeksiyonunda ise HBeAg serokonversiyonu birkaç yıldan birkaç dekata kadar değişmektedir. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süre serumda tespit edilmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin bir göstergesi kabul edilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg' nin pozitif olarak seyretmesi ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırmaktadır. Ancak bazı hastalarda serokonversiyona rağmen aktif karaciğer hasarı devam etmektedir (Bonino 1986). Bu hastalarda HBeAg nin düşük üretimine neden olan wild tip HBV veya prekor bölgede mutasyonun olabileceği düşünülmektedir (Carman 1989).

Kronik viral hepatitlerde, tanının histolojik olarak doğrulanması, nekroinflamasyon ve fibrozis derecesinin belirlenmesi ve tedaviye cevap derecesinin saptanması amacıyla karaciğer biyopsisi yapılmaktadır. HBV ye bağlı kronik hepatitte karaciğer biyopsisi tedavide karar verdirici kriterlerden biridir.

Karaciğer biyopsisi, ilk kez Erlich tarafından 1883 yılında yapılmıştır. Gelişmiş seroloji ve görüntüleme yöntemlerine rağmen karaciğer hastalıklarının tanısında altın standart olma özelliğini koruyan bir yöntemdir (Grant 1999).

Perkütan karaciğer biyopsisinin %1-5 arasında komplikasyon riski %0,009 - % 0,01 arasında mortalite riski bulunmaktadır. En yaygın komplikasyonları , uygulama bölgesinde rahatsızlık hissi ve ağrı, geçici hipotansiyon (vazovagal) , kanama, enfeksiyon ve safra kesesi perforasyonu, safra peritoniti, geçici bakteriyemi ve pnömotorakstır. Biyopsinin kendisine bağlı en sık mortalite sebebi intraperitoneal kanamadır. Gelişen komplikasyonların yaklaşık %96 'sı ise ilk 24 saat içinde gerçekleşmektedir. En az 6 – 24 saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması dezavantajlarıdır. Kronik viral hepatitlerde karaciğerin her bölgesi aynı şekilde etkilenmediği için tek bir biyopsi örneğinin hastalığın özelliklerini ve fibrozisi her zaman yansıtamadığı düşünülmektedir (Sebastiani 2007). Dokunun histopatolojik inceleme için yeterli olması için 15-25 mm uzunluğunda, 1.2-2.0 mm eninde olmalı, minimum 5 portal alan içermeli, subkapsüler bağ doku değerlendirme dışı bırakılmalıdır (Brunt 2000). Hepatik fibrozis kronik karaciğer hasarına yanıt olarak oluşmaktadır. Yanıt; hepatik lobullerde kollaps, fibröz septa oluşumu ve nodül formasyonuna neden olan hepatosit rejenerasyonunu içermektedir. Üretim ve yıkım arasındaki dengesizlik sonucu ekstraselüler matrix komponentlerinde artış meydana gelmekte ve sonuçta siroza ilerlemektedir.

İlk kez 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır (Knodell 1981). Bu skorlama günümüze kadar kullanılmaya devam etmiştir. Yıllar içinde çeşitli modifikasyonları yapılmıştır. Scheuer , METAVİR ve Ishak (Tablo 1-2) sınıflamaları yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır (Ishak 1995). Bunlarda temel amaç, karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar ve fibrozis için, objektif, karşılaştırılabilir ve tekrarlanabilir, sayısal değerler vermektir. Karaciğer biyopsisi değerlendirilirken grade ve evreleme kullanılır. Grade (Histolojik aktivite); nekroinflamatuvar lezyonlar, hepatosellüler hasar, inflamatuvar olayın yaygınlığı ve lokalizasyonunu gösterir. Evre ile fibrozisin miktarı tanımlanmaktadır. Fibrozis kronik hepatitlerde, genellikle portal alanda başlar bu nedenle portal alana sınırlı fibrozis evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis evre 2 şeklinde değerlendirilir. Ishak sınıflamasında evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3 numara ile değerlendirilmektedir.

İrreversibl bir süreç olduğu düşünülen hepatik fibrozisin artık günümüzde reversibl, dinamik bir süreç olduğu kabul edilmektedir (Bonis 2001). Bu değişim, yeni antifibrotik

tedavi hedefleri ile fibrozisi saptama ve hastalık sürecinde non invaziv yöntemlerle fibrozisteki değişiklikleri saptamaya yönelik moleküller belirleme ihtiyacını doğurmuştur (Roberts 2007).

Tablo 1. Modifiye Knodall Sınıflaması (Ishak), Aktivite indeksi

A. Periportal or periseptal interface hepatit (piecemeal nekroz)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4

Tablo 2. Modifiye Knodall Sınıflaması (Ishak), Kronisite indeks

	Skor
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.3. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Tedavinin hedefi HBsAg klerensi ve anti-HBs serokonversiyonu, ALT seviyesinin düşürülmesi ve karaciğerdeki inflamasyon ile fibroziste gerilemenin sağlanmasıdır. Ayrıca hastanın yaşam kalitesinin iyileşmesi, komplikasyonların önlenmesi, bulaşıcılığın engellenmesi diğer hedeflerdir.

HBeAg negatif olan hastalarda HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml ya da 10^4 kopya/mL üstünde ve ALT üst sınırın 2 kat üzerinde ise tedavi yönünden değerlendirilmelidir. Bu hastalara biyopsi yapılmalıdır. ALT seviyesindeki artış 1-2 kat arasında ise ve HBV DNA 2000-20000 IU/mL aralığında olanlarda 3 aylık takip yapılarak yükseklik devam ediyorsa biyopsi planlanabilir. Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI;Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (Stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir (Lok 2009).

İmmun aktif fazda olan hastalara HBeAg negatif ya da pozitif durumundan bağımsız olarak tedavi verilmelidir.

HBV ilişkili poliarteritis nodosa saptanan hastalara tedavi başlanmalıdır.

HBeAg pozitif, HBV DNA > 2000 IU/mL olan ve ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalarda HBeAg serokonversiyonu yönünden 6 ay izlenir. Bu süre sonunda ALT ve HBV DNA hala yüksek ise karaciğer biyopsisi yapılır. Karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 ve/veya evre ≥ 2 ise tedavi düşünülür (Cornberg 2008). Hasta 40 yaş üzeri ise ve ALT seviyesi normal ile iki kat arasında ise biyopsi yapılmalı , HAI ≥ 6 ve/veya evre ≥ 2 saptanırsa tedavi edilmelidir.

HBeAg pozitif , ALT normal olan hastalarda tedavi virüs supresyonu yapmakla birlikte, HBeAg serokonverisyona katkısı oldukça azdır.

ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılmalıdır (Lok 2009).

Dekompanse veya kompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside evresi 5-6 olanlar) hastalarda ölçülebilir HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir (Sorrell 2009).

Antiviral ajanlar:

Kronik hepatit B tedavisindeki antiviral ilaçlar: interferonlar, pegile interferonlar (PEG-IFN), lamivudin (LAM) , adefovir (ADF) , telbivudin (LdT) , entekavir (ETV) ve tenofovir (TDF). Oral antivirallerin interferona göre avantajı kullanım kolaylığı ve yan etki azlığı iken dezavantajı uzun süreli kullanıma bağlı direnç gelişmesi ve ilaçların bırakılmasını takiben kısa sürede hastalığın nüks etmesidir (Chang 2006; Heathcote 2011) .

İnterferonlar:

İnterferon alfa kronik hepatit B tedavisi için ilk onaylanan ilaçtır. Direnç gelişme problemi yoktur. İmmun modülatör özelliği olan ilaçlardır. Replikatif enfeksiyonu ve aktif karaciğer hasarı olan hastalarda etkili ilaçlardır.

Pegile İnterferon Alfa (PEG-IFN- α):

PEG-IFN 'lar standart interferonun polietilen glikol ile konjuge edilerek, interferonun etkinliğinin artırılmış formudur (Hatzakis 2006) .

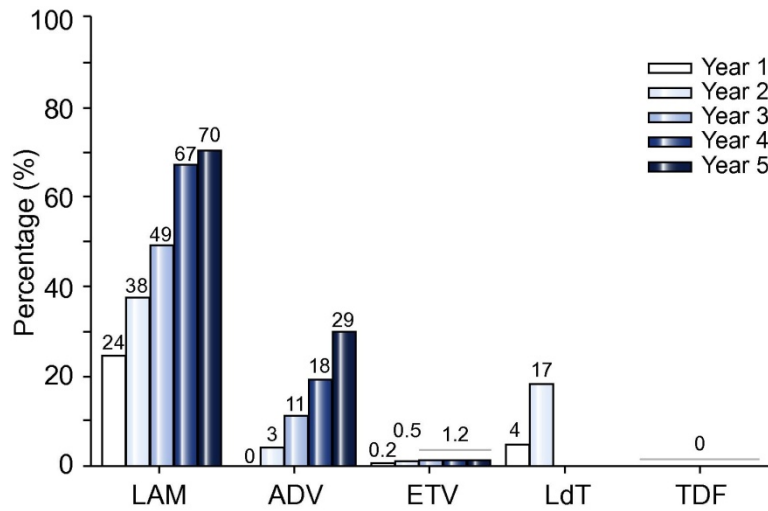
Düşük HBV DNA ve yüksek ALT' si olan hastalar PEG-IFN için en uygun hastalardır (Lok 1992). HBeAg pozitif iken ALT normal olan hastalara ve dekompanse siroz hastalarına önerilmezler.

PEG-IFN ile direnç gelişimini görülmez (Flink 2006). En sık görülen yan etkileri grip benzeri hastalık, baş ağrısı, ateş, miyalji, alopesi, anoreksi ve enjeksiyon yerinde reaksiyondur. Kemik iliği süpresyonu, otoimmün hastalık alevlenmeleri, tiroid disfonksiyonu, retinal değişiklikler, depresyon ve intihar eğiliminde artış gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Yanıtsız olgularda tedavi tekrarı önerilmez.

Nükleosid ve Nükleotid Analogları:

Bu grup ilaçların uzun süre kullanılması gerekmektedir. En büyük risk ilaç direnci ve çapraz direnç gelişmesidir (Grafik 1). Bu ilaçların interferonlardan en önemli farkı immun sistem üzerine etkili olmamalarıdır. Lamivudin, adefovir, tellbivudin , entekavir ve tenofoviri içermektedir.



Grafik 1. İlaçlarda HBV rezistans insidansı (Papatheodoridis 2009).

Lamivudin

Lamivudin bir sitozin nükleozid analogudur. 1 yıllık takip sonrası LAM ile hepatit B'li hastalarda %56 histolojik iyileşme, %16 anti-HBeAg serokonversiyonu, %72 oranında ise ALT normalizasyonu olduğunu gösterilmiştir (Lai 1998).

Direnç oranı 5 yılda % 65-70'e ulaşabilmektedir. Direnç saptanan hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler gelişebilmektedir (Di Marco 2004). Lamivudinin gebelik kategorisi C'dir.

Adefovir :

Adenozin monofosfatın asiklik fosfonat nükleotid analogudur. Tedavinin birinci yılında HBeAg pozitif hastalarda %12 HBeAg serokonversiyonu ve %53 histolojik iyileşme görülebilmektedir. (Marcellin 2003).

Lamivudine kıyasla daha az oranlarda gelişmekle beraber HBeAg negatif hastalarda dirençle karşılaşmaktadır. İki yıllık tedavinin sonunda hastaların %3'ünde, üçüncü yılda %6-8'inde, beşinci yılda %20-29'unda direnç geliştiği gösterilmiştir (Hadziyannis 2006). Proksimal tübüler disfonksiyona bağlı nefrotoksisite gelişebilmektedir.

Entekavir:

Entekavir deoksiganin nükleozid analogudur. HBV replikasyonunu selektif olarak inhibe eder. Lamivudin dirençli HBV'ye etkilidir. Entekavir lamivudin ve adefovirden daha güçlüdür (Chang 2010).

Genelde ilaca bağlı baş ağrısı, ishal, artralji ve insomnia hafif yan etkiler gelişebilir.

Entekavirle çok düşük direnç görülmektedir . Naiv hastalarda 5 yıllık tedavi sonunda direnç %1 civarındadır (Lai 2006). Ancak lamivudin direnci olan hastalarda oran yüksek olup beşinci yılda %50 bulunmuştur. Yıllar içinde direnç artış göstermektedir .

Telbivudin:

Nükleozid analogudur . Bir çalışmada telbivudin ve lamivudin kullanan hastalarda sırasıyla belirlenemeyen HBV DNA oranları HBeAg pozitiflerde %60-40 , HBeAg negatiflerde ise

%88-71 saptanmıştır (Lai 1998). Direnç oranı lamivudine göre düşük olmasına rağmen adefovir ve entekavire oranla yüksektir (Lai 2007).

Telbivudin direnci gelişen hastalarda lamivudine geçilemez. Telbivudin gebelik kategorisi B dir. En sık yan etkisi miyopati ve periferel nöropatidir .

Tenofovir:

Tenofovir, HIV revers transkriptazın ve HBV polimerazın asiklik nükleotid inhibitörüdür. Adefovirden daha potenttir . Naiv hastalarda ve lamivudin, telbivudin, entekavir direnci olan hastalarda tercih edilebilir. Adefovir direnci olan hastalarda etkinliği kısıtlıdır (van Bommel 2012).

Yaşlı hastalarda, renal yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Tedavinin beşinci yılında direnç % 0' dır (Delaney 2006).

Gebelikte Antiviral İlaçların Kullanımı:

Lamivudin, adefovir ve entekavir gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin kategori B dir. İnterferonlar kontrendikedir. Tenofovir ve telbivudin tercih edilmelidir (Bzowej 2010).

Nükleozid analogları da anne sütünde saptanabilir, ancak bunun emilimi çok azdır ve infant çok düşük dozlara maruz kalmaktadır. (Benaboud 2011).

İlk trimesterde fetusu risklerden korumak için, eğer karaciğerde ileri fibrozis yoksa tedavi kesilebilir, ancak bu hastalar yakından izlenmelidir (Rawal 1991). Hepatit B tedavisi alırken gebe kalan, interferon kullanan olgularda tedavi sonlandırılmalı ve güvenlik kategorisi B olan bir ilaçla devam edilmelidir.

2.4 İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN (IMA)

Albumin karaciğer tarafından sentezlenen bir proteindir. Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. İnsan serum albumini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5–5.3 g/dL dir. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albumini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmektedir (Sugio 1999). Amino grup terminali mevcuttur. Kobalt, bakır ve nikel gibi metaller amino terminali tarafından doğrudan bağlanabilmektedir.

Albuminin vücuttaki başlıca görevleri ozmotik basıncı sağlamak ve bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamaktır. Plazma onkotik basıncının ve kan pH'sının ayarlanmasında önemli tampon görevi görmektedir. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirubin, kortizol, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilaç, kalsiyum, magnezyum gibi organik veya inorganik birçok maddenin taşınmasında görev alır (Farrugia 2010).

Bir çok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin albumine amino terminali ucundan doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (Roy 2004). İskemi, hipoksi, serbest radikallerin artması, asidoz gibi durumlarda albuminin metal iyonu bağlama özelliği azalır. Ortaya çıkan bu yeni albumine 'İskemik Modifiye Albumin' (IMA) denir. IMA ölçümü albumin-kobalt bağlanma testi ile in vitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere IMA'ya N-terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan IMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı IMA değerini yansıtır (Bar-Or 2001).

İskemi, hipoksi, serbest radikallerin artması, asidoz gibi durumlarda arttığı saptanan IMA'ya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, girişimsel olarak tekrar kan akımı sağlandığında yaklaşık 6 saatte bazal değerlerine indiği gösterilmiştir (Bar-Or 2001).

IMA'nın akut koroner hadise sırasında henüz nekroz gelişmeden yükseldiği gösterilmiştir (Sinha 2004). Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya

miyogloblin hücrel nekroz göstergeleridir fakat reversibl miyokardial iskemi sırasında yükselme göstermezler. IMA ise iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. İskemik modifiye albuminin akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte % 95' lik bir tanisal değeri olduğu bir takım çalışmalarda saptanmıştır (Dusek 2006). IMA' nın kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilebileceği ve akut koroner sendromlarda serumda yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Bhagavan 2003 , Wu 2003).

IMA, FDA (Food and Drug Administration) tarafından miyokardiyal iskeminin biyobelirteçleri olarak kabul edilmiştir (Collinson 2003).

IMA son dönem böbrek hastalarında, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da yükselmektedir (Gaze 2006; Chen 2011; Zuwala-Jagiello 2012).

Koçan ve ark. tarafından ratlarda yapılan çalışmada renal kan akımı engellenerek iskemi süresince 10 dakika aralıklarla serum IMA ölçümü yapıldı. Sonuçta iskemi süresi ile korele olarak IMA 'nın arttığı saptandı (P < 0.001). IMA 'nın , renal iskemik hasar için nonselektif bir biyomarker olabileceği yorumu yapıldı (Kocan 2014).

114 renal transplant adayı olan, son dönem böbrek yetmezliği hastasında mortalite öngörmede IMA kullanımına yönelik yapılan çalışmada hastaların mortalite değerlendirmesinde IMA' nın prediktif değeri olduğu saptandı (Sharma 2006).

Da Silveira ve ark. tarafından 25 prostat kanseri hastada yapılan çalışmada ise, kontrol grubu ile kıyaslandığında IMA değerinde anlamlı artış saptanmamıştır. Aynı çalışmada IMA, serum albumin düzeyi ile birlikte değerlendirildiğinde elde edilen sonuç da anlamlı bulunmamıştır (Da Silveira 2014).

IMAR, ölçülen IMA' nın serum albumin düzeyine oranlanması ile elde edilen bir değerdir. Kronik karaciğer hastalarında , karaciğer sentez kapasitesinde kayıp meydana gelmesi nedeniyle albumin düzeyinin azalmasına bağlı olarak IMA ölçümü yanında, daha değerli bir veri olabileceği düşünülerek , bazı çalışmalarda IMAR da hesaplanmıştır (Cakır 2012, Chen 2011). Yine bazı çalışmalarda IMAR düzeyinin karaciğer fonksiyon testi olarak faydalı olabileceği gösterilmiştir (Jalan 2009).

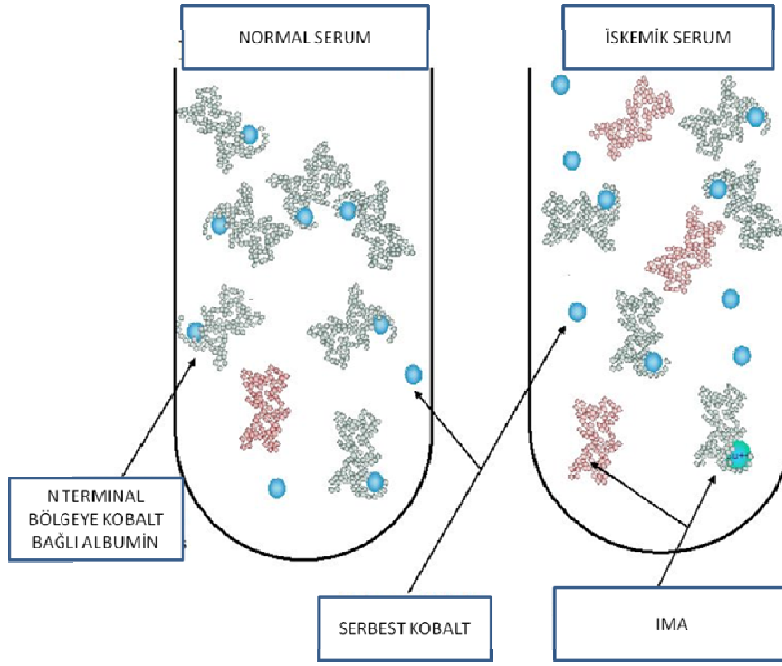
3. GEREÇ VE YÖNTEM

İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı poliklinikleri ve servislerinde KHB ve HBV 'ye sekonder gelişen karaciğer sirozu hastaları çalışmaya alındı. KHB tanısı için karaciğer biyopsisi yapılmış olması arandı. Klinik , laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ile siroz tanısı alan olgularda biyopsi aranmadı. Yaş ve cinsiyet uyumlu 49 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Bu hastalardan serum İskemik Modifiye Albumin (IMA) seviyesi çalıştırılmak üzere, kan alınıp santrifüj edilerek ve serumlar -80 derecede saklandı. Bu serumlardan daha sonra, spektrofotometrik yöntemle, IMA düzeyleri topluca çalışıldı. Bu tez çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 'İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.10,2014 tarihli 2014/18 sayılı onayı alınarak yapıldı.

Katılımcıların çalışmaya dahil edilmesi öncesinde bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Onam vermeyenler çalışmaya alınmamışlardır. Malignite , DM, kronik böbrek yetmezliği ve koroner arter hastalığı tanısı gibi kronik ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Ayrıca tedavi amacıyla albumin replasmanı yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

IMA ölçümü, albumin kobalt bağlayıcı (ACB) test ile yapılmıştır. Bu testte toplanan serum örneğine kobalt (Co) eklenerek, ortamda bulunan albuminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest kobalt dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçüm yapılır. DTT albumine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez . Ortamdaki serbest Co miktarı IMA değeri olarak belirlenir (Bhagavan 2003).

IMA Çalışma Prosedürü : 200 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 µl eklendi, hafif çalkalama sonrasında oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Daha sonra 1, 5 g/l DTT çözeltisinden 50 µl eklenerek karıştırıldı . 2 dakika sonra 9. 0 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de spektrofotometre kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Yaklaşık olarak 30 dakikada sonuç elde edilen sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edildi (ABSU).



Şekil 1. ACB testi ile IMA ölçümü

Hastalar 3 grup şeklinde olacak şekilde çalışma planlandı. Bu üç grup karaciğer fibrozis evrelerine göre hasta sınıflandırması ile oluşturuldu. Evreler KHB tanısı alan ve karaciğer biyopsisi yapılan hastaların patoloji raporunda belirtilen ISHAK evrelemesi sonucudur. Bu sınıflamada evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre hafif (evre 1- 2), orta (evre 3-4) ve ağır fibrozis (evre 5-6) olarak 3 grup alınmıştır. Klinik olarak dekompanze karaciğer sirozu bulguları olan hastalar evre 5-6 grubuna alınmışlardır.

4. grup kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu normal ALT, AST değerlerine sahip, kan sayımı normal aralıkta olan ve viral hepatit belirteçleri negatif kişilerden oluşturuldu.

Katılımcılardan elde edilmiş örneklerle ölçülen parametreler SPSS 16.0 paket istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon için Pearson ve Spearman's Rho testi kullanıldı. Grup karşılaştırmaları için ikili gruplarda Mann-Whitney U; çoklu karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bazı anlamlı sonuçlar grafikler ile görselleştirildi. Sürekli değişkenlerin analizinde t-testi kullanılmıştır. p değeri 0,05'ten küçük test sonuçları anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 99 kronik hepatit B tanılı , 49 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 148 kişi dahil edildi. Hastaların 56'sı (%56.6) erkek ve 43'ü (%43.4) kadın hastaydı. Kontrol grubunun 26'sı (%53.1) erkek ve 23'ü (46.9) kadın hastaydı. Hastaların yaşları 16-73 arasındaydı ve ortalaması 47.9 ± 13 idi. Kontrol grubunun yaşları ise 21-70 arasında değişmekteydi ve ortalaması 43.3 ± 9.8 di. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet uyumlu idi ($p > 0,05$).

Hasta grubunda ek hastalık olarak hiperlipidemi %4 (n=6) ve hepatosteatoz % 8.1 (n=12) olarak saptandı. Her iki durum için de IMA ve IMAR arasında ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$)

Çalışmaya dahil edilmiş tüm KHB hastalarının ortalama IMA düzeyi $0,330 \pm 0,116$, kontrol grubunun IMA düzeyi ise $0,271 \pm 0,70$ ölçülmüştür. Hasta grubu ile kontrol grubu IMA düzeyi arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$) .

Tablo 3 . KHB'li olgular ile kontrol grubunun demografik özellikleri ile IMA ve IMAR değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu n:99	Kontrol Grubu n:49	p değeri
Cinsiyet (K/E)	43/56	23/26	>0,05
Yaş	$47,9 \pm 13$	$43,9 \pm 9,8$	0,519
VKİ (kg/m²)	$27,2 \pm 4,4$	$26,8 \pm 3,7$	0,800
IMA (ABSU)	$0,330 \pm 0,116$	$0,271 \pm 0,70$	<0,05
IMAR	$0,084 \pm 0,043$	$0,06 \pm 0,17$	<0,05

Tablo 4. KHB'li olgular ile kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu n:99	Kontrol Grubu n:49	p değeri
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	6,53 ± 2,12	7,48 ± 1,59	0,005
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	138,6 ± 2,88	139,5 ± 1,9	0,001
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	2,07 ± 0,088	2,33 ± 0,11	0,113
Hemoglobin (g/dl)	14,37 ± 8	14,1 ± 1,5	0,901
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	215,5 ± 146,3	269,5 ± 52,4	<0,05
ALT (U/L)	69,3 ± 226	22,2 ± 15	<0,05
AST (U/L)	47 ± 80,7	19,8 ± 4,5	<0,05
ALP (U/L)	93,4 ± 35	83 ± 23	0,519
GGT (U/L)	49,1 ± 60	19,5 ± 5,8	0,053
Bilirubin (mg/dl)	43 ± 1,3	0,44 ± 0,2	0,002
Kreatinin (mg/dl)	0,75 ± 0,17	0,93 ± 1,1	0,838
Albumin (g/dl)	4 ± 0,59	4,37 ± 0,35	0,008
Glukoz (mg/dl)	100 ± 19,9	92,6 ± 18,7	0,445
LDL (mg/dl)	108 ± 35	129 ± 31	0,158

Tablo 5. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta Grubu			Kontrol Grubu
	I. Grup (n=48)	II. Grup (n=25)	III. Grup (n=26)	IV. Grup (n=49)
Cinsiyet (kadın/erkek)	26/22	9/16	8/18	23/26
Yaş ortalaması	42,7 ± 13,3	49,8 ± 11,2	55,5 ± 9,3	43,3 ± 9,8
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	27 ± 3,6	26,8 ± 4,7	28,3 ± 5,4	26,8 ± 3,7

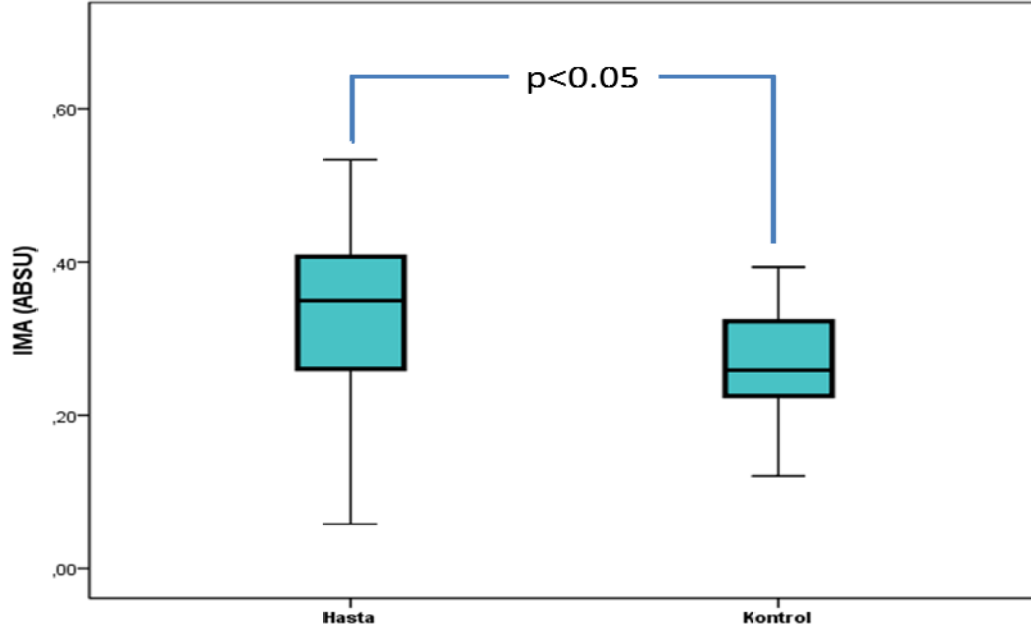
Grup 1 (Evre 1-2), Grup 2 (Evre 3-4) ve Grup 3 (Evre 5-6) KHB tanılı hasta gruplarının ortalama IMA düzeyi sırasıyla $0,295 \pm 0,120$; $0,381 \pm 0,084$ ve $0,375 \pm 0,121$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 6). Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile Grup 2 arasında , kontrol grubu ile Grup 3 arasında ve Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0,002$; $p<0,001$; $p= 0,044$) (Grafik 4). Kontrol grubu ile Grup 1, Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında fark izlenmemiştir ($p=0,360$; $p=0,254$ ve $p=1.00$) (Tablo 7).

Tablo . 6 Grupların ortalama IMA ve IMAR düzeyleri

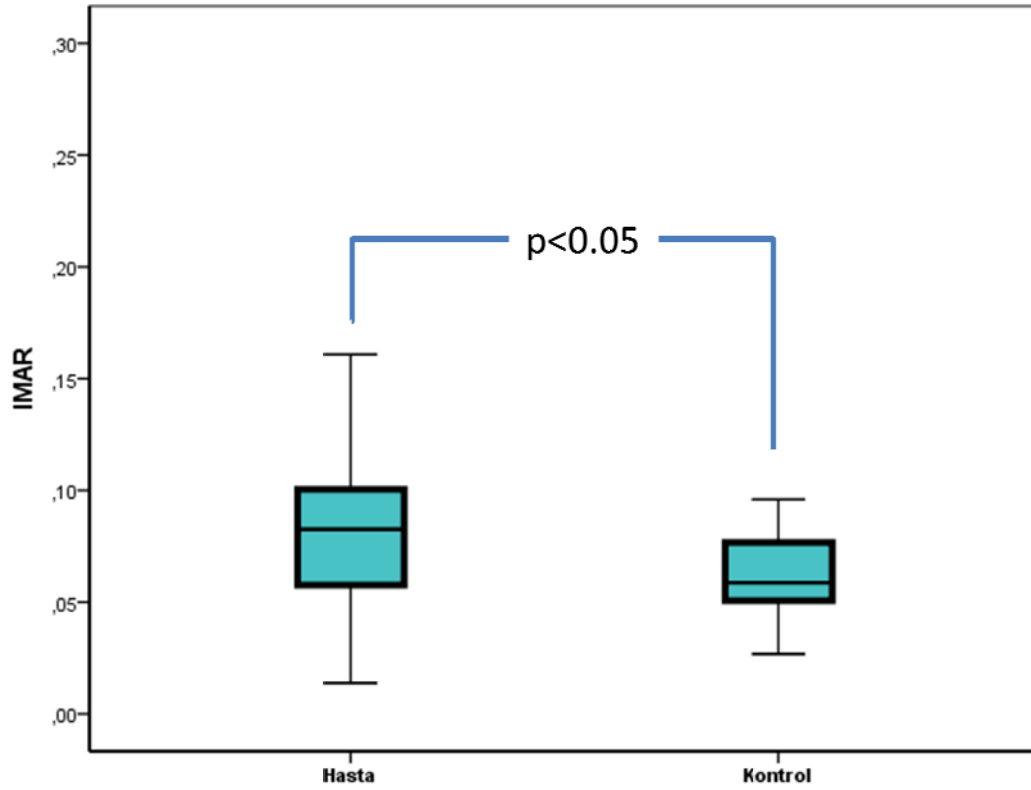
	Grup I (n=48)	Grup II (n=28)	Grup III (n=31)	Grup IV (n=49)
IMA	$0,295 \pm 0,120$	$0,381 \pm 0,084$	$0,375 \pm 0,121$	$0,271 \pm 0,70$
IMAR	$0,65 \pm 0,29$	$0,84 \pm 0,24$	$0,118 \pm 0,056$	$0,06 \pm 0,17$

Çalışmamızdaki KHB hastalarının ortalama IMAR değeri $0,084 \pm 0,043$ iken kontrol grubunda $0,06 \pm 0,17$ ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p=0,017$) (Grafik 3). IMAR, Grup I’de $0,65 \pm 0,29$; Grup II’de $0,84 \pm 0,24$; Grup III’ te $0,118 \pm 0,056$ ölçülmüştür. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile Grup 2 arasında , kontrol grubu ile Grup 3 arasında , Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0,004$; $p<0,001$; $p=0,043$, $p<0,001$) (Grafik 5). Grup 2 ve Grup 3 ve kontrol grubu ile Grup 1 karşılaştırıldığında farklılıklar anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Hem IMA hem IMAR için kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiki anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Grafik 2. KHB hastaları ile kontrol grubu arasında serum IMA düzeyi ilişkisi

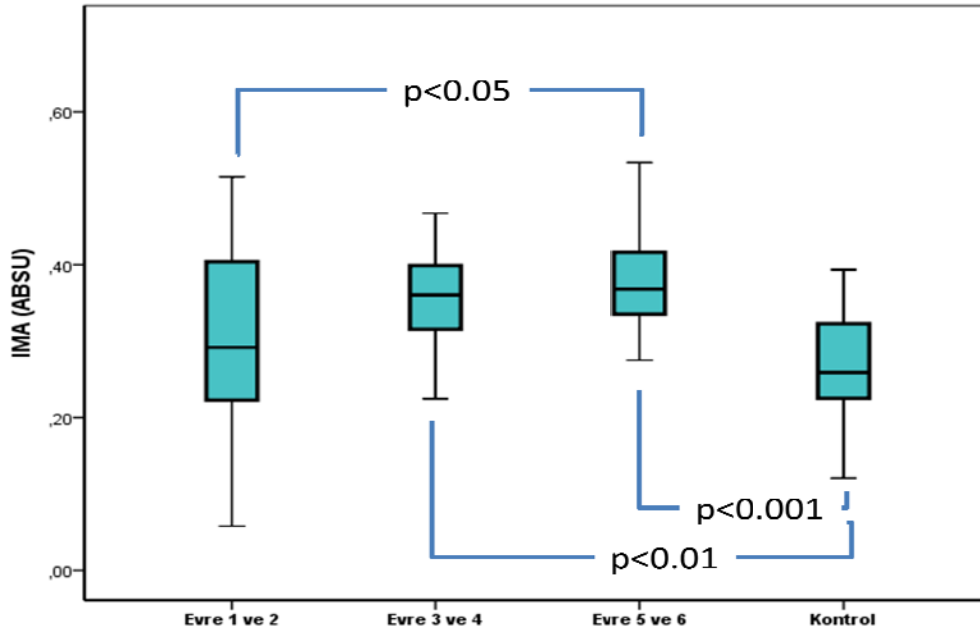


Grafik 3. KHB hastaları ile kontrol grubu arasında IMAR düzeyi ilişkisi

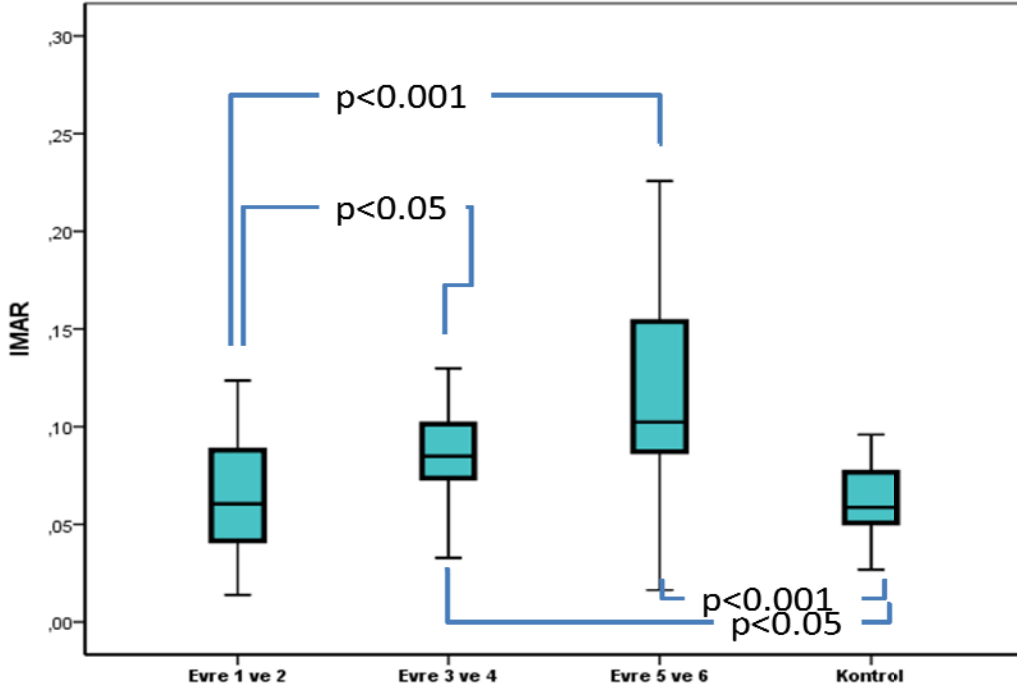
Tablo 7. Gruplar arası IMA ve IMAR düzeyi karşılaştırması

		Grup	p değeri
IMA	kontrol	Grup I	0,362
		Grup II	0,002
		Grup III	<0,001
	Grup I	Grup II	0,254
		Grup III	0,044
	Grup II	Grup III	1,0

		Grup	p değeri
IMAR	kontrol	Grup I	1.0
		Grup II	0,004
		Grup III	<0,001
	Grup I	Grup II	0,043
		Grup III	<0,001
	Grup II	Grup III	0,727



Grafik 4. KHB hasta grupları ile kontrol grubu arasında serum IMA düzeyi ilişkisi



Grafik 5. KHB hasta grupları ile kontrol grubu arasında IMAR düzeyi ilişkisi

Bakılan diğer bazı laboratuvar parametrelerde hastalar (n=99) ve kontrol grubu (n=49) arasında albumin, ALT, AST, bilirubin, lökosit, nötrofil, trombosit düzeyi açısından farklılık saptanmıştır (her biri için $p < 0,05$).

IMA ile ALT, AST arasında pozitif ilişki izlenirken, albumin, trombosit arasında negatif ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$; r her biri için yaklaşık 0,30). IMAR ile ALT, AST, arasında pozitif ilişki izlenirken, albumin, trombosit ve lökosit arasında negatif ilişki saptanmıştır (her biri için $p < 0,05$; r yaklaşık 0,30). IMA ve IMAR ile glukoz, kreatinin, ALP, hemoglobin ve bilirubin arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$).

Hastaların %27.3'ü (n=27) sigara ve % 6.1'i (n=6) alkol kullanmaktaydı. Sigara ve alkol kullanımı ile IMA ve IMAR değerleri arasında istatistiki anlam saptanmamıştır ($p > 0,05$).

IMA ve IMAR ile yaş ve cinsiyet arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatit B virusu (HBV), dünyada ve ülkemizde sık görülen akut ve kronik hepatit etkenidir. İlk kez 1982 yılında başlatılan aşı programına rağmen halen ciddi bir sorun olarak devam etmektedir. Ülkemizde ise HBV 'ye karşı rutin aşı programı 1998 yılında başlatılmıştır. Türkiye % 4,6 HBsAg pozitifliği ile dünyanın orta derecede endemik bir bölgesidir (Toy 2011). Bu enfeksiyon etkeninin neden olduğu kronik hepatit durumunda karaciğerde fibrozis gelişebilmektedir. Hastalığın saptanması, fibrozis derecesinin belirlenmesi ve tedavi planlanması amacıyla karaciğer biyopsisi endike olabilmektedir (Mehmet 2005).

Ülkemizde KHB nedeniyle tedavi planlanan hastalarda, siroz hastaları ve bazı kontrendikasyon durumları hariç karaciğer biyopsisi zorunludur. Hastanın koopere olamaması, ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon varlığı, bakteriyel kolanjit, anormal koagülasyon testleri (INR > 1.3, Trombosit < 50.000/mm³), masif asit, karaciğerin benign kistik lezyonları karaciğer biyopsi kontrendikasyonları arasında yer almaktadır. İnvaziv bir girişim olan bu işlemin yetersiz numune, yanlış değerlendirme, maliyet ve komplikasyon gibi problemleri bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisi pahalı bir işlemdir. Alınan parça karaciğerin sadece 1/50.000 lik bir alanını yansıtmaktadır (Grant 1999). Dolayısıyla karaciğeri diffüz olarak tutmayan hastalıklarda şüpheye neden olabilmektedir. Hepatit skorlaması subjektif değerlendirmelere dayanmaktadır. Bu yüzden skorlar kişiler arası farklı olabilmektedir (Desmet 1994). Tüm bu sebeplerden karaciğer biyopsisi dışında fibrozis evresini göstermede kullanılabilir noninvaziv belirteç arayışı uzun süredir yapılan araştırmalara konu olmaktadır.

Biz de bu çalışmamızda, noninvaziv bir işlemlerle karaciğer fibrozis evresiyle ilgili bilgi sahibi olmak için yapılan araştırmalara katkı sağlamayı amaçladık. Bu amaçla kronik hepatit B hastalarında serum İskemik Modifiye Albumin (IMA) düzeyi bakmayı planladık . IMA, normal şartlarda kobalt, bakır ve nikel gibi metalleri bağlama özelliği bulunan albuminin N terminal ucunun, iskemi, hipoksi ve asidoz gibi durumlarda değişikliğe uğrayarak bu metalleri bağlama yeteneğini kaybetmesi sonrasında oluşan formudur . Koroner arter hastalığı, son dönem böbrek hastalığı, DM , neoplastik hastalıklarda ve ciddi enfeksiyonlarda arttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Kronik karaciğer hastalıklarına yönelik birkaç adet çalışma mevcuttur (Chen 2011; Cakir 2012; Zuwala-Jagiello 2012). Ancak literatürde daha önce sadece HBV' ye bağlı gelişen KHB hastalarında IMA

düzeyine yönelik çalışma bulunmamaktadır. Bu anlamda ilk defa yapılmış olan çalışmamız sonucunda serum IMA düzeyleri ile karaciğer fibrozis evresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. KHB hastalarında IMA düzeyi, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı yüksek izlenmiştir ($p<0,05$) (Grafik 2). Ayrıca fibrozis evresi ilerledikçe serum IMA düzeyinin arttığı da saptanmıştır . Evre 1-2 ile evre 3-4 hasta grupları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Grafik 4).

Teorik olarak serum albumin konsantrasyonu daha düşük olduğu zaman, albumin molekülüne daha az kobalt bağlanmakta ve kobalt iyonları ile dithiothreitol (DTT)'ün arasında daha yoğun bir tepki oluşmaktadır. Sonuçta daha düşük albumin konsantrasyonları, aynı hastalarda oransal olarak daha yüksek IMA düzeylerine sebep olabilmektedir. Bu nedenle IMA/albumin oranı (IMAR) bakılması çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmamızda IMA gibi IMAR' ın da karaciğer fibrozisi ilerledikçe arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Grafik 3).

IMAR hasta grupları arasında bakıldığında , evre 1-2 ile evre 3-4 ve evre 1-2 ile evre 5-6 hastalar arasında istatistiki anlamlı izlenmiştir (Grafik 5) . Bu nedenle IMAR, IMA'yla kıyaslandığında fibrozis evresini predikte etmede daha değerli olarak düşünülebilir.

Hasta grubumuzda daha önceki çalışmalardan farklı olarak kronik hepatit etyolojisinin sadece hepatit B olması, IMA düzeyini etkileyebilecek kronik hastalıkların dışlanmış olması bize göre çalışmamızın avantajıydı. Çalışmamızda dezavantaj olarak ölçümlerin seri ölçüm yapılamayıp, tek ölçümle sınırlı kalınması gösterilebilir.

Chen ve ark. yaptıkları çalışma IMA ile ilgili çalışmaya 25 kronik hepatit hastası, 24 karaciğer sirozlu ve 14 üremik hasta alınmıştır. IMA ve IMAR düzeylerinin kronik hepatit ve siroz hastalarında, sağlıklı gönüllülere oranla yüksek olduğunu saptamışlardır. (Chen 2011). Sonuçta kronik karaciğer hastalığı olanlarda , IMAR'ın karaciğer fonksiyon ve rezervinde değerli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada alınan kronik hepatit hastalarının etyolojileri belirtilmemiştir.

Çakır ve ark. yaptıkları IMA çalışmasında 33 kronik hepatit hastası ve 33 sağlıklı çocuk hastası dahil edilmiştir (Cakir 2012). 33 hastanın 11'i Wilson, 5'i glikojen depo hastalığı, 2'si tirozinemi gibi metabolik hastalığa bağlı kronik hepatit hastasıydı. 6 hastada kolestatik karaciğer hastalığı, 3 hastada otoimmün hepatit ve 3 hastada kriptojenik siroz

tanısı mevcuttu. Sonuçta IMA ve IMAR düzeylerinin kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda yükseldiği, IMAR' ın son dönem karaciğer hastalığı ile pozitif korele olduğu, özellikle ileri evre fibrozis olanlarda orta evre fibrozis olanlara göre yüksek IMAR düzeyi olduğu (p=0,003) gözlemlenmiştir. Böylece serum IMAR düzeyinin fibrozis evresini öngörmeye önemli ipucu sağlayabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da IMAR düzeyinin fibrozis saptama ve fibrozis evresini predikte etmede IMA'dan daha duyarlı olduğu saptanmıştır.

Jolanta ve ark. yaptıkları çalışma kronik hepatit C (KHC) hastalarını kapsamaktaydı (Zuwala-Jagiello 2012). 63 hastanın 28 inde DM tanısı mevcuttu. DM olan KHC hastalarında IMA düzeyinin DM olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmada KHC 'ye bağlı gelişen sirozu olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır. Sonuç olarak KHC hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kronik karaciğer hastalarında , hepatic fibrozisi noninvaziv olarak değerlendirebilmek için birçok test çalışılmıştır. Serolojik testler ve radyolojik testler olmak üzere iki genel kategoriye kapsamaktadır. Serolojik testlerle ilgili çok aşama kaydedilmiş olmasına rağmen henüz histolojik analizle ilgili yeterli bilgiyi sağlayamamaktadırlar. Bu yüzden radyolojik yöntemlerle beraber kullanılmaları daha yaygındır.

Günümüzde geçerli olan dört grup serolojik test belirteci mevcuttur. Bunlar; Fibrotest-Aktitest (FT-AT), Hepaskor, Fibrospekt ve Avrupa Karaciğer Fibrozis Çalışma Grubu Paneli' dir. Ek olarak AST- trombosit oranı (APRI) yaygın olarak çalışılmaktadır. Bu testlerin birtakım dezavantaj ve kısıtlılıkları vardır. Karaciğer dokusundaki inflamasyona duyarlıdır, bu yüzden inflamasyon olmadan meydana gelen matriks depolanmasında duyarlılıkları azdır. Bu testler karaciğere spesifik değildirler ve serum düzeyleri klirens oranlarından etkilenmektedir.

Radyolojik testler içerisinde ultrason bazlı elastografi, manyetik rezonans elastografi (MRE) sayılabilir. Bu tetkikler karaciğer dokusunun büyük kısmı hakkında bilgi vermektedir. MRE, hastanın arkasında yerleştirilen bir prob vasıtasıyla verilen titreşimlerin ölçülme tekniğiyle çalışmaktadır. Yapılan 12 çalışmalık bir meta analizde siroz saptamada %91 sensitivite, %81 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (Singh 2015).

Ziol ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada elastografi ile karaciğer katılık ölçümünün karaciğer sirozunda faydalı olabileceği gösterilmiştir (Ziol 2005) .

Serum belirteçlerinden FT-AT testi, özellikle hepatit C hastalarına yönelik olarak , karaciğer biyopsisine alternatif olarak, 2002 yılından beri bazı ülkelerde kullanılmaktadır (Poynard 2004).

Karaciğer fibrozisine yönelik olarak, APRI ve Fibrotest kadar yaygın olmayan ve geliştirilmeye yönelik çalışmaları devam eden birçok direkt ve indirekt belirteç de bulunmaktadır. İndirekt belirteç olarak ; FIB-4 index, NAFLD fibrozis skor, protrombin, GGT ve apolipoproteinA1 (PGA) indeks , direkt belirteç olarak ; hyaluronik asit, YKL-40 , TGF- β bunlardan birkaçıdır (Vallet-Pichard 2007). Pontinha ve ark. yaptıkları çalışmada kronik hepatit B hastalarında hyaluronik asitin , karaciğer inflamasyon ve fibrozisi ile korele arttığı gösterilmiştir (Pontinha 1999). PGA indeks ile yapılan bir çalışmada alkolik karaciğer hastalarında sirozu saptamada % 66-72 duyarlı olduğu saptanmıştır (Poynard 1991). Calabrese ve ark.yaptığı çalışmada 12 KHB ve 65 kronik hepatit C hastası dahil edilmiş ve sonuçta TGF- β 1 ekspresyonu ile fibrozis arasında korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir (Calabrese 2003).

Serolojik ve radyolojik testlerin birlikte kullanılmasının etkinliği arttırdığı görülmüştür. Castera ve ark. yaptıkları çalışmada Fibrotest ve ultrason bazlı elastografi ile değerlendirilen hastalarda karaciğer biopsisi ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Orta derece fibrozis olan hastalarda %84, ileri evre fibrozis olan hastalarda %94 oranında uyumlu sonuçlar elde edildiği görülmüştür (Castera 2005).

Hepatik fibroziste noninvaziv testlerin kullanımı KHB dışında, kronik karaciğer hasarına sebep olabilecek ilaçların kullanımında da yararlı olacaktır. Bu tür ilaçlardan en yaygın kullanılanlarından biri de metotreksattır. Yapılan bir çalışmada metotreksat kullanan ve karaciğer biyopsisi yapılan 24 hastada Fibrotest ve ultrason bazlı elastografinin %88-88 oranında biyopsi ile uyumlu olduğu saptanmıştır (Berends 2007).

Fibrozisi yansıtmak için kullanılan serum grup testleri birçok belirteç kullanılarak yapılmaktadır. Bu testlerin daha da geliştirilebilmesi için yeni belirteçlerin eklenmesine veya mevcut belirteçlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamız sonucunda, karaciğer fibrozisini predikte edebildiği ve fibrozis evresi ilerledikçe arttığı gösterilen IMA ve IMAR'ın bu grup testlerine eklenmesi düşünülebilir.

Sonuç olarak, alışmamızda IMA ve IMAR' ın KHB nedeniyle oluşan karaciğer fibrozis derecesi ile korele olduğunu , ölçümü kolay ve efektif bir fibrozis belirteci olarak kullanılabileceğini gördük. Kronik hepatit B hastalarında HBV' ye bağlı gelişen karaciğer fibrozisinde non-invaziv tanı testlerine yönelik araştırmalara katkı sağladığını düşündüğümüz çalışmamız, seri IMA ölçümleri yapılarak tekrarlanabilir.

6.KAYNAKLAR

- Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(2-3):216-220,
- Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol.* 2008;19(4):207-230,
- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA.* 1990;263(9):1218-1222.
- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19(4):311-315.
- Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001;141(6):985-991.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmunes W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis.* 1982;146(2):198-204.
- Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet.* 1975;2(7938):740-741.
- Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol.* 2007;13(1):48-64.
- Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1315-1317.
- Berends MA, Snoek J, de Jong EM, Van Krieken JH, de Knegt RJ, van Oijen MG, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int.* 2007;27(5):639-645.
- Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003;49(4):581-585.
- Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. *JAMA.* 1965;191:541-546.
- Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet.* 1981;1(8219):550-551.
- Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, Rizzi R, Chiaberge E, Tardanico R, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology.* 1986;90(5 Pt 1):1268-1273.
- Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med.* 2001;344(6):452-454.
- Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology.* 2000;31(1):241-246.
- Bzowej NH. Hepatitis B Therapy in Pregnancy. *Curr Hepat Rep.* 2010;9(4):197-204.
- Cakir M, Karahan SC, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, Polat TB, et al. Ischemia-modified albumin levels in children with chronic liver disease. *Gut Liver.* 2012;6(1):92-97.
- Calabrese F, Valente M, Giacometti C, Pettenazzo E, Benvegna L, Alberti A, et al. Parenchymal transforming growth factor beta-1: its type II receptor and Smad signaling pathway

- correlate with inflammation and fibrosis in chronic liver disease of viral etiology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(11):1302-1308.
- Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet.* 1989;2(8663):588-591.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(2):343-350,
- Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology.* 1995;22(5):1387-1392.
- Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1001-1010,
- Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):422-430,
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65-73.
- Chen CY, Tsai WL, Lin PJ, Shiesh SC. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(11):1817-1821.
- Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat.* 2007;14(3):147-152.
- Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol.* 2008;61(9):1025-1028.
- Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 2):156-160,
- Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, et al. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. *J Viral Hepat.* 2008;15 Suppl 1:1-21.
- Da Silveira RA, Hermes CL, Almeida TC, Bochi GV, De Bona KS, Moretto MB, et al. Ischemia-modified albumin and inflammatory biomarkers in patients with prostate cancer. *Clin Lab.* 2014;60(10):1703-1708.
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet.* 1970;1(7649):695-698.
- Degertekin H, Gunes G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health.* 2008;122(12):1315-1317.
- Delaney WE, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(7):2471-2477.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19(6):1513-1520,
- Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology.* 2004;40(4):883-891.
- Dusek J, St'asek J, Tichy M, Bis J, Gregor J, Vojacek J, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta.* 2006;367(1-2):77-80,

- Farrugia A. Albumin usage in clinical medicine: tradition or therapeutic? *Transfus Med Rev.* 2010;24(1):53-63.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23(1):47-58.
- Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology.* 1995;21(1):77-82.
- Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut.* 2008;57(1):84-90,
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50,
- Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology.* 2004;40(4):790-792.
- Gaze DC, Crompton L, Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Med Princ Pract.* 2006;15(4):322-324.
- Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem.* 1997;43(8 Pt 2):1500-1506.
- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology.* *Gut.* 1999;45 Suppl 4:IV1-IV11.
- Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(5):238-253.
- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med.* 2008;26(2):202-205.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006;26(2):130-141.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1743-1751.
- Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S71-76.
- Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2011;140(1):132-143.
- Hernandez S, Venegas M, Brahm J, Villanueva RA. Full-genome sequence of a hepatitis B virus genotype f1b clone from a chronically infected Chilean patient. *Genome Announc.* 2014;2(5).
- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1049-1052.
- Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007;45(4):1056-1075.
- Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002;35(6):1522-1527.
- Hughes RA. Drug injectors and the cleaning of needles and syringes. *Eur Addict Res.* 2000;6(1):20-30,

- Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology*. 2007;46(2):395-401.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130(3):678-686.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-699.
- Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology*. 2009;50(2):555-564.
- Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int*. 1990;37(2):663-676.
- Kim WR. Epidemiology of hepatitis B in the United States. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S28-34.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-435.
- Kocan H, Citgez S, Yucetas U, Yucetas E, Yazici M, Amasyali AS, et al. Can ischemia-modified albumin be used as an objective biomarker for renal ischemic damage? An experimental study with Wistar albino rats. *Transplant Proc*. 2014;46(10):3326-3329.
- Komas NP, Vickos U, Hubschen JM, Bere A, Manirakiza A, Muller CP, et al. Cross-sectional study of hepatitis B virus infection in rural communities, Central African Republic. *BMC Infect Dis*. 2013;13:286.
- Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med*. 1996;100(1):98-109.
- Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(2):61-68.
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2576-2588.
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1011-1020.
- Lai KN, Lai FM, Chan KW, Chow CB, Tong KL, Vallance-Owen J. The clinico-pathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Q J Med*. 1987;63(240):323-333.
- Lau JY, Bain VG, Davies SE, O'Grady JG, Alberti A, Alexander GJ, et al. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology*. 1992;102(3):956-962.
- Leblebicioglu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(6):537-541.
- Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:100-107.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009;373(9663):582-592.
- Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. 1991;13(4):627-631.
- Lin CY. Clinical features and natural course of HBV-related glomerulopathy in children. *Kidney Int Suppl*. 1991;35:S46-53.
- Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol*. 2006;108(3):410-411.
- Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:3-10.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1828-1853.

- Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1839-1843.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-539.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-662.
- Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2091-2097.
- Maccallum FO. Homologous Serum Hepatitis. *Proc R Soc Med*. 1946;39(10):655-657.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348(9):808-816.
- Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol*. 2002;36(4):543-546.
- Maruyama T, Schodel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1006-1015.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:17-21.
- McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med*. 2001;135(9):759-768.
- Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, Gunay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58(1):15-19.
- Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol*. 1994;68(12):8102-8110.
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-2219.
- Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S. EASL clinical practice guidelines on the management of chronic hepatitis B: the need for liver biopsy. *J Hepatol*. 2009;51(1):226-227.
- Pontinha N, Pesseguero H, Barros H. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in asymptomatic chronic viral hepatitis B. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(5):343-347.
- Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology*. 1991;100(5 Pt 1):1397-1402.
- Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004;3(1):8.
- Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet*. 1991;337(8737):364.
- Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):932-937.
- Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart*. 2006;92(1):113-114.

- Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem*. 2004;50(9):1656-1660,
- Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17(15):1927-1938.
- Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):177-184.
- Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2007;13(4):525-531.
- Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):493-502.
- Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):440-451 e446.
- Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*. 2004;21(1):29-34.
- Soldan K, Ramsay M, Collins M. Acute hepatitis B infection associated with blood transfusion in England and Wales, 1991-7: review of database. *BMJ*. 1999;318(7176):95.
- Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;150(2):104-110,
- Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975;292(15):771-774.
- Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng*. 1999;12(6):439-446.
- Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011;11:337.
- Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Dig Dis Sci*. 1986;31(6):620-624.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-36.
- van Bommel F, Trojan J, Deterding K, Wedemeyer H, Wasmuth HE, Huppe D, et al. Evolution of adefovir-resistant HBV polymerase gene variants after switching to tenofovir disoproxil fumarate monotherapy. *Antivir Ther*. 2012;17(6):1049-1058.
- Wong F, Pai R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):187-195.
- Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2014;3.
- Zhang RL, Wang MY, Chen QY, Xiu XY, Ren KH, Qiu LY, et al. [Study on the risk factors related vertical transmission of HBV positive couples to their infant]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2012;33(12):1283-1287.
- Zhuang H. [Updates of EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection]. *Zhonghua Gan Zang Bing Xue Za Zhi*. 2012;20(6):427-429.
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48-54.

- Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):e18-25.
- Zuwala-Jagiello J, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(4):661-667.