



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TEDAVİ NAİF KRONİK HEPATİT B TANILI
HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASININ
NON-İNVAZİV TESTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mayıs 2023
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TEDAVİ NAİF KRONİK HEPATİT B TANILI
HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASININ
NON-İNVAZİV TESTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra DEMİR

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet SARGIN
Dr. Öğr. Üyesi Özgür BAHADIR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mayıs 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Kübra DEMİR' in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “TEDAVİ NAİF KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASININ NON-İNVAZİV TESTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet SARGIN
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Dr. Öğr. Üyesi Özgür BAHADIR
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: 06/06/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“TEDAVİ NAİF KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASININ NON-İNVAZİV TESTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Kübra DEMİR;

- 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.

Mayıs, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Prof. Dr. Mehmet SARGIN ve Dr. Öğretim Üyesi Özgür BAHADIR
- 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. Kübra DEMİR

TEŞEKKÜR

Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ilgileri ile yol gösterici olup yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a ve Sayın Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya,

Tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, tez sürecinin her aşamasında bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tez danışmanı hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Özgür BAHADIR'a,

Asistanlığım süresince çalışmaktan keyif aldığım sohbetlerini, desteklerini, yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Elif SOYBELLİ ve Dr. Kübra KUM DİNLER'e ve beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca ilgi ve sevgileri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde kuşkusuz en büyük paya sahip olan, desteklerini her daim yanı başımda hissettiğim canım annem Nilüfer BAYINDIR, canım babam Birol BAYINDIR'a,

Sevgili abim Gökhan BAYINDIR, kız kardeşim gibi olan eşi Zeynep BAYINDIR ve hayatımıza renk katan kuzenim Defne'ye,

Hayatıma girdiği günden bu yana her zaman ilgisini, sevgisini ve tüm varlığıyla yanımda hissettiğim, asistanlık süreci boyunca bana destek olan yol arkadaşım, sevgili eşim Erdi DEMİR'e ve sınırsız sevgisi, bitmeyen enerjisi ve gülerken kaybolan gözleriyle hayatıma neşe katan oğlum Metehan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra DEMİR

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK HEPATİT B.....	3
2.1.1. Viroloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Bulaş yolları.....	5
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Kronik hepatit B'nin doğal seyri	7
2.1.6. Kronik hepatit B'nin kliniği	9
2.1.7. HBV enfeksiyonun tanı yöntemleri.....	11
2.1.7.1. Serolojik belirteçler	11
2.1.7.2. Moleküler tanı	12
2.1.7.3. Biyokimyasal tanı.....	13
2.1.8. Kronik HBV'de karaciğer histopatolojisi	15
2.1.9. Karaciğer fibrozisi tespit yöntemleri	15
2.1.9.1. Karaciğer biyopsisi, evrelendirilmesi ve skorlaması	15
2.1.9.2. Non-invaziv testler	18
2.1.10. Kronik HBV tedavisi	19
2.1.10.1. İnterferonlar.....	20
2.1.10.2. Nükleos(t)ide analogları	21
2.1.11. Hepatit B virüs enfeksiyonundan korunma	22
2.2. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	22
2.2.1. Tanı ve epidemiyoloji.....	22
2.2.2. Patogenez.....	24
2.2.3. NAFLD görüntüleme yöntemleri	25
2.2.4. NAFLD histopatolojik özellikler.....	25

2.2.5. Skorlama ve evreleme	26
2.3. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE HEPATİT-B	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. HASTALAR	29
3.2. HASTALARIN GRUPLANDIRILMASI	30
3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME	30
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2: İNTİHAL RAPORU	

KISALTMALAR

AAR	: Aspartat Aminotransferaz/Alanin Aminotransferaz Oranı
AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
AFP	: Alfa Fetoprotein
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AntiHBc IgG	: IgG sınıfından olan Hepatit B Core Antikoru
AntiHBc IgM	: IgM sınıfından olan Hepatit B Core Antikoru
AntiHBc	: Hepatit B Çekirdek Antijenine Karşı Antikor
AntiHBe	: Hepatit B Zarf Antijenine Karşı Antikor
Anti-HBs	: Hepatit B Yüzey Antikoru
APASL	: Asian Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	: Aspartat Aminotransferaz-Trombosit Oranı İndeksi
ARFI	: Akustik Radyasyon Kuvveti İmpulsu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Eğrinin Altında Kalan Alan
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CccDNA	: Kovalent Olarak Kapalı Dairesel DNA
CHB	: Kronik Hepatit B
CI	: Güven Aralığı
CYP 2E1	: Sitokrom P450 2E1
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASL	: European Association of the Study of Liver
ETV	: Entekavir
FIB-4	: Dört Faktöre Dayalı Fibrozis İndeksi
FLİP	: Fatty Liver İnhibition of Progression
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
GPR	: Gama Glutamil Transpeptidaz -Platelet Oranı
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c

HBcAg	: Hepatit B Core Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Zarf Antijeni
HBIG	: Hepatit B immün globülin
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV DNA	: Hepatit B Virüsü Deoksiribonükleik Asit
HBV	: Hepatit B Virüs
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
Hct	: Hematokrit
HCV	: Hepatit C Virüs
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
INR	: İnternational Normalized Ratio
IQR	: Inter Quantile Range
IU	: İnternasyonal Ünite
KHB	: Kronik Hepatit B
LAM	: Lamivudin
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
MHC-II	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi-2
MR	: Manyetik Rezonans
MRE	: Manyetik Rezonans Elastografi
NAFLD	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAS	: NAFLD Aktivite Skoru
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NIT	: Non-invaziv test
NK	: Natural Killer
NPV	: Negatif Prediktif Değer
OR	: Odds Oranı
ORF	: Open Reading Frame
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
PT	: Protrombin Zamanı
RNAaz	: Ribonükleik asitaz

ROC	: Receiver Operating Characteristic
RT	: Reverse Transkriptaz
SAF	: Steatoz, Aktivite ve Fibrozis
SD	: Standart Deviasyon
TAF	: Tenofovir Alafenamid
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
TE	: Transient Elastografi
ULN	: Normalin Üst Sınırı
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaşma yolları.	6
Tablo 2.2. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun evreleri.	9
Tablo 2.3. Akut veya kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun fazını belirlemek için tanısal testler.	14
Tablo 2.4. Knodell skorlaması.	16
Tablo 2.5. İshak skoru.	17
Tablo 2.6. NASH histolojik bulgularının özeti.	26
Tablo 2.7. Brunt skor sistemi; derece(grade) ve evre(stage) skorlaması.	27
Tablo 2.8. NAS Aktivite skorlaması.	27
Tablo 2.9. NAS Fibrozis skorlaması.	27
Tablo 4.1. Tüm hastaların (n=) demografik, biyokimyasal ve serolojik özellikleri.....	33
Tablo 4.2. Hepatik steatozu olmayan ve olan KHB tanımlı hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik özellikleri.	34
Tablo 4.3. F0-2 ve F3-6 hastaları arasındaki değerlerin karşılaştırılması.	35
Tablo 4.4. Steatozu olmayan F0-2 ve F3-6 hastaları arasında değerlerin karşılaştırılması.	36
Tablo 4.5. Steatozu olan F0-2 ve F3-6 hastaları arasında değerlerin karşılaştırılması.	37
Tablo 4.6. GPR, APRI ve FIB-4'ün external cutoff değerlerinde steatozu olanlarda (n=192) significant fibrozisi öngörmedeki tanısal doğrulukları.	39
Tablo 4.7. GPR, APRI ve FIB-4'ün external cutoff değerlerinde steatozu olmayanlarda (n=339) significant fibrozisi öngörmedeki tanısal doğrulukları.....	41
Tablo 4.8. GPR, APRI ve FIB-4'ün internal cutoff değerlerinde steatozu olanlarda (n=192) significant fibrozisi öngörmedeki tanısal doğrulukları.	43
Tablo 4.9. Steatozlu hastalarda GPR, APRI ve FIB-4'ün fibrozis (Significant Fib. 3-6) açısından öngörücülüğü.	45
Tablo 4.10. GPR, APRI ve FIB-4'ün internal cutoff değerlerinde steatozu olmayanlarda (n=339) significant fibrozisi öngörmedeki tanısal doğrulukları.	48
Tablo 4.11. Steatoz olmayan hastalarda GPR, APRI ve FIB-4'ün fibrozis (Significant Fib. 3-6) açısından öngörücülüğü.	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Kronik hepatit B enfeksiyonu ve viral genotiplerin küresel dağılımı.....	4
Şekil 2.2.	Hepatit B virüsü enfeksiyonuna serolojik yanıtlar.....	13
Şekil 2.3.	NAFLD ve HCC arasındaki ilişki.....	23
Şekil 4.1.	Steatozu olan hastalarda GPR değerlerine göre hastaların gruplandırılması....	44
Şekil 4.2.	Steatozu olan hastalarda APRI değerlerine göre hastaların gruplandırılması.	44
Şekil 4.3.	Steatozu olan hastalarda FIB-4 değerlerine göre hastaların gruplandırılması.	45
Şekil 4.4.	Steatozlu hastalarda GPR' nin ROC eğrisi.	46
Şekil 4.5.	Steatozlu hastalarda APRI' nin ROC eğrisi.	46
Şekil 4.6.	Steatozlu hastalarda FIB-4' ün ROC eğrisi.	47
Şekil 4.7.	Steatozu olmayan hastalarda GPR değerlerine göre hastaların gruplandırılması.	49
Şekil 4.8.	Steatozu olmayan hastalarda APRI değerlerine göre hastaların gruplandırılması.	49
Şekil 4.9.	Steatozu olmayan hastalarda FIB-4 değerlerine göre hastaların gruplandırılması.	50
Şekil 4.10.	Steatozu olmayanlarda GPR' nin ROC eğrisi.....	51
Şekil 4.11.	Steatozu olmayanlarda APRI' nin ROC eğrisi.	51
Şekil 4.12.	Steatozu olmayanlarda FIB-4' ün ROC eğrisi.	52

ÖZET

TEDAVİ NAİF KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASININ NON-İNVAZİV TESTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik hepatit B tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik hepatit B’de karaciğer fibrozisini belirlemede karaciğer biyopsisi altın standart yöntem olup dezavantajları sebebiyle non-invaziv yöntemler geliştirilmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı giderek artan bir karaciğer yağlanması nedenidir, toplumda sık görülmektedir. Çalışmamız tedavi naif kronik hepatit B tanılı hastalarda karaciğer yağlanması non-invaziv testler üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladı.

Çalışmamız Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi’nde 2016- 2022 tarihleri arasında karaciğer biyopsileri yapılan tedavi naif kronik hepatit B tanılı 531 hastada retrospektif olarak yapılmıştır. İshak skorlamasıyla karaciğer biyopsileri non-significant fibrozis F0-2, significant fibrozis F3-6 olarak sınıflandırıldı. Karaciğer yağlanması varlığı değerlendirildi. Non-invaziv testlerden APRI, FIB-4 ve GPR ile hepatik steatozu olan ve olmayanların karaciğer fibrozisi öngörücülüğü ROC eğrisi çizilerek AUC değerlendirildi.

Yaş ortalaması 42,8 olan hastaların çoğunluğu erkekti (n=327, 61,6%). En sık fibrozis evresi F0 (n=166, 31,3%) ve F1 (n=171, 32,2%) idi. Hastaların 192’sinde (36,2%) karaciğer yağlanması vardı. Steatozu olanlarda (n=192) fibrozisi öngören en iyi sensitiviteye sahip test FIB-4 >0,6 iken, fibrozisi ekarte eden en iyi spesifiteye sahip test APRI $\leq$ 1,5 olmasıydı. Steatozu olmayanlarda (n=339) fibrozisi öngören en iyi sensitiviteye sahip test FIB-4 >0,6 iken, en iyi spesifiteye sahip test APRI $\leq$ 1,5’in altında olmasıydı. Significant fibrozisi ekarte etmekte APRI, FIB-4 ve GPR’nin external cutoff değerleri ile NPV ve sensitivitesi steatozu olanda >%92,3 ve >%84,4, steatozu olmayanda >%92,2 ve >%73,9 olarak bulundu. Significant fibrozisi ekarte etmekte internal cutoff değerleri ile APRI, FIB-4 ve GPR’nin NPV ve sensitivitesi steatozu olanda >%92,5 ve >%84,3, steatozu olmayanda >%90,2 ve >%52,5 olarak bulundu. Steatozu olanlarda (n=192) APRI, FIB-4, GPR için “optimal” eşik değerler (internal cutofflar), ROC analizi ile belirlendi. En iyi sensitiviteye

sahip test APRI iken en iyi spesifiteye sahip test FIB-4 olarak bulundu. AUROC değeri FIB-4'ün 0,841 ile mükemmel öngörücülükte, GPR'nin 0,742 ve APRI'nin 0,774 ile kabul edilebilir öngörücülükte olduğu bulundu. Steatozu olmayanlarda (n=339) APRI, FIB-4, GPR için internal cutofflar, ROC analizi kullanılarak saptandı. En iyi sensitiviteye sahip test GPR, en iyi spesifiteye sahip test FIB-4 olarak bulundu. AUROC değerleri APRI, FIB-4 ve GPR'nin 0,788, 0,771 ve 0,792 ile kabul edilebilir öngörücülüğe sahipti.

KHB tanılı hastalarda APRI, FIB-4 ve GPR'nin significant fibrozis öngörücülüğünün kabul edilebilir olduğu bulundu. Bu testlerin significant fibrozisi ekarte etmekte kullanılması daha faydalı olabilir. Ayrıca FIB-4 testi ile significant fibrozis ekarte edilerek, günlük klinik pratikte karaciğer biyopsisi ihtiyacında azalma sağlayabileceği düşünüldü.

Anahtar: Kronik hepatit B, non-invaziv testler, steatoz, significant fibrozis.



ABSTRACT

THE EFFECT OF FATTY LIVER ON NON-INVASIVE TESTS IN PATIENTS WITH TREATMENT-NAIVE CHRONIC HEPATITIS B

Chronic hepatitis B (CHB) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are important public health problems all over the world. Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of liver fibrosis in CHB. However, it has many limitations. Several non-invasive tests (NITs) were developed to predict significant fibrosis in CHB patients. In the present study, we aimed to evaluate the impact of liver steatosis on non-invasive tests (NITs) in treatment-naive chronic hepatitis B (CHB) patients.

This retrospective study included 531 treatment-naive CHB patients who underwent liver biopsy between 2016 and 2022. Patients with F0-2 and F3-6 were classified into non-significant and significant fibrosis groups, respectively. The presence of liver steatosis was also evaluated in the both groups on biopsies. The efficacy of NITs compared in the prediction of significant fibrosis in patients with or without hepatic steatosis statistically.

The AUROC of FIB-4, APRI and GPR in the prediction of significant fibrosis with hepatic steatosis were 0.841, 0.774 and 0.742, respectively. The NPV <0.6 of FIB-4 in the exclusion of significant fibrosis with hepatic steatosis was 100% and sensitivity was 100%. The PPV >1 of FIB-4 in the prediction of significant fibrosis with hepatic steatosis was 30.1% and specificity was 47.4%. The AUROC of FIB-4 was higher than those of APRI and GPR in the prediction fibrosis with hepatic steatosis.

FIB-4 has good accuracy in the prediction of significant fibrosis in Caucasian treatment-naive CHB patients with hepatic steatosis. The diagnostic performance of FIB-4 seems higher than APRI and GPR. Additionally, NITs worked better in the exclusion of significant fibrosis than in the prediction of significant fibrosis. Consequently, these tests may reduce the need for liver biopsy in clinical practice.

Key words: Chronic hepatitis B, non-invasive test, steatosis, significant fibrosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B Virüsü (HBV) tüm dünyayı etkileyen akut ve kronik hepatit B enfeksiyonuna yol açan önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılındaki verilerine göre dünyada 257 milyon kişi popülasyonun yaklaşık %3,5'i kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşamaktadır. Ekonomik olarak maliyeti daha uygun olan hepatit B tanı testleri sınırlıdır. Bu sebeple HBV ile enfekte olan kişilerin ancak %9'una yaklaşık 22 milyon kişiye tanı konulabilmiştir. Tanı konulan bireyler arasından 2015 yılında yalnızca %8'ine yaklaşık 1,7 milyon kişiye tedavi verilebilmiştir (1). Ülkemizde 18 yaş üstü her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış ve 2 milyondan fazla kişide HBsAg pozitifliği olduğu tahmin edilmektedir. Fakat yaklaşık %12'sinin bu durum hakkında bilgi sahibi olduğu tespit edilmiştir (2).

Hepatit; hepatik inflamasyon ve hücre nekrozu sonucu meydana gelen karaciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır. Kronik hepatit B tanısı 6 aydan uzun süre boyunca HBsAg'nin yüksek seyretmesi ile konulmaktadır (3). Kronik hepatit B siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonlara yol açmaktadır (4). Uzun dönemde meydana gelen bu komplikasyonlar viral hepatitlere bağlı ölümlerin %96'sını oluşturmaktadır (1).

Kronik Hepatit B tedavisine başlamada karaciğer fibrozisin evresi önemli parametrelerden birisidir. Karaciğer biyopsisi, fibrozis evresinin belirlenmesinde halen altın standart olarak kullanılmaktadır. Fakat alınan biyopsi örneklerinin hacmi karaciğer dokusunun çok küçük bir bölümü olduğu için fibrozisin doğru evrelemesi için yetersiz olabilir. Ayrıca biyopsi planlanan hastada kontrendikasyon olabilir. Tanısal doğruluğu patolojik değerlendirme yapan kişiye göre farklılık gösterebilir. Kanama gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve hastaneye yatış gerektirebilir. Bu durum ise ekonomik açıdan maliyetli ve tekrarının yapılması güçtür (5, 6).

Bundan dolayı, karaciğer fibrozis evresini belirlemek için kan örnekleri kullanılarak bakılan non-invaziv yöntemler olarak çeşitli indeksler ve serum biyobelirteçleri geliştirilmiştir. Fibrozis-4 (Fib-4) skoru, aspartat aminotransferaz (AST) trombosit oranı indeksi (APRI) ve gama glutamil transpeptidaz trombosit oranı (GPR); rutin kan

tetkiklerinde bakılan AST, ALT, GGT ve platelet sayısını kullanarak fibrozis değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Non-invaziv testler karaciğer biyopsi ihtiyacını azaltarak hastalığın takip ve tedavisinin düzenlenmesi için kullanılmaktadır (7, 8).

Giderek artan karaciğer yağlanması önemli bir halk sağlığı sorunudur. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) alkol dışındaki sebeplere bağlı olarak karaciğerde meydana gelen yağlanmaları tanımlar. Karaciğer yağlanmasında kan tetkiklerinde bakılan AST, ALT ve GGT gibi değerlerde yükselme görülebilmektedir (9, 10). Karaciğer yağlanmasına bağlı olabilen bu artışın non-invaziv testlerin doğruluğunu nasıl etkilediği tam olarak ortaya konulamamıştır.

Biz çalışmamızda, tedavi naif kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer yağlanmasının non-invaziv testler üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK HEPATİT B

2.1.1. Viroloji

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesinin prototip bir üyesidir. HBV, lipid kompleks ve proteinlerden oluşan zarf ve kısmen çift sarmallı çembersel DNA içerir. Hepatositlere tropizmi olan, küçük, Dane partikülü 42 nm çaplı bir viriondur (11).

Hepatit B virüslerinin dışında lipoprotein zarflar ve glikoprotein yapıdaki yüzey antijenleri bulunur. Sirküler kısmen çift sarmallı DNA ve DNA sentezinde ve mRNA (Mesajcı ribonükleik asit) transkripsiyonunda 4 görevli polimerazı olan viral nükleokapsid zarfın içerisinde bulunur. Viral replikasyon sırasında gevşek sirküler DNA kovalent kapalı sirküler (ccc) DNA'ya dönüştürülür. Viral transkripsiyonda cccDNA şablon olarak kullanılır (12). Genom üzerinde 4 adet “open reading frame (ORF)” mevcuttur. Bunlar core (C), polimeraz (P), yüzey (S) ve X olarak isimlendirilirler. S geni büyük, orta ve küçük yüzey proteinlerini; C geni HBcAg ve HBeAg; P geni DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNAz H aktivitesine olan viral polimerazı; X geni X proteinini kodlar (13).

HBV'nin yaşam döngüsü, virüsün hepatosit yüzeyindeki reseptörü olan son yıllarda tanımlanmış sodyum taurokolat ko-transporting polipeptide (NTCP) bağlanmasıyla başlar. Başka eş reseptörler de olabilir. Virion sitoplazmada soyulur, nükleokapsid içeren DNA, sitoplazmadan hepatositin nükleusuna geçer. Replikasyon sırasında hepatosit nükleusunda kısmen serbestleşmiş çembersel çift sarmal DNA, cccDNA'ya dönüşür. HBV genom replikasyonu için revers transkriptaz (RT) enzimini kullanır. Pregenomik RNA, nükleokapsid, polimeraz proteinleri virüs kor partikülünün içinde, revers transkripsiyonun olduğu yerde kapsidlenir. Kısmen çift sarmallı nükleokapsidler hepatosit nükleusuna tekrar girerek daha fazla cccDNA üretirler ya da zarf proteinleri ile kaplanıp tamamlanmış virionlar olarak sekrete edilirler. Transkripsiyonunda hata oranı yüksektir, bu nedenle de viral genomda mutasyon sık görülür (11).

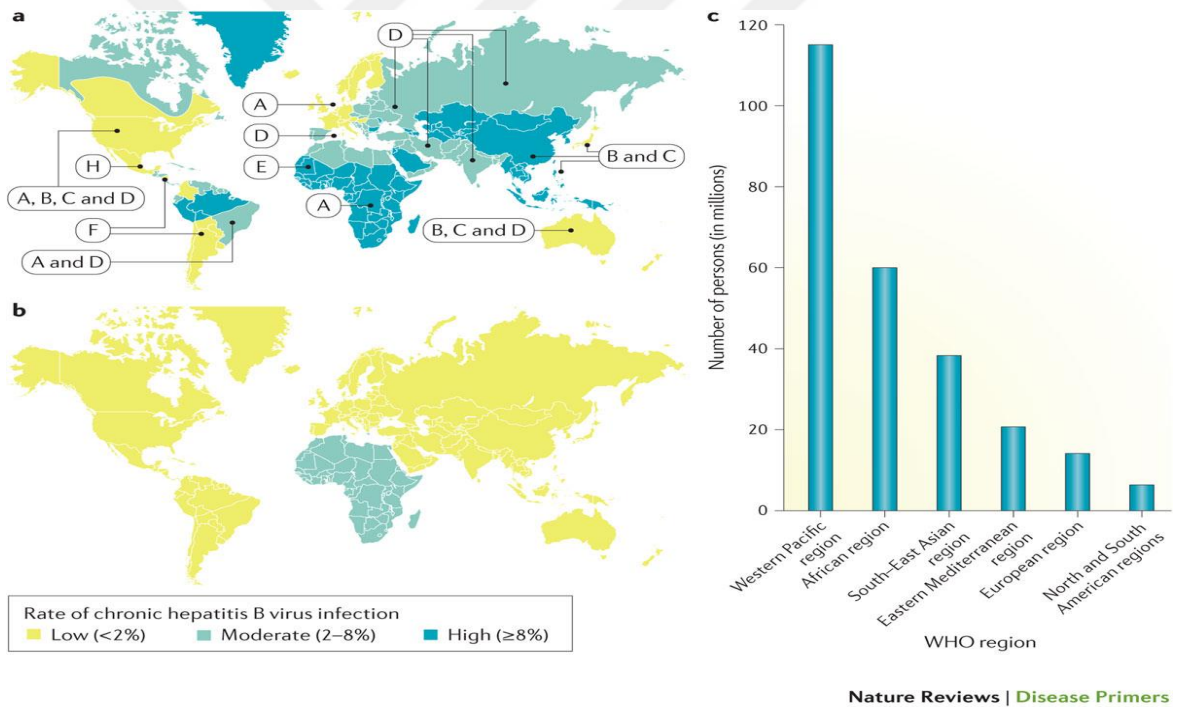
Hepatit B virüsünün bugüne kadar 8 genotipi tanımlanmıştır. Genotip A başlıca Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Hindistan ve Afrika, genotip B ve C Asya, genotip D Güney

Avrupa, Orta Doğu ve Hindistan, genotip E Batı ve Güney Afrika, genotip F Güney ve Orta Amerika, genotip G Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ve genotip H Orta Amerika ve Kaliforniya’da hakim olarak görülmüştür (14). Ayrıca Vietnam, Laos ve Doğu Hindistan’da genotip I ve genotip J Japonya’da tespit edilmiştir (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

2016 yılında toplam küresel hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyon prevalansının 292 milyon kişiye karşılık gelen %3,9'a (%95 güven aralığı, %3,4 ile %4,6) yükseldiğini göstermektedir. Ayrıca yaklaşık 29 milyon kişiye (%10) HBV enfeksiyonu tanısı konulduğu ve tedaviye uygun olanların sadece 4,8 milyonunun (%5) gerçekten tedavi edildiği tespit edilmiştir (16).

Kronik hepatit B enfeksiyonu olup farklı popülasyon prevalansına sahip bölgeler, yüksek (>%8), orta (%2-8) ve düşük (<%2) olarak sınıflandırılmıştır (17).



Şekil 2.1. Kronik hepatit B enfeksiyonu ve viral genotiplerin küresel dağılımı (17).

Farklı ülkelerde hâkim olan genotipler bölüm a'da gösterilmiştir. Bölüm b, <5 yaş çocuklarda kronik hepatit B enfeksiyonunun küresel prevalansını göstermektedir. Bölüm c, farklı DSÖ bölgelerindeki kronik hepatit B taşıyıcılarının tam popülasyon büyüklüğünü göstermektedir.

Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Her yıl yaklaşık 686.000 HBV ile ilişkili ölüm meydana gelmektedir. Kronik

HBV enfeksiyonu olan kişilerin % 25 kadarı siroz veya hepatosellüler karsinomdan (HCC) ölmektedir (18).

Ülkemizde 18 yaş üstü üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış durumdadır ve 2 milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir. Bu kişilerin yaklaşık %12'sinin durumdan haberdar olduğu saptanmıştır. Ülkemizde 1999-2009 arasında yapılmış olan çalışmaların yaş ve bölge olarak değerlendirilen bir sistematik derlemesinde HBsAg pozitifliğinin %4,6 olduğu yaklaşık 3,3 milyon bireyin kronik HBV ile enfekte olduğu bildirilmektedir. En düşük prevalansın 0-14 yaş grubunda (%2,8), en yüksek prevalansın ise 25-34 yaş grubunda (%6,3) olduğu tespit edilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2012-2016 yılları arasında yapılan karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısını (%40-50) HBV enfeksiyonuna bağlı akut veya kronik karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri oluşturmaktadır (19).

2.1.3. Bulaş yolları

HBV, enfekte vücut sıvılarına kişinin temas etmesiyle yayılır ve tek doğal konakçı insandır. Kan, bulaş için en önemli araçtır, ancak semen, tükürük ve diğer vücut sıvılarının da bulaştırıcılığı mevcuttur. Günümüzde HBV bulaşmasının üç yolu tanımlanmıştır: perinatal, cinsel ve parenteral/perkütan geçiş (20).

- a. **Perinatal bulaş:** Prenatal, intrapartum ve emzirme dönemleri olarak üç şekilde gerçekleşir. Prenatal bulaşta plasentadan tek geçebilen HBV proteini olan HBeAg ilişkilendirilmiştir. İntrapartum bulaş en yaygın olanıdır. Kontraksiyonlar sırasında anne kanının bebeğe mikro transfüzyon olması, mukozal membran yapışmaları ve deri döküntüleri olmasıyla gerçekleşir. Emzirme döneminde bulaşta HBsAg gibi HBV proteinleri anne sütü ve kolostrumda olmasıyla meydana gelir (21).
- b. **Cinsel bulaş:** Homoseksüel ve heteroseksüel bulaş mevcuttur. Cinsel aktivite süresi, partner sayısı, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü ve sifiliz seropozitifliği bulaş riskini arttırmaktadır. Seksüel partnerin uyuşturucu kullanması, fahişeler ve fahişelerin müşterilerinin uyuşturucu kullanması yüksek risk içerir (20).
- c. **Parenteral/Perkütan bulaş:** Genellikle iğnelerini paylaşan enjeksiyon uyuşturucu kullanan bireyler arasında gerçekleşir (22). Kan transfüzyonu yoluyla HBV enfeksiyonu edinme riski, HBV prevalansına bağlı olarak değişir. Transfüzyon ile bulaşma riski, gönüllü bağışçıların olması, risk-davranış değerlendirmesine dayalı bağışçı seçimi, giderek daha hassas hepatit B antijeni (HBsAg) tahlillerinin geliştirilmesi, bazı düşük endemik ülkelerde hepatit B

çekirdek antikoru (anti-HBc) taramasının kullanılması ve HBV nükleik asit testinin yakın zamanda uygulanması yoluyla istikrarlı bir şekilde azaltılmıştır (23). Akupunktur ve dövme gibi bazı uygulamalarda enfekte kanla kontamine olmuş ekipmanların kullanımı da bulaşa sebep olmaktadır (24). Hastadan hastaya veya hastadan sağlık personeline kontamine aletler veya kazara iğneler yoluyla da bulaş meydana gelir. Standart önlemler ve uygun aseptik tekniklerle önlenebilecek güvenli olmayan enjeksiyon uygulamalarından kaynaklanır. Hastalar arasında çapraz kontaminasyon da olabilir. Transplant alıcılarında da bulaş görülebilir (25).

Tablo 2.1. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaşma yolları (26).

	Yüksek	Orta	Düşük
Taşıyıcı oranı	≥%8	%2 ile %7	<%2
Coğrafi dağılım	Sahra altı Afrika'nın bazı kısımları (örneğin, Batı Afrika, Güney Sudan)	Akdeniz havzası, Doğu Avrupa, Orta Asya, Güneydoğu Asya, Çin, Japonya, Latin ve Güney Amerika'nın bazı kısımları (örneğin, Peru, Kolombiya), Orta Doğu	Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa, Meksika, Avustralya, Yeni Zelanda
Sık görülen yaş aralığı	Perinatal ve erken çocukluk	Erken çocukluk	Yetişkin
Sık görülen bulaş şekli	Anneden çocuğa, Perkütan	Perkütan, seksüel	Perkütan, seksüel

2.1.4. Patogenez

HBV ile alakalı karaciğer hastalığının patogenezi büyük oranda immün aracılı mekanizmalara bağlıdır. Bazen sitotoksik karaciğer hasarına da sebep olabilir (26).

İmmün aracılı karaciğer hasarında hem doğuştan hem de adaptif immün yanıtlar, HBV enfeksiyonunun immün kontrolüne katkıda bulunur, buna rağmen T hücre yanıtı hem immün kontrolde hem de karaciğer hasarında rol oynar (27).

HBV'nin hepatositlere girişinden 3-5 hafta sonra HBV DNA ve HBcAg hepatositlerde tespit edilir. Genellikle virüslere karşı meydana gelen İnterferon alfa ve beta (IFN α , β) yanıtı burada gözlenmez, bu da HBV'nin immün yanıttan kaçtığına göstergesidir. Fakat doğal immün yanıt, natural killer (NK) ve kupffer hücrelerinin salınımına yol açar ve karaciğerdeki dentritik hücreler de antijen oluşturmada rol almaya başlarlar. Kronik hepatit B enfeksiyonunda NK ve dendritik hücrelerin işlevlerinde bozulma görülmüştür, bu sebeple NK hücrelerinin sitotoksitesi azalmış, İnterferon-gama, Tümör nekrozis faktör-alfa gibi antiviral sitokinlerin üretiminde azalma meydana gelmiştir (11).

T ve B hücrelerinin aracılık ettiği hücrel immün yanıtta başlar. CD4+ T hücreleri virüslere karşı direk etkili olmayıp IL-2 üretilip CD8+ T hücrelerinin uyarılmasını sağlar. NK ve dentritik hücreleri majör doku uygunluk kompleksi-2 (MHC-II) ile CD4+ T lenfositleri uyarırlar. CD8+ T hücreleri HBV enfeksiyonunun viral klirensinde, karaciğer hasarı ve hastalığının patogeneğinde başlıca rol alan hücrelerdir. Bu hücrelerin yokluğunda viral yük çok artar. Virüsle enfekte olan hücre sayısı, CD8+ T hücre sayısından çok daha fazla olabilir. Şayet yeterince CD8+ T hücre sayısı indüklenirse tüm enfekte hepatositlerin öldürülmesi de fulminant karaciğer yetersizliğine sebep olabilir (11, 28).

B hücre cevabı da HBV enfeksiyonunda önemlidir. Regülatuar B hücre alt grup T hücre yanıtını yönetir. B hücrelerden salgılanan HBsAg'ye karşı antikorlar yani anti-HBs ile de gelecekteki olası enfeksiyonların önüne geçilmiş olunur (11).

Kronik HBV hastalarında spesifik CD8+ T hücrelerinin fonksiyonel olarak zayıf olduğu ve IFN- γ gibi sitokinleri üretmede yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Hastaların karaciğerinde virüse spesifik CD8+ T hücreleri mevcuttur ve hastalık patogeneğine katkıda bulunabilirler fakat enfeksiyonun klirensini sağlayamazlar (28). İntrahepatik ve periferik HBV spesifik T hücrelerin sayısı ve fonksiyonu dolaşımdaki HBV DNA seviyesi ile ters orantılıdır. Kronik HBV enfeksiyonunda interlökin-10 ve interlökin-10 üreten immünsüpresif B hücreleri de çoğalmıştır (29).

2.1.5. Kronik hepatit B'nin doğal seyri

Kronik hepatit B enfeksiyonu, HBV'nin replikasyonu ile konakçı immün yanıt arasındaki etkileşimi yansıtan aktif bir süreçtir. Kronik hepatit B'nin doğal seyri, HBV DNA seviyeleri, HBeAg, alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ve karaciğer inflamasyonunun varlığı ve yokluğu dikkate alınarak 5 faza ayrılmıştır. Yeni terminoloji enfeksiyon veya hepatit olarak iki temel kronikliği tanımlamaktadır (30).

Evre 1: Önceden immün toleranslı faz olarak bilinen HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonudur. HBeAg pozitifliği, yüksek seviyede HBV DNA ve normal sınırlarda ALT değerleriyle [normalin üst sınırı (ULN) yaklaşık 40 IU/L] karakterizedir. Yüksek değerlerdeki HBV DNA sebebiyle daha fazla bulaşıcıdır. Karaciğerde fibrozis ve nekroinflamasyon ya minimaldir ya da yoktur. Perinatal yoldan bulaş olan kişilerde daha fazla görülür (31).

Evre 2: HBeAg-pozitif kronik hepatit B, HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri ve ALT yüksekliği ile tanımlanır. Karaciğerde orta derecede veya şiddetli nekroinflamasyon gözlenirken fibroziste de progresyon izlenmektedir. Evre 1'den yıllar sonra ortaya çıkabilirken, erişkin dönemde daha sık ve hızlı meydana gelmektedir. Bu aşamada çoğu hasta HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması ile HBeAg-negatif enfeksiyon fazına girebilir. Bazı hastalarda ise HBV kontrol edilemez ve yıllarca HBeAg-negatif kronik hepatit B faz progrese olur (30).

Evre 3: Eskiden 'inaktif taşıyıcı' faz olarak adlandırılan HBeAg-negatif kronik hepatit B enfeksiyonu olarak geçen belirlenemeyen veya <2.000 IU /ml HBV DNA olması, Anti-HBe pozitifliği ve normal ALT (ULN~40 IU/L) değeri ile karakterizedir (32). Bazı hastalarda HBV DNA seviyeleri>2.000 IU/ml (genelde <20.000 IU/ml), normal ALT seviyeleri ve minimal nekroinflamasyon ve düşük düzeyde fibrozis görülebilir. Bu hastalarda HCC ve siroza gidiş riski azdır. Fakat kronik hepatit B'ye ilerleme görülebilir (33). HBsAg kaybı veya serokonversiyonu yılda %1-3 görülebilir (34).

Evre 4: HBeAg-negatif kronik hepatit B, anti-HBe varlığı ile kalıcı veya dalgalanan yüksek seviyelerde HBV DNA aynı zamanda fluktasyon gösteren veya persistan yüksek ALT değerleri ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis görülür (35). Hastaların çoğunda prekor ve/ veya bazal kor promotor bölgede mutasyonlar sonucu genetik varyantlara bağlı HBeAg ekspresyonu olmaz fakat viral replikasyon devam eder. Bu fazda hastalarda spontan remisyon düşük oranlardadır (3, 36).

Evre 5: HBsAg-negatif faz serumda HBsAg negatif, anti-HBe antikorları pozitif ve anti-HBs pozitif veya negatif olarak tanımlanır (37). Bu faz "occult (gizli) HBV enfeksiyonu" olarak da bilinir. Genellikle normal ALT değerlerine sahipken HBV DNA düzeyleri ölçülemez. HBV DNA (cccDNA) karaciğerde tespit edilebilir (30). Siroz öncesi HBsAg kaybı varsa siroz, dekompanseasyon ve HCC riskinde düşüş sağlarken sağkalımı da iyileştirmektedir. Eğer HBsAg kaybı sirozdaki önce meydana geldiyse HCC riski altında kalınır bu sebeple HCC sürveyansı devam etmelidir (38).

Tablo 2.2. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun evreleri (36).

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif		HBsAg negatif
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	
HBsAg	Yüksek Pozitif	Yüksek /Orta	Düşük	Orta	Negatif
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁶ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷			
IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL	Negatif/Düşük düzey		
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal
Karaciğer hastalığı	Yok ya da minimal	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır	Yok
AASLD sınıflandırma	İmmün toleran	İmmün aktif HBeAg pozitif kronik hepatit B	İnaktif kronik hepatit B	İmmün aktif HBeAg negatif kronik hepatit B	İyileşmiş kronik hepatit B
APASL sınıflandırma	İmmün toleran	İmmün aktif	Düşük replikatif dönem	Reaktivasyon dönemi	Seroklirens
EASL sınıflandırma	HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonu	HBeAg pozitif kronik hepatit B	HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu	HBeAg negatif kronik hepatit B	HBsAg negatif okkült hepatit B
Klimik 2014	İmmün toleran	İmmün klirens – immün aktif	İnaktif taşıyıcı	Reaktivasyon	İyileşme Dönemi

2.1.6. Kronik hepatit B'nin kliniği

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dinamik bir oluşumdur. Enfeksiyonun gidişatında yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, diğer enfeksiyonların mevcudiyeti gibi pek çok etken olsa da ana mekanizması virüsün çoğalması ve konak ile olan etkileşiminden meydana gelmektedir (35). Hepatit B virüsünün 6 aydan fazla bulunması ve bu dönemde karaciğerde nekroinflamasyon yapması gerekmektedir. HBV DNA seviyelerinin anlamlı düzeyde olması beklenir (>10⁴ kopya/ml). Akut enfeksiyon sonrası HBsAg'nin altı aydan uzun süreli pozitifliği kronik hepatit B'nin varlığını ortaya koyar. Enfekte olan erişkinlerin %5'inde kronik HBsAg taşıyıcılığı meydana gelirken, yenidoğanlarda %90, bebeklerde %50 ve çocuklarda %20 oranında kronik HBsAg taşıyıcılığı ortaya çıkmaktadır (39).

KHB çoğunlukla sessiz seyreden bir hastalıktır. Tanı, genellikle donör olarak kan vermeye gelindiğinde veya rutin kan taramaları esnasında tesadüfen HBsAg pozitifliğinin tespit edilmesi veya serum transaminazlarında orta derecede yüksekliklerin araştırıldığı esnada konabilir. Semptomlar karaciğer hasarının seviyesi ile uyumlu değildir (40).

KHB kliniği asemptomatik enfeksiyondan morbiditeye neden olan hastalığa veya son dönem fatal hepatik yetmezliğe kadar farklılaşabilir. Halsizlik sık görülen semptomu iken devamlı veya intermittan sarılık ilerlemiş kliniğin göstergesidir. Sarılığın artması, kırgınlık ve anoreksinin olmasıyla akut hepatite benzeyen alevlenmeleri kendiliğinden olabilir. Bu dönem genelde virolojik reaktivasyona denk gelir. Bu durum karaciğer hasarına yol açarken siroz üzerine eklenirse hepatik dekompanseasyona neden olabilir. Son dönem kronik hepatitte asit, ödem, gastroözofageal varis kanamaları, hepatik ensefalopati, koagülopati ve hipersplenizm sirozda olan komplikasyonlar görülür. Hasta ilk kez bu komplikasyonlarla da kliniğe başvurabilir. Akut hepatitin prodromal fazında görünen sistemik dolaşımdaki hepatit B antijen-antikor komplekslerinin depolanmasına bağlı olarak ekstrahepatik komplikasyonlar görülebilir. Bunlardan sık görülenleri artralji ve artrit daha nadir görülenleri ise purpurik kutanöz lezyonlar (lökositoklastik vaskülitler), immün-kompleks glomerülonefritleri ve jeneralize vaskülitlerdir (poliarteritis nodoza) (41).

Hepatosellüler karsinom karaciğerin en sık primer tümörüdür. Dünyada, endemik bölgelerde HBV enfeksiyonu en sık sebebidir. Türkiye’de de HCC’nin en sık sebebidir (42).

Hepatit B Enfeksiyonu Yönünden Kimler Taranmalı?

Aşağıda yazan grupların öncelikli olarak taranması önerilmektedir.

- Orta ve yüksek endemik bölgelerde doğanlar,
- Ebeveynleri HBV endemisitesi yüksek olan bölgelerde doğmuş olan ve hepatit B aşısı yaptırmamış kişiler,
- İntravenöz madde kullanım öyküsü olanlar,
- Homoseksüel erkekler, riskli cinsel davranışı olanlar ve seks işçileri,
- Kemoterapi, organ nakli ile ilgili immunsupresyon ve immunsupresif tedavi verilen romatolojik veya gastroenterolojik hastalıkları olan kişiler,
- Nedeni bilinmeyen ALT ve AST yüksekliği olan kişiler,
- Kan, plazma, organ, doku veya semen donörleri,
- Prediyaliz, hemodiyaliz, periton diyalizi ve evde diyaliz hastaları dahil olmak üzere son dönem böbrek hastalığı olan kişiler,
- Gebeler,
- HBsAg pozitif anneden doğan bebekler,
- Herhangi bir kronik karaciğer hastalığı olan kişiler (Örn: Kronik HCV enfeksiyonu),
- HIV ile enfekte kişiler,

- HBsAg pozitif kişilerle ortak alanda yaşayanlar, ortak enjektör kullanan veya cinsel teması olanlar,
- Çok eşli korunmasız cinsel ilişkide bulunan kişiler
- Cinsel yolla bulaşan bir hastalık için değerlendirilen veya tedavi edilen kişiler,
- Kan veya kan bulaşmış vücut sıvılarına mesleki olarak maruz kalma riski taşıyan sağlık ve kamu güvenliği çalışanları,
- Gelişimsel engelli insanlara bakım veren merkezlerde kalanlar ve çalışanlar,
- Orta veya yüksek HBV enfeksiyonu prevalansı olan ülkelere seyahat edenler,
- Kan veya vücut sıvısı maruziyeti sonrasında profilaksi yapılmasını gerektiren durumlarda maruziyete sebep olan kaynak kişiler,
- Cezaevindeki mahkumlar,
- Diyabetes mellitusu olan 19-59 yaş arasındaki bireyler,
- Ülkemizde 1996 yılından önce kan transfüzyonu yapılmış olanlar,
- Hijyen kurallarının az olduğu düşük sosyoekonomik bölgelerde ikamet eden kişiler,
- Hijyen kurallarının uygun olmadığı yerlerde kuaför hizmeti alan veya dövme, piercing, kulak deldirme gibi işlemleri yaptıranlar (19, 43, 44).

2.1.7. HBV enfeksiyonun tanı yöntemleri

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun tanısında serolojik ve moleküler testlerden yararlanılır. Virüse karşı ortaya çıkan antijen ve antikorlar serolojik belirteçler olarak kullanılırken viral yük ve genotipleri belirlemek içinde moleküler tanı testleri kullanılır. Bunlar tedavi için önemlidir (3, 45).

2.1.7.1. Serolojik belirteçler

HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğundan saptanamaz (46).

Hepatit B virüsüne maruz kalındıktan 1 ile 10 hafta sonra serumda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) görülebilir. Bunun 6 aydan fazla yüksek seviyelerde kalması kronik hepatit B enfeksiyonunun meydana geldiğini gösterir. HBV enfeksiyonunun iyileşmesi saptanan HBsAg'nin tespit edilememesi ile anlaşılabilir (47). Bu evrede anti-HBs ortaya çıkar ve iyileşmenin göstergesidir. Anti-HBs ile anti-HBc IgG pozitifliği doğal bağışıklığı gösterirken, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile meydana gelen koruyuculuğu göstermektedir. HBsAg'nin oluşumundan uzun bir zaman olmadan HBeAg ortaya çıkar. HBeAg infektiviteyi ve viral replikasyonun devam ettiğini gösterir. Anti-HBe, HBeAg'nin

negatifleşmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Anti-HBe'nin ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve iyileşmeye doğru gidildiğini göstermektedir (46, 48, 49). Fakat HBe serokonversiyonu olan bazı hastalarda HBeAg üretimini engelleyen pre-kor veya kor bölgesinde mutasyonlar sebebiyle aktif viral replikasyon devam eder (50). Bu durum HBeAg negatif kronik aktif hepatit B enfeksiyonu olarak tanımlanır. Ülkemizde en sık bu şekli rastlanmaktadır (51). HBeAg'nin 10 haftadan fazla pozitif kalması vakanın kronikleşeceğini gösterir. HBeAg pozitif olanların bulaştıracılığı daha fazladır (48).

HBeAg, enfekte hepatosit hücrelerinde bulunur ve serumda saptanamaz. Akut enfeksiyonda anti-HBc IgM ve IgG, artmış serum aminotransferazı ve semptomlar varlığında, HBsAg tespitinden 1-2 hafta sonra meydana gelir. Genellikle altı ay sonra anti-HBc IgM serum seviyeleri saptanamaz olur. Anti-HBc IgG pozitifliği hem HBV enfeksiyonu esnasında hem de KHB gelişen hastalarda serumda saptanmaya devam eder (51). Anti-HBc IgM'nin tek başına saptandığı döneme 'Pencere dönemi' denir. Akut HBV enfeksiyonunun göstergesidir (52).

İzole anti-HBc IgG pozitif olarak saptanabilir.

- Geçirilmiş HBV enfeksiyonlu ve Anti-HBs düzeyi saptanamayan olgularda.
- Tespit edilemeyecek kadar düşük titrede HBsAg'si olan kronik enfeksiyonlu olgularda.
- Pencere dönemi uzarsa Anti-HBc IgM antikorları ile Anti-HBc IgG antikorlarının yer değiştirmesi.
- Yalancı pozitiflik.
- Kan transfüzyonunu sonrası veya anneden bebeğe antikorların pasif olarak geçişi sonucu (48, 49, 52, 53).

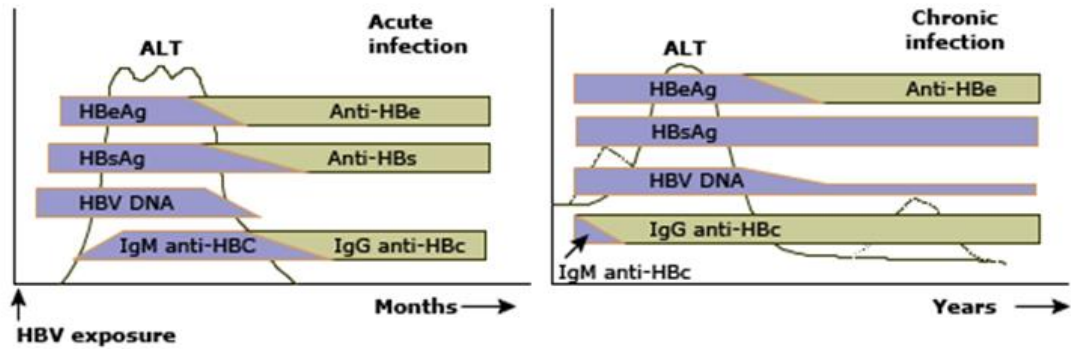
2.1.7.2. Moleküler tanı

HBV DNA, replikasyon aktivitesini ve viral yükü gösterir. HBV enfeksiyonundan yaklaşık 1 ay sonra tespit edilir ve giderek artar (10^8 kopya/ml'den fazla). Kronik enfeksiyonda yavaş yavaş azalır veya iyileşme olursa kaybolur (45). Yüksek seviyelerdeki HBV DNA hastalığın hızlı ilerlemesi ile ve hepatosellüler kanser (HCC) insidansında artışla bağlantılıdır. HBV DNA, antiviral tedavi verilecek hastaları belirlemede ve bu hastaların takibinde kullanılır (54, 55).

HBV DNA iki şekilde tespit edilir. Birincisi hibrit yakalama ve dallanmış DNA teknolojisi gibi sinyal amplifikasyonudur. İkincisi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi

hedef amplifikasyondur. Real time PCR geniş viral yükünü algılar (alt sınır 10-15 IU/mL, üst sınır 10^{7-8} IU/mL) (45, 51).

HBV yüksek bir genetik heterojeniteye sahiptir, ters transkriptaz yoluyla çoğalır. Sekans ayrışmasına göre, A-J olarak isimlendirilen on genotipe ayrılabilir. Genotip A ve D'nin akut enfeksiyonu, genotip B ve C'den daha yüksek kronikleşmeye sebep olur. Genotip C çoğunlukla perinatal enfeksiyon, siroz ve HCC ile alakalıdır. İnterferon tedavisinde A ve B genotipleri olan hastalarda genotip C ve D'den daha iyi cevap alınır (45).



Şekil 2.2. Hepatit B virüsü enfeksiyonuna serolojik yanıtlar (56).

Soldaki grafikte; Akut enfeksiyon prelinik fazda HBeAg, HBsAg ve HBV DNA varlığı ile karakterizedir. IgM anti-HBc klinik fazın erken dönemlerinde ortaya çıkar ve bununla beraber HBsAg kombinasyonu akut enfeksiyon tanısını koydurur. İyileşme serum ALT değerinin normalleşmesi, HBV DNA'nın kaybolması, HBeAg'den anti-HBe serokonversiyona ve daha sonra HBsAg'den anti-HBs serokonversiyona ve IgM'den IgG anti-HBc'ye geçiş eşlik eder. Bu yüzden, geçirilmiş HBV enfeksiyonu anti-HBs ve IgG anti-HBc ile karakterizedir. Sağdaki grafikte; Kronik enfeksiyon, HBeAg (değişken sürelerde), HBsAg ve HBV DNA'nın dolaşımdaki kalıcılığı ile karakterizedir; anti-HBs saptanmaz.

2.1.7.3. Biyokimyasal tanı

AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albümin, globülin, kan sayımı ve protrombin zamanı/INR değerleri kullanılır. Bu parametreler karaciğer hastalığının ciddiyeti, tedavisi ve HCC sürveyansı için önemlidir (30).

Periyodik olarak serum ALT düzeylerinde artış ya da dalgalanma olması karaciğerdeki nekroinflamasyonun göstergesidir. Bazı çalışmalarda ciddi karaciğer fibrozunda serum ALT değerleri normal sınırlarda saptanmıştır. Son verilere göre fibrozis düzeyi ≥ 2 olan kronik hepatit B'li hastaların %12-43'ünde normal ALT değerleriyle karşılaşılmaktadır (57). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)'nin 2017'de yayınlanan Hepatit B Rehberi'nde ALT'nin normal üst sınır değeri (ULN) 40 U/L olarak kabul edilirken, 2018 Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (AASLD) Hepatit B Rehberi'nde ise bu değer erkekler için 35 U/L, kadınlar için ise 25 U/L olarak alınmıştır (30,

43). Türk toplumunda serum ALT normal değerlerini araştıran yeterli sayıda çalışma olmadığından serum ALT normal değerlerini belirlemede her merkezin kendi sınır değerlerini kullanması önerilir (58).

ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, serum albümin ve globülin, trombosit sayısı, PT karaciğer hastalığının ciddiyetini ölçmede kullanılırlar. Genelde ALT'nin AST'ye oranı birden büyüktür. Hastalık siroza giderse ALT'nin AST'ye oranı tersine döner. Serum albümin düzeyinde progresif düşme ve/veya globülünde artma ve PT'de uzama, beraberinde trombosit sayısında azalma siroz gelişiminde karşılaşılan değişikliklerdir (30, 59).

Tablo 2.3. Akut veya kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun fazını belirlemek için tanısal testler (46, 60).

HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Total Anti-HBc	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT	Yorum
Akut HBV Enfeksiyonu								
+	+	+	±			+++	Artmış	Erken dönem
		+	±			+	Artmış	Pencere dönemi
			+	+	+	±	Normal	İyileşme dönemi
Kronik HBV Enfeksiyonu (HBsAg-pozitif >6 ay)								
+	+		+	-	-	+++ (Serum HBV>1 milyon IU/mL)	Normal veya hafif artmış	İmmün-toleran faz
+	+		+	-	-	+++ (Serum HBV>20,000 IU/mL)	Sürekli artmış	İmmün-aktif, HBeAg-pozitif
+	-		+	-	+	++ (Serum HBV>2000 IU/mL)	Artmış	İmmün-aktif, HBeAg negatif
+	-		+		+	-ile ++ m HBV≤2000 IU/mL)	Normal veya hafif artmış	İnaktif Kronik HBV
-	-		± (genellikle +)	±	±	+ karaciğerde, -ile+ serumda	Normal	Okkült HBV
-	-		-	+	-	-	Normal	Aşılama ile kazanılmış bağışıklık

2.1.8. Kronik HBV’de karaciğer histopatolojisi

Kronik hepatit B de görülen karakteristik lezyon interface hepatittir. Parankim ve portal alana ait bağ dokusunda tek tek veya kümeleşmiş olan hepatositlerin ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik infiltrasyon sonucunda hepatositlerde şişme, büzüşme veya sitoplazmik parçalanmayla ortaya çıkan apoptosis gibi süreçlerin izlendiği dejeneratif değişiklikler göstermektedir. Çok miktarda ve farklı alanlarda özellikle santral vene yakın alanlarda fokal nekrozdan daha çok hepatositi etkileyen nekroz konfluent nekroz (lobüler hepatit) olarak adlandırılır. Konfluent nekrozlar portal ve santral vasküler yapıları birleştiren köprüleşme (bridging) nekrozları meydana getirir. Nekroinflamasyonun devam etmesi durumunda progresif fibrozis ve parankimal rejenerasyon ile karaciğerde siroz gelişir (60, 61).

2.1.9. Karaciğer fibrozisi tespit yöntemleri

2.1.9.1. Karaciğer biyopsisi, evrelendirilmesi ve skortlaması

Kronik viral hepatit B hastalarında uygun tedavinin belirlenmesinde, hastalığın yönetiminde ve prognozun tespit edilmesinde stage ve gradeleme gereklidir. Kronik viral hepatitlerde fibrozis derecesi ile hastalığın prognozu arasında büyük bir ilişki vardır. Karaciğerde fibrozisinin saptanmasında günümüzde halen en etkin metodu karaciğer biyopsisidir (62).

Yaygın olarak Knodell skoru/histoloji aktivite indeksi, METAVIR puanı, İshak skoru (değiştirilmiş Knodell skoru) kullanılmaktadır. Diğer skortlama sistemleri Scheuer sistemi, Batts-Ludwig sistemi ve Laennec evreleme sistemidir. Bunlardaki asıl amaç nekroinflamatuvar aktivitenin ve fibrozisin evrelendirilmesidir (63, 64, 65).

Knodell skoru / histoloji aktivite indeksi, periportal ve/veya köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon, fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozisin histolojik olarak değerlendirmesine dayanır. Skorlar 0 ile 22 arasında olup puan arttıkça kötüleşmeyi göstermektedir (64).

Tablo 2.4. Knodell skorlaması (65).

Periportal±köprüleşme nekrozu	Puan	İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	Puan	Portal inflamasyon	Puan	Fibroz	Puan
Hiç	0	Hiç	0	Hiç	0	Hiç	0
Hafif derece parçalı nekroz	1	Hafif (asidofilik cisimler, balonlaşan dejenerasyon, lobüllerin veya nodüllerin <1/3'ünde dağınık hepatosellüler nekroz odakları)	1	Hafif (portal yolların <1/3'ünde inflamatuvar hücrelerin olması)	1	Fibroz portal genişleme	1
Orta derece parçalı nekroz (çoğu portal yolun çevresinde %50'den azını içerir)	3	Orta (lobüllerin veya nodüllerin 1/3 ile 2/3'ünün tutulumu)	3	Orta derecede (portal yolların 1/3 ile 2/3'ünde artmış inflamatuvar hücreler)	3	Köprüleşme fibrozisi (portal-portal veya portal-santral)	3
Belirgin parçalı nekroz (çoğu portal yolun çevresinde %50'den çoğunu içerir)	4	Belirgin (lobüllerin veya nodüllerin >2/3'ünün tutulumu)	4	Belirgin (portal yolların >2/3'ünde inflamatuvar hücrelerin yoğunlaşması)	4	Siroz	4
Orta derece parçalı nekroz + köprüleşme nekrozu	5						
Belirgin parçalı nekroz + köprüleşme nekrozu	6						
Multilobüler nekroz	10						

Tablo 2.5. İshak skoru (64).

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (parçalı nekroz)	Puan
Yok	0
Hafif (fokal, az portal alan)	1
Hafif/orta (fokal, çoğu portal alan)	2
Orta (septa veya kanalların <50% sinde devam eden)	3
Şiddetli (septa veya kanalların >50% sinde devam eden)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı bölgelerde zon 3 nekrozu	2
Çoğu bölgede zon 3 nekrozu	3
Zon 3 nekrozu + ara sıra portal-santral köprüleşme	4
Zon 3 nekrozu + çoklu portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal litik nekroz, apoptoz 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
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanlarının bir kısmı veya tamamı	1
Orta, portal alanlarının bir kısmı veya tamamı	2
Orta/belirgin, tüm portal alanları	3
Belirgin, tüm portal alanları	4

Karaciğer biyopsisi; karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozu ve tedavi yönetiminde altın standarttır. Fakat invaziv olan bu işlem hospitalizasyon gerekliliği, işlem sonrası %1-5 komplikasyon, %0,1-0,01 mortalite riski olan ve sık uygulanamayan masraflı bir yöntemdir. Bununla birlikte karaciğerin 1/50.000'inden örnek alındığından, karaciğerin totalinin bilgisini verememektedir. Ayrıca %20-30'a varan hata payları mevcuttur (66).

2.1.9.2. Non-invaziv testler

Fibrozisi belirlemede serolojik testler ve görüntüleme olarak iki yöntem kullanıyoruz.

a) Görüntüleme yöntemleri: Görüntüleme yöntemi olarak genellikle ultrason tabanlı transient elastografi (TE) tercih ediyoruz. Bunun dışında manyetik rezonans elastografi (MRE), akustik radyasyon kuvveti impulsu (ARFI) gibi yöntemlerde mevcuttur. Genelde serolojik test ile TE'yi fibrozisi değerlendirmede kullanmaktayız (67).

b) Serolojik testler: Serolojik testler doğrudan ve dolaylı olarak ikiye ayrılırlar. Doğrudan olanlar matrix turnover'ını yansıtır. Bunlar arasında serum hyalüronat, laminin ve YKL-40 gibi glikoproteinler; prokollajen III N-terminal propeptid ve tip IV kollajen 7S gibi kolajenler; kollajenazlar ve matriks metalloproteazlar ve doku inhibitör metalloproteaz-1 gibi kollajenaz inhibitörleri bulunur (7, 68).

Dolaylı olanlar hepatik fonksiyondaki değişiklikleri yansıtan belirteçlerdir. Bunlar trombosit sayısı, pıhtılaşma parametreleri ve aspartat/alanin aminotransferazların (AST ve ALT) düzeylerini içerir. Kolayca uygulanabilirlik olması, farklı laboratuvarlarda tekrarlanabilmesi, tekrarlanan testler için geniş kullanılabilirliklerinin olması ve maliyetinin uygun olmasını avantajlarıdır. Dezavantajları olarak hiçbir karaciğere özgü değildir ve komorbid koşullardan etkilenebilirler. Bu belirteçlerin kombinasyonlarından meydana gelen algoritmalar ve skorelama sistemleri mevcuttur (68).

- **Yaş platelet indeksi:** 1996 yılında Poynard ve arkadaşları tarafından kronik hepatit C tanılı hastalarda histolojik bulguları öngörmek amacıyla tespit edilen bir indekstir. Hastanın yaş ve trombosit sayısı puanlanıp bu değerler toplanır. AP skorunun 6 ya da daha fazla bulunması belirgin fibrozis varlığının göstergesidir (69).
- **AST/Platelet ratio indeks (APRI):** Öncelikle kronik hepatit C hastalarında fibrozis değerlerinin tespitinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. AST ve platelet sayısı kullanılarak yapılan bir hesaplamadır. Wai ve arkadaşları(70) tarafından 2003 senesinde 192 hepatit C tanılı hasta ile yapılmış bir çalışmada değerlendirilmiştir. Skorun ≤ 0.5 olması fibrozisin yokluğunu, >1.5 olması belirgin fibrozisi (F3-4) ve ≥ 2 olması (F5-6) ileri fibrozisi öngörmektedir (70). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kronik hepatit B hastalarında fibrozisi hesaplamak için önerilen invaziv olmayan testlerden bir tanesidir (71).

$$\text{APRI} = [(\text{AST} / \text{AST'nin normal değerinin st sınırı}) / \text{trombosit sayısı (10}^9 \text{/lt)} \times 100]$$

- **AST/ALT ratio (AAR):** İlk olarak 1957'de Fernando De Ritis tarafından tanımlanmış ve kronik hepatit ile kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalarda AAR değerinin genellikle 1'e yükseldiği bildirilmiştir. Skorun >1 olması belirgin fibrozisi (F5-6) olduğunu öngörmektedir (72).
- **Fibrozis 4 skoru (FİB-4):** AST, ALT, platelet sayısı ve yaşı kullanılarak hesaplama yapılan bir skordur. Sterling RK ve arkadaşları(73) tarafından 2006 yılında HIV/HCV koenfeksiyonu olan hastalarda significant fibrozisi tahmin etmede kullanılmıştır. İshak skorlanmasında 4-6 fibrozisi öngörmeye AUROC değeri 0,756'dır. 0,6 ve 1 olarak iki adet cutoff değeri bulunmuştur (73). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kronik hepatit B hastalarında fibrozisi hesaplamak için önerilen invaziv olmayan testlerden bir tanesidir (71).

$$\text{FIB-4} = [\text{yaşı (yıl)} \times \text{AST(U/lt)} / \text{trombosit sayısı (10}^9 \text{/lt)} \times \text{ALT (U/lt)}^{1/2}]$$

- **Gama glutamil transpeptidaz/platelet ratio (GPR):** Lemoine ve ark.(74) KHB'li hastalarda PROLIFICA programı (Afrika'da Karaciğer Fibrozu ve Kanserinin Önlenmesi) çerçevesinde karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için yeni bir model olarak tanımlamışlardır (74).

$$\text{GPR} = [\text{GGT (IU/L)} / (\text{GGT'nin normal değerinin st sınırı})] / [\text{PLT (10}^3 \text{/L)}] \times 100$$

Bu testler dışında Fibrotest, Forns indeksi, King's skoru, Hepascore, Lok indeks, Hui skoru gibi puanlama sistemleri de geliştirilmiştir (75, 76).

2.1.10. Kronik HBV tedavisi

Kronik hepatit B tedavisinde amaç hastalığın progresyonunu önlemek ve böylece HCC gelişimin engelleyerek sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Antiviral tedavi ile perinatal geçişi, hepatit B reaktivasyonunu ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların ortaya çıkmasını engellemek ve bu bulgular mevcutsa tedavisini yapmak amaçlanır. Hastalığın evresi, hastanın yaşı ve enfeksiyonun doğal seyri bu hedeflere ulaşmada etkilidir (30).

HBV DNA'nın uzun süreli baskılanmasını indüklenmek ana tedavi stratejisidir. HBsAg'nin negatifleşmesi, biyokimyasal olarak ALT'nin normal sınırlarda olması ve HBsAg'nin kaybı da istenilen tedavi hedeflerindendir (30, 77).

Tedavinin özellikleri ve hasta seçimlerinin nasıl olması gerektiği dünyada ve ülkemizde kılavuzlar ile düzenlenmiştir. Bunlar European Association for the Study of the Liver tarafından yayımlanan “EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection”, “American Association 10 for the Study of Liver diseases” tarafından yayımlanan “Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance”, Asian Pacific Association for the Study of the Liver tarafından yayımlanan “Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update” ülkemizde ise; Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından yayımlanan “Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve tedavi Kılavuzu 2017” güncel ve kullanımda olan kılavuzlardır.

HBV DNA seviyeleri 2.000 IU/mL üstünde, ALT değerleri ULN'nin (40 IU/L) üstünde ve karaciğer biyopsisinde orta derece/üstünde nekroinflamasyon veya orta derece/üstünde fibrozis olan sirozu olmayan hastalarda tedavi verilmesi önerilmektedir. HBV DNA'sı 20.000 IU/mL ve ALT (ULN 2 katı olması) olan hastalarda biyopsi olmadan tedaviye başlanabilir. HBV DNA 2.000 IU/mL ve üstü, en az orta derece fibrozis olan hastalarda ALT normal değerlerde olsa bile tedaviye başlanabilir. Karaciğer fibrozisinin non-invaziv yöntemler ile değerlendirilmesi tedavi kararının verilmesinde hastalar için yararlı olduğu öngörülmüştür. Ayrıca tedavi endikasyonlarında hastanın yaşı, sağlık durumu, HBV bulaşma riski, ailede HCC veya siroz öyküsü ve ekstrahepatik bulguların olması dikkate alınabilir (30, 78).

Antiviral tedavi ajanı olarak interferonlar ve nükleos(t)ide analogları kullanılmaktadır.

2.1.10.1. İnterferonlar

İnterferonlar immünolojik kontrolü sağlamada etkili hem antiviral hem de immunomodülatör özellikli ilaçlardır. İnterferonların nükleos(t)ide analoglarına üstünlükleri devamlı kullanılabilmeleri ve viral direnç meydana gelmemesidir (56, 79). Standart IFN alfa 16-24 hafta boyunca haftada 3 kez subkutan olarak uygulanır. Bunun yerini haftada 1 kez uygulanan PegIFN α -2a 135-180 μ g (48 haftalık tedavi süresi) yerini almıştır. Kompanse sirozda tercih edilirken hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif hastaların tedavisinde kullanılabilir. Ancak yüksek sistemik yan etki profili ve subkutan enjeksiyon ile uygulanmaları bu ilaçların dezavantajlarıdır (56, 79, 80).

2.1.10.2. Nükleos(t)ide analogları

Nükleos(t)ide analogları temel olarak pregenomik HBV ribonükleik asit (RNA)'ın HBV DNA'nın birinci ipliğine revers transkripsiyonunu inhibe ederek etki ederler. Bunların cccDNA üzerinde direk inhibitör etkisi olmadığından tedavi sonlandırıldığında viral nüks yaygın olarak görülmektedir (81). İnterferonlardan farkları bu ajanlar dekompanse karaciğerde verilebilirler, transplantasyon gerekliliğini geciktirebilir veya önleyebilirler. İnterferonlardan daha iyi tolere edildiğinden hem viral baskılama hem de histolojik değişikliklerde uzun süreli kullanılabilirler. Fakat bu ajanlara karşı viral direncin gelişme olasılığı vardır (82).

Lamivudin (LAM): Hepatit B virüsü tedavisinde ilk onaylanmış nükleos(t)ide analogudur. Lamivudin direncinin meydana gelmesi yılda %15-20 olup 5 yıl sonrasında %60 civarında plato yapar. Bazal viral yükün fazla olması, HBeAg pozitifliği ve immunsüpresyon ilaca karşı direncin yükselmesinde etkilidir (83). Günümüzde uzun süreli tedavide yüksek ilaç direnci nedeni ile ilk planda tercih edilmemesi önerilmektedir (3).

Adefovir dipivoksil: Lamivudin direnci meydana gelen hastalarda kullanımı ilk onaylanan ajandır ve tercihen kombinasyon yapılarak kullanılması tavsiye edilir. Telbivudin ve entekavir direncinde de kullanılabilir. Fakat nefrotoksisite yapma olasılığı sebebiyle yüksek dozlarda kullanılamaz. Bu da hastaların yaklaşık %20'sinde tedavi başarısızlığı görülmesine sebep olmaktadır. Tedavi yanıtı alınan hastalarda da yıllık %3-5 oranlarında direnç gelişimi görülmektedir. Bu sebeple ilk tercih edilen ajanlar arasında değildir (84).

Entekavir (ETV): Tedavi almamış, sirotik olmayan hastalarda günlük 0.5 mg'lık entekavir tedavisi 48 haftada HBV DNA'da 10^6 azalma ile ilişkilendirilmiştir. Üç yıllık tedavi sonrası hastaların %1'den azında direnç gelişmesi tahmin edilmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarı yapılması gerekmektedir (85). Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda entekavir ilaç direncinin düşük olması ile tercih edilen bir ilaçtır. Fakat Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru yüksek olanlarda laktik asidoz oluşabilmektedir (78). Asya Pasifik Grubunun konsensus raporunda, KHB ilişkili dekompanse siroz hastalarında güvenli ve ilk seçilecek tedavi yöntemi olabileceği önerilmektedir (84).

Telbivudin: Telbivudin oral yoldan kullanılır. Önerilen günlük dozu 600 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekmektedir. Alternatif antiviral ajanlara kıyasla ilaç direncinde yükselme ve yan etkileri arasında miyozit, rabdomiyoliz, laktik asidoz olmasından dolayı kullanımında dikkatli olunmalıdır (78).

Tenofovir: Tenofovir, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid (TAF) ön ilacı olarak oral yoldan kullanılır. HIV ve kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde TDF (günlük 245 mg) sıklıkla kullanılmaktadır. HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ilk tercih olarak tavsiye edilmektedir. Yeni formülasyonu olan TAF (günlük 25 mg), HIV ve HBV tedavisinde de etkili olup böbrek fonksiyonları ve kemik mineral dansitesi üstünde daha az olumsuz etkiye sahiptir (86, 87). Gebelik kategorisi B'dir (88).

2.1.11. Hepatit B virüs enfeksiyonundan korunma

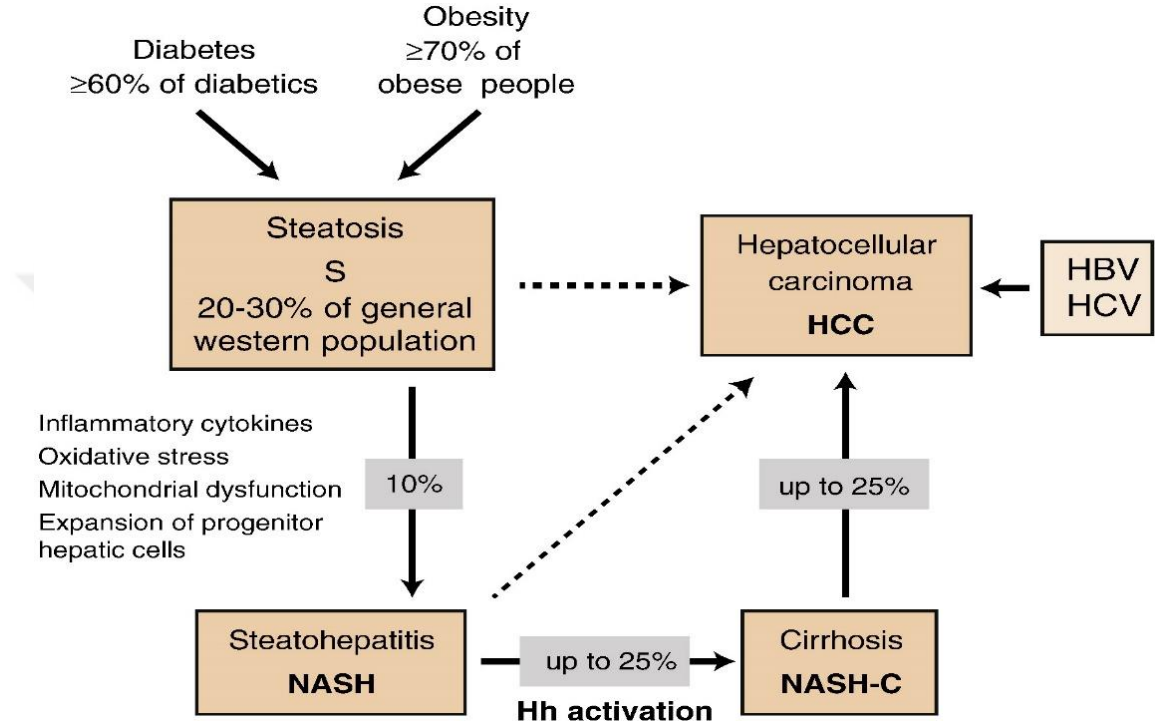
- Bütün yenidoğanlar aşılanmalı ve uzun dönemde tüm toplum enfeksiyona karşı bağışık olmalıdır.
- Adolesanlara ve genç erişkin dönemdeki bireylere HBV açısından tetkik ve aşılama yapılmalıdır.
- HBV taşıyıcıları ile temas şüphesi olanlar aşılanmalıdır.
- HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa sürede aşı ve gerekliyse (temas eden birey hiç aşılanmamışsa) HBIG uygulanmalıdır.
- Düşük endemisite bölgesinde HBV risk faktörü olmayan izole Anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı olarak tanımlandığından rutin aşı programıyla aşılanmalıdır. Fakat izole Anti-HBc pozitif bireylerde “occult” HBV enfeksiyonu olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.
- Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ve korunma açısından eğitilmelidir.
- HBsAg pozitif bireyler, hepatit A'ya karşı bağışıklanmalıdır.
- Gebeler HBV enfeksiyonu açısından rutin taranmalıdır (89, 90, 91).

2.2. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.2.1. Tanı ve epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) alkol dışındaki sebeplere bağlı olarak karaciğerde meydana gelen yağlanmaları tanımlar. Steatoz ve Nonalkolik Steatohepatit (NASH) gibi kesin tanımlamalar dışında histopatolojik olarak bu iki tanımlamanın arasında olan karaciğer yağlanmalarının olabileceği de dikkate alınmalıdır. Steatoz da karaciğerde yağlanma görülürken iltihabi infiltrasyon gözlenmemektedir. NASH da ise yağlanma ile birlikte hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı vakalarda Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulgularında bulunduğu bir durumdur (9).

NAFLD insidansı ve prevalansı dünya çapında hızla artmaktadır. NAFLD'nin küresel insidansı yaklaşık olarak %25'tir. NASH prevalansının 2016 ve 2030 yılları arasında Çin, Fransa, Almanya, İtalya, Japonya, İspanya, İngiltere ve ABD'de %56'ya kadar artacağı tahmin edilmektedir. NAFLD ilerleyerek siroz ve HCC oluşmasına sebep olmaktadır. HCC dünya çapında kanserden ölümden dördüncü sırada yer almaktadır. NAFLD obezite, insülin direnci ve hiperlipidemi ile ilişkili olan metabolik sendrom ile de bağlantılıdır (92).



Şekil 2.3. NAFLD ve HCC arasındaki ilişki (93).

NAFLD gelişimi diyabet ve obezite ile bağlantılıdır ve bu metabolik işlev bozukluğu olan hastalarda oldukça yaygındır. NAFLD obeziteye bağlı metabolik komplikasyonlara bağlı olarak steatoz, steatohepatit veya siroz olarak kendini gösterebilir veya birkaç on yıl boyunca bu evrelerden ilerleyebilir. Son dayanaklar, HCC'nin NAFLD'nin herhangi bir aşamasından farklı olasılıklarla gelişebileceğini göstermektedir. HBV ve HCV enfeksiyonları HCC gelişimi için temel risk faktörleri olmaya devam ederken, NAFLD ile ilişkili HCC, NAFLD prevalansının artması nedeniyle yakın gelecekte daha da önemli bir risk faktörü haline gelecektir.

2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine bakıldığında Türkiye %32,1 obezite oranı ile Avrupa'da en yüksek obez popülasyonu ile ilk sıraya gelmiştir. Obezite ile benzer ilerleyen nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı oranı da %30 civarında seyretmektedir. Bu değerlerle Türkiye dünyada hem obezite hem de NAFLD açısından prevalansı yüksek olan ülkeler arasına girmiştir (10).

2.2.2. Patogenez

Patogenezde en çok kabul gören insülin direnci teorisidir. Diğer görüş ise çift vuruş (two hits) hipotezidir. Buna göre ilk vuruş steatozu oluştururken, ikinci vuruş nekroinflamatuvar sürecin başlamasını ve NASH oluşmasını tanımlamaktadır (94).

Çift vuruş hipotezi NASH patogenezinin tam olarak açıklayamamıştır, çoklu paralel hipotezi NASH patogenezini açıklamakta daha çok desteklenmiştir. HCC gelişimini açıklamada da çift vuruş hipotezine göre daha fazla desteklenmektedir. Çoklu vuru hipotezi ile NASH genetik varyasyonlar, anormal lipid metabolizması, oksidatif veya endoplazmik retikulum stresi, bozulmuş immün yanıt ve bağırsak mikrobiyasındaki bozukluk gibi patolojilerde oluşmakta ve fibrozis gelişiminin temel nedeni olarak steatozisten çok hepatik inflamasyon suçlanmaktadır (95, 96).

Hepatik yağlanma: NAFLD’de yağlanma alınan kalori ve harcanan kalori arasındaki uyumsuzluk sonucu meydana gelmektedir. Çok alınan kalori sonucu yağ enerji olarak harcanabileceği gibi VLDL ve LDL gibi apoproteinler olarakta karaciğerden uzaklaştırılabilirler. Alım ve harcama arasında meydana gelen dengesizlik sonucu NAFLD oluşur (94).

İnsülin direnci: İnsüline duyarlı hücrelerin insüline normal yanıt vermesindeki yetersizlik sonucu yüksek kan şekeri ve yüksek insülin düzeyleri ile tanımlanır. Karaciğer yağlanması ile olan birlikteliğinin anlaşılması için insülinin karaciğer, yağ dokusu ve periferdeki etkileri bütün olarak düşünülmelidir. İnsülin direnci, hepatositlerde trigliserit birikimi sonrasında trigliserit ve kolesterol esterlerinin perifere taşınmasını sağlayan apolipoprotein B-100 sentezini baskılayarak hepatositlerde de novo lipogenezisin artmasına sebep olur (9).

Oksidatif stres: Oksidatif stres karaciğer yağlanmasında etkili olduğu kadar viral, metabolik ve toksik sebeplerle meydana gelen birçok karaciğer hastalığında da etkili olmaktadır. NAFLD’de sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) ve hepatosit mitokondrisinin reaktif oksijen moleküllerinin kaynağı olduğu öngörülmektedir (9).

Mitokondri fonksiyon bozukluğu: Fazla miktardaki intrasellüler yağ asitleri, oksidatif stres, adenosin trifosfat azalması ve mitokondriyal disfonksiyon yağlanmış karaciğerde hepatosellüler hasarın önemli nedenlerindendir. Mitokondriyal disfonksiyon hem yağ birikime hem de reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olur. Sonuç olarak birçok kısır döngü; lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, reaktif oksijen türlerinin

oluşumu, antioksidanların azalması ve sitokin salınımının ortaya çıkardığı oksidatif stres genetik olarak yatkın kişilerde nekroinflamasyon ve fibrogenezise yol açmaktadır (97).

2.2.3. NAFLD görüntüleme yöntemleri

Tamamı en çok kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemi ultrasonografi (USG)'dir. USG bulguları karaciğerde ekojenitede artış, posterior akustik zayıflama, İntrahepatik laküner yapıların sınırında bulanıklaşma, karaciğer sağ lob ve diyafragma sınırının tam olarak ayırt edilememesidir. 2006 yılında 235 hasta üzerinde İtalya'da yapılmış olan bir çalışmada USG'nin sensitivitesi %64, spesifitesi %97 olarak tespit edilmiştir. Steatoz > %30 üzerinde olan hastaları kapsadığı zaman sensitivite %90, spesifite %100 olarak tespit edilmiştir. Abdominal obezite USG için dezavantaj olduğundan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulabilir (94).

Fibrozis tespit etmede transient elastografi (TE) son dönemlerde geliştirilen non-invaziv bir yöntemdir. Bu yöntemin kullanıldığı 9 çalışmanın meta analizinde sensitivite ve spesifite oranları sırası ile evre IV fibroziste %87 ve %91, evre II-III fibroziste %70 ve %84 olarak hesaplanmıştır. TE dezavantajı steatozun ve vücut kitle indeksinin ≥ 25 olması halinde duyarlılığının azalmasıdır (98).

2.2.4. NAFLD histopatolojik özellikler

Günümüzde NAFLD tanısında ve steatoz ile NASH ayrımında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Karaciğer biyopsisi ilk kez 1923 senesinde yapılmıştır. Karaciğer hastalıklarının tanısında ve evrelemesinde öncelikli olarak kullanılmaktadır (94, 97). NASH tanısı için olması gereken primer bulgular Brunt tarafından steatoz, mikst tip lobül içi iltihabi infiltrasyon ve hepatositlerde balonlaşma olarak raporlanmıştır (99). Aynı araştırmacı, NASH tanısı için gerekli olan, zorunlu olmayan ancak sıklıkla tespit edilen, daha nadir karşılaşılan ve NASH tanısı ile uyumsuz olan bulguları da kapsamlı bir şekilde tanımlamıştır (9) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. NASH histolojik bulgularının özeti (9).

NASH tanısı için gerekli	Tanı için zorunlu değil ancak sıklıkla mevcut	Tanı için zorunlu değil, bazen görülebilir	NASH ile uyumsuz, diğer tanıları düşündürür
Steatoz (makroveziküler)	Zon 3 perisinüzoidal fibrozis	Mallory cisimcikleri	Mikroveziküler yağlanmanın belirgin olması
Lobul içi iltihabi infiltrasyon (mikst tip)	Glikojenlenmiş nucleus	Periportal hepatositlerde demir birikimi	Venookluziv lezyonlar
Hepatositlerde balonlaşma	Lipogranülomlar	Hepatositlerde megamitokondria	Portal inflamasyonun lobül içi inflamasyondan fazla olması
	Yağ kistleri		Safra yolu hasarı
			Epiteloid granülomlar

Bu tanımlama sonrasında aynı araştırmacı tarafından kısmen modifiye edilmiş temelde yağlanma ve iltihabi infiltrasyon ile ilişkili bulgular Grade I, Grade II ve Grade III olarak derecelendirilirken, fibrozis I, II, III ve IV (Siroz) şeklinde sınıflandırılma yapılmıştır (100).

Farklı bir yaklaşım Matteoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu sınıflandırmadır. NAFLD'nin histopatolojik bulgularını 4 tipe ayırmışlardır (101).

Tip I: Sadece yağlanma bulunup iltihabi infiltrasyon olmayanlar

Tip II: Yağlanma + lobular iltihabi infiltrasyon olanlar

Tip III: Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma olanlar

Tip IV: Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri

2.2.5. Skorlama ve evreleme

Takip ve tedaviyi değerlendirmede belli bir standart olması açısından skorlama sistemi geliştirilmiştir.

Brunt ve arkadaşları histopatolojik değerlendirme ve fibrozis için evreleme sistemi geliştirmişlerdir. Sonrasında bu sistem modifiye edilerek NAFLD Aktivite Skoru (NAS) geliştirilmiştir (102).

Tablo 2.7. Brunt skor sistemi; derece(grade) ve evre(stage) skorlaması (102).

Grade I (hafif)	Steatoz <%66 Balonlaşma: nadiren zon 3'te İntralobüler inflamasyon: serpilmiş polimorflar +/- lenfositler Portal inflamasyon yok ya da hafif
Grade II (orta)	Steatoz: herhangi bir derecede Balonlaşma: zon 3'te seçilebilen İntralobüler inflamasyon: polimorflar ve kronik inflamasyon Portal inflamasyon: hafif-orta
Grade III (belirgin)	Steatoz: panasiner Balonlaşma: zon 3'te seçilebilen İntralobüler inflamasyon: polimorflar +/- kronik inflamasyon Portal inflamasyon: hafif-orta
Stage 1	Zon 3'te perisinüzoidal/perisellüler fibrozis fokal veya yoğun
Stage 2	Zon 3'te perisinüzoidal/perisellüler fibrozis+fokal veya yoğun periportal fibrozis
Stage 3	Zon 3'te perisinüzoidal/perisellüler fibrozis+portal fibrozis+köprüleşen fibrozis
Stage 4	Siroz

Tablo 2.8. NAS Aktivite skorlaması.

Steatoz	Lobüler inflamasyon (X20 büyütmede)	Hepatosit balonlaşması (X20 büyütmede)
0: <%5	0: Yok	0: Yok
1: %5-%33	1: <2	1: Nadir balonlaşmış hücre
2: %34-%65	2: 2-4	2: Seyrek balonlaşmış hücre
3: >%66	3: >4	

Tablo 2.9. NAS Fibrozis skorlaması.

Fibrozis
0 : Yok
1a: Hafif, zon 3 perisinüzoidal
1b: Orta, zon 3 perisinüzoidal
1c: Portal/periportal fibrozis
2 : Zon 3, perisinüzoidal fibrozis ve portal/periportal fibrozis
3 : Köprüleşen fibrozis
4 : Siroz

NAS skorlamasında yalnızca aktivite değerlendirilmekte ve 0-8 arasında bir değer elde edilmektedir. >5 ise NASH tanısı alırken, <3 NASH olmadığı, 3-4 arasındaki değerler olası veya sınırda olarak sınıflandırılırlar (102).

Diğer bir sınıflandırma Bedossa ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 'Fatty Liver İnhibition of Progression (FLIP) Algoritmi'dir. Burada steatoz, aktivite ve fibrozis (SAF) skorlanmaktadır (102).

2.3. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE HEPATİT-B

HBV enfeksiyonu ile NAFLD arasındaki bağlantıyı tanımlamak ve açıklamak için birçok araştırma yapılmıştır. HBV ile enfekte olan hastalar arasında NAFLD oranının artması endişe vericidir. Dünya çapında HBV ile enfekte olan hastaların %29,6'sının NAFLD'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir (103). Kronik hepatit B'li hastaların %20'sinde biyopsi ile tanı almış NAFLD görülmektedir (104). Bu sonuçlara karşı olarak NAFLD ve HBV arasında negatif ilişki bulunan başka çalışmalarda elde edilmiştir (103, 105).

NAFLD ve KHB'deki paylaşılan immün yollar göz önüne alındığında, NAFLD ile ilişkili metabolik stres TLR (tool like reseptör)'ler yoluyla baskılanmış doğuştan gelen bağışıklığı aktive edebilir. Böylece endojen interferonlar ve TNF- α gibi antiviral maddelerin üretimini düzenleyip lenfositleri aktive ederek HBsAg ve HBV DNA'nın temizlenmesini hızlandırabilir (106).

Her iki hastalıkta da ALT düzeyleri klinik değerlendirme için önemlidir. Hepatik steatozun neden olduğu ALT yüksekliğinin hepatit B virüsünün neden olduğu ALT üzerindeki etkisini maskeleyiği görülmüştür. KHB ve hepatik steatozu olan hastalarda interferonla olan antiviral tedaviye daha düşük viral yanıt oranları görülmüştür (104).

NASH'li hastalardan alınan karaciğer örneklerinde hem otofajide inhibisyon hem de Fas aracılı artmış apoptoz gözlenmiştir. HBV ile enfekte hücrelerde artmış otofaji ve inhibe edilmiş apoptozun, HBV ile enfekte hücrelere karşı antiviral yanıtları inhibe ettiği ve HBV replikasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle NASH'nin HBV ile enfekte hastalarda HBsAg ve HBV DNA seviyelerinde artışa sebep olabileceği düşünülmektedir (106).

Karaciğer fibrozisinin hem hepatik steatoz hem de NASH ile KHB'nin şiddetlendiği ve sonuç olarak siroz gelişme riskini arttırdığı bulunmuştur. Hepatik steatozun KHB hastalarında fibrozis progresyonu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (107). NAFLD ile ilişkili artmış yağ birikimi, oksidatif stres ve düşük dereceli enflamatuvar yanıt, karaciğer içinde pro-fibrotik ve pro-kanserojen bir ortam yaratabilir ve KHB ile ilişkili siroz ve HCC gelişimini daha da hızlandırabilir (106).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu tez çalışması tek merkezli, retrospektif ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmış, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.10.2022 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: 2022/0579).

Bu çalışma Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2016-Temmuz 2022 tarihleri arasında karaciğer biyopsileri yapılan tedavi naif kronik hepatit B tanılı hastalarda yapılmış bir çalışmadır. Çalışma verileri hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar taranarak elde edildi.

Dahil etme kriterleri:

- 1) 18 yaşından büyük olan hastalar,
- 2) 6 aydan uzun süre HBsAG pozitif olanlar,
- 3) Karaciğer biyopsisi sırasında HBV-DNA $\geq 2,000$ IU/mL olanlar,
- 4) Karaciğer biyopsi materyali değerlendirme için yeterli olanlar,
- 5) GPR, FIB-4 ve APRI hesaplanmasında gerekli olan laboratuvar test sonuçlarının karaciğer biyopsi tarihinde itibaren 6 ay öncesine kadar olması,
- 6) Kronik hepatit B'ye eşlik eden kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek ek hastalığı olmayan hastalar.

Dahil etmeme kriterleri:

- 1) 18 yaşından küçük olanlar,
- 2) Karaciğer biyopsi materyali değerlendirme için yetersiz olanlar,
- 3) Araştırmada kullanılacak olan non-invaziv fibrozis belirteçlerine ait formülasyonlarda kullanılan laboratuvar parametre verileri yetersiz ya da eksik olan hastalar,
- 4) Biyopsi tarihinde HBV-DNA < 2000 IU/ml olanlar,
- 5) Hepatit D, HCV veya HIV ile koenfeksiyon olanlar,
- 6) Otoimmün hepatit olanlar,

- 7) Kronik hepatit B zemininde aşikar klinik karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyon bulguları (splenomegali, sitopeni, özofagus varisleri, assit vb.) gelişmiş hastalar,
- 8) Daha önce hepatit B için ne kadar süre olursa olsun oral antiviral veya interferon tedavisi alanlar,
- 9) Hepatosellüler karsinom tanısı olanlar,
- 10) Karaciğer nakli yapılanlar.

3.2. HASTALARIN GRUPLANDIRILMASI

Karaciğer biyopsilerinin patolojik incelemesinde fibroz stage sınıflamasında Ishak skorlaması kullanıldı. Ishak skorlamasına göre biyopsiler non-significant fibrosis F0-2, significant fibrosis F3-6 olarak sınıflandırıldı. Karaciğer yağlanması varlığı, varsa oranı kayıt edildi.

3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda toplam 811 hasta değerlendirilmiş olup dahil edilme kriterlerini sağlayan 531 hastanın demografik verileri ve hastaların takibinde bakılmış olan Karaciğer biyopsisinden 6 ay öncesindeki HBsAg, HBV-DNA, HBeAg, delta antikoru, Anti-HBs, Anti-HBe, ALT, AST, GGT, ALP, Total protein, Albumin, Total bilirubin, Direk bilirubin, PT, INR, AFP, Fosfor , WBC, Hb, Hct, Platelet, Glukoz, HbA1c, İnsülin, Total kolesterol, LDL, HDL, Triglicerid ve TSH değerleri incelendi.

Kaydedilen değerlere göre aşağıdaki formüller hesaplandı:

- **AST/Platelet indeksi (APRI):** $[\text{AST}(\text{IU/L})/\text{AST'nin normal üst sınır değeri (ULN of AST)}]/\text{Trombosit değeri}(10^9/\text{L}) \times 100$
- **FIB-4:** $\text{Yaş} \times \text{AST}(\text{IU/L})/(\text{Trombosit değeri}(10^9/\text{L}) \times \text{ALT}(\text{IU/L})^{1/2})$
- **GPR:** $(\text{GGT}(\text{IU/L})/\text{GGT'nin normal üst sınır değeri (ULN of GGT)})/\text{Trombosit değeri}(10^9/\text{L}) \times 100$

Çalışmamızda external cutoff değerleri yapılan aşağıdaki çalışmalardan alınmıştır.

2003 yılında Wai CT ve arkadaşları (70) tarafından kronik hepatit C hastaları üzerinde significant fibrosis ve sirozu tahmin etmedeki öngörücülüğü değerlendirmek için APRI testi geliştirilmiştir. Çizilen ROC eğrisine göre significant fibrozisi ekarte etmede ve significant fibrosis varlığını tahmin etmede 2 tane cut-off değeri 0,5 ve 1,00 olarak tanımlamıştır (70).

Sterling RK ve arkadaşları (73) tarafından 2006 yılında HIV/HCV koenfeksiyonu olan hastalarda significant fibrozisi tahmin etmede FIB-4 testi geliştirilmiştir (73).

Lemoine M ve arkadaşları (74) tarafından 2015 yılında yaptıkları çalışmada tedavi naif kronik hepatit B tanılı 278 hasta üzerindeki 3 kohortta (Gambia'lı 135 hasta, Senegal'li 80 hasta ve Fransız 63 hasta) GPR'nin performansını FIB-4 ve APRI ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre significant fibrozisi tahmin etmede GPR'nin cutoff değeri 0,32 olarak saptanmıştır (74).

APRI için 0,5 ve 1,5 ; FIB-4 için 0,6 ve 1 ; GPR için 0,32 olarak alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastalarda non-invaziv testlerin karaciğer fibrozunu öngörmedeki etkinliği değerlendirildi.

Hastaların serum testleri Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çalışılmıştır. Karaciğer biyopsileri Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirmede İshak skorum sistemi kullanılmıştır.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (IBM® SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, Armonk, NY, USA) yazılım paketine girildi. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı ve nicel değişkenler ortalama, maksimum (maks) ve minimum (min) değerleri kullanılarak karakterize edilmiş ve nitel değişkenler için yüzdeler kullanılmıştır. Dağılımların normal olup olmadığına Kolmogorov-Smirnov analizi ile karar verildi. Normal dağılımlar ortalama değerler olarak rapor edildi ve gruplar arası karşılaştırmalar için Student t-testi kullanıldı. Parametrik olmayan sürekli değişkenler medyan olarak kaydedildi ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Medyan olarak kaydedilen değerlerde aynı zamanda Inter Quantile Range (IQR) sonucu da verildi. Nitel değişkenlerin karşılaştırma analizi için Pearson'ın ki-kare testi kullanıldı; ancak, örnek boyutu küçükse (≤ 5 ise) Fisher'ın Exact testi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

GPR, APRI ve FIB-4 için ayrı ayrı bilinen eşik değerler (cut-offlar) kullanılarak hastalar bu eşik değerlerin üstünde ve altında kalanlar olmak üzere gruplandırıldı. Bu gruplarda fibrozis oranları hesaplandı ve düşük değerlere sahip olanlara göre yüksek değerlere sahip olanlarda fibrozis olasılık oranları (Odds ratio) ve de %95 güven aralığı (confidence interval) hesaplandı. Bilinen eşik değerlere göre GPR, APRI ve FIB-4 için fibrozis açısından sensitivite, spesifisite, negatif öngörücülük değeri (negative predictivite

value-NPV) ve pozitif öngörücülük değeri (pozitif prediktivite value-PPV) steatoz olmayanlar (n=339) ve steatoz olanlarda (n=192) ayrı ayrı hesaplandı.

Steatoz olmayanlar (n=339) ve steatoz olanlarda (n=192) ayrı ayrı GPR, APRI ve FIB-4 testleri için fibrozis öngörücülüğü açısından Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizildi ve eğrilerin altında kalan alanlar (AUC'ler) hesaplandı. Aynı zamanda her AUC değeri için %95 güven aralığı (95% Confidence Interval) belirlendi. Bu çalışmada genel olarak, 0.599 veya altında bir AUC değerinin, öngörücülük yeteneğinin (yani, testlere dayalı olarak fibrozisi öngörme yeteneği) olmadığını gösterdiği kabul edildi. AUC değeri 0.6 ile 0.7 arasında ise vasat, 0.7 ile 0.8 arası ise kabul edilebilir, 0.8 ile 0.9 arası ise mükemmel, 0.9'dan fazla ise muhteşem öngörücülük yeteneği olduğu kabul edildi.

Hastalarda GPR, APRI, FIB-4 için “optimal” kesim noktaları (internal eşik değerler cut-offlar), ROC analizi kullanılarak hesaplanan en iyi sensitivite ve spesifisite yüzdeleri bulunarak belirlendi. Ayrıca bu değerlere özgü NPV ve PPV hesaplandı. Hastalar bu internal eşik değerlerin üstünde ve altında kalanlar olmak üzere gruplandırıldı. Bu gruplarda fibrozis oranları hesaplandı ve düşük değerlere sahip olanlara göre yüksek değerlere sahip olanlarda fibrozis olasılık oranları (Odds ratio) ve de %95 güven aralığı (confidence interval) hesaplandı.

4. BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Yaş ortalaması 42.8 yıl (min=18, maksimum=78) olan hastaların çoğunluğu erkek idi (n=327, 61,6%). En sık fibrozis evresi F0 (n=166, 31,3%) ve F1 (n=171, 32,2%) idi. Hastaların 192’sinde (36,2%) karaciğer yağlanması mevcuttur.

Tablo 4.1. Tüm hastaların (n=) demografik, biyokimyasal ve serolojik özellikleri.

Yaş (mean±SD)	42.8±12.8
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	204 (38,4)
Erkek	327 (61,6)
HBeAg pozitifliği, n (%)*	90 (22,3)
HBV DNA (log IU/mL) medyan (IQR)	5,0 (2,5)
AST (IU/L) medyan (IQR)	43 (61)
AST/ULN medyan (IQR)	37 (5)
ALT (IU/L) medyan (IQR)	72 (117)
ALT/ULN medyan (IQR)	41 (5)
GGT (IU/L) medyan (IQR)	26 (28)
GGT/ULN medyan (IQR)	55 (26)
Albumin (gr/dL) medyan (IQR)	43 (4)
Total bilirubin (mg/dL) medyan (IQR)	0,61 (0)
Platelet (x10⁹/L) medyan (IQR)	191 (66)
Fibrozis evresi (İshak), n (%)	
F0	166 (31,3)
F1	171 (32,2)
F2	97 (18,3)
F3	43 (8,1)
F4	27 (5,1)
F5	16 (3,0)
F6	11 (2,1)
Karaciğer yağlanması, n (%)	192 (36,2)

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma-glutamyl transpeptidaz, ULN: üst sınır değeri, SD: standard deviasyon, IQR: interquartile range, n: number

** Tüm verilerde Serum HBeAg değerleri 128 hastada eksiktir. Bu yüzden 403 hasta üzerinden hesaplandı.*

Hepatik steatozu olmayanların (n=339) ve hepatik steatozu olanların (n=192) demografik karşılaştırmaları Tablo 4.2’de verilmiştir. Bu iki grup arasında yaş (p=0.001), cinsiyet (p=0.003), AST/ULN (p=0.002), ALT/ULN (p=0.005), GGT (<0.001), GGT/ULN (p=0.003) açısından istatistiksel fark saptandı. Hepatik steatozu olanların istatistiksel açıdan daha ileri yaşta olduğu saptandı. HBeAg pozitifliği açısından bu iki grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.2. Hepatik steatozu olmayan ve olan KHB tanılı hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik özellikleri.

Değişkenler	KHB ve Hepatik steatozu olmayanlar			KHB ve Hepatik steatozu olanlar			P değeri
	Toplam sayı	Medyan	IQR	Toplam sayı	Medyan	IQR	
Yaş	339	41	19	192	47	21	0,001
Kadın	146	Na	Na	58	Na	Na	0,003
Erkek	193	Na	Na	134	Na	Na	
HBeAg pozitifliği	61	Na	Na	29	Na	Na	0,412
HBeAg negatifliği	202	Na	Na	111	Na	Na	
HBV DNA (log IU/mL)	331	5,05	3,2	189	5,95	3,03	0,872
AST (IU/L)	339	41	64	192	46	56	0,737
AST/ULN	339	35	5	192	37	6	0,002
ALT (IU/L)	339	68	120	192	77	123	0,98
ALT/ULN	339	41	5	192	41	5	0,005
GGT (IU/L)	240	23	28	128	35	34	<0,001
GGT/ULN	240	55	26	128	55	24	0,003
Albumin (gr/dL)	238	43	4	128	44	4	0,240
Total bilirubin (mg/dL)	187	0,60	0	96	0,63	0	0,211
Platelet (x10 ⁹ /L)	339	191	64	192	190	70	0,684

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma-glutamyl transpeptidaz, ULN: üst sınır değeri, IQR: interquartile range

F0-2 grubuyla (n=434) F3-6 grubunun (n=97) karşılaştırılması Tablo 4.3’de verilmiştir. Bu iki grup arasında yaş (p<0.001), cinsiyet (p<0.001), HBV DNA (p<0.001), AST (p<0.001), AST/ULN (p=0.008), ALT (p<0.001), ALT/ULN (p=0.001), GGT (p=0.001), GGT/ULN (p=0.01), albümin (p<0.001), total bilirubin (p=0.01), trombosit (p<0.001), GPR (p<0.001), APRI (p<0.001) ve FIB-4 (p<0.001) açısından istatistiksel fark saptandı. F0-2 grubuna göre F3-6 grubundaki hastaların istatistiksel olarak daha ileri yaşta olduğu görüldü. F0-2 grubunda F3-6 grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla kadın vardı. F0-2 grubuna göre F3-6 grubundaki hastaların istatistiksel olarak daha yüksek HBV DNA, AST, AST/ULN ALT/ULN, GGT, GGT/ULN, total bilirubin, GPR, APRI ve FIB-4

seviyesine sahip olduğu görüldü. Albümin ve trombosit seviyelerinin ise istatistiksel olarak F0-2 grubunda F3-6 grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu iki grup arasında karaciğer yağlanması açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0.494).

Tablo 4.3. F0-2 ve F3-6 hastaları arasındaki değerlerin karşılaştırılması.

	F0-2 Bütün hastalar (n=434)	F3-6 Bütün hastalar (n=97)	P değeri
Yaş (mean±SD)	41,9±11,8	47,6±11,7	<0.001
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	182 (41,9)	22 (22,7)	<0.001
Erkek	252 (58,1)	75 (77,3)	
HBeAg pozitifliği, n (%)*	68 (21,1)	22 (27,1)	0.07
HBV DNA (log IU/mL) medyan (IQR)	4,7 (2,5)	6,1 (2,1)	<0.001
AST (IU/L) medyan (IQR)	31 (32)	70 (94)	<0.001
AST/ULN medyan (IQR)	37 (5)	38 (2)	0.008
ALT (IU/L) medyan (IQR)	46 (81)	126 (151)	<0.001
ALT/ULN medyan (IQR)	41 (5)	42 (1)	0.001
GGT (IU/L) medyan (IQR)	23 (22)	49 (41)	0.001
GGT/ULN medyan (IQR)	55 (26)	60 (24)	0.01
Albumin (gr/dL) medyan (IQR)	44 (5)	42 (6)	<0.001
Total bilirubin (mg/dL) medyan (IQR)	0,6 (0)	0,71 (1)	0.01
Platelet (x10⁹/L) medyan (IQR)	202 (63)	168 (60)	<0.001
Karaciğer yağlanması, n (%)	154 (35,5)	38 (39,2)	0.494
GPR skoru, medyan (IQR)	0,22 (0,21)	0,46 (0,45)	<0.001
APRI skoru, medyan (IQR)	0,47 (0,51)	1,20 (1,79)	<0.001
FIB-4 skoru, medyan (IQR)	1,01 (0,70)	1,93 (1,75)	<0.001

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma-glutamil transpeptidaz, ULN: üst sınır değeri, SD: standard deviasyon, IQ: interquartile range, n: number

** Tüm verilerde Serum HBeAg değerleri 128 hastada eksiktir. Bu yüzden 403 hasta üzerinden hesaplandı (F0-2 grubunda 322 hasta, F3-6 grubunda 81 hasta mevcuttur.)*

Steatoz olmayan hastaların (n=339) 280'i F0-2 grubundayken 59'u F3-6 grubundaydı. Bu iki grup arasındaki karşılaştırma Tablo 4.4'de verilmiştir. Bu iki grup arasında yaş (p<0.001), cinsiyet (p<0.001), HBV DNA (p<0.001), AST (p<0.001), AST/ULN (p=0.01), ALT (p<0.001), ALT/ULN (p=0.002), GGT (p<0.001), GGT/ULN (p=0.008), albümin (p=0.002), total bilirubin (p=0.006), trombosit (p<0.001), GPR (p<0.001), APRI (p<0.001) ve FIB-4 (p<0.001) açısından istatistiksel fark saptandı. F0-2 grubuna göre F3-6 grubundaki hastaların istatistiksel olarak daha ileri yaşta olduğu görüldü. F0-2 grubunda F3-6 grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla kadın vardı. F0-2 grubuna göre F3-6 grubundaki hastaların istatistiksel olarak daha yüksek HBV DNA, AST,

AST/ULN, ALT, ALT/ULN, GGT, GGT/ULN, total bilirubin, GPR, APRI ve FIB-4 seviyesine sahip olduğu görüldü. Albümin ve trombosit seviyelerinin ise istatistiksel olarak F0-2 grubunda F3-6 grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 4.4. Steatozu olmayan F0-2 ve F3-6 hastaları arasında değerlerin karşılaştırılması.

	F0-2 Steatoz yok (n=280)	F3-6 Steatoz yok (n=59)	P değeri
Yaş (mean±SD)	40,6±11,8	47,0±12,5	<0.001
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	133 (47,5)	13 (22,0)	<0.001
Erkek	147 (52,5)	46 (78,0)	
HBeAg pozitifliği, n (%)*	47 (21,9)	14 (28,5)	0.323
HBV DNA (log IU/mL) medyan (IQR)	4,6 (2,4)	6,0 (2,0)	<0.001
AST (IU/L) medyan (IQR)	31 (32)	73 (113)	<0.001
AST/ULN medyan (IQR)	35 (6)	37 (2)	0.01
ALT (IU/L) medyan (IQR)	41 (86)	135 (148)	<0.001
ALT/ULN medyan (IQR)	41 (5)	42 (1)	0.002
GGT (IU/L) medyan (IQR)	21 (17)	56,5 (52)	<0.001
GGT/ULN medyan (IQR)	47 (26)	55 (14)	0.008
Albumin (gr/dL) medyan (IQR)	43 (4)	41,7 (7)	0.002
Total bilirubin (mg/dL) medyan (IQR)	0,58 (0)	0,76 (1)	0.006
Platelet (x10⁹/L) medyan (IQR)	200 (63)	166 (65)	<0.001
GPR skoru, medyan (IQR)	0,19 (0,18)	0,46 (0,84)	<0.001
APRI skoru, medyan (IQR)	0,48 (0,51)	1,56 (1,90)	<0.001
FIB-4 skoru, medyan (IQR)	1,01 (0,75)	2,19 (2,26)	<0.001

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma-glutamil transpeptidaz, ULN: üst sınır değeri, SD: standard deviasyon, IQR; interquartile range, n; number

**Serum HBeAg değerleri 76 hastada eksiktir. Bu yüzden 263 hasta üzerinde hesaplandı. (F0-2 grubunda 214 hasta, F3-6 grubunda 49 hasta mevcuttur.)*

Steatoz olan hastaların (n=192) 154'ü F0-2 grubundayken 38'i F3-6 grubundaydı. Bu iki grup arasındaki karşılaştırma Tablo 4.5'de verilmiştir. Bu iki grup arasında yaş (p=0.03), HBV DNA (p=0.002), AST (p<0.001), ALT (p<0.001), GGT (p=0.003), albümin (p=0.02), trombosit (p<0.001), GPR (p<0.001), APRI (p<0.001) ve FIB-4 (p<0.001) açısından istatistiksel fark saptandı. F0-2 grubuna göre F3-6 grubundaki hastaların istatistiksel olarak daha ileri yaşta olduğu görüldü. F0-2 grubuna göre F3-6 grubundaki hastaların istatistiksel olarak daha yüksek HBV DNA, AST, ALT, GGT, GPR, APRI ve FIB-4 seviyesine sahip olduğu görüldü. Albümin ve trombosit seviyelerinin ise istatistiksel olarak F0-2 grubunda F3-6 grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 4.5. Steatozu olan F0-2 ve F3-6 hastaları arasında değerlerin karşılaştırılması.

	F0-2 Steatoz var (n=154)	F3-6 Steatoz var (n=38)	P değeri
Yaş (mean±SD)	44,3±11,6	48,7±10,5	0.03
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	49 (31,8)	9 (23,7)	0.328
Erkek	105 (68,2)	29 (76,3)	
HBeAg pozitifliği, n (%)*	21 (19,4)	8 (25,0)	0.167
HBV DNA (log IU/mL) medyan (IQR)	4,7 (2,5)	6,4 (2,4)	0.002
AST (IU/L) medyan (IQR)	32 (33)	57 (93)	<0.001
AST/ULN medyan (IQR)	37 (2)	37 (1)	0.205
ALT (IU/L) medyan (IQR)	59 (72)	86 (152)	<0.001
ALT/ULN medyan (IQR)	42 (5)	42 (1)	0.149
GGT (IU/L) medyan (IQR)	32 (29)	44,5 (33)	0.003
GGT/ULN medyan (IQR)	60 (24)	57,5 (24)	0.742
Albumin (gr/dL) medyan (IQR)	44 (4)	42 (5)	0.02
Total bilirubin (mg/dL) medyan (IQR)	0,63 (0)	0,70 (0)	0.880
Platelet (x10⁹/L) medyan (IQR)	206 (64)	171 (54)	<0.001
GPR skoru, medyan (IQR)	0,28 (0,23)	0,45 (0,35)	<0.001
APRI skoru, medyan (IQR)	0,44 (0,52)	0,86 (1,38)	<0.001
FIB-4 skoru, medyan (IQR)	1,01 (0,63)	1,64 (0,99)	<0.001

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma-glutamyl transpeptidaz, ULN: üst sınır değeri, SD: standard deviasyon, IQR: interquartile range, n: number

**Serum HBeAg değerleri 52 hastada eksiktir. Bu yüzden 140 hasta üzerinde hesaplandı. (F0-2 grubunda 108 hasta, F3-6 grubunda 32 hasta mevcuttur.)*

Steatoz olan hastalar (n=192) GPR, APRI ve FIB-4 için ayrı ayrı external eşik değerler (cutofflar) kullanılarak bu eşik değerlerin üstünde ve altında kalanlar olmak üzere gruplandırıldı. Eşik değerlere göre belirlenen gruplardaki fibrozis oranları Tablo 4.6'de verilmiştir. GPR, APRI ve FIB-4 için bilinen eşik değerler ile yapılan tüm karşılaştırmalarda yüksek skorlara sahip olanlara göre düşük skorlara sahip olan hastalarda istatistiksel olarak daha az oranda fibrozis saptandığı görüldü. Düşük GPR skoruna sahip olanlarda (n=65, ≤0.32) fibrozis oranı (F3-6) %7,6 (n=5) iken yüksek GPR'ye sahip olanlarda (n=63, >0.32) bu oran %42,8 (n=27) idi.

Düşük APRI skoruna sahip olanlarda (n=88, ≤0,5) fibrozis oranı (F3-6) %5,7 (n=5) iken yüksek APRI'ye sahip olanlarda (n=104, >0,5) bu oran %31,7 (n=33) idi.

Düşük APRI skoruna sahip olanlarda (n=168, ≤1,5) fibrozis oranı (F3-6) %14,9 (n=25) iken yüksek APRI'ye sahip olanlarda (n=24, >1,5) bu oran %54,1 (n=13) idi.

Düşük FIB-4 skoruna sahip olanlarda ($n=21$, $\leq 0,6$) fibrozis oranı (F3-6) %0 iken yüksek FIB-4'e sahip olanlarda ($n=171$, $>0,6$) bu oran %22,2 ($n=38$) idi.

Düşük FIB-4 skoruna sahip olanlarda ($n=76$, $\leq 1,0$) fibrozis oranı (F3-6) %4,0 ($n=3$) iken yüksek FIB-4'e sahip olanlarda ($n=116$, $>1,0$) bu oran %30,1 ($n=35$) idi.

Bilinen eşik skorlar açısından yapılan düşük değere sahip hastalar ile yüksek değere sahip hastaların karşılaştırmalarında en yüksek Odds ratio değeri FIB-4 için bilinen 1,0 skoru ile yapılan karşılaştırma idi ($OR=10,514$, $95\%CI=3,102-35,642$).

Fibrozis olan hastaları en yüksek oranda saptayabilen (en iyi sensitiviteye sahip olma) test ve eşik değeri FIB-4'ün 0,6'nın üzerinde olması idi. Bunu ikinci sırada FIB-4'ün 1,0'nın üzerinde olması takip ediyordu.

Fibrozis olmayan hastaları en yüksek oranda saptayabilen (en iyi spesifiteye sahip olma) test ve eşik değeri APRI'nin 1,5'in altında olması idi. Bunu ikinci sırada GPR'nin 0,32'nin altında olması takip ediyordu.

Tablo 4.6. GPR, APRI ve FIB-4'ün external cutoff değerlerinde steatozu olanlarda (n=192) significant fibrozisi öngörmedeki tanısal doğrulukları.

	Cutoff	Total (n=128)	F0-2 (n=96)	F3-6 (n=32)	P değeri	OR	95%CI	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
GPR*, n (%)	≤0.32	65	60 (62,5)	5 (15,6)	<0.001	9,000	3,182- 25,459	84,4	62,5	42,8	92,3
	>0.32	63	36 (37,5)	27 (84,4)							
	Cutoff	Total (n=192)	F0-2 (n=154)	F3-6 (n=38)	P değeri	OR	95%CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
APRI, n (%)	≤0.5	88	83 (53,9)	5 (13,2)	<0.001	7,715	2,860- 20,817	86,8	53,9	31,7	94,3
	>0.5	104	71 (46,1)	33 (86,8)							
	≤1.5	168	143 (92,9)	25 (65,8)	<0.001	6,760	2,725- 16,768	34,2	92,9	54,1	85,1
	>1.5	24	11 (7,1)	13 (34,2)							
FIB-4, n (%)	≤0.6	21	21 (13,6)	--	0.01	Na	Na	100,0	13,6	22,2	100,0
	>0.6	171	133 (86,4)	38 (100,0)							
	≤1	76	73 (47,4)	3 (7,9)	<0.001	10,514	3,102- 35,642	92,1	47,4	30,1	96,0
	>1	116	81 (52,6)	35 (92,1)							

F0-2: no-significant fibrosis, F3-6: significant fibrosis, GGT: gamma-glutamyl transpeptidaz, GPR: gamma-glutamyl transpeptidaz-to-platelet ratio, APRI: aspartat aminotransferaz-to-platelet ratio index, FIB-4: Fibrosis index based on the 4 factors, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer. OR: odds ratio, CI: confidence interval, Na: tanımlanamamış

*GPR için 128 hasta üzerinden karşılaştırma yapılmıştır.

Steatoz olmayan hastalar (n=339) GPR, APRI ve FIB-4 için ayrı ayrı external eşik değerler (cutofflar) kullanılarak bu eşik değerlerin üstünde ve altında kalanlar olmak üzere gruplandırıldı. Eşik değerlere göre belirlenen gruplardaki fibrozis oranları Tablo 4.7’te verilmiştir. GPR, APRI ve FIB-4 için bilinen eşik değerler ile yapılan tüm karşılaştırmalarda yüksek skorlara sahip olanlara göre düşük skorlara sahip olan hastalarda istatistiksel olarak daha az oranda fibrozis saptandığı görüldü. Düşük GPR skoruna sahip olanlarda (n=155, ≤ 0.32) fibrozis oranı (F3-6) %7,8 (n=12) iken yüksek GPR’ye sahip olanlarda (n=85, > 0.32) bu oran %40,0 (n=34) idi.

Düşük APRI skoruna sahip olanlarda (n=154, $\leq 0,5$) fibrozis oranı (F3-6) %5,9 (n=9) iken yüksek APRI’ye sahip olanlarda (n=185, $> 0,5$) bu oran %27,0 (n=50) idi.

Düşük APRI skoruna sahip olanlarda (n=279, $\leq 1,5$) fibrozis oranı (F3-6) %10,4 (n=29) iken yüksek APRI’ye sahip olanlarda (n=60, $> 1,5$) bu oran %50,0 (n=30) idi.

Düşük FIB-4 skoruna sahip olanlarda (n=39, $\leq 0,6$) fibrozis oranı (F3-6) %0 iken yüksek FIB-4’e sahip olanlarda (n=300, $> 0,6$) bu oran %19,6 (n=59) idi.

Düşük FIB-4 skoruna sahip olanlarda (n=149, $\leq 1,0$) fibrozis oranı (F3-6) %6,8 (n=10) iken yüksek FIB-4’e sahip olanlarda (n=190, $> 1,0$) bu oran %25,7 (n=35) idi.

Bilinen eşik skorlar açısından yapılan düşük değere sahip hastalar ile yüksek değere sahip hastaların karşılaştırmalarında en yüksek Odds ratio değeri APRI için bilinen 1,5 skoru ile yapılan karşılaştırma idi (OR=8,621, 95%CI=4,566-16,276).

Fibrozis olan hastaları en yüksek oranda saptayabilen (en iyi sensitiviteye sahip olma) test ve eşik değeri FIB-4’ün 0,6’nın üzerinde olması idi. Bunu ikinci sırada APRI’nin 0,5’in üzerinde olması takip ediyordu.

Fibrozis olmayan hastaları en yüksek oranda saptayabilen (en iyi spesifiteye sahip olma) test ve eşik değeri APRI’nin 1,5’in altında olması idi. Bunu ikinci sırada GPR’nin 0,32’nin altında olması takip ediyordu.

Tablo 4.7. GPR, APRI ve FIB-4'ün external cutoff değerlerinde steatozu olmayanlarda (n=339) significant fibrozisi öngörmedeki tanısal doğrulukları.

	Cutoff	Total (n=240)	F0-2 (n=194)	F3-6 (n=46)	P değeri	OR	95%CI	Sensitivity (%)	Specifity (%)	PPV (%)	NPV (%)
GPR*, n (%)	≤0.32	155	143 (73,7)	12 (26,1)	<0.001	7,944	3,822- 16,512	73,9	73,7	40,0	92,2
	>0.32	85	51 (26,3)	34 (73,9)							
	Cutoff	Total (n=339)	F0-2 (n=280)	F3-6 (n=59)	P değeri	OR	95%CI	Sensitivity (%)	Specifity (%)	PPV (%)	NPV (%)
APRI, n (%)	≤0.5	154	145 (51,8)	9 (15,3)	<0.001	5,967	2,826- 12,599	84,7	51,8	27,0	94,1
	>0.5	185	135 (48,2)	50 (84,7)							
	≤1.5	279	250 (89,3)	29 (49,2)	<0.001	8,621	4,566- 16,276	50,8	89,3	50,0	89,6
	>1.5	60	30 (10,7)	30 (50,8)							
FIB-4, n (%)	≤0.6	39	39 (13,9)	--	0.002	Na	Na	100,0	13,9	19,6	100,0
	>0.6	300	241 (86,1)	59 (100,0)							
	≤1	149	139 (49,6)	10 (16,9)	<0.001	4,830	2,353-9,917	83,1	49,6	25,7	93,2
	>1	190	141 (50,4)	49 (83,1)							

F0-2: no-significant fibrozis, F3-6: significant fibrozis, GGT: gamma-glutamil transpeptidaz, GPR: gamma-glutamil transpeptidaz-to-platelet ratio, APRI: aspartat aminotransferaz-to-platelet ratio index, FIB-4: Fibrosis index based on the 4 factors, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, OR: odds ratio, CI: confidence interval, Na: tanımlanamamış

*GPR için 240 hasta üzerinden karşılaştırma yapılmıştır.

Steatozu olan hastalarda (n=192) GPR, APRI, FIB-4 için “optimal” kesim noktaları (internal eşik değerler), ROC analizi kullanılarak hesaplanan en iyi sensitivite ve spesifisite yüzdeleri bulunarak belirlendi. Bu eşik değerler ve de ilgili eşik değerler için hesaplanan sensitivite, spesifisite, NPV ve PPV değerleri Tablo 4.8’da verilmiştir.

GPR için saptanan eşik değer 0,329 iken APRI için 0,436 ve FIB-4 için 1,275 idi. Hastalar bu internal eşik değerlerin üstünde ve altında kalanlar olmak üzere gruplandırıldı. GPR, APRI ve FIB-4 için belirlenen eşik değerler ile yapılan tüm karşılaştırmalarda yüksek skorlara sahip olanlara göre düşük skorlara sahip olan hastalarda istatistiksel olarak daha az oranda fibrozis saptandığı görüldü.

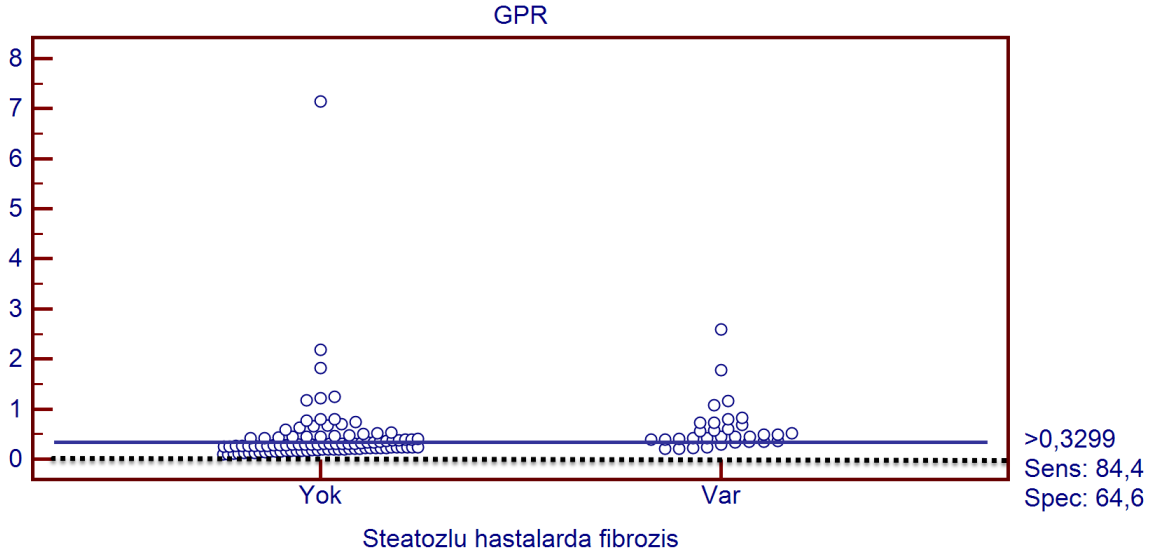
Düşük GPR skoruna sahip olanlarda (n=67, ≤ 0.329) fibrozis oranı (F3-6) %7,5 (n=5) iken yüksek GPR’ye sahip olanlarda (n=61, > 0.329) bu oran %44,3 (n=27) idi (Şekil 4.1).

Tablo 4.8. GPR, APRI ve FIB-4'ün internal cutoff değerlerinde steatozu olanlarda (n=192) significant fibrozisi öngörmedeki tanısal doğrulukları.

	Cutoff	Total (n=128)	F0-2 (n=96)	F3-6 (n=32)	P değeri	OR	95%CI	Sensitivity (%)	Specifity (%)	PPV (%)	NPV (%)
GPR*, n (%)	≤0,329	67	62 (64,5)	5 (15,7)	<0.001	9,847	3,474- 27,912	84,3	64,5	44,3	92,5
	>0,329	61	34 (35,5)	27 (84,3)							
	Cutoff	Total (n=192)	F0-2 (n=154)	F3-6 (n=38)	P değeri	OR	95%CI	Sensitivity (%)	Specifity (%)	PPV (%)	NPV (%)
APRI, n (%)	≤0,436	75	74 (48,1)	1 (2,7)	<0.001	34,225	4,580- 255,757	97,3	48,1	31,9	98,7
	>0,436	117	80 (51,9)	37 (97,3)							
FIB-4, n (%)	≤1,275	112	107 (69,5)	5 (13,2)	<0.001	15,026	5,521- 40,891	86,8	69,5	41,2	95,5
	>1,275	80	47 (30,5)	33 (86,8)							

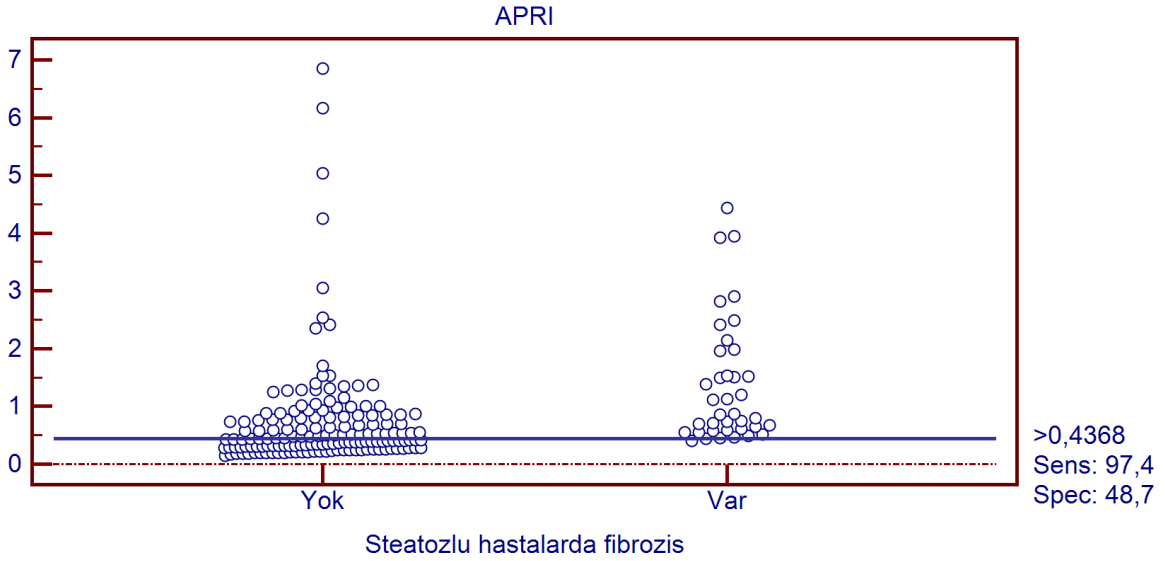
F0-2: no-significant fibrozis, F3-6: significant fibrozis, GGT: gamma-glutamil transpeptidaz, GPR: gamma-glutamil transpeptidaz-to-platelet ratio, APRI: aspartat aminotransferaz-to-platelet ratio index, FIB-4: Fibrosis index based on the 4 factors, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, OR: odds ratio, CI: confidence interval, Na: tanımlanamamış

*GPR için 128 hasta üzerinden karşılaştırma yapılmıştır.



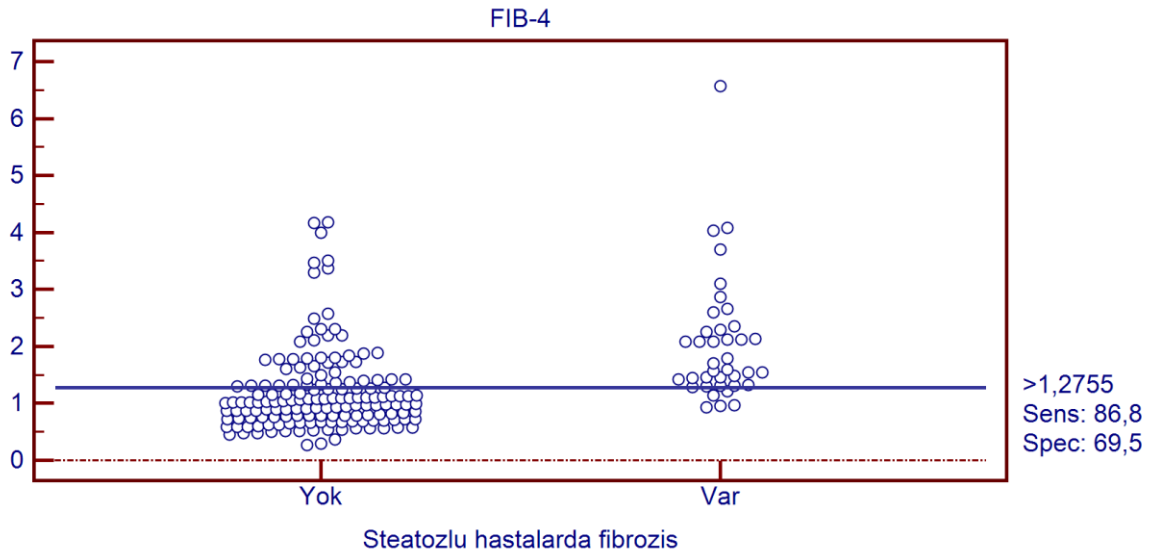
Şekil 4.1. Steatozu olan hastalarda GPR değerlerine göre hastaların gruplandırılması.

Düşük APRI skoruna sahip olanlarda ($n=75$, $\leq 0,436$) fibrozis oranı (F3-6) %1,3 ($n=1$) iken yüksek APRI'ye sahip olanlarda ($n=117$, $>0,436$) bu oran %31,9 ($n=37$) idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Steatozu olan hastalarda APRI değerlerine göre hastaların gruplandırılması.

Düşük FIB-4 skoruna sahip olanlarda ($n=112$, $\leq 1,275$) fibrozis oranı (F3-6) %4,5 ($n=5$) iken yüksek FIB-4'e sahip olanlarda ($n=80$, $>1,275$) bu oran %41,2 ($n=33$) idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Steatozlu olan hastalarda FIB-4 değerlerine göre hastaların gruplandırılması.

Belirlenen eşik skorlar açısından yapılan düşük değere sahip hastalar ile yüksek değere sahip hastaların karşılaştırmalarında en yüksek Odds ratio değeri APRI için belirlenen 0,436 skoru ile yapılan karşılaştırma idi (OR= 34,225, 95%CI= 4,580-255,757).

Fibrozis olan hastaları en yüksek oranda saptayabilen (en iyi sensitiviteye sahip olma) test APRI idi. Bunu ikinci sırada FIB-4 takip ediyordu.

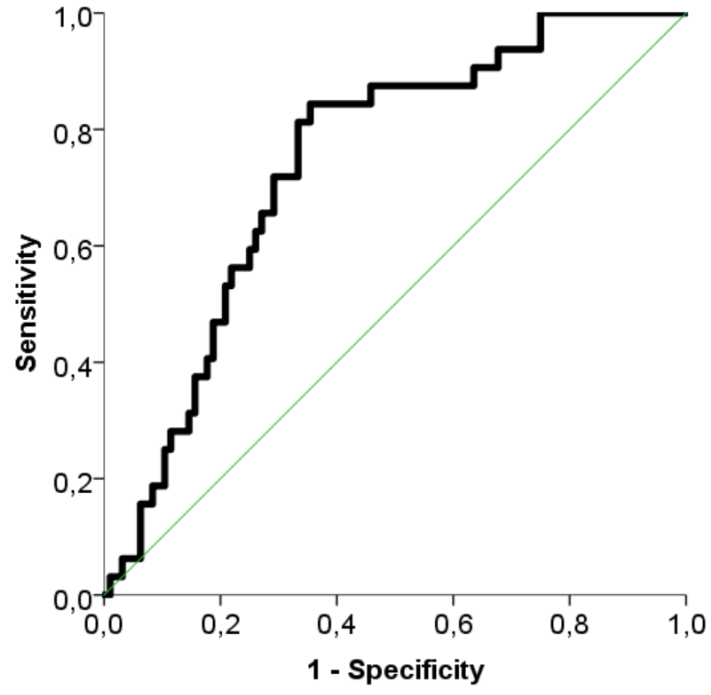
Fibrozis olmayan hastaları en yüksek oranda saptayabilen (en iyi spesifiteye sahip olma) test FIB-4 idi. Bunu ikinci sırada GPR takip ediyordu.

Steatozlu hastalarda APRI, FIB-4 ve GPR'nin fibrozisi açısından öngörücülüğü için yapılan ROC analizi sonuçları Tablo 4.9'de verilmiştir. Bu hastalarda GPR ve APRI kabul edilebilir fibrozis öngörücülüğüne sahiplerken (AUC değerinin 0,7 ile 0,8 arasında olması) FIB-4'ün öngörücülüğü mükemmeldi (AUC değerinin 0.8 ila 0.9 arası olması) (Şekil 4.4, 4.5, 4.6).

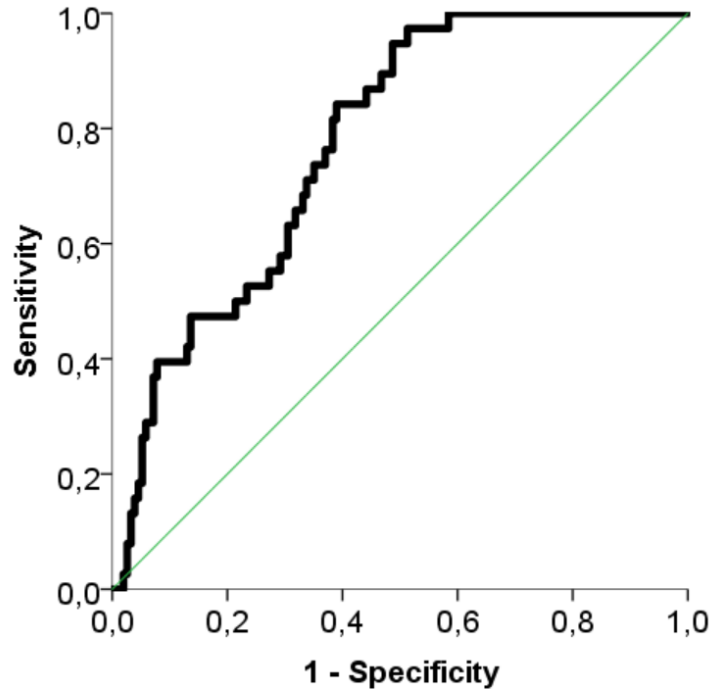
Tablo 4.9. Steatozlu hastalarda GPR, APRI ve FIB-4'ün fibrozis (Significant Fib. 3-6) açısından öngörücülüğü.

Test	AUC	Standart hata	95%CI
APRI	0,774	0,03	0,708-0,831
FIB-4	0,814	0,03	0,752-0,866
GPR	0,742	0,04	0,657-0,815

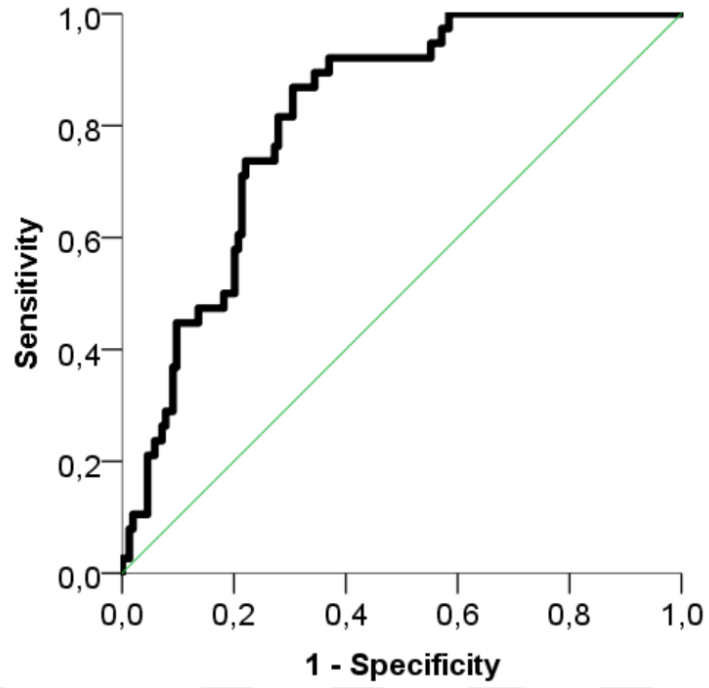
AUC: area under curve, CI: güven aralığı



Şekil 4.4. Steatozlu hastalarda GPR' nin ROC eğrisi.



Şekil 4.5. Steatozlu hastalarda APRI' nin ROC eğrisi.



Şekil 4.6. Steatozlu hastalarda FIB-4' ün ROC eğrisi.

Steatozu olmayan hastalarda (n=339) GPR, APRI, FIB-4 için “optimal” kesim noktaları (internal eşik değerler), ROC analizi kullanılarak hesaplanan en iyi sensitivite ve spesifisite yüzdeleri bulunarak belirlendi. Bu eşik değerler ve de ilgili eşik değerler için hesaplanan sensitivite, spesifisite, NPV ve PPV değerleri Tablo 4.10’te verilmiştir.

GPR için saptanan eşik değer 0,347 iken APRI için 0,762 ve FIB-4 için 2,171 idi. Hastalar bu internal eşik değerlerin üstünde ve altında kalanlar olmak üzere gruplandırıldı. GPR, APRI ve FIB-4 için belirlenen eşik değerler ile yapılan tüm karşılaştırmalarda yüksek skorlara sahip olanlara göre düşük skorlara sahip olan hastalarda istatistiksel olarak daha az oranda fibrozis saptandığı görüldü.

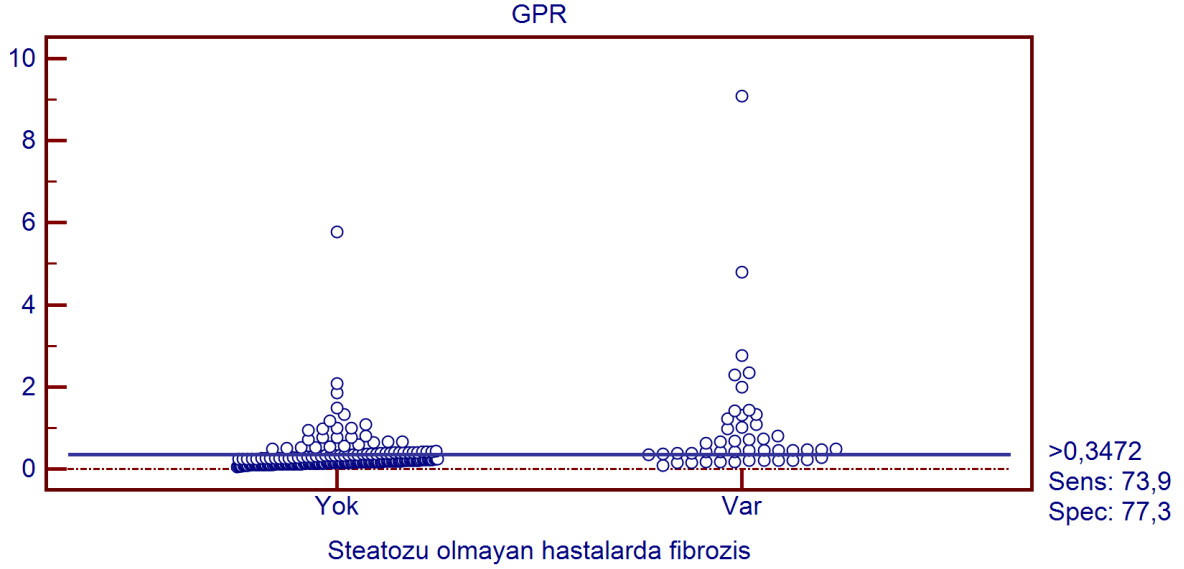
Tablo 4.10. GPR, APRI ve FIB-4'ün internal cutoff değerlerinde steatozu olmayanlarda (n=339) significant fibrozisi öngörmedeki tanısal doğrulukları.

	Cutoff	Total (n=240)	F0-2 (n=194)	F3-6 (n=46)	P değeri	OR	95%CI	Sensitivity (%)	Specifity (%)	PPV (%)	NPV (%)
GPR*, n (%)	≤0,347	161	149 (76,8)	12 (26,1)	<0.001	9,381	4,468- 19,618	73,9	77,3	43,6	92,6
	>0,347	79	45 (23,2)	34 (73,9)							
	Cutoff	Total (n=339)	F0-2 (n=280)	F3-6 (n=59)	P değeri	OR	95%CI	Sensitivity (%)	Specifity (%)	PPV (%)	NPV (%)
APRI, n (%)	≤0,762	217	201 (71,8)	16 (27,2)	<0.001	6,838	3,641- 12,841	72,8	72,1	35,5	92,7
	>0,762	122	79 (28,2)	43 (72,8)							
FIB-4, n (%)	≤2,171	285	257 (91,8)	28 (47,5)	<0.001	12,371	6,358- 24,071	52,5	92,1	58,5	90,2
	>2,171	54	23 (8,2)	31 (52,5)							

F0-2: no-significant fibrozis, F3-6: significant fibrozis, GGT: gamma-glutamil transpeptidaz, GPR: gamma-glutamil transpeptidaz-to-platelet ratio, APRI: aspartat aminotransferaz-to-platelet ratio index, FIB-4: Fibrosis index based on the 4 factors, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, OR: odds ratio, CI: confidence interval, Na: tanımlanamamış

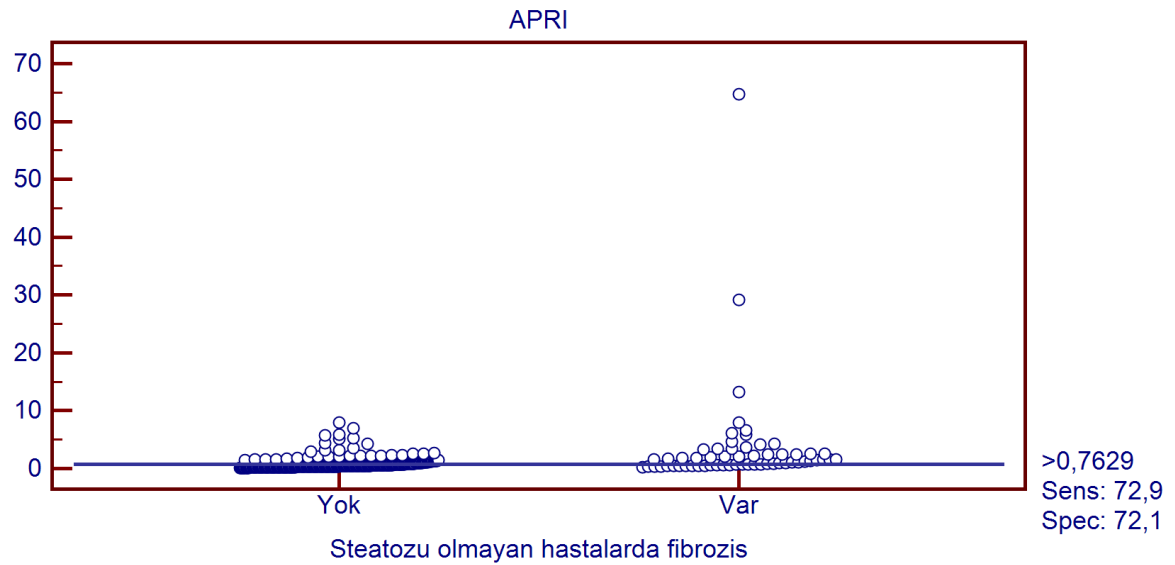
*GPR için 240 hasta üzerinden karşılaştırma yapılmıştır.

Düşük GPR skoruna sahip olanlarda ($n=161, \leq 0.347$) fibrozis oranı (F3-6) %7,4 ($n=12$) iken yüksek GPR'ye sahip olanlarda ($n=79, > 0.347$) bu oran %43,6 ($n=34$) idi (Şekil 4.7).



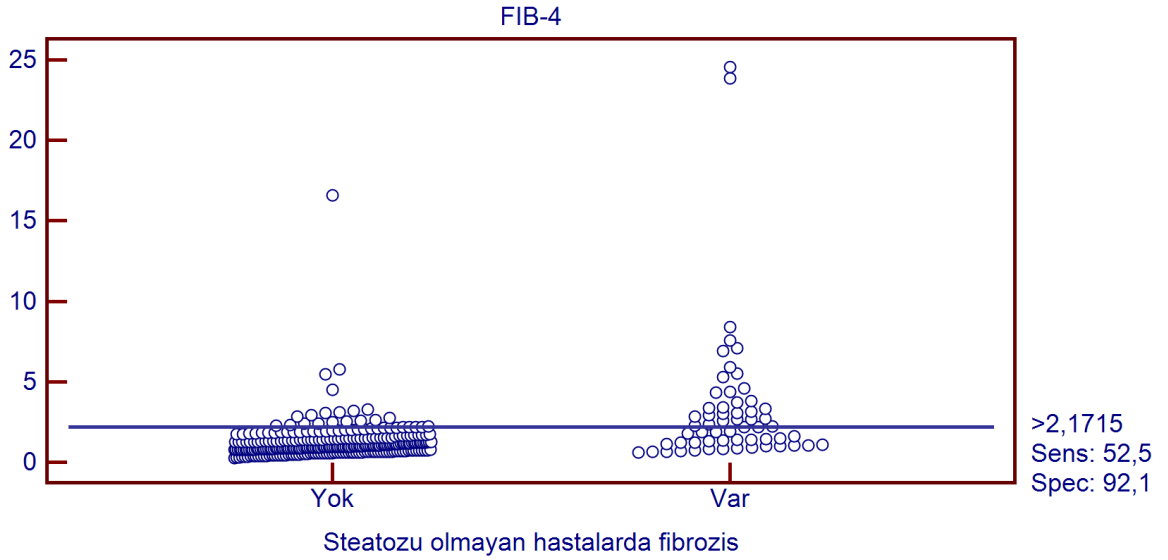
Şekil 4.7. Steatozu olmayan hastalarda GPR değerlerine göre hastaların gruplandırılması.

Düşük APRI skoruna sahip olanlarda ($n=217, \leq 0.762$) fibrozis oranı (F3-6) %7,3 ($n=16$) iken yüksek APRI'ye sahip olanlarda ($n=122, > 0.762$) bu oran %35,5 ($n=43$) idi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Steatozu olmayan hastalarda APRI değerlerine göre hastaların gruplandırılması.

Düşük FIB-4 skoruna sahip olanlarda ($n=285, \leq 2.171$) fibrozis oranı (F3-6) %9,8 ($n=28$) iken yüksek FIB-4'e sahip olanlarda ($n=54, > 2.171$) bu oran %58,5 ($n=31$) idi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Steatozu olmayan hastalarda FIB-4 değerlerine göre hastaların gruplandırılması.

Bilinen eşik skorlar açısından yapılan düşük değere sahip hastalar ile yüksek değere sahip hastaların karşılaştırmalarında en yüksek Odds ratio değeri FIB-4 için belirlenen 2,171 skoru ile yapılan karşılaştırma idi (OR= 12,371, 95%CI= 6,358-24,071).

Fibrozis olan hastaları en yüksek oranda saptayabilen (en iyi sensitiviteye sahip olma) test GPR idi. Bunu ikinci sırada FIB-4 takip ediyordu.

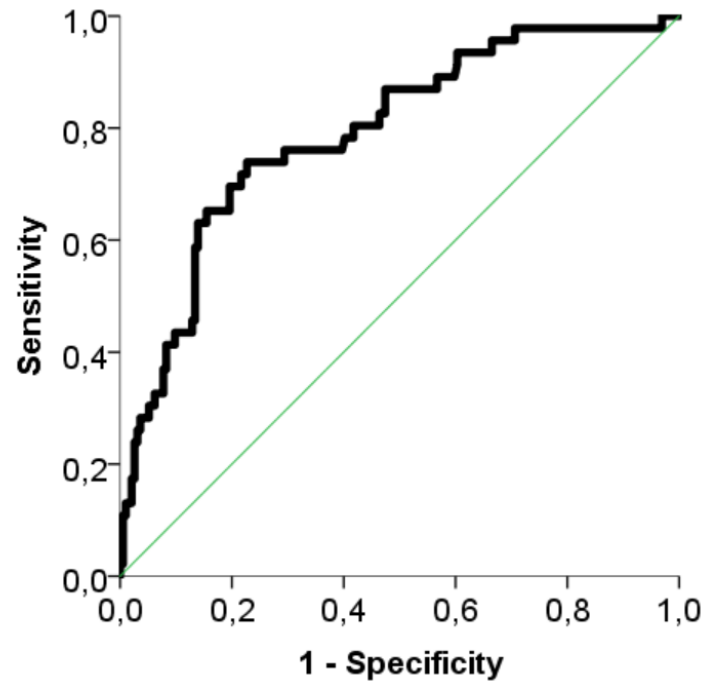
Fibrozis olmayan hastaları en yüksek oranda saptayabilen (en iyi spesifiteye sahip olma) test FIB-4 idi. Bunu ikinci sırada GPR takip ediyordu.

Steatozu olmayan hastalarda APRI, FIB-4 ve GPR'nin fibrozisi açısından öngörücülüğü için yapılan ROC analizi sonuçları Tablo 4.11'de verilmiştir. Bu hastalarda GPR, APRI ve FIB-4'ün kabul edilebilir fibrozis öngörücülüğüne sahip (AUC değerinin 0,7 ile 0,8 arasında olması) olduğu görüldü (Şekil 4.10, 4.11, 4.12).

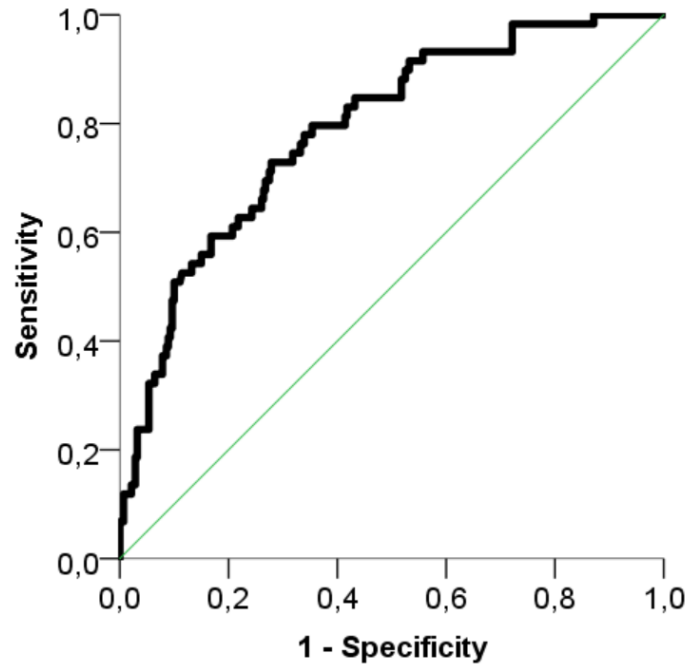
Tablo 4.11. Steatoz olmayan hastalarda GPR, APRI ve FIB-4'ün fibrozis (Significant Fib. 3-6) açısından öngörücülüğü.

Test	AUC	Standart hata	95%CI
APRI	0,788	0,03	0,741-0,830
FIB-4	0,771	0,03	0,722-0,815
GPR	0,792	0,03	0,735-0,841

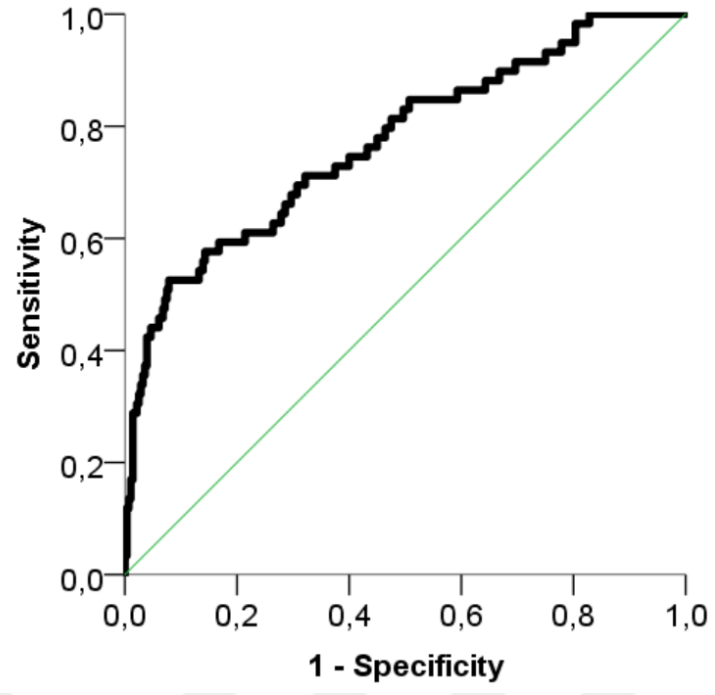
AUC: area under curve, CI: güven aralığı



Şekil 4.10. Steatozu olmayanlarda GPR' nin ROC eğrisi.



Şekil 4.11. Steatozu olmayanlarda APRI' nin ROC eğrisi.



Şekil 4.12. Steatozu olmayanlarda FIB-4' ün ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B tanılı hastalarda karaciğer fibrozisini değerlendirmek önemli bir adımdır. Tedavi kararı vermede, HCC gelişiminde, siroz ve hepatik yetmezlik gibi komplikasyonların meydana gelmesinde büyük ölçüde significant fibroze bağlıdır. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Fakat maliyeti yüksek, karaciğerden alınan örneğin karaciğer dokusunun çok az bir kısmını temsil etmesi, ölüme kadar varabilen komplikasyonları olduğu için karaciğer fibrozisini belirlemede ucuz, kolay ve hasta başı yapılabilen non-invaziv testlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu testlerden sıklıkla kullanılanlar FIB-4 ve APRI ile yeni geliştirilen GPR'dir (62, 66).

NAFLD insidansı ve prevalansı bütün dünyada gittikçe artmaktadır. Türkiye'de NAFLD açısından prevalansı yüksek ülkeler arasına girmektedir (10). Dünya çapında HBV ile enfekte olan kişilerin, %29,6'sında NAFLD olduğu öngörülmektedir (103). Kronik hepatit B'de fibrozisi öngörmeye yeni geliştirilen non-invaziv testlerde kullanılan biyokimyasal parametreler aynı zamanda hepatik steatozdan da etkilenmektedir (104).

Çalışmamızda kronik hepatit B tanılı tedavi naif, 531 hasta değerlendirilirken karaciğer yağlanma olması veya olmamasının, non-invaziv testler üzerindeki etkisi değerlendirildi. Hastaların karaciğer fibrozisi evrelendirilmesi İshak skorlamasına göre yapıldı. F0-2 nonsignificant fibrozis, F3-6 significant fibrozis olarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında karaciğer yağlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.494$). Significant fibrozisi olan hastaların daha ileri yaşta ve daha fazla oranda erkek cinsiyette olduğu saptandı.

Literatürde birçok çalışmada sadece kronik hepatit B tanılı hastalar ele alınarak non-invaziv testlerin fibrozisi öngörmelerinin değerlendirilmesi incelenmiştir. Hepatik steatozu olan kronik hepatit B tanılı hastaları beraber olarak değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Önceki çalışmalara bakıldığında 2003 yılında Wai CT ve arkadaşları (70) tarafından kronik hepatit C hastaları üzerinde significant fibrozis ve sirozu tahmin etmedeki öngörücülüğü değerlendirmek için APRI testi geliştirilmiştir. Çizilen ROC eğrisine göre significant fibrozisi ekarte etmede ve significant fibrozisin varlığını tahmin etmede 2 tane

cut-off değeri 0,5 ve 1,00 olarak tanımlamıştır. Onların çalışmasında AUC değeri significant fibrozisi belirlemede 0,80 olarak bulunmuştur (70).

Sterling RK ve arkadaşları (73) tarafından 2006 yılında HIV/HCV koenfeksiyonu olan hastalarda significant fibrozisi tahmin etmede FIB-4 testi geliştirilmiştir. Karaciğer biyopsileri yapılan hastaların fibrozis evrelemesi İshak skorlaması ile yapılmıştır. 4-6 fibrozisi tahmin etmede FIB-4'ün AUROC değeri 0,756 olarak bulunmuştur (73).

Lemoine M ve arkadaşları (74) tarafından 2015 yılında yaptıkları çalışmada tedavi naif kronik hepatit B tanılı 278 hasta üzerindeki 3 kohortta (Gambia'lı 135 hasta, Senegal'li 80 hasta ve Fransız 63 hasta) GPR'nin performansı FIB-4 ve APRI ile karşılaştırılmıştır. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların fibrozis evrelemesi METAVİR sistemi ile yapılmıştır. GPR'nin significant fibrozisi öngörmeleri kohortlar arasında karşılaştırılmıştır (AUROC'ları 0,72-0,80). GPR'nin significant fibrozisi öngörmesi Gambia ve Senegal kohortlarında APRI ve FIB-4'e göre daha iyi tespit edilirken Fransa kohortunda benzer olarak saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda farklı olarak FIB-4'ün external cutoff değeri(0,6) kullanılarak steatozu olan ve olmayan hastalarda significant fibrozisi öngörmesi daha üstünken, APRI'nin internal cutoff değerleri kullanılarak steatozu olan hastada significant fibrozisi öngörmesi daha üstün bulunmuştur. Ancak GPR'nin internal cutoff değerleri kullanılarak steatozu olmayan hastada significant fibrozisi öngörmesi daha üstün bulunarak Gambia ve Senegal kohortunkine benzer olarak tespit edilmiştir.

Wang RQ ve arkadaşlarının (108) yaptığı çalışmada Çinli KHB tanılı hastalarda GPR'nin significant fibrozisi ve sirozu tanımlamada APRI ve FIB-4 ile karşılaştırılması değerlendirilmiştir. Karaciğer fibrozisi evrelemesi 2000 Xi'an Viral Hepatitis Management Guidelines ile yapılmıştır. F0-4 arasındaki evrelemede F2-4 arasını significant fibrozis olarak tanımlamışlardır. Significant fibrozisi öngörmeye GPR'nin APRI'den daha iyi ve FIB-4 ile benzer olduğu, sirozu öngörmeye APRI ve FIB-4'ten daha iyi olduğu bulunmuştur (108). Çalışmamızdaki steatozu olmayan hastalarda significant fibrozisi öngörmeye GPR'nin internal cutoff değerleri ile APRI'den daha iyi olduğu benzer olarak bulunurken significant fibrozisi öngörmeye steatozu olan hastalarda onların çalışmasından farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Li Q ve arkadaşlarının (109) 2016 yılında yaptıkları çalışmada significant fibrozisi ve sirozu öngörmeye GPR ve FIB-4'e göre APRI testi daha iyi olarak bulunmuştur (109). Bu da çalışmamızdaki steatozu olan hastalarda significant fibrozisi öngörmeye APRI testi(internal cutoff değerleri ile) GPR ve FIB-4'ten daha iyi bulunarak benzer sonuç vermiştir.

Li Q ve arkadaşları (110) 2017 yılında 131 KHB ve NAFLD tanısı olan hastalarda GPR'nin fibrozisi tanımlamadaki performansını değerlendirmişlerdir. METAVİR evrelemesine göre 41 (31,3%), 20 (15,3%) ve 10 (7,6%) olarak significant fibrozis, şiddetli fibrozis ve siroz şeklinde sınıflandırılmıştır. AUC değerleri GPR'nin significant fibrozisi öngörmesi APRI (0,86 vs 0,75, $p = 0,001$) ve FIB-4'ten (0,86 vs 0,66, $p < 0,001$) daha yüksek bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda hepatik steatozu olan KHB hastalarında significant fibrozisi öngörmeye GPR'nin AUC değeri APRI ve FIB-4'e göre daha düşük bulunarak farklılık göstermektedir. Li Q ve arkadaşlarının çalışması Asya'da yapılmış olup bu da Türkiye ile arasında genotip farklılığını olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamızda İshak skorlamasına göre significant fibrozisi olanlar 97 (%18,2) hasta olarak tespit edildi. Onların çalışmasındaki hastaların %72,52'si erkek, HBeAg pozitifliği %66'dır. Bizim çalışmamızda ise hepatik steatozu olan hastaların %69,7 si erkek, HBeAg pozitifliği %23,2 olarak onların çalışmasına göre farklılık göstermektedir.

Lin W. Kenneth ve arkadaşlarının (111) 2023 yılında yapmış olduğu çalışmada Asyalı hepatik steatozu olan ve olmayan kronik hepatit B tanılı hastalarda ileri fibrozisi değerlendirmek için non-invaziv testlerin yararına bakılmıştır. Onların çalışmasında APRI, FIB-4 ve NFS testi değerlendirilmiştir. İleri fibrozisi öngörmeye APRI, FIB-4 için daha önce tanımlanmış standart cutoff değerlerini kullanılmışlardır. Hastaların %74,5'i erkek, yaş ortalaması $39,5 \pm 11,8$ ve HBeAg pozitifliği %57,4 olarak bulunmuştur. Karaciğer biyopsisinde fibrozisi değerlendirmek için Brunt, METAVİR ve İshak skorlama sistemleri kullanılmıştır. Hepatik steatozu olmayan KHB tanılı hastaların %38,6'sında, hepatik steatozu olan KHB hastalarında %33,6'sında ileri fibrozis bulunmuştur. Hepatik steatozu olanlarda ileri fibrozisi dışlamak için FIB-4'ün NPV %80 ve sensitivitesi %82, NFS testinin NPV %78 ve sentivitesi %83 olup APRI'ye göre üstün bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması $42,8 \pm 12,8$, HBeAg pozitifliği %22,3 ve hastaların %61,6'sı erkek olarak onların çalışmasıyla farklılık göstermektedir. Hepatik steatozu olan KHB tanılı hastalarda significant fibrozisi ekarte etmekte FIB-4'ün APRI'ye göre üstün olması onların çalışmasına benzer olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızla, Lin W. Kenneth ve arkadaşlarının çalışması arasındaki önemli farklardan birisi tedavi alan hastaları da çalışmalarına dahil etmeleridir. Bizim çalışmamızın sadece tedavi naif hastalar alınmıştır.

Zambrano-Huaila R. ve arkadaşları (112) 2020 yılında Güney Amerika popülasyonundaki NAFLD hastalarında FIB-4, Hepamet ve NFS testlerinin tanısal performansını değerlendirmişlerdir. NAFLD hastalarında significant fibrozis için Hepamet ve FIB-4'ün AUROCları (0,73 ve 0,74), NFS'den (0,58) yüksek olarak bulmuşlardır (112).

Çalışmamızdaki hepatik steatozu olan KHB tanılı hastalarda FIB-4'ün AUROC değeri (0,814) olarak APRI ve GPR'den daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda APRI, FIB-4 ve GPR için external cutoff değerleri kullanıldığında significant fibrozisi ekarte etmekte NPV ve sensitivitesi steatozu olanda >%92,3 ve >%84,4, steatozu olmayanda ise >%92,2 ve >%73,9 olarak bulundu. APRI, FIB-4 ve GPR için internal cutoff değerleri kullanıldığı zaman significant fibrozisi ekarte etmekte NPV ve sensitivitesi steatozu olanda >%92,5 ve >%84,3, steatozu olmayanda ise >%90,2 ve >%52,5 idi. Bu bulgular, non-invaziv testlerin significant fibrozisi tahmin etmekten daha çok ekarte etmekte daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hem external cutoff hem de internal cutoff değerleri kullanılarak APRI, FIB-4 ve GPR testleri ile KHB tanılı hastalar değerlendirildi. Sonuç olarak external ve internal cutoff değerleriyle hastaların değerlendirilmesinde anlamlı farklılık saptanmadı. Karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastalar için ayrı internal cutoff değeri belirlenmesi çalışmamızda anlamlı fark oluşturmadi.

Çalışmamızda APRI, FIB-4 ve GPR için steatoz olan ve steatoz olmayan gruplarda AUROC değerleri sırasıyla 0,774 ve 0,788; 0,814 ve 0,771; 0,742 ve 0,792 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre FIB-4'ün steatozu olan hastada significant fibrozis değerlendirirken APRI ve GPR'ye göre daha üstün olduğu sonucuna varıldı. Sonuç olarak FIB-4 testi ile significant fibrozis ekarte edilerek, klinik pratikte karaciğer biyopsisi ihtiyacında azalma sağlayabilir.

Bizim çalışmamızla diğer çalışmalar karşılaştırıldığında popülasyon farklılığı gözden kaçırılmamalıdır. Öncelikle Hepatit B virüs genotip A ve E Afrika'da, genotip B ve C Asya'da daha fazla görülmektedir (14). Çalışmamızda HBV genotipleri tanımlanmamıştır. Ancak, önceden yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda ülkemizde KHB'li hastaların %95'i genotip D ile enfekte olduğu gösterilmiştir (14). İkinci olarak HBeAg pozitiflikleri çalışılan popülasyona göre değişiklik göstermektedir. Lemoine ve arkadaşlarının çalışmasında HBeAg pozitifliği Gambia, Senegal ve Fransa kohortlarında %4, %17 ve %40'dır. Bizim çalışmamızda 403 hastanın HBeAg değeri mevcut olup HBeAg pozitifliği %22,3 olarak tespit edildi. Üçüncü olarak fibrozis evrelendirilmesinde farklı skorlar kullanılmaktadır. Önceki çalışmalarda METAVİR skorlaması (74, 110, 111), Brunt(111), Scheuer (109) ve 2000 Xi'an Viral Hepatitis Management Guidelines (108) skorlaması kullanılmıştır. Çalışmamızda karaciğer fibrozisini değerlendirmede İshak skorlaması kullandık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektif ve tek merkezde yapılmıştır. Retrospektif olarak tasarlanan çalışmamıza dahil edilen hastaların

karaciğer biyopsileri yıllar içinde farklı patolooglardan tarafından değerdendirilmiştir. Çalışmamızın yapıldığı merkez üçüncü basamak hastane olup tespit edilen sonuçlarda significant fibrozis prevalansı %18,2 olarak saptandı. Bu yüksek significant fibrozis oranı genel popölasyonu temsil etmeyebilir. Ayrıca çalışmamızdaki hastalar beyaz ırk olup farklı etnik kökenlerle yapılan çalışmalar gerekli olabilir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde 531 adet tedavi naif kronik hepatit B tanılı hastanın karaciğer biyopsisi incelendi. Biyopside hepatik steatozu olan ve olmayan hastalarda significant fibrozisi öngörmeye ve ekarte etmeye non-invaziv testlerin etkisi değerlendirildi.

Çalışmamızdaki non-significant ve significant fibrozisi olan hastalarda hepatik steatozu olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. APRI, FIB-4 ve GPR'nin significant fibrozis öngörücülüğünün literatürle benzer ve kabul edilebilir olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz verilere göre APRI, FIB-4 ve GPR'nin significant fibrozisi öngörmekten çok ekarte etmekte daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hepatik steatozu olan hastalarda FIB-4 testinin significant fibrozisi ekarte etmeye APRI ve GPR'den daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu da klinik pratikte karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO. World Health Organization 2017 Global Hepatitis Report, 2017 2017.
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020-6.
3. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşısı raporu. *Klimik Derg*. 2014;27(Suppl 1):2-18.
4. Eraksoy H. Kronik Hastalıklar, Kronik Hepatit B ve Yaşam Kalitesi. *Klimik Dergisi*. 2017;30(3):100.
5. Mardini H, Record C. Detection assessment and monitoring of hepatic fibrosis: biochemistry or biopsy? *Annals of clinical biochemistry*. 2005;42(6):441-7.
6. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G, Battocchia A, Bernardi M, et al. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *Journal of hepatology*. 1986;2(2):165-73.
7. Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12031-8.
8. Luo J, Du Z, Liang D, Li M, Yin Y, Chen M, et al. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet ratio predicts liver fibrosis in patients with concomitant chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(8):e24596.
9. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteoloji*. 2011;15(98-106).
10. Kaya E, Yılmaz Y. Türkiye’de ve dünyada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı epidemiyolojisi. 2019.
11. Tülek N. Hepatit B Enfeksiyonlarının İmmünopatogenezi. *FLORA*. 2019;24(1):1-10.
12. Gish RG, Given BD, Lai C-L, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral research*. 2015;121:47-58.
13. Aras GB, İrem B, Nurcan. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarında MikroRNA’ların Rolü. 6. 2023.
14. PCR-RFLP R. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2005;16(4):183-7.
15. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatology international*. 2017;11:500-8.
16. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2).
17. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18035.
18. Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017;31(3):239-47.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Viral Hepatit Önleme Ve Kontrol Programı 2018-2023 2018.
20. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *International journal of medical sciences*. 2005;2(1):50.
21. Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014;3(suppl_1):S7-S12.
22. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-83.

23. Candotti D, Laperche S. Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:29.
24. Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2000;15:E3-E6.
25. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clin Infect Dis*. 2004;38(11):1592-8.
26. Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis of infection [Internet]. Feb 01, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/characteristics-of-the-hepatitis-b-virus-and-pathogenesis-of-infection?search=hepatit%20b%20PATOGENEZ%C4%B0&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
27. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S117-s31.
28. İlhan F, Taş SK. Hepatit İmmünolojisi.
29. Liu Y, Cheng L-s, Wu S-d, Wang S-q, Li L, She W-m, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector T-cells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection. *Clinical Science*. 2016;130(11):907-19.
30. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;vol 67:370-93.
31. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology*. 2016;151(5):986-98. e4.
32. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver International*. 2016;36:100-4.
33. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1747-54. e1.
34. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1376-84.
35. Tülek N. Kronik hepatit b'nin evreleri ve tanımlar. hepatit b rehber güncelleme.27.
36. Kim H, Lee S-A, Do SY, Kim B-J. Precore/core region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(17):4287.
37. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010;139(2):474-82.
38. Kim G-A, Lee HC, Kim M-J, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *Journal of hepatology*. 2015;62(5):1092-9.
39. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118-29.
40. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology*. 1990;99(3):805-10.
41. KasperD FA, Hauser S, LongoD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Professional Publishing; 2009.
42. Uzunlimaloğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46:1022-8.
43. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.

44. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and Reports*. 2018;67(1):1.
45. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):338.
46. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. *Viral hepatit*. 2007;1:124-33.
47. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology*. 1989;9(3):452-6.
48. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *Journal of hepatology*. 2006;44:S71-S6.
49. Bahn A, Hilbert K, Martiné U, Westedt J, Weizsäcker FV, Wirth S. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *Journal of medical virology*. 1995;47(4):336-41.
50. Kao J-H. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2008;2(4):553-62.
51. Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *Journal of Infection*. 2001;43(3):187-90.
52. Adewuyi GM. Human immunodeficiency virus and hepatitis b virus coinfection among sickle cell disease patients at the university of ilorin teaching hospital. *Faculty of Pathology*. 2010.
53. Yalçın K, Değertekin H, Alp M, Tekeş S, Yıldız F, Kılınç N. Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B'li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg, Anti-HBe Durumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yaşla Korelasyonu. 2003;14:3.
54. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008;22(6):1031-48.
55. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama*. 2006;295(1):65-73.
56. Hepatitis B virus: Overview of management [Internet]. Jul 30, 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management?search=hepatit%20b&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
57. Danta M. Hepatitis B virus testing and interpreting test results.
58. Tabak F, Yurdaydın C, Kaymakoglu S, Akarsu M, Akıncı EG, Akkız H, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Türk J Gastroenterol*. 2017;28(2):73-83.
59. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. *Viral Hepatit*. 2013;1:161-80.
60. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology*. 2007;20:S3-S14.
61. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *American Journal of Clinical Pathology*. 2000;113(1):40-55.
62. Büyükkaya R, Oktay M, Büyükkaya A, Öztürk B, Özel MA, Beşir FH, et al. Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Ultrasonografi Eşliğinde Kesici İğne İle Yapılan Perkutan Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi. *Abant Tıp Dergisi*. 2014;3(2):1-209.
63. 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):696-9.
64. Desmet VJ, Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [Hepatology 1981;1:431-435]. *J Hepatol*. 2003;38(4):382-6.
65. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet*. 1968;2(7568):626-8.
66. Ünlü F. Kronik hepatit b enfeksiyonunda fibrozisi saptamada karaciğer biyopsisi ve noninvaziv yöntemlerinin karşılaştırılması. 2010.

67. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Overview of serologic tests and imaging examinations [Internet]. Apr 08, 2022. Available from: https://e1c9b1a9cc9b2679354d789c7627a4c889c411cc.vetisonline.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-overview-of-serologic-tests-and-imaging-examinations?search=hepatic%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H235753281.
68. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16820-30.
69. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Journal of viral hepatitis*. 1997;4(3):199-208.
70. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
71. Organization WH. Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection: Mar-15: World Health Organization; 2015.
72. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(1):44-8.
73. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
74. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut*. 2016;65(8):1369-76.
75. Joseph J. Serum Marker Panels for Predicting Liver Fibrosis—An Update. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2020;41(2):67.
76. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1293-302. e4.
77. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1360-8. e1.
78. Ünal HÜ, Saruç M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış.
79. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, Cooper CL, Doucette KE, Fournier C, et al. Management of hepatitis B virus infection: 2018 guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. *Canadian Liver Journal*. 2018;1(4):156-217.
80. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.vhsd.org/tr/article/desc/48317/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>.
81. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(5):275-84.
82. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases E-book: Elsevier health sciences; 2019.
83. Sarin S, Kumar M, Lau G, Abbas Z, Chan H, Chen C, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*. 2016;10:1-98.
84. Norah A, Terrault ASFL, Brian J. McMahon, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, Robert S. Brown, Natalie H. Bzowej, John B. Wong. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;vol. 67:1560 - 99.
85. Hou J, Wang G, Wang F, Cheng J, Ren H, Zhuang H, et al. Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2015 update). *Journal of clinical and translational hepatology*. 2017;5(4):297.
86. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2016;1(3):185-95.

87. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2016;1(3):196-206.
88. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(S5):S185-S95.
89. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(Rr-16):1-33; quiz CE1-4.
90. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ*. 2001;10(8):751-74.
91. Beutels P, Edmunds WJ, Antoñanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(1):1-7.
92. Hou J, Wang G, Wang F, Cheng J, Ren H, Zhuang H, et al. Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2015 Update). *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):297-318.
93. Naik A, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics*. 2013;102(2):84-95.
94. Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik karaciğer yağlanması ve steatohepatit. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2010;73(3):85-91.
95. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
96. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *International journal of molecular sciences*. 2013;14(10):20704-28.
97. Kara M, Erdal M. Sıklığı Artan Bir Halk Sağlığı Sorunu: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2011;10(5).
98. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007;5(10):1214-20.
99. EM B. Pathology of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16:691-707.
100. Brunt EM, editor *Nonalcoholic steatohepatitis. Seminars in liver disease*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
101. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
102. Bedossa P, Consortium FP. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565-75.
103. Zhu L, Jiang J, Zhai X, Baecker A, Peng H, Qian J, et al. Hepatitis B virus infection and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Liver international*. 2019;39(1):70-80.
104. Liang J, Liu F, Wang F, Han T, Jing L, Ma Z, et al. A noninvasive score model for prediction of NASH in patients with chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease. *BioMed research international*. 2017;2017.
105. Morales ML, Sendra C, Romero-Gómez M. Hepatitis B and NAFLD: lives crossed. *Annals of Hepatology*. 2017;16(2):185-7.
106. Zhang J, Lin S, Jiang D, Li M, Chen Y, Li J, et al. Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors? *Liver Int*. 2020;40(3):496-508.
107. Mak LY, Seto WK, Hui RWH, Fung J, Wong DKH, Lai CL, et al. Fibrosis evolution in chronic hepatitis B e antigen-negative patients across a 10-year interval. *Journal of viral hepatitis*. 2019;26(7):818-27.
108. Wang R-Q, Zhang Q-S, Zhao S-X, Niu X-M, Du J-H, Du H-J, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio index is a good noninvasive biomarker for predicting liver fibrosis in Chinese chronic hepatitis B patients. *Journal of International Medical Research*. 2016;44(6):1302-13.

109. Li Q, Song J, Huang Y, Li X, Zhuo Q, Li W, et al. The gamma-glutamyl-transpeptidase to platelet ratio does not show advantages than APRI and Fib-4 in diagnosing significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a retrospective cohort study in China. *Medicine*. 2016;95(16).
110. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget*. 2017;8(17):28641-9.
111. Lin KW, Kumar R, Shen F, Chan HL, Wong GL, Kumar R, et al. The utility of non-invasive tests to assess advanced fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B and concomitant hepatic steatosis. *Liver Int*. 2023.
112. Zambrano-Huaila R, Guedes L, Stefano JT, de Souza AAA, Marciano S, Yvamoto E, et al. Diagnostic performance of three non-invasive fibrosis scores (Hepamet, FIB-4, NAFLD fibrosis score) in NAFLD patients from a mixed Latin American population. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):622-6.



EKLER

EK 1: İNTİHAL RAPORU

TEDAVİ NAİF KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASININ NON-İNVAZİV TESTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.researchgate.net Internet	267 words — 2%
2	acikbilim.yok.gov.tr Internet	213 words — 1%
3	acikerisim.erbakan.edu.tr Internet	183 words — 1%
4	acikerisim.firat.edu.tr Internet	167 words — 1%
5	bultenler.ankara.edu.tr Internet	155 words — 1%
6	www.klimik.org.tr Internet	152 words — 1%
7	www.floradergisi.org Internet	144 words — 1%
8	www.buhasder.org.tr Internet	139 words — 1%
9	www.klimikdergisi.org Internet	91 words — 1%

10 www.oncotarget.com
Internet

89 words — 1%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE SOURCES < 1%

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS