

T.C

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA İNTERFERON
GAMMA İNDÜKLEYİCİ PROTEİN-10 (IP-10)'UN
KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİNİ ÖNGÖRMEDEKİ
DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah Gölbol

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Figen Kaptan Aydoğmuş

İZMİR

KASIM-2016

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Abdullah GÖLBOL



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, üzerimde büyük emeği olan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL'a;

Asistanlığım boyunca sevgi, şefkat, hoşgörü ile bana her konuda destek olan, klinik tecrübe ve bilgileriyle uzman hekim yetiştiren çok değerli klinik eğitim görevlileri Uzm. Dr. İlknur VARDAR ve Uzm. Dr. Serap URAL'a;

Tezimi hazırlarken hiçbir aşamada beni yalnız bırakmayan, bana her konuda destek veren tez danışmanım Doç. Dr. Figen KAPTAN AYDOĞMUŞ'a

Çalışmalarım sırasında gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı kliniğimiz uzmanları Doç. Dr. Nesrin TÜRKER, Uzm. Dr. Sibel EL, Uzm. Dr. Nurbanu SEZAK, Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN, Yrd. Doç. Dr. Salih Atakan NEMLİ ve Uzm. Dr. Suna ÖĞÜCÜ DURĞUN'a;

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarından dolayı Doç. Dr. İlker DEVRİM'e, Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR'a, Prof. Dr. Orhan OYAR'a, hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda birlikte çalıştığım tüm uzman, asistan ve teknisyen arkadaşlarıma;

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, servis hemşirelerimiz ve yardımcı personelimize;

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Tıbbi Patoloji ana bilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fatma Hüsniye DİLEK'e, Halk Sağlığı ana bilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa TÖZÜN'e, Uzm. Dr. Sezgin VATANSEVER'e, Prof. Dr. Recep SÜTÇÜ'ye, Uzm. Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU'na ve Dr. Alperen İHTİYAR'a;

Tanıştığım günden beri aşk, mutluluk ve huzur kaynağım olan eşim Betül'e ve altı ay önce dünyaya gelerek hayatımıza hareket, neşe, mutluluk ve taze bir soluk getiren oğlum Mahir'e;

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem Vesile GÖLBOL'a, babam Ali GÖLBOL'a, ablalarıma ve abilerime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdullah GÖLBOL

İÇİNDEKİLER

Beyan	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar	v
Şekiller	vii
Tablolar	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Virolojik Özellikler ve Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Bulaşma Yolları	8
2.1.5. Histopatogenez ve İmmünoloji	8
2.1.6. HBV Replikasyonu	10
2.1.7. Hepatit B'nin Doğal Seyri ve Kliniği	11
2.1.8. HBV Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri	16
2.1.9. Kronik Hepatit B Tedavisi	20
2.2. Karaciğer Histolojisi, Fibrozisi ve Fibrozis Patogenezi	20
2.2.1. Karaciğer Fibrozisinde Kullanılan Tanı Yöntemleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	30
3.2. Çalışmadaki dışlanma kriterleri	30

4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. ÖZET	53
8. SUMMARY	54
9. KAYNAKLAR	56



KISALTMALAR

- ALP:** Alkale fosfataz
- ALT:** Alanin aminotransferaz
- AMA:** Anti mitokondriyal antikor
- ANA:** Anti nukleer antikor
- ANCA:** Anti nötrofil sitoplazmik antikor
- AntidsDNA:** Anti double stranded DNA
- AP İndeks:** Yaş platelet indeksi
- APRI:** AST to Platelet Ratio Index
- ARFI:** Acoustic radiation force impulse
- AST:** Aspartat aminotransferaz
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- cccDNA:** Kovalent bağlı çembersel DNA
- EASL:** European Association for the Study of the Liver
- ESM:** Ekstrasellüler matriks
- Fibro Q:** Fibro-quotient
- FIB-4:** 4 faktöre dayalı fibrozis indeksi
- GGT:** Gama-glutamil transpeptidaz
- GUCI:** : Göteborg Üniversitesi siroz indeksi
- HAV:** Hepatit A virüsü
- HAI:** Histolojik Aktivite İndeksi
- HBV:** Hepatit B virüsü
- HBcAg:** Hepatit B kor antijeni
- HBeAg:** Hepatit B envelope antijen
- HBsAg:** Hepatit B yüzey antijeni
- HCC:** Hepatosellüler karsinom
- HCV:** Hepatit C virüsü

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA: Human Leukocyte Antijen
HSH: Hepatik stellat hücreler
IP-10: İnterferon gamma indükleyici protein 10
IU: İnternasyonal Ünite
KHB: Kronik hepatit B
LHBs: Large HBs
MHBs: Medium HBs
MMP: Matrix metalloproteinaz
MPV: Ortalama trombosit hacmi
MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme
N/L: Nötrofil lenfosit oranı
ORF: Open Reading Frame
PDGF: Platelet-derived growth factor
pg: pikogram
PTZ: Protrombin zamanı
SHBs: Small HBs
STH: Sitotoksik T hücreler
STL: Sitotoksik T lenfositler
TGF: Transforming growth factor
TIMP: Tissue inhibitors of matrix metalloproteinase
TKAD: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1: HBV partiküllerinin yapısı

Şekil 2: HBV'nin genom yapısı

Şekil 3: Dünyada HBsAg prevalansı

Şekil 4: HBV yaşam döngüsü

Şekil 5: Kronik Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri

Şekil 6: Karaciğer fibrozisinin patogenezi



TABLÖLAR

Tablo 1: HBV enfeksiyonunda klinik formlar

Tablo 2: Hepatit B virüs enfeksiyonunda serolojik profil

Tablo 3: Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi

Tablo 4: Karaciğer biyopsisi ve invazif olmayan biyokimyasal serum belirteçlerinin karşılaştırılması

Tablo 5: 63 Kronik Hepatit B Hastasının Demografik Verileri

Tablo 6: 63 Kronik Hepatit B Hastasında Muhtemel Hepatit B Bulaş Yolu

Tablo 7: 63 Kronik Hepatit B Hastasının Laboratuvar Verileri

Tablo 8: 63 Kronik Hepatit B Hastasının Viral Göstergeleri ve Patoloji Sonuçları

Tablo 9: 63 Kronik Hepatit B Hastasının Fibrozis Skoru ve Fibrozis Skoruna Göre Ortalama Serum IP-10 Düzeyleri

Tablo 10: 63 Kronik Hepatit B Hastasının Fibrozis Evresine Göre Demografik Verileri

Tablo 11: 63 Kronik Hepatit B Hastasının Hastaların Fibrozis Evresine Göre Laboratuvar Verileri, Viral Göstergeleri ve Patoloji Sonuçları

Tablo 12: 63 Kronik Hepatit B Hastasının Histolojik Aktivite İndeksine Göre Karşılaştırılması

Tablo 13: HBeAg Negatif ve HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B Hastalarının Karşılaştırılması

Tablo 14: 63 Kronik Hepatit B Hastasında Fibrozis Evresine ile Non-invaziv Fibrozis Göstergelerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: 63 Kronik Hepatit B Hastasında Birbirleriyle İlişkili Olan Non-invaziv Fibrozis Göstergeleri ve Korelasyon Katsayıları

Tablo 16: 63 Kronik Hepatit B Hastasında Birbirleriyle İlişkili Olan Laboratuvar Verileri ve Korelasyon Katsayıları

Tablo 17: 63 Kronik Hepatit B Hastasında Karaciğer Fibrozisi, HAİ ve HBeAg Durumuna Göre Serum IP-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfekte olup, bunların 400 milyondan fazlasında kronik enfeksiyon geliştiği tahmin edilmektedir (1-3). Kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilerin hayatları boyunca yaklaşık %15-40 oranında karaciğer sirozu, hepatik dekompanseasyon ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişme riski bulunmaktadır (4). Her yıl bir milyonu aşkın kişi HBV'ye bağlı bu komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1,2). Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) serumda altı aydan uzun süre pozitif olarak devam etmesi olarak tanımlanan kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu genellikle bu virüsle doğumda ya da erken çocukluk döneminde karşılaşılmaması sonucu gelişir. Kronik HBV enfeksiyonunun immün toleran faz, immün aktif faz, inaktif faz ve iyileşme fazı olmak üzere toplam dört fazı bulunmaktadır. İmmün aktif fazda HBeAg veya Anti-HBe pozitifliği ile HBV-DNA düzeyleri 2.000 IU/ml'nin üzerinde iken, ALT seviyeleri artmıştır. Karaciğer biyopsisinde fibrozisin düşük oranda eşlik ettiği aktif karaciğer inflamasyonu vardır. AASLD bu hastalarda biyopsiyi opsiyonel tutarken, özellikle EASL nekroinflamasyonu ve fibrozisi değerlendirmek ve tedavi başlama kararını vermek için karaciğer biyopsisi yapılmasını önermektedir (5).

Karaciğer biyopsisinin invazif bir işlem olması, işlem sırasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonlar görülebilmesi, karaciğerin sadece 1/50.000 gibi bir bölgesini göstermesi, işlem sonrasında hastanede gözetim gerektirmesi ve maliyet nedeniyle fibrozis ve aktivasyon belirteci olarak karaciğer biyopsisinin yerine kullanılacak birçok non-invazif tanı testi araştırılmaktadır (6). Yukarıda sayılan kısıtlılıklar ve işlemin zorluğu nedeni ile karaciğer hastalıklarının tanı ve takibinde girişimsel olmayan yöntemlere olan yönelim gün geçtikçe artmıştır (7).

Karaciğer fibrozisini gösteren ideal belirteç; karaciğere spesifik, non-invazif, tetkik edilmesi kolay, kolay ölçülebilir bir metoda sahip ve karaciğer ve böbrek fonksiyonundan bağımsız olmalıdır (6).

IP-10 (İnterferon gamma indükleyici protein 10) son yıllarda hepatik siroz gelişiminde rolü olduğu belirlenmiş olan bir moleküldür (8). Tedavi öncesi yüksek IP-10 düzeylerinin kronik hepatit B hastalarında pegile-interferon tedavisi ile HBe-Ag kaybı olasılığını artırdığı bulunmuştur (9). Akut hepatit C enfeksiyonunda ise yüksek IP-10 düzeylerinin spontan olarak virüsün temizlenme olasılığını azalttığı saptanmıştır (10). Kronik hepatit C ve HIV koenfekte

hastalarda IP-10 düzeylerinin hepatit C viral yükü, hepatik inflamasyon seviyesi ve fibrozis ile korele olduğu gösterilmiştir (11). Kronik hepatit B hastalarının serumunda IP-10 düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ve serum HBV-DNA düzeyiyle korele olduğu tespit edilmiştir (8).

Bu çalışmada kronik hepatit B hastalığı kriterlerini karşılayan ve karaciğer biyopsisi yapılarak hepatik inflamasyon ve fibrozis düzeyi belirlenme endikasyonu bulunan hastalarda karaciğer histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi değerlendirmede perkütan karaciğer iğne biyopsisi ile serum IP-10 düzeyinin karşılaştırılması ve serum IP-10 düzeyinin klinik pratikte karaciğer biyopsisinin yerine kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

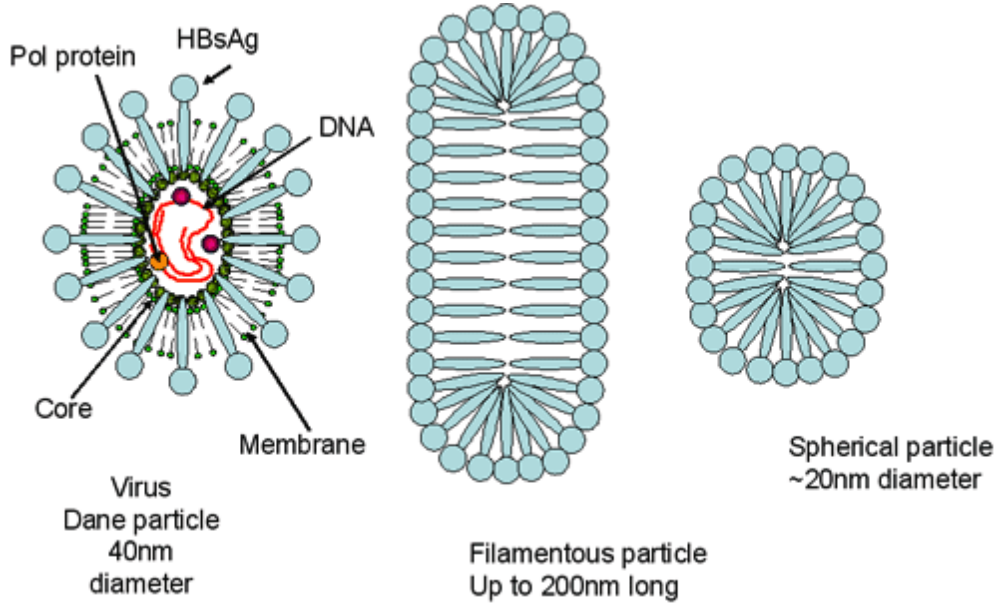
2.1. Hepatit B

2.1.1. Tarihçe

Viral hepatitler insanlık tarihi kadar eskidir. İlk kez Hipokrat tarafından kaydedilen bu hastalık, büyük salgınlara ve ciddi kayıplara yol açmıştır (12). Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virüsü'ne (HAV) bağlı olsa da HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır. Doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçisinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, bir kaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamış; II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde ciddi sorunlara neden olmuştur. Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özürlü çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (13). Hepatit B virüsü virolojik çalışmaları ilk kez 1965'te Blumberg'in Australia antijenini (HBsAg) keşfi ile başlamış ve virüs hepatitleri tarihinde yeni bir dönem başlamış ve 1970'te Dane partikülünün tanımlanması ile hızlanmıştır (14).

2.1.2. Virolojik Özellikler ve Sınıflandırma

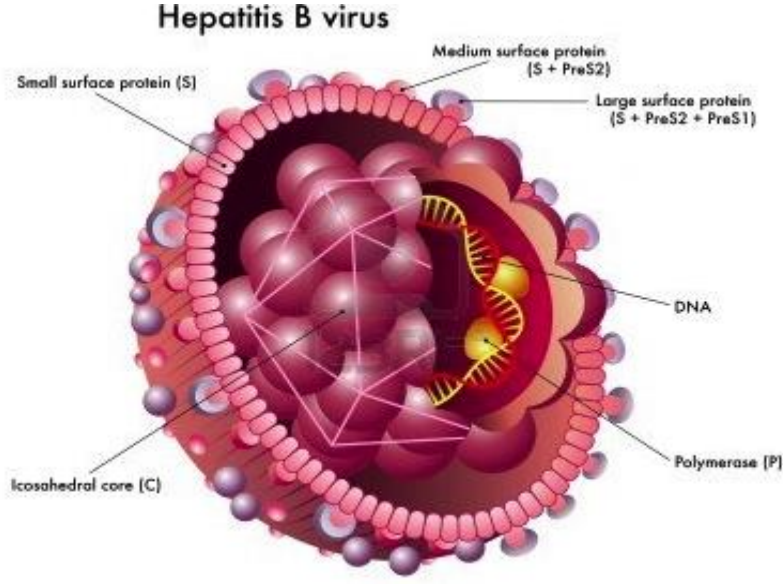
HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift (% 70), kısmen tek iplikli (% 30) çembersel DNA'dan oluşan bir DNA virüsüdür. HBV bir DNA virusu olmasına karşın revers transkriptaz enzimini kodlar ve RNA aracılığı ile replike olur (15). Viral genom sadece 3200 nükleotidden oluşan 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (cor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virus (dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-enfektif küresel ve tübüler yapılardan oluşur (16).



Şekil 1. HBV partiküllerinin yapısı (<http://www.microbiologybook.org/virol/hep-bstruct.gif>)

Sferik partiküller small HBs (SHBs) proteininden oluşur ve en çok bulunan form budur. Filamentöz partiküller ise; small HBs (SHBs), medium HBs (MHBs) ve large HBs (LHBs) proteininden oluşmaktadır. Her üç form da piyasada bulunan HBsAg araştırma yöntemleriyle serumda tespit edilebilir ve toplamı HBsAg olarak adlandırılır (17).

HBV infekte hücre çekirdeğinde bir mini kromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunmakta ve dezenfektan direncini sağlamaktadır. Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal üzerinde *S*, *C*, *X* ve *P* kısaltmaları ile tariflenen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (Open Reading Frame=ORF) tanımlanmıştır (1). *S* geni, yüzey proteinlerini kodlar. *C* geni, kor antijenini (HBcAg) kodlar. *X* geni, HBxAg'yi kodlar, hücrel ve viral genlerin transaktivasyonunda rol oynar. *P* geni ise DNA polimerazı kodlar, revers transkriptaz fonksiyonu da vardır (17).



Şekil 2. HBV'nin genom yapısı (<http://www.microbiologyinfo.com/wp-content/uploads/2016/02/Hepatitis-B-Virus-Structure-Epidemiology-Symptoms-Pathogenesis-Diagnosis-Treatment-and-Vaccines.jpg>)

HBV enfeksiyonunun başlangıç fazını matür virionların konak hücre membranlarına yapışması oluşturmaktadır. Virüsün hücreye girişi, viral ve konak membranlarının birleşmesi sonrası sitoplazmaya nükleokapsidin salınması şeklindedir. Viral genomun nükleusa transportunu sağlayan intrasellüler mekanizma henüz kesinleşmemekle beraber genomik replikasyondaki ilk basamak sirküler HBV-DNA'nın çift sarmallı, kovalent bağlı kapalı sirküler DNA (cccDNA)'ya dönüştürülmesidir. cccDNA infekte hepatosit nükleusundaki majör viral DNA formudur (2).

Hepatit B virüsünün A-J arası 10 genotipi vardır. Daha önce sekiz genotip bilinmekteyken son zamanlarda Vietnam ve Laos'ta genotip I ve Japonya'da da genotip J bulunmuştur (18). ayw, ayw2, ayw3, ayr, adw2, adw4 ve adr olmak üzere yedi ana serolojik alt tipi bulunur. DNA dizi analizi yapılarak virüsün hangi genotipe sahip olduğu saptanabilmektedir. Her genotip farklı bir coğrafik dağılım gösterir. Türkiye'de Genotip D hakimdir, serolojik subtip ayw'dir (19).

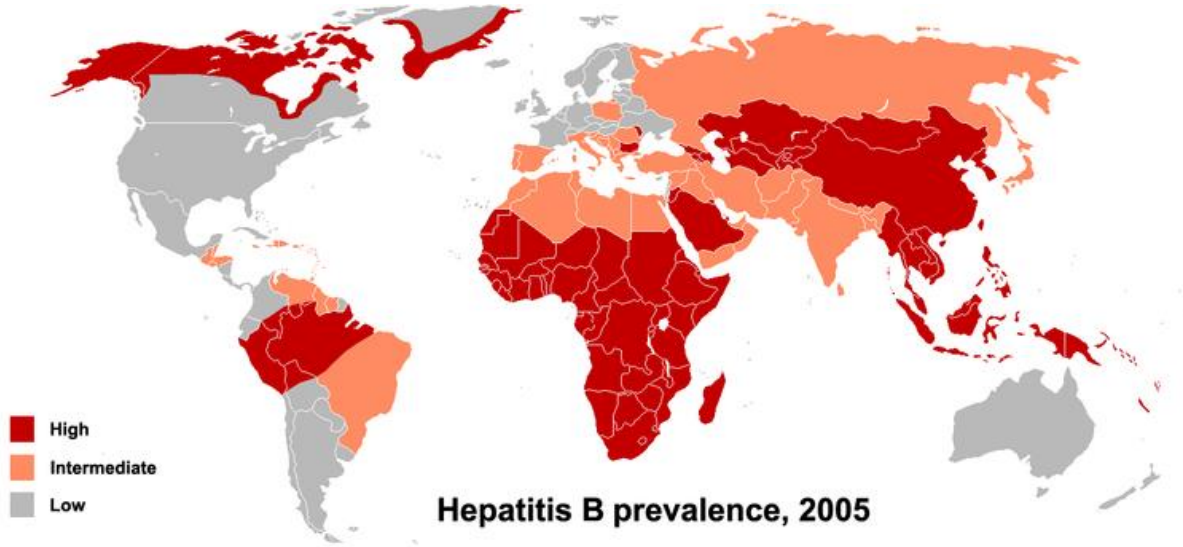
Genotip A, Kuzey Amerika, Afrika ve Kuzey Avrupa'da; B ve C, Asya-Pasifik'te; D, Akdeniz ülkeleri ve Hindistan yarımadasında; E, Batı Afrika'da; F, Orta ve Güney Amerika'da; G, ABD ve Fransa'da; H, Orta ve Güney Amerika'da rastlanmaktadır. Tedaviye cevap ve klinik seyir genotiplere göre farklılık gösterebilir. Genotip C'de HCC riski diğer

genotiplerden fazladır. B genotip Asya'da dominant olup, spontan HBeAg serokonversiyonu ile ilişkili bulunmaktadır. Bu genotipte siroza ilerleyiş daha yavaş bulunmuştur. Pegile interferon ile tedaviye cevap oranlarında genotip A daha üstün saptanmaktadır. Genotip D'de prekor mutasyon prevalansı en yüksek olup tedaviye yanıt açısından da en kötü prognoza sahip genotip özelliği göstermektedir (20).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hepatit B Virus (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü dünyada 2 milyarın üzerinde kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğunu ve 400 milyondan fazla kişide kronik enfeksiyon olduğunu tahmin etmektedir. HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu subklinik tablodan, akut semptomatik hepatite veya fulminan hepatite ve kronik fazda inaktif taşıyıcılık durumundan, kronik hepatit, siroz ve komplikasyonlarına kadar değişebilir (1, 2, 3). HBV enfeksiyonu, % 15 - 40 oranında siroz, KC yetmezliği ya da HCC ile sonuçlanmaktadır (4). Dünyada her yıl bir milyonun üzerinde kişi HBV'ye bağlı siroz ve ilişkili komplikasyonlardan ölmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu gelişen olguların her yıl yaklaşık %2-10'unda siroz, siroz gelişen olguların ise %4 kadarında dekompanse, %5-10'unda transplantasyon ihtiyacı ve %2 kadarında hepatosellüler kanser (HCC) gelişmektedir. Dünyada karaciğer transplantasyon ihtiyaçlarının %5-10'unu HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı oluşturmaktadır (1,2). HBV'ye ikincil gelişen terminal dönem KC hastalığı, özellikle ülkemizde karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir (4).

HBV enfeksiyonunun prevalansı dünyada coğrafi bölgelere göre ve popülasyonların alt gruplarına göre değişim göstermektedir. WHO'ya göre insan popülasyonunun %45'i HBV prevalansı yüksek (HBsAg pozitif olan olguların %8 ve üzerinde) olduğu bölgelerde, %43'ü orta endemisitenin (HBsAg pozitif olan olguların %2-7 arasında) olduğu bölgelerde ve sadece %12'si düşük endemisitenin (HBsAg pozitif olan olguların %2'nin altında) olduğu bölgelerde yaşamaktadır (21).



Şekil 3. Dünyada HBsAg prevalansı (CDC, 2005)

Orta Asya ülkeleri, Güneydoğu Asya, Sahra altı Afrika ve Amazon Havzası gibi yüksek endemik bölgelerde Hepatit B taşıyıcılığı %8'in üzerindedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Avrupa, Avustralya ve Güney Amerika gibi endemik olarak düşük riskli bölgelerde bu taşıyıcılık oranı %2 den azdır. Orta Doğu, bazı Doğu Avrupa ülkeleri ve Akdeniz havzası orta endemik bölgelerinde % 2-8 arasında Hepatit B taşıyıcılık oranı bulunmaktadır (22).

Birçok ülkede bağışıklama programlarının uygulanmasının ardından HBsAg taşıyıcılığı ve hepatosellüler karsinom gelişme riski azalmıştır (23). Hepatit B'nin akut formdan kronik forma ilerleme oranları enfeksiyon yaşı ile ilişkilidir. Bu oranlar perinatal dönemde alınan enfeksiyon için yaklaşık %90, 1-5 yaş arasında alınan enfeksiyonlar için %20-50 ve yetişkinlerde kazanılmış enfeksiyonlar için <%5'dir (24).

Türkiye'de 1999-2009 yılları arasında yayınlanmış olan HBsAg prevalansı ile ilgili toplam 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucu Türkiye'de toplumda HBsAg prevalansı %4,5 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 3.3 milyon kronik HBV'li kişi olduğu tahmin edilmiştir. Bölgelere göre bu oran Batı bölgelerinde %3,4, İç Anadolu'da %4,8 ve Doğu ve Güneydoğu'da %6,7 olarak hesaplanmıştır (18).

2009-2011 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'nın desteği ile Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin yapmış olduğu saha çalışmasında ise HBsAg pozitifliği % 6, AntiHBs pozitifliği % 16 olarak saptanmıştır (25). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) verilerine göre HBsAg pozitifliği %4, AntiHBs pozitifliği %32, AntiHBc total pozitifliği %30,6 olarak

bildirilmiştir (26). Bu değerlerle ülkemiz orta derecede endemik bir ülke durumunda bulunmaktadır (27).

2.1.4. Bulaşma Yolları

Virüs dört ana yolla bulaşmaktadır; Enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (28). Bulaşma yolları değişik coğrafik bölgelerde farklı olabilir. Örneğin insidansın düşük olduğu Batı Avrupa bölgelerinde genellikle cinsel yolla ve İV ilaç kullanımı ile olmaktadır. İnsidansın yüksek olduğu sahra altı ülkelerde bulaş, genellikle perinatal bulaş şeklindedir. Orta prevalans bölgelerinde ise genelde horizontal geçiş görülmektedir (29).

Virüs, insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte dış fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilmektedir (30). 2005 yılında yapılmış olan bir vaka bildiriminde, insan ısırığına bağlı HBV bulaşından bahsedilmiş ve insan ısırmasının bir bulaş yolu olabileceği desteklenmiştir (31).

HBV'nin neredeyse tüm vücut sıvılarında bulunduğu saptanmıştır. Virion miktarının en fazla olduğu vücut sıvıları; serum, kan ve yara eksudası iken plevra ile periton sıvılarında da serumdaki kadar virion bulunur. Semende virüs yükü serumdakine göre 10^3 kez daha azdır ancak, semende sürekli enfeksiyöz partiküller bulunmaktadır. Virüs yükünün en az miktarda olduğu vücut sıvıları ise, idrar, feçes, ter, gözyaşı ve anne sütüdür (30).

2.1.5. Histopatogenez ve İmmünoloji

HBV direkt hepatotoksik bir virüs değildir (32). Hepatit B virüs enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır (33). HBV enfeksiyonunda hem hücresel hem de humoral immün cevap oluşur ve her ikisi de enfeksiyonun sınırlandırılması ve ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. HLA sınıf 1 sitotoksik T lenfositlerinin (STL) oluşturduğu cevabın karaciğer hücre hasarının esas mekanizması olduğu düşünülmektedir. Virüse karşı geliştirilen immün cevaba göre iki farklı sonuç gelişebilir. Ya immün cevap yeterli olur ve virüs inaktive edilir, sistemden uzaklaştırılır; ya da yetersiz immün yanıt nedeniyle sürekli inflamatuvar bir ortam meydana gelir, rejenerasyon ve fibrozis uyarılarak kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya kadar bir dizi karaciğer hastalığı ortaya çıkar (34).

Virüsün temizlenmesi ve karaciğer hasarı, özgül immün yanıtlara bağlıdır. Akut HBV enfeksiyonunda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. CD4+ T hücre yanıtı viral

proteinlere karşı gelişmektedir (33). Hepatit B virüs spesifik CD4+ T hücreler aynı zamanda HBV spesifik sitotoksik T hücrelerini (STH) aktive etmekte ve bu STH'leri hem enfeksiyon kontrolünden, hem de karaciğerde oluşan doku hasarından sorumlu olmaktadır. Virüsün karaciğerden temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda ise hastaların periferik kanlarında zayıf CD4+ T hücre yanıtı ve beraberinde zayıf STL yanıtı bulunmaktadır (35).

Virüse karşı gelişen immün yanıtta sitotoksik hücrelerin yanında enflamatuvar sitokinlerin de rol aldığı bilinmektedir. Özellikle TNF-alfa ve IFN-gama, HBV'ye karşı immün yanıtta etkili rol almaktadırlar. Sitokinler, konak savunmasında viral replikasyonu baskılayarak doğrudan ve hangi tip immün yanıtın baskın olacağını belirleyerek dolaylı rol oynamaktadırlar (36). Akut HBV enfeksiyonunda güçlü poliklonal hücresel yanıt hastalık seyirini etkilemede önemlidir. Etkin immün yanıtın başlatılması için Tip 1 IFN salınımı gereklidir. İmmün yanıt gelişimi ile HBV-DNA düzeyleri düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri karaciğerde hepatit gelişimine yol açmaktadır. CD8+T lenfositlerinin enfekte hepatositleri ortadan kaldırması, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi ile beraber görülmektedir. Bunu izleyen dönemde antikor yanıtı gelişmekte, bellek hücreleri oluşarak reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenmektedir. Akut yanıtta yetersizlik olunca enfeksiyon kronikleşmektedir (37).

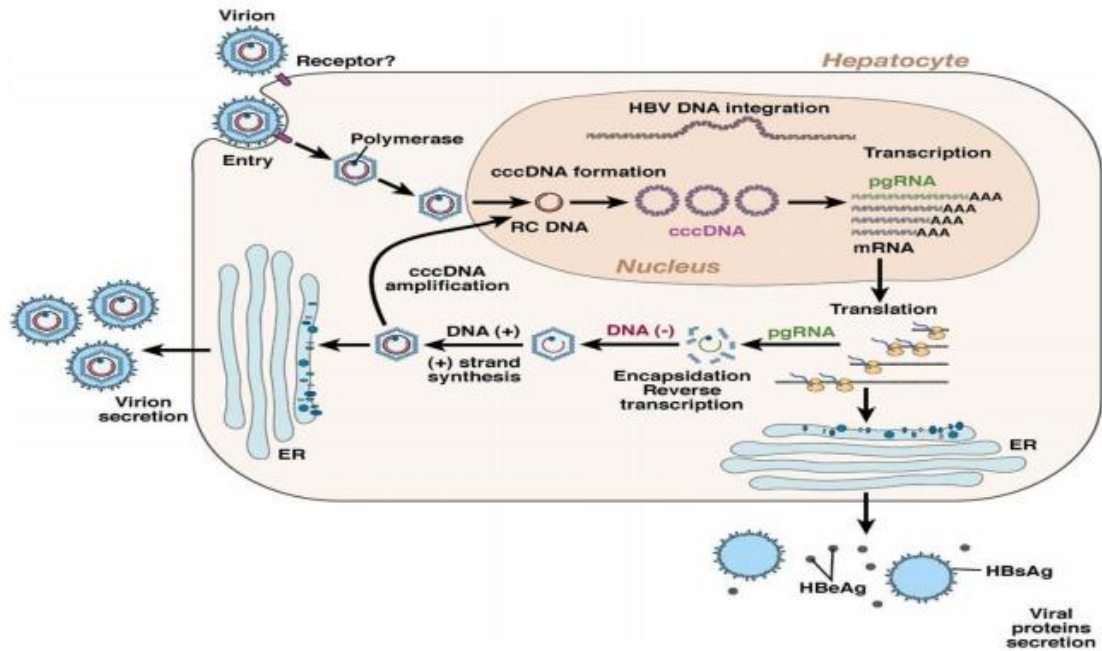
Konağın hücresel ve humoral immünite unsurlarına rağmen akut HBV enfeksiyonunu takiben kronikleşme erişkinlerin %5-10'unda görülür. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde HBV temizlenmesi güçtür ve kronikleşme %95'i bulur. Yenidoğan dönemi sonrası, altı yaş altı çocuklarda taşıyıcılık oranı %30'lar civarında olup, sıklıkla subklinik veya hafif seyirli olmakla birlikte uzun dönemde siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi ciddi sonuçlar izlenebilmektedir. Enfeksiyonun alındığı yaş, viral yük, genotip ve konağın genetik yapısı gibi birçok faktör kronikleşmede rol almaktadır (38).

KHB enfeksiyonu portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Periportal inflamasyon hepatositler arasındaki limiting plate'lerin hasarlanmasına (interface hepatit) yol açmaktadır. İmmün toleran fazda minimal hepatosellüler hasar görülürken, immün klirens fazda nekroinflamatuvar lezyonlar belirginleşmiştir. Histopatolojik incelemede karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite; köprüleşme nekrozu ile birlikte olan veya olmayan periportal inflamasyon, lobüler inflamasyon ve portal inflamasyona göre değerlendirilmektedir. Fibrozis ise ayrı bir kriter olarak incelenmektedir. İnflamasyon ve nekroz hastalığın aktivite derecesini gösterirken, fibrozis prognostik değer taşımakta ve hastalık evresini göstermektedir (39).

2.1.6. HBV Replikasyonu

HBV en küçük genomik yapıya sahip olmasına rağmen kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virüstür. Bu özellik üst üste binen (overlapping reading frame, ORF)'lerin kullanılması ve translasyonun aynı ORF üzerindeki farklı bölgelerden başlaması ile de farklı proteinlerin sentezlenmesi sonucunda mümkün olmaktadır. HBV replikasyonu kısaca şu basamakları içerir (40):

1. Tutunma, absorpsiyon ve penetrasyon
2. Özyapının (core) çekirdeğe taşınması
3. cccDNA'nın oluşması
4. Transkripsiyon / viral RNA'ların sentezi
5. Translasyon / viral proteinlerin sentezi
6. Pre-genomik RNA ve viral polimerazın enkapsidasyonu
7. Revers transkripsiyon ile DNA sentezi
8. HBe antijeni salınımı
9. Sferik ve filamentöz partiküllerin salınımı
10. Olgun, infeksiyöz virionun (Dane partikülü) salınımı



Şekil 4. HBV yaşam döngüsü (40)

2.1.7. Hepatit B'nin Doğal Seyri ve Kliniği

Hepatit B virüsünün inkübasyon periyodu alınan virüs miktarına ve kişinin immünite durumuna bağlı olarak virüs ile karşılaşmayı izleyen 60-180 gün arasındadır (41). Hastalığın klinik özelliği oldukça değişkendir (38). HBV ile infekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Bulantı-kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır (42).

Akut HBV enfeksiyonunu takiben kronikleşme erişkinlerin %4,6'sında görülür (43). HBsAg'nin serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalması hastalığın kronikleştiğini düşündürür. Yenidoğan ve çocukluk döneminde enfeksiyon sıklıkla subklinik veya hafif seyretmektedir. Ancak bunlarda uzun dönemde siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi ciddi sonuçlar izlenmektedir (44).

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaşma yoluna ve yaşa göre değişiklik göstermektedir. Enfeksiyonun edinilme yaşı arttıkça kronikleşme riski azalmaktadır. Yenidoğan ve infant dönemde enfeksiyon kazanıldığında %95 gibi yüksek oranda kronikleşme görülürken, 1- 6 yaş içerisinde bu oran %30'a düşmektedir. 6-15 yaş arasında %6, erişkin yaşlarda ise akut HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme %1-5 civarında saptanmaktadır. İnfantlardaki bu yüksek kronikleşmenin nedeni, fetüsün uterusu viral proteinlerin transplental geçişini takiben virüse karşı tolerans geliştirmesidir (1,45).

Kronik hepatit B çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Hastalar genellikle kan transfüzyonu veya başka nedenle tetkik yaptırma sırasında enfekte olduklarını öğrenmektedirler. Siroz bulguları ortaya çıkınca hekime başvuran hasta sayısı az değildir. Hastaların bir kısmında halsizlik, bulantı, üst abdominal ağrı gibi nonspesifik şikayetlere de rastlanabilir. Sarılık, asit, splenomegali ve özofagus varis kanamaları portal hipertansiyona bağlı geç ortaya çıkan belirtilerdir. Hastaların bir kısmında splenomegali ile birlikte hepatomegali saptanmaktadır. KHB'de laboratuvar testleri genellikle normal bulunur. Hastalarda protrombin zamanında (PTZ) uzama hipoalbuminemi ve hipersplenizm saptanması halinde sirozdan şüphe edilmelidir. İlerlemiş siroz vakalarında tipik olarak serum aspartat aminotransferaz (AST) seviyesi, serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinden yüksek saptanmaktadır (44).

Kronik Hepatit B enfeksiyonu; serumda 6 aydan daha uzun süre HBsAg varlığı olarak tanımlanan tablodur. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri virüs-konakçı etkileşimine dayanarak bugüne kadar immün tolerans, immün klirens, inaktif HBsAg taşıyıcılığı (immün kontrol), reaktivasyon (immün escape) olarak 4 faz olarak sınıflanmaktaydı. Ancak son

dekada KHB'de etkin tedavi uygulamaları sonrasında geniş hasta verilerinden elde edilen bilgiler ışığında bunlara 5. bir faz (HBsAg klirens fazı, HBsAg negatif faz) eklemenin daha doğru ve öğretici olacağı görüşü giderek benimsenmektedir (46).

a. İmmün Tolerans Fazı

“İmmün tolerans” fazın karakteristik özelliği HBeAg pozitifliğidir. HBV replikasyonu (Serum HBV-DNA düzeyleri) yüksek, aminotransferazlar normal veya düşük seviyelerdedir. Karaciğer nekroinflamasyonu ya hiç yoktur veya hafiftir. Fibrozise progresyon yavaştır. Bu aşamada, spontan HBeAg kaybı oranı çok düşüktür. Bu ilk aşama perinatal dönemde ya da yaşamın ilk yıllarında enfekte olan kişilerde daha sık ve daha uzun sürelidir. Viremi ve bulaştırıcılık yüksek düzeydedir (47).

b. İmmün Klirens Fazı (HBeAg Pozitif KHB, İmmün Reaktif Faz)

Bu fazın karakteristik özelliği, HBeAg'nin pozitif oluşudur. Replikasyon, immün tolerans fazı ile karşılaştırıldığında daha düşük seviyededir (HBV-DNA düzeyleri düşüktür). Aminotransferaz seviyeleri artmış, orta şiddetli ya da dalgalıdır. Karaciğer nekroinflamasyonu ve fibrozis ilerlemesi önceki evreye göre daha hızlıdır. Bu faz immün tolerans fazdan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir (47). ALT yükselmelerinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bu yükselmenin, virüsün HBcAg ve HBeAg'lerine karşı ortaya çıkan T lenfosit cevabı sonucu olan hepatosit lizisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (29).

Hastalar sıklıkla asemptomatiktir ancak bazı vakalarda akut hepatite benzeyen alevlenmeler olabilir. Bu alevlenmelerin çoğu HBeAg serokonversiyonu ile sonuçlanmazken, her alevlenme karaciğerde hasarın daha fazla ilerlemesine neden olur. Bu nedenle immün klirens dönemi ne kadar uzun sürerse ve ne kadar sık alevlenmeler olursa hastalarda karaciğer sirozu ve HCC, o kadar fazla oranda görülmektedir. Nedeni bilinmeyen bir şekilde bu dönemde olan alevlenmeler erkeklerde daha fazla görülmektedir. Spontan HBeAg klirensi yıllık %10-20 oranında olmaktadır ve genotip A ve B'li hastaların genotip C ve D'lilere oranla bu dönemi daha kısa süre yaşadığı ve daha erken HBeAg serokonversiyonuna uğradığı bilinmektedir (29).

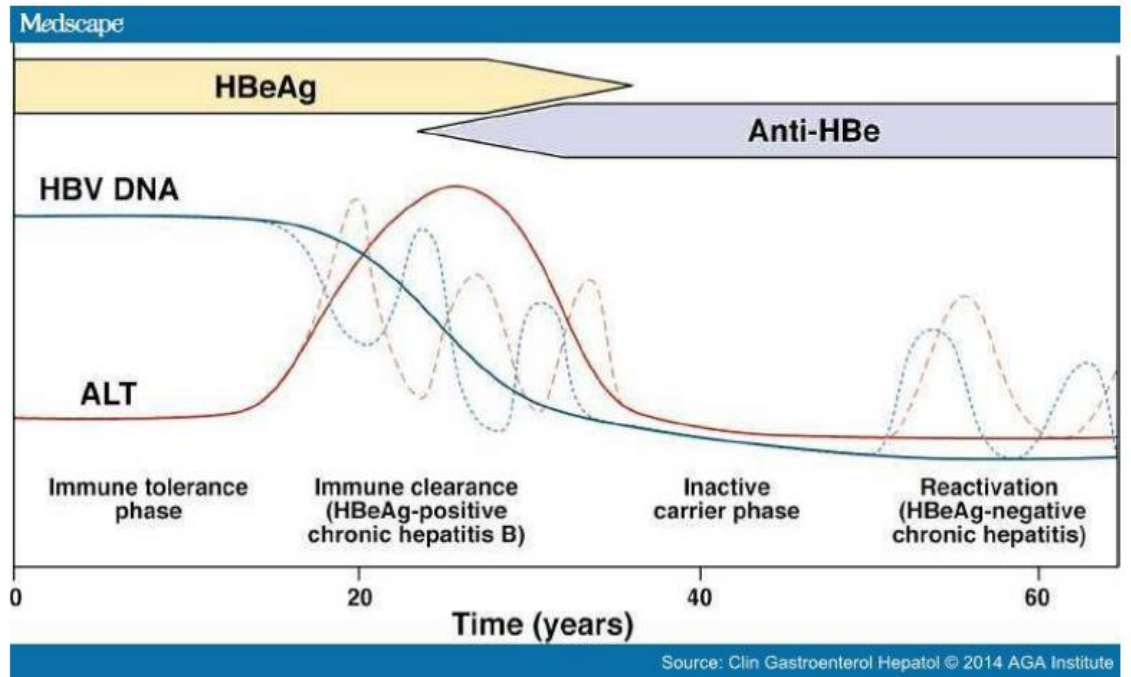
Bu dönemin sonunda HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmiş olur. Erişkin yaşta enfekte olanlarda, geliş anında ve alevlenme dönemlerinde serum ALT seviyeleri yüksek olanlarda ve Asya ırkından olanlarda daha yüksek sıklıkta serokonversiyon görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların %67-80'inde immün klirens; HBV-DNA düşüklüğü veya kaybolması, ALT normalliği ve nekroinflamatuvar aktivitenin azlığı veya yokluğu ile

sonuçlanır. Yani hastaların büyük çoğunluğu “inaktif taşıyıcılık” dönemine geçer. Ancak, immün klirens sonucu her zaman HBeAg negatif olmayabilir ve HBV-DNA kaybolmayabilir. Bu hastalarda HBeAg pozitifliği ile seyreden tekrarlayan ataklar görülebilir. Bu duruma HBeAg pozitif kronik hepatit B denilir ve bu gruptaki hastalar karaciğer sirozu ve HCC riskinin yüksek olduğu, prognozun en kötü olduğu hastalardır (29).

c. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı (İmmün Kontrol Fazı)

İnaktif HBV taşıyıcılığında, HBeAg serokonversiyonunu takiben çok düşük veya belirlenemeyen serum HBV-DNA düzeyleri ve serum transaminazlarının normal oluşu bu dönemin karakteristik özelliğidir. Her 3-4 ayda bir HBV-DNA ve serum transaminaz düzeyleri takip edilmelidir. Serum HBV-DNA düzeyleri <2000 IU/ml ve ALT düzeyleri normal sınırlarda olmalıdır. Bazen inaktif taşıyıcılarda HBV-DNA düzeyleri 2000 IU/ml’den büyük olabilir. Genellikle 20,000 IU /ml’nin altındadır. HBV DNA <2000 IU/ml olan hastalar ve yüksek ALT değerleri olan hastalarda karaciğer hasarının değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi tavsiye edilmelidir. Uzun vadeli HBV inaktif taşıyıcılarında siroz veya HCC riski azdır. HBsAg kaybı ve Anti-HBs antikorları serokonversiyonu olguların %1-3’ünde kendiliğinden oluşabilir. Genellikle bu olgularda birkaç yıl sonra HBV-DNA sürekli olarak tespit edilemez hale gelir (47).

Hastalar bu dönemde ömür boyu kalabileceği gibi dördüncü dönem olan HBeAg negatif kronik hepatit dönemine de geçebilmektedirler (48).



Şekil 5. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri
(http://www.medscape.com/viewarticle/818901_2)

- İnaktif HBV Taşıyıcılığı Tanısal Kriterleri

1-HBsAg (+) > 6 ay veya HBsAg (+) / AntiHBcIgM (-) > 6ay

2-HBeAg (-), Anti-HBe (+)

3-Serum HBV-DNA < 2.000 IU/ml (10^4 kopya/ml)

4-Sürekli normal transaminaz değerleri

5-Yapılırsa karaciğer biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler (opsiyonel)
(47,48)

d. Reaktivasyon Fazı (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B, İmmün Escape Fazı)

Bu fazda HBeAg negatif, AntiHBe pozitif, yükselmiş transaminaz ve HBV-DNA düzeyi mevcuttur. Düşük serum HBV-DNA seviyelerine sahip (<2.000 IU/ml) ve normal serum transaminaz düzeyi olan hastalar uygun bir takip olmadıkça inaktif HBsAg taşıyıcısı sınıfına konulmamalıdır. Çünkü HBeAg negatif hastalar geniş transaminaz dalgalanmalarına sahiptir ve başvuruda yaklaşık % 20-30'unda normal transaminaz seviyesine rağmen histolojik olarak kronik hepatit vardır (49, 50). Bu nedenle inaktif HBsAg taşıyıcılığı durumu ile HBeAg negatif KHB arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bunun için hastaların en az yılda bir kez serum HBV-DNA ve üç ayda bir ALT düzeylerinin izlenmesi, HBeAg negatif kronik aktif hepatitli olgularda alevlenmelerin tespitine imkan verir (51).

e. HBsAg Klirens Fazı (HBsAg Negatif Faz)

HBsAg'nin negatifleşmesinden sonra gelişen bu evrede, düşük düzey HBV replikasyonu, karaciğerde HBV-DNA tespiti devam edebilir. Güncel bilgiler ışığında HBsAg kantitasyonu tedaviye cevabı öngörebilir, tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olabilir, HBsAg seviyesi <100 IU/ml olması HBsAg kaybı için en güçlü prediktördür (52).

Bu faz genel olarak AntiHBs ile birlikte ya da tek başına Anti-HBc ile saptanır. HBsAg ve HBV-DNA negatifliğine bağlı olarak siroz, dekompanseasyon ve HCC riski azalmaktadır. Ancak bu hastalarda immünsupresyon, HBV reaktivasyonuna yol açabilir (52).

Tablo 1. HBV enfeksiyonunda klinik formlar (46)

Enfeksiyonun dönemi	Serum				Karaciğer biyopsisi
	HBsAg	HBeAg	HBV DNA	ALT	
immün tolerans fazı	+	+	↑↑↑	N	Normal/ minimal değişiklik
immün klirens fazı	+	+(-)*	↑↑	↑↑↑	Kronik hepatit bulguları
İnaktif faz	+	-	-	N	Normal
Reaktivasyon fazı	+	-	↑	N/↑↑↑	Kronik hepatit bulguları
HBsAg negatif evre (okült hepatit B)	-	+	↑	N/↑	Değişken

*Bu evrenin sonlarında hastaların bir kısmında HbeAg (-) olur

2.1.8. HBV Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

Kronik HBV enfeksiyonunun tanısı, serumda HBV enfeksiyonunun serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hastalığının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (53).

a. HBV Enfeksiyonu Tamsında Serolojik ve Moleküler Testler

Tipik bir Akut HBV enfeksiyonunda ilk antikor yanıtı AntiHBeIgM oluşmasıdır. HBsAg, hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşen olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolur. HBsAg ortadan kaybolduktan bir süre sonra serumda AntiHBs ortaya çıkar ve ömür boyu saptanabilir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalıyorsa hastalığın kronikleştiği düşünülür (54).

HBeAg, HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkar, HBsAg'den önce de kaybolur. HBeAg varlığı viral replikasyon ile ilişkilidir ve serumda viral partiküllerin, HBV-DNA ve DNA polimeraz enziminin bulunduğunu gösterir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra AntiHBe ortaya çıkmaktadır. HBeAg'nin 10 haftada kaybolmaması da kronikleşmeye işarettir. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve AntiHBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkışı viral

replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmekte olduğunu gösterir. Ancak HBV-DNA'nın prekor mutant suşlarının meydana getirdiği enfeksiyon sırasında AntiHBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam eder (54).

AntiHBcIgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır. Hastalığın başlangıcından 4-8 ay (bazen 12 ay) sonra serumda tespit edilemez hale gelir. AntiHBcIgM akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (AntiHBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilir. Diğer bir önemli özelliği de kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyredir. AntiHBcIgG, AntiHBcIgM antikollarının görülmesinden bir süre sonra ortaya çıkar ve yaşam boyu pozitif kalır (54).

Tablo 2. Hepatit B virüs enfeksiyonunda serolojik profil (55)

Serolojik testler	HBV Aşısı	Akut Hepatit B	İyileşmiş Hepatit B	Kronik Hepatit B	İnaktif HBsAg taşıyıcısı	Okült Hepatit B
Anti-HBs	+	-	+	-	-	-/+
Anti-HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti-HBe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBsAg	-	+	-	+	+	-
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA (IU/ml)	-	+	-	+	+	+
				>2000	<2000	<2000

Kantitatif HBsAg testi; akut/kronik enfeksiyon ayırımında, antiviral yanıtın değerlendirilmesinde anlamlıdır. Viral genomu serum HBV-DNA'dan daha iyi monitörize edebilir. Akut HBV enfeksiyonunda ilk 4 haftada HBsAg'de %50'den fazla düşme iyileşme göstergesidir. HBsAg'nin 30.000 ng/ml'den daha yüksek konsantrasyonlarda varlığında ise IFN'a yanıtızlık söz konusu olacaktır. Kantitatif HBsAg, HBV-DNA düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Bu testin en önemli dezavantajı ise geniş bir dinamik aralığa gereksinim duyulmasıdır (1.000-1.000.000 ng/ml). Mevcut sistemler ise bu kadar geniş bir aralığa yanıt verememektedir (56).

Moleküler yöntemlerin Hepatit B enfeksiyonu tanısında kullanım alanları; kantitatif viral yük tayini, genotiplendirme, ilaç direnci araştırmasında mutasyon varlığını belirleme, kor promotor/prekor bölge mutasyonunu saptama olarak özetlenebilir (57).

Viral replikasyonun en iyi göstergesi HBV-DNA'dır. HBsAg'nin ortaya çıkmasından önceki üç haftaya kadar olan dönemde saptanabilmektedir (57). HBV-DNA kantitatif ve kantitatif olarak PCR ile tayin edilebilir. HBV-DNA düzeyi, Kronik Hepatit B enfeksiyonunun tanı kriterleri arasında yer almasından dolayı mutlaka belirlenmelidir. Ayrıca prognozun takibi, tedaviye başlama kararı ve antiviral ajanlara yanıtın takibinde de büyük önemi vardır (58).

b. Histopatolojik Tanı

Karaciğer biyopsisinin amacı, karaciğerde meydana gelen hasarın seviyesini belirlemek ve diğer karaciğer hastalığı etkenlerini dışlamaktır (59). Histolojik aktivite indeksi ilk kez Knodell tarafından 1981'de yayınlanmıştır. Karaciğer biyopsisinde daha objektif sonuçlar verilebilmesi amacıyla düzenlenmiş sayısal bir sistemdir. Bu sisteme göre periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ile fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis değerlendirilmektedir. İlk üçünün değerlendirilmesinden elde edilen sayısal değerlerin toplamı histolojik aktivite indeksi (HAI) olarak belirlenmiştir ve karaciğerdeki enflamasyonun şiddetini göstermektedir. Maksimum puan 18'dir. Fibrozis düzeyleri ise 0,1,2,3,4,5 ve 6 olarak değerlendirilir. Fibrozisin ≥ 5 olması sirozu göstermektedir (60). Modifiye HAI, orijinal Knodell sisteminin bir devamı olup, kullanımda ortaya çıkan bazı sorunların aşılmasını amaçlayan bir seri değişiklik içermektedir (61). Bu sistem günümüzde kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. (Tablo 3)

Tablo 3. Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (61)

Modifiye HAI Derecelendirmesi Nekroenflamatuvar skorlar	SKOR
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz) Yok Hafif (Fokal , birkaç portal alanda) Hafif/ Orta (Fokal , portal alanların çoğunda) Orta (Trakt veya septaların %50'sinden azında, çevresinde devamlılık gösteren) Şiddetli (Trakt veya septaların %50'sinden fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	 0 1 2 3 4
B. Konfluent nekroz Yok Fokal konfluent nekroz Zon 3 nekroz (bazı alanlarda) Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda) Zon 3 nekroz + seyrek portal- santral köprüleşme Zon 3 nekroz + çok sayıda portal- santral köprüleşme Panasiner veya multiasiner nekroz	 0 1 2 3 4 5 6
C. Fokal (spotty) litik lezyon, apoptozis ve fokal enflamasyon Yok 1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede) 2-4 odak (x100'lük her büyütmede) 5-10 odak (x100'lük her büyütmede) 10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	 0 1 2 3 4
D. Portal Enflamasyon Yok Hafif (bazı ve tüm portal alanlarda) Orta (bazı ve tüm portal alanlarda) Orta/ belirgin (tüm portal alanlarda) Belirgin (tüm portal alanlarda)	 0 1 2 3 4
Modifiye HAI evrelendirmesi Yapısal değişiklikler, fibrozis, siroz	
Fibrozis yok Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve ± kısa fibröz septa Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve ± kısa fibröz septa Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz) Siroz (olası ve kesin)	 0 1 2 3 4 5 6

2.1.9. Kronik Hepatit B Tedavisi

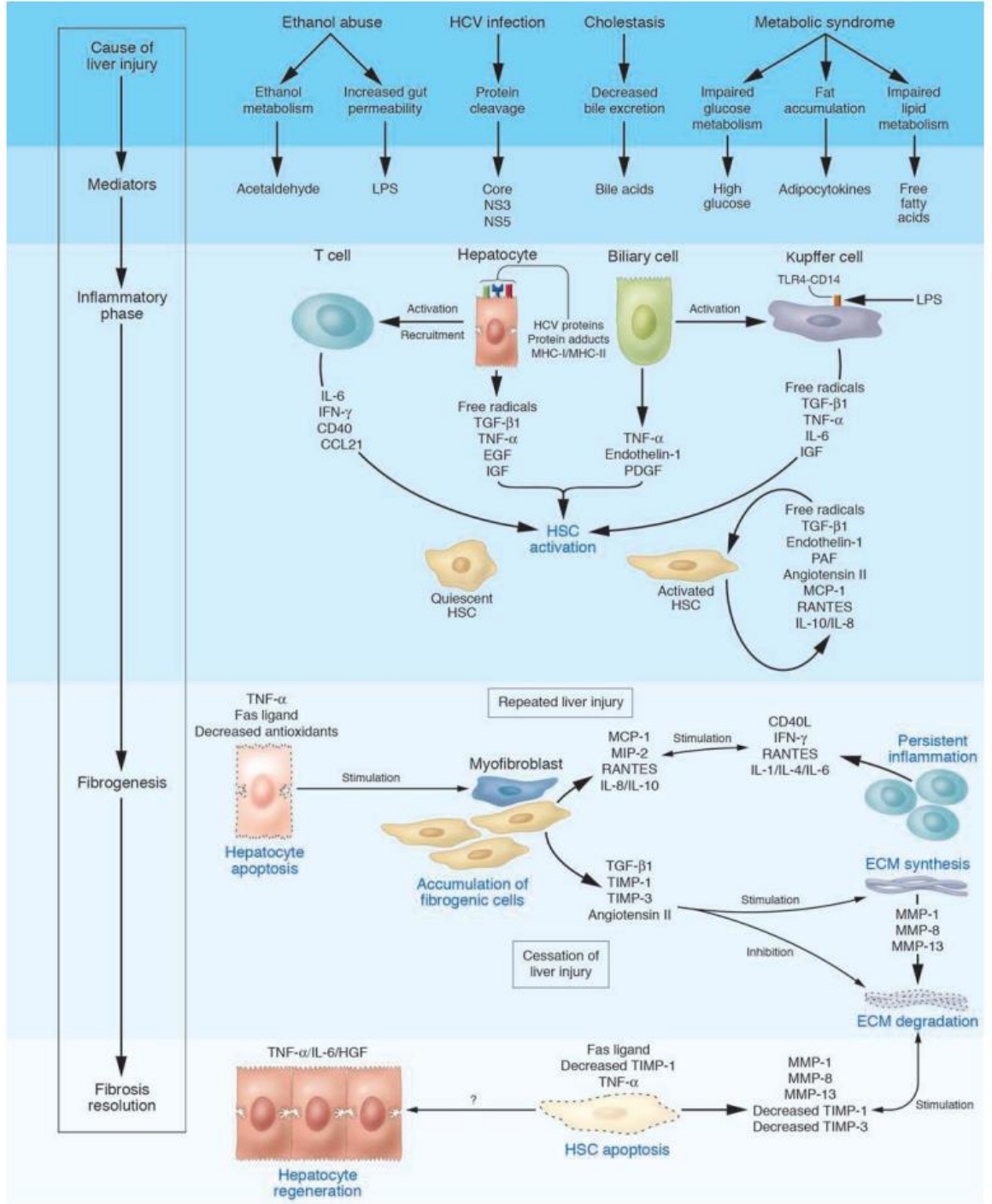
KHB tedavisinde standart interferon alfa, pegile interferon alfa 2a ve 2b ile nükleoz(t)id analoglarından lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olup, kullanım onayı almış ilaçlardır (62). Hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif KHB hastalarında, pegile interferon alfa veya nükleoz(t)id analogları ile süresi belirli tedavi başlanabileceği gibi, nükleoz(t)id analogları ile uzun süreli tedavi de başlanabilmektedir (63). Kür sağlamanın neredeyse imkansız olduğu KHB hastalığında yaşam boyu yakın takip ve tedavi gerekmektedir. Tedaviyle ulaşılması istenen esas hedef, HBsAg serokonversiyonudur. Ancak bu hedefe ulaşma olasılığı oldukça düşüktür. Bu nedenle kısa ve uzun dönemli daha ulaşılabilir hedefler seçilmektedir (64).

Tedavinin kısa dönem hedefleri içinde; karaciğer enzimlerinin normalizasyonu (biyokimyasal cevap), HBV-DNA seviyesinin ölçülemeyecek düzeye düşürülmesi (virolojik cevap) ve HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu yer almaktadır (65). Uzun dönemde ise, HCC ve sirozun önlenmesi böylece yaşam kalitesi ve sağkalımın artırılması hedeflenmektedir (62).

2.2. Karaciğer Histolojisi, Fibrozisi ve Fibrozis Patogenezi

Karaciğerin hücresel yapısının yaklaşık % 70'ini hepatositler, %30'unu ise parankim dışı hücreler oluşturur. Parankim dışı hücre topluluğunun büyük kısmını ise endotelial hücreler (%70), Kupffer hücreleri (%20) ve hepatik stellat hücreler (HSH-%10) oluşturur. Sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran jelatinimsi ağ benzeri destek dokuya ekstrasellüler matriks (ESM) denir. ESM'in başlıca üretim yeri HSH'dir (66).

Hepatosellüler hasar neticesinde aktive olan HSH'ler kontraktilite, proliferasyon ve fibröz matriks üretimi yapabilen myofibroblastlara dönüşür. Bu aktivasyon hepatositlerin ve kupffer hücrelerinin salgıladığı faktörler sonucunda olur. Neticede etyolojisi ne olursa olsun tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonuçlanabilen karaciğer parankiminde ESM'in aşırı yapımı, perisinüzoidal bölgede kollajenler (I, III ve IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hyalüronik asit ve proteoglikanlar gibi moleküllerin yoğunlaşması ve skar dokusunun oluşumu süreci yani karaciğer fibrozisi gelişebilir (67).



Şekil 6. Karaciğer fibrozisinin patogenezi (67)

HSH aktivasyonu iki aşamada olmaktadır. Birinci aşama başlangıç aşamasıdır. Karaciğerde gelişen hasar oksidatif stres, apoptotik cisimler, lipopolisakaridler ve parakrin uyarı yoluyla başlar. Uyarılan hücreler çeşitli nedenlerle ya apoptozis veya iyileşme yoluyla normale döner ya da ikinci aşamaya geçer. Bu aşamada proliferasyon, kontaktilite,

fibrogenesis, değişken matriks yıkımı, HSH kemotaksisi, lökositlerden sitokin salınımı ve retinoid kaybı gibi değişiklikler görülür, fibrozis ilerler ve sonuçta ESM miktarı artar (68).

Fibrozis ilk olarak karaciğerdeki inflamasyonu sınırlandırmaya yardım etmek için başlar. Zamanla hasara neden olan etken ortadan kalkınca, bu fibrotik platform iyileşmenin son evreleri ile birlikte matriks proteinazları tarafından ortadan kaldırılır. Kronik viral enfeksiyon veya hepatosellüler hasarın devamı halinde ise fibrozis patolojik düzeye kadar ulaşıp aşırı fibröz bağ dokusu birikimi meydana gelebilir. Zamanla, bu süreç karaciğerin normal parankimal yapısını ve neticede işlevini bozabilir. Kronik karaciğer hastalığı ilerledikçe karaciğer fibrozisine septa ve nodül oluşumu eklenebilir, bu durum portal kan akımını sekteye uğratarak portal hipertansiyon ve siroz oluşumu ile neticelenebilir. En sonunda da hepatosellüler rejenerasyonun sürekli uyarılması neticesinde hepatosellüler karsinom (HCC) gelişebilir. Bununla birlikte hepatik fibrozis hatta siroz erken dönemde tespit edilebilirse bu süreç fibrotik yanıtın bastırılmasıyla tersine çevrilebilir (69,70).

Fibrozisin ileri aşamalarında, ESM bileşenlerinin normalden yaklaşık altı kat daha fazla kollajen (I, III ve IV), fibronektin, elastin, laminin, hyalüronan ve proteoglikan içerdiği bulunmuştur. Ayrıca oluşan fibrozisin seviyesine de bağlı olarak karaciğerin fonksiyonel işlevlerinde bozulmalara neden olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında ve özellikle son on yılda, fibrozisin düzeyini değerlendirmek amacıyla, gerek ESM komponentlerinin ölçümü (direk belirteçler), gerek karaciğer fonksiyonlarının dolaylı göstergesi durumunda olan bazı biyokimyasal belirteçlerin tayini ve gerekse farklı belirteçlerin kombinasyonu ile oluşturulmuş çeşitli indeksler geliştirilmiş ve bunların özellikle belirgin fibrozisin (METAVIR F2-4) ve sirozun (METAVIR F4) tanı ve takibindeki etkinlikleri araştırılmıştır (67).

2.2.1. Karaciğer Fibrozisinde Kullanılan Tanı Yöntemleri

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde invazif ve noninvazif yöntemler bulunmaktadır. Altın standart tanı yöntemi olan karaciğer biyopsisi ve son zamanlarda üzerinde pek çok çalışma yapılan dolaylı serum fibrozis belirteçleri ön plana çıkmaktadır (71).

a. İnvaziv (Karaciğer İğne Biyopsisi)

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde günümüzdeki altın standart testtir (72). En çok perkütan karaciğer biyopsi tekniği kullanılır, fakat bazı komplikasyonları, örnekleme hatası ve değerlendirme farklılıkları gibi sınırlamaları vardır. Perkütan karaciğer

biyopsisinin mortalite oranı % 0.009 olup, biyopsi sonrası da bazı minör (%13.6) ve majör komplikasyonlar (%1.0) gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında; sıklıkla ağrı (%30), kanama, geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobili, pnömotoraks, pnömoperitoneum, pnömoskrotum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül, karsinoid kriz sayılabilir (73). Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkin karaciğerinin 1/25.000 ile 1/50.000'ini oluşturduğu için karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen hastalıklarda tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini doğru bir şekilde yansıtamayabilir. Son çalışmalarda optimum karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20 mm uzunluğunda ve 11 tam portal alan ihtiva etmesi önerilmektedir (72). Aynı biyopsi materyalinin farklı patoloğlar tarafından, hatta aynı patoloğ tarafından farklı zamanlarda değerlendirildiği çalışmalarda bile uyum oranında farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca karaciğer biyopsisi tedavinin etkinliğini izlemek için pratik bir yöntem değildir (74).

Yukarıda sayılan kısıtlılıklar ve işlemin zorluğu nedeni ile karaciğer hastalıklarının tanı ve takibinde girişimsel olmayan yöntemlere olan yönelim gün geçtikçe artmıştır (Tablo 4). Girişimsel olmayan yöntemler başlangıçta kronik HCV hastalarında çalışılıp değerlendirilirken son zamanlarda kronik HBV hastalarında biyopsi ihtiyacını azaltmaya yönelik eşik değer belirleme çalışmalarında da yaygın kullanılır hale gelmiştir (7). Girişimsel olmayan yöntemler içerisinde de dolaylı serum fibrozis belirteçleri esas ilgi odağı haline gelmiştir (75).

Tablo 4. Karaciğer biyopsisi ve invazif olmayan biyokimyasal serum belirteçlerinin karşılaştırılması (7)

	Karaciğer Biyopsisi	İnvazif Olmayan Biyokimyasal Serum Belirteçleri
Avantajları	Tanısal belirsizlik durumunda direk tanı koyma Üst üste binen sendromlarda kesin tanı Kalıtsal hastalıkların kesin tanısı Semikantitatif Eşlik eden patolojilerin değerlendirilebilmesi Bazı hastalıkların yönetiminde periyodik iğne biyopsisi önemlidir (Otoimmün hepatitte karaciğer biyopsisindeki plazma hücre skoruna göre immunsupresif tedavinin düzenlenmesi ⁶⁶ , karaciğer naklinden sonra ret ve nüksün değerlendirilmesi)	Genel fibrozisin ölçümü
Limitasyonları	Örnekleme hatası Değerlendirene bağımlılık Sıklıkla hospitalizasyon gerektirmesi	Kullanılan belirteçlerin analizlerine bağlı kısıtlılıklar
Komplikasyonları	Şiddetli ağrı, pnömotoraks, hemotoraks, kanama, infeksiyon ve perforasyon ⁶⁷	
Ulaşılabilirliği	Yüksek maliyet Eğitimli personel ihtiyacı	Avantajları
Kontrendikasyonları	Kesin: işbirliği yapmayan hasta, şiddetli koagülopati, ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı Göreceli: asit, morbid obezite, olası vasküler lezyonlar, amiloidoz	Sonuçları etkileyebilecek koşullar: hemoliz, böbrek yetmezliği, otoimmün trombositopeni, Gilbert sendromu

- Biyopsi Kararı Alınmasındaki Faktörler

ALT düzeyleri normalin üst sınırına yakın HBV ile enfekte kişilerde, karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski artmaktadır (76). HBeAg durumu, HBV-DNA düzeyleri ve kronik karaciğer hastalığı ile portal hipertansyonu düşündüren diğer klinik özellikler dikkate alınmalıdır (59).

- Karaciğer Biyopsi Tekniği ve Yöntem

Körlemesine perkütanöz teknik bugün; BT, USG eşliğinde, transjuguler, açık cerrahi, laparoskopik ve endoskopik yaklaşımlarla yapılır. Perkütanöz karaciğer biyopsisi invazif bir uygulama olup, deriden ufak bir delik açılıp, sağ flank bölgesinden girilip, yumuşak doku, periton, karaciğer kapsülü geçilerek karaciğer parankimine girilerek yapılır. Genellikle iyi tolere edilir ancak, kaçınılmaz riskleri de vardır (77).

Sırt üstü yatar pozisyonda, sağ el başının altında, işleme başlanır. Sağ hemitoraks üzerinde orta aksiller hatta en yoğun karaciğer matite noktası, hem inspriyum hem de ekspriyumda saptanır. Aranılan bölge 6-9. (ortalama 8) kaburgalar arasındadır. Bu alan perküsyonla saptanamaz ise, USG aracılığı ile biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi öncesinde uygulanan USG, karaciğerdeki kitleleri ve anatomik yapıyı belirler. Radyolojik görüntülemenin, komplikasyonları önlemede etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Ülkemizdeki çalışmalar ise hep radyolojik görüntüleme yapılması lehine sonuçlanmıştır. Biyopsi sonrasında bir saatlik izlemde, hasta her 15 dakikada, sonrasındaki iki saat boyunca her yarım saatte bir değerlendirilmeli, daha sonra da taburcu olana kadar saatte bir izlenmelidir. Hasta biyopsiden sonra en az 3 saat hareketsiz kalmalıdır (77).

- Perkütanöz Karaciğer İğne Biyopsisi Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonları

- a. Uyumsuz hasta
- b. Açıklanamayan kanama öyküsü
- c. Kanama eğilimi
- d. Protrombin zamanının normalden 4sn uzun olması
- e. Trombosit sayısının $60.000/mm^3$ altında olması
- f. Kanama zamanının 10 dakikadan uzun olması
- g. Son 7-10 gün içinde non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- h. Kan transfüzyonu imkanı olmayışı
- i. Hemanjiyom veya damar kökenli tümör varlığı
- j. Perküsyon veya ultrasonografi ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması
- k. Karaciğer kist hidatiği

Göreceli kontrendikasyonları

- a. Aşırı şişmanlık

- b. Peritoneal mayi
- c. Hemofili
- d. Sağ plevral bölgede enfeksiyon varlığı
- e. Sağ diyafram altında enfeksiyon varlığı (77).

- Kronik Viral Hepatitte Dereceleme (Grading) ve Evreleme (Staging)

Tüm kronik hepatitlerde, karaciğer hasarının şiddetinin kısmen ölçülebilir yöntemler ile bildirilmesi; hastalığın takibi, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, hasta gruplarının karşılaştırılması için gereklidir. Günümüzde kullanılan çok sayıda skorlama sistemleri aslında bu gereksinimleri karşılamak üzere yapılan geniş hasta popülasyonlu çalışmalarda istatistik veriler elde edebilmek için doğmuş ve kullanılmıştır. Histopatolojik incelemede değerlendirilen temel lezyonlar; portal inflamasyon, lobüler hepatit, konfluent nekroz ve fibrozisdir (78).

Kronik hepatit hastalarında dereceleme ve evreleme öncelikle hastalığın etyolojisini (viral, otoimmün, ilaç nedenli veya kriptojenik), hastalığın aktivitesini belirten dereceleme ve bağ doku artışı ile meydana gelen yapısal değişiklikleri (siroz) belirlemeye çalışmaktadır (78).

İlk kez 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır (79). Orijinal Knodell sınıflamasında yıllar içinde çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır. Scheuer, METAVİR ve İshak sınıflamaları yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır. Bu sınıflamalarda temel amaç, karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar ve fibrozis için; objektif, karşılaştırılabilir, tekrarlanabilir, sayısal değerler vermektir. Derece ile virüsün neden olduğu nekroinflamatuvar aktivite tanımlanmaktadır. Evre ile ise fibrozisin miktarı tanımlanmaktadır (61).

Histolojik aktivite (grade) bir karaciğer biyopsisinde portal ve lobüler iltihabın varlığını, şiddetini, lobüler hasarın yoğunluğunu, sınırlayıcı membran hasarının varlığı ve şiddetini göstermektedir. Histolojik aktivite indeksi (HAI) her bir parametre için verilen skor toplanarak elde edilmekte, yalnız METAVİR sınıflamasında histolojik aktivite indeksi toplama ile belirlenmemektedir. Modifiye Knodell/İshak skoru ile derece ve evre ayrı ayrı belirtilmektedir. Kronik hepatitin dinamik bir süreç olması nedeniyle aktivite indeksi iyileşirken, kronisite indeksi kötüye gidebilir. Bu nedenle aktivite indeksi ve kronisite indeksinin ayrı değerlendirilmesi önemlidir (80).

Evre, fibrozisin varlığı ve yaygınlığının göstergesidir. Fibrozis kronik hepatitlerde, genellikle portal alanda başlar ve bu nedenle portal alana sınırlı fibrozis evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis evre 2 şeklinde değerlendirilir. Oluşan fibrozis karaciğer parankim

çatısını kısmen bozuyor, portal alanları birbirine veya santral venleri birbirlerine bağlar tarzda köprüler oluşturuyor ise evre 3, siroz oluşmuş ise evre 4 olarak değerlendirilir. Diğer sınıflamalardan farklı olarak İshak ve arkadaşlarının oluşturduğu sınıflamada evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3 ile değerlendirilmektedir. Portal alanların çoğunda fibröz genişleme 2, bazı portal alanlarda fibröz genişleme varsa 1, fibrozis izlenmemiş ise 0 olarak değerlendirilmektedir (81).

b. Karaciğer Fibrozisi Tanısında Non-invaziv Testler

- Görüntüleme Yöntemleri

Erken evre fibrozisi göstermede hiçbir görüntüleme yöntemi kullanışlı değildir. Siroz tanısında ultrasonografi (USG), diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha anlamlı bulunmuştur. USG'nin ileri evre sirozu göstermedeki duyarlılığı %90'ın üzerindedir (82).

Transient elastografi; ultrasonografik olarak karaciğer doku elastisitesini ölçen, son on yılda atılmış önemli adımlardan biridir. Fibroscan bu amaçla en sık kullanılan araçtır. Karaciğerin sağ lobundan en az 10 farklı bölgeden ölçüm yapılarak fibrozis değerlendirilir. Asit varlığı, obezite ve kolestaz tetkikin değerini düşürmektedir (83).

ARFI (Acoustic radiation force impulse); transient elastografi ile konvansiyonel USG'nin kombine edildiği görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle USG ile önceden değerlendirilip büyük kan damarı gibi sonucu etkileyebilecek anatomik engellerin olmadığı bölgelerde fibroscan ile karaciğer sertliği ölçülmektedir. Bu yöntemle fibroscan kullanımındaki geçersiz ölçümlerin oldukça azaldığı bildirilmektedir. ARFI ile diğer non-invaziv biyokimyasal belirteçler ve panel testlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, ARFI'nin tanısal değerinin hepsinden daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (84).

İleri düzey görüntüleme yöntemlerinden ise MRG ve BT ve Splenik doppler impedans gibi çeşitli yöntemler karaciğer fibrozisini saptama amaçlı kullanılmış ancak USG'den daha duyarlı bulunmamıştır. MRG ve BT ile sadece dalak volümü fibrozis ile uyumlu bulunmuştur (85).

-Biyokimyasal Yöntemler

Karaciğer fibrozisini gösteren biyokimyasal belirteçler ekstrasellüler matriks (ESM) dönüşümünü gösteren direkt belirteçler ve karaciğer fonksiyonunu gösteren indirekt belirteçler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (81).

i. Direkt Serum Belirteçleri

Direkt serum göstergelerini fibrozis sürecindeki ekstrasellüler matriks ve matriks ilişkili metabolitler oluşturur. Bunlar arasında üzerinde en çok çalışılmış olanlar; prokollajen peptidler (prokollajen I ve III), tip- I ve IV kollajen, YKL-40 (mammalian chitinase-like proteins), MMP (matrix metalloproteinase), hyaluranik asit, laminin, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve 2 (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinase), TGF- α , TGF- β , PDGF 'dir. Elde edilen iyi sonuçlar olmakla birlikte hiçbirinin sensitivite ve spesifitesi klinik kullanıma girecek kadar iyi bulunmamıştır (86).

ii. İndirekt Serum Belirteçleri

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde, özellikle kronik HCV hastalarında, birçok serum belirteci kullanılmıştır (75).

Serumda AST, ALT, bilirubin, alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), albümin ve gama globulin düzeyleri, trombosit sayısı, alfa-2 makroglobulin, haptoglobin ve apolipoprotein A1, protrombin zamanı (PTZ) gibi biyokimyasal belirteçler ile bu belirteçlerin birkaçını bir araya getirerek daha anlamlı hale getirmeyi amaçlayan panel testler indirekt serum göstergelerini oluşturmaktadır (75).

Panel testlerden bazıları şunlardır;

APRI (AST to Platelet Ratio Index): KHC hastalarında önemli derecede fibroz ve sirozun tahmininde yüksek derecede doğru olduğu ileri sürülmüştür

PGA: Protrombin indeksi, GGT, apolipoprotein A1 kullanılarak fibrozis hesabı yapılır.

Fibrotest; α 2 makroglobulin, haptoglobin, GGT, total bilirubin, apo A1, yaş ve cinsiyete göre hesaplanır. Yapılan çalışmalara göre fibrotest karaciğer biyopsisine iyi bir alternatif gibi gözükse de çeşitli ülkelerde 100-320 Euro arasındaki maliyeti kullanımını kısıtlamaktadır. Bir başka problem de kronik hepatit C'li hastalarda normal serum transaminaz değerleri olan hastalarda Fibrotestin değerinin düşüklüğüdür (86).

ActiTest; Fibrotest belirteçlerine ALT ilavesi ile yapılır. ActiTest – Fibrotest kombinasyonu ile “Fibrosure” ticari ismindeki testlerin karaciğer fibrozisi ve nekroinflamasyonunu saptamada kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (73).

Fibrometer: Platelet sayısı, protrombin zamanı, AST; hyalüronik asit, $\alpha 2$ makroglobulin, üre ve yaştan oluşan bir skorlama sistemidir.

Hepascore: Yaş, cinsiyet, bilirubin, GGT, hyalüronik asit ve $\alpha 2$ makroglobulinin kullanıldığı bir skorlama sistemidir.

FIB-4: Yaş, trombosit sayısı, AST, ALT değerleri kullanılarak oluşturulan bir skordur.

Fibro Spect-II: Hyalüronik asit, TIMP-1 ve $\alpha 2$ makroglobulin kullanılarak yapılan bir skorlama indeksidir.

Steato test: Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş glukoz, trigliserit, kolesterol ve vücut kitle indeksine fibrotest ve aktitest parametreleri eklenerek oluşturulmuş bir testtir.

Forns index: Yaş, platelet sayısı, GGT ve kolesterol değerlerinin kullanıldığı bir indekstir.

AP index: Yaş ve trombosit sayısı ile oluşturulmuş bir indekstir.

^{13}C -methacetin nefes testi (MBT): Hastaya 75 mg ^{13}C -methacetin içirilmekte ve belirli aralıklarla hastanın verdiği nefeste karaciğerde oluşan metaboliti $^{13}\text{CO}_2$ ölçülmektedir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışma yürütülmüştür. Aynı kurumda, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği ve Gastroenteroloji polikliniğinde, 1 Eylül 2014 ile 31 Mart 2016 tarihleri arasında, kronik hepatit B saptanan hastalar çalışmaya alınmıştır.

EASL 2012 (47) rehberine göre perkütan karaciğer iğne biyopsisi yapılma endikasyonu olan ve 18 yaşından büyük olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Perkütan karaciğer iğne biyopsisi yapılması kontrendike olan, hamile, önceden HBV tedavisi almış ve 18 yaşından küçük olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 63 olgu, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" onayı alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

EASL 2012 (47) rehberine göre kronik hepatit B hastalığı kriterlerini (6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği, serum HBV-DNA düzeyinin >2000 IU/mL olması, kalıcı veya aralıklı ALT/AST yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde orta ya da ileri düzeyde nekroinflamasyon) karşılayan hastalar çalışmaya alındı.

3.2. Çalışmadaki dışlanma kriterleri

İnaktif hepatit B taşıyıcıları (6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği, HBeAg (-) / AntiHBeAg (+) , HBV DNA < 2000 IU/ ml olan, ALT ve AST düzeyi sürekli olarak normal olan ve karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulguların görülmediği hasta grubu), immün toleran fazdaki (HBeAg pozitif, yüksek HBV-DNA düzeyi, ALT düzeyi normal ve karaciğer histolojisinde belirgin bozulma olmayan) hastalar, HIV ya da HCV koinfeksiyonu olan hastalar, viral etyoloji dışı olan diğer kronik karaciğer hastalıkları (otoimmün hepatit, toksik hepatit, granülomatöz hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, kolestatik karaciğer hastalığı) olan hastalar, önceden HBV tedavisi almış olan hastalar, gebe hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan tüm olguların, yaşı, cinsiyeti, sigara, alkol veya madde kullanımı, eşlik eden hastalık veya koinfeksiyon varlığı, kullandığı ilaçlar ve olası hepatit bulaş yolu sorgulandı. Sistemik olarak fizik muayene yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı (kg) / boy (m²) formülüne göre hesaplandı. Laboratuvar olarak koagülasyon ve hemogram testleri yapıldı. Karaciğer biyopsisi için uygun anatomik bölgenin belirlenmesi için karaciğer

biyopsisinin yapılacağı gün hastalara ikinci kez abdomen ultrasonografisi yaptırıldı, biyopsi yapılacak anatomik bölge işaretlendi, cilt, cilt altı kalınlığı ve biyopsi derinliği belirlendi.

Hastalardan karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler (AST, ALT, GGT, ALP vd.), koagülasyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, tiroid fonksiyon testleri, otoimmün testler (ANA, AMA, ASMA, ANCA ve AntidsDNA), hepatit göstergeleri (AntiHAVİgG, HBsAg, AntiHBs, AntiHBcİgG, HBcAg, AntiHBc, AntiHCV ve AntiHDV), AntiHIV, AFP ve HBV-DNA istendi.

Hastalardan jelli düz tüplere (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya) 8-10 ml venöz kan alınıp, steril koşullarda 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumları elde edildi. Serumlar çalışma anına kadar derin dondurucuda -80 °C'de temiz ve kuru eppendorf tüplerde saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. İnterferon-gamma inducible protein 10 (İnterferon-gamma indükleyici protein 10, IP-10) antikoru ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetlendi. Her kuyucuğa biyotin işaretli antikor ve streptavidin işaretli "horseradish peroksidaz" (HRP) enzimi eklenerek bir saat 37°C de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solüsyonuyla yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELISA plate okuyucuda 450 nm'de absorbanlar okunup standart absorban eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELISA yöntemi için Biotek (ELx800, USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında Human interferon-inducible protein 10 (IP-10) ELISA kiti (*YH-biosearch*, Shangai, China, referans no: YHB20150916108; lot no: 20150916) kullanıldı.

Çalışmada HBV-DNA düzeyi PCR yöntemi ile ve serum IP-10 düzeyi ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi tek bir patolog tarafından modifiye Ishak histolojik aktivite indeksine göre yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal testler ve koagülasyon testleri kullanılarak nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi (MPV: mean platelet volume), AST'nin trombosit sayısına oranı (APRI: AST to platelet ratio indeks) hesaplandı.

APRI;

$$APRI = \frac{\text{AST düzeyi (IU/l)} / \text{AST normalin üst sınırı (IU/l)}}{\text{Trombosit sayısı (10}^9\text{/l)}} \times 100$$

formülü ile,

Fibro Q indeksi;

$$\text{Fibro Q} = \frac{10 \times \text{yaş (yıl)} \times \text{AST} \times \text{PT INR}}{\text{Trombosit sayısı} \times \text{ALT}}$$

formülü ile,

AAR indeksi; AST'nin ALT'ye oranı hesaplanarak, AP indeksi; hastaların yaşı ve trombosit sayısı kullanılarak,

FIB-4 indeksi;

$$\text{FIB} - 4 = \frac{\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (IU/l)}}{\text{Trombosit sayısı (10}^9\text{/l)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/l)}}$$

formülü ile,

GUCI indeksi;

$$\text{GUCI} = \frac{\text{AST düzeyi (IU/l)}}{\text{AST normalin üst sınırı (IU/l)}} \times \text{INR} \times \frac{100}{\text{Trombosit sayısı (10}^9\text{/l)}}$$

formülü ile hesaplandı.

Serum IP-10 ile birlikte fibrozis indekslerinin her biri fibrozis evresi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 for Windows istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm değerlerin ortalama ve standart sapmaları (ortalama \pm SD) hesaplandı. Homojen dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin analizlerinde Pearson korelasyon analizi, homojen dağılım göstermeyen parametreler için ise Spearman Rho analizi kullanıldı. İki grup arasındaki değerlendirmelerde student-t test ve ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 24'ü kadın (%38,1), 39'u erkekti (%61,9). Karaciğer biyopsi sonucu hepatoselüler karsinom ile uyumlu olan bir hasta fibrozis evrelemesi yapılamadığından ve klinik olarak siroz tanısı nedeniyle karaciğer biyopsi kontrendikasyonu bulunan üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 20-70 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $42,5 \pm 11,9$ yıldır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $27,0 \pm 5,4$ kg/m² olarak hesaplandı. Hastaların demografik verileri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. 63 Kronik Hepatit B Hastasının Demografik Verileri

Demografik Veriler	Ortalama \pm SD	Değer Aralığı
Yaş ortalaması (yıl)	$42,5 \pm 11,9$	20-70
Cinsiyet, n (%)		
- Kadın	24 (38,1)	
- Erkek	39 (61,9)	
Boy (cm)	170 ± 7	155-196
Vücut Ağırlığı (kg)	$77,5 \pm 14,5$	46-113
VKİ (kg/m ²)	$27,0 \pm 5,4$	15,5-36,7

VKİ: Vücut kitle indeksi

Bulaş etyolojisi olasılıkla; yirmi sekiz hastada (%44,4) cinsel, 9 hastada (%14,3) horizontal, 11 hastada (%17,5) vertikal ve 15 hastada (%23,8) perkütan idi. Hastaların muhtemel hepatit B bulaş yolu Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. 63 Kronik Hepatit B Hastasında Muhtemel Hepatit B Bulaş Yolu

Bulaş Yolu	Sayı (%)
Cinsel temas	28 (44,4)
Horizontal bulaş	9 (14,3)
Vertikal bulaş	11 (17,5)
Perkütan temas	15 (23,8)

Hastaların ortalama IP-10 değeri $397,8 \pm 189,1$ pg/ml idi. Hastaların ortalama viral yükü HBV-DNA= $12.850.527 \pm 38.122.380$ IU/ml bulundu. On hastada (%15,9) HBeAg

pozitif saptanırken, 53 hastada (%84,1) HBeAg negatif saptandı. Hastaların 62'sinde (%98,4) anti HAV IgG pozitif iken, yalnızca bir hastada (%1,6) anti HAV IgG negatif saptandı. Hastaların ortalama histolojik aktivite indeksi (HAI) $4,5 \pm 1,8$ ve fibrozis skoru ise $0,9 \pm 1,2$ bulundu. Hastaların laboratuvar verileri, viral göstergeleri ve patoloji sonuçları Tablo 7 ve 8'de verilmiştir.

Tablo 7. 63 Kronik Hepatit B Hastasının Laboratuvar Verileri

Laboratuvar Verileri	Ortalama \pm SD	Değer Aralığı
Beyaz küre (K/uL)	6.390 ± 1620	3.600-10.840
Nötrofil (K/uL)	3.794 ± 1.254	1.370-7.740
Lenfosit (K/uL)	1.960 ± 582	800-3.310
Hemoglobin (g/dL)	$14,4 \pm 2,0$	7-17
Trombosit (K/uL)	222.683 ± 66.466	103.000-440.000
Ortalama korpusküler volüm (fL)	$86,9 \pm 5,8$	65-100
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	$13,3 \pm 12,8$	2-82
CRP (mg/dL)	$0,42 \pm 0,81$	0,02-4,36
Açlık kan şekeri (mg/dL)	$97,0 \pm 20,4$	73-179
BUN (mg/dL)	$12,1 \pm 3,1$	5-19
Kreatinin (mg/dL)	$0,75 \pm 0,11$	0,55-0,97
Kolesterol (mg/dL)	189 ± 42	94-293
Trigliserit (mg/dL)	112 ± 65	44-488
HDL (mg/dL)	45 ± 14	13-80
LDL (mg/dL)	127 ± 47	65-400
AST (IU/L)	$41,6 \pm 35,5$	10-196
ALT (IU/L)	$70,5 \pm 94,5$	7-680
ALP (IU/L)	$78,6 \pm 42,5$	36-351
GGT (IU/L)	$35,1 \pm 30,2$	8-185
LDH (IU/L)	$205,1 \pm 61,7$	136-475
T. bilirubin (mg/dL)	$0,74 \pm 0,43$	0,2-2,5
D. bilirubin (mg/dL)	$0,30 \pm 0,24$	0,1-1,8
Protein (g/dL)	$7,2 \pm 0,7$	4,0-8,4

Albumin (g/dL)	4,1 ± 0,4	3,6-5,0
Globulin (g/dL)	3,1 ± 0,5	1,4-4,5
aPTT (saniye)	32,3 ± 3,4	25,7-44,0
INR	1,07 ± 0,10	0,93-1,31
PTZ (saniye)	11,8 ± 1,0	10,1-14,5
AFP (ng/mL)	4,4 ± 5,8	1,3-39,7
Ortalama trombosit hacmi (fL)	10,2 ± 1,0	7,7-11,9
IP-10 (pg/mL)	397,8 ± 189,1	116-978

Tablo 8. 63 Kronik Hepatit B Hastasının Viral Göstergeleri ve Patoloji Sonuçları

Özellik	Sonuç
HBV-DNA, Ortalama ± SD (IU/ml)	12.850.527 ± 38.122.380
HbeAg Pozitifliği n, (%)	10, (%15,9)
Anti HAV IgG Pozitifliği n, (%)	62, (%98,4)
HAİ, Ortalama ± SD	4,5 ± 1,8
Fibrozis Skoru, Ortalama ± SD	0,9 ± 1,2

HAİ: Histolojik aktivite indeksi

Hastalar histopatolojik olarak ISHAK evrelemesine göre iki gruba ayrıldı. Fibrozis saptanmayan olgular Grup 1 (Evre 0 ve 1), fibrozis saptanan olgular Grup 2 (Evre 2,3 ve 4) olarak belirlendi. Buna göre 46 (%73) hastada fibrozis saptanmazken, 17 (%27) hastada fibrozis saptandı. Fibrozis evresi 5 ve 6 olan hastamız yoktu. Toplamda Evre 0'da 35 hasta (%55,6), Evre 1'de 11 hasta (%17,4), Evre 2'de 8 hasta (%12,7), Evre 3'te 7 hasta (%11,1) ve Evre 4'te 2 hasta (%3,2) vardı. Tablo 9'da hastaların fibrozis skorları ve fibrozis skorlarına göre ortalama serum IP-10 düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 9. 63 Kronik Hepatit B Hastasının Fibrozis Skoru ve Fibrozis Skoruna Göre Ortalama Serum IP-10 Düzeyleri

Evre	Hasta Sayısı (%)	Ortalama Serum IP-10 Düzeyleri (Ortalama ± SD)
Evre 0	35 (55,6)	393,8 ± 217,1
Evre 1	11 (17,4)	321,8 ± 123,9
Evre 2	8 (12,7)	517,8 ± 178,1
Evre 3	7 (11,1)	401,6 ± 75,3
Evre 4	2 (3,2)	393,0 ± 161,2
Toplam	63 (100)	397,8 ± 189,1

Fibrozis saptanan hasta grubuyla fibrozis saptanmayan hasta grubu demografik verileri bakımından kıyaslandı. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,070$). Yine gruplar arasında cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p=0,242$, $0,207$, $0,178$ ve $0,112$). Hastaların fibrozis evresine göre demografik verileri Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. 63 Kronik Hepatit B Hastasının Fibrozis Evresine Göre Demografik Verileri

Demografik Veriler	Fibrozis evresi		p değeri
	Grup 1	Grup 2	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	26 (56,5)	13 (76,5)	0,242
Kadın	20 (43,5)	4 (23,5)	
Yaş (yıl)	40,8 ± 11,7	47,1 ± 11,6	0,070
Boy (cm)	169 ± 6	172 ± 8	0,207
Vücut Ağırlığı (kg)	75,8 ± 13,9	81,8 ± 15,7	0,178
VKİ (kg/m ²)	26,4 ± 5,2	28,9 ± 5,5	0,112

VKİ: Vücut kitle indeksi

Hasta grupları laboratuvar verileri, viral göstergeleri ve patoloji sonuçları açısından karşılaştırıldı. Serum IP-10 değeri fibrozisi olan grupta daha yüksek saptandı. Ancak bu fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,096$). Gruplar arasında sedimentasyon, CRP, trigliserit, HDL, ALT, ALP, GGT, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, protein, albumin, globulin, aPTT, PTZ, INR, AFP, HBV-DNA ve ortalama trombosit hacmi açısından anlamlı fark saptanmadı. Fibrozisi olan grupta ortalama korpusküler volüm, AST ve HAI istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,014$, $0,039$ ve $<0,001$). Fibrozisi olan grupta trombosit sayısı, kolesterol ve LDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı. (sırasıyla; $p=0,011$, $0,008$ ve $0,009$). Hastaların fibrozis varlığına göre laboratuvar verileri, viral göstergeleri ve patoloji sonuçları açısından karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. 63 Kronik Hepatit B Hastasının Hastaların Fibrozis Evresine Göre Laboratuvar Verileri, Viral Göstergeleri ve Patoloji Sonuçları

Laboratuvar Verileri	Grup 1 (Evre 0 ve 1)	Grup 2 (Evre 2,3 ve 4)	p Değeri
Beyaz küre (K/uL)	6.309 ± 1.596	6.610 ± 1.712	0,533
Nötrofil (K/uL)	3.723 ± 1.281	3.985 ± 1.193	0,454
Lenfosit (K/uL)	1.949 ± 537	1.990 ± 709	0,830
Hemoglobin (g/dL)	14,2 ± 2,1	15 ± 1,5	0,095
Trombosit (K/uL)	235.565 ± 64.320	187.824 ± 60.952	0,011
Ortalama korpusküler volüm (fL)	85,7 ± 5,3	90,0 ± 5,9	0,014
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	13,8 ± 14,1	12,1 ± 8,9	0,562
CRP (mg/dL)	0,44 ± 0,88	0,35 ± 0,58	0,636
Açlık kan şekeri (mg/dL)	96,3 ± 18,7	98,9 ± 24,9	0,695
BUN (mg/dL)	11,8 ± 3,1	12,9 ± 3,1	0,250
Kreatinin (mg/dL)	0,75 ± 0,12	0,76 ± 0,09	0,691
Kolesterol (mg/dL)	196 ± 44	169 ± 31	0,008
Trigliserit (mg/dL)	117 ± 72	98 ± 39	0,194
HDL (mg/dL)	45 ± 14	43 ± 14	0,597

LDL (mg/dL)	134 ± 52	108 ± 24	0,009
AST (IU/L)	34,9 ± 29,9	59,9 ± 43,2	0,039
ALT (IU/L)	59,4 ± 100,1	100,5 ± 71,7	0,080
ALP (IU/L)	77,0 ± 46,3	83,1 ± 30,8	0,548
GGT (IU/L)	30,6 ± 29,3	47,1 ± 30,2	0,063
LDH (IU/L)	209,8 ± 67,6	192,5 ± 41,2	0,227
T. bilirubin (mg/dL)	0,73 ± 0,44	0,78 ± 0,40	0,675
D. bilirubin (mg/dL)	0,30 ± 0,27	0,29 ± 0,14	0,822
Protein (g/dL)	7,27 ± 0,71	7,05 ± 0,58	0,227
Albumin (g/dL)	4,18 ± 0,42	4,06 ± 0,27	0,182
Globulin (g/dL)	3,09 ± 0,49	2,99 ± 0,57	0,555
aPTT (saniye)	31,81 ± 3,28	33,72 ± 3,4	0,058
INR	1,07 ± 0,10	1,09 ± 0,09	0,270
PTZ (saniye)	11,77 ± 1,06	12,06 ± 1,00	0,325
AFP (ng/mL)	4,47 ± 6,07	4,35 ± 4,97	0,937
HBV-DNA (IU/ml)	13.050.053 ± 39.693.736	12.310.631 ± 34.638.423	0,943
IP-10 (pg/ml)	376,6 ± 199,9	455,2 ± 146,1	0,096
HAİ	3,87 ± 1,32	6,24 ± 1,75	<0,001
Ortalama trombosit hacmi (fL)	10,3 ± 1,0	9,8 ± 1,0	0,094

Hastalar histopatolojik olarak ISHAK evrelemesine göre HAİ 2-5 olanlar (nekroenflamatuvar aktivite yok) ve HAİ 6-11 olanlar (nekroenflamatuvar aktivite var) olarak iki gruba ayrıldı. Buna göre 45 (%71,4) hastada HAİ 2-5 (Grup 1), 18 (%28,6) hastada ise HAİ 6-11 (Grup 2) olarak bulundu. İki grubun demografik verileri arasında anlamlı farklılık yoktu. Trombosit sayısı, HDL, LDL, kolesterol ve albumin HAİ yüksek grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı. AST, ALT, GGT, INR, PTZ ve fibrozis evresi HAİ yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. İki grup arasında serum IP-10 seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,712). İki grubun demografik ve laboratuvar verileri, viral göstergeleri ve patoloji sonuçları açısından karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. 63 Kronik Hepatit B Hastasının Histolojik Aktivite İndeksine Göre Karşılaştırılması

Özellik	Grup1	Grup2	p Değeri
Cinsiyet Erkek	28 (%62,2)	11 (%61,1)	0,935
Kadın	17 (%37,8)	7 (%38,9)	
Yaş (yıl)	41,2 ± 11,6	45,8 ± 12,4	0,182
Boy (cm)	169 ± 69	170 ± 71	0,911
Vücut Ağırlığı (kg)	75,4 ± 13,4	82,5 ± 16,3	0,112
VKİ (kg/m ²)	26,3 ± 5,0	28,7 ± 5,8	0,145
Beyaz küre (K/uL)	6.452 ± 1.637	6.233 ± 1.611	0,630
Nötrofil (K/uL)	3.875 ± 1.328	3.591 ± 1.055	0,377
Lenfosit (K/uL)	1.977 ± 521	1.916 ± 727	0,750
Hemoglobin (g/dL)	14,4 ± 2,0	14,3 ± 1,9	0,897
Trombosit (K/uL)	233.600 ± 63.782	195.388 ± 66.917	0,047
Ortalama korpusküler volüm (fL)	86,0 ± 5,5	89,0 ± 6,0	0,082
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	12,9 ± 13,8	14,3 ± 10,2	0,679
CRP (mg/dL)	0,34 ± 0,68	0,60 ± 1,06	0,348
Açlık kan şekeri (mg/dL)	94,2 ± 16,3	103,9 ± 27,4	0,177
BUN (mg/dL)	12,3 ± 2,8	11,7 ± 3,8	0,520
Kreatinin (mg/dL)	0,76 ± 0,11	0,72 ± 0,11	0,208
Kolesterol (mg/dL)	197 ± 42	167 ± 34	0,005
Trigliserit (mg/dL)	116 ± 72	100 ± 38	0,247
HDL (mg/dL)	47 ± 14	39 ± 11	0,019
LDL (mg/dL)	134 ± 52	108 ± 26	0,010
AST (IU/L)	29,1 ± 15,2	72,8 ± 50,5	0,002
ALT (IU/L)	43,6 ± 33,8	137,9 ± 151,3	0,018
ALP (IU/L)	77,4 ± 46,1	81,6 ± 32,9	0,685
GGT (IU/L)	29,5 ± 27,9	48,9 ± 32,0	0,032
LDH (IU/L)	202,8 ± 66,9	210,8 ± 47,4	0,598
T. bilirubin (mg/dL)	0,70 ± 0,38	0,85 ± 0,52	0,293

D. bilirubin (mg/dL)	0,27 ± 0,16	0,37 ± 0,37	0,296
Protein (g/dL)	7,32 ± 0,54	6,93 ± 0,90	0,102
Albumin (g/dL)	4,24 ± 0,34	3,92 ± 0,40	0,006
Globulin (g/dL)	3,08 ± 0,44	3,02 ± 0,66	0,713
aPTT (saniye)	32,1 ± 3,2	32,8 ± 3,7	0,448
INR	1,05 ± 0,09	1,13 ± 0,08	0,001
PTZ (saniye)	11,6 ± 1,0	12,5 ± 0,90	0,002
AFP (ng/mL)	4,7 ± 6,1	3,7 ± 4,8	0,497
HBV-DNA (IU/ml)	7.913.830 ± 30.201.443	25.192.268 ± 52.093.556	0,200
IP-10 (pg/ml)	402,7 ± 204,6	385,6 ± 147,6	0,712
Fibrozis Evresi	0,53 ± 0,96	1,78 ± 1,26	0,001
Ortalama trombosit hacmi (fL)	10,1 ± 1,0	10,2 ± 0,8	0,830

Grup 1: Nekroinflamatuvar aktivite 2-5, Grup 2: Nekroinflamatuvar aktivite 6-11, VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastalar HBeAg durumuna göre HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Buna göre hastaların 53'ü HBeAg negatif (%84,1) ve 10'u HBeAg pozitif (%15,9) saptandı. İki grubun demografik verileri arasında anlamlı fark saptanmadı. Açlık kan şekeri ve trigliserit HBeAg negatif grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca serum IP-10 seviyeleri HBeAg negatif grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,04). Hastaların HBeAg durumuna göre laboratuvar verileri, viral göstergeleri ve patoloji sonuçları açısından karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. HBeAg Negatif ve HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B Hastalarının Karşılaştırması

Tüm Veriler	Grup 1 (n=53)	Grup 2 (n=10)	p Değeri
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	31 (58,5)	8 (80,0)	0,182
Kadın	22 (41,5)	2 (20,0)	
Yaş (yıl)	42,6 ± 10,2	42,0 ± 19,3	0,923
Boy (cm)	168 ± 61	173 ± 98	0,182
Vücut Ağırlığı (kg)	78,3 ± 14,4	72,9 ± 14,7	0,306
VKİ (kg/m ²)	27,5 ± 5,2	24,4 ± 5,5	0,125

Beyaz küre (K/uL)	6.397 ± 1.663	6.353 ± 1.451	0,933
Nötrofil (K/uL)	3.799 ± 1.282	3.766 ± 1.153	0,936
Lenfosit (K/uL)	1.990 ± 577	1.800 ± 613	0,382
Hemoglobin (g/dL)	14,5 ± 1,9	14,0 ± 2,3	0,592
Trombosit (K/uL)	220.886 ± 67.072	232.200 ± 65.736	0,627
Ortalama korpusküler volüm (fL)	86,8 ± 5,9	87,0 ± 4,6	0,886
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	13,6 ± 13,3	11,8 ± 10,1	0,626
CRP (mg/dL)	0,36 ± 0,69	0,72 ± 1,25	0,400
Açlık kan şekeri (mg/dL)	98,3 ± 21,6	89,8 ± 9,0	0,046
BUN (mg/dL)	11,9 ± 2,8	12,9 ± 4,3	0,533
Kreatinin (mg/dL)	0,75 ± 0,11	0,72 ± 0,13	0,427
Kolesterol (mg/dL)	191 ± 41	176 ± 46	0,367
Trigliserit (mg/dL)	116 ± 68	87 ± 27	0,033
HDL (mg/dL)	44 ± 13	43 ± 18	0,837
LDL (mg/dL)	129 ± 49	115 ± 37	0,330
AST (IU/L)	40,2 ± 32,9	48,8 ± 48,2	0,598
ALT (IU/L)	70,1 ± 98,8	72,4 ± 71,2	0,933
ALP (IU/L)	77,6 ± 45,1	84,2 ± 25,8	0,527
GGT (IU/L)	34,9 ± 32,0	36,0 ± 18,5	0,881
LDH (IU/L)	206,5 ± 64,1	197,3 ± 49,1	0,611
T. bilirubin (mg/dL)	0,74 ± 0,38	0,77 ± 0,65	0,862
D. bilirubin(mg/dL)	0,28 ± 0,15	0,38 ± 0,50	0,554
Protein (g/dL)	7,29 ± 0,54	6,81 ± 1,13	0,222
Albumin (g/dL)	4,18 ± 0,34	3,96 ± 0,56	0,251
Globulin (g/dL)	3,10 ± 0,48	2,85 ± 0,61	0,248
aPTT (saniye)	32,3 ± 3,7	32,1 ± 1,2	0,687
INR	1,07 ± 0,09	1,08 ± 0,11	0,748
PTZ (saniye)	11,8 ± 1,0	11,9 ± 1,2	0,862
AFP (ng/mL)	4,67 ± 6,17	3,18 ± 2,46	0,204
HBV-DNA (IU/ml)	5.148.521 ±	53.671.155 ±	0,072

	19.472.815	74.966.977	
IP-10 (pg/ml)	422,2 ± 190,3	268,4 ± 122,1	0,004
HAİ	4,47 ± 1,37	5,02 ± 1,63	0,395
Fibrozis Evresi	0,81 ± 1,16	1,30 ± 1,33	0,301
Ortalama trombosit hacmi (fL)	10,1 ± 1,0	10,3 ± 0,7	0,555

Grup 1: HBeAg negatif hastalar, Grup 2: HBeAg pozitif hastalar, HAİ: Histolojik aktivite indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi

HBeAg pozitif olan hastalar fibrozisi olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrılıp fibrozis korelasyon araştırıldığında, HbeAg pozitif hastalarda fibrozis evresinin serum IP-10 seviyeleri ile korele olduğu saptandı (p=0,043). Ancak aynı ilişki HbeAg negatif hastalarda saptanamadı (p=0,182).

Hastaların non-invaziv fibrozis skorları ve göstergeleri hesaplanarak fibrozis evresine göre kıyaslandı. AST'nin ALT'ye oranı (AAR) ve trombosit sayısı fibrozisi olan grupta anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla p=0,012 ve 0,011), GUCI ve APRI skorları ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p= 0,005 ve 0,006). FIBRO-Q, N/L, FIB-4 ve ortalama trombosit hacmi (MPV) açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların fibrozis varlığına göre non-invaziv fibrozis skorlamalarının karşılaştırılması Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. 63 Kronik Hepatit B Hastasında Fibrozis Evresine ile Non-invaziv Fibrozis Göstergelerinin Karşılaştırılması

Fibrozis Belirteçleri	Grup 1 (Evre 0 ve 1) n=46	Grup 2 (Evre 2, 3 ve 4) n=17	p Değeri
AAR	0,89 ± 0,43	0,67 ± 0,23	0,012
FIBRO-Q	1,74 ± 1,09	2,08 ± 1,27	0,332
GUCI	0,51 ± 0,46	1,14 ± 0,78	0,005
N/L	2,06 ± 0,98	2,18 ± 0,87	0,641
APRI	0,48 ± 0,46	1,02 ± 0,68	0,006
FIB-4	1,12 ± 0,69	1,12 ± 0,72	0,984
MPV (fL)	10,3 ± 1,0	9,8 ± 1,0	0,094
Trombosit sayısı (K/uL)	235565 ± 64320	187824 ± 60952	0,011
IP-10 (pg/ml)	376,6 ± 199,9	455,2 ± 146,1	0,096

AAR: AST'nin ALT'ye oranı indeksi, Fibro Q: fibro-quotient, GUCI: Göteborg Üniversitesi siroz indeksi, N/L: nötrofil lenfosit oranı, APRI: AST'nin trombosit oranı indeksi, FIB-4: 4 faktöre dayalı fibrozis indeksi, MPV: ortalama trombosit hacmi, IP-10: İnterferon gamma indükleyici protein-10

Non-invaziv fibrozis göstergelerinin birbirleriyle korelasyonları araştırıldı. Buna göre; AAR ile FIBRO-Q, AAR ile N/L, FIBRO-Q ile N/L ve GUCI ile APRI arasında pozitif yönde, AAR ile GUCI ve AAR ile APRI arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi. Birbirleriyle ilişkili olan non-invaziv fibrozis göstergeleri ve korelasyon katsayıları Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. 63 Kronik Hepatit B Hastasında Birbirleriyle İlişkili Olan Non-invaziv Fibrozis Göstergeleri ve Korelasyon Katsayıları

Karşılaştırılan Fibrozis Belirteçleri	r Değeri	p Değeri
AAR - FIBRO-Q	0,665	<0,001
AAR - GUCI	-0,364	0,003
AAR - N/L	0,347	0,005
AAR - APRI	-0,361	0,004
FIBRO-Q - N/L	0,350	0,005
GUCI - APRI	0,995	<0,001

AAR: AST'nin ALT'ye oranı indeksi, Fibro Q: fibro-quotient, GUCI: Göteborg Üniversitesi siroz indeksi, N/L: nötrofil lenfosit oranı, APRI: AST'nin trombosit oranı indeksi

Laboratuvar verilerinin birbirleriyle olan korelasyonları araştırıldı. Buna göre; IP-10 ile trombosit sayısı, IP-10 ile eritrosit sedimentasyon hızı, AST ile ALT, AST ile GGT, ALT ile GGT ve ALP ile GGT arasında pozitif yönde ve IP-10 ile HBV-DNA arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi. Birbirleriyle ilişkili olan laboratuvar verileri ve korelasyon katsayıları Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. 63 Kronik Hepatit B Hastasında Birbirleriyle İlişkili Olan Laboratuvar Verileri ve Korelasyon Katsayıları

Karşılaştırılan Laboratuvar Verileri	r değeri	p değeri
IP-10 – Trombosit sayısı	0,265	0,036
IP-10 – Eritrosit sedimentasyon hızı	0,260	0,040
IP-10 - HBV-DNA	-0,288	0,022
AST - ALT	0,885	<0,001
AST - GGT	0,541	<0,001
ALT – GGT	0,463	<0,001
ALP - GGT	0,253	0,046
Ortalama trombosit hacmi - Albumin	0,253	0,045
HBV-DNA - Albumin	-0,344	0,006

Son olarak 63 KHB hastasının karaciğer fibrozisi, HAİ ve HBeAg durumuna göre serum IP-10 düzeylerinin karşılaştırılması tek bir tablo olarak Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. 63 Kronik Hepatit B Hastasında Karaciğer Fibrozisi, HAİ ve HBeAg Durumuna Göre Serum IP-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Karşılaştırılan Veriler	IP-10 Düzeyi (pg/ml)	p değeri
Karaciğer Fibrozisi		
Grup 1	376,6 ± 199,9	0,096
Grup 2	455,2 ± 146,1	
Histolojik Aktivite İndeksi		
Grup 1	402,7 ± 204,6	0,712
Grup 2	385,6 ± 147,6	
HBeAg Durumu		
HBeAg Negatif	422,2 ± 190,3	0,004
HBeAg Pozitif	268,4 ± 122,1	

Karaciğer fibrozisi Grup 1: Evre 0 ve 1, Grup 2: Evre 2,3 ve 4; Histolojik Aktivite İndeksi Grup1: HAİ 2-5, Grup 2: HAİ 6-11

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile infekte olup, bunların 400 milyondan fazlasında kronik enfeksiyon geliştiği tahmin edilmektedir (1,2,3). Kronik hepatit B hastalarında karaciğer fibrozis evresinin saptanması; tedavi gereksiniminin belirlenmesi ve prognoz açısından büyük önem taşımaktadır (7). KHB hastalarında karaciğer hasarı ile gelişen nekroinflamasyon ve fibrozisin saptanabilmesi için en sık kullanılan yöntem karaciğer biyopsisidir (87). Karaciğer biyopsisi, kronik hepatit ve sirozda fibrozisin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilir (7). Ancak biyopsinin invaziv bir girişim olması nedeniyle ağrı, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonların gözlenebilmesi, en az 6-12 saat hastane gözetimi gerektirmesi, maliyetinin yüksek olması, ancak 2-5 yılda bir tekrarlanabilmesi, örnekleme hatası olasılığı, alınan biyopsi materyalinin yetersizliği ve tekrarlanma gerekliliği olasılığı, histopatolojik değişikliklerin parankim içindeki heterojen dağılımı ve gözlemci farklılığı gibi pek çok dezavantajı bulunmaktadır (72,88). Tedavi başlanan kronik hepatitli hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesi için pratik bir işlem değildir. Kronik viral hepatitlerde karaciğerin her bölgesi aynı şekilde etkilenmediğinden tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini yansıtmayabilir. Ayrıca aynı biyopsi materyalinin değerlendirilmesinde patologlar arasında uyum oranında farklılıklar saptanmıştır (89). Bu nedenle karaciğer fibrozisini göstermek için biyopsi dışında yeni yöntemler araştırılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda basit non-invaziv yöntemlerle fibrozisi değerlendirmek önemli bir araştırma konusu olmuş ve bu alanda yapılan çalışmalar sonucunda birtakım gelişmeler kaydedilmiştir. Karaciğerde fibrozisin tanımlanmasında fibrozisin direkt göstergeleri, fibrozisin indirekt göstergeleri ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır (90). Ancak pahalı ve uygulaması zor olan bu testler henüz pratik uygulamada rutin olarak kullanım alanı bulamamışlardır (91,92).

Non-invaziv değerlendirme; klinik bulgular, fizik muayene, laboratuvar testleri, serum fibrozis ve enflamasyon işaretleri, USG ve radyolojik rutin görüntülemeyi içerir. Hiçbiri tek başına karaciğer fibrozisinin önceden belirlenmesinde doğru ve güvenilir değildir (93). Non-invaziv testler, erken ya da ilerlemiş fibrozisin değerlendirilmesinde yararlı; ancak orta derecedeki fibrozisin değerlendirilmesinde daha az yararlıdır. Çalışmaların çoğu KHC hastalarını kapsamakla birlikte, bazı araştırmacılar Hepatit B hastalarında da bu testleri çalışmışlardır (94). Karaciğer biyopsisi ve kombine non-invaziv testlerin ardışık kullanımı ile yapılan bir çalışmada fibrozis ve siroz tanısında doğruluk oranları, KHC'de % 95'in üstünde ve KHB'de ortalama %50-70 oranında bildirilmiştir (95).

Son yıllarda kronik hepatit hastalarında araştırılan girişimsel olmayan yöntemlerden biri de serum IP-10 düzeyinin ölçümüdür. IP-10; non-ELR CXC kemokin ailesine ait 10 kD'luk küçük bir proteindir (96). Spesifik reseptörü olan CXCR3'e bağlanıp aktif CXCR3+ T hücrelerini karaciğer parankimine toplayarak karaciğer hasarının başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar (97). Bu nedenle serum IP-10 seviyelerinin immün aktivite için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (98). IP-10 temel olarak hepatositlerden ve karaciğer sinüzoidal endotelyumundan salınır (99). IP-10 seviyelerinin karaciğer inflamasyonu, fibrozis evresi, viral yük ve akut greft rejeksiyonu ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (97, 100, 101, 102). Bir çalışmada yapılmış olan fare deneyleriyle IP-10'un natural killer (NK) hücre aracılı hepatik stellat hücre inaktivasyonunu önleyerek karaciğer fibrozisini desteklediği gösterilmiş ve IP-10 blokajının hepatik fibrozis tedavisinde olası bir hedef olabileceği belirtilmiştir (103).

Serum IP-10 seviyeleri özellikle Hepatit C hastalarında Hepatit B hastalarına göre daha fazla yükselmiştir. IP-10 ekspresyonu KHC hastalarında histolojik aktivite ve lobüler inflamasyonla koreledir (104). KHC aksine KHB üzerine IP-10'un etkisini gösteren sınırlı klinik çalışma vardır (105). IP-10'un KHB'deki kesin rolü henüz açık olmasa da bir çalışmada IP-10 kinetiklerinin KHB hastalarında alevlenmelerle ilişkili olduğu gösterilmiş olup bu bulgular serum IP-10 seviyelerinin immün aktiviteyi yansıtabileceğini desteklemektedir (106).

Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarla HBV enfeksiyonunda serumda IP-10 düzeylerinin arttığı gösterilmiş ancak özellikle KHB'de serum IP-10 düzeylerinin karaciğerde oluşan fibrozis ile olan ilişkisini inceleyen sınırlı çalışmaya rastlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda kronik hepatit B hastalarında serum IP-10 düzeylerinin fibrozis skoru ve histolojik aktivite indeksi ile korelasyonu araştırılarak, serum IP-10 düzeylerinin karaciğerde oluşan nekroinflamasyonun ve fibrozisin varlığı ve derecesinin bir göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağına saptanması birincil hedef olarak belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda KHB hastalarında karaciğer biyopsisinde fibrozisi olan grupta serum IP-10 seviyelerini fibrozisi olmayan gruba göre daha yüksek saptadık. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu sonuç, hasta sayımızın ve özellikle ileri evredeki hasta sayımızın sınırlı olmasından kaynaklanmış olabilir. Sevgi ve ark. serum IP-10 seviyelerini KHB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar ve fibrozisi olan hastalarda hafif fibrozisi olanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır (107). Nikolova ve ark. ise bizim çalışmamıza benzer olarak serum IP-10 seviyeleri ile karaciğer fibrozisi arasında korelasyon saptamamışlardır (108). KHB hastalarında IP-10 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada Wang ve ark. periferik kan

mononükleer hücrelerinde IP-10 mRNA seviyelerini ve serum IP-10 seviyelerini KHB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. KHB hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerindeki IP-10 mRNA seviyeleriyle plazma IP-10 seviyeleri arasında korelasyon olduğunu, yine IP-10 plazma seviyeleri ile ALT ve plazma HBV-DNA seviyeleri arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak KHB hastalarında IP-10'un inflamatuvar hücrelerin karaciğere yönlendirilmesinde ve hepatit B kronikleşmesinin gelişiminin indüklenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (97). Yine Wang ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada KHB'ye bağlı sirozlu hastalarda serum IP-10 ve IP-10 mRNA seviyelerini sirozlu hastalarda da yüksek bulmuşlar, bu yüksekliğin HBV-DNA ile korele olduğunu saptamışlar ve IP-10'un post-hepatik siroz progresyonunda önemli rolü olduğu sonucuna ulaşmışlardır (8). Mihm ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise KHB, KHC ve non-viral hepatitli hastalarda IP-10 ekspresyonunun hepatik IFN-gamma ve IL-18 mRNA birikimiyle ilişkisini incelemişler ve IP-10'un KHC hastalarında T helper hücrelerin ve monositlerin karaciğere toplanmasıyla ilişkili olduğunu ve bunun rolünün KHB'de daha az belirleyici olduğunu iddia etmişlerdir (99). Bizim çalışmamızda KHB hastalarında serum IP-10 seviyeleriyle fibrozis düzeyi arasında anlamlı ilişki saptamamış olsak da; hastaları HBeAg durumuna göre gruplara ayırdığımızda, ayrı bir önem teşkil eden, Türkiye'de hasta sayısının az olduğu HBeAg pozitif hasta grubunda serum IP-10 düzeylerinin fibrozisle korele olduğunu gördük. Bunun IP-10'un immün aktivite belirteci olmasından ve HBeAg pozitif hastalardaki daha yüksek düzeyde viral replikasyona bağlı daha güçlü immün yanıtın kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bunların dışında IP-10'un KHC'de tedavi yanıtıyla ilişkili olmasından (109, 110, 111, 112, 113) yola çıkılarak KHB için benzer çalışmalar yapılmıştır. Sonneveld ve ark. HBeAg pozitif KHB hastalarında tedavi öncesi yüksek IP-10 seviyelerinin Peg-IFN tedavisi sonrası artmış HBeAg kaybı olasılığıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır (9). Willemse ve ark. bazal plazma IP-10 seviyeleri yüksek olan HBeAg pozitif KHB hastalarında Peg-IFN ve adefovir tedavisine yanıtı anlamlı olarak daha yüksek oranda bulmuşlar, ancak HBeAg negatif hastalarda bu ilişkiyi gösterememişlerdir (114). Papatheodoridis ve ark. daha önce KHB tedavisi almamış HBeAg negatif KHB hastalarında 4-yıllık entekavir tedavisiyle serum IP-10 seviyelerindeki değişimi gözlemlemiş ve üçüncü yıldan itibaren IP-10 düzeylerinde anlamlı yükselme saptamışlardır (115). Ayrıca Jaroszewicz ve ark. IP-10'un KHB hastalarında nükleozid/nükleotid analoglarıyla tedavi sırasında HBsAg kaybı için öngördürücü bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (116). Wong ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tedavi öncesi düşük serum IP-10 düzeylerinin HBsAg seroklirensiyle ilişkilendirilebileceğini bulmuşlardır (117).

Bizim çalışmamızın amacı serum IP-10 düzeyleriyle karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis arasındaki ilişkiyi araştırmak olduğundan tedavi yanıtıyla IP-10 ilişkisini incelemedik.

Çalışmamızda serum IP-10 ile hastaların demografik verileri arasında korelasyon saptamadık. Çalışmamızda gruplar arasında demografik özelliklerin benzer olması sadece HAI ve fibrozis gibi özelliklerin karşılaştırması açısından avantajlı bir durum olabilir. Nikolova ve ark.'nın çalışmasında da yaş ve cinsiyet ile serum IP-10 seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır (108). Ancak Saudy ve ark.'nın çalışmasında HBsAg pozitif hastalarda yaş ile serum IP-10 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (118). Bu sonucun hepatit B hastalığının uzun dönemde yineleyici alevlenme ve iyileşmelerle seyreden inflamasyonla karakterize bir hastalık olduğundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda serum IP-10 seviyeleri ile ALT arasında da ilişki saptamadık. Wang ve ark.'nın çalışmasında plazma IP-10 düzeyi arttıkça ALT de anlamlı olarak artmaktaydı (97). Ancak Nikolova ve ark.'nın çalışmasında IP-10 ile ALT arasında korelasyon yoktu (108). Ancak IP-10'un CXCR3 reseptörüyle etkileşmesi sonucu karaciğer dokularına monosit ve lenfositlerin çekilmesiyle hepatosit hasarı ve dolayısıyla ALT yükselmesi beklenebilecek bir durumdur.

Bizim çalışmamızda serum IP-10 düzeyleriyle HBV-DNA arasında negatif korelasyon saptadık. Wang ve ark.'nın çalışmasında pozitif yönde korelasyon bulunmuş olup (97), Nikolova ve ark.'nın çalışmasında ise korelasyon yoktu (108). Wang ve ark.'nın çalışmasında yüksek HBV-DNA viral yükünün kronik hepatit B hastalarında IP-10 indüksiyonu için ana etmen olabileceği belirtilmiş olsa da biz hasta sayımızın kısıtlılığı nedeniyle aksi yönde bir sonuç bulmuş olabiliriz.

Antonov ve ark.'nın yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer olarak IP-10 seviyeleriyle yaş, cinsiyet, ALT, histolojik aktivite ve karaciğer fibrozisi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (119). Saudy ve ark.'nın 116 HBsAg pozitif hastayla (24 inaktif taşıyıcı, 81 kronik hepatit ve 11 siroz) yaptıkları çalışmada serum IP-10 seviyeleriyle yaş, ALT, viral yük, fibrozis ve nekroinflamasyon arasında pozitif korelasyon bulmuşlar ve siroz gelişimi için öngördürücü IP-10 düzeyi sınırını 343,5 pg/ml olarak belirlemişlerdir (118). Bizim çalışmamızda Saudy ve ark.'nın çalışmasının aksine inaktif taşıyıcı ve siroz hastaları bulunmadığı için ve hasta sayımızın kısıtlılığı nedeniyle benzer sonuçlara ulaşmamış olabiliriz.

Çalışmamızda HBeAg negatif hastaların serum IP-10 seviyeleri HBeAg pozitif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sevgi ve ark.'nın çalışmasında HBeAg negatif ve

HBeAg pozitif hastaların serum IP-10 seviyeleri arasında anlamlı farklılık bildirilmemiştir (107). Brouwer ve ark.'nın çalışmasında HBeAg pozitif hastaların serum IP-10 seviyeleri HBeAg negatif hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (120). Bu çalışmada hastalar vahşi tip virüsle enfekte olup olmamalarına göre de iki gruba ayrılmış ve serum IP-10 seviyeleriyle ALT, histolojik aktivite ve karaciğer fibrozisi arasında yalnızca vahşi tip virüsle enfekte olan hastalarda korelasyon saptanmıştır. Bu da vahşi olmayan tiplerle karşılaştırıldığında vahşi tip virüsün daha belirgin bir immün yanıtı yol açmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda hastaların hangi tip virüsle enfekte olduğuna bakma şansımız olmadı. Çalışmamızda serum IP-10 seviyeleriyle histolojik ciddiyet arasında ilişki bulmamamızın bir nedeni bu olabilir.

Çalışmamızda non-invaziv fibrozis belirteçlerinden ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit sayısı, AST'nin ALT'ye oranı indeksi (AAR), fibro-quotient (Fibro Q), Göteborg Üniversitesi siroz indeksi (GUCI), nötrofil lenfosit oranı (N/L), AST'nin trombosit oranı indeksi (APRI) ve 4 faktöre dayalı fibrozis indeksi (FIB-4)'ün fibrozisle korelasyonları da incelendi.

Ekiz ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada KHB hastalarında ortalama trombosit hacmi (MPV) değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiş ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (121). Erken evre fibrozis ve ileri evre fibrozisli KHB ve KHC hastalarının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise MPV'nin KHC'de daha güvenilir olduğu, KHB'de erken ve ileri evre fibrozisi ayırmada yararlı olmadığı bildirilmiştir (122). Bizim çalışmamızda fibrozisi olan ve olmayan KHB hastalarını karşılaştırdığımızda MPV değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık. Trombosit sayısı ile ortalama trombosit hacmi yakın ilişkili olduğundan ve trombosit yapımı karaciğerde sentezlenen bir protein olan trombopoetin ile uyarıldığından ortalama trombosit hacminin karaciğer hastalıklarından etkilenmesi beklenebilecek bir durumdur. Ancak çalışmamızda bunun istatistiksel bir karşılığı yoktu.

Trombosit sayısının KHB ve KHC hastalarında fibrozisle ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (123, 124). Bizim çalışmamızda da fibrozis evresiyle trombosit sayısı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı. Trombosit sayısının KHB hastalarında düşmesi, karaciğer hastalıklarında meydana gelen hipersplenizmle ilişkili olabilir.

Eminler ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada KHB ve KHC hastalarında erken ve ileri evre fibrozisli hastalar arasında AST'nin ALT'ye oranı indeksi (AAR) açısından fark saptamamış ve KHB ve KHC hastalarında fibrozis derecesini öngördürmede AAR'nin yararlı olmadığı belirtilmiştir (125). Kim ve ark.'nın çalışmasında ise KHB hastalarında AAR'nin fibrozis evresi ile korele olduğu saptanmış (126). Bizim çalışmamızda ise KHB hastalarında

AAR ile fibrozis evresi arasında anlamlı ancak negatif yönde korelasyon saptadık. Bizim çalışmamızda fibrozis evresi arttıkça ALT'yi AST'ye göre daha yüksek bulmamızın sebebi ileri evredeki hasta sayımızın azlığı, siroz hastamızın bulunmaması olabilir.

Hsieh ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada Fibro-Q indeksinin kronik viral hepatit hastalarında karaciğer fibrozisini öngördürmede basit ve yararlı bir non-invaziv test olduğu belirtilmiştir (127). Zeng ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise KHB hastalarında Fibro-Q indeksi ile fibrozis evresi arasında korelasyon saptanmamıştır (128). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da KHB hastalarında fibrozis evresi ile Fibro-Q indeksi arasında korelasyon saptamadık. Bu fibrozis modelinin ALT ve AST gibi dalgalı seyreden biyokimyasal belirteçler içermesi fibrozisi öngördürmede uygulanabilirliğini sınırlandırabilir.

Sebastiani ve ark.'nın çalışmasında KHB hastalarında Göteborg Üniversitesi siroz indeksi (GUCI) ile fibrozis evresi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (129). Buna karşılık Erdoğan ve ark.'nın 221 KHB hastasında yaptıkları çalışmada GUCI'nin KHB hastalarında fibrozisi ayırt etmede yararlı olmadığını belirtmişlerdir (130). Bizim çalışmamızda ise fibrozis evresi ile GUCI arasında anlamlı korelasyon saptadık. AST, trombosit sayısı ve PTZ INR gibi bizim de çalışmamızda fibrozisle ilişkili olduğunu gösterdiğimiz belirteçler içermesi GUCI'yi anlamlı bir fibrozis belirteci olarak bulmamıza yol açmış olabilir.

Kekilli ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada nötrofil lenfosit oranı (N/L) KHB hastalarında fibrozisi olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (131). Ancak Çelikkilek ve ark.'nın çalışmasında, KHB hastaları ve normal sağlıklı kontrol grubu arasında N/L oranı açısından fark saptanmamıştır (132). Bizim çalışmamızda fibrozisi olan ve olmayan KHB hastaları arasında N/L oranı açısından anlamlı farklılık saptamadık. HBV karaciğer hücre harabiyetini immün sistem aracılığıyla gerçekleştirmekte ve bunda lenfomononükleer hücreler önemli bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla N/L oranının fibrozis evresinden etkilenmesi beklenebilecek bir sonuçtur ancak çalışmamızdaki ileri evre hasta sayımızın kısıtlılığı nedeniyle biz bu sonuca ulaşmamış olabiliriz.

Shin ve ark.'nın 264 KHB hastası ile yaptığı çalışmada, AST'nin trombosit oranı indeksi (APRI)'nin KHB hastalarında karaciğer fibrozisini öngördürmede iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (133). Mamun ve ark.'nın çalışmasında ise KHB hastalarında APRI'nin fibrozisi öngördürmede yararlı olmadığı belirtilmiştir (134). Bizim çalışmamızda ise KHB hastalarında APRI ile fibrozis evresi arasında anlamlı korelasyon saptadık. APRI'nin fibrozis ile bu yakın ilişkisinin, karaciğerde hepatosellüler hücre harabiyetinin bir göstergesi olan AST

ile karaciğerde sentezlenen trombopoetin ile uyarılan trombosit sayısı ile oluşturulan bir formül olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Teshale ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 4 faktöre dayalı fibrozis indeksi (FIB-4)'ün KHB hastalarında fibrozis evresini tahmin ettirmede iyi bir belirteç olduğu saptanmıştır (135). Buna karşılık Lee ve ark.'nın çalışmasında KHB hastalarında FIB-4 indeksi ile fibrozis arasında korelasyon gösterilmemiştir (136). FIB-4 indeksi ile KHB hastalarında yapılmış olan bir metaanalizde ise FIB-4'ün hepatit B ilişkili fibrozisi ılımlı bir duyarlılık ve doğrulukla gösterdiği bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda ise KHB hastalarında FIB-4 ile fibrozis evresi arasında korelasyon yoktu. Çalışmamızda fibrozis ile ilişkili bulduğumuz AST ve trombosit sayısının yanı sıra fibrozis ile ilişkili olduğunu saptamadığımız yaş ve ALT değişkenlerini içermesi, bu sonuca ulaşmamızı sağlamış olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda serum IP-10 düzeyi ile fibrozis evresi ve HAI arasında anlamlı ilişki saptamadık. Ancak HBeAg pozitif grupta serum IP-10 düzeyi, fibrozis evresini öngörmeye yararlı olabilir. AAR, APRI, GUCI ve trombosit düzeyi KHB hastalarında karaciğer fibrozisini öngörmeye kullanılabilir. Günümüzde karaciğer histolojik aktivite indeksi ve fibrozisini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi halen altın standart test yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Serum IP-10 düzeyi ile fibrozis ilişkisini göstermek için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Serum IP-10 düzeyi ile fibrozis evresi ve HAI arasında anlamlı ilişki yoktur.
2. Serum IP-10 düzeyi ile trombosit seviyesi ve eritrosit sedimentasyon hızı arasında korelasyon vardır.
3. Serum IP-10 düzeyi ile HBV-DNA arasında negatif yönde korelasyon vardır.
4. Serum IP-10 düzeyi yaş, cinsiyet, VKİ gibi hastaların demografik verilerinden etkilenmemektedir.
5. Serum IP-10 düzeyi HBeAg pozitif KHB hastalarında fibrozis düzeyini öngörmeye yararlı bir belirteç olabilir.
6. AAR, APRI, GUCI ve trombosit düzeyi KHB hastalarında karaciğer fibrozisini öngörmeye yararlı belirteçlerdir.
7. Günümüzde karaciğer histolojik aktivite indeksi ve fibrozisini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi halen altın standart test yöntemi olma özelliğini korumaktadır.
8. Çalışmamızda hasta sayımızın kısıtlılığı ve en yüksek HAI'nin 11 ve en yüksek fibrozis evresinin 4 olması nedeniyle serum IP-10 düzeyi ile fibrozis ilişkisini göstermek için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA İNTERFERON GAMMA İNDÜKLEYİCİ PROTEİN-10 (IP-10)'UN KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİNİ ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

GİRİŞ VE AMAÇ: Karaciğer biyopsisinin invaziv bir işlem olması, işlem sırasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonlar görülebilmesi ve değerlendirmede hatalar nedeniyle biyopsinin yerine kullanılacak birçok non-invaziv tanı testi araştırılmaktadır. Bu çalışmada Kronik Hepatit B hastalarında histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi değerlendirmede serum IP-10 düzeyinin klinik pratikte karaciğer biyopsisinin yerine kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılması endikasyonu olan 63 KHB hastası alındı. Çalışmaya katılan tüm olguların, yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanımı, sistemik hastalık öyküsü, koinfeksiyon varlığı, kullandığı ilaçlar, boy, kilo, muhtemel hepatit bulaş yolu gibi demografik verileri sorgulandı. Hastalardan karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak hemogram, biyokimyasal testler, koagülasyon testleri , tiroid fonksiyon testleri, otoimmün hepatit testleri ve hepatit göstergeleri istendi. Çalışma amacıyla hastalardan 5 ml kan alınarak serumu ayrıldıktan sonra serum IP-10 çalışılmak üzere -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Serum IP-10 düzeyi ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Hastaların fibrozis evreleri ile serum IP-10 düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Serum IP-10 düzeyi ile fibrozis evresi ve nekroinflamatuvar aktivite arasında ilişki tespit edilmedi. Ancak HBeAg pozitif hastalarda fibrozis evresi ile serum IP-10 seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptandı.

TARTIŞMA: Şimdiye kadar yapılmış olan çeşitli çalışmalarda IP-10'un viral hepatitlerde karaciğerde hasarın başlaması ve ilerlemesinde önemli rolü olduğu ve özellikle KHC hastalarında serum IP-10 seviyesinin fibrozis düzeyiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. IP-10'un KHB'de fibrozis düzeyini gösterip gösteremeyeceği tartışmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER: Serum IP-10 düzeyi ile fibrozis evresi ve HAI arasında anlamlı ilişki yoktur. Çalışmamızda hasta sayımızın ve ileri evre hasta sayımızın kısıtlılığı nedeniyle serum IP-10 düzeyiyle fibrozis ilişkisini göstermek için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: IP-10, fibrozis, hepatit B

8. SUMMARY

THE VALUE OF INTERFERON GAMMA INDUCIBLE PROTEIN-10 (IP-10) IN PREDICTING LIVER HISTOPATOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B.

INTRODUCTION AND AIM: Since liver biopsy is an invasive procedure with various complications during and after the procedure and errors in the assessment, several non-invasive diagnostic tests that can be used instead of liver biopsy are being investigated. In this study, it is aimed to evaluate the availability of serum IP-10 levels instead of liver biopsy on evaluation of histological activity index and fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

METHODS: The study group was consisted of 63 CHB patients with indication for liver biopsy. Demographic data of all participating patients such as age, sex, smoking and alcohol use, systemic illnesses, the presence of co-infection, medications, height, weight and possible transmission routes of hepatitis were questioned. Complete blood count, biochemical tests, coagulation tests, thyroid function tests, autoimmune hepatitis tests and hepatitis indicators were obtained from the patients simultaneously with liver biopsy. After 5 ml of blood sample was taken from the patients for the study, the serum samples were extracted and stored at -80 °C until the day of testing for serum IP-10 level. Serum IP-10 levels were assessed by ELISA. Fibrosis stages of the patients were compared statistically with their serum IP-10 levels.

RESULTS: There was no statistically significant relation between serum IP-10 level and fibrosis stage or necroinflammatory activity. However, there was significant correlation between fibrosis stage and serum IP-10 level in HBeAg positive patients.

DISCUSSION: In several studies conducted so far, IP-10 has been shown to have an important role in the induction and the progression of liver damage in viral hepatitis and to be associated with fibrosis level in especially CHC patients. However it is controversial whether IP-10 demonstrates fibrosis level.

CONCLUSIONS AND RECOMMANDATIONS: In our study there was no significant correlation between serum IP-10 level and HAI. The number of enrolled patients and the patients with the advanced fibrosis were limitations of our study. There is need for larger scaled studies to demonstrate relationship between serum IP-10 level and fibrosis.

KEY WORDS: IP-10, fibrosis, hepatitis B



9. KAYNAKLAR

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50(3): 661-2.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
3. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212.
4. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virüsünün Moleküler Virolojisi in *Viral Hepatit 2007*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007 1. Baskı*, S: 96-107.
5. Kronik Hepatit B Tedavisinde Güncel Kılavuzların Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2013; 6(1): 7-14
6. Grigorescu M. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis*. June 2006;15(2):149-59
7. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med*. 2001;344:495-500.
8. Wang J, Wang PP, Xiang GJ, Hu XB. Relationship between the expression of IP-10 and IP-10 mRNA in peripheral blood and HBV DNA level in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Jun; 9(3): 280-6.
9. Sonneveld MJ, Arends P, Boonstra A, Hansen BE, Janssen HL. Serum levels of interferon-gamma-inducible protein 10 and response to peg interferon therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2013 May; 58(5): 898-903. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.029. Epub 2013 Jan 29
10. Grebely J, Feld JJ, Applegate T, Matthews GV, Hellard M, Sherker A, Petoumenos K, Zang G, Shaw I, Yeung B, George J, Teutsch S, Kaldor JM, Cherepanov V, Bruneau J, Shoukry NH, Lloyd AR, Dore GJ. Plasma interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) levels during acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6): 2124-34. doi: 10.1002/hep.26263. Epub 2013 May 8.
11. Reiberger T, Aberle JH, Kundi M, Kohrgruber N, Rieger A, Gangl A, Holzmann H, Peck-Radosavljevic M. IP-10 correlates with hepatitis C viral load, hepatic inflammation and fibrosis and predicts hepatitis C virus relapse or non-response in HIV-HCV coinfection. *Antivir Ther*. 2008; 13(8): 969-76.
12. Dündar Hİ. *Viral Hepatit*. In: Dündar Hİ, İnal AS (Edt). 1. Baskı. İstanbul: 2005.

13. Kıyan M. Hepatit B Virüsü. In: Tekeli E, Balık İ (Edt). Viral hepatit 2003. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş, 2003.
14. Değertekin H, Oğuz, AK. Akut ve kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyir. Güncel Gastroenteroloji 2010; 14/2.
15. Goodman. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol. 2007; 598-607.
16. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virüs biology. Microbiol Mol Bio Rev 2004; 64(1): 51-68.
17. Jung Min Lee, Sang Hoon Ahn. Quantification of HBsAg: Basic virology for clinical practice. World J Gastroenterol 2011 January 21; 17(3): 283-289.
18. Tosun S. Türkiye’de Viral Hepatit B Epidemiyoloji Yayınların Metaanalizi. Edt; Tabak F, Tosun S, Viral Hepatit 2013, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013a; 27-70.
19. Sümbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of Hepatitis B virüs genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol. 2005;11: 1976-80.
20. Özdemir FT, Duman D, Ertem D, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virüs infection in Turkey. Turk J Gastroenterol. 2005;16(4):183-187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16547844>. Accessed October 18, 2016.
21. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virüs infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep. 2005;54 (RR-16): 1-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371945>. Accessed October 18, 2016.
22. WHO. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Hepatitis B. Available from:URL: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who.cdscsr.lyo.2002_2.pdf.
23. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. Vaccine 2008; 26: 6266-6273.
24. Yılmaz H, Leblebicioğlu H. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma Türkiye Klinikleri J Gastroenterol 2010; 3(1).
25. Tabak F TS. Viral Hepatit. ; 2013: 67-68.
26. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. Turk J Gastroenterol. 2009; 20(1):1-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330727>. Accessed October 18, 2016.

27. Emekdaş G, Çavuşlu Ş, Öncül O, Artuk Ç, Aksoy A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 299-305.
28. Urbanus AT, van Houdt R, van de Laar TJ, Coutinho RA. Viral hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. *Euro Surveill*. 2009;14(47). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941800>. Accessed October 18, 2016.
29. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology* 2016. 7th Edition-2016.
30. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. *Viral Hepatit* 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2007 1. Baskı, S:108-117.
31. Hui AY, Hung LCT, Tse PCH, Leung WK, Chan PKS, Chan HLY. Transmission of hepatitis B by 8 Hepatitis Research and Treatment human bite-confirmation by detection of virus saliva and full genome sequencing. *Journal of Clinical Virology* 2005; 33: 254-256.
32. Meuleman P, Libbrecht L, Wieland S, et al. Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus. *J Virol*. 2006; 80(6): 2797-2807. doi:10.1128/JVI.80.6.2797-2807. 2006
33. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B Virüsü. In *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M edt. *Nobel Tıp Kitapevleri* 2008. S: 1350-70..
34. Janssen HL, van Zonneveld M, Şentürk H, Zeuzem S, Akarca US, Çakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b aloner in combination with lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9454):123-9.
35. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virüs infection. *Immunology and Cell Biology* 2007;85: 16-23.
36. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 1996; 100: 98-109.
37. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000; 273:221-27.
38. Birengel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B'de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Edt; Köksal İ, Leblebicioğlu H. *Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar kitabı*. Bilimsel Tıp Yayınevi 2007;11-21.
39. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virüs infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004; 350(11): 1118-1129. doi:10.1056/NEJMra031087.
40. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues *gastroenterology* 2009; 137:1593–1608.

41. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology*. 2013;10: 239. doi:10.1186/1743-422X-10-239.
42. 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 October 18, 2016.
43. Kuruüzüm Z, Özgenç O, Havuk A, Coşkuner A, Ari A, Çelenkoğlu N. Rate of chronicity and time of disappearance of HBsAg following acute hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56(90): 466-9.
44. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004; 11(2):97-107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996343>. Accessed October 18, 2016.
45. 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.
46. Özkan H. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Fazlar ve HBsAg Kuantifikasyonunun Önemi. Edt; Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013*, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013; 295-99.
47. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection *Journal of Hepatology* 2012; 57: 167–185
48. Değertekin B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği, *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010; 3 (1): 45-52.
49. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *International journal of Medical Sciences* 2005; 2: 36-40.
50. Kantarçeken B. Kronik Hepatit B-Doğal Seyir. Edt; Tabak F, Balık İ. *Viral Hepatit 2009 kitabı*. *Viral hepatitle savaşımlar derneği* 2009; 1: 3-22.
51. Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Tsochatzis E, Chrysanthos N, Georgiou A, Kafiri G, et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection. *Gut*. 2008; 57: 500-506.
52. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16(2): 65-72.
53. Akhan S. Kronik Hepatit B'de Tanı. In *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Köksal İ, Leblebicioğlu H edt. *Bilimsel Tıp Yayınevi*. 2007, 23-34.
54. Özsan M. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. Edt; Tabak F, Balık İ, Tekeli E, *Viral Hepatit 2007 kitabı*. *Viral Hepatitle Savaşımlar Derneği* 2007;1. Baskı: 124-134.

55. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. Edt; Tabak F, Tosun S; Viral Hepatit 2013 kitabı, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013; 160-80.
56. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol.* 2006 Nov; 37: 206-212.
57. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2007; 79-99. <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/58/5806.pdf>.
58. Bowden S. Serological and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2006; 26(2): 97-103.
59. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Uygulama kılavuzu Kronik Hepatit B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-539.
60. Elizabeth MB. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *Hepatology* 2000; 31: 1.
61. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
62. III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehber Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2011
63. Van Bommel F, Berg T. HBV Treatment–Standart of Care. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. (Edt) *Hepatology a clinical textbook* 2009. Duesseldorf: Flying Publisher; 2009.
64. Öztoprak N. Kronik Hepatit B Tedavi Algoritması. In: Tabak F, Balık İ.(Edt) *Viral Hepatit* 2009. 1. Baskı İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2009.
65. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B. Reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 2-19.
66. McCuskey RS. Anatomy of the liver. In Zakimend Boyer's *hepatology: A Textbook of Liver Disease*. *Hepatology*, 5th ed (Boyer TD, Wright TL, Manns MP): 3-21. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2006.
67. Bataller R, Brenner DA. Liver Fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115: 209-18.
68. Friedman SL. Hepatic fibrosis: overview. *Toxicology.* 2008; 254: 120-9.
69. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, KewYoon S, Bessone F, Wu SS et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 274-6.
70. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL et al. Long term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/ cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010; 52: 886-93.

71. Kayadibi H, Sertoğlu E. Karaciğer Fibrozisinin İnvazif Olmayan Dolaylı Biyokimyasal Belirteçleri. *Archives Medical Review Journal*. 2014; 23(3): 427-442.
72. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 249-59.
73. Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chemistry* 2004; 50: 1344–55.
74. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Bio chem Rev*. 2007;28: 3-10.
75. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008; 5: 95–106.
76. Pradi D, Taioli E, Zanella A, Della Torie E, Butelli S, Deivecchio E. Updated Definitions of healty ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:1-10.
77. Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. 2009: 54-85.
78. Soyuer I, Kronik viral hepatitlerin patolojisi. 2009; VHSD. p. 281-291 http://www.vhsd.org/files/file/2009_sunumlar/279.pdf.
79. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assesing histological activity in asemptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981; 1: 431-5
80. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading, and staging. *Hepatology*. 1994;19: 1513-20
81. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: A concise review. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(6): 1160-74.
82. Zeremski M, Talal AH. Non-invasive markers of hepatic fibrosis: Are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients? *J Hepatol* 2005; 43: 2–5.
83. Stasi C, Arena U, Vizzutti F, et al. Transient elastography for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis: The missing tool? *Dig Liver Dis*. 2009; 41: 863-866.

84. Yılmaz G. Kronik hapatit tanısında invaziv ve invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması. Edt; Tabak F, Tosun S, Viral Hepatit 2013 kitabı, İstanbul Medikal Yay. Bilimsel Eserler dizisi 2013; 201-213.
85. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 462–474.
86. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of Fibro Test diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 40.
87. Huang JF, Hsieh MY, Dai CY, Hou NJ, Lee LP, Lin ZY et al. The incidence and risks of liver biopsy in non-cirrhotic patients: an evaluation of 3806 biopsies. *Gut*. 2007; 56(5): 736–737.
88. Siegel CA, Silas AM, Suriawinata AA, Leeuwen DJV. Liver Biopsy 2005: When and how? *Cleve Clin J Med*. 2005; 72(3): 199-204.
89. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38: 1356-1358.
90. Crespo J. The art of predicting fibrosis of hepatittis C. *Rev Esp Enform Dig*. 2006; 98: 153-60.
91. Imbert Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection; a prospective study. *Lancet*. 2001; 357: 1069-75.
92. Wai CT, Greeson JK, Fontana RJ. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38: 518-26. 201.
93. Giannini EG, Testa R. 13c-breath tests and liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol sci*. 2004; 8: 51-4.
94. Giannini EG, Fasoli A, Borro P, Malfathi F, Fumagalli A. 13c-galactose breath test and 13c aminopyrine breath tests for the study of liver function in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 279-85.
95. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Novenla F, Plebani M, Pistis R, Ferrari A, Alberti A. Stepwise combination algoritm of non-invaziv markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006; 44: 686-93.
96. Strieter RM, Polverini PJ, Arenberg DA, Kunkel SL. The role of CXC chemokines as regulators of angiogenesis. *Shock* 1995; 4: 155–160.
97. Wang J, Zhao JH, Wang PP, Xiang GJ. Expression of CXC chemokine IP-10 in patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 45–50.

98. M. Diago, G. Castellano, J. Garcia-Samaniego, C. Perez, I. Fernandez, M. Romero, et al. Association of pretreatment serum interferon gamma inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C, *Gut*, 55 (2006), pp. 374–379.
99. Mihm S, Schweyer S, Ramadori G. Expression of the chemokine IP-10 correlates with the accumulation of hepatic IFN-gamma and IL-18 mRNA in chronic hepatitis C but not in hepatitis B. *J Med Virol* 2003; 70: 562–570.
100. Reiberger T, Aberle JH, Kundi M, Kohrgruber N, Rieger A, Gangl A, Holzmann H, Peck-Radosavljevic M. IP-10 correlates with hepatitis C viral load, hepatic inflammation and fibrosis and predicts hepatitis C virus relapse or non-response in HIV-HCV coinfection. *Antivir Ther* 2008; 13: 969–976.
101. Tacke F, Zimmermann HW, Berres ML, Trautwein C, Wasmuth HE. Serum chemokine receptor CXCR3 ligands are associated with progression, organ dysfunction and complications of chronic liver diseases. *Liver Int* 2011; 31:840–849.
102. Xiao L, Wang QX, Ding G. Relationship of chemokine IP-10 and its solute CXCR3 in bile with acute graft rejection after liver transplantation. *Acad J Sec Med Univ* 2009; 30: 655–658.
103. Hintermann E, Bayer M, Pfeilschifter JM, Luster AD, Christen U. CXCL10 promotes liver fibrosis by prevention of NK cell mediated hepatic stellate cell inactivation. *J Autoimmun* 2010; 35: 424–435.
104. Harvey CE, Post JJ, Palladinetti P, Freeman AJ, Ffrench RA, et al. (2003) Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation. *J Leukoc Biol* 74: 360–369.
105. Zhihui Xu, Yan Liu, et al. Association of Interferon-gamma Induced Protein 10 Promoter Polymorphisms with the Disease Progression of Hepatitis B Virus Infection in Chinese Han Population. *J PlosOne* 2013; 8(9): e72799.
106. A.T. Tan, S. Koh, W. Goh, H.Y. Zhe, A.J. Gehring, S.G. Lim, et al. A longitudinal analysis of innate and adaptive immune profile during hepatic flares in chronic hepatitis B, *J Hepatology*, 52 (2010), pp. 330–339.
107. Sevgi DY, Bayraktar B, Gündüz A, Özgüven BY, Togay A, Bulut E, Uzun N, Dökmetaş İ. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and interferon- γ -induced protein 10 levels correlate with significant fibrosis in

- chronic hepatitis B. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Jan; 128(1-2): 28-33. doi: 10.1007/s00508-015-0886-4.
108. Nina Nikolova, Krasimir Antonov, Deian Jelev, Lyudmila Mateva, Zahariy Krastev. The cytokine IP-10 in chronic HBV and HCV infection. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2013, vol. 19, issue 1.
109. Lagging M, Romero AI, Westin J, Norkrans G, Dhillon AP, Pawlotsky JM, Zeuzem S, von Wagner M, Negro F, Schalm SW, Haagmans BL, Ferrari C, Missale G, Neumann AU, Verheij-Hart E, Hellstrand K. IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome in difficult-to-treat patients with HCV genotype 1 infection. *Hepatology* 2006; 44: 1617–1625.
110. Butera D, Marukian S, Iwamaye AE, Hembrador E, Chambers TJ, Di Bisceglie AM, Charles ED, Talal AH, Jacobson IM, Rice CM, Dustin LB. Plasma chemokine levels correlate with the outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis C. *Blood* 2005; 106: 1175–1182.
111. Diago M, Castellano G, Garcia-Samaniego J, Perez C, Fernandez I, Romero M, Iacono OL, Garcia-Monzon C. Association of pretreatment serum interferon gamma inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2006; 55: 374–379.
112. Zeremski M, Markatou M, Brown QB, Dorante G, Cunningham-Rundles S, Talal AH. Interferon gamma-inducible protein 10: a predictive marker of successful treatment response in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Jul 1;45(3): 262-8.
113. Yamagiwa Y, Asano M, Kawasaki Y, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Mizokami M, Masaki N. Pretreatment serum levels of interferon-gamma-inducible protein-10 are associated with virologic response to telaprevir-based therapy. *Cytokine.* 2016 Aug 16; 88: 29-36. doi: 10.1016/j.cyto.2016.07.004.
114. Willemse SB, Jansen L, de Niet A, Sinnige MJ, Takkenberg RB, Verheij J, Kootstra NA, Reesink HW. Intrahepatic IP-10 mRNA and plasma IP-10 levels as response marker for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients treated with peginterferon and adefovir. *Antiviral Res.* 2016 Jul; 131: 148-55. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.05.002.
115. Papatheodoridis G, Goulis J, Manolakopoulos S, Margariti A, Exarchos X, Kokkonis G, Hadziyiannis E, Papaioannou C, Manesis E, Pectasides D, Akriviadis E. Changes of HBsAg and interferon-inducible protein 10 serum levels in naive HBeAg-negative chronic

- hepatitis B patients under 4-year entecavir therapy. *J Hepatol.* 2014 Jan; 60(1): 62-8. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.023.
116. Jaroszewicz J, Ho H, Markova A, Deterding K, Wursthorn K, Schulz S, Bock CT, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther.* 2011;16(6): 915-24. doi: 10.3851/IMP1866.
117. Wong GL, Chan HL, Chan HY, Tse CH, Chim AM, Lo AO, Wong VW. Serum interferon-inducible protein 10 levels predict hepatitis B s antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan; 43(1): 145-53. doi: 10.1111/apt.13447.
118. Niveen Saady, Dina Shahin, Sahar Zakaria, Adel Abdel Salam and Maha E. Houssen. Serum Interferon – gamma inducible protein – 10: a possible player in progression of Hepatitis B virus related chronic liver diseases. *International Journal of Advanced Research* 2015, Volume 3, Issue 7, 602-611.
119. K. Antonov, A. Ivanova, D. Jeleov, Z. Krastev. Differences in IP-10 levels between patients with chronic HBV and HCV infection. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56, p: 225-388
120. W.P. Brouwer, M.J. Sonneveld, P. Arends, A. Boonstra, B.E. Hansen and H.L.A. Janssen. Association Between Interferon Gamma Inducible Protein 10 and Liver Inflammation in Chronic Hepatitis B. *NVGE*, 2014. <https://www.nvge.nl/uploads/ME/El/MEElnUSbIju8bESPoIJv1g/NVH-abstract.doc>. Accessed October 18, 2016.
121. Ekiz F, Yüksel O, Koçak E, Yılmaz B, Altınbaş A, Çoban S et al. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Anal* 2011; 25(3): 162-5.
122. Eminler AT, Uslan MI, Ayyildiz T, Irak K, Kiyici M, Gurel S, Dolar E, Gulden M, Nak SG. Mean platelet volume is an important predictor of hepatitis C but not hepatitis B liver damage. *J Res Med Sci.* 2015 Sep; 20 (9): 865-70. doi: 10.4103/1735-1995.
123. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y, Ilter T, Akarca US. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci.* 2007 Jun; 52 (6): 1535-9.
124. Park SY, Kang KH, Park JH, Lee JH, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet counts as predictors of degree

- of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol.* 2004 Apr; 43 (4): 246-51.
125. Eminler AT, Ayyildiz T, Irak K, Kiyici M, Gurel S, Dolar E, Gulden M, Nak SG. AST/ALT ratio is not useful in predicting the degree of fibrosis in chronic viral hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec; 27 (12): 1361-6. doi: 10. 1097.
126. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, Cho SW, Han KH, Chon CY, Moon YM, Ahn SH. Non-invasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007 Sep; 27 (7): 969-76.
127. Hsieh YY, Tung SY, Lee IL, Lee K, Shen CH, Wei KL, Chang TS, Chuang CS, Wu CS, Lin YH. FibroQ: an easy and useful non-invasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Chang Gung Med J.* 2009 Nov-Dec; 32 (6): 614-22.
128. Xianghua Zeng, Cheng Xu, Dengming He, Maoshi Li, Huiyan Zhang, Quanxin Wu, Dedong Xiang and Yuming Wang. Performance of several simple, non-invasive models for assessing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Croat Med J.* 2015 Jun; 56 (3): 272–279. doi: 10. 3325/cmj. 2015. 56. 272.
129. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 28; 13 (4): 525-31.
130. Erdoğan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayaçetin S, Koca Y. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013; 73 (4): 300-8. doi: 10. 3109/00365513. 2013. 773592.
131. Murat Kekilli, Alpaslan Tanoğlu, Yusuf Serdar Sakin, Mevlüt Kurt, Serkan Öcal and Sait Bağcı. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol.* 2015 May 14; 21(18): 5575–5581. Published online 2015 May 14. doi: 10.3748/wjg. v21. i18. 5575.
132. Mehmet Çelikkilek, Serkan Doğan, Şebnem Gürsoy, Gökmen Zararsız, Alper Yurci, Ömer Özbakır, Kadri Güven and Mehmet Yücesoy. Non-invasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World J Hepatol.* 2013 Aug 27; 5(8): 439–445. Published online 2013 Aug 27. doi: 10. 4254/wjh. v5. i8. 439.
133. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MD, Kim DJ, Jun SY, Park CK. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Digestive and Liver Disease* 2008; 40: 267–74.

134. Mamun Al Mahtab, Ananta Shrestha, Salimur Rahman, Mobin Khan, Mohammad Kamal. APRI is not a Useful Predictor of Fibrosis for Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatitis Monthly* 2009; 9 (3): 185-188.
135. Teshale E, Lu M, Rupp LB, Holmberg SD, Moorman AC, Spradling P, Vijayadeva V, Boscarino JA, Schmidt MA, Gordon SC; CHeCS Investigators. APRI and FIB-4 are good predictors of the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis B: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *J Viral Hepat.* 2014 Dec; 21 (12): 917-20. doi: 10. 1111/jvh. 12279.
136. Lee HW, Kang W, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Park YN, Han KH. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2016 Jan; 36 (1): 24-30. doi: 10. 1111/ liv. 12868.
137. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015 Jan; 61 (1): 292-302. doi: 10. 1002/hep. 27382.