



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATİT B TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİNDE
KARACİĞER BİOPSİSİ YAPMADAN SKORLAMA YÖNTEMLERİ
İLE KARACİĞER FİBROZİS DERECESİNİ BELİRLENMESİ**

Dr. ŞANNUR OKDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman

Doç. Dr. EROL ÇAKMAK

SİVAS

2019

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasında ve oluşturulmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli tez hocam Doç.Dr. Erol akmak'a;

Uzmanlık eğitimim ve renimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yardımını ve desteğini her zaman gördüğüm ve ileriki hayatımda da her zaman örnek alacağım sevgili hocalarım Prof. Dr. Özlem Ynem'e ve Dr. Öğr. Üyesi Hatice Terzi'ye;

Tez aşamamda desteklerini esirgemeyen Dr. Erdi şeker'e, Dr. Cemil İnci'ye, Dr. Selim am' ve Dr. Öğr. Üyesi Ziynet ınar hocama;

Tez sürecimde gece gündüz demeden desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimi ile her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Nazlıgöl Gülcan'a;

Tıp hayatım boyunca yanımda olan ve her türlü desteğini esirgemeyen annem Hayriye Gültekin'e, babam Mustafa Gültekin'e, kardeşim İbrahim Gültekin'e ve eşim Okan Okdemir'e

Sonsuz sevgi saygı ve şükranlarımı sunarım

Dr. şannur Okdemir



Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu' nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen ve yürürlüğe giren Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi' ne göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Doç. Dr. Erol ÇAKMAK



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Hatice TERZİ



Üye: Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN



Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

12.12.2019

Prof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekanı

ÖZET

HEPATİT B TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİNDE KARACİĞER BİOPSİSİ YAPMADAN SKORLAMA YÖNTEMLERİ İLE KARACİĞER FİBROZİS DERESESİNİ BELİRLENMESİ

Dr. Şannur OKDEMİR

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas, 2019

AMAÇ: Kronik hepatit B tanılı hastalarda tedavi kararının verilmesinde altın standart yöntem karaciğer biyopsisi ile fibrozisin derecesinin belirlenmesidir. Bu işlem pahalı, girişimsel ve riskli bir yöntemdir. Bu nedenle çeşitli skorlama sistemleri ile hastaların karaciğer fibrozis derecesinin tahmin edilmesi ve tedavi kararının verilmesi amaçlanmaktadır.

YÖNTEM: Şubat 2007-Şubat 2019 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran Kronik Hepatit B tanılı olup biyopsi yapılan 273 hasta dosyası geçmişe yönelik tarandı. Hastaların kan tetkik sonuçları incelenerek çeşitli skorlama sistemleri ile karaciğer fibrozis derecesi hesaplandı ve bu skorlar karaciğer biyopsi sonuçlarındaki evreleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamızdaki hastaların 132 kadın (%48.4) olup 141 erkek (% 51.6) idi. Hastaların yaş ortalaması 48.79 olup en genç hasta 16 yaşında iken en yaşlı hasta 81 yaşında idi. Hastalar İshak fibrozis skoruna göre 3 gruba ayrıldı. Evre 0-1 olanlarda fibrozis yok, evre 2-3 olanlar hafif dereceli fibrozis ve evre 4-5-6 olanlar yüksek fibrozis olarak gruplandırıldı. Çalışmada yer alan hastaların 95'i (%34.7) evre 0, 75'i (%27.4) evre 1, 36'i (% 13.1) evre 2, 33'i (% 12.08) evre 3, 21'i (%7.6) evre 4, 13'ü (%4.7) evre 5 olarak saptandı. Çalışmamızda evre 6 hasta hiç yoktu. Çalışmamızda 14 tane skorlama sistemi kullanıldı. Bu skorlar mFİB-4, APRİ, AAR, GUCİ, KİNG, ALBİ, Fİ, GPR, FCI, FİBRO@, FİBRO index, LOK index, AGAP skor kullanıldı. Skorlama sistemleri biyopsi sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

SONUÇ: KHB tanılı hastalarda tedavi kararı vermeden önce invaziv bir yöntem olan biyopsiye alternatif olarak non-invaziv skorlama sistemleri geliştirilmiş ve çok sayıda çalışma mevcut idi. Biz de AGAP skor ismini verdiğimiz yeni bir skorlama sistemi

geliştirdik. Yaptığımız alışmada APRİ, mFİB4, GUCİ, KİNG, FI, GPR, FCI, AGAP skor, FİBRO@ FİBRO index istatistiksel olarak anlamlı olup KHB hastalarında tedavi kararı vermede kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: KHB, non-invaziv skorlama sistemleri, APRİ, mFİB4



ABSTRACT

OBJECTIVE: The gold standard method for determining the treatment decision in patients with chronic hepatitis B is to determine the degree of fibrosis by liver biopsy. This procedure is expensive, interventional and risky. Therefore, it is aimed to estimate the degree of liver fibrosis and make treatment decision with various scoring systems.

METHODS: Between February 2007 and February 2019, 273 patients with chronic hepatitis B who admitted to Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Department of Gastroenterology were screened retrospectively. Liver fibrosis degree was calculated by various scoring systems and these scores were statistically compared with the stages of liver biopsy results.

RESULTS: There were 132 female (48.4%) patients and 141 male (51.6%) patients. The mean age of the patients was 48.79 and the youngest patient was 16 years old, while the oldest patient was 81 years old. Patients were divided into 3 groups according to Isaac fibrosis score. Those with grade 0-1 had no fibrosis, those with grade 2-3 were classified as mild fibrosis and those with grade 4-5-6 were classified as high fibrosis. Of the patients included in the study, 95 (34.7%) stage 0, 75 (27.4%) stage 1, 36 (13.1%) stage 2, 33 (12.08%) stage 3, 21 (7.6%) stage 4, 13 (4.7%) were stage 5. There were no stage 6 patients in our study. In our study, 14 scoring systems were used. These scores were used as mFIB-4, APRI, AAR, GUCI, KING, ALBI, FI, GPR, FCI, FIBRO®, FIBRO index, LOK INDEX, AGAP scores. Scoring systems were compared statistically with biopsy results.

CONCLUSION: Non-invasive scoring systems have been developed as an alternative to biopsy, which is an invasive method, before the treatment decision was made in patients with CHB and there were many studies. We have developed a new scoring system called AGAP score. In our study, APRI, mFIB4, GUCI, KING, FI, GPR, FCI, AGAP score, FIBRO @ FIBRO index are statistically significant and can be used to make treatment decisions in CHB patients.

Key Words : CHB, non-invasive scores, APRI, mFIB4

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Bulaş Yolları.....	6
2.4. Viroloji.....	8
2.4.1. Virüs Genomu.....	8
2.4.2. Virüs Genotipleri.....	9
2.4.3. HBV Mutantları.....	10
2.4.4. HBV'nin Antikorları ve Antijenleri.....	11
2.4.5. Virüsün Replikasyonu.....	13
2.5. Patogenez.....	14
2.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik.....	15
2.6.1. Akut Hepatit B.....	15
2.6.2. Kronik Hepatit B.....	16
2.7. Hepatit B Tanısı.....	19
2.7.1. Hastalığın Karakteristik Histopatolojik Özellikleri.....	19
2.7.2. Karaciğer Biyopsisi Değerlendirmesi.....	19
2.7.3. Karaciğerin Noninvaziv Yöntemlerle Değerlendirilmesi.....	22
2.8. Kronik Hepatit B Tedavisi.....	26
2.8.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar.....	27
2.8.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Takibi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	32
3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	32
3.3. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler.....	33

3.4. Değerlendirmede Kullanılan Skorlama Sistemleri	33
3.5. Verilerin Toplanması	34
3.6. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR	36
4.1. Hastaların demografik verileri	36
4.2. Hasta Verilerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	38
4.3. AGAP Skor Değerlendirmesi	52
5.TARTIŞMA	56
6.SONUÇ	63
7.KAYNAKÇA	64
8- ÖZGEÇMİŞ.....	73



SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AHB	: Akut hepatit B
AAR	: AST-ALT oranı
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATAR	: AST-albumin indexi
Anti-Hbc	: Hepatit B Kor Antijenine Karşı Antikor
Anti-HBe	: Hepatit e Antijenine Karşı Antikor
Anti-HCV	: Hepatit C Virüs Antikoru
Anti-HDV	: Hepatit D Virüs Antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B virüs surface (yüzey) antikoru
APRI	: AST to Platelet Ratio Index
ALBİ	: Albumin, bilirubin index
cccDNA	: Kapalı, kovalen ve sirküler (ccc) DNA
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assays
ER	: Endoplazmik retikulum
FİB4	: Fibrozis-4 index
FI	: Fibrozis index
Fibro-Q	: Fibro-quotient
GGT	: Gama- glutamil transferaz
GFR	: Glomeruler filtrasyon oranı
GPR	: Gama-glutamil transferaz-platelet indexi
GUCI	: Göteborg University cirrhosis index
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinom

HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit Delte virüsü
HIV	: Human immunodeficiency virus
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBcAg	: Hepatit B core antijeni
HBxAg	: X proteini
HSK	: Hepatoselüler kanser
IgM	: Immunglobulin M
IU	: International Unit
KAH	: Kronik Aktif Hepatit
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testi
KHB	: Kronik hepatit B
MELD	: Model for end stage liver disease
mFİB4	: Fibrozis-4 index
NÜS	: Normalin üst sınırı
NPV	: Negatif prediktif değer
PPV	: Pozitif prediktif değer
TAF	: Tenofovir alafenamid
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1. Dünyada hepatit B prevalansı	5
Şekil 2. Hepatit B Türkiye prevalansı	6
Şekil 3. Hepatit B'nin virus genom yapısı	9
Şekil 4. Akut hepatit B enfeksiyonunun seyri	12
Şekil 5. Hepatit B virüs replikasyonu.....	14
Şekil 6. Akut hepatit B enfeksiyonunun seyri, kronikleşme süreci.....	16
Şekil 7. Kronik hepatit B'nin doğal seyri	17
Şekil 8. Kronik hepatit B enfeksiyonu seyrinde serolojik göstergeler	17
Şekil 9: F0 vs F1-6 ROC eğrisi	43
Şekil 10: F0 vs F1-6 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi....	43
Şekil 11: F0-1 vs F2-5 ROC eğrisi.....	44
Şekil 12: F0-1 vs F2-5 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi. 45	
Şekil 13: F0-2 vs F3-5 ROC eğrisi.....	46
Şekil 14: F0-2 vs F3-5 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi. 46	
Şekil 15: F0-3 vs F4-6 ROC eğrisi.....	47
Şekil 16: F0-3 vs F4-6 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi. 48	
Şekil 17: F0-4 vs F5-6 ROC eğrisi.....	49
Şekil 18: F0-4 vs F5-6 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi. 49	
Şekil 19: AGAP skoru optimized cut-off değerlerinin evrelere göre değişimi.....	53
Şekil 20: AGAP skoru evrelere göre PPV ve NPV değişimi.....	54
Şekil 21: Hafif fibrozis- ileri fibrozis cut-off değerinin değişimi	55

TABLÖLAR

Tablo 1. KHB enfeksiyonunun fazları ve özellikleri	19
Tablo 2. Modifiye HAI derecelendirmesi	21
Tablo 3. Knodell, İshak ve Metavir Evreleme Sistemler	22
Tablo 4. Direkt Non-invaziv Biyomarkerlar	24
Tablo 5. Fibrozis saptanmasında kullanılan indirek biyokimyasal markerlar	24
Tablo 6. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi	30
Tablo 7: KHB tedavi yanıtı değerlendirmesi.....	31
Tablo 8: Hastaların demografik verileri	36
Tablo 9: Skolama sistemlerinin değerlendirilmesi.....	38
Tablo 10: Skolama sistemlerinin evrelere göre karşılaştırılması	39
Tablo 11: F0-1 vs F2-6 skolama sistemleri istatistikleri	50
Tablo 12: F0-3 vs F4-6 skolama sistemleri istatistikleri	51
Tablo 13: AGAP skoru evrelere göre değerlendirilmesi	52
Tablo 14: AGAP skoru hafif-şiddetli firozise göre değerlendirilmesi	54

1. GİRİŞ

Hepadnavirus ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan Hepatit B Virus (HBV) küçük, hepatotrop bir DNA virusu olup siroz ve hepatosellüler karsinomunun en önemli nedenlerinden biridir (1). Son verilere göre dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu ve yaklaşık 248 milyon kişinin ise kronik hepatit B (KHB) taşıyıcısı olduğu bilinmektedir. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin HBV enfeksiyonu ve/veya HBV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği tahmin ediliyor (2).

Türkiye, HBV enfeksiyon sıklığı açısından orta derecede endemik bir bölge olup HBV prevalansının da bölgelere göre % 2-8 arasında değiştiği bildirilmiştir. Dünyada 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu ve 248 milyon kişinin kronik taşıyıcılığa sahip olduğu tahmin edilmektedir(2).

Hepatit; hepatik inflamasyon ve hücre nekrozu sonucu gelişen karaciğer hasarıdır. HBV enfeksiyonu da hepatit etyolojik sebeplerinden biridir. Kronik hepatit ise; karaciğerdeki inflamasyonun 6 aydan daha uzun süre devam ettiği klinik ve patolojik bir durumdur(3).

HBV enfeksiyonunun tanısı serolojik, virolojik, biyokimyasal ve karaciğerin histolojik göstergeleri ile değerlendirilir. Perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların 90'ında kronik enfeksiyon gelişmekteyken; erişkin dönemde %95'inde doğal bağışıklık, %5'inde kronik enfeksiyon gelişir. KHB'lerin bir kısmında da inaktif taşıyıcılık görülmektedir(4).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri de karaciğer biyopsisi öncesi değerlendirme amaçlı kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan skorlama sistemi Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir. Bu indekste derecelendirme; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiasyonu gösterir. Evreleme ise; karaciğerde gelişen fibrozisin miktarını (yaygınlık) gösterir (5).

Karaciğer sirozu, karaciğer parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte lobüler ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, diffüz bir kronik karaciğer hastalığıdır. Klinik olarak hepatik yetmezlik, portal hipertansiyon ve hepatoselüler kanser ile seyreden ölümcül bir hastalıktır. Etiyolojide viral hepatit ve alkol olmak üzere çok sayıda faktör rol almaktadır (6).

Karaciğer fibrozisi, herhangi bir nedene bağlı gelişen tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyirinde görülen ve tedavi edilmediği takdirde siroz gelişimi ile seyreden morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan kronik bir süreçtir. HBV'ye bağlı karaciğer hasarı gelişen hastalarda her ne kadar antiviral tedavi, fibrozis ve siroz riskini önemli ölçüde azaltsa da, bazı hastalarda ileri düzeyde fibrozis ve siroz gelişebilir (7).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının histopatolojik sonuçlarını belirlemede altın standarttır(8). Ancak biyopsi, invaziv bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar içerir. Bu nedenle hepatik fibrozisin şiddetini belirlemede noninvaziv, ekonomik ve basit yöntemler geliştirilmektedir. Son on yılda hepatik fibrozisi saptamak için Fibro Test ve Fibroindex, AST/ALT oranı, APRI , FIB-4, Page-B index, forns index gibi birçok non-invaziv metod geliştirildi ve kullanılmaktadır(9-11).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Viral hepatitler ilk defa M.Ö. 5. Yüzyılda tanımlanmış olup Hipokrat döneminde sarılık tanımı yapılmıştır. Tarih boyunca, özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. 1883 yılında Lurman tarafından kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu tanımlanmıştır. 1885 yılında Bremen’de 1291 tersane işçisine çiçek aşısı uygulamasında kontamine iğnelerin birden fazla kişide kullanılmasıyla 191 işçide sarılık ortaya çıktığı görülmüş, aşılanmamış kişilerde ise aynı tablo görülmemiş(10). Krugman ve arkadaşları tarafından 1950-1960 yıllarında, epidemiyolojik, klinik ve immunolojik olarak birbirinden farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını ortaya koyulmuş. 1963 yılında Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda HBsAg olarak bilinen Avustralya antijenini (Au antijeni) saptamıştır. 1970 yılında Dane ve arkadaşları HBV’nin elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, kor antijeni, DNA polimeraz ve viral DNA tanımlanmıştır(11). Yirminci yüzyılın ortalarında kızamık ve kabakulak profilaksisi yapılan kişiler ile sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören kontamine iğnelerin kullanıldığı hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamıştı. II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde enfeksiyöz sarılık ciddi sorunlara neden olmuştur. Tedavi ve korunma aşamasında 1981 yılında plazma kökenli aşı, 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılar kullanıma sunulmuştur(12). İnterferonlar tedavide 1992 yılında kullanılmaya başlanmış, 1999 yılında lamivudin kullanımıyla oral antiviral tedaviye başlanmış. 2002 yılında PEG İNF kullanımı ile tedaviye devam edilmiş. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) 2001 yılından itibaren HIV enfeksiyonu tedavisinde, 2008 yılından itibaren de kronik hepatit B tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan yüksek genetik bariyerli potent bir antiviral ilaçtır(13). Entekavir 2-deoksiguanozinin bir karbosiklik analogu olup ülkemizde 2007 yılından beri kullanılmaktadır(14). Tenofovir alafenamid (TAF) 2016 yılında AASD’de yayımlandıktan sonra tedavi onayı almıştır (15).

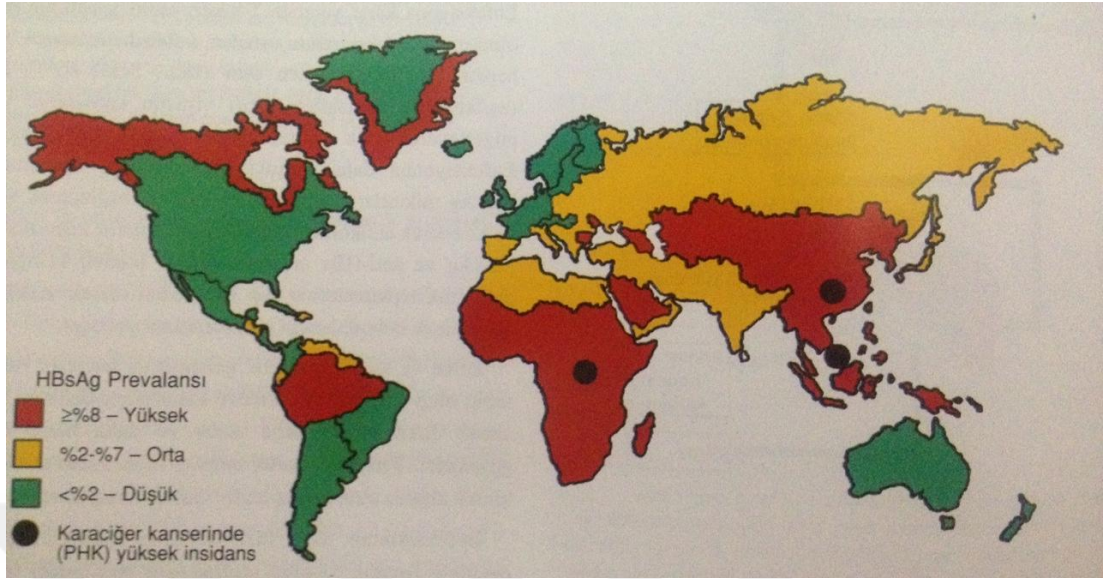
2.2. Epidemiyoloji

Dünyada 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu ve 248 milyon kişinin kronik taşıyıcılığa sahip olduğu tahmin edilmektedir(2). HBsAg'nin genel prevalansı %3.6 olarak bildirilmekle birlikte bu oran coğrafi alana göre değişebilmektedir. Kronik HBV prevalansı düşük prevalanslı bölgelerde (örneğin, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa) yüzde 2'den düşük;orta-yaygınlık alanlarındaki (örneğin, Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu) yüzde 2 ila 7 arasındadır, yüksek yaygınlık alanlarındaki (örneğin Güney Amerika'nın bazı bölgeleri, Batı Afrika, Güney Sudan) yüzde 8'in üzerindedir (12-16)(16).

Ülkemiz orta endemisite grubunda yer almaktadır. 2011 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada ülke genelinde HBsAg prevalansı %4.57 saptanmıştır. 3.3 milyon hastada KHB enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Hastaların yaş gruplarına göre prevalansı da hesaplanmış ve prevalans 0-14 yaş arasında %2.8, 25-34 yaş arasında %6.36 olarak saptanmıştır. HBsAg pozitifliği Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde %6.72 ,Batı illerinde 3.47, Orta Anadolu'da %4.86 oranında bildirilmiştir (17).

Türkiye Kızılayı Kan Merkezi verileri incelendiğinde 1985 yılında HBsAg pozitifliği % 6.7 iken, 1988 yılında % 5.3, 1995 yılında % 4.7 olarak saptanmış ve bu süre içinde toplam 5.023.984 donörde ortalama HBsAg pozitifliği %5.1 olarak bildirilmiştir(18). Bu oranlar 2004 yılında % 2.1; 2008'de % 1.7; 2010'da % 1.1 ve 2012 yılında da % 0.6 olarak bildirilmiştir(19).

Dünyada hepatit B prevalansı:



Şekil 1. Dünyada hepatit B prevalansı

1-Yüksek endemisiteli bölgeler:

Tayland, Hong Kong, Güneydoğu Asya, bazı Afrika ülkeleri, Alaska

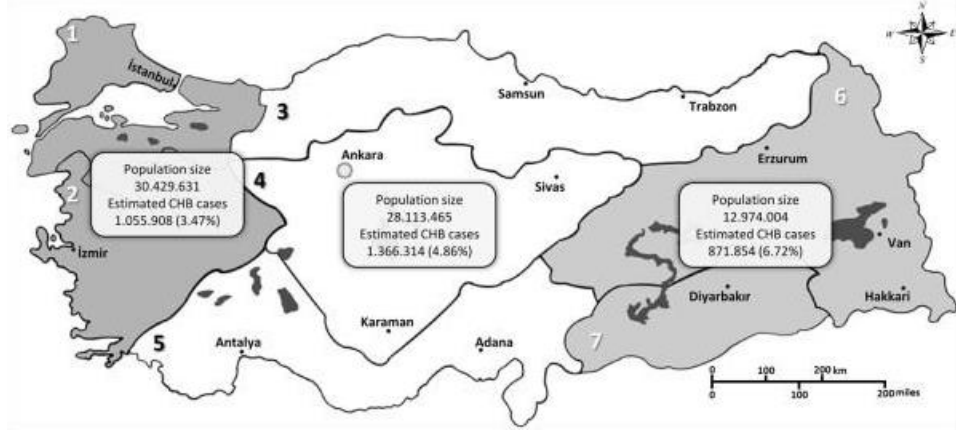
2- Orta endemisiteli bölgeler:

Türkiye, Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkeler, Ortadoğu ülkeleri Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri

3- Düşük endemisiteli bölgeler:

ABD, Kanada, Avustralya, Batı-Kuzey Avrupa, Yeni Zelanda (14-15)

Türkiye-HBsAg prevalansı:



Şekil 2. Hepatit B Türkiye prevalansı

- Ege, Marmara: %3.47
- Orta Anadolu, Akdeniz, Karadeniz: %4.86
- Doğu, Güney Doğu Anadolu: %6.72 (20).

2.3. Bulaş Yolları

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır :

1. Perkütan (parenteral) bulaş: En önemli bulaş yollarındandır. Enfekte kan ve kan ürünleri, intravenöz ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, endoskopi, dövme yaptırma en önemli bulaş yollarıdır. Ayrıca semen, tükürük, idrar, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, beyin omurilik sıvısı, feçes ve terde HBsAg ve HBV DNA pozitifliği saptanmış ancak bu etkenlerin bulaşta önemli rol oynamadığı görülmüştür(21).

Sürekli kan transfüzyonu almak zorunda olan hastalar, sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları, uyuşturucu madde bağımlıları riskli grupta yer almaktadır.

Riskleri en aza indirmek için çeşitli önlemler alınmıştır. Örneğin kan transfüzyonu öncesi donörden ELİSA yöntemiyle HBsAg taraması yapılması HBV bulaşını büyük ölçüde azaltmıştır(21).

2. Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar) : Genital sekresyonlarda da virüs saptanmış ancak kandan daha düşük titrede olduğu görülmüştür. Titresi düşük olduğundan bulaşma riski çok düşüktür ancak cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozulursa bulaş riski artar. Birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, homoseksüeller, hayat kadınları bulaşmada riskli gruplar arasındadır(22).

3. Enfekte anneden yenidoğana bulaş (vertikal) : Anneden bebeğe bulaşma, doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte materyal sıvılarıyla teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanı ile temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenler ile oluşur. Bu sebeplerle enfekte annenin bebeğine bulaş oranı %40-50 arasındadır. İntrauterin bulaş oranı daha düşük olup %5-10 arasındadır. Ayrıca anne sütünde de kandan daha düşük titrede HBsAg pozitifliği gösterilmiş ancak bu durum bebeğin anne sütünü almasında engel teşkil etmemektedir. Annenin HBeAg pozitif olması durumunda geçiş oranı %70-90 iken HBeAg negatif olduğunda bu oran %5-20'dir(23-24).

4. Horizontal yol: Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas: ülkemizde sıklıkla rastlanan bulaş şekli olup kan bulaşmış sekresyonlar ile sağlam olmayan cilt yüzeyinin sık ve uzun süreli teması sonucu oluşabilir. Aile içerisinde ve yakın çevrede sıklıkla enfeksiyonun yayılmasına sebebiyet verir (24).

Virüsün cansız yüzeylerde günlerce yaşayabilmesi sebebiyle ortak kullanılan traş bıçağı, diş fırçası ve havlular ile de sıklıkla bulaş olabilir(25).

2.4. Viroloji

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir ve ortohepadnavirüs cinsinde yer almaktadır. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozahedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur. 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısıyla bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar içerir. Zarflı bir virüstür ve zarf yapısına rağmen düşük ısı, PH, eter, dondurma ve çözdürmeye karşı dirençlidir. Bu özelliği sayesinde horizontal olarak da bulaş riski artmaktadır(26).

2.4.1. Virüs Genomu

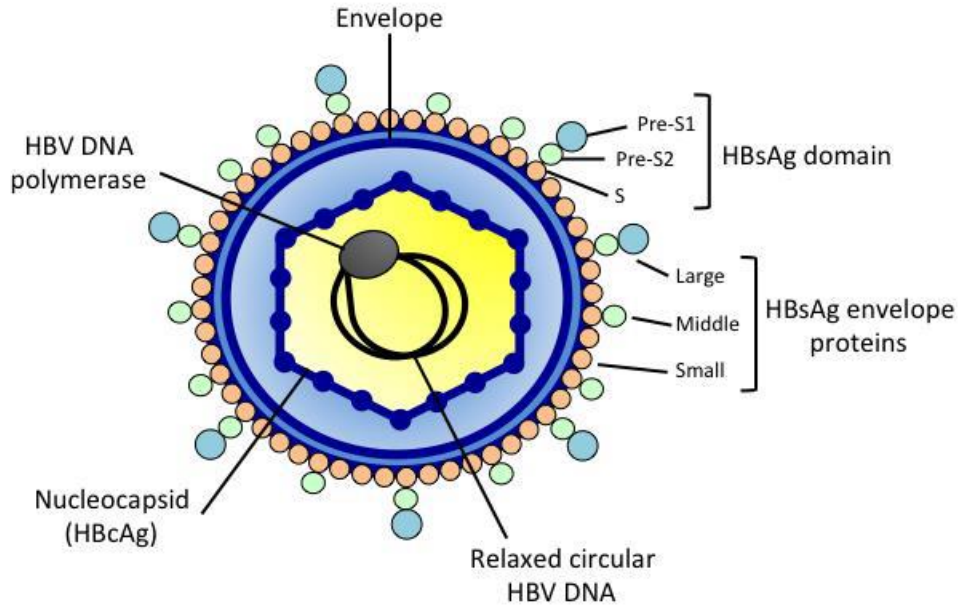
HBV genomunda 4 gen bölgesi vardır (Şekil 3);

S gen bölgesi; Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşur, virus yüzey veya zarf antijenini (HBsAg) kodlar. Hepatositlerden salınır ve hepatik hasarda önemli rol oynar (28).

C gen bölgesi; Kor ve nükleokapsid genidir. HBcAg'yi kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenden HBeAg' i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır (28).

P gen bölgesi; DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz enzim sentezini düzenler (28).

X gen bölgesi; HBx proteinlerini kodlar. X proteini sitoplazmada mitojenik sinyal yolunu aktive eder ve çekirdekte transkripsiyon faktörlerini de etkileyerek malignite riskini artırır (27).



Şekil 3. Hepatit B'nin virus genom yapısı

2.4.2. Virüs Genotipleri

HBV genomundaki en az %8'lik ve S genindeki %4'ü aşan genetik değişkenlik temelinde 10 genotipe (A-J) ayrılmıştır. HBV'nin A-J arasında 10 tane genotipi vardır. Ülkemizde en sık D genotipine rastlanmaktadır(19).

Genotip A: Kuzey Amerika, Avrupa ve Afrika'nın bazı bölgeleri

Genotip B ve C: Asya

Genotip D: Hindistan, Orta Doğu, Akdeniz Bölgesi ve Afrikanın bazı bölgeleri

Genotip E: Batı Afrika

Genotip F: Orta ve güney Amerika

Genotip G: Fransa, Almanya ve Kuzey Amerika

Genotip H: Orta Amerika'da

Genotip I: Vietnam ve Laos

Genotip J: Japonya'da bulunur(19).

2.4.3. HBV Mutantları

Hepatit B virüsü yüksek hızına sahip bir virüstür. HBV ile enfekte konak immun yanıtının yetersiz kalması durumunda veya tedavi verilmediği takdirde virüsün günde 10^{11} virion ürettiği tahmin edilmektedir. Yüksek virion üretimi ile birlikte revers transkriptaz enziminin onarıcı fonksiyonu olmaması sebebiyle virüs replikasyonu sırasında yüksek düzeyde hata meydana gelmektedir. Virüste mutasyon olduğu durumlarda enfekte kişilerde genetik olarak birbirine benzeyen ancak birbirinden farklı olan ve farklı özellikler taşıyan varyantların bir kombinasyonu oluşur. Enfekte konakta oluşan mutant virüs eğer daha dayanıklı ise konakta mutant virüs hakimiyeti oluşur(28).

HBV'de oluşabilecek mutasyonlar klinik açıdan önemlidir. Mutasyonlar sonucunda virüsün antijenik yapısını değiştirerek bağışık yanıtı kaçabilmesine yol açabilir, antiviral ilaçlara direnç gelişmesine yol açabilir, virüsün hücreye girişini kolaylaştırabilir, virüsün replikasyonunu arttırabilir (30-31).

Virüsün zarf bölgesinde meydana gelen mutasyon neticesinde aminoasit dizisinde 145. pozisyonda bulunan glisinin arjinine dönüşmesine neden olan mutasyon ile HBsAg'nin yapısında değişiklik meydana gelir ve bu sayede virüs anti-HBs'nin nötralizan etkisinden kurtulup replikasyonuna devam eder. Bu bölgedeki antijenik mutasyonlar virüs yapısını değiştirdiğinden HBsAg serolojik testlerde tanınmayabilir (30).

X bölgesindeki mutasyonlar ile oluşan HBx, viral transkripsiyonu serin proteazı inhibe ederek artırır. HSK (hepatoselüler kanser) oluşumundan sorumlu tutulmaktadır(30).

Nükleozit / nükleotid analoglarının kullanımı ile polimeraz geninde oluşan mutasyonlar ilaç direncinden sorumlu tutulmaktadır. Lamivudin alan hastalarda ilk yılda % 14-32, 4. yılın sonunda ise % 70 direnç görülür(30).

Precore/Core Gen Mutasyonu: Bu mutasyonlar HBeAg ekspresyonunu azaltan ya da bloke eden mutasyonlardır ve HBeAg üretimi baskılanır. Core mutasyonu sonrasında pre core ve core mRNA azalmasına sebep olur(30).

2.4.4. HBV'nin Antikorları ve Antijenleri

• HBsAg

HBsAg HBV'nin yüzey antijendir. Sıklıkla kanda saptanan ilk viral göstergedir. HBV ile temastan en erken 1-2 hafta sonra en geç 20 hafta sonrasında kanda saptanabilirler. HBsAg pozitifliği saptandıktan ortalama 1 ay sonra hepatitin klinik belirtileri görülmeye başlar(31).

• Anti-HBs

HBsAg'ye karşı gelişen antikorlardır ve koruyucu nötralizan özellikleri vardır. Sıklıkla HBsAg'nin kaybolmasından bir süre sonra saptanır ve bu süreye pencere dönemi adı verilir.

Akut HBV geçirenlerin %5-15'inde anti-HBs oluşmaz (32). Anti-HBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra pozitiflik devam eder(32). Anti-HBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir fakat bazen KHB hastalarının %10-20'sinde düşük titrede görülebilirler. Ayrıca aşılama ve immunglobulin transfüzyonu sonrasında serumda tek başına anti-HBs pozitifliği saptanır (31).

• HBcAg

Virüs dış kısmı HBsAg ve lipid zarf ile örten kısmı gösterir (33). İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir fakat dolaşımda saptanamaz (31).

• Anti-HBc

HBcAg'ye karşı oluşur, akut enfeksiyonu gösteren ve HBsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra pozitifleşen anti-HBc IgM antikorudur. anti-HBc IgM pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada yüksek titrede anti-HBc IgM antikorları görülebilir (34). Anti-HBc IgM antikor kronik enfeksiyon üzerine reinfeksiyon gelişirse tekrar kanda pozitif olarak saptanabilir. Anti-HBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (33).

- **HBeAg**

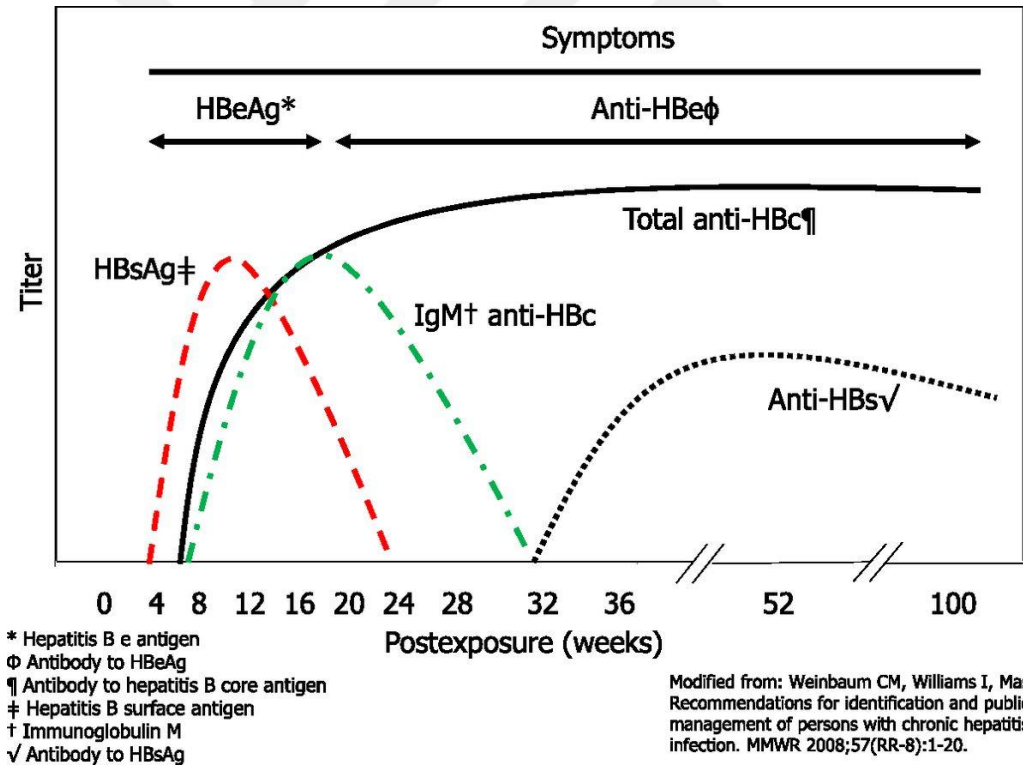
HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yani infektiviteyi yansıtır. 10 haftadan uzun süre kanda pozitif seyretmesi kronik hepatit geliştiğini gösterir. Kanda HBeAg pozitif saptanması viral DNA ve aktif replikasyonun devam ettiğini gösterir (33).

- **Anti-HBe**

Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg'ye karşı oluşur ve infektivitesi düşüktür (35).

- **HBV DNA**

HBV DNA'nın kanda saptanması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede etkili yöntemdir. Tedavi kararı vermede ve hasta takibinde HBV DNA titresi önemlidir(36).

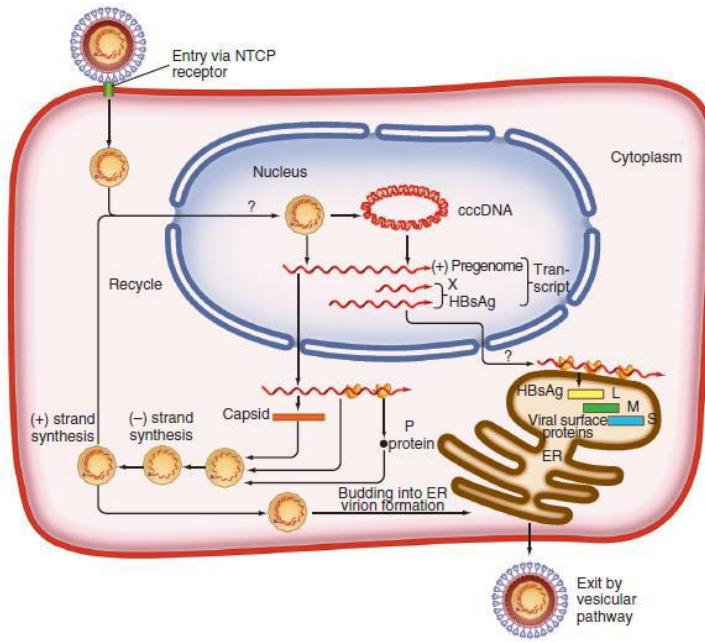


Şekil 4. Akut hepatit B enfeksiyonunun seyri

2.4.5. Virüsün Replikasyonu

Hepatit B virusu enfeksiyonundaki ilk basamak virüsün heparan sülfat proteoglikanlarına tutunmasıyla başlamaktadır. Virüs zarf proteini preS1'in amino(N) terminal bölgesinin tutunmada etkili olduğu düşünülmektedir (37). HBV endositozla hücre içine alınır ve ardından viral zarfın plazma membranına füzyonu sonrası HBV hepatosite girer. Viral nükleokapsidin sitoplazmaya salınımından sonra kısmen çift iplikçikli sirküler rcDNA ve kovalent olarak bu moleküle bağlı olan polimeraz, cccDNA'yı oluşturmak üzere hücre çekirdeğine gider. Hepatit B enfeksiyonunun oluşması ve viral döngünün sağlanması için cccDNA'nın oluşması gerekmektedir. cccDNA molekülü oluşuktan sonra konak hücre kromatinine katılır ve sonrasında viral transkripsiyon-replikasyon için şablon görevi görür (38). cccDNA, çekirdekte bulunur ve hücresel transkripsiyon mekanizmalarını kullanarak protein sentezi ve viral replikasyon için gerekli viral RNA'ların üretimini gerçekleştirir (40-41). Virüs genomunun üzerinde yedi başlangıç kodonu vardır. Bu genlerin transkripsiyonu dört transkripsiyon başlatıcı (promoter) ve iki transkripsiyon güçlendirici (enhancer) element tarafından regüle edilir. Bu genlerin ekspresyonu transkripsiyon düzenleyici elementlerce yönetilir ve dört ORF'den farklı başlangıç kodonları sayesinde yedi farklı polipeptid üretilir. Bu polipeptitler aracılığıyla transkriptlerin, zarf proteinlerinin sentezi gerçekleşir (39). Zarf proteinleri translasyonla eş zamanlı olarak endoplazmik retikulum(ER) membranına girer ve ER lümenine tomurcuklanarak subviral partikül ya da enfekte virion (Dane partikülü) olarak salınırlar. Matür kapsidler oluşuktan sonra ya ER'ye gider ve zarflanarak HBsAg polipeptidlerini sentezler, ardından da 42 nm çapında Dane partikülleri olarak membrandan tomurcuklanır ya da hücre çekirdeğine dönerek cccDNA'nın sentezine devam ederler. rcDNA içeren matür kapsidler ER membranında, membran lipidlerini kazanır ve zarf proteinleriyle kuşatıldıktan sonra yeni hepatositleri enfekte etmek üzere hücreden salınırlar (43-44).

Hepatit B virüs replikasyonu (41).



Şekil 5. Hepatit B virüs replikasyonu

2.5. Patogenez

HBV doğrudan karaciğer hasarına sebep olmaz. Virüsün karaciğer hasarı konak immun yanıtına bağlı olarak gelişir (46-47). Virüsle karşılaşan konakta güçlü bir hücresel bağışıklık sonucu akut hepatit tablosu görülürken henüz immun sistemi immatür olan yenidoğanlarda hepatosit hasarı gelişmemektedir. Bağışıklık yanıtı, fulminan hepatit tablosundan da sorumludur. Dolayısıyla düşük viral yüke rağmen artmış konak immun yanıtla birlikte hastada yaygın hepatik nekroz sonrası fulminan hepatit gelişebilir (48-49).

Akut hepatit B enfeksiyonu, HBV kor antijeni, polimeraz ve zarf proteinlerine karşı oluşan güçlü T hücre yanıtıdır. Oluşan T hücre yanıtı, hem majör doku uyumu kompleksi ("major histocompatibility complex", MHC) sınıf II'ye bağımlı CD4+T yardımcı ("T helper", TH) hücrelerini, hem de MHC sınıf I'e bağımlı CD8+sitotoksik T hücrelerini kapsamaktadır (50-51). Viral klirens sitotoksik T hücre aktivitesine bağlı olarak değişir. CD8+ T hücreleri, HBV ile enfekte hepatositlere sitolitik aktivite göstermekte ve serum transaminaz düzeylerinde artışa neden olur. IFN-gama, TNF-alfa, IFN-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin de aktive olmasıyla enfekte hücre yıkımıyla viral replikasyonu baskılır(50-51). Viral klirens oluşmasıyla birlikte serum transaminaz düzeyleri düşer ve HBV'ye spesifik antikorlar (anti-HBc, anti-HBe ve anti-HBs) gelişir. Anti-HBs ve HBV'ye spesifik bellek T hücreleri, enfekte bireyi reenfeksiyon ve

reaktivasyona karşı korur(45). Eğer konak akut yanıtın yetersiz kalırsa kronik enfeksiyon tablosu oluşur(26).

2.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik

HBV enfeksiyonun doğal seyri oldukça değişken olup karaciğerde oluşan hasar konak immün yanıt şiddetiyle korelasyon gösterir.

Akut hepatit B geçiren hastaların bir kısmında tam iyileşme görülürken, bir grup hastada ise hastalık kronikleşmekte ve farklı klinik dönemler halinde seyrederek. Vücudun immün sisteminin gelişimi, immün yanıtın şiddeti ve virusa ait özellikler doğal seyrin en belirleyici faktörlerdir .

2.6.1. Akut Hepatit B

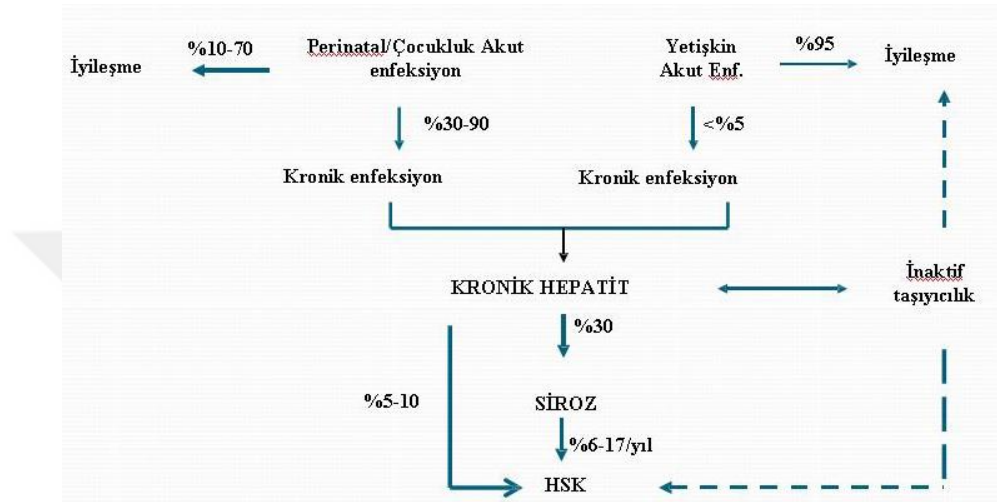
Akut Hepatit B (AHB), HBV ile karşılaştıktan sonraki 6 hafta - 6 ay arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra gelişen ve klinik olarak asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir (46). Akut karaciğer hasarında hepatoselüler hücrelerdeki CD95 (clusters of differentiation) ve CD95L ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Bu artışla birlikte hücrelerde apoptozis meydana gelir(47).

AHB'de vücudun verdiği immün cevap yeterli ise hastalık iyileşirken, immün cevabın yetersiz kaldığı durumlarda kronik hepatit tablosu gelişir. Akut viral hepatit enfeksiyonunun seyri inkübasyon dönemi, prodromal dönem, ikterik dönem ve konvalesan dönem olmak üzere dört kategoride karşımıza çıkar (48).

İnkübasyon dönemi alınan virüs miktarına ve kişinin immünite yanıtına bağlı olarak 2-4 ay arasında değişir. Klinik seyir hastanın yaşına, virüsün genetik yapısına, konakçının immünitesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İnkübasyon dönemini halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, sağ üst kadran ağrısının görüldüğü prodromal dönem izler. Ayrıca hastalarda immün kompleks oluşumuna bağlı olarak ürtikeryal döküntüler, makulopapüler raş, artralji, romatoid faktör pozitifliği görülebilir. Akut HBV seyrinde nadir de olsa miyokardit, perikardit, aplastik anemi, pankreatit, plevral efüzyon, ensefalit tablosu gelişebilir(49). İkterik dönem 1-3 hafta gibi kısa sürebileceği gibi 6 aya kadar da devam edebilir. Hastalarda sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, gayta renginde açılma görülebilir. AST ve ALT değerleri 1000-2000 IU/L ulaşabilir. ALT, genelde AST'den daha yüksektir. Çocuklar

genellikle 1-2 haftada, erişkinler ise 4 - 6 haftada iyileşir. Fulminan hepatit tablosu akut HBV hepatitli olguların %1-2'sinde oluşabilir ve %63-93 oranda fatal seyrlidir (50).

Fizik muayenede, olguların %50-80'inde hepatomegali, %5-15'inde splenomegali, nadiren palmar eritem ve spider nevüs görülebilir(51).

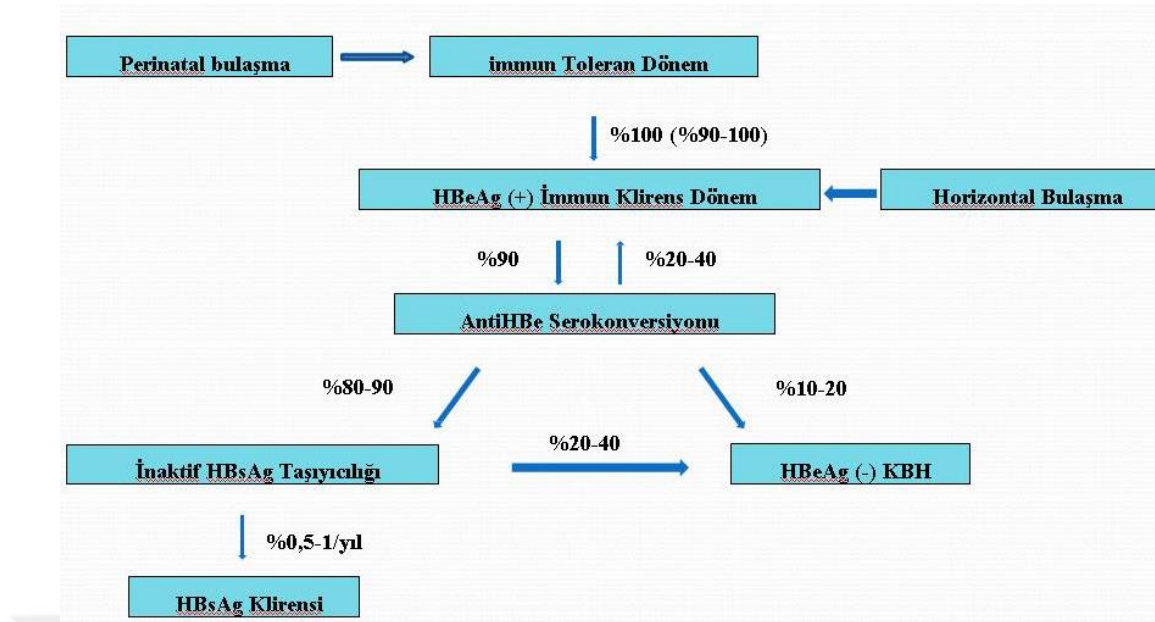


Şekil 6. Akut hepatit B enfeksiyonunun seyri, kronikleşme süreci

2.6.2. Kronik Hepatit B

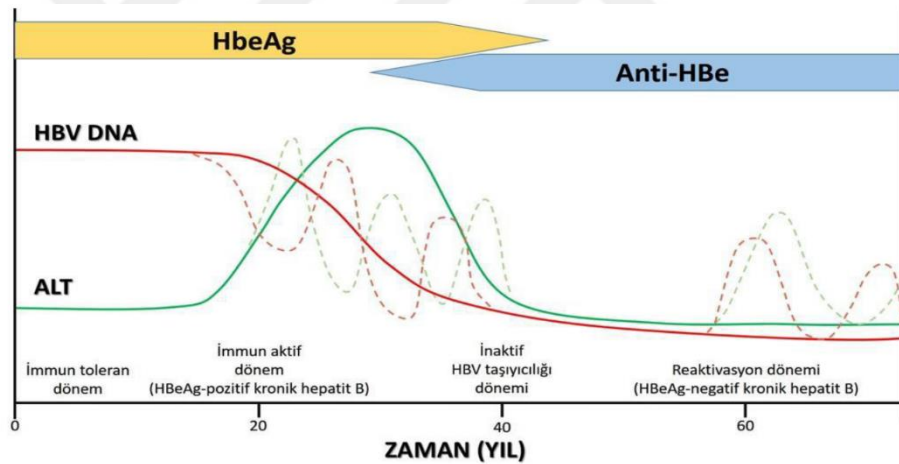
HBsAg'nin serumda 6 aydan daha uzun süre bulunması, kronik hepatit B olarak kabul edilir. Akut hepatit B'nin aksine kronik hepatit B enfeksiyonunda zayıf T hücre yanıtı vardır. Agresif bir immun yanıt sonucu ise fulminan hepatit tablosu karşımıza çıkar(52).

Hastalar genelde asemptomatik seyrederken %25 hastada aktif enfeksiyon tablosu gelişir. Hastalar halsizlik, iştahsızlık ile hekime başvurmakta ve siroz tablosu gelişmedikçe fizik muayenede herhangi bir patoloji saptanmamaktadır. Hastalarda siroz geliştiği takdirde sarılık, asit, ensefalopati, pedal ödem ve spider telenjektazi görülebilmektedir(53). Yenidoğan ve infantil dönemde enfeksiyon kazanıldığında, enfeksiyon %95 civarında kronikleşirken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içinde bu oran %30'dur(54).



Şekil 7. Kronik hepatit B'nin doğal seyri

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal gelişimi beş dönemde incelenebilir.



Şekil 8. Kronik hepatit B enfeksiyonu seyrinde serolojik göstergeler

İmmün Tolerans Fazı: Erken çocukluk döneminde ya da perinatal yolla alınan enfeksiyonda daha sık görülür. Bu dönemde, konakçının immun sistemi yeterince olgunlaşmadığından virüse karşı immün tolerans oluşur. Bu dönemde enfekte hepatositlere karşı yeterli bağışık yanıt oluşturulamadığından virüs hepatosit içinde replike olmaya devam eder. Bu dönemde karakteristik olarak HBeAg ve HBsAg pozitifliği, yüksek HBV DNA titreleri, normal alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) saptanır. virüs hızla replike olmaya devam eder ancak immün yanıt yetersiz kaldığından karaciğerde

nekroz ve fibrozis görülmez. (50). Bu dönemde virüs hızla replike olduğundan bulaştırıcılık oranı oldukça yüksektir. Bu evre bireylerde 30 yıla kadar uzayabilir bu dönemde tedavi önerilmez. Bu fazdaki hastalarda prognozu oldukça iyidir. Bu hastalara karaciğer biyopsisi yapmaya gerek yoktur(55).

İmmün Yetmezlik Fazı : İmmun sistemin olgunlaşmasıyla birlikte adolösan dönemde ve erişkin dönemde immün klirens faz başlar. İmmun aktivasyona bağlı olarak hepatosit hasarıyla birlikte ALT, AST yükseklikleri, dalgalanmaları görülür. Bu dönemde hastaya karaciğer biyopsisi yapıldığı takdirde belirgin inflamatuvar aktiviteye ve yer yer fibroze rastlanır. Hastalarda HBeAg pozitifliği devam eder ve %10-20 hastada spontan serokonversiyon oluşur. İmmün klirens dönemin süresi, transaminaz dalgalanmalarının sıklığı karaciğer hasarını arttırmakta ve siroza gidişi hızlandırmaktadır. Bu faz haftalar veya yıllarca sürebilir(63-64).

İnaktif Taşıyıcılık Fazı: İmmun yanıtın yatıştığı dönemdir. Bu dönemde transaminazlar normal sınırlardadır. Viral replikasyon hızı azalmıştır ve hafif karaciğer inflamasyonu devam etmektedir. Hastada siroz ve hepatoselüler kanser (HSK) gelişme riski düşüktür. Hastalarda HBeAg negatif, anti-HBe pozitif ve HBV DNA düzeyi çok düşük saptanır. İnaktif HBsAg taşıyıcılığında klinik genellikle iyi seyretse de siroz ve HSK gelişme ihtimali olduğundan hastalara altı ayda bir serum transaminaz takibi ve yılda bir HBV DNA takibi yapılmasında fayda vardır(57-58). Bu döneme erken giren hastalarda prognoz genellikle iyidir.

Reaktivasyon Fazı: Hastalarda inaktif taşıyıcılıktan yıllar sonra reaktivasyon dönemi görülebilir. HBeAg serokonversiyonu sonrasında HBV replikasyonu HBeAg negatif kronik hepatite sebep olmaktadır. Bu evrede anti-HBe pozitif, HBeAg negatif ve transaminaz seviyeleri yüksek olarak seyreder. Uzun süreli hastalık remisyon oranı düşüktür(67-68). karaciğer biyopsi serilerinde hastaların % 50'sinde orta ya da ciddi derecede nekroinflamasyon ve fibroze rastlanmış ve % 25-40 'ında siroz geliştiği görülmüş(60).

Okült (Gizli) HBV Enfeksiyonu: Genellikle hepatit C enfeksiyonu ile birlikte görülen HBsAg'nin negatif olduğu ancak kanda ya da karaciğer dokusunda HBV DNA'nın pozitif saptandığı durumdur (61). Hastalarda siroza ilerleme ve HCC gelişme ihtimali oldukça yüksektir (62).

Tablo 1. KHB enfeksiyonunun fazları ve özellikleri

Özellikler	İmmün tolerans fazı	İmmün temizlik(yanıt) fazı	İnaktif taşıyıcılık fazı	Reaktivasyon fazı
Yaş	< 20-25	20-40	>34-40	>34-40
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV-DNA (IU/ml)	> 2X10 ⁶⁻⁷	> 2X10 ⁴⁻⁵	> 2X10 ³	> 2X10 ³⁻⁴
ALT	Normal	Yüksek/ alevlenme	Normal	Yüksek/ alevlenme
Nekroinflamasyon	Yok/minimal	Orta/şiddetli	Yok/minimal	Orta/şiddetli
Siroz gelişimi	Nadir	% 2-4 /yıl	Nadir	% 2-3 /yıl
HBsAg seroklirens	Yok	Yok	%1-2 /yıl	Yok

(HBe Ag: Hepatit B e antijeni, HBV DNA: Hepatit B deoksiribonükleik asit, HBs Ag: Hepatit B yüzey antijeni, ALT: Alanin aminotransferaz)

2.7.Hepatit B Tanısı

Hepatit B virüsü kültürde üretilemediğinden tanısı serolojik ve moleküler olarak koyulmaktadır.

2.7.1. Hastalığın Karakteristik Histopatolojik Özellikleri

Kronik hepatit B tablosunda karaciğerin histopatolojik incelemesinde buzlu cam tarzında sitoplazma ve kumsu nükleus görülür. Karaciğer biyopsisi kronik hepatitli olgularda karaciğer fibrozis derecesini belirlemede günümüzde altın standart yöntemdir.

Kronik hepatit hastalarının histopatolojik incelemesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla sıklıkla kullanılan skorlama sistemleri Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemi kullanılmaktadır.

2.7.2. Karaciğer Biyopsisi Değerlendirmesi

Kronik hepatitte karaciğerdeki hasarı belirlemedeki altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir.

Karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik aktivite indeksinin modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirilir. Histopatolojik aktivite indeksi (HAİ) 1-3 arasında skorlanmış olgular minimal, 4-8 arasında skorlanmış olanlar hafif derecede, 9-12 arasında skorlanmış olanlar orta derecede, 13-18 arasında skorlanmış olgular ise

şiddetli kronik hepatit olarak sınıflandırılmış. Fibroz skoru 0 ile 6 arasında derecelendirilmiş. İshak evrelemesine göre fibrozis yok ise 0, portal alana sınırlı fibrozis evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis 2, seyrek köprüleşme 3, yaygın köprüleşme 4, presirotik karaciğer 5, siroz 6 olarak kabul edilmiştir.

Histopatolojik inceleme ile karaciğerdeki fibrozun ve inflamasyonunun değerlendirilmesinde sıklıkla Modifiye Knodell(İshak) skoru kullanılmaktadır. Bu skorlamada, derece ile karaciğerdeki aktif inflamasyon ve zedelenme miktarını tanımlanır. Evre ile ise fibrozisin düzeyi tanımlanır(63).



Tablo 2. Modifiye HAI derecelendirmesi

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekrozu)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz+ seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz+ çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitoz ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük büyütmede)	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

Tablo 3. Knodell, İshak ve Metavir Evreleme Sistemler

Knodell evrelemesi		İshak Evrelemesi		Metavir Evrelemesi	
Fibrozis yok	0	Fibrozis yok	0	Fibrosis yok	F0
Portal fibrozis	1	Bazı portal alanlarda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa	1	Portal fibrosis (septa olmadan)	F1
		Çoğu portal alanda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa	2		
Köprüleşme fibrozisi	3	Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme	3	Portal fibrosis (Az sayıda septa)	F2
		Portal alanlara fibröz yayılma ve belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral)	4	Siroz olmadan çok sayıda septa	F3
Siroz	4	Belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral) ve nadir nodüller (inkomplet siroz)	5	Siroz	F4
		Siroz	6		

2.7.3. Karaciğerin Noninvaziv Yöntemlerle Değerlendirilmesi

Karaciğer fibrozisi, çeşitli faktörlerin etkisiyle karaciğerde kronik hasar sonucu meydana gelir.

Fibrozis düzeyinin belirlenmesi karaciğer hastalığının derecesi ve prognozu konusunda klinik öneme sahiptir. Günümüzde fibrozis düzeyinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standart yöntemdir(64).

Karaciğerin yapısının değerlendirilmesinde biyopsi yöntemi en değerli yöntem olmasına rağmen olumsuz yönleri de bulunmaktadır. Bunlar:

- Alınan biyopsi materyali karaciğerin sadece 1/50.000-100.000 'ini yansıttığından karaciğeri bütünüyle değerlendirmek mümkün olamamakta ve siroz gibi önemli tanılar atlanabilmektedir.
- Biyopsisinin farklı patologlar arasında veya aynı patolog tarafından farklı bir zamanda farklı sonuçların raporlanabilmekte.
- Biyopsi sonrası hastanın 4-6 saat yatış yapılarak takip edilmesi gerekmekte. Komplikasyon gelişmesi durumunda hastanın hastanede yatış süresini uzatmakta ve ek maliyet oluşturmaktadır.
- Hastalarda hafif karın ağrısından ciddi kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonlar da görülebilmekte.
- İşlemin uygulanmasında hasta uyumu, hastanın koagülasyon durumu, işlemi uygulayacak hekimin deneyimi işlemin yapılabilirliğini kısıtlamakta ve sonuçları etkileyebilmektedir(73-74).

Karaciğer biyopsisinin çok sayıda kısıtlılığının olması araştırmacıları noninvaziv metodlar geliştirmeye yöneltmiştir. Kullanılacak ideal noninvaziv test basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve doğru sonuç veren bir yöntem olmalıdır. Bu amaçla çok sayıda yaklaşım denenmiştir (65).

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan noninvaziv metotlar iki grupta değerlendirilebilir:

1. Serum biyomarkerları: Periferal kanda ölçülen markerların yalnız veya kombinasyonu,

Tablo 4. Direkt Non-invaziv Biyomarkerlar

Matriks Birikimiyle İlişki Markerlar	Prokollajen Tip 1 ve Tip 3, Tip 4 Kollajen, Hyaluronik Asit, Laminin
Matrikste Azalmayla İlişkili Markerlar	Metalloproteinaz Enzim (MMP) -1, MMP-2 (Jelatinaz-A), MMP-9 (Jelatinaz-B), TIMP (Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü)
Fibrozisle İlişkili Sitokin Ve Kemokinler	TGF (Transforming Growth Faktör) β 1, TGF- α

Tablo 5. Fibrozis saptanmasında kullanılan indirek biyokimyasal markerlar

Testin adı	Testin kapsadığı tetkikler	
PGA	Protrombin zamanı, GGT, apolipoprotein	
Fibrospect II	Hyaluronik asit, TIMP-1 ve α 2-makroglobulin	
Bonacini indeksi	Platelet sayısı, ALT/AST oranı, protrombin zamanı ve INR	
FibroTest	α 2-makroglobulin, haptoglobin, GGT, apolipoprotein A1 ve total bilirubin	
PGAA	PGA ve α 2-makroglobulin	
Forn's indeksi	Yaş, platelet sayısı, GGT, kolesterol	
ActiTest	α 2makroglobulin, haptoglobin, GGT, apolipoprotein A1, total bilirubin ve ALT	
APRI indeksi	AST/platelet oranı	<0.5 ise fibrozis yok/az miktarda, >1.5 ise fibrozis göstergesi

FİB4 (Fibrosis-4 calculator)	ALT, AST, PLT ve yaş değerleri	< 1.45 ise fibrozis yok/az miktarda, >3.25 fibrozis
mFİB4	10 x Yaş x AST / ALT x platelet	
FI(Fibrosis İndex)	8.0 - 0.01 × PLT (10 ⁹ /l) - serum albumin	<2.1 ise fibrozis yok/az miktarda, ≥ 2.1 ise fibrozis, >3.3 ise siroz göstergesi
AAR	AST / ALT oranı	>1 ise siroz lehine gösterge
FCI (Fibrosis Cirrhosis İndex)	(ALP × Bilirubin) / (Albumin × Platelet)	
AP	Yaş- Platelet oranı	>6 orta-ciddi fibrozis
GUCİ(Göteborg University cirrhosis index)	AST/AST(normlin üst snırı) x INR x100 / Platelet	
KİNG skoru	Yaş x AST x INR / PLT	
ALBİ	(Log(bilirubin) x 0.66)+ (albumin- 0.085)	
ATAR	AST/Albumin	
GPR	GGT/GGT üst sınırı x PLT	
MODEL3	ALT, AST, PLT, INR ile hesaplanır	
FİBRO@	10 x Yaş x AST x INR/ PLTx ALT	
HGM2(Hospital Gregorio Maranon)	ALP, PLT, AST, INR ile hesaplanır	
LOK index	Platelet, ALT, AST, INR ile hesaplanır	
AGAP Skor	AST x GGT x Yaş / Platelet ²	
FİBRO index	1.738-0.064(PLT[10 ⁴ /mm ³]) + 0.005(AST [IU/L]) + 0.463(gamma globulin [g/dL])	

(ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkale fosfat, GGT: Gama-glutamyl transferaz, PLT:platelet, INR: International normalised ratio, T.protein: Total protein, T.Bil : Total bilirubin, GUCİ: Göteborg University cirrhosis index, HGM2: Hospital Gregorio Maranon, FCI: Fibrosis Cirrhosis İndex, FİB4: Fibrosis-4 calculator, APRI: AST-PLT index, ALBİ: Albumin- Bilirubin indexi, AAR: AST-ALT indexi, ATAR: AST-Albumin indexi, FI: Fibrosis İndex)

2. **Radyolojik göstergeler:** Görüntüleme yöntemleri karaciğer fibrozisinin erken evresini göstermede etkili değildir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi ile karaciğer kapsül kalınlığı, sağ lob maksimum oblik çapı, portal ven ile sağ ve sol hepatik dalların çapı, safra kesesi duvar kalınlığı, dalak büyüklüğü, splenik ven çapı ve portal ven kan akım hızı değerlendirilebilir ve fibrozis derecesi belirlenebilir (75-76). İleri evre sirozu göstermede ultrasonografinin duyarlılığı %90'ın üzerindedir(67).

Doopler Ultrasonografi

Doopler ultrasonografi ölçümüyle arterio/portal akım oranının >3.5 olması ve platelet sayısının düşüklüğü siroz gelişimini yansıtır (68).

Transient Elastography

Ultrasonografik olarak karaciğer doku elastisitesini ölçen “transient elastography (FibroScan)” ile değerlendirmenin fibrozisi öngörmedeki duyarlılığı yüksek bulunmuştur (79-80). İleri evre fibrozisi göstermedeki duyarlılık açısından karşılaştırıldığında APRİ skoru ve Fibrotest ile eşdeğer sonuçlar alınmıştır (70). Hepatik arteryal akım/portal ven akımı oranının fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (71). Transient elastography yönteminin uygulanabilirliğinin kolay olması, komplikasyonunun olmaması , biyopsi ile karşılaştırıldığında karaciğer parankimini 100 kat daha fazla taraması bu yöntemin avantajını oluştururken, obez hastalarda faydalanımının kısıtlı olması, orta derece fibrozisi saptamada sensitivite ve spesifitesi hakkında yeterli veri olmayışı dezavantajlarını oluşturmaktadır (72).

Magnetik rezonans (MR)

Magnetik rezonans (MR) ve kompute tomografi (KT) görüntülemelerde ise sadece dalak volümünün fibrozis ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir(73).

2.8. Kronik Hepatit B Tedavisi

Kronik hepatit B (KHB) tanı hastaya tedavi vermemizin amacı hepatit B'ye bağlı gelişecek komplikasyonları (siroz, HSK) engellemektir. Hasta biyokimyasal testler, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, yaş ve karaciğer biyopsisi ile bütünsel olarak değerlendirilir ve tedavi kararı verilerek HBV replikasyonunun baskılanması amaçlanır (74).

Ülkemizde KHB tedavisi Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kararlarınca belirlenir. KHB’de güncel SUT kriterleri :

1) HBV DNA ≥ 10.000 kopya/ml ve karaciğer biyopsisinde fibrozis ≥ 2 veya HAI ≥ 6 tedavi başlama kriterleridir.

2) ALT > 2 NÜS (normalin üst sınırı), HBeAg negatif, HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml veya HBeAg pozitif, HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml ise INF alfa veya PEGINF alfa ile en fazla 48 hafta tedavi verilebilir.

3) Oral antiviral tedavisi alan olgularda negatif olan HBV DNA’nın pozitifleşmesi veya HBV DNA’nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.

4) Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavir geçilebilir.

5) Tenofovir veya entekavir tedavisinin 48. haftasında halen HBV DNA pozitif olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral kombine edilebilir.

6) Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24. haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde ise diğer antivirallere geçilebilir.

7) Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) olan hastalarda tedaviye başlanılabilir.

8) Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif ve AntiHBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

2.8.1 Tedavide Kullanılan İlaçlar

İnterferon alfa

HBV tedavisinde 1991 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ilaç alfa interferon’dur. İnterferon alfa hem direk antiviral hem immün modülatör hem de antiproliferatif etkili bir ajandır. Tedaviye yanıt oranı %30- 40 civarında olup tedavi

süresi net değildir. Tedavi süresinin kısıtlı olması ve ilaca direnç gelişmemesi bu tedavinin avantajları iken yüksek yan etki profili tedavinin dezavantajını oluşturmaktadır. Kısa dönemde; grip benzeri sendrom ile kemik iliği süpresyonuna bağlı, anemi, trombositopeni ve lökopeni uzun dönemde psikiyatrik yan etkiler, saç dökülmesi, tiroid fonksiyon testlerinde bozulmalar gibi yan etkiler ile karşılaşmaktadır. Dekompanse sirozlu hastalarda, otoimmün hastalık, kontrol altında olmayan hipo veya hipertiroidi, ciddi depresyon varlığı gibi durumlarda kullanılmamalıdır (86-87).

Lamivudin

Lamivudin, L-nükleozid analogu olup 1998 yılında FDA onayı almış, gebelerde kullanımı dahi tecrübe edilerek güvenilirliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Düşük potensi nedeniyle direnç gelişimi en önemli dezavantajı olup lamivudin direnci entekavir direncine de zemin hazırlamaktadır. Kompanse ve dekompanse sirozlu hastalarda etkili olup perioral 100 mg/gün olarak kullanılmaktadır. HBeAg'si pozitif hastaların 1 yıllık direnç oranı %11-24 iken HBeAg negatif hastalarda bu oran %6-18' dir. 8 yıllık tedavi sonrasında direnç oranı > %70 olarak saptanmış (88-89).

Adefovir

Adefovir hem DNA polimerazı hem de revers transkriptazı inhibe ederek HBV DNA zincir sonlanmasına neden olan bir nükleotid analogudur. Erişkinlerde 10 mg/gün olarak kullanılmakta olup nefrotoksik bir ajan olduğundan GFR(glomeruler filtrasyon oranı) < 50 ml/dk durumunda doz ayarı gerekir (90-91).

Entekavir

2-deoksiguanozin'in trisiklik analogu olup, güçlü antiviral etkisi ve düşük direnç oranları nedeniyle KHB tedavisinde etkili bir ajandır. Dozu 0.5 mg/gün olup lamivudine dirençli hastalarda 1 mg/gün tedavinin etkili olduğu görülmüştür. Tedavi naive hastalarda 5 yıllık entekavir kullanımına bağlı direnç oranı %1 civarında olup lamivudine dirençli hastalarda direnç oranının %50'lere çıktığı saptanmıştır. GFR < 50 ml/dk ise doz titrasyonu yapılmalıdır(92-93).

Telbivudin

L-nükleozid analogu olup HBV tedavisi için 2006 yılında onay almıştır. Yüksek direnç oranı nedeniyle kullanımını sınırlı bir ajandır. Gebelik kategorisi B olup gebelerde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir ancak direnç açısından yakın takip (3-6 ay aralıklarla) edilmelidir (79).

Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF)

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) asiklik nükleotid analogudur. 2008'den beri KHB tedavisinde kullanılmaktadır. Oldukça güçlü ve geniş spektrumlu bir antiviraldir. Hepadnavirüsler ve retrovirüslere karşı seçici etkinlik gösterir. HBV enfeksiyonunda tenofovirin dozu perioral 300 mg/gün olup 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğerdir (80). Aktif sekresyon ile %70-80 oranında böbreklerden atıldığı için GRF'nin <50 ml/dk saptanması durumunda doz titrasyonu gerekir. Tenofovir hem naive, hem de entekavir ve lamivudine dirençli suşlara karşı etkili bir ajandır ve 10 yıllık kullanımda direnç oranı % 0 olarak saptanmıştır (81)(15).

Tenofovir Alafenamid

Tenofovir alafenamid (TAF); viral DNA polimerazı inhibe ederek HBV replikasyonunu baskılamaktadır. Oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Serum seviyesi düşük olup hücre içi konsatrasyonu yüksektir bu sayede kemik ve böbrek komplikasyonları açısından güvenli bir ilaçtır (53). TAF tenofovirin bir ön ilacı olup 2016 yılında AASLD Hepatit B kılavuzunun yayınlanmış olup 2016 yılından beri alternatif bir tedavi rejimidir (15).

Tablo 6. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi

İLAÇ	DOZ	SÜRE
Peginterferon alfa-2a	135-180µg/haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Adefovir	10 mg/gün	**
Lamivudin	100 mg/gün	**
Entekavir	0.5-1 mg/gün	**
Telbivudin	600 mg/gün	**
Tenofovir disoproksil fumarat	300 mg/gün	**
Tenafovir alafenamid	25 mg/gün	**

(Tedavi süresi ** olarak belirtilen ilaçların standart bir tedavi süresi olmayıp hasta bazlı ayarlanmalı)

2.8.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Takibi

Pegile interferon alfa alan hastalar tedaviden 1 hafta sonra, tedavinin birinci ayında, üçüncü ayında kontrol kan sayımı için değerlendirilmeli ve daha sonra üçer ay arayla karaciğer enzim kontrolü ve hemogram kontrolü yapılmalıdır. Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi sonunda ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır (75).

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalar tedavi süresince üçer ay arayla karaciğer enzim kontrolü için tetkik edilmeli. Her 3-6 ayda HBV DNA düzeyleri bir bakılmalıdır. Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir karaciğer enzimleri ve 3. ayda bir HBV DNA ölçümü yapılabilir (76).

Tablo 7: KHB tedavi yanıtı değerlendirmesi

Yanıt	Tanım
Primer yanıtıszlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda tedavinin 24. Haftasında* HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda ise tedavinin 48. haftasında HBV DNA'nın real time PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puan düzelme olmasıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 04.07.2019 tarih ve 2019-07/49 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmamız için mali destek kullanılmamıştır.

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Retrospektif olarak planlanan çalışmaya Şubat 2007- Şubat 2019 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Klinik ve polikliniği' nde KHB tanısıyla takip edilen ve edilmekte olan hastalardan; karaciğer biyopisi yapılan, 16 yaş üstü, daha önce herhangi bir antiviral tedavi almayan hastalar dahil edildi.

3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1)Eşlik eden HIV, HCV, HDV tanılı hastalar
- 2)Malignitesi olan, dekompanse karaciğer hastalığı olan, tanı anında HCC olan hastalar
- 3)Alkolik hepatit tanılı hastalar
- 4)Otoimmün hepatit tanılı hastalar
- 5)Hepatotoksik ilaç kullanımı olan hastalar
- 6) 16 yaş altı hastalar
- 7) Takiplere düzenli gelmeyen hastalar

3.3. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Hastaların yaş, cinsiyet, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, albumin, platelet, protrombin zamanı(PT), INR düzeyi, total protein, tedavi öncesi karaciğer biyopsisinde İSHAK ve fibroz skoru incelenmiştir.

3.4. Değerlendirmede Kullanılan Skorlama Sistemleri

Çalışmamızda hastanemizde çalışan kan tetkiklerine göre uygun olan 14 tane skorlama sistemi kullanılmıştır:

- **mFİB4:** $10 \times \text{Yaş} \times \text{AST(U/L)} / \text{PLT}(10^9/\text{L}) \times \text{ALT(U/L)}$
- **APRİ:** $\text{AST (U/L)} \times 100 / \text{PLT} (10^9/\text{L})$
- **AAR:** $\text{AST (U/L)} / \text{ALT(U/L)}$
- **GUCİ:** $[\text{AST(U/L)} / \text{AST normalin üst sınırı}] \times \text{INR} \times 100/ \text{PLT} (10^9/\text{L})$
- **KİNG:** $\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)} \times \text{INR} / \text{PLT} (10^9/\text{L})$
- **ALBİ:** $(\log(\text{Bilirubin}[\mu\text{mol/L}]) \times 0.66) + (\text{Albumin}[\text{g/L}] \times -0.085)$
- **FI:** $8-0.01 \times \text{PLT} (10^9/\text{L}) - \text{Albumin}$
- **GPR:** $\text{GGT (U/L)} / (\text{GGT (U/L)} \text{ normalin üst sınırı}) \times \text{PLT} (10^9/\text{L})$
- **FCI:** $(\text{ALP(U/L)} \times \text{bilirubin} [\mu\text{mol/L}]) / (\text{Albumin}[\text{g/L}] \times \text{PLT}(10^9/\text{L}))$
- **FİBRO@:** $[10 \times \text{Yaş} \times \text{AST (U/L)} \times \text{INR}] / [\text{PLT} 10^9/\text{L}) \times \text{ALT (U/L)}]$
- **FİBRO İndex:** $1.738-0.064 \times \text{PLT} + 0.005 \times \text{AST(U/L)} + 0.463 \times \text{gamma globülin}$
- **LOK İndex:** $-5.56-0.0089 \times \text{PLT}(10^9/\text{L}) + 1.26 \times \text{AST/ALT} + 5.27 \times \text{INR}$
- **AGAP Skor:** $\text{AST} \times \text{GGT} \times \text{Yaş} / \text{Platelet}^2$

Patolojik evrelemede İshak skorlama sistemi kullanılmıştır. İshak skorlama sistemine göre :

- **Evre 0** : fibrozis yok
- **Evre 1** : Bazı portal alanlarda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa
- **Evre 2** : Çoğu portal alanda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa
- **Evre 3** : Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme
- **Evre 4** : Portal alanlara fibröz yayılma ve belirgin köprüleşme
- **Evre 5** : Belirgin köprüleşme ve nadir nodüller (inkomplet siroz)
- **Evre 6** : Siroz

3.5. Verilerin Toplanması

Retrospektif olarak planlanan çalışmaya Şubat 2007- Şubat 2019 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalına başvuran KHB tanılı olup tedavi kararı verilmek amacıyla karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tetkikleri hastane otomasyon sistemi olan SİSOFT programı üzerinden tarandı ve hastaların yaş, cinsiyet, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, albumin, platelet, protrombin zamanı(PT), INR düzeyi, total protein, tedavi öncesi karaciğer biyopsisinde İSHAK ve fibroz skorları incelendi. Kan tetkik sonuçları skorlama sistemine uyarlandı. Hastaların karaciğer biyopsileri Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvar' nda incelendi. Fibrozis skorları kaydedildi. Patoloji sonuçları incelenen hastalar evrelere göre gruplandırıldı ve evrelerine göre skorlama sistemleri karşılaştırıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel yönden çalışmamızda elde edilen veriler SPSS ver.22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov Smirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın

önemlilik testi, Varyans analizi, Tukey testi parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinde Kruskal-Wallis testi, Mann Whitney U testi, ROC analizi regresyon analizi, Ki-kare testi ve sensitivite ve spesifite, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değerler hesaplanacak ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınacaktır.

Çalışmamızda 2007-2019 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve hepatit B tanısı olan, karaciğer biyopsisi yapılmış hastalar dahil edildi. Biyopsi yapılan tüm hastalar arasından malignitesi olan, eşlik eden HIV, HCV enfeksiyonu olan hastalar dışlanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik verileri

Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde 2007 -2019 yılları arasında takip edilen, KHB'li, karaciğer biyopsisi bulunan 273 hasta dahil edildi.

Tablo 8: Hastaların demografik verileri

Parametre	Median	Minimum- Maximum
Yaş	47.87±15.29	16-81
Cinsiyet		
Kadın (n/%)	132/48.4	
Erkek (n/%)	141/51.6	
İshak Skorlama Sistemi		
Evre 0 (n/%)	95/34.7	
Evre 1 (n/%)	75/27.4	
Evre 2 (n/%)	36/13.1	
Evre 3 (n/%)	33/12.08	
Evre 4 (n/%)	21/7.6	
Evre 5 (n/%)	13/4.7	
Evre 6 (n/%)	0/0	
Evre 0-1 (n/%)	170/62.2	
Evre 2-3 (n/%)	69/25.2	
Evre 4-5-6 (n/%)	34/12.4	
ALT (IU/L)	73.13±88.42	9.00-668.00
AST (IU/L)	53.51±51.07	15.00-390.00
ALP (IU/L)	87.32±37.9	33.00-343.00
T.PROTEİN g/L	6.85±0.72	3.74-9.50
ALBUMİN g/dl	4.02±0.53	2.29-5.22
GGT(IU/L)	54.38±67.98	7.00-470.00
T. BİL.(IU/L)	0.92±1.01	0.22-12.00
PT (sn)	12.26±1.22	9.60-16.20
İNR	1.05±0.10	0.84-1.40
PLT(10 ³ /uL)	200.68±66.67	64.00-418.00

(ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama-glutamil transferaz, PLT:platelet, INR: International normalised ratio, T.protein: Total protein, T.Bil : Total bilirubin)

Hastaların 132 tanesi kadın (%48.4) olup 141 tanesi erkek (% 51.6) idi. Hastaların yaş ortalaması 48.79 olup en genç hasta 16 yaşında iken en yaşlı hasta 81 yaşında idi.

Hastalar İshak fibrozis skoruna göre 3 gruba ayrıldı. Evre 0-1 olanlarda fibrozis yok, evre 2-3 olanlar hafif dereceli fibrozis ve evre 4-5-6 olanlar yüksek fibrozis olarak gruplandırıldı. Evre 0-1 grubunda 170 hasta (%62.2), evre 2-3 grubunda 69 hasta (%25.2), evre 4-5-6 grubunda 34 hasta (%12.4) bulunmaktadır. Hastaların 95 tanesi (%34.7) evre 0, 75 tanesi (%27.4) evre 1, 36 tanesi (% 13.1) evre 2, 33 tanesi (% 12.08) evre 3, 21 tanesi (%7.6) evre 4, 13 tanesi (%4.7) evre 5 olarak saptandı. Çalışmamızda evre 6 hasta hiç yoktu.

Çalışmaya alınan hastalarda ALT değeri en düşük 9.00 IU/L; en yüksek 668.00 IU/L olup ortalama 73.13 IU/L olarak tespit edildi. AST değeri en düşük 15 IU/L en yüksek 390 IU/L olup ortalaması 53.51 IU/L olarak saptandı. Hastaların ALP değeri en düşük 33.00 IU/L olup en yüksek 343.00 IU/L idi ve ortalaması 87.32 IU/L olarak tespit edildi. Albumin değeri en düşük 2.29 g/dl ; en yüksek 5.22 g/dl olup ortalaması 4.02 g/dl olarak saptandı. Total protein en düşük 3.74 g/dl olup en yüksek 9.50 g/dl saptandı, ortalaması ise 6.85 g/dl idi. Hastaların en düşük GGT değeri 7.00 IU/L iken en yüksek 470.00 IU/L idi ve ortalama GGT değeri 54.38 IU/L olarak tespit edildi. Total bilirubin en düşük değeri 0.22 mg/dl olup en yüksek değeri 12.00 IU/L idi ve ortalaması 0.92 IU/L olarak tespit edildi. PT değeri en kısa 9.60 sn, en yüksek 16.20 sn olup ortalama 12.26 sn saptandı. INR değeri en düşük 0.84 iken en yüksek 1.40 olup ortalaması 1.04 saptandı. Hastaların PLT değeri en düşük değeri 64 ($10^3/uL$) olup en yüksek değeri 418 ($10^3/uL$) idi ve ortalaması 200.68 ($10^3/uL$) olarak saptandı.

4.2. Hasta Verilerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Tablo 9: Skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi

Parametreler	N	Minimum	Maximum	Mean
mFİB4	273	0.24	17.01	2.848±2.50
APRİ	273	0.11	10.59	0.812±1.06
AAR	273	0.23	3.90	0.949±0.44
GUCİ	273	5.98	45.45	15.089±7.06
KİNG	273	1.17	352.52	17.937±30.21
ALBİ	273	2.13	5.92	3.634±0.57
FI	273	-0.67	4.79	1.965±0.96
GPR	273	0.34	85.30	5.007±8.38
FCİ	273	514.57	71740.93	4179±6937
FİBRO@	273	0.24	19.74	3.062±2.87
FİBROİNDEX	273	-23.32	-0.72	-9.487±4.32
LOKİNDEX	273	-19.48	174.93	1.351±12.62
AGAP SKOR	273	0.02	376.02	11.199±37.93

(mFİB-4: Modifiye Fibrosis-4 index, APRİ: Aspartate aminotransferase to platelets ratio, AAR: Aspartate aminotransferase, GUCİ: Goteborg University Cirrhosis Index, ALBİ: Albumin, bilirubin index, FibroQ: Fibrosis quotient, FI: Fibrosis index, FCİ: Fibrosis cirrhosis index, AGAP skor: Yaş-GGT-PLT index)

Skorlama sistemlerinin 273 hastadan değerlendirilmesi sonucu tanımlayıcı özellikleri tabloda verilmiştir. Hastaların kan tetkikleri değerlendirilmiş, skorlama sistemlerine uyarlanmış tanımlayıcı özellikleri tabloda verilmiştir. P değerleri de hesaplanan skorlama sistemlerinden p değeri >0.005 olan AAR, FCİ'nin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir.

Tablo 10: Skorlama sistemlerinin evrelere göre karşılaştırılması

	F0 vs F1-6	F0-1 vs F2-6	F0-2 vs F3-6	F0-3 vs F4-6	F 0-4 vs F5-6
APRİ					
AUROC(95% CI)	0.753	0.791	0.766	0.781	0.844
Cut-off values	0.439	0.546	0.546	0.802	0.949
Sensitivite (%)	0.70	0.76	0.77	0.76	0.84
Spesifite(%)	0.74	0.71	0.63	0.72	0.79
PPV (%)	74.73	71.17	63.10	72.80	79.61
NPV (%)	70.22	76.66	77.61	76.47	84.61
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
mFİB-4					
AUROC(95% CI)	0.654	0.693	0.713	0.698	0.785
Cut-off values	2.306	2.306	3.356	3.361	3.361
Sensitivite (%)	0.54	0.68	0.61	0.61	0.76
Spesifite (%)	0.70	0.67	0.80	0.74	0.72
PPV (%)	70.52	67.64	80.09	74.89	72.69
NPV (%)	54.49	67.96	61.19	61.76	76.92
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
AGAP SKOR					
AUROC (95% CI)	0.799	0.818	0.842	0.842	0.899
Cut-off values	0.920	1.680	3.289	5.058	9.858
Sensitivite(%)	0.77	0.80	0.77	0.76	0.92
Spesifite (%)	0.75	0.73	0.77	0.77	0.86
PPV (%)	75.78	73.52	77.67	77.82	86.15
NPV (%)	77.52	80.58	77.61	76.47	92.30
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
AAR					
AUROC (95% CI)	0.525	0.561	0.553	0.540	0.583
Cut-off values	0.847	0.891	0.894	0.899	0.899
Sensitivite (%)	0.57	0.54	0.56	0.55	0.69
Spesifite (%)	0.51	0.55	0.54	0.54	0.54
PPV (%)	-	-	-	-	-
NPV (%)	-	-	-	-	-
P değeri	0.502	0.091	0.190	0.453	0.311

	F0 vs F1-6	F0-1 vs F2-6	F0-2 vs F3-6	F0-3 vs F4-6	F 0-4 vs F5-6
GUCİ					
AUROC (95% CI)	0.693	0.772	0.767	0.780	0.869
Cut-off values	12.822	13.760	16.011	17.422	22.154
Sensitivite(%)	0.64	0.73	0.65	0.67	0.76
Spesifite (%)	0.68	0.73	0.79	0.80	0.89
PPV (%)	68.42	73.52	79.12	80.75	89.61
NPV (%)	64.60	73.78	65.67	67.64	76.92
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
KİNG					
AUROC (95% CI)	0.794	0.813	0.809	0.805	0.881
Cut-off values	7.344	11.257	12.434	16.707	23.666
Sensitivite(%)	0.75	0.78	0.82	0.76	0.92
Spesifite (%)	0.78	0.75	0.71	0.73	0.81
PPV (%)	78.94	75.88	71.84	73.64	81.92
NPV (%)	75.28	78.64	82.09	76.47	92.30
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ALBİ					
AUROC (95% CI)	0.572	0.627	0.615	0.619	0.652
Cut-off values	3.766	3.698	3.434	3.658	3.491
Sensitivite (%)	0.52	0.56	0.69	0.54	0.60
Specifite (%)	0.62	0.66	0.52	0.67	0.69
PPV (%)	37.07	33.98	47.76	32.35	39.61
NPV (%)	47.36	43.52	30.58	46.44	30.76
P değeri	0.049	<0.001	0.005	0.025	0.065
FI					
AUROC (95% CI)	0.688	0.778	0.778	0.780	0.821
Cut-off values	1.745	2.045	2.180	2.525	2.640
Sensitivite (%)	0.70	0.76	0.80	0.73	0.84
Spesifite (%)	0.62	0.70	0.71	0.77	0.78
PPV (%)	62.10	70.0	71.35	77.82	78.07
NPV (%)	70.22	76.69	80.59	73.52	84.61
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

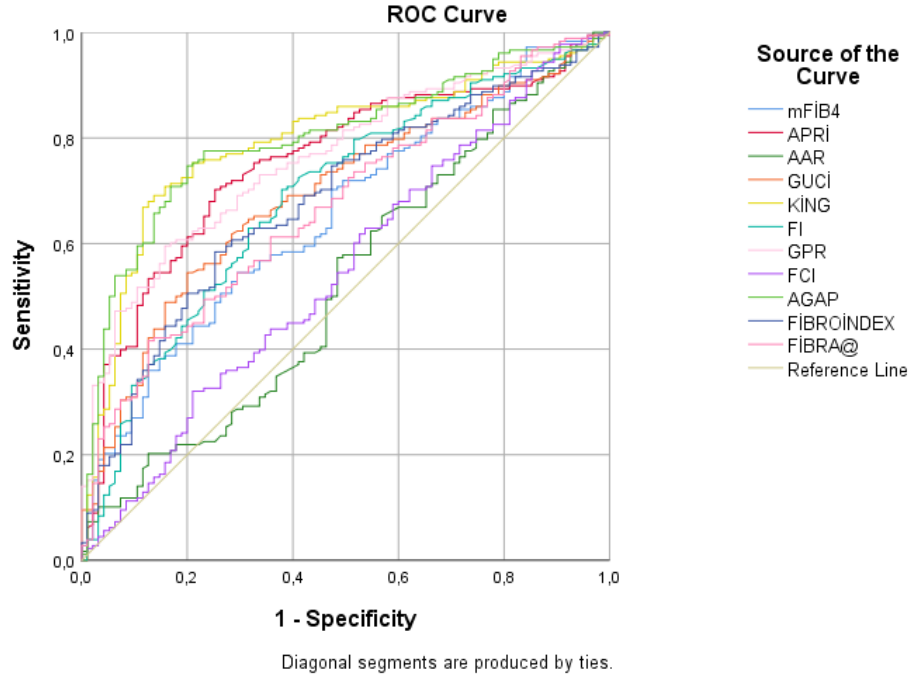
	F0 vs F1-6	F0-1 vs F2-6	F0-2 vs F3-6	F0-3 vs F4-6	F 0-4 vs F5-6
GPR					
AUROC (95% CI)	0.762	0.783	0.829	0.826	0.886
Cut-off values	1.860	2.386	3.766	3.766	5.886
Sensitivite (%)	0.691	0.738	0.746	0.824	0.846
Spesifite (%)	0.705	0.712	0.777	0.715	0.812
PPV (%)	70.52	71.17	77.67	71.54	81.15
NPV (%)	69.10	73.78	74.62	82.35	84.61
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
FCI					
AUROC (95% CI)	0.549	0.507	0.542	0.583	0.612
Cut-off values	2336	2492	2699	2699	3061
Sensitivite (%)	0.61	0.57	0.56	0.64	0.61
Spesifite (%)	0.47	0.48	0.52	0.52	0.58
PPV (%)	-	-	-	-	-
NPV (%)	-	-	-	-	-
P değeri	0.184	0.837	0.299	0.118	0.171
FİBRO@					
AUROC (95% CI)	0.669	0.714	0.730	0.715	0.807
Cut-off values	1.934	2.221	3.277	3.363	3.363
Sensitivite(%)	0.61	0.69	0.64	0.64	0.84
Spesifite (%)	0.64	0.66	0.78	0.73	0.71
PPV (%)	64.21	66.47	78.15	73.64	71.53
NPV (%)	61.23	69.90	64.17	61.76	76.92
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
FİBROİNDİKS					
AUROC (95% CI)	0.682	0.753	0.761	0.778	0.864
Cut-off values	-9.259	-8.999	-8.066	-5.936	-5.885
Sensitivite (%)	0.60	0.71	0.70	0.64	0.84
Spesifite (%)	0.71	0.69	0.72	0.82	0.80
PPV (%)	71.57	69.41	72.81	82.42	80.0
NPV (%)	60.67	70.87	70.14	64.70	84.61
P değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

	F0 vs F1-6	F0-1 vs F2-6	F0-2 vs F3-6	F0-3 vs F4-6	F 0-4 vs F5-6
LOK İNDEKS					
AUROC (95% CI)	0.572	0.641	0.601	0.660	0.709
Cut-off values	0.199	0.05	-1.095	-1.095	-1.113
Sensitivite (%)	0.77	0.90	0.85	0.81	0.79
Spesifite (%)	0.43	0.51	0.52	0.61	0.76
PPV (%)	56.18	48.54	47.76	38.23	20.76
NPV (%)	22.10	9.41	14.56	18.41	23.07
P değeri	0.049	<0.001	0.013	0.003	0.011

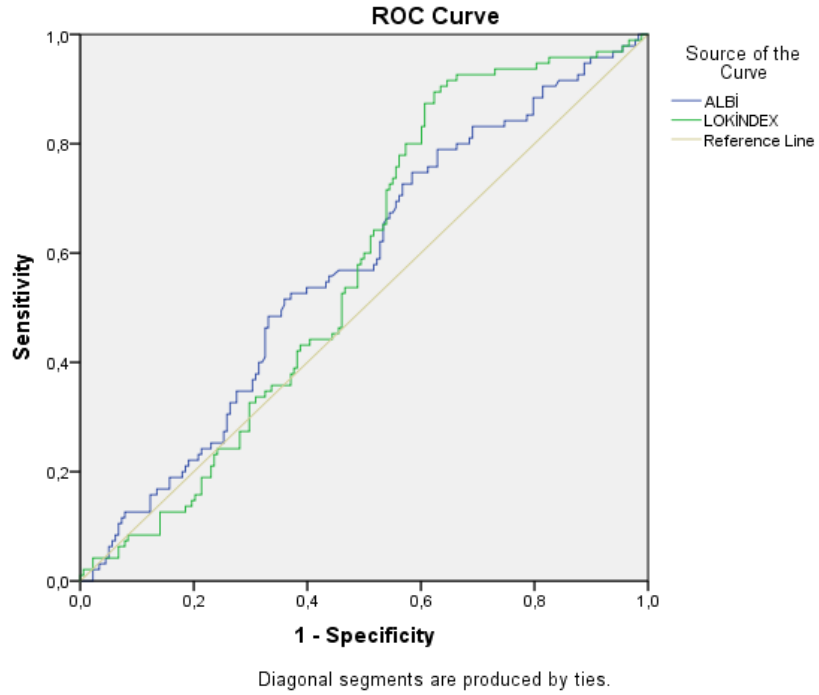
(mFIB-4: Modifiye Fibrosis-4 index, APRI: Aspartate aminotransferase to platelets ratio, AAR: Aspartate aminotransferase, GUCI: Goteborg University Cirrhosis Index, ALBİ: Albumin, bilirubin index, FibroQ: Fibrosis quotient, FI: Fibrosis index, FCI: Fibrosis cirrhosis index, AGAP skor: Yaş-GGT-PLT index, PPV: pozitif sprekatif index, NNV: negatif prediktif index)

Çalışmamızda F0 grubunda yer alan hastalar F1-5 'te yer alan hastalarla karşılaştırıldığında AAR, PCI istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Sırasıyla mFİB4, APRI, GUCI, KİNG, ALBİ, FI, GRP, FİBRO@, FİBRO index, AGAP SKOR sensitivitesi % 54.5, %70.2, %64.6, %75.3, %52.6, %70.2, %69.1, %61.2, %60.7, %77.5 olup spesifitesi %70.5, %74.7, %68.4, %78.9, %62.9, %62.1, %70.5, %64.2, %71.6, %75.8 saptandı. Skorlama sistemleri arasında PPV en yüksek değerler mFİB4 %70.5, APRI % 74.7, KİNG % 78.9, GPR %70.5, FİBRO index ve AGAP skoru %75.78 olarak saptandı. Negatif prediktif değerler değerlendirildiğinde % 77.5 ile AGAP skor ve %75.2 ile KİNG skoru, %70.2 ile FI, %70.2 ile APRI diğer skorlama sistemlerinden daha anlamlı olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda ALBİ, LOK index skorlama sistemleri negatif korelasyon gösterdiği için diğer skorlama sistemlerinden ayrı ROC eğrisi ile gösterilmiştir.



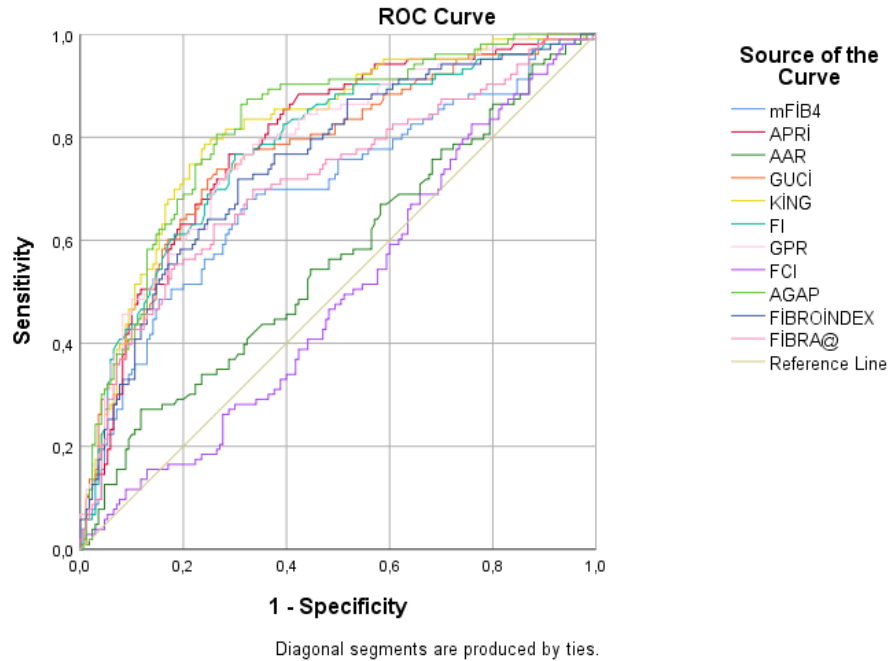
Şekil 9: F0 vs F1-6 ROC eğrisi



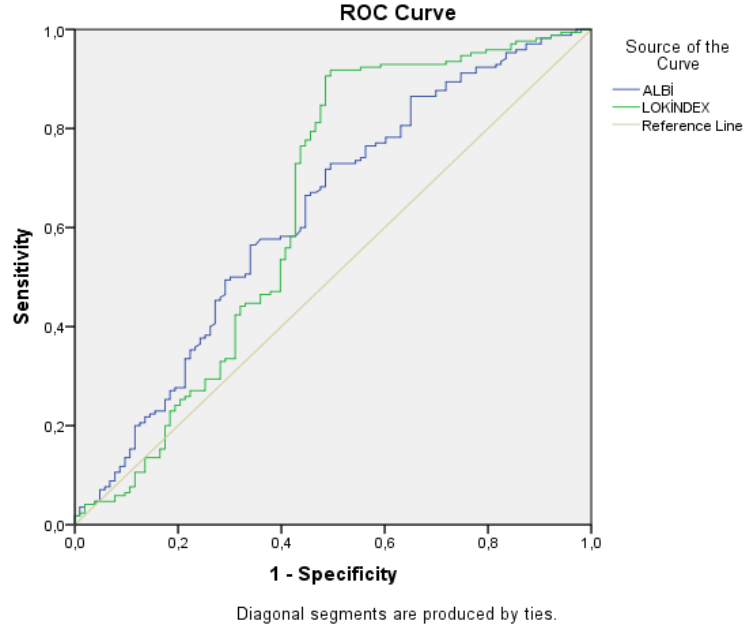
Şekil 10: F0 vs F1-6 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi

F0-1 hastalar F2-5 hastalar ile karşılaştırıldığında AAR, PCI istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Sırasıyla APRI, mFIB4, GUCİ, KİNG, ALBİ, FI, GPR, FİBRO@, FİBRO index, LOK index, AGAP skor sensitivitesi %76.7, %68, %73.8, %78.6, %56.5, %76.7, %73.8, %69.9, %71.8, %73.8, %90.6, %65.0, %80.6 olarak saptandı. Skorların spesifitesi %71.2, %67.6, %73.5, %75.9, %66.0, %70.0, %71.2, %66.5, %69.4, %51.5, %73.5 saptandı. PPV değerlendirildi ve en yüksek değerler %71.17 ile APRI, %73.52 ile GUCİ, %75.8 ile KİNG, %70 ile FI, %71.1 ile GPR, %73.5 ile APAR skor olarak saptandı. %76.6 ile APRI, %73.7 ile GUCİ, %78.6 ile KİNG skoru, %76.6 ile FI, %73.7 ile GPR, %70.8 ile FİBRO index, %80.5 ile AGAP skor en yüksek negatif prediktif değere sahip skorlama sistemleri olarak saptandı.

Çalışmamızda F0-1 hastalar F2-6 hastalar ile karşılaştırıldığında ALBİ, LOK index negatif korelasyon göstermiştir.

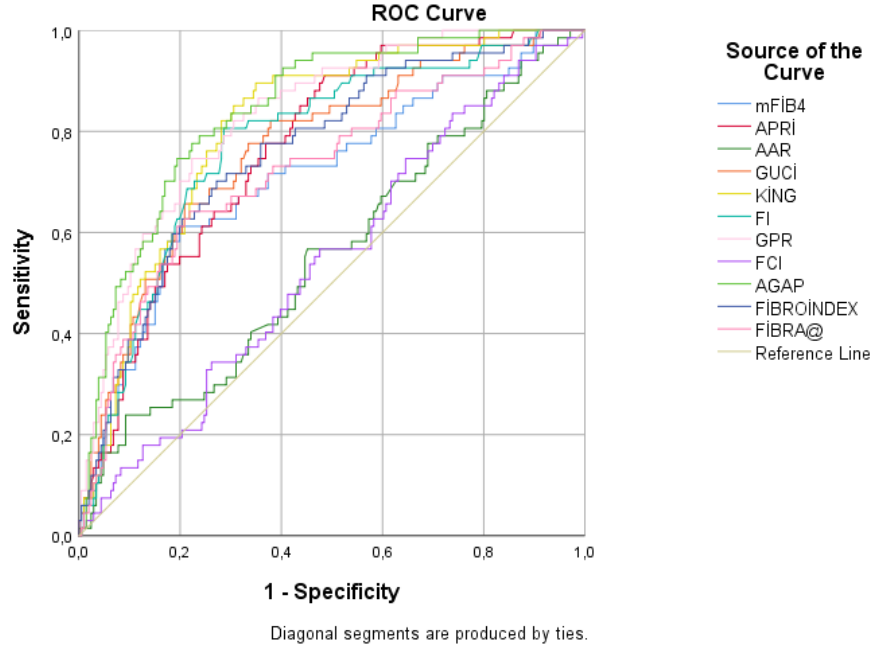


Şekil 11: F0-1 vs F2-5 ROC eğrisi

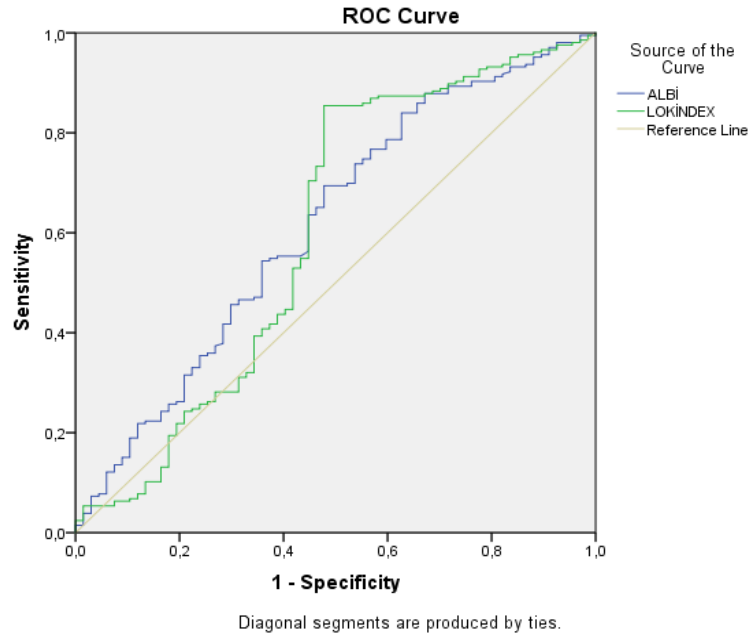


Şekil 12: F0-1 vs F2-5 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi

F0-2 vs F3-5 hastalar karşılaştırıldığında AAR, PCI istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Sırasıyla APRİ, mFİB4, GUCİ, KİNG, Fİ, GPR, FİBRO@, FİBRO index, LOK index, AGAP skor sensitivitesi % 77.6, % 61.2, % 65.7, % 82.1, % 80.6, % 74.6, % 64.2, % 70.1, % 85.4, % 77.6 olarak saptanmış olup spesifitesi % 63.1, % 80.1, % 79.1, % 71.8, % 71.4, % 77.7, % 78.2, % 72.8, % 52.2, % 77.7 saptandı. PPV değerlendirildiğinde en anlamlı çıkan skorlama sistemleri sırasıyla mFİB4 %80, GUCİ %79.1, KİNG %71.8, Fİ %71.3, GPR %77.67, FİBRO@ %78.15, FİBRO index %72.8, AGAP skor %77.61 olarak bulundu. Negatif prediktif değerleri değerlendirildiğinde en anlamlı skorlar %77.6 ile APRİ, %82.09 ile KİNG skoru, %80 ile Fİ ve %77.61 ile AGAP skor olarak saptanmıştır. ALBİ, LOK index bu çalışmada negatif korelasyon göstermiştir.



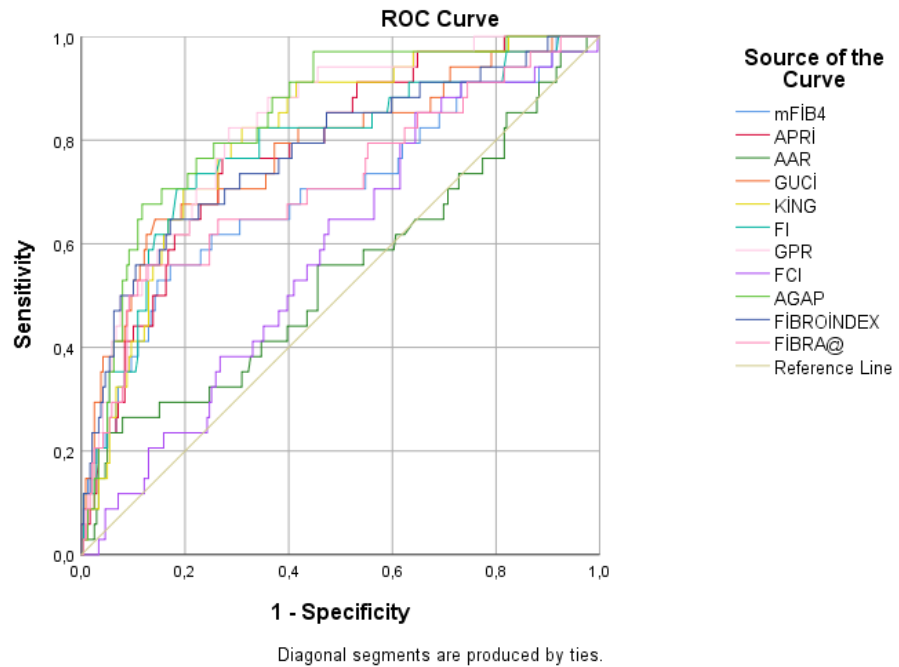
Şekil 13: F0-2 vs F3-5 ROC eğrisi



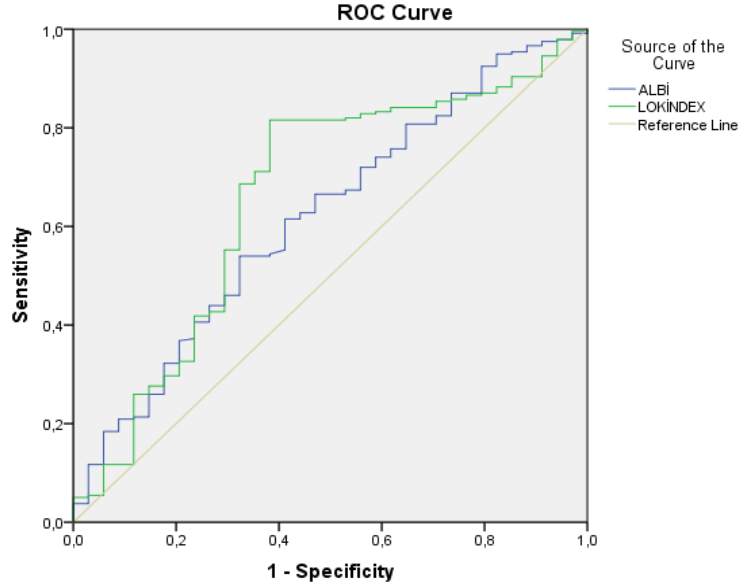
Şekil 14: F0-2 vs F3-5 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi

F0-3 vs F4-5 karşılaştırıldığında AAR ve PCI istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Skorların sensitivitesi sırayla mFİB4, APRI, GUCI, KING, ALBI, FI,

GPR, FİBRO@, FİBRO index, LOK index, AGAP skor %61.8, %76.5, %67.6, %76.5, %54.0, %73.5, %82.4, %64.7, %64.7, %81.6, %76.5 olarak saptanmış olup spesifitesi %74.9, %72.8, %80.8, %73.6, %67.6, %77.8, %61.5, %71.5, %75.3, %73.6, %82.4, %76.6, %61.8, %57.7, %77.8 olarak saptandı. Skorlama sistemlerinde PPV değerleri %74.8 ile mFİB4, %72.8 ile APRI, %80.7 ile GUCİ, %73.6 ile KİNG, %77.8 ile FI, %71.5 ile GPR, %73.6 ile FİBRO@, %82.4 ile FİBRO index, %77.8 ile AGAP skor anlamlı bulunmuştur. NPV değerleri %76.4 ile APRI ve KİNG, %73.5 ile FI, %82.3 ile GPR ve %76.4 ile AGAP skoru anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

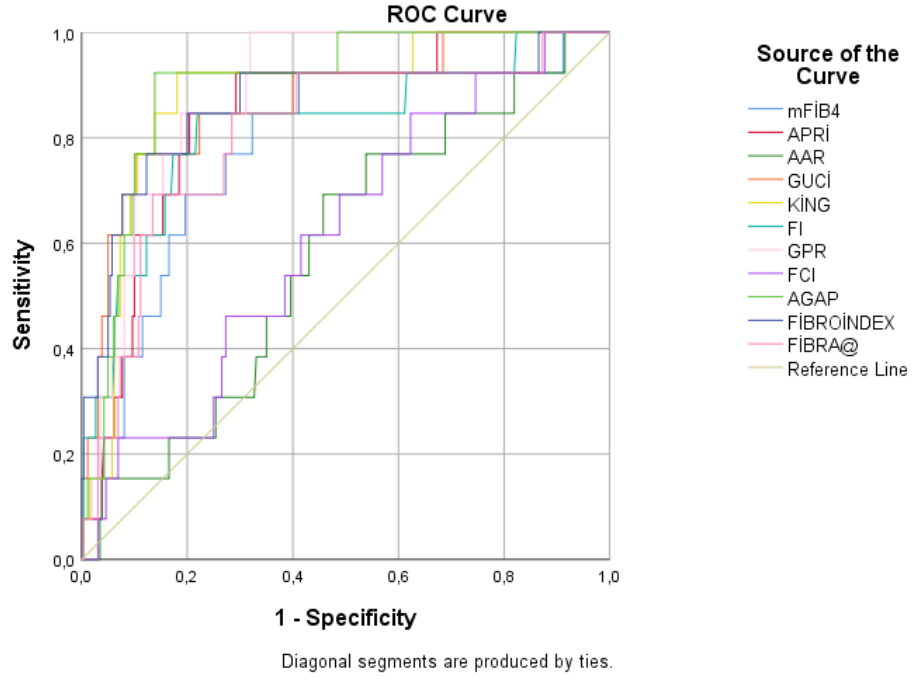


Şekil 15: F0-3 vs F4-6 ROC eğrisi

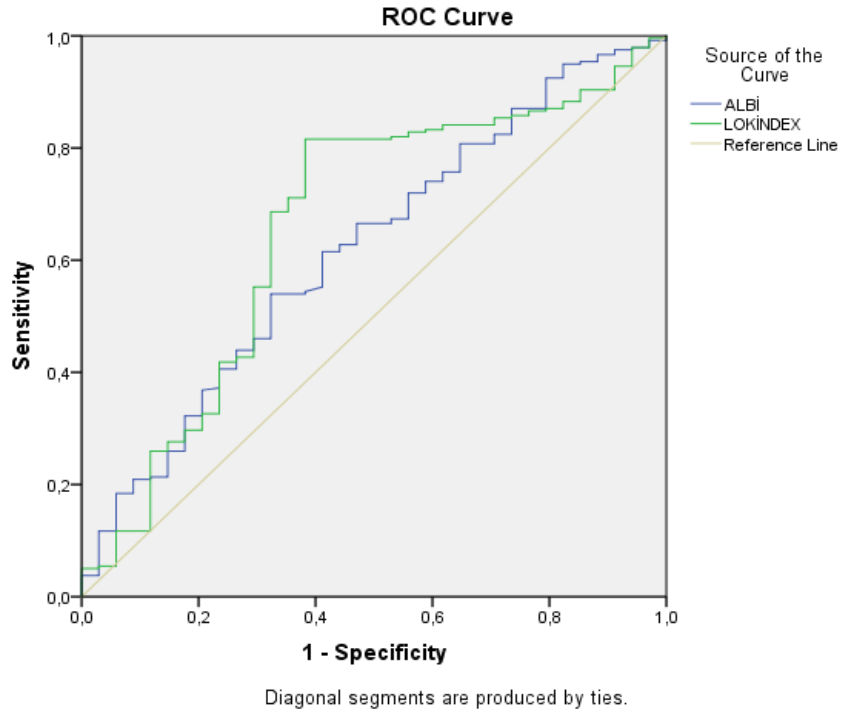


Şekil 16: F0-3 vs F4-6 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi

F0-4 ile F5-6 karşılaştırıldığında ALBİ, AAR ve PCI istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. . Skorların sensitivitesi sırayla mFİB4, APRİ, GUCİ, KİNG, FI, GPR, FİBRO@, FİBRO index, LOK index, AGAP skor %76.9, %84.6, %76.9, %92.3, %84.6, %84.6, %84.6, %79.2, %92.3 olarak saptanırken spesifitesi %72.7, %79.6, %89.6, %81.9, %78.1, %81.2, %71.5, %80.0, %76.9, % 86.2 olarak saptandı. Skorlama sistemlerinden LOK indexin PPV değerleri düşük saptanırken NPV indeksi LOK indexin diğer yöntemlere göre anlamlılığı daha düşük saptanmıştır. ALBİ, LOK index bu çalışmada negatif korelasyon göstermiştir.



Şekil 17: F0-4 vs F5-6 ROC eğrisi



Şekil 18: F0-4 vs F5-6 ters korelasyon gösteren skolarlama sistemlerinin ROC eğrisi

Tablo 11: F0-1 vs F2-6 skarlama sistemleri istatistikleri

Parametre	Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	PPV	NPV	P değeri
mFİB4	2.306	68.0	67.6	0.693	67.64	0.476	<0.001
APRİ	0.546	76.7	71.2	0.791	71.17	76.19	<0.001
AAR	0.891	54.4	55.3	0.561	-	-	0.091
GUCİ	13.76	73.8	73.5	77.2	73.52	73.78	<0.001
KİNG	11.25	78.6	75.9	0.813	75.88	78.64	<0.001
ALBİ	3.698	56.5	66.0	0.627	33.98	43.52	<0.001
FI	2.045	76.7	70.0	0.778	70.00	76.69	<0.001
GPR	2.386	73.8	71.2	0.783	71.17	73.78	<0.001
FCİ	2631	49.5	48.8	0.493	-	-	0.837
FİBRO@	2.221	69.9	66.5	0.714	66.47	69.90	<0.001
FİBRO index	-8.999	71.8	69.4	0.753	69.41	70.87	<0.001
LOK index	0.056	90.6	51.5	0.641	48.54	9.41	<0.001
AGAP skor	1.68	80.6	73.5	0.818	73.52	80.58	<0.001

(mFİB-4: Modifiye Fibrosis-4 index, APRİ: Aspartate aminotransferase to platelets ratio, AAR: Aspartate aminotransferase, GUCİ: Goteborg University Cirrhosis Index, ALBİ: Albumin, bilirubin index, FibroQ: Fibrosis quotient, FI: Fibrosis index, FCİ: Fibrosis cirrhosis index, AGAP skor: Yaş-GGT-PLT index, PPV: pozitif sprekatif index, NNV: negatif prediktif index)

Tablo-11'te skarlama sistemleri cut-off değerleri, sensitivite, spesifite, AUC, PPV, NNV ve p değerleri verilmiştir. Bu tabloda görüldüğü üzere bu cut-off değeri veya üzerinde bir değer elde edildiğinde hastanın en az evre 2 olduğu ve tedavi başlama gerekliliği görülmektedir. Örneğin hastanın tedavi kararını vermek için GUCİ skarlama sistemini kullandık ve hesaplamalar sonucunda ≥ 13.76 elde ettiğimiz takdirde hastanın %73.8 sensitivite ve %73.5 spesifite ile en az evre 2 fibrozis kararı verebiliriz. Bu değerlendirme sonucunda AAR, FCİ istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir ($p>0.05$). Bizim oluşturduğumuz AGAP skor cut-off değeri 1.68 olup sensitivitesi %80.6, spesifitesi %73.5, AUC değeri 0.818 olarak hesaplanmıştır. Bugün üzerinde en çok

çalışma yapılan APRI skoruna göre sensitivite, spesifite ve AUC değeri AGAP skorunda daha güzel sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 12: F0-3 vs F4-6 skorlama sistemleri istatistikleri

Parametre	Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	PPV	NNV	P değeri
mFİB4	3.361	61.5	74.9	0.698	74.89	61.76	<0.001
APRI	0.802	76.5	72.8	0.781	72.80	76.47	<0.001
AAR	0.899	55.9	54.4	0.540	-	-	0.453
GUCİ	17.422	67.6	80.8	0.780	80.75	67.64	<0.001
KİNG	16.707	76.5	73.6	0.805	73.64	76.47	<0.001
ALBİ	3.658	54	67.6	0.619	32.35	46.44	0.025
FI	2.525	73.5	77.8	0.780	77.82	73.52	<0.001
GPR	3.766	82.4	71.5	0.826	71.54	82.35	<0.001
FCİ	2699.86	64.7	52.3	0.583	-	-	0.118
FİBRO@	3.363	64.7	73.6	0.715	73.64	61.76	<0.001
FİBRO index	-5.885	64.7	82.8	0.778	82.42	64.70	<0.001
LOK index	-1.095	81.6	61.8	0.660	38.23	18.41	0.003
AGAP skor	5.058	76.5	77.8	0.842	77.82	76.47	<0.001

(mFİB-4: Modifiye Fibrosis-4 index, APRI: Aspartate aminotransferase to platelets ratio, AAR: Aspartate aminotransferase, GUCİ: Goteborg University Cirrhosis Index, ALBİ: Albumin, bilirubin index, FibroQ: Fibrosis quotient, FI: Fibrosis index, FCİ: Fibrosis cirrhosis index, AGAP skor: Yaş-GGT-PLT index, PPV: pozitif sprekatif index, NNV: negatif prediktif index)

Tablo 12’te skorlama sistemlerinin ileri derecede fibrozisi saptamaktaki cut-off değerleri, sensitivite, spesifite, AUC değeri, PPV, NNV ve p değerleri verilmiştir. AGAP skoru cut-off değeri 5.058, ACU 0.842 olup sensitivitesi %76.5, spesifitesi %77.8 olarak hesaplanmıştır. Çalışmalarda sıklıkla kullanılan APRI ile karşılaştırıldığında AGAP skorunda benzer sonuçlar elde edilmiştir. mFİB4 sıklıkla kullanılan ve geçerliliği olan bir skorlama sistemi olup ileri fibrozisi saptamada kullanacağımız cut-off değeri 3.361 olarak bulunmuş olup sensitivitesi %61.5, spesifitesi %74.5 saptanmıştır. AUC

değeri 0.691 olup p değeri <0.001 ile bu skor bizim çalışmamızda da anlamlı bulunmuştur. Yine mFİB4 ile AGAP skorunu karşılaştırdığımız zaman AGAP skorun sensitivitesinin spesifitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

4.3. AGAP Skor Değerlendirmesi

Yeni geliştirdiğimiz ve $AST \times GGT \times Yaş / Platelet^2$ olarak formülize ettiğimiz AGAP skoru evrelere göre değerlendirdik.

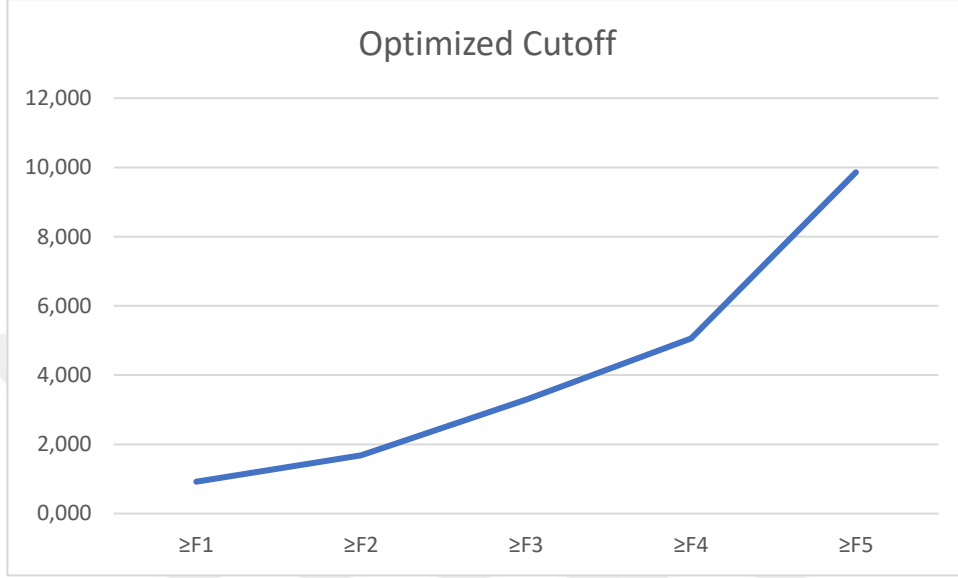
Tablo 13: AGAP skoru evrelere göre değerlendirilmesi

AGAP skor	Optimized Cutoff	Sensitivite(%)	Spesifite (%)	AUC	PPV	NPV	P değeri
≥F1	0.920	77.5	75.8	0.799	75.78	77.52	<0.001
≥F2	1.680	80.6	73.5	0.818	73.52	80.58	<0.001
≥F3	3.289	77.6	77.7	0.842	77.67	77.61	<0.001
≥F4	5.058	76.5	77.8	0.842	77.82	76.47	<0.001
≥F5	9.858	92.3	86.2	0.899	86.15	92.30	<0.001

(PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, AUC: Area Under The Curve)

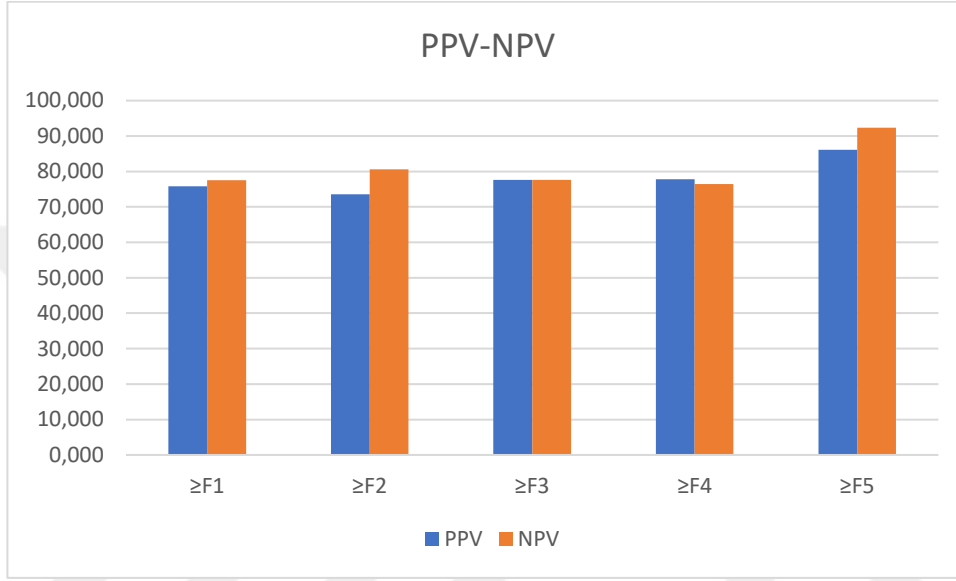
AGAP skoru cut-off değeri evre arttıkça anlamlı ölçüde artmakta ve ileri evre hastayı değerlendirmede sensitivitesi ve spesifitesinin de arttığı ve ileri evrelerde bu skorun daha anlamlı olduğu görülmüştür. Örneğin bu skorun ≥F2 hastayı saptamadaki sensitivitesi %80.6, spesifitesi %73.5 iken F5-6 hastayı tespit etmedeki sensitivitesi %92.3, spesifitesi %86.2 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca aynı hasta grubunda PPV %86.15 iken NPV %92.3 saptanmıştır.

Şekil 19’da da görüldüğü üzere cut-off değerleri hastanın evresine göre artmış olup ileri evrelerde bu skorun tanı değeri artmaktadır.



Şekil 19: AGAP skoru optimized cut-off değerlerinin evrelere göre değişimi

Şekil 20’de AGAP skoru evrelere göre PPV ve NPV değişimi görülmektedir. Bu skorun her evrede PPV ve NPV değeri %70’in üzerinde olup diğer skorlara göre anlamlı olduğu görülmüştür.



Şekil 20: AGAP skoru evrelere göre PPV ve NPV değişimi

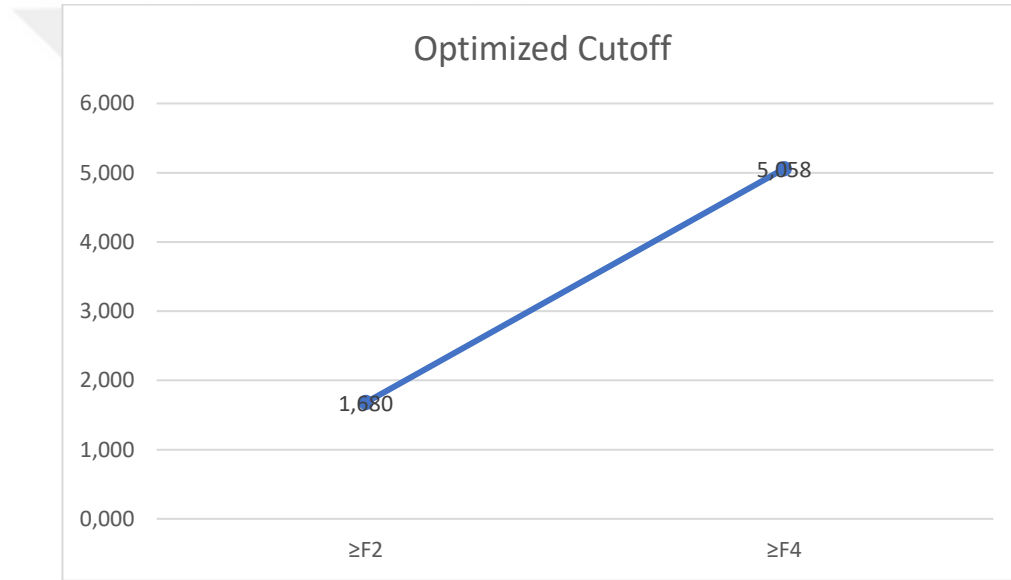
Tablo 14: AGAP skoru hafif-şiddetli firozise göre değerlendirmesi

AGAP skor	Optimized Cutoff	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	PPV	NPV	P değeri
≥F2	1.680	80.6	73.5	0.818	73.52	80.58	<0.001
≥F4	5.058	76.5	77.8	0.842	77.82	76.47	<0.001

(PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, AUC: Area Under The Curve)

Tablo 14'te $\geq F2$ yani hafif fibrozis ile $\geq F4$ yani ileri fibrozis hastaların saptanmasında kullanılacak cut-off değerleri verilmiştir. Bu değerlere göre eğer hastanın hesaplanan AGAP skoru 1.680'in üzerinde ise bu hastanın en az evre 2 fibrozisinin olduğu; 5.058'in üzerinde ise en az evre 4 fibrozisinin olduğu görülmektedir. Her iki sınıflandırmada da sensitivite, spesifite, PPV ve NPV değerlerinin benzer olduğu görülmektedir.

Şekil 21'de grafikte görüldüğü üzere hastanın evresi ile AGAP skor cut-off değeri doğru orantılı olup hastanın evresi ile birlikte cut-off değeri de düzenli olarak artmaktadır.



Şekil 21: Hafif fibrozis- ileri fibrozis cut-off değerinin değişimi

5.TARTIŞMA

Karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri KHB enfeksiyonudur. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların % 30'unda siroz, % 4-6'sında HCC ve % 23 ' ünde 5 yıl içerisinde dekompanse siroz gelişir(82).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde sıklıkla Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Karaciğerde meydana gelen fibrozisin derecesinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standart yöntemdir. Karaciğer biyopsisi şu an için en değerli yöntem olmasına karşın invaziv bir işlem oluşu, karaciğer biyopsisi komplikasyonlarının varlığı, maliyeti ve histopatolojik değişikliklerin parankim içindeki heterojen dağılımı sebebiyle çeşitli alternatif yöntemlerin arayışına geçilmiştir. Son yıllarda karaciğer biyopsisine alternatif oluşturmak amacıyla çeşitli biyokimyasal parametreler ve görüntüleme yöntemleri karaciğerde meydana gelen fibrozisin derecesinin ön görülmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle çok sayıda araştırmacı tarafından non-invaziv yöntemler ile karaciğer biyopsi sonuçları karşılaştırılmış ve karaciğer biyopsisine alternatif en güvenilir yöntem arayışına geçilmiştir(83).

Biz bu çalışmamızda 2008 yılı ile 2018 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Gastroenteroloji BD'na başvuran ve karaciğer biyopsisi yapılan hastaları biyopsi sonuçları ile kan tetkik sonuçlarını skorlama sistemlerine uyarlayarak karşılaştırdık. Bu çalışmada toplam 18 Skorlama sistemini kullandık. Amacımız karaciğer biyopsisi sonrası tedavi kararı alınan hastalarda skorlama sistemlerini kullanarak karaciğerdeki fibrozisi en uygun yöntemler ile saptamak ve hastaya non-invaziv yöntemlerle tedavi kararı vermek. Bu alanda çok sayıda çalışma yapılmış olup yeni skorlama sistemleri de geliştirilmektedir. Biz de diğer skorlama sistemlerinden farklı olarak APAR skoru adında yeni bir skor oluşturup istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını araştırdık.

Huang ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayınlanan çalışmaya 91 hasta dahil edilmiş. Hastalarda biyopsi sonuçları ile APRİ, FİB4 skorlama sistemleri karşılaştırılmış. Biyopsi sonuçları metavir skorlama sistemine göre evrelendirilmiş. F0, fibrozis yok; F1,

portal fibrosis-septasız ; F2, portal fibrozis-birkaç septa ile; F3, çok sayıda septa-siroz olmaksızın ve F4, siroz olarak sınıflandırılmış. Hastaların 53.85% (49) erkek iken 46.15% (42) kadın hasta imiş. F1, F2, F3 tanısı için APRI'nin cut-off değerleri sırasıyla 0.58, 1.53, 2.07 iken FIB-4'ün F1, F2, F3'ü tahmin etmek için cut-off değerleri 4.68, 5.76, 7.83 saptanmış. Bizim çalışmamızda İshak skorlama sistemi kullanılmış olup APRI'nin cut-off değerleri \geq F1 için 0.439, \geq F2 için 0.546, \geq F3 için 0.546, \geq F4 için 0.802, \geq F5 için 0.949 saptandı. Biz mFIB4 skorunu kullandığımız için bu skorun istatistiki değerlerini karşılaştırdık ve mFIB4'ün cut-off değerleri \geq F1 için 2.306, \geq F2 için 2.306 \geq F3 için 3.356, \geq F4 için 3.361, \geq F5 için 3.361 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da bu skorlar anlamlı bulunurken APRI'nin F2 ile F3 hastalarını, mFIB4'ün de F1-F2 ile F4-F5 hastalarını ayırt edemediği görüldü. Bu çalışmada APRI'nin sensitivitesi \geq F2 için %62.38, \geq F3 için %62.65, \geq F4 için %60.73 saptanmış olup bizim çalışmamızda \geq F1 için %70.2, \geq F2 için %76.7, \geq F3 için %77.6, \geq F4 için %76.5, \geq F5 için %84.6 saptanmıştır. APRI'nin spesifitesi bu çalışmada \geq F2 için %71.29, \geq F3 için %70.26, \geq F4 için %62.68 saptanmış olup bizim çalışmamızda \geq F1 için %74.7, \geq F2 için %71.2, \geq F3 için %63.1, \geq F4 için %72.8, \geq F5 için %79.6 saptanmıştır. Her iki çalışmada da hem APRI hem de FIB4 p değeri <0.001 olup anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (84).

Literatür tarandığında GUCİ skoru sıklıkla Hepatit C (HCV) hastalarında test edilmiş olup biz KHB hastalarında test etmek istedik. Ahmed Cordie ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yayınlanan çalışmada 200 tedavi naive kronik HCV hastası incelenmiştir. Hastaların 129'u (%64.5) erkek iken 79'u (%35.5) kadın imiş. Çalışmada metavir skorlama sistemi kullanılmış olup <F2 anlamlı fizrozis yok; \geq F2 ise fibrozis var olarak sınıflandırılmış. Çalışmada FIB4, APRI, GUCİ skorları karşılaştırılmıştır. FIB4'ün AUC değeri 0.783 iken cut-off değeri 1.27 hesaplanmış olup bu değerlerde sensitivitesi %74 spesifitesi %69 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mFIB4 kullanılmış olup <F2 AUC değeri 2.306, \geq F2 AUC değeri 3.356 saptanmıştır. <F2 için sensitivitesi %68, spesifitesi %67.6 saptanmıştır. APRI için AUC değeri 0.717'de cut-off değeri 0.48 hesaplanmış olup bu değerlerde sensitivitesi %77 olup spesifitesi %61 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda tedavi başlama kriteri \geq F2 olup bu evre APRI'nin AUC değeri 0.791 olup cut-off değeri 0.546 olarak hesaplanmış olup sensitivitesi %76.7, spesifitesi %71.7 olarak hesaplanmıştır. GUCİ skoru AUC değeri 0.723 iken cut-off değeri 0.57 hesaplanmış ve bu değerlerde sensitivitesi %57 olup spesifitesi %66 olarak

hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda GUCİ AUC değeri 0.772 iken cut-off değeri 13.76 hesaplanmış olup sensitivitesi %73.8 olup spesifitesi %73.5 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda ileri evreler için GUCİ skoru ayrıntılı incelendiğinde $\geq F3$ 'te AUC değeri 0.767 için cut-off değeri 16.01 olup bu değerlerde sensitivitesi %65.7 spesifitesi %75.1 olarak hesaplanmıştır. $\geq F4$ 'te AUC değeri 0.780 için cut-off değeri 17.42 olup bu değerlerde sensitivitesi %67.6 spesifitesi %80.8 olarak hesaplanmıştır. $\geq F5$ 'te AUC değeri 0.869 için cut-off değeri 22.1 olup bu değerlerde sensitivitesi %76.9 spesifitesi %89.6 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda görüldüğü üzere GUCİ KHB hastalarında da kullanılabilir olup hastanın karaciğer hasarı arttıkça bu skorun sensitivitesi ve spesifitesi artmaktadır (85).

Literatürü taradığımız zaman KİNG skoru ve LOK index ile yapılan çalışma sayısı kısıtlı olup bu skorun sıklıkla kronik HCV hastalarında kullanıldığı görülmüştür. El-Shahat ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanan çalışmada 122 HCV tanılı biyopsi yapılmış hasta incelenmiş ve patolojik değerlendirmede metavir skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu skorlama sistemine göre hastalar F2-4 anlamlı fibrozis, F3-4 ileri fibrozis ve F4 siroz olarak gruplandırılmıştır. Çalışmada KİNG skoru, GUCİ, AAR, FİB4, LOK indexi karşılaştırılmıştır. KİNG skoru ele alındığında $\geq F2$, $\geq F3$, F4 için sırayla cut-off değerleri 28.1, 28.1, 61.7 olup bu değerlerdeki sensitiviteyi sırasıyla %50, %58, %44; spesifitesi %100, %86, %98 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda $\geq F2$, $\geq F3$, $\geq F4$, $\geq F5$ için sırayla cut-off değerleri 11.257, 12.434, 16.707, 23.666 saptanmış olup bu değerlerdeki sensitiviteyi sırayla %78.6, %82.1, %76.5, %92.3 olup spesifitesi %75.9, %71.8, %73.6, %81.9 olarak saptanmıştır. GUCİ skoru incelendiğinde $\geq F2$, $\geq F3$, F4 için sırayla cut-off değeri 0.91, 0.91, 1.74 olup bu değerlerdeki sensitiviteyi %66, %74, %56; spesifitesi %82, %69, %55 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda GUCİ skoru $\geq F2$, $\geq F3$, $\geq F4$, $\geq F5$ için sırayla cut-off değerleri 13.760, 16.011, 17.422, 22.154 olup bu değerlerdeki sensitiviteyi %73.8, %65.7, %67.6, %76.9; spesifiteyi %73.5, %75.1, %80.8, %89.6 saptanmıştır. LOK indexi incelendiğinde $\geq F2$, $\geq F3$, F4 için sırayla cut-off değeri 0.045, 0.438, 0.774 olup bu değerlerdeki sensitiviteyi %66, %57.89, %55.56; spesifitesi %73, %80, %86.67 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda LOK indexi $\geq F2$, $\geq F3$, $\geq F4$, $\geq F5$ için sırayla cut-off değerleri 0.056, -1.095, -1.095, -1.113 olup bu değerlerdeki sensitiviteyi %90.6, %85.4, %81.6, %79.2; spesifiteyi %43.8, %51.5, %52.2, %61.8 saptanmıştır. Ayrıca LOK indexinin negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. AAR

skoru incelendiğinde $\geq F2$, $\geq F3$, $F4$ için sırayla cut-off değeri 0.91, 0.87, 1.38 olup bu değerlerdeki sensitivite %54, %68, %44; spesifitesi %78, %52, %98 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AAR skoru $\geq F2$, $\geq F3$, $\geq F4$, $\geq F5$ için sırayla cut-off değerleri 0.891, 0.894, 0.899, 0.899 olup bu değerlerdeki sensitivite %54.4, %56.7, %55.9, %69.2; spesifite %55.3, %54.9, %54.4, %54.2 saptanmıştır. AAR için p değeri >0.05 saptanmış olup bu skor bizim çalışmamızda anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız kıyaslanacak olursak bu çalışmada AAR p değeri 0.001, GUCİ, KİNG, LOK indexi p değeri <0.001 saptanmış olup istatistiksel olarak bu dört skor da anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda LOK indexi p değeri 0.001 olup GUCİ ve KİNG skoru p değeri <0.001 ile anlamlı olarak değerlendirilmiştir. AAR skoru p değeri >0.05 olup istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir (86).

Literatür incelendiğinde ALBİ skoru HBV'ye bağlı HCC gelişen olgularda değerlendirilmiş ancak karaciğer biyopsi sonuçlarıyla yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Biz biyopsi sonuçları ile ALBİ skorunu karşılaştırdık ve $\geq F2$, $\geq F3$, $\geq F4$, $\geq F5$ için sırayla cut-off değerleri sırayla 3.698, 3.433, 3.658, 3.491 olup bu değerler için p değerleri sırayla <0.001 , 0.005, 0.025, 0.065 saptanmıştır. P değeri hastanın evresi arttıkça yükselmiş ve başlangıçta anlamlı kabul edilen bu skor ileri evre karaciğer hasarını göstermede istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Zhang ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan çalışmaya 153 KHB hastası dahil edilmiş. Hastalardan postal hipertansiyonu olan 93 hastada skorlama sistemleri değerlendirilmiş ve Fibroindex skoru cut-off değeri 10.3 olup bu değerdeki sensitivitesi %82.4; spesifitesi %67.7 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda $\geq F2$ hastalarda cut-off değeri -8.999, sensitivitesi %71.8 spesifitesi %69.4 ; $\geq F4$ hastalarda cut-off değeri -5.885 olup bu değerdeki sensitivitesi %64.7, spesifitesi %82.8 saptanmıştır. P değeri ise <0.001 olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu skorlama sistemi hakkında çalışmalar yetersiz olup ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (87).

Karacaer ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayınlanan çalışmaya 255 hasta dahil edilmiş. Çalışmada KİNG, APRİ, FİB4, AAR ve GUCİ skorları istatistiksel olarak incelenmiş. Çalışmada ishak skorlama sistemi kullanılmış olup F0-2 hafif fibrozis, F3-6 ileri fibrozis olarak sınıflandırılmış. İleri fibrozisli hastalarda non-invaziv skorlama sistemleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış. APRİ'nin $\geq F3$ hastalar için cut-off değeri 0.47 olarak bulunmuş ve bu değerdeki AUC 0.787 hesaplanmış. Sensitivitesi %72,

spesifitesi %68 bulunmuş. Bizim çalışmamızda $\geq F3$ hastaları için cut-off değeri 0.546 hesaplanmış olup AUC 0.766 hesaplanmıştır. Sensitivitesi %77.6, spesifitesi % 63.1 hesaplanmıştır. Her iki çalışmada da p değeri <0.001 saptanmıştır. Bu çalışma ile kıyaslandığında sonuçlar benzer saptanmıştır. Bu çalışmada FİB4 cut-off değeri 0.73, AUC 0.768 saptanmıştır. Sensitivitesi %75, spesifitesi %70 bulunmuş olup istatistiksel olarak FİB4 anlamlı bulunmuştur (p değeri <0.001). Bizim çalışmamızda mFİB4 kullanılmış olup $\geq F3$ hastaları için cut-off değeri 3.356, AUC değeri 0.713 olarak hesaplandı. Sensitivitesi %61.2, spesifitesi % 80.1 olarak saptandı. Bu çalışmada GUCİ cut-off değeri 0.73, AUC 0.768 olup sensitivitesi %75, spesifitesi %69 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda cut-off değeri 16.011, AUC 0.767 olup sensitivitesi %65.7, spesifitesi %79.1 hesaplanmıştır. Her iki çalışmada da p değeri <0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. KING skoru cut-off değeri 5.76, AUC 0.807 olup sensitivitesi %73, spesifitesi %73 saptanmış. Bizim çalışmamızda cut-off değeri 12.4, AUC 0.809 olup sensitivitesi %82, spesifitesi %71.8 olarak hesaplanmıştır. Her iki çalışmada da p değeri <0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Fibro@ cut-off değeri 0.915, AUC 0.643, sensitivitesi %57.5, spesifitesi %57.3 saptanmış, p değeri 0.005 hesaplanmış. Bizim çalışmamızda cut-off değeri 3.27, AUC 0.73 olup sensitivitesi %64.2, spesifitesi %78.2 saptanmış, p değeri <0.001 hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda fibro@ skora sistemi bu çalışmaya göre daha anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu skora sistemi ile ilgili çalışma sayısı az olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. AAR cut-off değeri 0.6 bulunmuş ve AUC değeri 0.493 olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerde AAR'nin sensitivitesi %52.5 ve spesifitesi %47 olarak hesaplanmış. P değeri bu çalışmada 0.887 hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiş. Bizim çalışmamızda da AAR p değeri 0.19 hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında skora sistemleri ile benzer sonuçlar aldığımız görüldü (88).

Wang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayımlanan çalışmaya 308 hasta dahil edilmiş ve metavir skora sistemine göre hastalar sınıflandırılmış. $\geq F2$ önemli derecede fibrozis, $\geq F3$ ilerlemiş fibrozis ve $\geq F4$ siroz olarak gruplandırılmış. İshak skora sistemine göre uyarladığımızda siroz grubu yani evre 6 hastamız olamduğundan $\geq F2$ (evre 2-3) ile $\geq F4$ (evre 4-5) karşılaştırılacaktır. APRİ'nin $\geq F2$ hastalar için cut-off değeri 0.544, AUC değeri 0.692 olup sensitivitesi %65.4, spesifitesi %70.5 hesaplanmış.

Bizim çalışmamızda APRİ'nin cut-off değeri 0.546 olup AUC değeri 0.791 olarak hesaplanmış olup sensitivitesi %76.7, spesifitesi %71.7 olarak hesaplanmıştır. Her iki çalışmada da p değeri < 0.001 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş. $\geq F3$ grubunda APRİ cut-off değeri 0.667, AUC 0.689 olup sensitivitesi %58.5, spesifitesi %70.5 olarak hesaplanmış. Bizim çalışmamızda $\geq F3$ hastalar için APRİ cut-off değeri 0.546, AUC 0.746 olup sensitivitesi %77.6, spesifitesi %63.1 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da p değeri < 0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. GPR $\geq F2$ hastalar için cut-off değeri 0.432, AUC 0.657 olup sensitivitesi %60, spesifitesi %70.59 olarak saptanmış. P değeri < 0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir Bizim çalışmamızda GPR'nin cut-off değeri 2.386, AUC 0.783 olup sensitivitesi %73.8, spesifitesi %71.2 olarak saptanmıştır. P değeri < 0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. $\geq F3$ hastalar için GPR'nin cut-off değeri 0.413, AUC 0.737 olup sensitivitesi %71.59, spesifitesi %69.7 saptanmış. Bizim çalışmamızda GPR'nin cut-off değeri 3.766, AUC 0.829 olup sensitivitesi %74.6, spesifitesi %77.7 saptanmıştır. Her iki çalışmada da p değeri < 0.001 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (89).

Arslan ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan çalışmaya 81 hasta dahil edilmiş. Çalışmada ishak skorlama sistemi kullanılmış ve $< F3$ hafif dereceli fibrozis, $\geq F3$ hastalar önemli derecede fibrozis olarak sınıflandırılmış. KİNG skoru $\geq F3$ hastalar için cut-off değeri 7.44, AUC 0.885 olup sensitivitesi %80.6, sensitivitesi %87.2 hesaplanmış. P değeri < 0.001 olup KİNG skoru istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş. Bizim çalışmamızda $\geq F3$ hastalar KİNG skoru cut-off değeri 12.4, AUC 0.809 olup sensitivitesi %82.1, spesifitesi %71.8 olarak hesaplanmıştır. P değeri < 0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. FCI $\geq F3$ hastalar için cut-off değeri 0.11, AUC 0.781 olup sensitivitesi %67.7, spesifitesi %86.7 saptanmış, p değeri < 0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda FCI p değeri 0.165 hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir (90).

Wang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayınlanan çalışmaya 992 KHB hastası dahil edilmiştir. mFİB4 $\geq F4$ hastalar için değerlendirilmiş ve cut-off değeri 4.0, AUC 0.881 olup sensitivitesi %78.4, spesifitesi %81.5 hesaplanmıştır. P değeri < 0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı görülmüş. Bizim çalışmamızda mFİB3 $\geq F2$ cut-off değeri 2.3, AUC 0.693 olup sensitivitesi %68, spesifitesi %67.6 hesaplanmıştır. $\geq F3$ hastalar için cut-off değeri 3.3, AUC 0.713 olup sensitivitesi %61.2, spesifitesi %80.1 olarak

hesaplanmıştır. $\geq F4$ hastalar için cut-off değeri 3.3, AUC 0.698 olup sensitivitesi %61.8, spesifitesi %71.9 olarak hesaplanmıştır. $\geq F5$ hastalar için cut-off değeri 3.3, AUC 0.785 olup sensitivitesi %76.9, spesifitesi %78.5 olarak hesaplanmıştır. P değeri <0.001 olup istatistiksel olarak anlamlıdır. mFİB4 cut-off değeri >2.3 için fibrozisi saptayabilmekte ancak hastanın hangi evrede olduğunu ayırt etmekte yetersiz kalmaktadır. mFİB4 yeni tanımlanan bir skorlama sistemi olup daha fazla çalışma yapılmasında fayda olduğu düşünüldü (90).

Çalışmamıza 273 tane KHB tanılı, karaciğer biyopsisi yapılmış hasta dahil edildi. Hastaların patoloji raporları ve eş zamanlı alınan kan tetkikleri retrospektif olarak incelendi ve skorlama sistemleri ile hastaların evreleri karşılaştırıldı. Toplam 14 tane skorlama sistemi m FİB4, APRI, AAR, GUCİ, KING, ALBİ, FI, GPR, FCI, FİBRO@, FİBRO index, LOK index ve AGAP skorlama sistemleri kullanıldı.

Tüm dünyada hepatit B tanılı hastalarda tedavi kararı vermede altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Biyopsi invaziv bir yöntem olup çeşitli komplikasyonları nedeniyle non-invaziv yöntemler geliştirilmektedir. Biz de AGAP skor ($AST \times GGT \times Yaş / Platelet^2$) ile bu yöntemlere bir yenisini eklemek istedik. Yapılan istatistik incelemeler sonrasında mFİB4, APRI, GUCİ, KING, ATAR, GPR, MODEL3, FİBRO@, FİBRO index, HGM2, LOK index, G/A ve APAR skorları ($p<0.001$) anlamlı olarak değerlendirildi. Bu skorlama sistemleri ile hastaya karaciğer biyopsisi yapmadan tedavi kararı verilebilir. Bir hasta için birden fazla skorlama sistemi kullanılarak sonuç teyit edilebilir. Böylece invaziv bir yöntem olan karaciğer biyopsisi yapılmamış ve komplikasyonlarından kaçılmış olur. Maliyet olarak da biyopsiye göre daha düşük maliyetli bir yöntem tercih edilmiş olur.

6.SONUÇ

Kronik hepatit B tüm dünyada halen karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanserin önemli sebeplerinden biri olup tedavisi büyük önem taşımaktadır. KHB tanılı hastalarda tedaviye başlamak için SUT kararları gereği karaciğer biyopsisi yapmak gerekmektedir. Böylece karaciğerdeki fibrozis derecesi belirlenir ve modifiye ishak skoruna göre evre ≥ 2 hastalara tedavi başlanmaktadır. Biyopsi invaziv bir yöntem olup hekim için de hasta için de çeşitli çekincelere sebep olmaktadır. Kanama, enfeksiyon gibi çeşitli komplikasyonlarının yanında biyopsi sonrasında hasta ilgili servise yatırılarak bir gece takip edilmekte ve bu da hasta ve sağlık sistemine maliyet olarak yansımaktadır. Ayrıca biyopsi ile karaciğerin küçük bir dokusu değerlendirilmiş olup sağlam karaciğer dokusunun incelenmiş olma riskini de barındırmaktadır. Bu nedenle son yıllarda çeşitli skorlama sistemleri fibrozisi saptamada etkin olduğu görünmektedir ancak daha iyi skorlama sistemlerine ihtiyaç olduğu da açıktır. Çalışmamızda m FİB4, APRİ, AAR, GUCİ, KİNG, ALBİ, FI, GPR, FCI, FİBRO@, FİBRO index, LOK index ve AGAP skoru olarak 14 adet skorlama sistemleri incelenmiştir. m FİB4, APRİ, GUCİ, KİNG, ALBİ, FI, GPR, FİBRO@, FİBRO index, LOK index ve AGAP skorları istatistiksel olarak anlamlı olup AAR, FCI literatürle de uyumlu olarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışma ile evrelere göre ayrı ayrı skorlama sistemleri değerlendirilmiş olup PPV, NPV, sensitivite ve spesifite değerleri ile tedavi kararı vermede hekimlere yardımcı olacaktır. Çeşitli çalışmalar ile daha etkin olduğu düşünülen skorlama sistemleri eş zamanlı çalışılarak hekimlerce fibrozis derecesi belirlenebilir.

Literatür tarandığında çok sayıda fibrozis skoru olmasına rağmen yeni skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu amaçla AGAP skorlama sistemi ile fibrozis derecesini değerlendirmek istedik. Yeni oluşturduğumuz bu skorun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, ileri evre fibrozisi saptamada diğer skorlama sistemlerinden daha etkin olduğunu saptadık.

7.KAYNAKÇA

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;
2. Akhan S, Üniversitesi K, Fakültesi T, Hastalıkları İ, Mikrobiyoloji K, Dalı A, et al. Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. [cited 2018 Oct 27];
3. Marsano LS. Hepatitis. *Prim Care Clin Off Pract [Internet]*. 2003 Mar [cited 2018 Oct 27];30(1):81–107.
4. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med [Internet]*. 2008 Oct 2 [cited 2018 Oct 27];359(14):1486–500.
5. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol [Internet]*. 1995 Jun [cited 2018 Oct 27];22(6):696–9.
6. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med [Internet]*. 2001 Feb 15 [cited 2018 Oct 27];344(7):495–500.
7. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology [Internet]*. 2003 Aug [cited 2018 Oct 27];38(2):518–26.
8. Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, Piratvisuth T, Gane E, Han K-H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int [Internet]*. 2008 Sep 10 [cited 2018 Oct 27];2(3):263–83.
9. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western european patients with cirrhosis type B. *Hepatology [Internet]*. 1995 Jan [cited 2018 Oct 27];21(1):77–82.
10. Coghill S, McNamara J, Woods M, Hajkovicz K. Epidemiology and clinical outcomes of hepatitis delta (D) virus infection in Queensland, Australia. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2018 Sep [cited 2018 Oct 27];74:123–7.
11. B Y, Bucaktepe PGE, Yıldız İ, Kara İH. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Yatan Gebeler İle Diğer Hastaların HBsAg ve AntiHCV Seropozitiflik Oranları ve Risk Faktörleriyle İlişkileri. *Konuralp Tıp Derg [Internet]*. 2015 Aug 10 [cited

- 2018 Oct 27];2012(3):27–34.
12. Journal PM. Toks i k hepat i t. 2008;
 13. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* [Internet]. 2009 Sep [cited 2019 Oct 13];50(3):661–2.
 14. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Oct 13];12(1):33–4.
 15. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Möller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Oct 14];44(2):318–25.
 16. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Oct 27];386(10003):1546–55.
 17. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec 12 [cited 2018 Oct 27];11(1):337.
 18. İNCİ A, GÜVEN D, OKAY M. HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV and Anti-HIV Seroprevalence of the Patients Applied to Artvin State Hospital. *Viral Hepatit Derg* [Internet]. 2013 Apr 5 [cited 2018 Oct 27];19(1):41–4.
 19. Tosun S, Bozyaka İ, Ve E, Hastanesi A, Hastalıkları Ve Klinik E, Kliniği M, et al. VİRAL HEPATİTLERİN ÜLKEMİZDEKİ DEĞİŞEN EPİDEMİYOLOJİSİ [Internet]. [cited 2018 Oct 27].
 20. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec 12 [cited 2018 Oct 27];11(1):337.
 21. Güçlü E, Faruk Geyik M, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği E, Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları D, Adresi Y, Ertuğrul Güçlü

- Ardahan Devlet Hastanesi U, et al. DERLEME Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma [Internet]. Vol. 4, Konuralp Tıp Dergisi. 2012 [cited 2018 Oct 27].
22. Raven S, Urbanus A, de Gee A, Hoebe C, van Steenberg J. Predictors of hepatitis B vaccination completion among people who use drugs participating in a national program of targeted vaccination. *Vaccine* [Internet]. 2018 Aug [cited 2018 Oct 27];36(35):5282–7.
 23. Akgün S, Sezgin Sayiner H, Tarhan G, Akgün İ, Üniversitesi Tıp Fakültesi A, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı T, et al. HBV-DNA, HCV-RNA ve HDV-RNA birlikteliğinin değerlendirilmesi: 2 yıllık retrospektif çalışma. 2016 [cited 2018 Oct 27]; Available from: <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/276826>
 24. HHS, CDC, Oid, NCHHSTP, DVH. Surveillance for Viral Hepatitis – United States, 2013 [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 27].
 25. BOND W. SURVIVAL OF HEPATITIS B VIRUS AFTER DRYING AND STORAGE FOR ONE WEEK. *Lancet* [Internet]. 1981 Mar [cited 2018 Oct 27];317(8219):550–1.
 26. A.W. Topcu, G. Soyletir, and M. Doganay E. No Title. 2008. 1882–1904 p.
 27. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepato Int* [Internet]. 2016 Jan 13 [cited 2018 Oct 27];10(1):1–98.
 28. Ustaçelebi Ş, Ergünay K, Tabak F, Balık İ TE. No Title viral hepatit 2007. 2007.
 29. Thomas HC CW. No Title Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. *Gastroenterol Clin North Am*. 1994;
 30. Altunay H, Kenar S, Koçak N ÇŞ. İzole Anti-HBc Pozitifliğinde hepatit B virus İnfeksiyözitesinin Araştırılması. *Viral Hepatit Dergi*. 2003;
 31. Ay R. HEPATİT B SEROPREVALANSI VE HBsAg (+) GEBELERDE INTRAUTERİN GEÇİŞİN. 2009;
 32. Viral II, Tan H, Rehberi T. Cilt: 13 Sayı: 2 Yıl:
 33. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Viral Hepat* Fourth Ed. 2013;143–53.
 34. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Oct 27];12(3):302–14.
 35. F. T. No Title. 1998. 21–3 p.

36. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Oct 27];384(9959):2053–63.
37. Urban S. New insights into hepatitis B and hepatitis delta virus entry. *Future Virol* [Internet]. 2008 May [cited 2018 Oct 27];3(3):253–64.
38. Nassal M, Schaller H. Hepatitis B virus replication. *Trends Microbiol.* 1993;1(6):221–8.
39. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Mar 11 [cited 2018 Oct 27];350(11):1118–29.
40. Hepatology G, Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C, Trifan A, et al. Oradea; 11) Clinic Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors. *J Gastrointestin Liver Dis* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 27];24:413–21.
41. Thio C.L. and C. Hawkins. No Title. 2015. 1815–1839 p.
42. Lee WM. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Dec 11 [cited 2018 Oct 27];337(24):1733–45.
43. Ozacar, T. Hepatit B Virüsü, in *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. Baskı. 2008. 1882–1904 p.
44. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Mar 11 [cited 2018 Oct 28];350(11):1118–29.
45. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2018 Oct 28];85(1):16–23.
46. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of Hepatitis B: Our Practice and How It Relates to the Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Oct 29];12(1):16–26.
47. Maher JJ. Interactions between Hepatic Stellate Cells and the Immune System. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2001 [cited 2018 Oct 29];21(03):417–26. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-17555>
48. Üniversitesi O, Fakültesi T, Mikrobiyoloji T, Dalı A, Kars T, Hastanesi’ne Başvuran D, et al. *Yeliz ÇETİNKOL*. [cited 2018 Oct 29];
49. D’Souza R, Foster GR. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *JRSM*

- [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2018 Oct 29];97(7):318–21.
50. Chloe Lynne Thio CH. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000.
 51. Güçlü E, Faruk Geyik M, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği E, Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları D, Adresi Y, Ertuğrul Güçlü Ardahan Devlet Hastanesi U, et al. DERLEME Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma [Internet]. Vol. 4, Konuralp Tıp Dergisi. 2012 [cited 2018 Oct 29].
 52. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Nov 3];384(9959):2053–63.
 53. Torres JR, Sociedad R. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America [Internet]. Vol. 38, Gut. 1996 [cited 2018 Nov 3].
 54. The EASL Jury. EASL INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS B. J Hepatol [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 Nov 3];39:3–25.
 55. Inge Lusida M, Yano Maria Inge Lusida Y, Yano Y. Current hepatitis B virus infection situation in Indonesia and its genetic diversity. World J Gastroenterol [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 10];22(32):7264–74.
 56. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B Surface Antigen Serum Levels Help to Distinguish Active From Inactive Hepatitis B Virus Genotype D Carriers. Gastroenterology [Internet]. 2010 Aug [cited 2018 Nov 10];139(2):483–90.
 57. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. Hepatology [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Nov 10];50(3):661–2.
 58. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. J Hepatol [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Nov 10];47(6):760–7.
 59. Fitzmorris P, Singal AK. Surveillance and Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Vol. 11, Gastroenterology & Hepatology. 2015 [cited 2018 Nov 10].
 60. Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, Piratvisuth T, Gane E, Han K-H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int [Internet]. 2008 Sep 10 [cited 2018 Nov 10];2(3):263–83.
 61. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of Hepatitis B: Our Practice and How

- It Relates to the Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Nov 10];12(1):16–26.
62. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jul [cited 2018 Nov 10];341(1):22–6.
 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* [Internet]. 1995 Jun [cited 2018 Oct 28];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* [Internet]. 2003 Apr [cited 2018 Oct 28];38(4):382–6.
 65. Standish RA. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2018 Oct 28];55(4):569–78.
 66. Baranova A, Lal P, Bireddinc A, Younossi ZM. Non-Invasive markers for hepatic fibrosis [Internet]. Vol. 11, *BMC Gastroenterology*. 2011 [cited 2018 Oct 28].
 67. GUYOT C, LEPREUX S, COMBE C, DOUDNIKOFF E, BIOULACSAGE P, BALABAUD C, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2005 Sep 23 [cited 2019 Oct 13]
 68. Leã J, Brock M, Castilho R, Scariot A, Scariot A, Braga W. Non-Invasive Assessment of Fibrosis Using Color Doppler Ultrasound in Patients with Hepatitis C Virus in the Amazon Rainforest, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 28];86(2):273–9.
 69. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* [Internet]. 2006 Feb [cited 2018 Oct 28];43(S1):S113–20.
 70. Zeremski M, Talal AH. Noninvasive markers of hepatic fibrosis: Are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients? *J Hepatol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2018 Oct 28];43(1):2–5.
 71. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;

72. Foucher J, Castéra L, Bernard P-H, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2019 Oct 13];18(4):411–2.
73. Moghaddam FM, Arrbabi H, Khajedaloei M. ORIGINAL ARTICLE Determination of the Relationship of Serum Hyaluronic Acid Levels to the Degree of Liver Fibrosis in Biopsies of Patients with Chronic Viral Hepatitis B & C [Internet]. Vol. 10, *Hepat Mon*. 2010 [cited 2018 Oct 28].
74. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of Hepatitis B: Our Practice and How It Relates to the Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Oct 13];12(1):16–26.
75. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Oct 13];61(5):1512–22.
76. Kırdar S, Yaşa MH, Aydın N, Gültekin Korkmazgil B. Detection of Resistance Mutations in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Lamivudine Therapy Using Molecular Method. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg* [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 13]
77. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Oct 13];131(6):1743–51.
78. Dimou E, Papadimitropoulos V HJ. The role of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B. In: *Therapeutics and Clinical Risk Management* [Internet]. 2007 [cited 2019 Oct 13]. p. 1077–86.
79. Lin M-T, Yen Y-H, Tsai M-C, Tseng P-L, Chang K-C, Wu C-K, et al. Comparison of the Efficacies and Safety of Combined Therapy between Telbivudine Plus Adefovir and Lamivudine Plus Adefovir in Patients with Hepatitis B Virus Infection in Real-World Practice. Kim SU, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 2 [cited 2019 Oct 14];11(11):e0165416.
80. Sci-Hub | Comparative Hepatology, 5(1), 1 | 10.1186/1476-5926-5-1 [Internet].

- [cited 2019 Oct 14].
81. Marcellin P, Wong DK, Sievert W, Buggisch P, Petersen J, Flisiak R, et al. Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2019 Oct 14];39(10):1868–75.
 82. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western european patients with cirrhosis type B. *Hepatology* [Internet]. 1995 Jan [cited 2019 Sep 25];21(1):77–82.
 83. Li J, Mao R-C, Li X-L, Zheng J-W, Qi X, Yuan Q, et al. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2019 Sep 25];50(5):482–9.
 84. Huang D, Lin T, Wang S, Cheng L, Xie L, Lu Y, et al. The liver fibrosis index is superior to the APRI and FIB-4 for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in China. [cited 2019 Nov 1]
 85. Cordie A, Salama A, El-sharkawy M, El-nahaas SM, Elsharkawy A, Hassany M, et al. Comparing the efficiency of Fib-4 , Egy-score , APRI and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C † Running title : Fib-4 , Egy-score , APRI & GUCI in liver fibrosis staging . Author ' s names : (February 2018).
 86. Toson EA, Shiha GE, El-mezayen HA, Samir W, El-khininy MM. Noninvasive estimation of liver fi brosis in biopsy-proven hepatitis C virus-infected patients : angiogenic fi brogenic link. 2017;199–207.
 87. Zhang W, Wang L, Wang L. Liver Stiffness Measurement , Better than APRI , Fibroindex , Fib-4 , and NBI Gastroscopy , Predicts Portal Hypertension in Patients with Cirrhosis. 2015;865–73.
 88. KARACAER Z, AVCI Ö, YILMAZ KARADAĞ F. King's Score may be More Effective in the Determination of Severe Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infections. *Viral Hepatit Derg.* 2017;23(1):20–5.
 89. Wang H-W, Peng C-Y, Lai H-C, Su W-P, Lin C-H, Chuang P-H, et al. New noninvasive index for predicting liver fibrosis in Asian patients with chronic viral hepatitis OPEN Correction: Publisher Correction. [cited 2019 Dec 8]

90. Arslan FD, Karakoyun I, Tatar B, Pala EE, Yıldırım M, Ulasoglu C, et al. SHFI: A novel noninvasive predictive model for significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepat Mon.* 2018 Feb 1;18(2).



8- ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Mersin'in Silifke ilçesinde dünyaya geldi. İlk ve orta öğretimini Taşucu İlköğretim Okulunda tamamladı. 2007 yılında Silifke Anadolu Lisesi'nden mezun oldu. 2008 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı ve 2014 yılında mezun oldu. İlk görev yeri olan Konya İlgın Devlet Hastanesi'nde görevine başladı. 2016 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları'nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen İç Hastalıkları asistanı olarak görevine devam etmektedir.

