

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NÜKLEOZİD/NÜKLEOTİD ANALOG TEDAVİSİ ALAN KRONİK  
HEPATİT B ENFEKSİYONLU HASTALARDA TEDAVİYE YANITIN  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ  
DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Çisem KIVILCIM ÇİÇEK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğr. Üyesi Tarık AKAR**

**ZONGULDAK**

**2019**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Nukleozid/Nukleotid Analog Tedavisi Alan Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Hastalarda Tedaviye Yanıtın Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi Düzeylerindeki Değişim İle Değerlendirilmesi"

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Çisem KIVILCIM ÇİÇEK

Tez Savunma Tarihi : 26/04/2019

Tez Danışmanı : Dr.Öğr.Üyesi Tarık AKAR

Prof.Dr. Selim AYDEMİR  
Jüri Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi Tarık AKAR  
Üye

Doç.Dr. Abdülmecit YILDIZ  
Üye

Doç.Dr. Abdülmecit YILDIZ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ve Nöroloji Uzmanı  
Din. Tes. No: 17891971643/101298

UYGUNDUR



## ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan tüm hocalarıma, tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Tarık AKAR'a, tez çalışmamın istatistiksel analizinde benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a şükranlarımı sunarım.

Yaşamım boyunca bana sevgi ve özveri ile her zaman destek olan, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim sevgili annem Meryem KIVILCIM'a, babam Ahmet Fehmi KIVILCIM'a, ağabeyim Op. Dr. Hakan KIVILCIM'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma anlam katan, tezimi hazırlarken benden desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Op. Dr. Mehmet Çağatay ÇİÇEK'e ve bana yaşama sevinci veren canım oğlum Efe ÇİÇEK'e teşekkür ederim.

**Dr. Çisem KIVILCIM ÇİÇEK**  
**ZONGULDAK, 2019**

## ÖZET

**Kıvılcım Çiçek Çisem, Nükleozid/Nükleotid Analog Tedavisi Alan Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Hastalarda Tedaviye Yanıtın Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi Düzeylerindeki Değişim ile Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019.**

**Giriş:** Kronik Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünyada halen sık görülen mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. Bugün için etkili tedavi ajanları ile tedavi edildiğinde hepatik fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Fakat tedavi başarısını ölçen yöntemler kısıtlıdır. Biz bu çalışmada; nükleozid/nükleotid analogu tedavisi alan kronik HBV'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve ortalama trombosit hacmi (Mean Platelet Volume) (MPV) parametrelerindeki değişimin tedavi başarısını değerlendirmede kullanılabilirliğini ölçmek istedik.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2013 ve Kasım 2017 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Kronik HBV tanısı ile takipleri yapılan ve nükleozid/nükleotid analogu tedavisi başlanan 136 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların temel tanımlayıcı özellikleri (yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, ilaçlar ve uygulanan tedaviler, tedavi süreleri) kaydedildi. En az bir yıl düzenli nükleozid/nükleotid analogu tedavisi alan ve kontrolleri yapılan hastalar tedavi öncesi ve sonrası Nötrofil, Lökosit, Platelet, NLO, PLO, MPV, Aspartat transaminaz (AST), Alanin transaminaz (ALT), Gama glutamil transferaz (GGT), Total Bilirubin, Albumin, Uluslararası normalizasyon oranı (INR), Alfa fetoprotein (AFP), Hepatit B e Antijeni (HBeAg), Hepatit B Virüs Deoksiribo Nükleik Asit (HBV DNA) değerleri açısından retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 136 hastanın % 38.97'si (53) kadın, % 61.03'ü (83) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $43.21 \pm 11.35$  idi. Kadın hastaların yaş ortalaması  $44.19 \pm 10.68$ , erkek hastaların yaş ortalaması ise  $42.59 \pm 11.79$  idi. Hastaların %41.2'si (56) Tenofovir, %7.35'i (10) Entekavir, % 32.4'ü (44) Lamivudin ve % 19.11'i (26) Telbivudin tedavisi almakta idi.

Çalışmamız ana konusu olan nükleozid/nükleotid analogu tedavisi öncesi NLO (nlo1) değerleri ile tedavi sonrası NLO (nlo2) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.577$ ). Sonrasında, hastalar aldıkları nükleozid/nükleotid analogu'na göre alt gruplara ayrılarak incelendi. Tüm alt gruplarda hastaların tedavi öncesi ve sonrası NLO değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmedi (tenofovir  $p=0.12$ , entekavir  $p=0.646$ , lamivudin  $p=0.065$ , telbivudin  $p=0.286$ ). Ayrıca hastalar Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) skorlarına göre düşük aktivite ve yüksek aktivite grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası NLO düzeyleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmedi ( $HAI \leq 12$   $p=0.482$ ,  $HAI > 12$   $p=0.893$ ). Hastalarda yine tedavi öncesi PLO (plo1) ve tedavi sonrası PLO (plo2) değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmedi ( $p=0.337$ ). Alt grup analizi yaptığımızda ise sadece Telbivudin kullanan hasta grubunda tedavi sonrasında hastalarda PLO'nun anlamlı derecede yükseldiği saptandı ( $p=0.016$ ). Yine aynı şekilde düşük aktivite grubu ( $HAI \leq 12$ ) ve yüksek aktivite grubunda ( $HAI > 12$ ) da PLO düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı değişim farkı izlenmedi ( $HAI \leq 12$   $p=0.429$ ,  $HAI > 12$   $p=1$ ). Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri arasında anlamlı değişim farkı saptanmadı ( $p=0.645$ ). Alt grup analizinde Tenofovir kullanan hastalarda tedavi ile MPV düzeylerinde anlamlı derecede düşüş olduğunu saptandı ( $p=0.001$ ). Entekavir kullanan hastalarda ise tam ters olarak tedavi sonrası MPV düzeylerinde anlamlı derecede artış olduğu saptandı ( $p=0.009$ ). Ayrıca düşük aktivite grubu ( $HAI \leq 12$ ) ve yüksek aktivite grubunda ( $HAI > 12$ ), tedavi sonrası MPV düzeylerinde anlamlı değişim farkı saptanmadı ( $HAI \leq 12$   $p=0.589$ ,  $HAI > 12$   $p=0.715$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda, nükleozid/nükleotid tedavisi alan hastaların tedavi yanıtlarını değerlendirmede NLO, PLO ve MPV' nin bir katkısı olmadığı saptandı. Bununla beraber kullanılan ilaç bazında değerlendirildiğinde, Tenofovir tedavisi verilen hastalarda MPV düzeylerindeki düşüşün, Telbivudin tedavisi verilen hastalarda ise PLO düzeylerindeki yükselmenin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sınırlı da olsa katkısı olabileceğini saptadık. Klinik pratikte bu parametrelerin kullanılabilmesi için randomize, prospektif, uzun takip süresi ve daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Hepatit B, Nükleozid/Nükleotid Analogu, MPV, NLO ve PLO

## ABSTRACT

**Kıvılcım Çiçek Çisem, Evaluation of the Response to Nucleoside/Nucleotide Analogue Treatment with Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients With Chronic Hepatitis B Infections, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Zonguldak, 2019.**

**Introduction:** Chronic hepatitis B (CHB) virus infection is still one of the most common reasons for morbidity and mortality in all over the world. Currently, it has been shown that the risk of developing hepatic fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma is reduced when patients are treated with effective treatment agents. However, methods measuring the success of treatment are limited. In this study, we aimed to investigate the usefulness of the changes in NLO, PLO and MPV parameters before and after nucleoside/nucleotide therapy in patients with CHB.

**Materials and Methods:** Between January 2013 and November 2017, a total of 136 out-clinic patients with CHB virus who underwent nucleoside/nucleotide analog treatment were enrolled to the study in the Department of Gastroenterology of Bülent Ecevit University Medical Faculty. Basic demographic data of the patients (age, gender, comorbidities, medications, medication periods) were recorded. Neutrophil, leukocyte, platelet counts, Neutrophil/ lymphocyte rates, platelet/ lymphocyte rates, MPV, AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Albumin, INR, AFP, HBeAg, and HBV DNA levels analyzed before and after one year at least nucleoside/nucleotide therapy retrospectively.

**Results:** Of 136 patients, while 38.97 % (fifty-three) were female and %61.03 (83) were male. Mean age of the patients were  $43.21 \pm 11.35$  (female were  $44.19 \pm 10.68$  years, male were  $42.59 \pm 11.79$  years). 41.2 % (56) patients received Tenofovir, 7.35 % (10) Entecavir, 32.4 % (44) Lamivudine and 19.11 % (26) Telbivudine treatment.

No statistically significant difference was calculated on pretreatment NLO (nlo1) and posttreatment NLO (nlo2) parameters ( $p=0.577$ ). Patients were divided into subgroups according to their treatment agents and were analyzed (tenofovir  $p=0.12$ , entecavir  $p=0.646$ , lamivudine  $p=0.065$ , telbivudine  $p=0.286$ ). Furthermore, patients were divided into subgroups according to HAI (Histologic Activity Index) scores. In both

groups, pretreatment and posttreatment NLO was not statistically significant ( $HAI \leq 12$   $p=0.482$ ,  $HAI > 12$   $p=0.893$ ). Also, no statistically significant difference was observed on pretreatment PLO (plo1) and posttreatment PLO (plo2) ( $p=0.337$ ). Subgroup analyses showed that the value of PLO was found to be significantly elevated in patients with Telbivudine treatment ( $p=0.016$ ). In low activity group ( $HAI \leq 12$ ) and high activity group ( $HAI > 12$ ), there was no difference in PLO levels after treatment ( $HAI \leq 12$   $p=0.429$ ,  $HAI > 12$   $p=1$ ). Again, there was no significant difference in MPV values between patients before and after treatment ( $p=0.645$ ). In subgroup analysis, a significant decrease in MPV levels was found in patients treated with Tenofovir ( $p=0.001$ ). Conversely, it was found that MPV levels were significantly higher after treatment in patients who had entecavir ( $p=0.009$ ). In addition, there was no significant difference according to MPV levels in groups of low activity ( $HAI \leq 12$ ) and high activity ( $HAI > 12$ ) ( $HAI \leq 12$   $p=0.589$ ,  $HAI > 12$   $p=0.715$ ).

**Conclusion:** As a result of our study, it is shown that the NLO, PLO, and MPV do not contribute to the evaluation of treatment responses of patients receiving nucleoside/nucleotide treatment. However, analysis on the basis of the drug used, we found that the decrease of MPV levels in patients treated with tenofovir and the increase of PLO levels in patients treated with Telbivudine may contribute to the evaluation of response to treatment. To use these parameters in clinical practice, studies with randomized, prospective, long follow-up period and larger patient numbers are needed.

**Keywords:** Chronic hepatitis B, Nucleoside/Nucleotide Analogue, MPV, NLO and PLO.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR .....	ix
TABLO DİZİNİ .....	xi
GRAFİK DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Epidemiyoloji .....	4
2.2. Viroloji .....	5
2.3. Patoloji.....	8
2.4. Kronik HBV Enfeksiyonu .....	9
2.4.1. Klinik Seyri Ve Tanı.....	9
2.4.2. KHB Enfeksiyonunun Fazları.....	10
2.4.3. KHB Enfeksiyonu Patofizyolojisi .....	12
2.4.4. Tedavi .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1. İstatistiksel Analiz .....	23
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇ .....	40
7. KAYNAKLAR .....	42
8. EKLER.....	54
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	54



## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADV	: Adefovir
AFP	: Alfa Feto Protein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti HBc	: Hepatit B çekirdek antikoru
Anti HBe	: Hepatit B e antikoru
Anti HBs	: Hepatit B yüzey antikoru
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CAP	: Controlled Attenuation Parameter
CccDNA	: Covalently Closed Circular Deoksiribo Nükleik Asit
Clcr	: Kreatin Klirensi
CHB	: Chronic Hepatitis B
DM	: Diyabetes Mellitus
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ELF	: Enhanced Liver Fibrosis
ETV	: Entekavir
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBsAg	: Hepatit B surface (yüzey) Antijeni
HBcAg	: Hepatit B cor (çekirdek) Antijeni
HBeAg	: Hepatit B e Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Delta Hepatiti Virusu
HSK	: Hepatoselüler Kanser
INR	: Uluslararası normalizasyon oranı
IU	: İnternational Unite
IV	: İntravenöz
KC	: Karaciğer
KHB	: Kronik Hepatit B

KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LAM	: Lamivudin
MPV	: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
mRNA	: Messenger RNA
LdT	: Telbivudin
ml	: Mililitre
mg	: Miligram
NA	: Nükleoz(t)id Analogları
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
nm	: Nanometre
NÜS	: Normalin Üst Sınırı
ORF	: Open Reading Frame
RT	: Revers transkriptaz
PCR	: Polimerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
PLO	: Platelet/Lenfosit Oranı
PLT	: Platelet (Trombosit Miktarı)
Peg-INF	: Pegile interferon
RNA	: Ribo Nükleik Asit
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
TE	: Transient Elastografi
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

## TABLO DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 1:</b> ISHAK Skorlama Sistemi Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) .....	13
<b>Tablo 2:</b> ISHAK skorlama sistemine göre fibrozisin evrelendirilmesi .....	14
<b>Tablo 3:</b> Hastaların demografik, tedavi öncesi ve tedavi sonrası verileri. ....	25
<b>Tablo 4:</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki değişim.....	26
<b>Tablo 5:</b> NLO, PLO ve MPV değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması	27
<b>Tablo 6:</b> Tenofovir alan hastaların tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin, tedavi sonrası nlo2, plo2 ve mpv2 değerleri ile karşılaştırması. ....	29
<b>Tablo 7:</b> Entekavir alan hastalarda tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2, ve mpv2 değerleri ile karşılaştırması. ....	30
<b>Tablo 8:</b> Lamivudin alan hastalarda tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2 ve mpv2 değerleri ile karşılaştırması. ....	31
<b>Tablo 9:</b> Telbivudin alan hastalarda tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2, mpv2 değerleri ile karşılaştırması. ....	32
<b>Tablo 10:</b> Fibrozis evre grup 1 hastaların (Karaciğer iğne biyopsi sonucu Fibrozis evre 1 ve evre 2 raporlanan hastalar) tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2, mpv2 değerleri ile karşılaştırması.32	
<b>Tablo 11:</b> Fibrozis evre grup 2 hastaların (Karaciğer iğne biyopsi sonucu fibrozis evre 3, evre 4, evre 5 ve evre 6 raporlanan hastalar) tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2, mpv2 değerleri ile karşılaştırması.....	33
<b>Tablo 12:</b> Histolojik aktivite indeksine (HAI) göre aktivite skoru 12 ve altında olan hastaların (Düşük aktivite grubu) nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrası nlo, plo ve mpv düzeylerindeki değişim farkı. ....	33
<b>Tablo 13:</b> Histolojik aktivite indeksine (HAI) göre aktivite skoru 12 üzerinde olan hastaların (Yüksek aktivite grubu) nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrası nlo, plo ve mpv düzeylerindeki değişim farkı. ....	34

## GRAFİK DİZİNİ

### Sayfa

<b>Grafik 1:</b> Tedavi öncesi NLO (nlo1) düzeylerinin ve tedavi sonrası NLO (nlo2) düzeylerinin karşılaştırması .....	27
<b>Grafik 2:</b> Tedavi öncesi PLO (plo1) düzeylerinin ve tedavi sonrası PLO (plo2) düzeylerinin karşılaştırması .....	28
<b>Grafik 3:</b> Tedavi öncesi MPV (mpv1) düzeylerinin ve tedavi sonrası MPV (mpv2) düzeylerinin karşılaştırması .....	28
<b>Grafik 4:</b> Tenofovir alan hastalarda tedavi öncesi MPV (mpv1) düzeylerinin ve tedavi sonrası MPV (mpv2) düzeylerinin karşılaştırması .....	29
<b>Grafik 5:</b> Entekavir alan hastalarda tedavi öncesi MPV (mpv1) düzeylerinin ve tedavi sonrası MPV (mpv2) düzeylerinin karşılaştırması .....	30
<b>Grafik 6:</b> Telbivudin alan hastalarda tedavi öncesi PLO (plo1) düzeylerinin ve tedavi sonrası PLO (plo2) düzeylerinin karşılaştırması .....	31

## 1. GİRİŞ

HBV enfeksiyonu dünyada en sık görülen kronik enfeksiyonlardan bir tanesidir. Dünya nüfusunun yaklaşık 3'te biri hayatı boyunca bu virüsle karşılaşmıştır. Dünya genelinde 350 milyondan fazla kişi kronik HBV taşıyıcısıdır. Dünya sağlık örgütü'ne göre bunların %5'i kronik hastalığa ve bu hastaların da yaklaşık 4'te biri siroza ve HSK'ya ilerlemektedir. Yılda yarım milyon ile 1 milyon arasında hasta HBV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (1-3).

Kronik HBV tedavisinin hedefleri; etkili HBV DNA baskılanması sağlayarak HBV DNA'nın ölçülemeyecek düzeyde tutulması, HBeAg'nin negatif serokonversiyonunun sağlanması, histolojik iyileşme (fibrozis gerilemesi) ve nihayi hedef olarak Hepatit B surface (yüzey) Antijeni (HBsAg)'nin kaybolmasıdır. Bu tedavideki başarı ile kronik HBV'ye bağlı siroz ve HSK gibi komplikasyonların gelişimi azaltılmaya çalışılır. Yine viral yükün etkili baskılanması ile son dönem hastalığa bağlı karaciğer transplantasyonu sayıları da dramatik azalmaktadır (4).

Kronik HBV'nin güncel tedavisinde; interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmaktadır. Nükleozid analogları lamivudin, telbivudin ve entakavirdir. Nükleotid analogları ise adefovir ve tenofovirdir (4).

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için şu an altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak ileri evre karaciğer hastalıkları, hematolojik sorunlar, kronik böbrek yetmezliği, ciddi obezite, karaciğerin multistik hastalıkları gibi durumlarda karaciğer biyopsisi yapılamamaktadır (5). Aynı zamanda invaziv bir girişim olması nedeni ile kanama, perforasyon, biliyer yaralanma gibi ciddi komplikasyonlar da gelişebilir (6). Biyopsi sırasında alınan karaciğer dokusunun tüm karaciğerin çok az bir kısmını temsil etmesi nedeni ile karaciğerin tümünde fibrozisi göstermediği kabul edilmektedir (7). Bazen de hastalar tarafından, zarar vereceği endişesi ile perkütan karaciğer biyopsisi kabul edilmemektedir. Makul ve/veya makul olmayan nedenlerden de kaynaklansa karaciğer biyopsisi yapılamayan hastalarda karaciğer fibrozisini gösteren alternatif invaziv olmayan yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda, invaziv olmayan yöntemlerle karaciğer fibrozisinin araştırılması alanında ciddi bir ilerleme olmuştur. Bunlar serum göstergeleri ve görüntüleme yöntemleri şeklindedir. Serum göstergeleri direkt ve indirekt şeklinde kategorize edilmektedir. Direkt göstergeler, karaciğer fibrozisinin patofizyolojisini yansıtan ekstraselüler matriks elemanları, indirekt göstergeler ise karaciğer hasarını yansıtan laboratuvar parametreleridir (8). Son zamanlarda ön plana çıkan invaziv olmayan yöntemlerden başlıcaları; Avrupa’da özellikle kronik Hepatit C Virüsü (HCV) enfeksiyonunda rutine girmeye başlayan Transient Elastografi (TE), kronik karaciğer hastalıklarını taramada kullanılabileceği önerilen Enhanced Liver Fibrosis (ELF) skoru ve çalışılmış en geniş kapsamlı indirekt serum gösterge paneli olan fibrotesttir (9).

Mevcut invaziv olmayan yöntemlerin eksiklikleri nedeniyle karaciğer fibrozis göstergesi olabilecek daha efektif ve etkili yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim de bu çalışmada amacımız nükleozid/nükleotid analogu tedavisinin izleminde basit güvenilir, pahalı olmayan ve tekrarlanabilir bir ölçüm yöntemi aramaktır.

Son zamanlarda bazı maligniteler ve enflamasyonla seyreden hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalarda sık kullanılan parametrelerden bazıları da NLO, PLO ve MPV dir.

Literatürde nükleozid/nükleotid tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtlarının izleminde NLO, PLO ve MPV’ nin birarada değerlendirildiği ve etken madde bazında (Tenofovir, Entekavir, Lamivudin, Telbivudin) NLO, PLO ve MPV parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık.

MPV; tam kan sayımlarından elde edilen, trombosit fonksiyonu ve trombosit aktivasyonunun maliyet etkin (kost efektif) ve invaziv olmayan bir göstergesidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, MPV’nin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğine dair sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve serebrovasküler olaylar, oto-immün hastalıklar ve viral hepatit enfeksiyonlarında MPV seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (10). NLO ve PLO ise; yine tam kan sayımlarından kolaylıkla elde edilen düşük maliyetli ve invaziv olmayan birer inflamasyon belirtecidir. Yapılan çalışmalarda; kronik inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, enfeksiyonlar, renal ve hepatik yetmezlikler, tiroid hastalıkları gibi durumlarda NLO ve PLO’nun etkilendiği

gösterilmiştir (10). Karaciğer biyopsinin invaziv bir yöntem olması kanama, perforasyon, biliyer yaralanma gibi komplikasyonlara açık olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle kronik hepatit B hastalarında tedaviye yanıtı izlemek için invaziv olmayan yöntemlerin kullanımı önem kazanmaktadır. NLO ve PLO akut ve kronik karaciğer hasarının gösterilmesinde, hem de malignite potansiyelinin öngörülmesinde giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. MPV'nin de inflamasyonu özellikle de karaciğer enflamasyonunu yansıttığı ifade edilmektedir (10). Biz bu çalışmada; retrospektif olarak, daha önce antiviral tedavi almamış, nükleozid/nükleotid analogu tedavisi başlanan kronik hepatit B hastalarının MPV, PLO ve NLO parametrelerinin, tedavi öncesi ve sonrası değişimlerini ve bu parametrelerin tedavi başarısı ile korele değişiklik gösterip göstermediğini incelemeyi amaçladık. Bu parametrelerin nükleozid/nükleotid analogu tedavisi alan hastalarda tedaviyi izlemde non invaziv ve ucuz bir yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek istedik. Ayrıca çalışmamız kronik hepatit B hastalarında nükleozid/nükleotid analogu tedavisinin izleminde NLO, PLO ve MPV değerlerinin birarada değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğindedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Dünyada 400 milyondan fazla kişi HBV ile enfektedir. Kronik hepatit B (KHB) dünya çapında yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan çok önemli bir halk sağlığı sorunudur (11). Bazı yüksek endemik bölgelerde prevalans gittikçe azalmaktadır. Bu ülkelerdeki prevalans azalmasında ise sosyo-ekonomik statüde artış, dünya çapındaki etkin aşılama programları, etkin antiviral tedavi metodlarının rolü büyüktür (12).

Düşük endemisite bölgeleri prevalansın %0.1-%2 arasında olduğu bölgelerdir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda endemisitenin düşük olduğu ülkelerdir. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır ve karşılaşma oranı da %20'yi aşmaz. Bulaş yolu çoğunlukla cinsel temas ile olmakla birlikte daha az oranda da parenteral bulaş olmaktadır. Orta endemisite bölgeleri prevalansın %3 - %5 arasında olduğu bölgelerdir. Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Latin Amerika, Güney Amerika, Türkiye, Akdeniz Ülkeleri orta endemisite bölgeleri arasındadır. Yüksek endemisite bölgeleri prevalansın %10-%20 arasında olduğu bölgelerdir. Güneydoğu Asya, Çin ve Sahra-altı Afrika bölgeleri endemisitenin yüksek olduğu bölgelerdir. Erişkinlerin %70'den fazlasında Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) pozitifliği bulunmakla beraber bu bölgelerin insanlarında yaşamlarının ikinci dekadında %50'nin üzerine çıkan oranlarda anti-HBs pozitifliği mevcuttur. Bulaş yolu olarak erişkinler arasında cinsel temas en önemli yer tutarken taşıyıcılığın en önemli nedeni ise HbeAg(+) anneden doğan bebeklere perinatal bulaşma olduğu kabul edilir (13).

Türkiye HBV sıklığı bakımından orta derece endemik bölgeler arasındadır. Tahminen yaklaşık 3 milyon kişi HBV ile enfektedir (14). Türkiye'deki HBV prevalansı bölgelere göre değerlendirildiğinde Trakya'da yaklaşık % 3.7 Marmara Bölgesinde yaklaşık %4.4, Batı Karadeniz'de %4.5, Doğu Karadeniz'de %7, İç Anadolu Bölgesinde %4.9, Doğu Anadolu Bölgesinde %8.9, Akdeniz Bölgesinde %7.9 ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde %12-18 oranlarında seyretmektedir.

Endeminin derecesi ve HBV enfeksiyonunun bulaş yolları arasında yakın bir ilişki vardır. Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde en sık geçiş yolu horizontaldir. HBV



enfeksiyonu vertikal geçiş ile daha fazla kronikleşme eğilimi gösterdiği bilinmektedir. Ülkemizde ise vertikal geçişin daha az olduğu ve horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu bildirilmektedir. Aile içinde bulaş daha çok çocukluk ve adölesan dönemde olmaktadır (15). Bu durum yenidoğan ve çocukluk dönemindeki aşı programının ve ailelerin bulaş yolları hakkında bilgilendirilmesinin önemini göstermektedir.

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 5471 kişinin tarandığı bir çalışma yapılmıştır. Bu alışmada HBsAg pozitifliği %4, anti-HBs pozitifliği %32, hepatit B ekirdek antikoru (anti-HBc) pozitifliği %30,6 saptanmıştır. HBsAg pozitif olan hastalarda Hepatit B e antikoru (anti-HBe) pozitiflik oranı da %92,1 olarak bulunmuştur (16).

## **2.2.Viroloji**

Hepatit B virüsü ilk kez 1965 yılında Bulumberg ve arkadaşları tarafından ‘Avustralya Antijeni’ adı ile rapor edilmiştir. 1970 senesinde tüm virionun elektron mikroskopik görüntülerinin elde edilmesi sonucu esas enfeksiyöz partikülüne ‘Dane Partikülleri’ adı verilmiştir. Dane partikülleri 42 nm boyutunda olup, bununla birlikte 22 nm’lik sferik ve 22 x 100- 200nm boyutunda filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda HBV’nin proteinleri ve genomik yapısı ortaya çıkmıştır.

HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsindedir. HBV bir DNA virüsüdür. Hepatotropik, zarflı, kısmen çift (%70), kısmen tek iplikli (%30) embersel DNA’dan oluşur. Viral genom 3200 nükleotidden oluşan 42nm boyutunda, küresel şekilli, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) bulunan komplet virüs (dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılardan oluşur (17-18).

Viral genomu asimetric sarmallardan oluşur (19). Tamamlanmamış pozitif sarmal daha kısadır. Tamamlanmış negatif sarmal ise mesajcı RNA (mRNA)’ya komplementerdir. HBV’de genetik bilginin bütünü uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal yüzey, polimeraz, kor ve X olmak üzere dört çeşit protein kodlayan nükleik asit dizisine (Open Reading Frame(ORF)) sahiptir;

S geni: HBsAg'yi kodlar. Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşur.

C geni: HBcAg'yi kodlar. Nükleokapsid genidir, HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler alanda HBeAg çözülebilir durumdadır. HBeAg replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir.

P geni: DNA bağımlı DNA polimeraz ve Ribonükleik Asit (RNA) bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptid olan P proteinini kodlar.

X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen bir genidir.

Bu nükleik asit dizilerinin transkripsiyonu promotör (başlatıcı) ve enhancer (güçlendirici) denilen düzenleyici diziler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış en az 4 başlatıcı (pre S1, S, X, pre C ) ve 2 düzenleyici (Enh 1 ve Enh 2) bölge bulunur (20). Başlangıç kodonları farklı olduğundan S geni üzerinde pre S1, pre S2 ve S olmak üzere üç, C geni üzerinde ise pre C ve C olmak üzere iki bölge mevcuttur. Böylece başlangıç kodonlarından sentezlenen proteinler de farklı olmaktadır. Bu sebeple 4 nükleik asit dizisine sahip olmasına rağmen virus tarafından 7 farklı polipeptit üretilmektedir (21).

HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen revers transkriptaz enzimi kodlamakta ve RNA aracısı ile replike olmaktadır. HBV enfekte hücre çekirdeğinde minikromozom şeklinde olan, kovalent bağlı ve Covalently Closed Circular Deoksiribo Nükleik Asit (cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir (22).

cccDNA, HBV'nin hepatositlerde persistansında ve virüsün antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonundan sorumludur. Kısmi çift sarmallı DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikuluma tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmaları için olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzunu arttırmaları. Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınarak zarf proteinlerinin glikozilasyonu

tamamlanır ve oluşan virion kan dolaşımına girer (23-25). HBV'nin hepatositlere doğrudan sitopatik etkisi yoktur. Hepatit B enfeksiyonlarında karaciğer hasarından virüse veya viral antijenlere karşı gelişen immun yanıtlar sorumludur.

- HBV Genotipleri

HBV'nin A-J arası adlandırılan 10 genotipi vardır. Türkiye'de D genotipi ve aywsubtipi baskındır. Son dönemdeki çalışmalar HBV genotipinin tedaviyi özellikle de interferonlara cevabı etkilediğini düşündürmektedir (26).

HBV'nin antikoları ve antijenleri

- HBsAg

HBV yüzeyinde kompleks bir antijendir. Çoğunlukla kanda ilk saptanan viral göstergedir. En erken olarak HBV ile temastan 1-2 hafta sonra kanda bulunabilir. Kanda HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra klinik belirtiler görülmeye başlar. HBsAg pozitifliği kendini sınırlayan enfeksiyonlarda ortalama 1-6 haftada, en geç 20 haftada saptanır (27).

- Anti-HBs

Anti-HBs'nin koruyucu nötralizan özellikleri vardır. HBsAg'ye karşı gelişen antikolardır. HBsAg'nin kaybolmasından bir süre sonra saptanır ve aradaki bu süreye pencere dönemi adı verilir. Pencere dönemi dikkate alınarak anti-HBcIgM'e bakılmazsa tanı gözden kaçabilir. Akut HBV enfeksiyonu geçiren kişilerin %5-15'inde anti-HBs oluşmamaktadır (28). Anti-HBs titresinin enfeksiyondan sonra 6-12 ay boyunca yükselişi sürer ve daha sonra pozitifliği devam eder (27). Anti-HBs reenfeksiyondan korunmak için iyi bir işarettir ama bazen KHB'li hastaların %10-20'sinde düşük titrelerde görülebilirler. Serumda tek başına Anti-HBs pozitifliği aşı ve immunglobulin transfüzyonu sonrasında görülür (28).

- HBcAg: Enfekte karaciğer dokusunda saptanabilir, dolaşımda saptanmaz (28). Dışardan lipid içeren bir zarf ve HBsAg ile örtülmüştür. Virionun kimyasal madde ile parçalanması neticesinde 27 nm büyüklüğündeki nükleokapsid kor partikülü elde edilebilir (27).

- Anti-HBc: Hastalığın akut evresinde saptanır. HBcAg'ye karşı gelişir. HBsAg'nin serumda saptanmasından ortalama 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM pozitifleşir. Pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı yaklaşık %5 kadar hastada yüksek titrede anti-HBc IgM antikoru bulunabilir (29). Kronik enfeksiyon üzerine reenfeksiyon gelişirse yeniden saptanabilir. Anti-HBc IgG, HBV enfeksiyonu geçiren bireylerde ömür boyu pozitif kalabilir (27).

- HBeAg: HBsAg ile birlikte veya kısa bir süre sonra serumda görülür. Hem akut hem de kronik hepatitli hastalarda enfektivite işareti olarak kabul edilir. İyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra negatifleşir bu da HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün öncesine denk gelir (27). HBeAg pozitifliği aktif replikasyon varlığını yansıtır. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süren pozitifliği akla kronikleşmeyi getirir (30).

- Anti-HBe: Akut enfeksiyon ardından HBeAg saptanamaz olunca ortaya çıkar. HBeAg'ye karşı oluşur. Anti-HBe saptanan taşıyıcıların pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir, enfektiviteleri düşüktür (28).

- HBV DNA

HBV DNA kronik hastaların enfektivitesini saptamada en etkili yöntemdir. HBV aktivasyonunu gösteren parametreler HBV DNA, HBeAg ve DNA polimerazdır (28). İnaktif taşıyıcı ve kronik hepatit ayırımında önemlidir (31).

### **2.3. Patoloji**

Hepadna virus ailesi içinde yer alan üyelerin tümü için belirlenmiş tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanalının epitel hücreleri, böbrek, pankreas ve lenfoid sistemdeki bir takım hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler güvenilir ve yeterli değildir. Bu nedenle ekstrahepatik birçok semptomun nedeni karaciğer disfonksiyonu değil, antijen antikor kompleksi birikimi olduğu bildirilmektedir.

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli sebebi konağın immun cevabıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immun cevap hepatositleri yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur. Yaşam süresi hepatositlerde 6-12 ay arasındadır. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut veya

uzun süreli karaciğer hasarında hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşebilmektedir (32, 33).

## **2.4. Kronik HBV Enfeksiyonu**

### **2.4.1. Klinik Seyri Ve Tanı**

6 aydan daha uzun süre HBsAg'nin serumda pozitif olarak kalması hastalığın kronikleştiğini göstermektedir. HBV enfeksiyonunun bulaş yoluna ve hastanın yaşına göre kronikleşme olasılığı değişiklik göstermektedir. Enfeksiyonun edinilme yaşı düştükçe kronikleşme riski artar, yaş ile kronikleşme riski ters orantılıdır (34).

KHB genellikle asemptomatiktir. Hastalar çoğunlukla kan tranfüzyonu ya da başka nedenlerle tetkik yaptırdıklarında enfekte olduklarını öğrenirler. Siroz bulguları ortaya çıktığında hekime başvuran hasta sayısı bir hayli çoktur. Üst abdominal ağrı, halsizlik, bulantı gibi nonspesifik şikayetler görülebilir. Sarılık, asit, splenomegali, hepatomegali, özefagus varis kanamaları portal hipertansiyona bağlı olarak geç dönemde ortaya çıkan durumlardır. Protrombin zamanında uzama, trombositopeni, hipersplenizm, hipoalbuminemi saptanması durumunda siroz akla gelmelidir. HBsAg pozitif kişilerin %24'ünde HBsAg ve anti-HBs pozitifliği birlikte saptanmıştır. Bu bireylerde viral proteinlere karşı oluşan immün komplekslere bağlı olduğu düşünülen ekstrahepatik belirtilere %10-20 oranında rastlanmaktadır. En sık olarak poliarteritis nodoza ve glomerüler hastalıklar görülmektedir (34).

Kryoglobulinemi, dermatit, papüller akrodermatit, artrit gibi ekstrahepatik belirtiler de görülebilir. KHB'de morbidite ve mortalite viral replikasyon sürekliliği, siroz ve HSK gelişimi ile ilgilidir. Siroz gelişme oranı KHB hastalarında %8-20, kompanse sirozu olan hastalarda 5 yıllık süreçte dekompanasyon gelişme insidansı %20 olarak bulunmuştur (35,36).

Dekompanse siroz olan hastalarda 1 yıllık sağkalım %55-70, 5 yıllık sağ kalım %14-35'tir (37). Kompanse siroz olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %85, dekompanse siroz olan hastalarda %14-35'tir (38). KHB'ye bağlı kompanse sirozu olan hastalarda HSK insidansı % 6-15'dir (39). Bu veriler nükleot(z)id analoglarının

tedaviye eklenmeden önceki dönemi kapsamaktadır ve yeni tedavilerle son 10 yılda progresyonda düzelme mevcuttur.

Progresyon riski hastanın uzun süre immunklirens fazda kalması (40), HBeAg serokonvesiyonunun geç olması ve serokonversiyon olduktan sonra HBV reaktivasyonu olması ile artış göstermektedir (41). HBV enfeksiyonunun doğal seyri immun tolerans fazı, immun klirens fazı, düşük veya non-replikatif faz ve reaktivasyon fazı olmak üzere dönemlere ayrılmıştır (42).

#### **2.4.2. KHB Enfeksiyonunun Fazları**

##### **2.4.2.1. İmmuntoleran faz**

İmmuntoleran faz erken çocuklukta ya da doğumda alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Hastalar bu evrede çoğunlukla semptomsuzdur. Tetkiklerde HBsAg, HBeAg, HBV DNA yüksek titrelerde ( $>10^5$  kopya/ml) pozitiftir. AST ve ALT seviyeleri ise normal ya da hafif yüksek seyreder. Karaciğer biyopsisi normaldir veya minimal enflamatuvar aktivite tespit edilir. Hepatositlerde nukleus içinde immunohistokimyasal incelemede HBcAg bulunmaktadır. Spontanya da tedaviye bağlı HBeAg serokonversiyonu düşük olması nedeniyle tedavi önerilmemektedir. Prognoz bu evredeki hastalarda iyi seyirlidir (43).

##### **2.4.2.2. İmmunklirens faz**

Adölesan dönem veya erişkin yaşlarda immun sistem matür hale geldikçe görülmektedir. HBV ile enfekte hücrelere karşı enflamatuvar süreç gelişmektedir. Hastaların AST-ALT seviyeleri yükselmekte, ara ara alevlenmeler olmakta, enfekte hepatosit hasarı arttıkça transaminaz düzeyleri de artmaktadır. Yapılan karaciğer biyopsilerinde belirgin enflamatuvar aktivite görülür ve hastalığın süresi ile bağlantılı olarak çeşitli derecelerde fibrozis gözlenebilir. HBV DNA ve HBsAg düzeyi düşüş gösterse de hastaların çoğunda HBeAg pozitifliği sürmektedir. Transaminazlardaki alevlenme sıklığı ve ciddiyeti, immunklirens fazın süresi, siroz ve HSK riskini arttırmaktadır (44,45).

HBeAg serokonversiyonu immunklirens fazının önemli bir sonucudur. Spontan HBeAg serokonversiyonunun yüksek değerlere ulaşmasında; akut alevlenme,

başvuru sırasında ALT'nin yüksek olması, etnisite (Asyalılar dışı), ileri yaş, HBV genotipi (B>C) önemli faktörlerdir. İmmun yanıt döneminin şiddeti ve süresi hastalığın gidişatını belirleyen en önemli faktördür. Siroz ve HSK riski bu evrede yüksektir. Bu süreçte viral mutasyonlar gelişebilmekte ve replikasyon hızla devam etmektedir. Bu durumda enfeksiyonun ağır seyredeceği öngörülebilir.

İmmun yanıt fazının sona ermesi ile enfeksiyon latent faza girmekte ve HBsAg pozitifliği sürmektedir ama aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA negatif veya çok düşük ( $<10^4$  kopya/ml) saptanmaktadır. Kronik enfeksiyonu olan bazı yenidoğanlar, çocuk ve yetişkinlerde HBeAg/anti-HBe antikor serokonversiyonu saptanmıştır ve sonuç olarak hastalarda HBeAg negatif, anti-HBe antikor pozitif olduğu bulunmuştur (45).

#### 2.4.2.3. İnaktif taşıyıcı fazı

İmmunklirens döneminin sonunda AST ve ALT'nin normal olduğu, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu, virüs replikasyonunun ve enfekte hücre kitlesinin çok az olduğu bir döneme girilmektedir. Karaciğer biyopsisi yapıldığında minimal fibrozis saptanmaktadır. HBeAg negatiftir. HBV DNA düzeyleri düşük ya da saptanamaz seviyededir. (44,45). Klinik asemptomatiktir, prognoz iyidir. Genellikle yaşam boyu sürer. Serum HBsAg klirensi inaktif HBsAg taşıyıcılarının az bir kısmında görülebilir.

#### 2.4.2.4. Reaktivasyon fazı

HBeAg serokonversiyonu ardından HBV replikasyonu HBeAg negatif kronik hepatite neden olmaktadır. Bu evrede HBeAg negatif, anti-HBe pozitif ve AST-ALT seviyeleri artmıştır. Düşük HBV DNA düzeyleri olan ( $<2000$  IU/ml) ve normal AST-ALT seviyesine sahip olan hastalar uygun bir takip olmadıkça inaktif HBsAg taşıyıcısı sınıfında değerlendirilmemeli. Çünkü negatif HBeAg olan hastalar geniş transaminaz değişimlerine sahiptirler ve başvuru esnasında yaklaşık %20-30'unda transaminaz normal olmasına rağmen histolojik olarak kronik hepatit bulunur. KHB'li hastalardan viral replikasyon göstergeleri pozitif ve transaminaz seviyeleri yüksek olan olgularda aktif viral replikasyon devam etmektedir ve hastalıkta ilerleme görülür (46).

#### 2.4.2.5. İnaktif HBV taşıyıcılığı

HBV DNA <2000IU/ml (bazen 2000-20000 IU/ml) HBsAg (+) > 6 ay, anti-HBe (+), HBeAg (-), transaminaz değerleri normal seviyede olmalıdır. Delta virüs negatif olmalıdır. Non-invaziv yöntemlerle saptanan fibrozis olmamalı ve bir nedenle yapılmış olan karaciğer biyopsisinde minimal değişiklik (fibrozis evre 0-1, nekro enflamatuvar skor < 4) saptanmalıdır.

#### 2.4.2.6. Okült (gizli) HBV enfeksiyonu

Okült HBV enfeksiyonu, negatif HBsAg olmasına karşın karaciğer dokusu veya serumda HBV DNA'nın pozitif olmasıdır (47). Çoğunlukla HCV enfeksiyonu ile birliktelik gösterir. Serum HBV DNA seviyesi genellikle < 200 IU/mL'dir. Hastalarda siroza ilerleme, HSK gelişimi açısından yüksek risk oluşturur, bunun yanında yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir (48,49). Bu yüzden aşık HBV enfeksiyonu olan hastalar ile okült hastalar aynı şekilde ele alınmalıdır (50).

### 2.4.3. KHB Enfeksiyonu Patofizyolojisi

KHB enfeksiyonunda HBV ile enfekte hepatositlerin immun sistem ile etkileşimine bağlı karaciğer hasarı meydana gelir. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyonu belirlemek ve tedavi kararını vermek için karaciğer biyopsisi kullanılır. Kronik viral hepatit histopatolojik olarak, hücre infiltrasyonu, rejenerasyon, atrofi, hepatosit ölümü, fibrozis kombinasyonundan oluşur. Hepatosit sitoplazmasındaki buzlu cam görünümü HBV enfeksiyonunda en önemli histopatolojik belirteçtir. Hücre endoplazmik retikulumu içinde HBsAg'nin çoğalması ile ortaya çıkmaktadır.

- 1) Portal inflamasyon: Yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Çoğunluğu CD4+ T hücrelerinden oluşur, arada plazma hücreleri de bulunur.
- 2) İnterface hepatit: Hepatositlerin, parankim ve portal alana ait bağ doku sınırında ilerleyici hasarı ve lenfohistiositik infiltrasyon bulunur. Sonuç olarak hepatositlerde apoptoz gelişir.
- 3) Lobuler hepatit veya konfluent nekroz: inflamasyonla beraber santral vene yakın bölgede köprüleşme nekrozları gelişir.



4) Fibrozis: Kronik hepatitli vakalarda portal stromanın artışı ile skar ve bağ doku artışı meydana gelmektedir. Skar dokusu santral ven ve komşu portal alan arasında ya da bir başka santral vene doğru uzanarak sürekli kalabilir (51).

Scheuer skorlama sistemi, Knodell skorlama sistemi, Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemi, hepatit B tanısında patolojik olarak aktivite derecesi ve fibrozisi gösteren skorlama sistemleridir. Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemi en sık kullanılan skorlama sistemidir (Tablo 1-2). Bu skorlamada virusun sebep olduğu nekroinflamatuvar aktivite derecesi tanımlanmaktadır. Fibrozisin düzeyi ise evre ile saptanmaktadır (51).

**Tablo 1:** ISHAK Skorlama Sistemi Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) (46).

<b>A. Periportal veya Periseptal Interface Hepatit (Piecernal Nekroz)</b>	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Ciddi (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
<b>B. Konfluent Nekroz</b>	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
<b>C. Fokal (Spotty) Litik Nekroz, Apoptozis ve Fokal İnflamasyon</b>	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan fazla odak	4
<b>D. Portal İnflamasyon</b>	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli, tümü portal alanlar	4

**Tablo 2:** ISHAK skora sistemine göre fibrozisin evrelendirilmesi (46).

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

Non-invaziv testler karaciğer biyopsisinin yerini tamamıyla almamış olup, bu testler tanıda tamamlayıcı testler olarak kullanılabilir. Karaciğer biyopsisine alternatif testler (AST, ALT, gama-glutamintransferaz, protrombin zamanı, apolipoprotein, trombosit sayısı, trombosit hacmi, kolesterol,  $\alpha$ 2-makroglobulin, haptoglobulin gibi) ve bu testlerin çeşitli şekillerde formülasyonu ile meydana gelen indeksler mevcuttur. Non-invaziv fibrozis değerlendirilmesinde karaciğer sertliğini ölçen görüntülemeler (transient elastografi, manyetik rezonans elastografi) kullanılabilir (8).

Fibrozisi non-invaziv değerlendirme yöntemlerinden; transient elastografi (fibroscan) vücuda herhangi bir invaziv işlem yapmadan karaciğerin sertliğini (liverstiffness) ağrısız, hızlı ve zahmetsiz bir şekilde ve kısa sürede ölçen, ultrason dalgaları kullanan, ileri teknoloji yeni bir cihazdır. Karaciğerin sertlik derecesini özel tarayıcı uçları yardımıyla ölçerek karaciğer hasarını (özellikle ileri evre fibrozisi) yüksek doğruluk oranında tahmin eder. Fibroscan cihazı ile biyopsiyle alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüğünde karaciğer alanı incelenebilir (8).

Controlled attenuation parameter (CAP) adında bir özelliği bulunması nedeniyle karaciğerdeki yağlanmayı ultrasonografiden çok daha hassas ve sayısal olarak saptar. Bu nedenle fibroscan cihazı kullanımının en faydalı olduğu olduğu alanlardan biri de non-alkolik karaciğer yağlanmasıdır. Bu hastalığın ilerlemesiyle non-alkolik steatohepatit oluşabilir ve fibrozis görülebilir. Ultrasonografi vb. normal görüntüleme yöntemlerinde karaciğerin yağlı hastalığındaki fibrozis saptanamayabilir. Ancak fibroscan görüntüleme ile karaciğerin yağlı hastalığındaki fibrozis de invaziv işleme gerek olmadan saptanabilir (9).

#### **2.4.4. Tedavi**

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinin hepatik fibrozisi, sirozu ve HSK gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (52).

#### **Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavinin Hemen Başlanması Gereken Hastalar**

- Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları
  - Dekompense siroz
  - Kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği
- Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan / HSK riski olan vakalar
  - Kompense siroz ve yüksek HBV DNA
- İmmünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg ve-veya antiHBc-IgG(+) hastalar (İmmünsüpresif tedavinin yüksek riskli olması halinde)
- Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar
- İlerleyici karaciğer hastalığı riski taşıyan hastalar

#### **KHB Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonu Olabilecek Hastalar**

- İmmün aktif fazda olup ileri fibroz veya sirozu olmayan vakalar
- Yeni European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017 kılavuzunda HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT >2X normal üst sınır (NÜS) olan hastalarda fibroz derecesinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir (53).

#### **Tedavi Endikasyonları**

HBeAg pozitif ve negatif KHB enfeksiyonunda aynıdır ve 3 kritere dayanmaktadır:

- 1) Serum HBV DNA düzeyi
- 2) Serum ALT düzeyi
- 3) Karaciğer hastalığının şiddeti

## A. Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi

HBV DNA'sı düzeyi  $\geq 2000$  IU/ml olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir:

1) ALT normalin üstünde olan hastalar

2) ALT sürekli normal olan hastalardan

a) 30 yaş veya üzerinde olanlar

b) İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar

Karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre HAI  $\geq 6$  veya Fibrozu  $\geq 2$  olan hastalara tedavi verilmelidir. Karaciğer biyopsisine alternatif olarak veya yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve serum göstergeleri kullanılabilir (53-56).

## B. Siroz Olan Hastalarda Tedavi

Kompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBeAg pozitif/negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmelidir. Bu hastalarda siroz tanısı klinik ve laboratuvar, karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan fibroz ölçüm yöntemleri ile koyulabilir.

Dekompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBeAg pozitif/negatif hastalar ya da karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile acilen tedavi edilmelidir. Bu hastalar için biyopsi gerekmez.

### Tedavi Yanıt Tanımları

**Primer yanıtızsızlık:** Tedavinin 12. haftasında HBV DNA düzeyinde  $< 1$  log IU/ml azalma olmasıdır.

• **Kısmi Virolojik Yanıt:** Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde  $> 1$  log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde HBV DNA olmasıdır.

- **Virolojik Yanıt:** İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi alanlarda ise tedavinin 48. haftasında HBV DNA düzeyinin 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:** Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın HAI skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
- **Tam Yanıt:** Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
- **Kalıcı Yanıt:** Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

#### **Tedavi Sonrasında Beklenen Sonlanım Noktaları**

HBV tedavisindeki temel amaç hastalığın siroza, dekompanseasyona ve son evre karaciğer hastalığına ilerlemesini, HSK gelişimini ve karaciğer hastalığından ölümü engellemektir. Bu sebeple HBV replikasyonunun sürekli baskılanması ve histolojik düzelmenin sağlanması gereklidir.

Tedavi başarısının kriterleri:

- Kalıcı virolojik yanıt
  - Biyokimyasal düzelme
  - Histolojik düzelme
  - Komplikasyonların önlenmesidir.
- **İdeal Sonlanım:**
    - HBeAg pozitif/negatif hastalarda HBsAg kaybı/Anti-HBs serokonversiyonu
  - **Ulaşılabilir Sonlanım:**
    - HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt
    - HBeAg pozitif hastalarda kalıcı Anti-HBe serokonversiyonu

• **Kabul Edilebilir Sonlanım:**

- Sürekli virolojik iyileşme (Hassas PCR ile saptanamayan HBV DNA düzeyleri)

**Tedavide Kullanılan İlaçlar**

**1) İnterferon-Alfa**

HBV enfeksiyonu tedavisinde ilk onay alan ilaçtır. Antiviral, antiproliferatif ve immünomodilatör etkili doğal sitokinlerdir. İlaça karşı direnç gelişmemesi ve tedavisi süresinin belli bir süreyi kapsaması avantajlarıdır. Fakat yüksek yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon şansı dezavantajlardır. Gribe benzer semptomlar, halsizlik, nötropeni, trombositopeni, psikiyatrik bozukluklar ve otoimmün hastalıklarda alevlenme riskleri bulunmaktadır. Özellikle sirotik zeminde hepatik alevlenmelere ve dekompanzasyona neden olabilir. Günümüzde standart interferon yerini yarılanma ömrü daha uzun olan peg-IFN' ye bırakmıştır. Peg-IFN' ler; interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle molekülün yarı ömrünün uzatılması ve daha uzun süreli etki sağlanmıştır (57,58).

**2) Oral antiviral ilaçlar**

Lamivudin (LAM), Adefovir (ADV), Entekavir (ETV), Tenofovir (TDF) ve Telbivudin (LdT) KHB tedavisinde kullanılan oral antiviral ilaçlardır. İyi tolere edilebilir ve yan etki profilleri de oldukça düşük ilaçlardır. Tedaviye zamanla direnç gelişimi ve uzun süreli kullanım gereksinimi en önemli dezavantajlarıdır (59,60). LAM, LdT ve ETV nükleozid analogu, ADV ve TDF nükleotid analogu olarak sınıflandırılır.

**Lamivudin:**

KHB tedavisinde ilk kullanıma giren L-nükleozid analogudur. LAM tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları aynı anda olur; HBeAg pozitif ve negatif KHB enfeksiyonlarında, kompanse veya dekompanse sirotik hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. HBV tedavisinde önerilen doz perioral 100 mg/gün'dür. Böbrek yetersizliği varsa doz ayarlanmalıdır (60-64). HBeAg (+) naive hastalarda, 1 yıllık tedavi sonrasında HBeAg serokonversiyonunun yaklaşık %16-18 civarında olduğu

saptanmıştır (63,65). HBeAg (-) hastalarda, 1 yıllık tedavi sonrası viral DNA supresyonu; %60-70 arasında gösterilmiş, fakat tedavi kesimi sonrasında %90 relaps görülmektedir (66,67). Kompanze ve dekompanze karaciğer sirozlu hastalarda, hastalığın seyrini ve nakle gidişi yavaşlattığı, HSK gelişiminin daha düşük olduğu gösterilmiştir (68-70). Klinik çalışmalarda LAM rezistansı yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. HBeAg pozitif hastalarda 1 yıllık direnç oranı %11-24, HBeAg negatiflerde %6-18 iken, bu oran 8 yıl sürekli tedavi sonunda >%70'e kadar yükselmektedir (62,71).

### **Adefovir:**

Hem RT'ı, hem de DNA polimerazı inhibe ederek, HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olan bir nükleotid analogudur. Bilinen en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Erişkin dozu 10 mg/gün'dür. Kreatinin klirensi (Clcr)< 50 ml/dk ise doz ayarlaması gerekir (60,72,73). ADV direnci için risk faktörleri suboptimal viral supresyon ile LAM' a dirençtir.

### **Entekavir:**

2-deoksiguanozin'in trisiklik analogu olup, nükleozid grubu yüksek genetik bariyerli etkin bir antiviral ilaçtır (74). Oral yolla nükleozid naive hastalarda 0,5 mg/gün, LAM'a dirençli hastalarda 1 mg/gün dozunda etkili olduğu saptanmıştır. ADV direncinde ise normal dozunda kullanılır. Clcr< 50 ml/dak ise doz titrasyonu yapılmalıdır (75-77). Yan etkiler açısından, klinik çalışmalarda LAM ile benzer güvenlik profili olduğu gösterilmiştir (78). Ancak mortal seyredabilen yağlanmaya bağlı hepatomegali ve laktik asidoz olguları bildirilmiştir.

### **Telbivudin:**

HBV'ye karşı güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleozid analogudur. Klinik çalışmalarda LAM'dan daha güçlü antiviral etkinliği olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek direnç oranının olması ve dirençli mutasyonların LAM'a da çapraz direnç göstermesi nedeniyle KHB tedavisinde monoterapi olarak kullanılması sınırlıdır (79).

**Tenofovir:**

TDF, ADV gibi bir asiklik nükleotid analogudur. Daha az nefrotoksik olması, günde 300 mg gibi yüksek dozlarda kullanılabilir. Güçlü ve geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır (80). TDF retrovirüsler ve hepadna virüslere karşı seçici etkinlik göstermektedir. Nükleozid analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi avantajının yanı sıra DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyer içeriyor olması direnç açısından daha az sorun yaşanacağını düşündürmektedir (81). KHB tedavisinde 2008'den beri kullanılmaktadır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile  $Cl_{cr} < 50$  ml/dak ise doz ayarlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda HBeAg (+) hastalarda, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; HBV DNA negatifleşmesi %76, ALT normalizasyonu %68, histolojik yanıt %74, HBeAg serokonversiyonu %21 ve HBsAg kaybı %3 saptanmıştır. HBeAg(-) hastalarda ise, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; saptanamaz HBV DNA %93, ALT normalizasyonu %76, histolojik yanıt %72 bulunmuş, ancak hiçbir hastada HBsAg kaybı saptanmamıştır (82). TDF hem naive, hem de ETV ve LAM'a dirençli suşlara karşı antiviral aktivite gösterebilmektedir (83,84).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2013 ve Kasım 2017 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda KHB enfeksiyonu tanısı ile takipleri yapılan veya ikinci basamak sağlık kuruluşlarından refere edilen ve nükleozid/nükleotid analogu tedavisi başlanan, en az 1 yıl süreyle düzenli tedavi alan, tedaviye başlamadan önce karaciğer biyopsisi yapılmış, karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre  $HAİ \geq 6$  veya Fibrozu  $\geq 2$  olan, ek hastalığı olmayan 18-90 yaş aralığındaki 136 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastalara kronik HBV tanısı koymak için en az 6 ay süre ile kan biyokimyalarında HBsAg'nin pozitif olması şartı arandı. Hastalara tedaviye başlamadan önce 16G 16 cm otomatik Tru-cut biyopsi iğnesi kullanılarak perkütan karaciğer biyopsi yapıldı. Biyopsi spesimenleri Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenerek tanıları evaluate edildi. Patoloji spesimenlerinde en az 11 tam portal trakt olması ve spesimenin en az 20 mm olması şartı arandı. Patoloji preparatları hematoksilin eosin, Masson's goldner ve Masson's trikrom ve retikülin boya ile boyanarak konusunda tebrübeli patologlar tarafından incelenerek raporlandı. Hastaların tedaviye başlamadan önceki demografik verileri, tam kan sayımı ve kan biyokimyası değerleri ile tedavi sonrası birinci yıl kontrollerindeki tam kan sayımı, kan biyokimyası değerleri kaydedildi.

Dışlama Kriterleri:

- 1) Herhangi bir ek hastalığı olmak ve/veya bu nedenle medikal tedavi almak
- 2) 18 yaş altında olan KHB ve KHB'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı olmak
- 3) 1 yıldan kısa süreli nükleozid/nükleotid analogu tedavisi almak
- 4) KHB dışında karaciğer hastalığına neden olacak hastalıkların bulunması (HCV, delta hepatiti virusu (HDV), otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalıkları)
- 5) Yakın zamanda tam kan veya kan ürünleri transfüzyonu uygulanan hastalar
- 6) Tanı anında HSK ve/veya başka malignitelerin eşlik etmesi
- 7) MPV parametrelerini etkileyecek bir durumun söz konusu olması (Ör: splenektomi, akut veya kronik renal yetmezlik, aterosklerotik kalp hastalığı, çölyak hastalığı, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), hematolojik hastalıklar ve maligniteler, vb)

- 8) Trombosit fonksiyonunu ve büyüklüğünü etkileyebilecek aspirin, tiklopidin, klopidogrel, nonsteroid antiinflamatuvar vb ilaç kullanılması
- 9) Daha önce HBV nedeniyle medikal tedavi almış olmak

dışlama kriterleri olarak belirlenmiş olup bu kriterlerden en az birisine sahip olan hastalar çalışmadan çıkartılmışlardır.

Hastaların başvuru dosyaları geriye yönelik incelenerek rutin takiplerinde yapılan kan biyokimya ve tam kan sayımı tetkikleri ile hastaların demografik bilgileri ve hastaların ek hastalıklarını içeren tanımlayıcı bilgileri kaydedildi. Çalışma için öngörülen sürenin sonunda elde edilen verilerin deskriptif ve analitik istatistikleri yapıldı. Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastanemizde kullanılmakta olan MIAMED sisteminden ulaşılmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve uygulanan tedaviler kaydedilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve nükleozid/nükleotid analogu tedavi sonrası sonrası birinci yıldaki Nötrofil, Lenfosit, Platelet, NLO, PLO, MPV, AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Albumin, INR, AFP, HBeAg, HBV DNA değerleri ve tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsisindeki HAI ve Fibrozis Evresi kaydedilmiştir. Fibrozis Evresi Ishak skorlama sistemine göre kaydedilmiştir. Tedaviye başlamadan önce kaydedilen değerler perkütan karaciğer biyopsisi uygulanmadan 1 hafta önce alınan kan örneklerinden çalışılmıştır. Tüm tam kan sayımı tetkikleri hastanemiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmıştır. Tam kan sayımı tetkikleri kan örnekleri alındıktan sonraki 2 saat içinde Beckman Coulter (High Wycombe, UK) Gen-S otomatik cihazında çalışılmıştır. Venöz kan örnekleri hastalardan en az 8 saat açlık sonrasında sabah saat 8.00 ve 9.00 saatleri arasında alınmıştır. Serum AST, ALT, GGT, ALP ve albümin otomatize tekniklerle (Roche modular system) ölçülmüştür. INR hemostaz analizer (BCSXP; Siemens) ile HBV DNA seviyeleri Roche COBAS, AmpliPrep COBAS sistemleri ile ölçülmüştür.

Hastalar önce tek grup olarak daha sonra aldıkları moleküle göre (Tenofovir, Entekavir, Lamivudin, Telbivudin) alt gruplara ayrılarak incelenmiştir. Daha sonra hastalar perkütan karaciğer biyopsilerine göre HAI skorlarına bakılarak  $HAI \leq 12$  ve  $HAI > 12$  olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

Çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından izin alınmıştır (Toplantı tarihi:20/12/2017 Toplantı No: 2017/21 Protokol No:2017-115-20/12).

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 22.0 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle; nitel değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin tedavi önce ve sonrası değerlerindeki değişim Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim dalı Hepatoloji polikliniğine başvuran ve nükleozid/nükleotid analogu tedavisi başlanan 136 hastadan 53 (% 38.97)' ü kadın, 83 (% 61.03)' ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $43.21 \pm 11.35$  idi. Kadın hastaların yaş ortalaması  $44.19 \pm 10.68$ , erkek hastaların yaş ortalaması ise  $42.59 \pm 11.79$  idi. Hastaların 56 (%41.2)'sına Tenofovir tedavisi, 10 (%7.35)'una Entekavir tedavisi, 44 (% 32.4)'üne Lamivudin tedavisi, 26 (% 19.11)'sına ise Telbivudin tedavisi başlandı. Hastaların tedavi öncesi tam kan sayımı tetkikindeki ortalama nötrofil değeri  $3879.33 \pm 1281.02$   $\mu\text{L}$ , ortalama lökosit değeri  $6690.73 \pm 1647.53$   $\mu\text{L}$ , ortalama lenfosit değeri  $2081.1 \pm 577.93$   $\mu\text{L}$ , ortalama platelet değeri  $223786.76 \pm 63839.54$   $\mu\text{L}$ , ortalama NLO  $2.03 \pm 0.81$ , ortalama PLO  $114.35 \pm 42.69$ , ortalama MPV değeri  $8.94 \pm 1.44$  fL, ortalama AST'si  $60.46 \pm 81.81$  U/L, ortalama ALT'si  $94.61 \pm 135.76$  U/L, ortalama GGT'si  $38.25 \pm 38.1$  U/L, ortalama total bilirubin değeri  $0.86 \pm 0.62$  mg/dl, ortalama albümin değeri  $4.56 \pm 0.42$  g/dL, ortalama INR' si  $1.07 \pm 0.13$ , ortalama AFP'si  $3.52 \pm 4.91$  IU/mL, HBeAg tedavi öncesi 20 (% 14.7) hastada pozitif iken, 116 (% 85.3) hastada ise negatif olarak saptandı. Tedavi öncesi hastaların ortalama HBV DNA değeri  $25267880.99$  IU/mL idi. Nükleozid/nükleotid analogu tedavisine başlamadan önce yapılan karaciğer iğne biyopsilerinde hastaların ortalama histolojik aktivite indeksi  $7.35 (3-14) /18$ , ortalama fibrozis evresi ise  $2.7 (1-5) /6$  idi. Hastaların tedavi sonrası tam kan sayımı tetkikindeki ortalama nötrofil değeri  $4041.47 \pm 1218.82$   $\mu\text{L}$ , Ortalama lökosit değeri  $6899.33 \pm 1519.34$   $\mu\text{L}$ , ortalama lenfosit değeri  $2120.66 \pm 551.06$   $\mu\text{L}$ , ortalama platelet değeri  $231110.29 \pm 66030.48$   $\mu\text{L}$ , ortalama NLO  $2.07 \pm 0.92$ , ortalama PLO  $115.1 \pm 39.6$ , ortalama MPV değeri  $8.87 \pm 0.96$  fL, ortalama AST'si  $26.86 \pm 10.94$  U/L, ortalama ALT'si  $27.02 \pm 14.33$  U/L, ortalama GGT'si  $21.72 \pm 13.29$  U/L, ortalama total bilirubin değeri  $0.71 \pm 0.34$  mg/dl, ortalama albümin değeri  $4.67 \pm 0.37$  g/dL, ortalama INR'si  $1.06 \pm 0.27$ , ortalama AFP'si  $3.57 \pm 4.57$  IU/mL, HBeAg tedavi sonrası 23 (% 16.91) hastada pozitif iken, 113 (% 83.09) hastada ise negatif olarak saptandı.

Genel Tablo

**Tablo 3:** Hastaların demografik, tedavi öncesi ve tedavi sonrası verileri. (1) Tedavi öncesi değerler, (2) Tedavi sonrası değerler. nlo: nötrofil/ lenfosit oranı, plo: platelet/ lenfosit oranı, mpv: ortalama trombosit hacmi, HAI: histolojik aktivite indeksi, HBV: Hepatit B virüsü, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamiltransferaz, INR: Uluslararası normalizasyon oranı, AFP: Alfa fetoprotein

Parametreler	Birim	Ortalama	±	Std
Yaş	Yıl	43.21	±	11.35
Nötrofil(1)	/µL	3879	±	1281.02
Lenfosit(1)	/µL	2081.1	±	577.93
Platelet(1)	/µL	223786.76	±	63839.54
AST(1)	U/L	60.46	±	81.81
ALT(1)	U/L	94.61	±	135.76
GGT(1)	U/L	38.25	±	38.1
T.Bilirubin(1)	mg/dL	0.86	±	0.62
Albumin(1)	g/dL	4.56	±	0.42
INR(1)	-	1.07	±	0.13
AFP(1)	ng/mL	3.52	±	4.91
nlo(1)	-	2.03	±	0,81
plo(1)	-	114.35	±	42.69
mpv(1)	-	8.94	±	1.44
Nötrofil(2)	/µL	4041.47	±	1218.82
Lenfosit(2)	/µL	2120.66	±	551.06
Platelet(2)	/µL	231110.29	±	66030.48
AST(2)	U/L	26.86	±	10.94
ALT(2)	U/L	27.02	±	14.33
GGT(2)	U/L	21.72	±	13.29
T.Bilirubin(2)	mg/dL	0.71	±	0.34
Albumin(2)	g/dL	4.67	±	0.37
INR(2)	-	1.06	±	0.27
AFP(2)	ng/mL	3.57	±	4.57
nlo(2)	-	2.07	±	0.92
plo(2)	-	115.1	±	39.63
mpv(2)	-	8.87	±	0.96
HBVDNA	IU/mL	25266410,4	±	55000569
HAI(Düşük aktivite≤12)	skor	7.07	±	2.46
HAI(Yüksek aktivite>12)	skor	13.4	±	0.54

Tedavi öncesi ve sonrası değişim

**Tablo 4:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki değişim. Koyu yazılan parametrelerde anlamlı değişim farkı izlendi. NLO: nötrofil/ lenfosit oranı, PLO: platelet/ lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi

Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim	p
NLO	2.03±0.81	2.07±0.92	0.04	0.557
PLO	114.35±42.69	115.1±39.63	-0.75	0.337
MPV	8.94±1.44	8.87±0.96	0.07	0.645
NLO (Tenofovir)	2.05±0.91	2.14±0.88	-0.09	0.12
PLO (Tenofovir)	113.77±48.39	113.01±38.16	0.76	0.538
<b>MPV (Tenofovir)</b>	<b>9.1±1.21</b>	<b>8.75±0.9</b>	<b>0.35</b>	<b>0.001</b>
NLO (Entekavir)	1.96±0.27	2.52±1.72	-0.56	0.646
PLO (Entekavir)	123.08±28.14	123.12±47.37	-0.04	0.959
<b>MPV (Entekavir)</b>	<b>8.32±0.99</b>	<b>9.01±1.1</b>	<b>-0.69</b>	<b>0.009</b>
NLO (Lamivudin)	2.16±0.83	1.95±0.9	0.21	0.065
PLO (Lamivudin)	115.88±37.22	113.33±40.2	2.55	0.368
MPV (Lamivudin)	8.93±1	9.1±1.06	-0.17	0.064
NLO (Telbivudin)	1.78±0.68	1.93±0.56	-0.15	0.286
<b>PLO (Telbivudin)</b>	<b>109.68±44.34</b>	<b>119.51±40.37</b>	<b>-9.83</b>	<b>0.016</b>
MPV (Telbivudin)	8.86±2.38	8.71±0.8	0.15	0.076

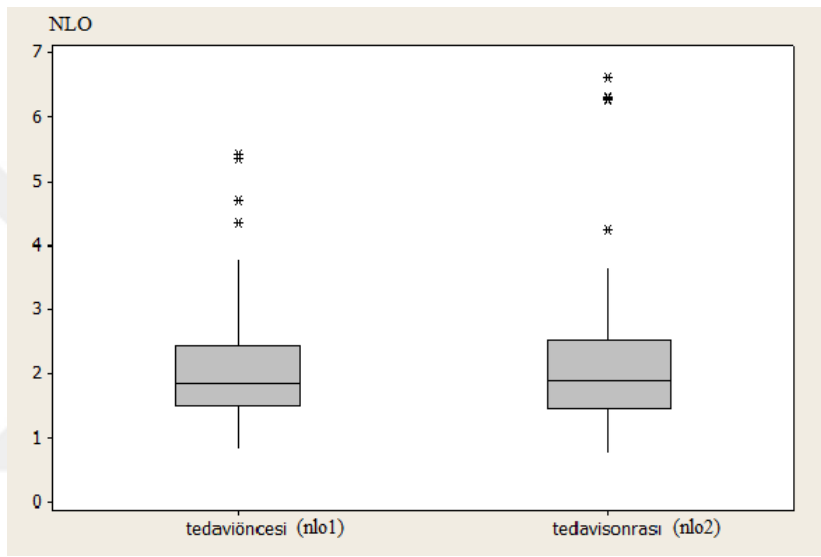
Hastaların tedavi öncesi ve nükleozid/nükleotid tedavisi sonrası parametrelerindeki değişimler karşılaştırıldı. Nötrofil, lökosit, lenfosit, albümin, AFP düzeylerinde tedavi sonrası, başlangıç değerlerine göre anlamlı değişim farkı izlenmedi (sırasıyla p:0.097, p:0.098, p:0.349, p:0.859, p:0.47). Hastaların nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrası platelet düzeylerinin anlamlı derecede arttığı (p:0.003), AST, ALT, GGT, total bilirubin ve INR düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir.

Hastaların tedavi öncesi NLO (nlo1) ve nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrası NLO (nlo2) karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi nlo1 değerleri ile tedavi sonrası nlo2 değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p= 0.577) (Tablo 5).

**Tablo 5:** NLO, PLO ve MPV değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması

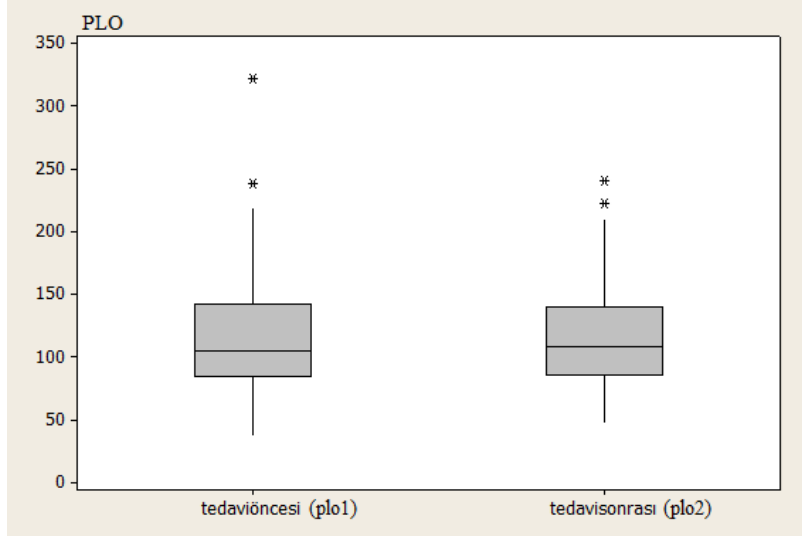
		Ortalama	Sd	Median	Min	Max	p
NLO	Tedavi Öncesi	2.03 ± 0.81	1.85	0.83	5.43	0.577	
	Tedavi Sonrası	2.07 ± 0.92	1.89	0.77	6.62		
PLO	Tedavi Öncesi	114.3 ± 42.69	104.85	36.9	321.8	0.337	
	Tedavi Sonrası	115.1 ± 39.63	108.8	47.4	240		
MPV	Tedavi Öncesi	8.9 ± 1.44	8.7	6.7	20	0.645	
	Tedavi Sonrası	8.8 ± 0.96	8.75	6.9	12.1		

NLO: Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi



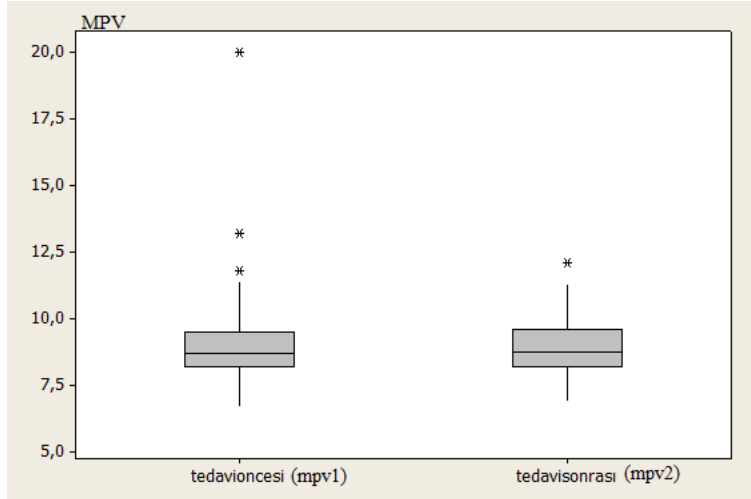
**Grafik 1:** Tedavi öncesi NLO (nlo1) düzeylerinin ve tedavi sonrası NLO (nlo2) düzeylerinin karşılaştırması

Hastaların tedavi öncesi PLO (plo1) nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrası PLO (plo2) karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi plo1 değerleri ile tedavi sonrası plo2 değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.337$ ) (Tablo 5) (Grafik 2).



**Grafik 2:** Tedavi öncesi PLO (plo1) düzeylerinin ve tedavi sonrası PLO (plo2) düzeylerinin karşılaştırması

Hastaların tedavi öncesi mpv1 değerleri ile nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrası mpv2 değerleri karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi mpv1 değerleri ile tedavi sonrası mpv2 değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.645$ ) (Tablo 5) (Grafik 3).



**Grafik 3:** Tedavi öncesi MPV (mpv1) düzeylerinin ve tedavi sonrası MPV (mpv2) düzeylerinin karşılaştırması



Hastaların aldığı tedaviler kendi içlerinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise Tenofovir alan hastaların tedavi öncesi nlo1 ve tedavi sonrası nlo2 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.12$ ) (Tablo 6).

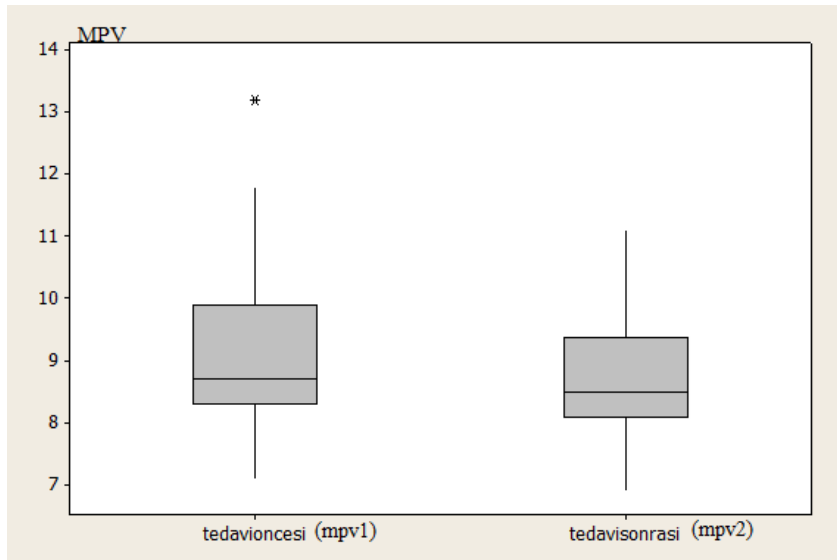
**Tablo 6:** Tenofovir alan hastaların tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin, tedavi sonrası nlo2, plo2 ve mpv2 değerleri ile karşılaştırması.

		Ortalama	Sd	Median	Min	Max	p
NLO	Tedavi Öncesi	2.05 ± 0.91	1.89	0.83	5.43	0.12	
	Tedavi Sonrası	2.14 ± 0.88	2.02	0.77	6.28		
PLO	Tedavi Öncesi	113.7 ± 48.39	102.35	36.9	321.8	0.538	
	Tedavi Sonrası	113.01 ± 38.16	108.55	47.4	240		
MPV	Tedavi Öncesi	9.1 ± 1.21	8.7	7.1	13.2	0.001	
	Tedavi Sonrası	8.75 ± 0.9	8.5	6.9	11.1		

NLO: Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Tenofovir alan hastalarda tedavi öncesi plo1 ve tedavi sonrası plo2 değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.538$ ) (Tablo 6).

Tenofovir alan hastalarda tedavi öncesi mpv1 ve tedavi sonrası mpv2 değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı değişim farkı izlenmiştir ( $p=0.001$ ) (Tablo 6) (Grafik 4).

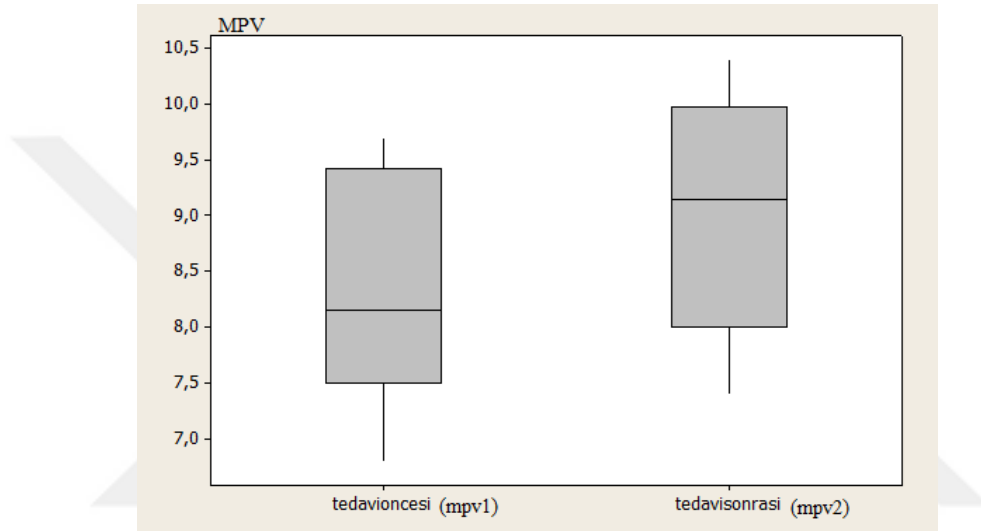


**Grafik 4:** Tenofovir alan hastalarda tedavi öncesi MPV (mpv1) düzeylerinin ve tedavi sonrası MPV (mpv2) düzeylerinin karşılaştırması

Entekavir alan hastalar değerlendirildiğinde ise tedavi öncesi nlo1 ve tedavi sonrası nlo2 değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmedi ( $p=0.646$ ) (Tablo 7).

Entekavir alan hastaların tedavi öncesi plo1 ve tedavi sonrası plo2 değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı değişim farkı izlenmedi ( $p=0.959$ ) (Tablo 7).

Entekavir alan hastalarda tedavi öncesi mpv1 ve tedavi sonrası mpv2 değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı değişim farkı saptanmıştır ( $p=0.009$ ) (Tablo 7) (Grafik 5).



**Grafik 5:** Entekavir alan hastalarda tedavi öncesi MPV (mpv1) düzeylerinin ve tedavi sonrası MPV (mpv2) düzeylerinin karşılaştırması

**Tablo 7:** Entekavir alan hastalarda tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2, ve mpv2 değerleri ile karşılaştırması.

		Ortalama	Sd	Median	Min	Max	p
NLO	Tedavi Öncesi	1.96	± 0.27	1.98	1.52	2.46	0.646
	Tedavi Sonrası	2.52	± 1.72	1.82	1.07	6.62	
PLO	Tedavi Öncesi	123.08	± 28.14	126.3	72.6	158.1	0.959
	Tedavi Sonrası	123.1	± 47.37	122.8	66	196.2	
MPV	Tedavi Öncesi	8.3	± 0.99	8.15	6.8	9.7	<b>0.009</b>
	Tedavi Sonrası	9.01	± 1.1	9.15	7.4	10.4	

NLO: Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Lamivudin alan hastalarda tedavi sonrası nlo2 değerlerinde tedavi öncesi nlo1 değerlerine göre anlamlı derecede düşüş izlenmemiştir ( $p=0.065$ ) (Tablo 8).

Lamivudin alan hastalarda tedavi öncesi plo1 değerleri ile tedavi sonrası plo2 değerleri arasında anlamlı bir değişim farkı izlenmemiştir (p=0.368) (Tablo 8).

Lamivudin alan hastalarda tedavi sonrası mpv2 değerlerinde tedavi öncesi mpv1 değerlerine göre anlamlı artış izlenmemiştir (p=0.064) (Tablo 8).

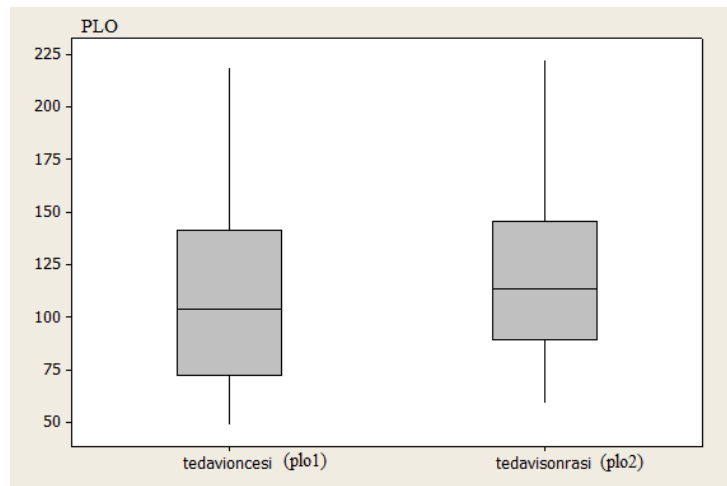
**Tablo 8:** Lamivudin alan hastalarda tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2 ve mpv2 değerleri ile karşılaştırması.

		Ortalama	Sd	Median	Min	max	p
NLO	Tedavi Öncesi	2.16 ± 0.83	2.02	0.92	4.7	0.065	
	Tedavi Sonrası	1.95 ± 0.9	1.8	0.78	6.3		
PLO	Tedavi Öncesi	115.8 ± 37.22	105.65	55.6	215.5	0.368	
	Tedavi Sonrası	113.3 ± 40.2	106.65	58.1	209.5		
MPV	Tedavi Öncesi	8.9 ± 1	9.05	6.7	11.4	0.064	
	Tedavi Sonrası	9.1 ± 1.06	8.9	7.1	12.1		

NLO: Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Telbivudin alan hastalar değerlendirildiğinde ise tedavi sonrası nlo2 değerlerinde tedavi öncesi nlo1 değerlerine göre anlamlı derecede artış izlenmemiştir (p=0.286) (Tablo 9).

Telbivudin tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi plo1 ve tedavi sonrası plo2 değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmiştir (p=0.016) (Tablo 9).



**Grafik 6:** Telbivudin alan hastalarda tedavi öncesi PLO (plo1) düzeylerinin ve tedavi sonrası PLO (plo2) düzeylerinin karşılaştırması

Telbivudin tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi mpv1 değerleri ile tedavi sonrası mpv2 değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmemiştir (p=0.076) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Telbivudin alan hastalarda tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2, mpv2 değerleri ile karşılaştırması.

		Ortalama	Sd	Median	Min	Max	p
NLO	Tedavi Öncesi	1.78	± 0.68	1.65	0.85	3.37	0.286
	Tedavi Sonrası	1.93	± 0.56	1.9	0.91	3.23	
PLO	Tedavi Öncesi	109.68	± 44.34	104	49	218.7	<b>0.016</b>
	Tedavi Sonrası	119.51	± 40.37	113.7	59.2	222.5	
MPV	Tedavi Öncesi	8.86	± 2.38	8.45	7.2	20	0.076
	Tedavi Sonrası	8.71	± 0.8	8.7	7.1	10.5	

NLO: Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Hastalar tedavi öncesi yapılan karaciğer iğne biyopsilerindeki fibrozis evrelerine göre iki gruba ayrıldı. Patoloji sonucu fibrozis evre 1 ve evre 2 olan 65 (% 47,8) hasta 1. Grup, fibrozis evresi 3,4 ve 5 olan 71 (%52.2) hasta ise 2. Grup olarak ayrıldı. Birinci gruptaki hastaların tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerleri, tedavi sonrası nlo2, plo2 ve mpv2 değerleri ile karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonunda NLO, PLO ve MPV değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmedi (Sırası ile p= 0.375, p= 0.193, p= 0.305) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Fibrozis evre grup 1 hastaların (Karaciğer iğne biyopsi sonucu Fibrozis evre 1 ve evre 2 raporlanan hastalar) tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2, mpv2 değerleri ile karşılaştırması.

Fibrozis Evre Grup 1		Ortalama		Sd	Median	Min	Max	p
NLO	Tedavi Öncesi	1.99	±	0.77	1.81	0.9	4.7	0.375
	Tedavi Sonrası	2.09	±	1.02	1.9	1.03	6.62	
PLO	Tedavi Öncesi	120.11	±	40.33	114.45	49	238	0.193
	Tedavi Sonrası	122.91	±	39.29	115	58.1	222.5	
MPV	Tedavi Öncesi	8.92	±	1.72	8.7	6.7	20	0.305
	Tedavi Sonrası	8.84	±	1.01	8.8	6.9	12.1	

NLO: Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

İkinci gruptaki hastaların tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerleri, tedavi sonrası nlo2, plo2 ve mpv2 değerleri ile karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonunda nlo, plo ve mpv değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmedi (Sırası ile p= 0.974, p= 0.988, p= 0.907) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Fibrozis evre grup 2 hastaların (Karaciğer iğne biyopsi sonucu fibrozis evre 3, evre 4, evre 5 ve evre 6 raporlanan hastalar) tedavi öncesi nlo1, plo1 ve mpv1 değerlerinin tedavi sonrası nlo2, plo2, mpv2 değerleri ile karşılaştırması.

Fibrozis Evre Grup 2		Ortalama		Sd	Median	Min	Max	p
NLO	Tedavi Öncesi	2.05	±	0.85	1.93	0.83	5.43	0.974
	Tedavi Sonrası	2.04	±	0.84	1.88	0.77	6.28	
PLO	Tedavi Öncesi	107.35	±	43.87	100.5	36.9	321.8	0.988
	Tedavi Sonrası	105.61	±	36.54	100	47.4	240	
MPV	Tedavi Öncesi	9	±	1.17	8.7	6.8	13.2	0.907
	Tedavi Sonrası	8.96	±	0.92	8.85	7.1	11.3	

NLO: Nötrofil/ Lenfosit oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

Hastalar karaciğer biyopsi raporlarında HAI İshak sınıflamasına göre belirlendi. HAI skoruna göre hastalar düşük aktiviteli (HAI skoru: 1 ila 12 arasında) ve yüksek aktiviteli (HAI skoru 13-18 arasında) olarak 2 gruba ayrıldı. HAI skoruna göre altgrup analizi yapıldı. Düşük aktivite grubunda (HAI≤12); nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrasında nlo, plo ve mpv düzeylerinde anlamlı değişim farkı saptanmadı (sırası ile p:0.482, p:0.429, p:0.589). Yine aynı şekilde, yüksek aktivite grubunda (HAI>12) nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrasında nlo, plo ve mpv düzeylerinde anlamlı değişim farkı izlenmedi (sırası ile p:0.893, p:1, p:0.715).

**Tablo 12:** Histolojik aktivite indeksine (HAI) göre aktivite skoru 12 ve altında olan hastaların (Düşük aktivite grubu) nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrası nlo, plo ve mpv düzeylerindeki değişim farkı.

Düşük Aktivite Grubu (HAI≤12)	NLO	PLO	MPV
p	0.482	0.429	0.589

NLO: Nötrofil/ Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi HAI: Histolojik Aktivite İndeksi.

**Tablo 13:** Histolojik aktivite indeksine (HAI) göre aktivite skoru 12 üzerinde olan hastaların (Yüksek aktivite grubu) nükleozid/nükleotid analogu tedavisi sonrası nlo, plo ve mpv düzeylerindeki değişim farkı.

<b>Yüksek Aktivite Grubu (HAI&gt;12)</b>	<b>NLO</b>	<b>PLO</b>	<b>MPV</b>
p	0.893	1	0.715

NLO: Nötrofil/ lenfosit Oranı, PLO: Platelet/ Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, HAI: Histolojik Aktivite İndeksi.

## 5. TARTIŞMA

Karaciğer biyopsinin invaziv bir yöntem olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle KHB hastalarında tedaviye yanıtı izlemek için invaziv olmayan yöntemlerin kullanımı önem kazanmaktadır.

NLO ve PLO akut ve kronik karaciğer hasarının gösterilmesinde, hem de malignite potansiyelinin öngörülmesinde giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. MPV'nin de inflamasyonu özellikle de karaciğer enflamasyonunu yansıttığı ifade edilmektedir (5). Biz bu parametrelerin nükleozid/nükleotid analogu tedavisi alan hastalarda tedaviyi izlemde non invaziv ve ucuz bir yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek istedik. Ayrıca çalışmamız KHB hastalarında nükleozid/nükleotid analogu tedavisinin izleminde NLO, PLO ve MPV değerlerinin bir arada değerlendirildiği tek çalışmadır.

C reaktif protein (CRP), NLO, lenfosit monosit oranı, PLO ve modifiye Glasgow prognostik skoru gibi veriler enflamasyon durumunu değerlendirmek için kullanılmış parametrelerdir. Nötrofiller ve lenfositler tümör ilişkili stroma, lokal enflamasyon ve immün cevap ile yakından ilişkilidir (85).

Perkütan karaciğer biyopsisi karaciğer hasarını göstermede altın standart yöntemdir. Bu yöntemde %1 ila %5 arasında değişen komplikasyon oranları ve 1/1000 ila 1/10.000 oranlarında mortalite riski bildirilmektedir (86). Perkütan Karaciğer biyopsisi, invaziv natüründen dolayı KHB hastalarının tedavilerinin takibinde ve tedavinin yönlendirilmesinde sık sık yapılamayacak bir testtir. Bu nedenle periferik kandan çalışılabilecek ve biyopsiye yakın doğrulukta sonuç verecek non-invaziv bir testin muazzam derecede klinik değeri olacaktır. HBV enfeksiyonu sonrası gelişen hepatik enflamasyonun etyolojisi tam net olarak aydınlatılamamıştır, bununla birlikte regülatör T hücrelerin kronik HBV de önemli bir rol aldıkları düşünülmüştür.

NLO genellikle hastaların immünolojik durumlarını gösteren referans bir parametredir (87). NLO enflamasyon ve global hepatik sentez fonksiyonunun bir göstergesidir. Yapılan birçok klinik çalışmada maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik karaciğer hastalığının da dahil olduğu bir grup hastalığın patogenezinde ve prognozunda NLO'nun faydası araştırılmıştır (88,89). NLO'nun kronik HBV

patogenezindeki nekroinflamasyonu, fibrozis ve HBV ilişkili siroz sekelinin açıklanması konusundaki rolü henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Son zamanlarda yüksek NLO düzeyleri eksize edilebilir veya ilerlemiş HSK'nin de içinde bulunduğu birçok malignitede kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (90-98). Bundan dolayı düşük NLO düzeyleri kronik HBV ile enfekte HSK hastalarda daha düşük risk ve daha iyi sonuçlar ifade etmektedir. Bununla birlikte HBV'ye bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulanan ve HSK gelişen hastalarda preoperatif NLO yüksekliğinin artmış tümör rekürrensini öngördüğünü ortaya koymuştur. Benzer şekilde HBV'li hastalarda HSK nedeniyle girişimsel lokorejyonel radyofrekans ablasyon radyoterapisi öncesi  $NLO > 2.5$  olması bariz olarak tümör rekürrensi ile ilişkili bulunmuştur (99). Le ve ark.'nın yaptığı çalışmada Peg-interferon tedavisi verilen kronik HBV hastalarında tedavi öncesi NLO, hemoglobin ve HBsAg seviyesi tedavi sonrası NLO seviyesini öngörmeye ve buna bağlı olarak HSK'yı önleme açısından hangi hastaların peg-interferon tedavisinden en üst düzeyde fayda göreceğinin seçminde yararlı olabileceğini bildirmişler. Fakat tüm hastalar incelendiğinde peg-interferon tedavisi öncesi NLO değerleri ve tedavi sonrası NLO değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmediğini bildirmişlerdir (100). Marallag ve ark.'nın Birleşik Devletlerde yaptıkları 67 hastanın dahil edildiği çalışmada nükleozid analogu tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi NLO değerleri ile tedavi sonrası 1. yıl NLO değerleri karşılaştırıldığında sirotik hasta grubunda NLO değerlerinin anlamlı şekilde azaldığını fakat non-sirotik hasta grubu değerlendirildiğinde ise tedavi öncesi ve sonrası NLO değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada sirotik hasta grubunda anlamlı düzeyde NLO azalışının sirotik hasta grubunda az sayıda hasta olmasından (sirotik: 19, non-sirotik: 48 hasta) kaynaklanmış olabilir. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da nükleozid/nükleotid analogu tedavisi öncesi NLO (nlo1) değerleri ile tedavi sonrası NLO (nlo2) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Çalışmamızda ayrıca hastalar aldıkları nükleozid/nükleotid analogu'na göre alt gruplara ayrılarak incelendi. Hastalar kullandıkları ajanlara göre Tenofovir, Entekavir, Lamivudin ve Telbivudin gruplarına ayrıldı. Hastaların altgrup analizinde tedavi öncesi ve sonrası NLO değerleri incelendi. Dört grupta da hastaların tedavi öncesi ve sonrası NLO değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmedi. Ayrıca hastalar HAI skorlarına göre düşük aktivite ve yüksek aktivite grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki



grupta da tedavi öncesi ve sonrası NLO düzeyleri arasında anlamlı değişim farkı izlenmedi.

Yakın zamanda ileri görüntüleme yöntemleri kullanılarak Guidotti ve ark. Hepatik sinüslerde trombositlere bağlanarak intrahepatik CD 8+ efektör T hücrelerinin kanser hücrelerini tanıyarak yok etme fonksiyonunun karaciğer fibrosyonu ile zarar gördüğünü belirtmişlerdir (101). HSK'lı hastalarda yapılan çalışmalarda sistemik enflamasyonun önemli belirteçleri olan NLO ve PLO değerlerinin çeşitli kanser tedavilerinde prognostik parametreler oldukları gösterilmiştir (102-104). Ayrıca bu parametrelerin HSK'da progresyon ve tedavi sonuçları ile yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir (105-108). Yine benzer olarak bu parametrelerin kardiyovasküler hastalıklar, ani sağırılık, vestibular nörit ve tromboz ilişkili hastalıklar ile ilişkisi de incelenmiştir (109-111). Trombositlerin immün efektör hücreler için taşıyıcı medyatör rolü belirtilmiş olup (101) PLO trombositler ve lenfositler arasındaki varyasyonu göstermektedir. Bu özelliklerinden dolayı PLO, NLO ile birlikte kapsamlı olarak hastalık sırasında oluşan immün durum değişikliğini işaret etmektedirler. Meng ve ark. yaptıkları çalışmada PLO'nun HCV ilişkili karaciğer yetmezliğinin derecesi ve tedaviye bağlı virolojik cevap ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile HCV'ye bağlı sirozlu hastalar ve HSK hastalar karşılaştırıldığında PLO'nun HCV- HSK grubunda anlamlı oranda daha düşük olduğunu saptamışlar ( $p<0.001$ ). Buna bağlı olarak düşük PLO düzeyleri HCV ilişkili karaciğer yetmezlikli hastalarda hastalıkta istenmeyen bir progresyonu işaret edebilmektedir. Tedavi almayan HCV'li hastalarda veya tedavi ile istenilen düzeyde virolojik yanıt alınamayan hastalarda PLO düzeyinin düştüğü, tedaviye ile virolojik cevabın tam alındığı hastalarda ise PLO düzeyinin anlamlı derecede yükseldiği izlenmiştir. Bu nedenle HCV ilişkili karaciğer yetmezliği olan hastalarda PLO'nun HCV klirensi ile ilişkili olduğu fakat NLO'nun HCV klirensi sonucunda anlamlı değişim göstermediğini belirtmişlerdir ve çalışmanın sonucu olarak PLO'nun peg-interferon ve ribavirin tedavisi alan hastalarda HCV enfeksiyonunun progresyonu ve virolojik yanıt ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda HBV nedeniyle nükleozid/nükleotid tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi PLO (plo1) ve tedavi sonrası PLO (plo2) değerleri arasında anlamlı değişim farkı izlemedik. Biz çalışmamızda nükleozid/nükleotid tedavisi alan hastaların birinci yıl sonuçlarını değerlendirdik. Karaciğerde fibrozis 5. yıldan sonra

azalmakta olduğundan eğer takip süremiz 5 yıl olsaydı veya daha geniş bir hasta grubunda sonuçları değerlendireydik tedavi sonrası PLO değişim farkı anlamlı düzeyde değişmiş olarak bulunabilirdi. Alt grup analizi yaptığımızda ise sadece Telbivudin kullanan hasta grubunda Meng ve ark. Yaptığı çalışmadakine benzer bir sonuç olarak Telbivudin tedavisi sonrasında hastalarda PLO'nun anlamlı derecede yükseldiğini saptadık. Fakat Tenofovir, Entekavir, Lamivudin tedavisi alan hastalarda ise tedavi sonrası PLO düzeylerinde anlamlı değişim farkı saptamadık. Yine aynı şekilde Düşük aktivite grubu ( $HAI \leq 12$ ) ve yüksek aktivite grubunda ( $HAI > 12$ ) da PLO düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı değişim farkı izlemedik.

Kanda trombosit sayısı düştüğünde primer olarak karaciğer parankim hücrelerinden salınan trombopoetin (TPO) kemik iliğinde megakaryositleri stimüle eder bunlar da daha büyük trombositler oluşur (112,113) ayrıca TPO'nun bazı enflamatuvar olaylarda rolü olduğu gösterilmiştir (114). Bu nedenle karaciğer hastalıklarında TPO'nun MPV artışında belirgin rolü olabilir (115).

Trombositler sadece primer hemostazda görevli değil ayrıca pro-enflamatuvar role de sahiptirler (116). Trombositler enflamatuvar süreçte kritik bir rol üstlenirler. Enflamasyon anında değişik fonksiyonlara sahip bazı sitokinler sekrete ederler (117,118). Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunu ve aktivasyonunu gösteren bir belirteçtir. Trombositler değişik sitokinler ile aktive olabilirler. IL-6 ve TNF  $\alpha$  trombositlerin aktive olduğu enflamatuvar süreçte katkıda bulunurlar (119). Trombosit degranülasyonu sonrası hacimleri azalır, bu nedenle anti- TNF  $\alpha$  ajanlar trombosit hacmini arttırırlar (120). MPV, pahalı olmayan bir test olmasından dolayı hem yatan hem de ayaktan takip edilen hastalarda rahatça kullanılmaktadır. Son zamanlarda MPV trombosit fonksiyonunu, aktivasyonunu gösteren bir akut faz reaktanı olarak incelenmektedir (121,122). Daha büyük trombositler hem metabolik hem de enzimatik olarak daha yüksek potansiyele ayrıca protrombotik etkiye sahiptirler. Yüksek MPV ayrıca diabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite ve sigara kullanımı gibi protrombotik durumlarda da izlenmektedir. Ekiz ve ark. kronik HBV'li hastalarda MPV'nin anlamlı derecede artmış olduğunu belirtmişlerdir (123). Bu durumu ise fibrozis sürecinde artmış IL-6 düzeylerinin kan dolaşımına genç trombositleri geçirmesine bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Karaman ve ark. yüksek MPV

değerlerinin (özellikle 8.4 fL üzeri) kronik HCV hastalarında ileri karaciğer fibrozisini işaret edebileceğini belirtmişlerdir (124). Turhan ve ark. inaktif HBsAg taşıyıcılarda MPV düzeylerinin anlamlı derecede arttığını belirtmişlerdir (125). Güney Kore’de yapılan bir çalışmada kronik HBV hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek MPV seviyeleri saptamışlardır (115). Ceylan ve ark. çalışmasında MPV’nin karaciğer fibrozisi için olmasa da, karaciğer enflamasyonunun şiddeti için bağımsız bir değişken olduğunu belirtmişlerdir (126). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise yüksek MPV düzeylerinin HBV hastalarında sirozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (127). Başka bir çalışmada ise yazarlar diğer enfeksiyöz hastalıklarda olduğu gibi kronik HBV’de de artan MPV’nin karaciğer histopatolojisi ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (128). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda hepatit B, hepatit C gibi bazı kronik viral hastalıklarda MPV düzeylerinin arttığını, bununla beraber rotavirüs gastroenteriti, HIV ve RSV gibi bazı akut viral hastalıklarda ise MPV düzeylerinin azaldığını göstermiştir (122). MPV trombosit sayısı ile ters orantılıdır (118), bu nedenle viral enfeksiyona bağlı trombositopeni gelişen hastalarda MPV yüksek bulunur.

Pan ve ark. yaptıkları çalışmada kronik HBV hastalarının tam kan sayımlarındaki trombosit miktarı ve trombosit dağılım genişliğinin (PDW) fibrozis evresi ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişler, fakat MPV ile fibrozis evresi arasında bir ilişki bulamamışlardır. Eminler ve ark.’nın çalışmasında HBV hastalarında olmasa da HCV hastalarındaki karaciğerin ileri düzey histolojik hasarını öngörmede MPV seviyelerinin kullanışlı olabileceğini bildirmişlerdir. Biz kendi çalışmamızda benzer şekilde HBV nedeni ile nükleozid/nükleotid analogu tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri arasında anlamlı değişim farkı saptamadık. Alt grup analizi yaptığımızda ise Tenofovir kullanan hastalarda tedavi ile MPV düzeylerinde anlamlı derecede düşüş olduğunu saptadık. Entekavir kullanan hastalarda ise tam ters olarak tedavi sonrası MPV düzeylerinde anlamlı derecede yükselme olduğunu saptadık. Entekavir grubunda izlenen bu yükselişin nedeni bu grupta çalışmamızda diğer gruplara nazaran az sayıda hasta bulunmasından dolayı olabilir. Ayrıca düşük aktivite grubunda ( $HAI \leq 12$ ) grubunda ve yüksek aktivite grubunda ( $HAI > 12$ ) tedavi sonrası MPV düzeylerinde anlamlı değişim farkı saptamadık.

## 6. SONUÇ

HBV ülkemizde endemik bir problem olup çok sayıda hasta ikinci ve üçüncü basamak tıp merkezlerinde takip ve tedavi edilmektedir. HBV'nin neden olduğu karaciğer fibrozisini gösteren altın standart yöntem perkütan karaciğer biyopsisi olmasına rağmen; invaziv bir yöntem olması, bazı ek hastalıkları olan hastalarda kullanılamaması, bazı hastaların bu prosedüre soğuk bakması ve işlem sırasında ve sonrasında komplikasyon gelişebilmesi nedeni ile klinisyenleri daha non-invaziv, uygulaması kolay ve daha az komplikasyonlu tetkikler aramaya itmiştir. Bu arayışın sonucu olarak özellikle HCV hastalarında TE ve kronik karaciğer harabiyetini taramada ELF skoru ve fibrotest gibi yöntemler rutin kullanıma girmeye başlamıştır. Nükleozid/nükleotid analog tedavisi alan hastalarda ilaç etkinliği ve tedaviye yanıt bu merkezlerde genellikle HBV DNA ölçümüne dayalı laboratuvar testleri ile değerlendirilmektedir. Bu testleri çalışmak ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkeler için maliyetli olmakla birlikte her laboratuvar da bu spesifik testleri çalışmak mümkün olmamaktadır. Biz bu çalışmamızda HBV tanısı ile nükleozid/nükleotid tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtlarının takibini, daha az maliyetli, daha kolay ulaşılabilir olan ve son zamanlarda malignitelerde ve enflamatuvar hastalıklarda üzerinde çok sayıda araştırmalar yapılan NLO, PLO ve MPV parametrelerini kullanarak değerlendirdik. Çalışmamızın sonucunda nükleozid/nükleotid tedavisi alan hastaların tedavi yanıtlarını değerlendirmede NLO, PLO ve MPV'nin bir katkısı olmadığını gördük. Bizim çalışmamızda HBV tanısı laboratuvar testleri ve karaciğer biyopsisi ile evaluate edilen hastaların 1 yıl nükleozid/nükleotid tedavisi almaları sonucunda bakılan parametreleri değerlendirildi. Biz bu parametrelerle non-invaziv ve kost efektif olan aynı zamanda kolay ulaşılabilir parametreler olan NLO, PLO ve MPV parametrelerini kullandık. Literatürle uyumlu olarak tedavi etkinliğini değerlendirmek için tedavi başlangıcı sonrasındaki birinci yıl takibinde çalışılan değerleri kullandık. Tedavi takip süresini daha uzun olsaydı tedaviye bağlı ve spontan karaciğer fibrozisinde azalma olabilmesi nedeni ile NLO, PLO ve MPV parametreleri çalışmamızda tedavi öncesi dönem ile karşılaştırıldığında anlamlı değişim farkı gösterebilirdi. Bu açıdan bakıldığında kısa takip süresi çalışmamızın zayıf yönü olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte literatürde bu parametrelerin kullanıldığı çalışmalar genel itibari ile tedavi sonrası birinci yıl

kontrollerinde bazılarında ise üçüncü ay, altıncı ay ve birinci yıl kontrollerinde çalışılan parametreler olduğu göze çarpmaktadır. Başka bir faktör ise çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığıdır. HBV ve HCV'ye bağlı hepatit tanısı Çin Halk Cumhuriyeti'nde endemik bir durum olduğundan ülkenin dünyanın en kalabalık nüfusu olmasından dolayı bu ülkeden literatürde çok sayıda konu ile ilgili yayın mevcuttur. Bu yayınlarda ise yüksek hasta sayıları göze çarpmaktadır. Diğer taraftan konu ile ilgili diğer ülkelerden, ülkemizden ve ABD'den yapılan yayınlarda bizim çalışmamızdakine benzer sayılarda hasta popülasyonları ile yayınlar yer almaktadır. Çalışmamızda hasta sayılarımız Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan çalışmalardaki gibi daha yüksek sayıda hasta popülasyonu ile yapılsaydı çalıştığımız NLO, PLO ve MPV parametrelerindeki tedavi ile değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde çıkabilirdi. Yine çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden bir diğeri de çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasıdır. Literatür incelendiğinde benzer çalışmalarda ister kısıtlı sayıda olsun ister geniş hasta serileri ile yapılmış çalışmalar olsun çalışma dizaynlarının retrospektif olarak tasarlandığı göze çarpmaktadır. Bununla beraber kullanılan ilaç bazında değerlendirildiğinde Tenofovir tedavisi verilen hastalarda MPV düzeylerindeki düşüşün, Telbivudin tedavisi verilen hastalarda ise PLO düzeylerindeki yükselmenin tedaviye yanıtın olumlu olduğunu gösterdiğini saptadık. Literatürde nükleozid/nükleotid tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtlarının NLO, PLO ve MPV parametreleri ile değerlendirilmesinde etken madde bazında (Tenofovir, Entekavir, Lamivudin, Telbivudin) yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Klinik pratikte bu parametrelerin kullanılması; bu testlerin kolay ulaşılabilir olmaları, maliyet etkin (kost efektif) olmaları ve non-invaziv olmaları sebebiyle fayda sağlayabilirler. Bu parametrelerin klinik pratikte kullanılabilirliğinin gösterilmesi için randomize, prospektif, geniş hasta serileri olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94.
2. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 761-95.
3. Lavanchy D. Hepatitis B epidemiology, disease burden treatment, and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11(2): 97-107.
4. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 50-8.
5. Abdullah Sonsuz, Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları ve Riskleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi No: 38 Mart 2004; s. 73-75.
6. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
7. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 2007; 20: 3–14.
8. Vasilios Papastergiou, Emmanuel Tsochatzis, Andrew K. Burroughs Royal Free Hospital and UCL, London, UK, Non-invasive assessment of liver fibrosis, *Annals of Gastroenterology* (2012) 25, 218-231.
9. Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, et al. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009;3:323-333.
10. Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, Zeng H. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Journal of Viral Hepatitis* 2014;21:499-507.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
12. Chen C-L, Yang J-Y, Lin S-F, Sun C-A, Bai C-H, You S-L, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63:354–363.
13. Specialist Panel on Chronic Hepatitis B in the Middle East. A review of chronic hepatitis B epidemiology and management issues in selected countries in the Middle East. *Journal of Viral Hepatitis* 2012;19: 9–22 37.

14. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. Turk J Gastroenterol 2008; 19: 207-30.
15. Değertekin H, Güneş G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. Public Health. 2008; 122:1315-7.
16. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. Hepatology 2010; 52(1): 697A.
17. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Bio Rev 2000; 64(1): 51-68.
18. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. Virus Res 2004; 106(2): 199-209.
19. Gerlich WH, Lu X, Herrman KH. Studies on the attachment and penetration of hepatitis B virus. J Hepato 1993; 17(3): 10-4.
20. Thiollais P, Pourcel C, Dedejan A. The hepatitis B virus. Nature 1985; 317: 175-206.
21. Lau JY, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342: 1335-40.
22. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(2):227-242. doi:10.1016/j.jhep.2008.10.001.)
23. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004;350:1118-1129.
24. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. Semin Liver Dis 2004;24(1): 3- 10.
25. Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. J Virol 1997; 71: 1310–1316.
26. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi. Edt; Tabak F, Tosun S, Viral Hepatit 2013, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013a; 27-70.
27. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör). Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-20.

28. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yucel A, Tabak E (editorler). Günümüzde virüs hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: s;21-30.
29. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. Viral Hepatitis- Diagnosis, Therapy, and Prevention. New Jersey: Humana Press 1999; 193204.
30. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. Hepatology 1998; 27: 209-12.
31. Balcıoğlu D, Ozdemir S, Tabak F, Balık D, Tekeli E. Kronik hepatitli hastalarda noropsikiyatrik bulgular. Viral Hepatit 2005. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 76-82.
32. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). Harrison's Principle of Internal Medicine. 13 the edition. New York: McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478.
33. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem. 1997;43(8 Pt 2):1500-1506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9265901>. Accessed January 28, 2015.
34. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. Dig Dis Sci. 1986;31(6):620-624. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3709326>. Accessed January 28, 2015.
35. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis. 2003;23(1):47-58.
36. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis. 2004;24 Suppl 1:17-2.
37. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. Gut. 2008;57(1):8490.
38. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The Eurohep Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology. 1995;21(1):77-8.



39. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1): S35-50.
40. Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology*. 2007;46(2):395-401.
41. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35(6):1522-1527.
42. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-352. doi:10.1016/j.jhep.2007.11.011.
43. Lok AS. Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc.
44. Liaw YF, Leung N, Kao JH et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 53161.
45. Altındaş M, Yoldaş O. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve molekuler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 161-80.
46. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
47. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49: 652-7.
48. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 22-6.
49. Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 696-700.
50. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 160-70.
51. Leblebicioğlu H. Adefovir ve kronik hepatit B’de kullanımı. *Flora Dergisi* 2004; 9(1): 3–11.

52. Tsochatzis EA, Bosch J, and Burroughs AK: Liver Cirrhosis. *Lancet* 383(9930): 1749-1761, 2014.
53. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017.
54. Castera L, Bernard PH, Le BB et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.
55. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759–764.
56. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
57. İltter T. Klinik gastroenteroloji ve atlas cilt 1, İzmir Güven Kitabevi, 2011; 946-72, 1055-8.
58. Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara* 2009; 104-16.
59. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 227-42.
60. Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
61. Villet S, Pichoud C, Ollivet A, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F. Sequential antiviral therapy leads to the emergence of multiple drug-resistant hepatitis B virus. *Hepatology* 2005; 42: 581-91.
62. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology* 1998; 27: 1670-7.
63. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Eng J Med* 1999; 34: 1256-63.
64. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen negative/ hepatitis B virus DNA positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 889-96.

65. Lai C, Chien R, Leung N, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl Med* 1998; 339(2): 61-8.
66. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32(2): 300-6.
67. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32(4 Pt 1): 847-51.
68. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1521-31.
69. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31(1): 207-10.
70. Perrillo RP, Wright T, Rakela J et al. A multicenter United States- Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33(2): 424-32.
71. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 132: 1574-85.
72. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.
73. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-14.
74. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001; 107(4): 449-55.
75. Dimou E, Papadimitropoulos V, Hadziyannis JS. The role of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3: 1077-86.
76. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 184-203.

77. Lai CL, Rosmawati M, Lao J et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1831-38.
78. Funk SK, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 54-64.
79. Liaw YF, Gane E, Leung N et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 486-9.
80. Van Bömmel E, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology* 2002; 36(2): 507-8.
81. Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol* 2003; 3: 207-20.
82. Marcellin P, Heathcote E.J, Buti M et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2008; 359: 2442-55.
83. Van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44: 318-25.
84. Ratziu V, Thibault V, Benhamou Y, Poynard T. Successful rescue therapy with tenofovir in a patient with hepatic decompensation and adefovir resistant HBV mutant. *Comp Hepatol* 2006; 11: 5:1.
85. Schreiber RD, Old LJ and Smyth MJ: Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331(6024): 1565-1570.
86. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: Non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:557-76.
87. Ji WH, Jiang YH, Ji YL, Li B, Mao WM. Prechemotherapy neutrophil: Lymphocyte ratio is superior to the platelet: lymphocyte ratio as a prognostic indicator for locally advanced esophageal squamous cell cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Dis Esophagus.* 2016;29(5):403–411.

88. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2008;32(8):1757-1762.
89. Ergelen M, Uyarel H, Altay S, Kul S, Ayhan E, Isik T, Kemaloglu T, Gul M, Sonmez O, Erdogan E, Turfan M. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(4):427-432.
90. Wu J, Chen M, Liang C, Su W. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A meta-analysis and systematic review. *Oncotarget.* 2017 doi:10.18632/oncotarget.14541.
91. Vartolomei MD, Mathieu R, Margulis V, Karam JA, Roupret M, Lucca I, Mbeutcha A, Seitz C, Karakiewicz PI, Fajkovic H, Wood CG, Weizer AZ, Raman JD, Rioux-Leclercq N, Haitel A, Bensalah K, Rink M, Briganti A, Xylinas E, Shariat SF. Promising role of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol.* 2017;35(1):121-130.
92. Ertas IE, Gungorduk K, Akman L, Ozdemir A, Terek MC, Ozsaran A, Sancı M, Dikmen Y. Can preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios be used as predictive markers for lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(1):138-142.
93. Potretzke A, Hillman L, Wong K, Shi F, Brower R, Mai S, Cetnar JP, Abel EJ, Downs TM. NLR is predictive of upstaging at the time of radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol.* 2014;32(5):631–636.
94. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124.

95. Buttigliero C, Pisano C, Tucci M, Vignani F, Bertaglia V, Iaconis D, Guglielmini P, Numico G, Scagliotti GV, Di Maio M. Prognostic impact of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in castration-resistant prostate cancer patients treated with first-line docetaxel. *Acta Oncol.* 2017;56(4):555-562.
96. Xue TC, Zhang L, Xie XY, Ge NL, Li LX, Zhang BH, Ye SL, Ren ZG. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(5):e96072.
97. Li X, Chen ZH, Ma XK, Chen J, Wu DH, Lin Q, Dong M, Wei L, Wang TT, Ruan DY, Lin ZX, Xing YF, Deng Y, Wu XY, Wen JY. Neutrophil-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2014;35(11):11057-11063.
98. Gardini AC, Scarpi E, Faloppi L, Scartozzi M, Silvestris N, Santini D, de Stefano G, Marisi G, Negri FV, Foschi FG, Valgiusti M, Ercolani G, Frassinetti GL. Immune inflammation indicators and implication for immune modulation strategies in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib. *Oncotarget.* 2016;7(41):67142-67149.
99. Xiao GQ, Liu C, Liu DL, Yang JY, Yan LN. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8398-8407.
100. Le PH, Liang KH, Chang ML, Hsu CW, Chen YC, et al. Clinical Predictors for Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Changes in Patients with Chronic Hepatitis B Receiving Peginterferon Treatment. *In Vivo.* 2017 Jul-Aug; 31(4): 723-729.
101. Guidotti L.G, Inverso D, Sironi L, Di Lucia P, Fioravanti J, Ganzer L, et al. Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8(+) T cells. *Cell.* 2015; 161: 486–500.
102. Sidaway, P. Prostate cancer: platelet-to-lymphocyte ratio predicts prostate cancer prognosis. *Nat Rev Urol.* 2015; 12: 238.
103. Kim, E.Y. Lee, J.W, Yoo, H.M, Park, C.H, and Song K.Y The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22(13):4363-70.

104. Choi, W.J, Cleghorn, M.C, Jiang, H, Jackson, T.D, Okrainec, A, and Quereshy, F.A. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a better prognostic serum biomarker than platelet-to-lymphocyte ratio in patients undergoing resection for nonmetastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 4363-4370.
105. Li X, Chen ZH, Xing YF, Wang TT, Wu DH, Wen JY, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015;36:2263-9.
106. Peng W, Li C, Zhu WJ, Wen TF, Yan LN, Li B, et al. Prognostic value of the platelet to lymphocyte ratio change in liver cancer. *J Surg Res* 2015;194:464-70.
107. Xue TC, Jia QA, Ge NL, Zhang BH, Wang YH, Ren ZG, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with huge hepatocellular carcinoma that received transarterial chemoembolization. *Tumour Biol* 2015;36(8):6045-51.
108. Lai Q, Castro SE, Rico JJ, Pinheiro RS, Lerut J. Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratio as new predictors of dropout and recurrence after liver transplantation for hepatocellular cancer. *Transpl Int* 2014;27:32-41.
109. Chung JH, Lim J, Jeong JH, Kim KR, Park CW, Lee SH. The significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in vestibular neuritis. *Laryngoscope* 2015;125(7):E257-61.
110. Yayla C, Akboga MK, Canpolat U, Akyel A, Yayla KG, Dogan M, et al. Platelet to lymphocyte ratio can be a predictor of infarct-related artery patency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2015;66(9):831-6.
111. Yang W, Liu Y. Platelet–lymphocyte ratio is a predictor of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2015;136(2):212-5.
112. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: Laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev* 1993;7:104-13.
113. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993;13:937-50.
114. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, Kosar A, Yetkin E, Oztürk M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-8.

115. Cho SY, Lee A, Lee HJ, Suh JT, Park TS. Mean platelet volume in Korean patients with hepatic diseases. *Platelets* 2012;23:648-9.
116. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev* 2007; 21: 99-111.
117. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kıtas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58.
118. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-161.
119. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001; 98: 2720-2725.
120. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropouloskalinoglou A, Kıtas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-therapy. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1125-1129.
121. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983; 32: 443-460.
122. Mete E, Akelma AZ, Cizmeci MN, Bozkaya D, Kanburoglu MK. Decreased mean platelet volume in children with acute rotavirus gastroenteritis. *Platelets* 2014; 25: 51-54.
123. Ekiz F, Yüksel O, Koçak E, Yılmaz B, Altındas A, Çoban S et al Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Anal* 2011; 25:162-165.
124. Karaman H, Karakükcü Ç, Karaman A, Kayman T, Yalçın S, Taşdemir AE, Zarasız G, Poyrazoglu OK. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Med Sci* 2013; 1: 39-45.
125. Turhan O, Coban E, Inan D, Yalcin AN. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. *Med Sci Monit* 2010; 16: 202-205.



126. Ceylan B, Fincanci M, Yardimci C, Eren G, Tözalgan Ü, Müderrisoglu C, et al. Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:606-12.
127. Qi XT, Wan F, Lou Y, Ye B, Wu D. The mean platelet volume is a potential biomarker for cirrhosis in chronic hepatitis B virus infected patients. *Hepatogastroenterology* 2014;61:456-9.
128. Tas T, Kucukbayrak A, Kurt M, Mengeloglu Z, Ozyalvacli G, Gurel K, et al. Mean platelet volume is not a predictive marker of histopathological changes of the liver in patients with chronic hepatitis B. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:121-3.

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 20/12/2017  
TOPLANTI NO : 2017/21

#### KARARLAR :

- 3- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2017-115-20/12 Protokol no'lu "Nükleozid/Nükleotid Analog Tedavisi Alan Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Hastalarda Tedaviye Yanıtın Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi Düzeylerindeki Değişim ile Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günür ÖZBAKIŞ DENGİZ  
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı