

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA FİBROZİSİ
SAPTAMADA KARACİĞER BİYOPSİSİ VE
NONİNVAZİV YÖNTEMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Figen ÜNLÜ

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2010**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA FİBROZİSİ
SAPTAMADA KARACİĞER BİYOPSİSİ VE
NONİNVAZİV YÖNTEMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Figen ÜNLÜ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gaye USLUER

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Figen ÜNLÜ'ye ait "kronik hepatit B infeksiyonunda fibrozisi saptamada karaciğer biyopsisi ve noninvaziv yöntemlerin karşılaştırılması" Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Gaye USLUER
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Elif DOYUK KARTAL
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Gaye USLUER'e, Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ'e, Doç. Dr. Elif DOYUK KARTAL'a, Doç. Dr. Nurettin ERBEN'e, Yrd Doç. Dr. Saygın NAYMAN ALPAT'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tezimin istatistiklerinin değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Dr. Zübeyde ARAT ve patoloji değerlendirmelerini yapan Prof. Dr. Esra ERDEN'e teşekkür ederim.

ÖZET

Ünlü F. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda fibrozisi saptamada karaciğer biyopsisi ve noninvaziv yöntemlerin karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2010.

Kronik Hepatit B virusu, tüm Dünyayı ilgilendiren bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit B hastalarında tedavi kararı; serum HBV DNA, alanin amino transferaz(ALT), karaciğer biyopsisindeki nekroenflamasyon derecesine ve fibrozis evrelemesine göre verilmektedir. Bu çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde takip edilen KHB hastalarının tanısında biyopsi ve noninvaziv testlerin karşılaştırılması amaçlandı. 30 kronik hepatit B hastası çalışmaya alındı. Hastalara eş zamanlı karaciğer biyopsisi ve noninvaziv testler uygulandı. Noninvaziv testler olarak ALT, aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), yaş, GUCI, GAPRI, Fİbrotest-Actitest (FT-AT), FIB-4 skor, alkalin fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, platelet sayısı, protrombin zamanı değerlendirmeye alındı. Biyopsi sonucuna göre 7 hastada belirgin fibrozis saptandı. Knodell skorlamasına göre fibrozis skoru 2 ve üstü olanlar belirgin fibrozis olarak değerlendirildi. Çalışmanın istatistik analizi SPSS v.15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için sayı, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişken gruplar arası farklar, iki grup varlığında parametrik olmayan bağımsız gruplar Mann-Whitney U testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyonu kullanılarak verildi. Analizlerde alfa anlamlılık düzeyini $p<0,05$ olarak kabul edildi. Belirgin fibrozis olan olgularda noninvaziv testlerden FIB-4 skoru ve GGT, belirgin fibrozisi olmayan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı. Sırayla ($p=0,047$) ve ($p= 0,015$). Yaş ile belirgin fibrozis arasında bağımsız olarak pozitif korelasyon saptandı. ($p=0,028$) Knodell histolojik aktivite indeksi ile GGT, AST, HBV DNA, FIB-4 skoru ve GAPRI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Sonuç olarak; karaciğer biyopsisi fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart olma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyopsi, noninvaziv test, kronik hepatit B.

ABSTRACT

Ünlü F. Liver biopsy at detection of fibrosis at chronic hepatitis B infection and comparing noninvasive methods. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Infection Disease, Eskişehir 2010. Chronic hepatitis B virus is a serious health problem that concerns the whole world. Decision of treatment for the patients with chronic hepatitis B is made in accordance with serum HBV DNA, alanine aminotransferase(ALT), degree of necroinflammation at liver biopsy and fibrosis staging. At this study, the objective is to compare biopsy and noninvasive tests for diagnosis of patients with chronic hepatitis B at Eskişehir Osmangazi University Infection Disease Clinic. 30 patients with chronic hepatitis B disease in clinic were included to the study. Liver biopsy and noninvasive tests were applied to the patients simultaneously. ALT, aspartate aminotransferase(AST), gamma glutamyl transferase(GGT), age, GUCI, GAPRI, Fibrotest-Actitest (FT-AT), FIB-4 score, alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, direct bilirubin, number of platelet and prothrombin time were evaluated as noninvasive tests. Significant fibrosis is detected at 7 patients in accordance with biopsy outcomes. According to Knodell scoring, the ones who made by means of SPSS v. 15.0 program. Descriptive statistics were given as number, average, Standard deviation, minimum, maximum for numeric variables; and as number and percent for categorical variables. Differences between numeric variables groups, independent groups that are not parametric at two groups creature were observed by means of Mann-Whitney U test. Relations between numeric variables were given by using Spearman correlation. Alpha significance level was assumed as $p < 0,05$ at analysis. FIB-4 score and GGT from noninvasive tests at cases with significant fibrosis was detected as significant high in comparison with the patients who haven't significant fibrosis. Respectively ($p=0,047$) and ($p=0,015$). Positive correlation was detected between age and significant fibrosis ($p=0,028$). A significant relation as statistically was detected between Knodell histology activity index, GGT, AST, HBV DNA, FIB-4 score and GAPRI. Consequently, liver biopsy has the characteristics of being golden standard at evaluation of fibrosis.

Key Words: Biopsy, noninvasive tests, chronic hepatitis B.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virus	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Virusun Yapısı	3
2.1.3. Genomun Yapısı	3
2.1.4. Virusun Replikasyonu	4
2.1.5. HBV Genotipleri ve Bulaş Yolları	4
2.1.6. HBV Mutantları	4
2.2. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi	5
2.2.1. Bulaşma Yolları	5
2.2.2. Türkiye’de HBV Enfeksiyonu Prevalansı	7
2.3. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik	8
2.3.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik Bulgular ve Tanı	10
2.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri	11
2.4. Kronik Hepatit B’de Tedavi Seçenekleri	13
2.5. Karaciğer Biyopsisi	14
2.5.1. Biyopsi Kararı Alınmasındaki Faktörler	14
2.5.2. Karaciğer Biyopsi Tekniği ve Yöntem	15
2.5.3. Biyopsi İğneleri	15
2.5.4. Karaciğer Biyopsisi Risk ve Dezavantajları	15
2.5.5. İdeal Karaciğer Biyopsisi ve Kalite Kriterleri	17

	Sayfa
2.5.6. Perkütanöz Karaciğer Biyopsisi Kontrendikasyonları	17
2.5.7. Biyopside Özel Klinikler	18
2.6. Kronik Hepatitlerde Skolama	18
2.6.1. Karaciğer Biyopsisinde Evre ve Derecelendirme	19
2.7. Fibrozisin Moleküler Biyolojisi	20
2.8. Karaciğer Fibrozisi Tanısında Noninvaziv Testler	21
2.8.1. Karaciğer Fibrozisinde Direkt İşaretler	21
2.8.2. Karaciğer Fibrozisinde İndirekt İşaretler	23
2.9. Fibrozisin Patogenezi	30
2.9.1. Fibrozisin Değerlendirilmesi	31
2.9.2. Görüntüleme Yöntemleri	34
2.9.3. Karaciğer Fonksiyonunu Gösteren Özel Testler	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterler	36
3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	37
3.3. Çalışma Yöntemi	38
3.4. İstatistik Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Hastaların Demografik Verileri	40
4.1.1. Noninvaziv Serum Testleri ve Fibrozis Arasındaki İlişki	41
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	47
EKLER	
EK 1: HASTA BİLGİ FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFLD	Alcolich fatty liver disease
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESM	Eksrasellüler Matriks
FT-AT	Fibrotest-Actitest
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HAI	Histolojik Aktivite İndeksi
HBc Ag	Hepatit B cor Antigen
HBe Ag	Hepatit B early Antigen
HBs Ag	Hepatit B surface Antigen
HBV	Hepatit B Virusu
HCV	Hepatit C Virusu
HSK	Hepatosellüler Kanser
KHB	Kronik Hepatit B
KHBV	Kronik Hepatit V Virusu
KHC	Kronik Hepatit C
KHCV	Kronik Hepatit C Virusu
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NK	Natural killer
PDGF	Platelet derived growth factor
PIIINP	N Terminal propeptif of Tip 3 kollogen
TGF	Transforming growth factor
TIMP 1	Tisue Inhibitor Metallaproteinase 1

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Fibrotest-Actitest parametreleri	27
2.2. Fibrotest skor- Metavir skalası	27
2.3. Actitest skor- Metavir skalası	27
2.4. Fibrotest skorlamasında kullanılan diğer skalaların karşılaştırılması	28
2.5. Actitest skorlamasında kullanılan diğer skalaların karşılaştırılması	28
2.6. AP İndeks yaşa göre puan	29
2.7. AP İndeks trombosit sayısına göre puan	29
2.8. Ekstrasellüler matriks proteinleri	30
2.9. Knodell skoru puanlaması	32
2.10. Ishak skorlaması	33
2.11. Biyopsi ve serum işaretlerinin karşılaştırılması	34
3.1. Fibrozis derecesine göre skorlar	38
4.1. Hastaların cinsiyete ve yaşa göre dağılımı	40
4.2. Hastaların cinsiyete göre fibrozis dağılımı	40
4.3. Biyopsi sonucu tanılar ve cinsiyetlere göre dağılım	41
4.4. Fibrotest ve fibrozis ilişkisi	41
4.5. APRI, FIB-4 Skor, GUCI ve AP Skor ile fibrozis ilişkisi	41
4.6. Biyopsi sonucuna göre belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, Hbe Ag negatif ve pozitifliği açısından farkları	42
4.7. Belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastaların bazı demografik laboratuvar ve histolojik özelliklerinin karşılaştırılması	43
4.8. Belirgin fibrozis varlığı ile yaş, trombosit sayısı, serum ALT, AST, GGT, APRI, AP indeksi, FIB-4 skoru arasındaki korelasyon	44
4.9. Biyopsideki HAI ve fibrozisin; ALT, GGT, AST, T.Bil, D.Bil., ALP, HBV DNA, Apolipoprotein A, alfa 2 makroglobulin, haptoglobulin, APRI, platelet, FIB-4 skoru, GUCI skoru, AP indeksi ve GAPRI ile korelasyonu	46

1. GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV) Hepadnaviridae ailesi, Orthohepadnavirus genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (hepatotrop) bir virustur(1).

HB akut hepatit, kronik hepatit, dekompanse karaciğer sirozu ile hepatosellüler karsinom (HSK) gibi potansiyel komplikasyonları bulunan ve ölümlerle sonuçlanabilen, ciddi bir hastalıktır(2). Dünyada her yıl 1 milyon insanın, HB ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir(3,4).

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde, 2 milyar insanda serolojik geçmiş veya güncel HBV enfeksiyonu delili vardır ve 400 milyon insan kronik olarak enfektedir(1).

Hastalığın spektrumu ve kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, düşük viremik inaktif taşıyıcılıktan, progresif kronik hepatite kadar çeşitlilik ve değişkenlik gösterir. HBV ile bağlantılı son dönem karaciğer hastalığı veya HSK ile ölüme neden olmakta ve karaciğer nakil vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır(4-6).

Kronik HBV enfeksiyonunda morbidite ve mortalite, viral replikasyonun devam etmesiyle ve siroz veya HSK'a ilerlemeyle ilişkilidir. Tanıdan sonra, 5 yıllık kümülatif siroz gelişimi %8-20 arasındadır. Beş yıllık kümülatif hepatik dekompanse insidansı yaklaşık % 20'dir ve kompanse sirozu olan hastaların yaklaşık % 80-86'sında 5 yıllık sağkalım olasılığı söz konusudur(6-11).

HSK, bütün dünya da en sık rastlanan kanserlerden biridir ve HBV bu kanser vakalarının %75'inden sorumludur(12). HBV'ye karşı güvenli ve etkili bir aşı bulunmaktadır. 1992'de Dünya sağlık örgütü (DSÖ), bütün dünya daki bebeklerin aşılmasını önermiştir. Ne var ki 2000 yılına gelindiğinde, 215 ülkenin küresel doğum kohortunun % 31'ini temsil eden sadece 116'sında bu sağlık politikası uygulanmaktaydı(13). 2005 yılına kadar aşılama programları uygulayan ülke sayısı 168'e yükselmiştir(14). Ama bu aşılama programlarının başarılı olma olasılığı, HBV endemisinin bulunmadığı endüstrileşmiş ülkelerde daha yüksektir. HBV endemisi düzeyinin yüksek olduğu ve çok başarılı bir HBV aşılama programının yürütüldüğü endüstrileşmiş bir ülke olan Tayvan, bu kuralın dışında kalan iyi bir örnektir(15,16). Ülkemiz, %6 (%3.9-12.5) prevalansla (3.5 milyon kişi) orta endemite gösteren

bölgeler (Orta doğu, Orta Asya, Akdeniz Bölgesi, Doğu Avrupa, Latin ve Güney Amerika) arasında yer almaktadır. Bu bölgelerde daha çok horizontal bulaş söz konusudur. Perinatal bulaş ise %10-20 oranında görölmektedir(1). Enfeksiyon yenidoğan ve infant döneminde kazanıldığında %95 civarında kronikleşme görölmürken, neonatal periyod ve sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. Erişkin çağda, hastaların yalnızca %3-5 kadarında kronikleşme görölmür(17).

Kronik hepatit B (KHB) hastalarında tedavi kararı genellikle serum HBV-DNA, alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyon derecesine ve fibrozisin evrelemesine göre verilmektedir(17-19).

Biyopsi, karaciğer hastalıklarında fibrozisi değerlendirmede, altın standart yöntemdir(20). Genellikle güvenli ve basit bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen invaziv olması, kontrendikasyonlarının varlığı, komplikasyonlara neden olabilmesi, hastanede yatış gerektirmesi, örnekleme hatalarına neden olabilmesi, değerlendiren kişiye göre farklı sonuçların alınabilmesi, tekrarının güç olması ve maliyetinin yüksek olması karaciğer biyopsisi yapılmasını tartışmalı kılmıştır(20-24).

Fibrozisin direkt ya da indirekt göstergeleri olarak yaş, beden kitle indeksi serum aspartat amino transferaz (AST), ALT, gama-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), kolesterol, albumin, bilirubin alfa 2 makroglobulin, trombosit, hyalüronik asit, haptoglobulin, apolipoprotein A1 gibi pek çok parametre tek başına veya birkaçı bir araya getirilerek oluşturulan skorlama yöntemleri şeklinde kullanılmıştır(25-30).

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde takip edilen KHB hastalarının tanısında, biyopsi ve noninvaziv testlerin karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virusü

2.1.1.Tarihçe

HBV, uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti, MS-2 hepatiti ve viral hepatit B diye isimlendirilen enfeksiyon hastalığı etkenidir. Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, hipokrat epidemik (enfeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virusuna bağlı olduğu halde, HBV'nin epidemik bulaşı; kan, kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır(31).

Blumberg ve arkadaşları tarafından Avusturalyalı bir yerlinin serumunda, (çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış) hasta serumu ile agar jelde presipitasyon yapan bir antijen tespit edilmiştir. Günümüzde hepatit B yüzey antijeni-HBs Ag olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış elektronmikroskopik incelenmesinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip 42nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır(32).

2.1.2. Virusun Yapısı

Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan virus, sadece şempanze ve insanları enfekte eder. 42 nm çapında, sferik biçimde, zarflı bir virus olup, karaciğerde replike olur. Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kb uzunluğunda, sirküler DNA genomu içerir. Viral yüzey antijeni (HBsAg), çekirdek antijeni (HBc Ag), enfektivite antijeni (HBeAg), viral genom ve polimeraz enzimini içerir (33-35).

2.1.3. Genomun Yapısı

Sirküler yapıda olup, kısmen çift sarmallıdır. Negatif polariteli iplikçik, tam halka oluşturur. Pozitif polariteli iplikçik ise daha kısa ve değişken özelliktedir. Negatif iplikçiğin ucunda kovalen bağlanmış viral polimeraz ve pozitif iplikçiğin ucunda ise RNA bulunur. Genomda bulunan S geni; yüzey proteinlerini, C geni;

HBcAg ve HBeAg proteinlerini, P geni; DNA polimeraz ve revers transkriptaz aktivitesine sahip viral polimeraz enzimini, X geni; X proteinini kodlar (32,35,36).

2.1.4. Virusun Replikasyonu

HBV'nin plazma yarı ömrü 24 saattir. Hepatositlerde replike olur. Hepatosit dışında lenfositlerde de replike olduğu düşünülmektedir(40). Viral replikasyon; pregenom olarak adlandırılan RNA aracısını kullanarak revers transkriptazla gerçekleşir. Virusun hepatosite tutunması sonucunda hepatosit reseptörü ile pre S proteini etkileşir. Pre S1 proteinin 3-77. aminoasitleri viral enfektivite ile ilişkilidir. Membran füzyonu ile çekirdeğe taşınır ve çift sarmallı DNA oluşur. Çekirdekte RNA polimeraz II enzimi ile covalently closed circular deoxyribonucleic acid (ccc DNA) ile mRNA'lar sentezlenir, mRNA'lar sitoplazmaya taşınır ve viral proteinler sentezlenir. Viral genomik DNA viral revers transkriptaz ile sentezlenir(37,38).

2.1.5. HBV Genotipleri ve Bulaş Yolları

HBV taşıyıcılık oranları dünyanın değişik bölgelerinde önemli farklılıklar gösterir. Genetik dağılım farklılığı ile paraleldir.8 tane genotip vardır.(A-H) HBV prevalansının düşük olduğu Kuzeybatı Avrupa ve ABD'de persistan taşıyıcılar arasında genotip A baskındır. Amazon bölgesi ve Peru gibi yüksek HBV prevalansına sahip ülkelerde, genotip F'nin de sık olduğu saptanmıştır. HBV bulaşında vertikal geçişin ilk sırada olduğu doğu Asya ülkelerinde genotip B ve C'nin prevalansı yüksektir. Bu durum kısmen vertikal geçişten sorumlu olan HBeAg pozitif dönemin daha uzun oluşu ile açıklanır. Genotip A ve D'nin dominant olduğu Akdeniz ve Sahra altı Afrika ülkelerinde horizontal geçiş daha önemlidir(39,40).

2.1.6. HBV Mutantları

Kısmen çift sarmallı bir DNA virusu olan HBV, yaşam siklusu sırasında pregenomik RNA'dan revers transkripsiyonla DNA'ya dönüşür. Her ne kadar hızlı replikasyon yeteneğine sahip bir virus olarak bilinse de; reverse transkriptaz enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeni ile, bu aşamada nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar meydana gelmekte ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyonel değişimler ortaya çıkmaktadır. Klinik seyir, tedavi ve korunma açısından önemli sorunlar yaratan bu duruma tahmin edilenden daha sık rastlanır. Enfekte bireylerde her yıl HBV'nin tek bir lokusunda $1,4-3,3 \times 10^{-5}$

mutasyon olabileceği hesaplanmıştır. Genom üzerinde S, preC/C, X, P promotor ve enhancer de ortaya çıkan mutasyonlar; tek bir nokta mutasyon, bir veya daha fazla sayıda nükleotidin silinmesi ve nükleotid sekanslarının yeniden düzenlenmesi şeklindedir.

Aktif bağışık cevap varlığına rağmen, virusta meydana gelen genetik değişiklikler mutant süşun hayatiyetini devam ettirmesine olanak sağlar.

HBsAg ve Anti HBs'nin birlikte pozitif olduğu vakalarda pre S1 veya pre S2 mutantları siktir. S bölgesindeki mutasyonlar bazı atipik profillere yol açar. Bunlar DNA pozitifliği, HBsAg pozitifliği, HBsAg ve AntiHBs pozitifliği şeklinde görülebilir (41).

Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon, HBeAg'nin üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Normalde prekor bölgesinde stop kodon bulunmaz ve HBeAg üretilmez. Ancak HBcAg'nin üretimi devam eder. HBeAg sentezleyemeyen mutant süş, muhtemelen konağın sitotoksik cevabından kaçarak hayatiyetini sürdürür ve dominant hale geçer(42).

Kor promoter/ enhancer II alanındaki mutasyon, delesyon ve insersiyonlar sonucu HBeAg sentezi iptal olurken kor ve pol proteinlerinin üretimi artmakta ve sonuçta viral partiküller daha fazla oluşmaktadır(43-45).

HBx mutantları, antiHBc negatif yüksek düzeyde viremik hepatitliler, renal diyalize giren bireyler ve çok kan transfüzyonu yapılan hastalarda da gösterilmiştir(46,47).

2.2.HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

2.2.1. Bulaşma Yolları

Bugün dünya da 400-500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır. Kronik ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan kişilerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada rol oynar. Enfeksiyonun bulaşmasında mevsim ve yaş risk faktörü değildir. Fekal-oral bulaş yoktur. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış mukozoya temas etmesiyle olabilir. Virus geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar(48,49).

Perkütan bulaşma: En önemli bulaş yollarından birisidir. Virusun perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, tıbbi

aletler, dövme, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası ile bulaş perkütan bulaşa sebep olur(48-50).

Tükrük, idrar, dışkı, gözyaşı, sinovyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında virus varlığı gösterilmiştir. Semen ve tükrükteki virus sayısı diğer salgılardaki virus sayısına göre daha fazla olup, bulaşmada önemli araçlardır(48-50).

Cinsel temasla bulaşma: Semen, vajinal sıvılarda virus izole edilir. Homoseksüeller arası cinsel temas HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikro travmalarına bağlı enfekte kan veya enfekte semen teması riski artırır. Genital sekresyonlar kandan daha az konsantrasyonlarda virus içermelerine rağmen heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri tehlike altında olabilmektedir. Multipl heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. HBV enfeksiyonu diğer bir venereal hastalık hikayesi varlığında 2-3 kat, partner sayısı artmasına paralel olarak ise 3-11 kat artmaktadır(51).

Tükrük, idrar, dışkı, gözyaşı, sinovyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında virus varlığı gösterilmiştir. Semen ve tükrükteki virus sayısı diğer salgılardaki virus sayısına göre daha fazla olup, bulaşmada önemli araçlardır(48-50).

Perinatal bulaşma: Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğe bulaştırma olasılığı %40-50'dir. Bu oran HBe Ag pozitif annede daha yüksektir. Hamileliğin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde annenin akut hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçişi sırasında anne kanının yutulması, sezaryan sırasında anne kanı ile temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetus dolaşımına karışması gibi nedenlerle meydana gelir. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (%5-10). Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının, annenin HBeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir, ama bu bulaş anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz(48,50,52).

Horizontal bulaşma: Hepatit B virusunun hepatositler dışında periferik kan mononükleer hücrelerde replike olabilme yeteneğinin olması sebebi ile çok küçük

miktarlardaki enfekte kanın enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Tükürüğün defektli deriyle teması, ev içi bulaşta önemlidir. HBV'nin, zeka özürlü çocuk bakımevleri, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapishane gibi kalabalık, kötü hijyen, düşük sosyoekonomik düzeylerde bulaş oranı artar. Yurdumuzda hijyene önem verilmediğinden diş fırçası, jilet, makas, manikür-pedikür seti iyi dezenfekte edilmediğinden aile içinde, kuaförde, berberde ortak kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı bulaşta önemli rol oynar(49,51).

2.2.2. Türkiye'de HBV Enfeksiyonu Prevalansı

Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, ELİSA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3,9-12,5 olarak belirlenmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinden özellikle Diyarbakır'dan %10'un üzerinde değerler bildirilmektedir. Bu sonuçlar orta bölgede endemik bir ülkede olduğumuzu ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir. Kızılay kan merkezi 1998 yılında 396.141 donörde %1.4 oranında HBsAg pozitifliği belirlemiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1998 yılında Türkiye genelinde çalışılan 1.377.688 kanda ise %1.0 oranında HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Pahsa ve ark tarafından 1190 olguda %7.1 HBsAg seropozitifliği, %21.9 antiHBs seropozitifliği saptanmıştır. Anti HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre anti HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg pozitifliği ve anti-HBsAg pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir. Yurdumuzda HBV enfeksiyonu seroprevalansının en çok araştırıldığı olgular içerisinde risk grupları, özellikle sağlık personeli ilk sırayı almaktadır. Bu grupta ortalama %8 (3.5-16.4) HBsAg pozitifliği ve %40(17,9-52,9) anti HBs pozitifliği bulunmuştur(53). Sağlık personelinde kontrol grubuna göre 1,5-2 kat yüksek bir seropozitiflik saptanırken bazılarında önemli bir fark saptanmamıştır. Meslekte geçen yıllar seropozitifliği artırmaktadır.1992 yılında DSÖ ve ILO (Uluslararası Sağlık Örgütü) hepatit B'yi sağlık personeli için meslek hastalığı olarak kabul etmiştir. ABD ve Avrupa Topluluğu riskli personele ücretsiz ve zorunlu hepatit B aşısı uygulanmasını önermişlerdir(49).

2.3. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok, konak immun yanıtının rolü vardır.

Akut viral hepatit B'nin klinik seyri inkübasyon dönemi ile başlar. 30-180 gün, ortalama 4-28 haftadır. Hepatitin ortaya çıkması, serumda HBs Ag'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonradır. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir gösterir. Hastalık çocuklar ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyredir. Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. HBV'ünü almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır(54,55). Halsizlik, yorgunluk tipik semptomlar olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder. Preikterik dönemden önceki bu semptomlar genelde 3-10 gün sürer. Bu dönemde iştahsızlıkla beraber yemek ve sigara kokusundan tiksinti, bulantı vardır. Bu dönemi ikterik dönem izler, sarılık ve koyu renkli idrar çıkışı olur. Semptomlar ilerler, aynı kalır veya hızlıca düzelebilir. Hafif kaşıntı başlayabilir. İdrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir. Sarılığın süresi 1-3 haftadır(54).

Fizik muayenede, sağ üst kadranda hassasiyet, hepatomegali, sklera, mukoza ve deride ikter mevcuttur. Hastaların %10-15'inde splenomegali tespit edilebilir. Arka servikal lenfadenopati, geçici jinekomasti olabilir. Erişkinler genellikle 4-6 haftada iyileşebilir(54).

Akut hepatit B'de laboratuvar testleri normaldir veya orta miktarda azalmış hemoglobin ve hematokrit, lökosit sayısı normal, granülositopeni ve relatif lenfositoz olabilir(54). Total serum bilirubini genellikle 10-14 gün yüksektir. Çoğu hastada 10 mg/dL'ı geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan hemen önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000Ü/ml'nin üzerindedir. ALT genellikle AST'den daha fazla yüksektir. Serum ALP normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir. Protrombin zamanı normaldir ancak fulminan hepatitlerde değişkendir. Protrombin zamanınının 17 saniye

üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği yönünde değerlendirmelidir(54,55).Uzamış hepatit B'de anormal laboratuvar bulguları, hafif semptomlar ve anormal fizik bulgular 3-4 aydan 12 aya kadar devam edebilir. Uzamış akut hepatit B'nin prognozu tipik kısa süren formdan farksızdır. Fakat uzamış hepatit B'yi kronik formdan ayırmak HBsAg'nin negatif olması ve hepatit düzelinceye kadar zor olabilir.

Fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği ve ensefalopatinin eşlik ettiği ciddi bir formdur. Bu vakalarda mortalite çok yüksektir. Fulminan hepatitden ölüm genellikle semptomların başlangıcından itibaren 1-3 hafta içinde ortaya çıkar. Hastalarda dalgalıktan komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri gelişir. Karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeylerinde ani azalma ve protrombin zamanında uzama, ödem, oligüri, azotemi ve asit gelişebilir(54).

Akut viral hepatit B'nin tanısı serolojik testlerle konur. HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca HBsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur. 3 aydan daha uzun süre sebat etmesi, kronik hepatit B enfeksiyonu gelişebileceğini gösterir. Yetişkinlerin %95'inde HBsAg kaybolur ve %5'inde kronik HBsAg taşıyıcılığı gelişir(56-58). AntiHBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar. İyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Anti HBs ile birlikte antiHBcIgG pozitifliği doğal immunitiyi, sadece anti HBs pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğu gösterir. HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede anti HBs pozitif olabilir. Bu farklı subtiplerle aynı anda enfeksiyon olmasına bağlanmaktadır(54-58). Anti HBcIgM ve IgG, semptomların başlamasıyla ortaya çıkar ve IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez HBsAg'nin kaybolup AntiHBs gelişinceye kadar gelişen pencere döneminde antiHBcIgM varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli işarettir. Sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğinin işaretidir(54,56-58). Anti HBs olmadan yüksek titrede AntiHBc IgG'nin olması viral enfeksiyonun devam ettiğini gösterir(57,58). HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve enfektiviteyi gösterir. HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir. 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. AntiHBe nispeten düşük enfektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir.

HBV DNA viral replikasyonun en duyarlı göstergesidir ve serum transaminaz seviyesi ile koreledir(54-58).

2.3.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik Bulgular ve Tanı

Sağlıklı yetişkinde akut enfeksiyondan sonra, kronikleşme riski %5 civarındadır. 6 aydan daha uzun süre, serumda HBsAg pozitifliği mevcuttur. Böyle olgularda antiHBs antikorları saptanmaz. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile yaş ve immun sistem arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğum sırasında enfeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme %80-90 oranında görülmektedir. 6 yaşın altında enfekte olanlarda %53, erişkinlerde %5-10 civarındadır. Kronik enfeksiyon riski; hemodiyaliz hastaları, organ transplant alıcıları ve kemoterapi hastalarında daha yüksek olarak bulunur. Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Birçok hastada biyokimyasal testler normaldir. Karaciğer biyopsisinde normal histolojik yapı ya da portal alanda minimal mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Bu özellikteki kronik enfeksiyonlar, kronik persistan hepatit olarak adlandırılır. Olguların %25’inde ise orta ve ileri derecede karaciğer enzimlerinde yükselme ve biyopside “piecemeal” nekrozu, lobüler inflamasyon ve asidofilik “Councilman inklüzyon cisimcikleri” görülür. Böyle olgularda kronik aktif hepatit olarak adlandırılır. Kronik aktif hepatit değişen sürelerde siroza ilerleyebilir. Siroz gelişiminden sonra 5 yıl sağkalım oranı %50 olarak bildirilmektedir(55). HBe Ag’nin pozitif olması, antiHBe’nin negatif olması viral replikasyonun sona erdiğini gösterir. AntiHBe’nin pozitif olmasına rağmen HBV DNA’nin pozitif olması mutant bir HBV enfeksiyonunu gösterir. KHB enfeksiyonu olan hastaların normal aminotransferazlara ve normal karaciğer histolojisine sahip olan grubun prognozu daha iyidir. “Sağlıklı taşıyıcı” olarak da adlandırılan bu hastalarda immünolojik tolerans olduğu düşünülmektedir. HBeAg negatif olan ve aktif viral replikasyonu olmayan bu grup olgularda karaciğer hastalığının alevlenmesi daha az sıklıkta olup, HBsAg’nin spontan kaybolması %15 gibi oranlara ulaşabilmektedir(59).

Kronik hepatit B’de genel semptom yorgunluktur. Diğer semptomlar bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir. ALT, AST ve GGT orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak

yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddette 100 IU'nun altında, orta şiddette 100-400 IU, ağır şiddette 400 IU'nun üstündedir(57).

2.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HBV yaşam siklusu, 4 evrede izlenmektedir. Viral replikasyonun gerçekleştiği I.ve II. evre “replikatif faz”; konak genomu içine viral genomun integrasyonu ile karakterize III. ve IV. evreler “integratif faz”olarak adlandırılmaktadır. Her bir evrenin süresi bireyin etnik kökenine, enfeksiyonu alma yaşına, cinsiyetine, immün sistem durumuna, HDV ve HIV(insan immünyetmezlik virusu) ile enfekte olup olmamasına, toksik madde ya da alkole maruziyete, mutant HBV varlığına göre değişkenlik göstermektedir.

Evre I: Konak bu evrede, HBV'nin replikasyonuna immuntolerandır. Replikasyon sürer, karaciğer enflamasyonu minimal ve siroz progresyonu nadirdir. Sağlıklı erişkinlerdeki bu inkübasyon evresi 2-4 hafta sürerken, çocuklarda özellikle enfeksiyonu vertikal yolla almış yenidoğanlarda, bu immün toleran durum 10 yıllarca sürebilmektedir. Bariz bir klinik belirti ve bulgu olmayan hastanın ALT düzeyleri de normaldir. Yüksek viremi düzeyleri nedeniyle, bu hastalarda yüksek bulaşıcılık bulunur. Karaciğer enflamasyonu hafif ya da yoktur. Fibrozise ilerlemesi yavaştır (5,12).

Evre II: İmmün klirens- viral temizleme-immunoaktif fazdır. İnkomplet immün yanıtın gelişmesi ile karakterizedir. Başta HBcAg olmak üzere, HBeAg, HBsAg, HBV proteinlerine karşı konak, sitotoksik hücresel cevaplar vermeye başlar. Bu evrede enflamasyon hızlanır, hastalar siroz ve HSK açısından yüksek risklidir.

Bu evre 3 şekilde sonuçlanır:

1. HBsAg ve HBeAg serokonversiyonu ile enfeksiyonun tam rezölasyonu ile evre III 'e gider,
2. Karaciğerde hasarsız veya az hasarla beraber HBsAg inaktif taşıyıcılığı,
3. Sirküle olan HBeAg ve devam eden karaciğer hasarı ile kronik aktif hepatit.

Çoğu erişkinde, temizlenmenin süresi 3-4 hafta kadardır. Bunun yanında kronik taşıyıcılar 10 yıldan uzun bir süre bu halde kalabilir. Kronik enflamasyonu devam eden %50 vaka, beş yılda sirozla sonlanır. Artmış veya dalgalanan aminotransferaz düzeyleri, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu önceki

faza oranla daha hızlı fibrozis progresyonu ile karakterizedir. Spontan HBeAg kaybı oranı da artmıştır (5,12).

Evre III: “İnaktif HBV taşıyıcılığı”; konağın kuvvetli immun yanıtına cevaben, viral replikasyonun belirgin düşüşü ile başlar. Serumda HBeAg kaybolur, anti HBe serokonversiyonu gözlenir. HB enfeksiyonu artık sonlanmaktadır. HBV DNA hızla düşer. Bununla beraber RT-PCR ile hala tespit edilebilir seviyelerde bulunabilir. İmmün yanıt azalmış, dolayısıyla karaciğer inflamasyonu azalmıştır; serum göstergesi ALT düzeyleri normale gelmiştir. Bu evrede HBsAg muhtemelen hepatosit genomunda entegre olan S geni nedeniyle, bir süre daha pozitif bulunabilir. Enfeksiyonun immünolojik kontrolü sonucu, bu durumdaki hastaların çoğunluğunda çok düşük siroz veya HSK riski ile birlikte uzun vadeli sonuç iyidir. HBsAg kaybı ve anti HBs serokonversiyonu bir yılda vakaların %1-3’ünde spontan olarak genellikle, yıllarca süren saptanamaz HBV DNA düzeyleri görüldükten sonra ortaya çıkabilir(61).

Evre IV: HBeAg negatif KHB; immun reaktif faz sırasında HBeAg’dan antiHBe antikör serokonversiyonu takip edebilir. KHB’nin doğal seyrinde daha ileri fazı temsil eder. Dalgalı paternde HBV DNA düzeyleri ve aminotransferazların periyodik reaktivasyonu ve aktif hepatit ile karakterize olur. Bu hastalar HBeAg negatiftir. Düşük HBeAg düzeyleri gösteren veya gösteremeyen prekor ve/veya bazal kor promotor bölgelerindeki nükleotid substitusyonlu HBV varyantlarını barındırır. HBe Ag negatif KHB’de spontan hastalık remisyon oranı düşüktür. Gerçek inaktif HBV taşıyıcılarını, spontan remisyon fazlarının görülebildiği aktif HBeAg negatif KHB’li hastalardan ayırmak çok önemli ve bazen güçtür. Birinci gruptaki hastaların komplikasyon riski çok düşüktür ve prognozları iyidir; ikinci gruptaki hastaların ise aktif karaciğer hastalığı vardır ve bu hastalığın ileri hepatik fibroz, siroz ve bunu takip eden dekompanse siroz ve HSK gibi komplikasyonlara kadar ilerleme riski yüksektir(62).

HBsAg’nin “s” antijenine karşı, anti-HBs’nin oluşmasıyla artık; tam koruyucu konak cevabı gelişmiştir. Serumda, en duyarlı testlerle bile HBV DNA saptanamaz; ancak halen hepatositlerde bulunabilir(60).

Erken faz, HBe Ag pozitif ve serumda yüksek düzeyde HBV-DNA bulunmasıyla karakterizedir; “HBeAg pozitif KHB” olarak adlandırılır. Enfeksiyonu

takiben, immün sistem, enfekte hepatositleri parçalayarak HBV'yi temizlemeye çalışır. Bunun sonucunda serum ALT seviyelerinde artış izlenir. Hastaların çoğunda HBeAg temizlenerek antiHBe antikoru oluşur; nonreplikatif enfeksiyon tablosu yerleşir. Bu fazda HBV DNA tespit edilemez, ALT normaldir. Anti HBe pozitif bazı hastalarda, HBV DNA ve ALT düzeyleri yüksekliği süreklilik gösterebilir. Bu vakalar "HBeAg negatif KHB" olarak bilinir ve HBeAg üretmeyen bir HBV varyantını işaret eder(60).

Evre V: HBsAg kaybolduktan sonraki "HBsAg negatif fazında" düşük düzeyde HBV replikasyonu karaciğerde saptanabilir düzeydeki HBV DNA ile birlikte sürebilir. HBsAg kaybı HSK, dekompanse ve siroz riskinin azalması şeklindeki gelişme ile ilişkilidir. Gizli(occult) HBV enfeksiyonunun klinik önemi (karaciğerde saptanabilir HBVDNA, kanda düşük düzeyde <200 IU/ml) bilinmemektedir(63). İmmüno-supresyon bu hastalarda reaktivasyona neden olabilir(64,65).

2.4. Kronik Hepatit B'de Tedavi Seçenekleri

Günümüzde KHB enfeksiyonunda kullanılan, onaylanmış 9 ilaç bulunmaktadır. Bunlar interferon alfa 2a ve 2b, pegile interferon alfa2a, 2b, lamivudin(LVD), adefovir, telbivudin, tenofovir ve entekavirdir. Pegile interferon alfa 2a, daha olumlu farmakokinetik özellikleri ve kullanım kolaylığı nedeniyle geleneksel interferonlara tercih edilmektedir. İnterferonlar hem antiviral hem immünmodülatör özelliklere sahiptir. Viral direnç oluşmasına yol açmazlar ama interferon kullanımında çeşitli yan etkiler gelişebilmektedir(66,67).

Nükleozid/tid analogları(NA), doğal nükleozidlerin sentezlenmekte olan HBV DNA'ya bağlanmasını önlemektedir. Bu ajanlar, viral revers transkriptaz ve polimerazın yarışmalı inhibitörleri olarak davranarak, HBV replikasyonunun azalmasını sağlarlar. HBeAg pozitif KHB'de farklı etki güçlerinde olmalarına karşın, mevcut ilaçların hepsinin bir yıllık tedaviden sonra, benzer oranlarda HBeAg serokonversiyonuna neden olduğu izlenimi edinilmiştir. NA'lar iyi tolere edilmektedir. Ancak seyrek de olsa ilaca özgü olduğu sanılan yan etkilerle ilişkili bulunmuştur: telbivudin tedavisiyle ilişkili, miyopati ve miyalji, pegile interferon ve telbivudin kombinasyonları ile periferik nöropati ve adefovir ve tenofovir ile nefrotoksisite bildirilmiştir(68-71).

Kronik hepatit B hastalarında tedavi kararı genellikle serum HBV DNA, ALT düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki nekroenflamasyon derecesi ve fibrozis evresine göre yapılmaktadır(17-19).

2.5. Karaciğer Biyopsisi

1883'te Paul Ehrlich tarafından ilk karaciğer biyopsisi yapılmıştır. İnsanda aşağı yukarı 125 yıldır yapılmakta olup, Menghini tarafından 1958'de bu yöntem modifiye edilmiş olup bugünkü tekniğe yakın teknik elde edilmiştir. Biyopsi, karaciğer hastalıklarında, fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir (20).

Karaciğer biyopsisi enflamasyon, fibrozis, yağlanma, demir birikimi ve karaciğer neoplazisinde bilgi verir(72). Viral hepatitlerde, tedavi kararı ve ilaç etkinliğini değerlendirmede biyopsiden yararlanır(73). Tanıyı doğrulamada ve prognoz hakkında bilgi verir(74,75).

1970-1980 yılları arasında kronik hepatit B ve otoimmün hastalıkların tanısında biyopsinin popüler olduğunu görüyoruz. Çoğu karaciğer hastalığının tanısında ve prognozun değerlendirilmesinde biyopsi etkin bulunmuştur. Geçen 10 yılda bu moda geri dönmüştür. Kronik hepatitlerde tedaviye başlamak için rehberler biyopsi önermektedir(76). Histolojik sonuçlar, tedavi kararı, interferon dozunun belirlenmesi ve belki de devam eden süreçte tedavi değiştirme imkanı sağlar(77).

“The American Association for the Study of Liver Disease”, “European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases”, “The Asian Pacific Association for the Study of the Liver”, “The National Institutes of Health” ve diğer gruplar kronik hepatit B, C'de tedavi öncesi biyopsi önermektedirler(78).

Rutin karaciğer biyopsisinin, tüm hastalarda kullanılmasının gerekli olup olmadığı konusunda çalışmalar devam etmektedir (79-89).

2.5.1. Biyopsi Kararı Alınmasındaki Faktörler

ALT düzeyleri normalin üst sınırına yakın HBV ile enfekte kişilerde, karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski artmaktadır. Bu nedenle yeni önerilen ALT üst sınırı erkekler için 30U/L ve kadınlar için 19U/L'dir(90). HBeAg durumu HBV DNA düzeyleri ve kronik karaciğer hastalığı ile portal hipertansyonu düşündüren diğer klinik özellikler dikkate alınmalıdır(91).

2.5.2. 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 girilir. Genellikle iyi tolere edilir ancak, kaçınılmaz riskleri de vardır(92).

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. Aranan 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 lehine olduğunu göstermiştir. Biyopsi sonrasında 1 saatlik izlemde, hasta her 15 dakikada, 2 saat boyunca her yarım saatte bir değerlendirilmeli, taburcu olana kadar saatte bir izlenmeli. En az 3 saat hareketsiz kalmalıdır(92).

2.5.3. Biyopsi İğneleri

1. Vakum iğneleri: (Menghini, Klatskin, Jamshidi iğneleri)
2. Keserek parça alan iğneler (Vim silverman ve Trucut iğneleri)
3. Tetik mekanizmaları olan kesici iğneler (Microvasive)

Tetik mekanizmalı kesici iğneleri dışında kalan kesici özellikli iğnelere yapılan biyopsiler, daha uzun zamana gereksinim gösterir. Kanama riski artar. Çapı geniş iğnelerle yapılan biyopsilerde kural olmamakla birlikte kanama riski artar. Klinik olarak sirozdan kuşkulanırsa, fibrotik doku örselenebileceğinden, kesici iğneler, vakum iğnelere tercih edilebilir(92).

2.5.4. Karaciğer Biyopsisi Risk ve Dezavantajları

Genellikle, güvenli ve basit bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen;

1. Ağrılı olur (biyopsi bölgesi ve omuzda) (%20-30). Ağrılı olması sebebi ile narkotik analjezi ihtiyacı olabilir(%3).
2. Hasta konforunda bozukluk yaratır.

3. Vazovagal epizod (%2) olabilir.
4. Kanama (kapsül altı) olabilir (%6)(72).
5. Pnömotoraks, hemotoraks, kolon ve safra kesesi perforasyonu sonucunda safra peritoniti ve cerrahi tamir gerekebilir(93-96).
6. Uzamış protrombin zamanı ve düşük platelet sayısı ile kanama riski artar.
7. İnvaziv bir yöntemdir. Bazı çalışmalarda ölüm riski %0,015-0.03(97) bazı çalışmalarda da %0,5(98) olarak belirtilmektedir.
8. Hastanede yatış gerektirir(6-12 saat).
9. Pahalıdır. Amerika'da ortalama fiyat 2200 dolardır ve bu maliyet hastanede ek olarak kalma süresi, komplikasyonların tedavisini içermemektedir(99).
10. Örneklemeye hatalarına neden olabilir(1:500000) (77). Karaciğer biyopsisi sağ lobdan yapılır. Örneklemeye hatası %10-30 arasında değişir(98,100). Bu sonuçlar sürpriz değildir çünkü; karaciğer dokusunun merkezi 2 cm'dir. 1:500000'de bir organın merkezine giriş yapılabilir. Perkütanöz karaciğer biyopsisine ait örneklemeye hatası araştırmacı ve araştırmacılar arasında fibrozisi belirlemede %15-33 arasında farklı yorumlara sebep olmaktadır(24,73). Birkaç çalışmada siroz tanısı; perkütanöz karaciğer biyopsisi ile %10-30 oranında kaçırılmıştır. Aynı anda yapılan 3 farklı karaciğer örneklemesinde doğru tanı oranı %80-100 arasındadır(100-102). 15mm'lik örnek 1500 gr'lık bir organın ufak bir parçasıdır.
11. Patolojilere bağımlı olması, ultrason gibi ek kaynaklara ihtiyaç duyması değerlendiren kişiye ya da kişilere göre farklı sonuçların alınabilmesi dezavantajları arasındadır. Araştırmacılar arasında fibrozis evrelemede bazı araştırmalara göre %20 (73), bazılarında göre de %70-90'lık fark; araştırmacının kendi fikrine göre %60-90'lık farklılık olabilmektedir (103,104)
12. Tekrarı zordur.
13. Gelişmiş ülkelerde hastalar biyopsiye direnç gösterirler.
14. Biyopsinin dezavantajlarından biri de biyopsi materyalinin uzunluğunun, sonucu etkilemesidir.

2.5.5. İdeal Karaciğer Biyopsisi ve Kalite Kriteri

İdeal karaciğer biyopsi uzunluğu konusunda farklı görüşler bulunmaktadır

Regev ve ark.(105) göre; uzunluğun 15 mm ve üstü, 5 veya daha çok portal alan (PA) ve 1 parça olması idealdir. Biyopsi eğer 10-15 mm uzunlukta, 5 portal alan veya 5'den az parça varsa; orta kalitede biyopsi ve biyopsi uzunluğu 10 mm'den azsa, kötü kalitede biyopsiden söz edilir. Colorado ve ark.(106) karaciğer hastalığının doğruluğunu belirlemede en az 20 mm uzunlukta ve en az 11 tam portal alan önermektedirler. Bazı araştırmacılara göre de 25 milimetreden uzun olmalıdır. Afdall NH ve ark.(107) ve Pagliara L ve ark.(108) göre, yetersiz biyopsi materyali, fibrozis evresinin gerçek değerinin altında çıkmasına sebep olmaktadır(107,108).

Scheuer(109-112) biyopsi materyali uzadıkça, doğruluk oranının arttığını belirtmektedir. Tedavi öncesinde biyopsi yapmayı ve fibrozisin derecesini belirlemeyi önerirler(113).

2.5.6. Perkütanöz Karaciğer İğne Biyopsisi Kontrendikasyonları

1. Mutlak kontrendikasyonları

- a. Uyumsuz hasta
- b. Açıklanamayan kanama öyküsü
- c. Kanama eğilimi
- d. Protrombin zamanının normalden 4sn uzun olması
- e. Platelet sayısının $60000/\text{mm}^3$ altında olması
- f. Kanama zamanının 10 dakikadan uzun olması
- g. Son 7-10 gün içinde nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı
- h. Kan transfüzyonu imkanı olmayışı
- i. Hemanjiom veya damar kökenli tümör varlığı
- j. Perküsyon veya ultrasonografi ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması
- k. Karaciğer kist hidatiği

2. Kısmi kontrendikasyonları

- a. Aşırı şişmanlık
- b. Peritoneal mayi
- c. Hemofili
- d. Sağ plevral bölgede enfeksiyon varlığı

e. Sağ diyafram altında enfeksiyon varlığı(92).

2.5.7. Biyopside Özel Klinikler

Diyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalara, diyalizi takip eden gün biyopsi yapılmalıdır. Bu hastalarda üremi nedeni platelet disfonksiyonu nedeni ile pıhtılaşma testleri normal olsa bile uygulama öncesi desaminoarjino vazopresin önerilir.

Oral antikuagülan kullananlar: İşlem öncesinde kumadinin kesilmesi gerekmektedir. Taze donmuş plazma veya platelet transfüzyonu gerekebilir.

Amiloidoz: Faktör 10 eksikliği, koagülasyon proteinlerinde azalma sık görülen durumlardır.

Orak hücreli hepatopati: Orak hücreli anemi komplikasyonudur. Biyopsinin ertelenmesi önerilir.

AIDS: Kanama zamanı kontrolü yapılmalıdır(92).

2.6. Kronik Hepatitlerde Skoring

Biyopsi, tanının doğrulanması, tabloya eşlik eden bir başka patolojinin tespit edilmesi ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi amacı ile yapılır. Deneyimli bir patolog tanı ve eşlik eden lezyonun saptanması konusunda çok güvenilir bir yorum yapabilir. Ancak hastalığın şiddeti semikantitatif yöntemler ile ölçüldüğü için biyopsi değerlendirmesinin ilk kısmı kadar kesin olmayabilir. Kronik hepatitlerde karaciğer biyopsilerinin skoringi yıllar içinde çok sayıda skoring sisteminin tanımlanması ve bunların hepsinin subjektif kriterlere dayanmasına bağlı karmaşık ve zor bir uygulama haline gelmiştir. Skoringin sözcük anlamı “sonuç, sayı, durum” şeklinde açıklanmaktadır. Kronik hepatitlerde skoring, hastalığın prognozunun bir göstergesi olacak şekilde, histopatolojik bulguların gruplandırılmasıdır. İlk skoring 1960’lı yıllarda başlamıştır. 1968’de skoringlerde kronik hepatitler; “kronik aktif hepatit” “kronik persistan hepatit” ve kronik lobüler hepatit şeklinde isimlendirilmekteydi. Bu sınıflandırmaya göre en kötü prognoz; kronik aktif hepatit ve en iyi prognoz ise kronik lobüler hepatit olarak değerlendirilmekteydi. Bu dönemlerden sonra kantitatif ya da semikantitatif olduğuna inanılan, karaciğerdeki nekroinflamatuvar hasarı ve fibrozisi derecelendiren, skoring sistemleri yapılmaya başlanmıştır(114-117).

2.6.1. Karaciğer Biyopsisinde Evre ve Derecelendirme

Kronik hepatitlerde karaciğerde çok sayıda histopatolojik değişiklik izlenebilir. Skorum sistemlerinde biyopside izlenen her morfolojik bulgu derecelendirilmez, söz konusu hastalığın gidişine en fazla etki ettiği bilinen bulgular skorlanırken diğerleri rapor içinde tanımlanır. İyi bir skorum sisteminde skorlanan histopatolojik bulguların hastalığın seyri üzerinde etkisi olmalıdır. Derecelendirilen histopatolojik lezyonların tanımı çok net bir şekilde yapılmalıdır. Skorum sisteminde gözlemciler arasındaki uyum en az orta derecede olmalıdır. Hastalığın seyri ve prognoz ile skorum sistemi arasında gösterilebilir bir ilişkinin bulunması gereklidir. Derecelendirme ve evreleme, etyolojiden bağımsız olarak, tüm kronik hepatitlerde yapılır.

Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiasyonu gösterir ve bu hasarın fibrozise ilerleyebileceğini düşündürür. Çok çeşitli skorum sistemleri bulunmaktadır. Bunlar temelde 3 grup şeklindedir. Sözel tanımlayıcı sistemler, basit skorum sistemleri ve kompleks skorum sistemleridir.

Basit Skorum Sistemleri: En çok kullanılan sistemdir. Bunlardan bir tanesi Uluslararası Karaciğer Çalışma grubunun 1994'te önerdiği skorumadır. Bu grup histolojik aktivite indeksini(HAI) temel alarak, HAI skoru 1-3 arasında olguları minimal kronik hepatit, 4-8 arasındakileri hafif şiddette kronik hepatit, 9-12 arasındakileri orta şiddette, 13-18 arasındakileri ise, kronik hepatit olarak gruplamışlardır. Peter Scheuer ve Fransız Metavir gruplarının hazırladıkları sınıflamalar diğer basit skorum sistemleridir. Scheuer sınıflamasının basit olması bir avantaj iken, Metavir sınıflamasında gözlemciler arasındaki uyumluluğun yüksek olması bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Metavir grubu aktivite skorlarını hafif, orta ve ağır şekilde 3 grup altında toplamıştır. Bu sistemde interfaz hepatiti ve parankimal hasar derecelendirilir.

Evreleme, karaciğerde gelişen fibrozisin miktarını(yaygınlık) gösterir. Bu nedenle Mason-trikrom gibi bağ dokusuna yönelik boyanmanın yapıldığı bir preparatta değerlendirme yapılmalıdır. Bağ dokusu portal fibrozis, köprüleşme fibrozisi ve siroz şeklinde ilerler. Bunlara karşılık gelen numaralar verilerek evreleme yapılır.

Kompleks Skorum Sistemleri: En yaygın olanı Knodell ve ark. tarafından oluşturulmuştur. Bu sınıflamada nekroenflamatuvar aktivite semikantitatif olarak,

periportal hasar, lobüler hasar ve portal enflamasyon şeklinde 3 grup altında toplanmıştır. Dördüncü grubu ise fibrozis oluşturmaktadır. Knodell sınıflamasında farklı 4 kategoriye ait, 4 skor toplanarak, hepatik aktivite indeksi elde edilir. Bu sistem sayısal değerler şeklinde ifade edildiğinden istatistiksel analizler için uygun bulunmuştur. Knodell skorlamasında, nekroenflamatuvar aktivitesi düşük sirotik hasta ile nekroenflamatuvar aktivitesi orta şiddette, erken fibrozis gelişimi olan, tamamen farklı evrelerdeki hastalar, aynı sayısal değer şeklinde değerlendirilebilir. Knodell skorlaması nekroenflamatuvar aktivite ve fibrozisin toplanması ile elde edilir(114-117).

Daha sonra Ishak skorlama sistemi yapılmıştır. Birleştirilmiş skorların bulunmayışı ve konfluent nekrozun(panlobüler) ayrı bir kategoride ele alınması, Ishak skorlamasını, Knodell'den ayırır. Her skorlama sisteminin avantaj ve dezavantajı vardır. Günlük kullanımda patoloğun kullandığı skorlama sistemi çok da önemli değildir. Önemli olan patoloğun raporunun, klinik hekim tarafından doğru ve kolay anlaşılabilir olmasıdır(114-117).

2.7. Fibrozisin Moleküler Biyolojisi

Dünya da artan oranda HBV (tahminen 400-500 milyon) ve HCV enfeksiyonu (aşağı yukarı 170 milyon), alkolik ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, kronik enflamatuvar karaciğer hastalıkları görülmektedir. Enflamasyon ve kronikleşme sonunda karaciğer parankiminde hasar ortaya çıkar. Skar dokusuna dönüşür(fibrozis). Karaciğerde kronik yaralanmaya eşlik eden yapısal değişim, fibrozistir. Karaciğer elastikiyeti azalır. Daha az görülmekle birlikte otoimmün ve genetik hastalıklar da fibrozise yol açar.

Karaciğer fibrozisi fizyolojik bir mekanizma olup; başlangıçta yararlıdır. Ancak viral enfeksiyon ve kronik hepatosellüler hasar artarsa portal hipertansiyon siroz gelişme riski artar(118).

Fibrozis gelişiminde, stellat hücreleri, ekstrasellüler matriks proteinleri(ESM), sitokin ve kemokinleri rol oynar(119).

Disse mesafesinde perisinüzoidal fibrozis gelişir. İnkomplet subendotelial bazal membran üretimi ve hepatositlerde strangülasyon oluşur(120).

Geçmişte ve güncel yaklaşımda, invaziv iğne biyopsisi ile yapılan histolojik değerlendirmede; skorlama sistemleri (Knodell, Ishak, Metavir, Scheuer, Desmat ve

diğerler) nekroinflamatuvar aktiviteyi ve fibrozisi değerlendirmede yol göstericidir(121) (Tablo 2.9, Tablo 2.10).

Karaciğer hasarı ile fibrojeniz ve fibrozis yolu ile eninde sonunda karaciğer disfonksyonu gelişir. Fibrozis statik olabilir veya onyıllar sonra progresyon görülebilir. Kronik HCV'de fibrozisin tek başına kötü prognozda yeterli olmadığı görülmüştür(122).

Semikantitatif histolojik skora sistemleri ile amaç; evre ve prognostik bilgi teğminidir. Aktivite indeksleri geliştirilmiş ve hepatositlerdeki nekroz ve genişlemiş enflamasyonu gösterilmiştir(89,95,96). Knodell skorlaması nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisin toplanması ile elde edilir (123). Günlük kullanımda patoloğun kullandığı skorlama sistemi çok da önemli değildir. Önemli olan patoloğ raporunun, klinik hekim tarafından doğru ve kolay anlaşılabilir olmasıdır(124).

2.8. Karaciğer Fibrozisi Tanısında Noninvaziv Testler

Uygun yapılamayan ve tekrarlanan biyopsiler sorunlara sebep olmakta ve non invaziv işaretlere ihtiyacı göstermektedir. Biyopsi, eksiklikleri olan bir altın standarttır(125-127). Günümüzde, kronik viral hepatitli hastalarda fibrozisin değerlendirilmesinde, çeşitli belirteçlerden yararlanılır. Bu testlerle, hastalığın evresi ve fibrozisteki progresyonunun değerlendirilmesi sağlanır. Kullanılan testler (128,129-131), direkt ve indirekt belirteçler olmak üzere ikiye ayrılır. Kronik Hepatit C hastalarında sıklıkla uygulanan bu yöntemlerin, kronik hepatit B hastalarında uygulamasına dair veriler sınırlıdır(25-30).

2.8.1. Karaciğer Fibrozisinde Direkt İşaretler

Periferik kanda direkt ortaya çıkan ya da ESM birikimini gösteren parametrelerdir. Fibrozisin, biyolojik ve moleküler yapısının ortaya çıkışı ile bilgiler artmıştır. Glikoproteinler (hyaluronan, laminin, insan kıkırdak glikoproteinini 39) kollajen ailesi (prokollajen III, tip 4 kollajen) kollajen ve onların inhibitörleri (metalloproteinaz, metalloproteinazın doku inhibitörü) ve sitokinler (TGF beta 1, beta)(125,133) fibroziste görev alırlar. Bu parametreler karaciğer fibrozisinde evre belirleme ve fibrojeniz düzeyinin progresyonu antifibrotik tedaviye yanıtın

takibinde kullanılır. Bu parametreler, KHC, KHB, alkolik yağlı karaciğer hastalığı (AFLD), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) kullanılmışlardır (132).

Direkt İşaretler ve kullanıldıkları karaciğer hastalıkları şunlardır:

1. Hyaluronik asit: HCV, HBV, AFLD, NAFLD
2. Laminin: HCV; NAFLD
3. YKL-40: AFLD; HCV
4. Tip IV kollajen: HCV, NAFLD
5. TipIVkollajen-7s: HCV, NAFLD
6. Prokollajen III: HCV, AFLD
7. MMP2: HCV
8. TIMP-1(Tissue inhibitör metalloproteinaz 1): HCV
9. PIIINP (Nterminal propeptif of tip 3 kollajen)
10. TGF Beta(Transforming büyüme faktör beta)
11. MMP

Hyalüronik asit, MMPs, TIMP-1 ve 2, PIIINP, YKL-40 ve diğer işaretlerden başlangıçta büyük ümitler beklenmişse de başka hastalıkların varlığından etkilenmektedirler.

TIMP-1: Hepatik fibrozis, sistemik skleroz, romatoid artrit, yaralanmalar, pulmoner fibrozis ve kardiyomyopatiye artar. İntravasküler orjinli fibrojenizi artırır(134-139).

PIIINP: Karaciğer ve böbrek orjinlidir. Erken fibrojeniz ve enflamasyon işareti olup; histolojik enflamasyon için, fibrozise göre daha iyi bir göstergedir.

Tip 4 Kollajen; Karaciğer ve böbrek orjinlidir. Fibroliz işareti olup interferon tedavisi ile azalır.

Laminin: Karaciğer endotelinden salınır. Temel membran glikoproteini olup, portal hipertansiyonun şiddetini gösterir.

TGF Beta: Karaciğer ve damarsal orijinli fibrojeniz işareti olup, interferon tedavisi ile düzeyi azalır(140-142).

YKL-40: Orta dereceli fibroziste düzeyi artar. Fibrozis progresyonunda duyarlıdır.

PIIINP, hyaluronik asit, TIMP, kollajen Tip 4 en iyi fibrozis göstergeleridir(143).

MMP: İnvasküler orjinli olup, fibrozis derecesi ile koreledir.

Hyalüronik asit; karaciğer endoteli ve böbrek orjinli olup, stellat hücrelerinden glikozaminoglikan sentezini sağlar, sirozda düzeyi azalır ve hepatik fibroziste ve interferon tedavisi ile düzeyi azalır.

2.8.2. Karaciğer Fibrozisinde İndirekt İşaretler

Tek ya da kombine biyokimyasal parametrelerin kullanımı ile karaciğer hastalığının evresini ve fibrozis düzeyini indirekt olarak gösterirler(143). Hepsi serumda çalışılır. Bu paneller karaciğerdeki lezyonlar için önceden bilgi vermektedir. İndirekt işaretler, kronik hepatit C(144,145), kronik hepatit B(146,147) , alkolik karaciğer, HIV hastalığında kullanılabilir. Karaciğer fibrozisinde kullanılan indirekt işaretler şunlardır:

1. ALT
2. AST
3. GUCİ: AST/ALT
4. (WAİ İNDEKS) APRI: $(AST/referans\ sınırn\ üst\ sınırı) \times 100 / \text{platelet sayısı}(10^9/L)(189)$
5. FORN İNDEKSİ: Yaş, platelet, GGT ve kolesterol kombinasyonundan oluşur. HCV, HIV+HCV'de bakılır(148) Kolesterol, HCV genotipine göre değişebilmektedir. FORN SKORU: $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{platelet sayısı}) + 0.781 \times \ln(GGT) - 3.467 \times \ln(\text{yaş}) - 0.014 \times \text{kolesterol}$
 - a. <4.2 ise fibrozis yok,
 - b. >6.9 ise ciddi fibrozis var.
6. FİBROTEST: Alfa2 makroglobulin apolipoprotein A1, GGT, haptoglobulin, total bilirubin, yaş ve cinsiyet kombinasyonundan oluşur. HBV, HCV, HIV+HCV, AFLD'de bakılır(144). Eylül 2002'den beri kullanılmaktadır.

FİBROTEST-ACTİTEST (FT-AT) paneli

ACTİTEST: Fibrotest+ALT (nekroenflamatuvar aktiviteyi gösterir).
7. AFP
8. Protrombin zamanı
9. Albumin
10. GGT: Alkole bağlı sirotik karaciğerde önemli(149)

11. LDH
12. Platelet sayısı: Alkole bağıli sirotik karaciğerde sayısı azalır(149)
13. Yaş
14. AP indeksi=yaş/platelet
15. POHL skor: AST/ALT, platelet
16. CDS(cirrhosis determinated skor)(siroz belirleyici faktör)
17. FİBROSURE
18. Total kolesterol
19. PGA İNDEKS: protrombin zamanı, GGT ve apolipoprotein(Alkolic karaciğer hastalığı)(150)
20. PGGA kompleks: PGA+ alfa2 makroglobulin
21. FİBROSPECT II: 2004'te ilk kez KHCV'de kullanılmıştır. Alfa -2 makroglobulin, hyaluronik asit ve TIMP ile hesaplanır.
22. HEPASKOR: Bilirubin, GGT, hyalüronik asit, alfa2makroglobulin, yaş, cinsiyet
23. FİBROMETER: Hyaluronat, protrombin zamanı, alfa2makroglobulin, üre, yaş
24. Platelet, AST: Alkolic ve kronik viral hepatit fibrozisini göstermede kullanılır(151).
25. BONACİNİ İNDEKS: Platelet, ALT/AST, İNR (132)
26. FIB-4 SKOR: Yaş, AST, platelet, ALT
27. Shet indeks
28. GAPRI: (GGT/PLT)x100
29. HAPRI (hyaluronik asit/protrombin indeks)X100
30. HUI'S MODELİ: Beden kitle indeksi, total bilirubin, tomboosit sayısı, albumin KHBV'de kullanılır.
31. Ferritin
32. ELFG: Yaş, hyaluronik asit, PIIINP, TIMP ile hesaplanır. KHCV, alkolic karaciğer, nonalkolic yağli karaciğer hastalığında kullanılır.

Patentli testler şunlardır;

I.Jenerasyon

- PGA İndeks

- PGGA İndeks

II: Jenerasyon

- Fibrotest-Actitest

“Alfa 2 makroglobulin” : İntravasküler proteinaz inhibitörü olup, ekstrasellüler matriks proteinlerinin katabolizmasını azaltır ve fibrozis oluşumuna neden olur. Akut enflamasyonda hepatosit stellat hücreleri, granüloma hücrelerinde sentezlenir. Fibrozis derecesi ile doğru orantılı olarak artar. Akut faz proteini dir. Akut enflamasyonda artışı yanlış pozitif sonuca sebep olabilir. Normal düzeyleri 0.66-2.65 g/L arasında değişir(150). Alfa 2 makroglobulin, insülin düzeyi ile direkt ilişkilidir(152).

“Haptoglobin” : Plazmadaki serbest hemoglobulini bağlayan proteindir. Ya bağlı ya da serbest halde bulunur. Haptoglobin konsantrasyonu akut faz yanıtı olarak, nefrotik sendromda ve otoimmün nedenle artar. Fibrozisle ters orantılıdır(144). HCV’ye bağımlı karaciğer hasarında, hepatosit büyüme faktörü ve transforming büyüme faktörü beta 1’e karşı farklı ve zıt etkileri ile açıklanmıştır. Akut enflamasyonda haptoglobin düzeyi değiştiği için, yanlış negatif sonuç verebileceği akılda tutulmalıdır. Hemoliz olunca haptoglobin azalırken, indirekt bilirubin artar. Kolestatik hepatitte bilirubin konsantrasyonu artar ve yalancı pozitifliğe sebep olabilir(92). İmmünefelometrik olarak ölçülür.

“Apolipoprotein A1” : Majör yüksek dansiteli lipoproteindir. Plazma konsantrasyonu, fibrozisle ters orantılıdır. Dokuda azalması karaciğer ve böbrek kaynaklıdır. Serum konsantrasyonundaki değişiklikler, diyet, kontrolsüz DM, alkol ilaç, metabolik, hormonal, nefrotik sendrom, sigara içimi, enfeksiyon hastalıklarına bağlıdır. Genişlemiş fibroziste ise artar(149). Serum düzeyi, alkolik karaciğer hastalıklarında azalır. Nekroz, polimorfonükleer infiltrat ve mallory cisimi ile ilişkilidir(153).

“Hyaluronik asit” : Bu mukopolisakkarit, glikozaminoglikan olup diğer dokular arasında ana bağlantıyı sağlar, hyaluronidaz enzimi ile azalır. Kronik karaciğer hastalıklarında fibroblastlardaki sentezi sonucu fibroziste artar. Serum hyaluronat düzeyi <60 mikrogram ise siroz dışlanır ve %93-99 arasında önceden bilgi verir(154-157). Akut karaciğer yetmezliği, primer biliyer siroz, kronik hepatit C, alkolik karaciğer hastalığında artar(158). Ayrıca, romatizmal hastalıklarda,

sinovyal hücrelerden hyalüronik asit üretimi artar(159). Böbrek yetmezliğinde ise atılım azalır ve serumdaki miktarı artar(160).

AST/ALT oranı: Karaciğer hastalıklarında bu oran artar, >1ise; siroz tanısında özgülük ve duyarlılığı yüksektir. Bu oran MELD (model of end liver disease) ve Child Pugh prognostik kriterleriyle de koreledir. Oranın 1.6'dan büyük olması kısa survey ile ilgilidir(161,162).

Williams, Hofnagle'ın retrospektif çalışmalarında, nonalkolik karaciğer hastalarında, AST/ALT düzeyinin 1 ve üstünde olmasının, siroz gelişiminin takibinde önemli parametreler olduğu görülmüştür(163). ALT sellüler sitoplazmada, AST hem sitoplazma hem mitokondride bulunur. ALT'nin yarılanma ömrü, 47 saat, AST'nin 87 saattir(164).AST ve ALT, hepatic aktivitenin değerlendirilmesinde, yaygın olarak kullanılır ancak, ideal sınır değeri bilinmemektedir(165,166).ALT aktivitesi; vücut kitle indeksi, cinsiyet, anormal karbonhidrat ya da lipit metabolizması ya da hemodiyalizden etkilenebilir(92).

ALT ve AST düzeyleri nekroinflamatuvar aktivite ile orantılıdır. Az ya da çok fibrozisin olduğunu gösterir. Sirotik hastalarda, normal ALT anormal, AST, ALP, bilirubin, düşük sayıda platelet ve anormal karaciğer USG olabilir(167). Biliyer tıkanıklıkta; ALP ve bilirubin; karaciğer sentez disfonksiyonunda ise albumin ve protrombin zamanında değişiklikler görülür.

‘‘FT’’: Hemoliz, gilbert sendromu (total bilirubin > 17 mikromol/L, indirekt bil. > %50), akut enflamasyon, ribavirin tedavisi, akut hepatit tablosu, ekstrahepatik kolestazda hatalı sonuçlar verebilir. Renal yetmezlik ve hemodiyaliz hastalarında transaminaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak fibrotestte uyumsuzluk saptanabilir. FT-AT için dikkat edilmesi gereken önemli bir konu testlerin içindeki belirteçlerin laboratuvarlar arasında farklılık göstermesidir. ALT ve GGT için sınır değerler farklı olabilir. Standardizasyonunun tam olmaması, sepsis, ilaç kullanımına bağlı GGT yükselmesi hatalı sonuçlara yol açabilir.

FT-AT; açlık veya tokluktan etkilenmez. Genotip bağımlı değildir. Enflamasyon(sedimantasyon > 20mm, C-reaktif protein > mg/L), ilaç kullanımı (ribavirin gibi) hemolize yol açıp indirekt bilirubinde artışa sebep olup, yanlış (+) sonuca yol açabilir(92).

İlk kez KHCV'li hastada 2002'de kullanılmıştır. KHBV'li hastada da fibrozis hesaplamada kullanılır. NAFLD' de modifiye fibroteste başvurulur. Bu teste boy, kilo, serum TG, kolesterol, AST ve ALT eklenmiştir(168).

Fibrotest-Actitest parametreleri tablo 2.1'de eklenmiştir.

Tablo 2.1. Fibrotest-Actitest parametreleri

Parametre	Normal sınırlar
Alfa 2 Makroglobulin	110-276 mg/dl
Haptoglobulin	34-200 mg/dl
Apolipoprotein A1	110-205 mg/dl
Total Bilirubin	0.1-1.2 mg/dl
GGT	0-65 IU/L (erkek) 0-60 IU/L (kadın)
ALT	0-40 IU/L

Fibrotest-Actitest skorlamasında Metavir skalası genellikle kullanılmaktadır(Tablo 2.2, tablo 2.3).

Tablo 2.2. Fibrotest Skor-Metavir Skalası

Fibrozis aşamaları	
F0	fibrozis yok
F1	portal fibrozis
F2	Az septada köprüleşme fibrozisi
F3	çoğu septada köprüleşme fibrozisi
F4	siroz

Tablo 2.3. Actitest Skor-Metavir Skalası

Nekroinflamatuvar aktivite derecesi	
A0	nekroenflamasyon yok
A1	minimal nekroenflamasyon
A2	orta dercede nekroenflamasyon
A3	ciddi nekroenflamasyon

Fibrotest skorlamasında kullanılan diğer skalalar karşılaştırmalı olarak tablo 2.4'de verilmektedir.

Tablo 2.4. Fibrotest skorlamasında kullanılan diğer skalaların karşılaştırması

FİBROTEST Cutt of(eşik) değeri	METAVİR	KNODELL	ISHAK
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

Actitest skorlamasında kullanılan diğer skalalar karşılaştırmalı olarak tablo 2.5'de verilmektedir.

Tablo 2.5. Actitest skorlamasında kullanılan skalaların karşılaştırması

ACTİTEST Cut off (eşik) değeri	METAVİR	KNODELL	ISHAK
0.63-1.00	A3	A5	A4
0.61-0.62	A2-A3	A4	A3
0.53-0.60	A2	A3	A2
0.37-0.52	A1-A2	A1-A3	A1-A2
0.30-0.36	A1	A1	A1
0.18-0.29	A0-A1	A0-A1	A0-A1
0.00-0.17	A0	A0	A0

FIB- 4 SKOR; formül 2.1'de verilmektedir. Formülde 1.45 altı: düşük riskli fibrozisi, 3.25 ve üstü ise belirgin fibrozisi göstermektedir.

YaşXAST

$$\text{FIB- 4 SKOR} = \frac{\text{Yaş} \times \text{AST}}{\text{Platelet sayısı} \times \sqrt{\text{ALT}}} \quad (2.1)$$

Platelet sayısıX√ALT

GUCİ skoru formül 2.2’de verilmektedir. Formülde <1 belirgin fibrozis yok
>=1 belirgin fibrozis var olarak yorumlanır.

$$\text{GUCİ} = \text{AST}/\text{ALT} \quad (2.2)$$

GAPRI skoru formül 2.3’de verilmektedir.

$$\text{GAPRI} = \text{GGT} \times 100 / \text{Platelet} \quad (2.3)$$

AP İNDEKS skoru formül 2.4’de verilmektedir. Skorlamada 6 ve üstü puan toplamı belirgin fibrozisi gösterir (Tablo 2.6, tablo 2.7).

$$\text{AP İNDEKS} = \text{Yaş} + \text{trombosit} \quad (2.4)$$

Tablo 2.6. AP İndeks yaşa göre puan

YAŞ	Puan
<30	0
31-40	1
41-50	2
41-51	3
51-60	4
61-70	4
>71	5

Tablo 2.7. AP İndex trombosit sayısına göre göre puan

Trombosit sayısı	Puan
>225000	0
200-224000	1
175-199000	2
150-174000	3
125-149000	4
<124000	5

2.9. Fibrozis Patogenezi

Enflamasyon, “stellat” (ito, yıldız) hücrelerini aktive eder. Stellat hücreleri yağları, A vitamini ve diğer retinoitleri depolar. Karaciğerde oluşan fibrojenizde kritik role sahiptir. Disse aralığında bulunur. Hepatositlerin hasarlanması ile fenotiplerini değiştirip, miyofibroblastlara dönüşürler. Fibrojenik ve kontraktil miyofibroblastlar ESM'nin ana hücreleridir. Hücre içine, kollajen üretiminden sorumlu miyofibroblastların göçü olur. Miyofibroblastlar, koordinasyonu sağlayan hücreler olup; büyüme, gelişme, farklılaşma ve enflamasyonu iyileştirirler. Kemikiliği orijinli olup, insan ve sıçan karaciğerinden elde edilir(137-139).

Karaciğerde fibrozisle ESM proteinlerinin kompozisyonu değişir. ESM proteinleri tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Ekstrasellüler matriks proteinleri

PROTEOGLİKAN	GLİKOZAMİNOGLİKAN	FİBRÖZ PROTEİNLER
Agregan	Hyaluronan	Kollajen
Betaglukan	Kondroitin sülfat	Elastin
Dekarin	Dermatan sülfat	Fibronektin
Perlekan	Heparan sülfat	Laminin
Siydekan	Keratan	

ESM proteinleri sentezi karaciğerde fibroblastik hücrelerde olur. ESM proteinleri üretimi aynı zamanda safra kesesi, duktal epitelyal hücreler, endotelyal hücrelerde de olmaktadır. Fibroziste, total kollajen içeriği ve nonkollajen komponent 3-5 kat artar. Ana hücreler ito hücreleri olup fenotipik dönüşümle miyofibroblastlara dönüşür(169). Kollajenin yapısı değişir. Aralarında bağlantılar gelişir. Kollajen I,III, IV, V, laminin, proteoglikan ve hyalüronik asit birikimi ile fibrozis oluşur. Kollajen birikimi portal alan çevresinde porto-portal ve porto-sentral septada olur.

Kronik viral hepatitlerde hücrel ve humoral yanıt devreye girmektedir. Sitokin, kemokin ve diğer sinyal proteinleri üretimi olur. IL-2, 6, 8, 10, TNF alfa ve beta TGF alfa ve beta, Natural killer(NK), PDGF(platelet derived factor) artmaktadır(127-129).T hücreleri ve kupfer hücreleri sitokinler aracılığı ile aktive

olur. NK hücreleri çok hareketli lenfositler olup, endotel tabakasına yapışmış şekilde disse aralığında bulunurlar. Tümör veya virus enfeksiyonlarına karşı hepatositlerde toksisite oluştururlar(119). Disse mesafesinde perisinüzoidal fibrozis gelişir. İnkomplet subendotelyal bazal membran üretimi ve hepatositlerde strangülasyon oluşur (120). Bu sitokinler virus bağımlı karaciğer hasarında rolü olup apoptozis gelişimine yol açarlar.

Fibrozis oluşumu farklı konfigrasyonlarda olur. Parankimal hasara yol açar. Fibrojenizde A vitamini eksikliği, stresin etkili olduğu görülmüştür(170-177).

2.9.1. Fibrozisin Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisinde fibrozisi değerlendirmede günümüzde semikantitatif yöntemler kullanılmaktadır. Ishak, Metavir, Scheuer gibi skala sistemleri bu amaçla kullanılmaktadır. Bu sistemler sayesinde araştırmacılar arasındaki farklı değerlendirme azaltılabilmektedir. Fibrozis dönemi ve nekroenflamasyon evrelerindeki farklılıklar skala sistemleri arasında \pm %10 dur(178-180). Bu skorlama sistemleri tablo 2.9 ve tablo 2.10'da gösterilmiştir(181-186).

Noninvaziv testler ilk zamanlarda Kronik Hepatit C'li hastalarda kullanılmış olup, KHB'li hastalarda da kullanım çok yaygın değildir. Non invaziv yaklaşımda; klinik semptomlar, rutin biyokimyasal ve hematolojik kan testleri radyolojik görüntüleme, üst gis endoskobisi, karaciğer perfüzyon testleri yer almaktadır. İdeal noninvaziv testler; basit, kolay elde edilebilir, ucuz, bütün karaciğer hastalıklarında aynı oranda duyarlı ve özgül olmalıdır. Kolayca sonuca ulaşılabilmesi, tedaviye yanıtta duyarlılığı yüksek, hastalığın prognozunda yol gösterici olmalıdır. Bunlara ilave olarak fibrozisin şiddetini yansıtmalı, kolay hesaplanabilmesi, karaciğer ve böbrek yetmezliğinden en az etkilenmelidir (20,187).

Ancak günümüzde mevcut noninvaziv testler bu kriterlerin tamamını karşılamamaktadır(188). Biyopsi ve serum belirteçlerin karşılaştırılması Tablo 2.11'de gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Knodell skoru puanlaması

Knodell Derecelendirme	Puan
Periportal+/-köprüleşme nekrozu (piecemeal nekroz)	
Yok	0
Hafif	1
Orta (%50'nin altında portal trakt tutulumu)	3
Şiddetli(%50'nin üstünde portal trakt tutulumu)	4
Orta piecemeal nekroz+köprüleşme fibrozisi	5
Şiddetli piecemeal nekroz+köprüleşme nekrozu	6
Multilober nekroz	10
İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz	
Yok	0
Hafif (asidofilik bady, balon dejenerasyonu ve/veya <1/3'ten az lobül ya da nodülde nekroz)	1
Orta(1/3-2/3 lobül ya da nodül tutulumu)	3
Şiddetli (>2/3'ten fazla)	4
Portal İnflamasyon	
Yok	0
Hafif (portal traktın 1/3'inden az eflamatuar hücre tutulumu)	1
Orta (portal traktın 1/3-2/3 arasında enflamatuar hücre tutulumu)	3
Şiddetli (portal traktın>2/3'ünden fazla enflamatuar hücre tutulumu)	4
Fibrozis	
Yok	0
Fibröz portal genişleme	1
Köprüleşme fibrozisi	3
Siroz	4
Knodell skoru	0-22
Nekroinflamatuvar skor	0-18
Fibrozis skor	0-4

Tablo 2.10. Ishak skorlaması

Ishak Derecelendirme	Puan
Periportal ya da periseptal interfaz hepatit (piecemeal nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, az portal tutulum)	1
Hafif/Orta (fokal, çok portal tutulum)	2
Orta((%50'nin altında devam eden bölge ya da septal tutulum)	3
Şiddetli (%50 üstünde devam eden bölge ya da septal)	4
Konfluent Nekroz	
Yok	0
Fokal konflüent nekroz	1
Zon 3'de nekrozlu bazı bölgeler	2
Zon 3'de nekrozlu çoğu bölgeler	3
Zon 3 nekrozis+ara sıra görülen porto-sentral köprüleşme	4
Zon 3 nekrozis+multipl görülen porto-sentral köprüleşme	5
Panasiner ya da multiasiner nekrozis	6
Fokal(benekli) litik nekrozis, apopitoz ve fokal enflamasyon	
Yok	0
1 ya da daha az odak X 10'luk objektif	1
2 - 4 odak X 10'luk objektif	2
5-10 odakX 10'luk objektif	3
Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif(tüm portal bölge ya da bir kısmında)	1
Orta(tüm portal bölge ya da bir kısmında)	2
Orta /belirgin tüm portal bölge	3
Belirgin tüm portal bölge	4
Nekroinflamatuvar skor	0-18
Ishak Evrelendirilmesi	
Fibrozis yok	0
Bazı portal bölgelerde genişlemiş fibrozis ± kısa fibröz septa	1
Çoğu portal bölgede genişlemiş fibrozis±kısa fibröz septa	2
Çoğu portal bölgede porto-portal genişlemiş fibrozis	3
Çoğu portal bölgede köprüleşme fibrozisi (Az porto-portal/portasentral köprüleşme)	4
Porto-portal/porto-sentral köprüleşme+nodül	5
Siroz (Olası/kesin)	6
Fibrozis skoru	0-6

Tablo 2.11. Biyopsi ve serum işaretlerinin karşılaştırılması

	BİYOPSİ	SERUM İŞARETLERİ
Risk	Var	Yok
Kontrendikasyon	Var	Yok
Doğruluk Oranı	%80	%60-80
Gerekli Sistemler	Klinisyen ve patolog	Kan, gerekli ölçüm cihazları, laboratuvar
Yanlış Pozitif Sonuç	Patoglog/lar arası farklı değerlendirme	Sepsis, hemoliz, enflamasyon, trombositopeni
Yanlış negatif sonuç	%30'dan fazla	%25'ten fazla
Değerlendirme Süresi	24-72 saat Patoloğa bağlı	1-2 saat laboratuvara bağlı

2.9.2. Görüntüleme Yöntemleri

Fibrozis değerlendirmede görüntüleme yöntemlerinin kullanımının iki amacı var. Birincisi noninvaziv olması, ikincisi ise karaciğerdeki yapısal değişikliği göstermede fibrozis ya da enflamasyonu gösteren testlerden daha uygun olmasıdır. Rutin görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi (USG), manyetik rezonans (MR)'ın genellikle ilerlemiş karaciğer hastalıklarında; portal hipertansyonu göstermede duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir (189-192). Ayrıca orta ve ılımlı fibroziste duyarlılığı azdır.

Son zamanlarda elastisite kararı vermede "transient elastografi"(fibroscan, Echosens) kullanılmaktadır. Bu teknik iyi bir görüntüleme olmakla beraber karın 25-65mm içeri doğru bastırılıp araştırma yapılmalıdır. Obez ve asitli hastada bu mümkün değildir(193).

USG, karaciğerin büyüklüğü yüzey ve kenarlarının görünüşü, parankimal ekojenitesi ayrıca ekstrahepatik değişiklikler; asit, splenomegali, kollateraller ve portal hipertansyon hakkında bilgi verir. Bunların çoğu ilerlemiş siroz kliniğinde görülür ve dolayısı ile kompense siroz ve kronik hepatit ayırımındaki performansı zayıftır(194).

2.9.3. Karaciğer Fonksiyonunu Gösteren Özel Testler

Hepatik perfüzyonu gösteren, indosiyenin green, sorbitol, galaktoz klirens testi ayrıca; metabolik kapasiteyi gösteren 13C-galaktoz solunum testi ve 13C-aminopürin nefes testi, MEGX(monoetil glisin Xylid) olup erken ve orta miktardaki fibroziste zayıf duyarlılıkları vardır(195-198).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 01.12.2007-31.06.2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalında yürütüldü. Hastanemiz enfeksiyon hastalıkları kliniğinde kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda fibrozisin değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi ve noninvaziv testlerin prospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışma için fakültemiz etik kurulundan 25.04.2008 tarih ve 09 sayılı karar ile onay alındı.

Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim dalında takip edilen 18-65 yaş arası hastalar çalışma grubuna alındı. 25 HBeAg negatif, 5 HBeAg pozitif olmak üzere toplam 30 Kronik Hepatit B hastası çalışmaya alındı. Hastalar gruplara cinsiyet ve yaş açısından randomize edilmeden alındı. Tüm hastalar çalışma ile ilgili olarak bilgilendirildi, yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalara biyopsi yapılmadan önce, noninvaziv testler için kan örnekleri alındı ve daha sonra aynı kişilere karaciğer biyopsisi yapılarak patoloji sonuçları ve non invaziv test sonuçları, biyopside saptanan fibrozis sonucu temel alınıp karşılaştırıldı.

Biyopsiler Ankara'da Kesit laboratuvarında ve serum örnekleri, Ankara Düzen laboratuvarında aynı ekip tarafından değerlendirildi.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18-65 yaş arası erkek ve kadın hasta
- 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
- HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında 10^4 kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT yüksekliği(normal değer 1.3 kat yüksek değerler ile 10 katından az olan değerler)
- HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında 10^4 kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT seviyesi normal(hastanemizde normal ALT aralığı 0-41IU/L'dir. Kadın ve erkek için aynı değer aralığı kullanılmaktadır) hastalar.
- HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında 10^5 kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT yüksekliği (normal değer 1.3 kat yüksek değerler ile 10 katından az olan değerler)

- HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında 10^5 kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT düzeyi normal olan hastalar
- Daha önce KHB hastalığı için tedavi alan ya da naiv hastalar
- Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit B ile uyumlu patolojik bulguların varlığı

3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Biyopsi sonucu yetersiz materyal saptanan hastalar
- Anti-HAV IgM, anti HIV, anti-HCV, anti-HDV pozitifliği
- Lökosit sayısı $<3000/mm^3$
- Nötrofil sayısı $<1500/mm^3$
- Trombosit sayısı $<60.000/mm^3$
- HB dışında başka bir kronik karaciğer hastalığı (hemokromatozis, otoimmün hepatit, metabolik–alkolik karaciğer hastalığı, toksin maruziyeti) ile ilişkili duruma ait öykü ya da diğer kanıtlar
 - Serum AFP $>100ng/ml$
 - Hepatosellüler kansere ait belirti ve bulgular (karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, sarılık, fizik muayenede asit, ele gelen kitle, radyolojik incelemede; abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide yer kaplayan oluşum
 - Ağır psikiyatrik bozukluğu olanlar
 - Antikonvulsif tedavi alanlar
 - İmmun sistemi etkileyen hastalık, kronik pulmoner hastalık, ağır kalp hastalığı, majör organ nakli, malignensi öyküsü, ilaçlarla kontrol edilemeyen tiroid hastalığı, ciddi retinopati
 - Hamile ya da emziren kadınlar
 - Tedavi uyumsuzluğu düşünülen hastalar
 - Açıklanamayan kanama öyküsü
 - Protrombin zamanı $>Normal \times 4$
 - Kanama zamanı >10 dakika
 - Son 7-10 gün içinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı

3.3. Çalışmanın Yöntemi

- KHB enfeksiyonu tanısı konulan hastalarda biyopsi yapılabilmesi için uygun kriterleri sağlayan hastaların başvurması sağlandı.
- HBV-DNA Düzen Laboratuvarı'nda kantitatif real-time PCR (COBAS TaqMan, 48 analizör, Roche Diagnostic) yöntemi ile çalışıldı.
- Biyopsi yapılmadan önce non invaziv testler için serum örnekleri alındı. FT-AT için heparinli PT ve biyokimya tüpü santrifüj edilip; hemogram tüpü santrifüj edilmeden oda ısısında maksimum 1 saat bekletildi. Heparinli PT tüpünden serum ayrılıp özel dondurucu içine yerleştirildi ve Ankara Düzen Laboratuvarına kargo ile transferi sağlandı. Diğer non invaziv testlerde kullanılacak parametreler için kan testleri hastanemiz hematoloji ve biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı.
- Biyopsi yapılabilmesi için son 6 ay içinde yapılan karaciğer USG değerlendirmeye alındı. Biyopsi için 16 G Hepafix biyopsi iğnesi kullanıldı.
- Biyopsi alındıktan sonra formaldehit içinde saklanıp Kesit laboratuvarına kargo ile ulaştırıldı. Tüm biyopsi materyelleri aynı ekip tarafından değerlendirildi.
- Derece ve evrelemenin yapılmasında Knodell histolojik aktivite skoru kullanılmıştır. Buna göre:
 - Fibrozis skoru 0-1 olanlar düşük, 2 ve üzeri olanlar belirgin fibrozis olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme daha önce yapılan çalışmalar sonucunda hesaplanan değerlerdir. Kullanılacak skorlardaki fibrozis değerleri Tablo 3.1'de görülmektedir.
 - Hastaların biyopsi yapılmadan önce, aynı gün FT-AT ve diğer non invaziv testler için kan örnekleri olarak; AST, ALT, GGT, total bilirubin değerleri, platelet sayısı, alfa 2 makroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein A1 değerleri çalışılmıştır.

Tablo 3.1. Fibrozis derecesine göre skorlar

Skor	Belirgin fibrozis yok	Belirgin fibrozis var
APRI	≤ 0.5	>1.5
FIB-4 skor	≤ 1.5	≥ 3.25
GUCI skor	< 1	≥ 1
AP skoru	≤ 5	≥ 6

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistik analizi SPSS v.15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için sayı, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişken gruplar arası farklar, iki grup varlığında parametrik olmayan bağımsız gruplar Mann-Whitney U-testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyonu kullanılarak verildi. Analizlerde alfa anlamlılık düzeyini $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Her skorun fibrozisi göstermedeki doğruluğunu göstermek için ROC eğrisi çizdirilmek istendi ancak; istatistik için örnek sayısı yetersiz geldi. İstatistik analiz Ankara Omega firmasında yapıldı.

4. BULGULAR

01.12.2007 – 31.06.2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde takip edilen 30 kronik hepatit B hastası çalışma kapsamına alındı.

4.1. Hastaların Demografik Verileri

Toplam 30 hastanın; 16'sı (%53.3) erkek ve 14'ü (%46.6) kadındı. Kadın hastaların yaş ortalaması $33,8 \pm 8,6$ ve erkek hastaların yaş ortalaması $38,4 \pm 12$ idi (Tablo 4.1). Hastaların 25'i (% 83.3) HBeAg negatif; 5'i (% 16.7) HBe Ag pozitif. Hastaların başvurularında belirlenebilen ortalama hastalık yaşları 57,5 ay (8-300 ay) idi. 7 hastada cerrahi risk, 24 hastada şüpheli diş tedavisi, 1 hastada şüpheli cinsel temas ve 3 hastada kan transfüzyonu öyküsü mevcuttu.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyete ve yaşa göre dağılımı

	N	Yaş (yıl) ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Toplam	30	36,3	10,6	18,0	60,0
Erkek	16	38,4	12,0	18,0	60,0
Kadın	14	33,8	8,6	21,0	49,0

Hastaların biyopsi sonucunda fibrozis sonucuna göre cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların cinsiyete göre fibrozis dağılımı

	N	Belirgin fibrozis var	Belirgin fibrozis yok
Toplam	30	7	23
Erkek	16	5	11
Kadın	14	2	12

Ortalama Knodell skoru 8.2 ve ortalama fibrozis evresi 1,3 olarak saptandı.

Tablo 4.3. Biyopsi sonucu tanımlar ve cinsiyetlere göre dağılım

Biyopsi sonucu	Erkek	Kadın	Toplam
KHB	13	13	26
KHB + steatohepatit	2	1	3
Siroz	1	0	1

4.1.1. Noninvaziv serum testleri ve fibrozis arasındaki ilişki

Noninvaziv serum testleri ve fibrozis arasındaki ilişki tablo 4.4 ve tablo 4.5’de verilmektedir.

Tablo 4.4. Fibrotest ve fibrozis ilişkisi

	Fibrozis var(N)	Fibrozis yok(N)
Fibrotest	14	16

APRI, FIB-4 Skor, GUCI, ve AP skorun belirgin fibrozis olup olmamasına göre dağılımı Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. APRI, FIB-4 Skor, GUCI ve AP Skor ile fibrozis ilişkisi

Belirteç	Belirgin fibrozis var(N)	Belirgin fibrozis yok(N)
APRI	0	30
FIB-4 SKOR	0	30
GUCI	13	17
AP SKOR	2	28

Biyopsi sonucuna göre belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastalarda HBeAg durumu değerlendirildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Biyopsi sonucuna göre belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, HBeAg negatif ve pozitifliği açısından farkları

	Belirgin fibrozisi olan hastalar (n=7)	Belirgin fibrozisi olmayan hastalar (n=23)	p
Yaş(yıl)	42.6±10.5	34.5±10.1	0.072
Cinsiyet(E/K)	5/2	11/12	0.399
HBeAg negatif	7	18	0.304
HBe Ag pozitif	0	5	
Anti Hbe (-)	0	6	0.290
Anti Hbe (+)	7	12	

Belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, Hbe Ag negatif ve AntiHBe, HBe Ag pozitifliği karşılaştırılınca, aralarında anlamlı bir fark saptanmadı(p>0.05). Bu çalışmada fibrozis varlığı, HBe statüsünden bağımsız bulunmuştur.

Belirgin fibrozisi olan antiHBe pozitif hastada ortalama yaş 37.7, ortalama trombosit sayısı 235.285, ortalama knodell skoru 15, ortalama GGT 44.5, ortalama AP indeksi 2.71, ortalama FIB-4 skoru 1.44, ortalama apolipoprotein A 142,88, ortalama alfa 2 makroglobulin 249.28, ortalama haptoglobulin 94.2, ortalama APRI 0.44, ortalama GUCI skoru 0.91, ortalama GAPRI 0.021 olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Belirgin fibrozisi olan ve olmayan bu iki grup arasında platelet sayısı, ALT, AST, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, ALP, HBV DNA, knodell skoru, apolipoprotein A1, alfa 2 makroglobulin, haptoglobulin, APRI, FIB-4 skor, GUCI skoru, AP indeksi, GAPRI ve platelet sayısı karşılaştırılmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastaların bazı demografik, laboratuvar ve histolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Knodell fibrozis	ortalama	SD	Alt sınır	Üst sınır	p
ALT U/l (10-60)	<2 (Hafif)	38,217	23,909	27,878	48,556	0,624
	≥2 (Orta ve şiddetli)	93,857	142,428	-37,867	225,581	
GGT U/l(7-60)	<2 (Hafif)	19,957	10,368	15,473	24,440	0,015
	≥2 (Orta ve şiddetli)	44,571	28,872	17,869	71,274	
AST U/l (10-42)	<2 (Hafif)	31,522	12,291	26,207	36,837	0,249
	≥2 (Orta ve şiddetli)	50,143	39,654	13,469	86,817	
T.Bilirubin mg/dl	<2 (Hafif)	0,667	0,444	0,465	0,869	0,212
	≥2 (Orta ve şiddetli)	0,751	0,290	0,484	1,019	
D.Bilirubin mg/dl	<2 (Hafif)	0,105	0,104	0,058	0,152	0,810
	≥2 (Orta ve şiddetli)	0,113	0,129	-0,006	0,232	
ALP	<2 (Hafif)	183,696	69,532	153,628	213,763	0,492
	≥2 (Orta ve şiddetli)	178,857	38,416	143,328	214,386	
HBV DNA IU/ml (log)	<2 (Hafif)	4,817	2,043	3,933	5,700	0,539
	≥2 (Orta ve şiddetli)	5,043	1,054	4,068	6,018	
Knodell skoru	<2 (Hafif)	6,091	2,810	4,845	7,337	0,000
	≥2 (Orta ve şiddetli)	15,000	3,416	11,841	18,159	
Apolipoprotein A g/l	<2 (Hafif)	143,826	20,026	135,166	152,486	0,961
	≥2 (Orta ve şiddetli)	142,857	30,180	114,946	170,769	
Alfa2 Makroglobulin g/l	<2 (Hafif)	223,609	49,767	202,088	245,130	0,492
	≥2 (Orta ve şiddetli)	249,286	68,803	185,653	312,918	
Haptoglobulin g/l	<2 (Hafif)	90,504	50,270	68,766	112,243	0,508
	≥2 (Orta ve şiddetli)	76,500	44,420	35,419	117,581	
APRI	<2 (Hafif)	0,352	0,195	0,268	0,437	0,941
	≥2 (Orta ve şiddetli)	0,441	0,457	0,019	0,864	
FIB-4 skor	<2 (Hafif)	0,840	0,350	0,688	0,991	0,047
	≥2 (Orta ve şiddetli)	1,443	0,824	0,681	2,205	
GUCI skor	<2 (Hafif)	0,921	0,276	0,802	1,040	0,508
	≥2 (Orta ve şiddetli)	0,917	0,567	0,393	1,442	
AP indeksi	<2 (Hafif)	2,348	1,748	1,592	3,104	0,633
	≥2 (Orta ve şiddetli)	2,714	1,890	0,966	4,462	
GAPRI	<2 (Hafif)	0,009	0,006	0,007	0,012	0,069
	≥2 (Orta ve şiddetli)	0,021	0,015	0,007	0,035	
PLT	<2 (Hafif)	239087,0	82109,1	203580,3	274593,6	0,902
	≥2 (Orta ve şiddetli)	235285,7	83264,1	158279,3	312292,1	

Knodell fibrozis skoru orta ve şiddetli olan olgularda(belirgin fibrozisi olan) FIB-4 skoru, hafif olan(belirgin fibrozisi olmayan) hastalara göre, anlamlı yüksek saptandı($p=0,047$).

Knodell fibrozis skoru orta ve şiddetli olan hastaların(belirgin fibrozisi olan) GGT değeri, hafif olan(belirgin fibrozisi olmayan) hastalara göre anlamlı yüksek saptandı($p=0.015$).

Belirgin fibrozis varlığı ile yaş, trombosit sayısı, serum ALT, AST, GGT, APRI, AP indeksi, FIB-4 skoru arasında korelasyon araştırıldı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Belirgin fibrozis varlığı ile yaş, trombosit sayısı, serum ALT, AST, GGT, APRI, AP indeksi, FIB-4 skoru arasındaki korelasyon

	Belirgin fibrozis varlığı	
	Korelasyon katsayısı (r)	P
Yaş	0.402	0.028*
Trombosit	0.095	0.617
AST IU/L(10-42)	0.254	0.176
GGT IU/L(7-60)	0.319	0.085
ALT IU/L(10-60)	0.110	0.563
APRI	-0.038	0.843
AP indeksi	0.137	0.469
GAPRI	0.142	0.455
FIB-4 SKOR	0.334	0.071

*Alfa anlamlılık düzeyi $p<0.05$

Yaş ile belirgin fibrozis arasında, pozitif korelasyon saptandı. Yaş bağımsız bir faktör olarak değerlendirildi.

Araştırılan indekslerin belirgin fibrozisi saptamadaki kesinliğini belirlemek amacı ile ROC eğrisi çizdirilerek eğri altındaki alan belirlenmek istendi. Ancak hasta sayısı istatistik için yetersiz geldi.

Karaciğer biyopsisi sonucunda belirgin fibrozis varlığı referans olarak kabul edilerek, APRI skoru, FIB-4 skoru, AP, GUCİ indeksinin, özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplanmıştır.

APRI skoru ≤ 0.5 olmasının belirgin fibrozisin yokluğunu göstermede duyarlılığı %78, özgüllüğü %2, PPD % 81, NPD %16 olarak bulunmuştur. APRI skoru > 1.5 olması vaka sayısı yeterli olmadığı ve vakaların APRI değeri 1.5 altında olduğundan hesaplanamamıştır.

Belirgin fibrozisi olan 7 hastanın 1 tanesinde AP indeksi 6'nın üzerindedir. Bu hastada AP indeksinin duyarlılığı %95, özgüllüğü % 14, PPD % 95 ve NPD % 5 olarak belirlenmiştir.

FIB-4 skorunun ≥ 1.45 olmasının fibrozisin yokluğunu göstermedeki duyarlılığı %95, özgüllüğü % 29, PPD % 81 ve NPD %66 olarak bulunmuştur. FIB-4 skorununun ≥ 3.25 belirgin fibrozisi göstermedeki duyarlılık, özgüllük, NPD ve PPD tüm hastalarda bu değerin altında çıktığından hesaplanamadı.

GUCI skorunun ≥ 1 olmasının belirgin fibrozisin varlığını göstermede duyarlılığı %55, özgüllüğü %29, PPD % 71 ve NPD %17 olarak bulunmuştur.

Biyopsideki HAİ ve fibrozisin; ALT, GGT, AST, T.Bil, D.Bil, ALP, HBV DNA, apolipoprotein A-1, alfa 2 makroglobulin, haptoglobulin, APRI, platelet, FIB-4 skoru, GUCI skoru, AP indeksi ve GAPRI ile korelasyonu araştırıldı(Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Biyopsideki HAI ve fibrozisin; ALT, GGT, AST, T.Bil, D.Bil., ALP, HBV DNA, Apolipoprotein A, alfa 2 makroglobulin, haptoglobulin, APRI, Platelet, FIB-4 skoru, GUCI skoru, AP indeksi ve GAPRI ile korelasyonu

	Knodell histolojik aktivite indeksi		Knodell Fibrozis	
	rho	p	rho	p
ALT IU/l (10-60)	0,337	0,069	0,110	0,563
GGT IU/l (7-60)	0,509	0,004*	0,319	0,085
AST IU/l (10-42)	0,403	0,027*	0,254	0,176
T.Bilirubin mg/dl	0,078	0,693	0,032	0,872
D.Bilirubin mg/dl	-0,025	0,901	0,025	0,901
ALP	-0,011	0,956	-0,221	0,242
HBV DNA IU/l (log)	0,376	0,041*	0,145	0,446
Apolipoprotein A g/l	0,002	0,992	0,217	0,248
Alfa2 Makroglobulin g/l	0,328	0,077	0,284	0,128
Haptoglobulin g/l	-0,113	0,551	0,010	0,960
APRI	0,201	0,287	-0,038	0,843
FIB-4SKOR	0,411	0,024*	0,334	0,071
GUCI SKOR	-0,190	0,315	0,032	0,865
AP İNDEKSİ	0,203	0,282	0,137	0,469
GAPRI	0,411	0,024*	0,142	0,455
PLT (log)	-0,106	0,577	0,098	0,607

*Alfa anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Knodell HAI skorları ile GGT, AST, HBV DNA, FIB-4 skoru ve GAPRI arasında istatistiksel olarak pozitif yönde ilişki saptandı

5. TARTIŞMA

KHB tüm dünyayı ilgilendiren, ciddi bir sağlık sorunudur. Ortalama 400 milyon kişi enfekte olup, 500 bin ile 1,2 milyon kişi her yıl HBV'ye bağlı komplikasyonlarla ölmektedirler(199). Aktif viral replikasyon ile fibrozis gelişmekte ve siroz oluşabilmektedir.

Hemen hemen tüm karaciğer hastalıklarında enflamasyon ve hepatobilyer yapı bozukluğuna, karaciğer fibrozisi eşlik eder. Aktif viral replikasyon ile fibrozis gelişmekte ve siroz oluşabilmektedir.

Klinik progresyon her zaman sabit, yavaş ya da lineer paternde gitmez (198). KHC ve KHB enfeksiyonunda, antiviral tedavi ile viral temizlenme sağlanır, fibroziste gerileme kaydedilir.

Fibrogenez (ekstrasellüler matriks üretimi) ve fibroliz arasındaki denge sonunda iyileşme ile skar dokusu gelişir. Skar karaciğer yapısını değiştirir ve rejenerasyon yanıtı olur. Fibrozisin ilerlemesi ile siroz, nodül formasyonu ve sonuç olarak hepatik fonksiyon bozukluğu gelişebilir(195). KHC ve KHB enfeksiyonunda antiviral tedavi ile viral temizlenme sağlanır, fibroziste gerileme kaydedilir.

Biyopsi ile enflamasyon, fibrozis, nekroz, steatoz, hepatik demir birikimi hakkında bilgi ediniriz. KHC'li hastalarda, tedavi öncesindeki biyopsinin rolü açık değildir. Bazı araştırmacılar, diğer hastalıkları dışlayıp, fibrozis derecesini belirlemek için biyopsiyi önerirler. Skorlama sistemleri, özellikle viral hepatitler için yapılmıştır(110-113).

Karaciğer biyopsisi, kronik hepatit ve sirozda fibrozisin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilir(20).

Karaciğer biyopsisinin yaygın kullanımına rağmen, %15-20 tanı kaybının olması gibi kısıtlayıcı yönlerinin olması nedeniyle KHB ve siroz tanısı atlanabilmekte ve bu durum biyopsi için dezavantaj olarak görülmektedir. invaziv olmayan ve karaciğerdeki fibrozisi doğru olarak gösteren, ölçülebilen yeni yöntemlere olan gereksinimi doğurmuştur(109,169,200-203).

Bu alnda yapılan çalışmalar sonucunda birtakım gelişmeler kaydedilmiştir. Karaciğerde fibrozisin tanımlanmasında fibrozisin direkt göstergeleri, fibrozisin indirekt göstergeleri ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır(21). Ancak pahalı ve

uygulanması zor olan bu testler henüz pratik uygulamada rutin olarak kullanım alanı bulamamışlardır(144,200).

Noninvaziv değerlendirme; klinik semptom, şikayetler, 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(196).

Noninvaziv 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(160,197). Tedavi alan, tedaviye yanıtız hastalarda, invaziv testlerden yararlanılabileceğini rapor etmişlerdir(204).

Karaciğer biyopsisi ve kombine noninvaziv testlerin ardışık kullanımı ile yapılan bir çalışmada önemli fibrozis ve siroz tanısında doğruluk oranları, KHC'de % 95'in üstünde ve KHB' de ortalama, %50-70 oranında bildirilmiştir(205).

Uluslararası rehber ve önerilerin çoğuna göre invaziv karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilen, noninvaziv testler; laboratuvarlar arasındaki farklılık, üretiminde yetersizlik, tanının % 20 atlanabilmesi sebebi ile henüz klinik pratikte kullanımına izin verilmemektedir(79,107).

Steatoz, Hepatit C enfeksiyonu geleceği için önemli iken, hepatit B enfeksiyonundaki rolü açık değildir. DM, kronik HCV ile ilişkili iken, KHB 'de böyle bir ilişki bulunmamıştır(206). KHC'de steatoz, biyopsi sonuçlarında fibrozis ve enflamasyonda yanlış sonuçlara yol açabilir. FT-AT'de normal skorun altında hesaplamalara yol açabilmekte ya da yanlış (+) sonuca yol açmaktadır ve bu hastalarda GGT değeri de artmaktadır(207-208). Bizim çalışmamızda sadece 3 hastada steatohepatit saptanmış ve steatozun FT-AT ve GGT değeri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları birbiri ile uyumlu değildir.

Serum GGT konsantrasyonu fibrozis şiddeti ile artar(149). Bizim çalışmamızda da orta ve ileri derecedeki fibroziste FT-AT komponentinden olan GGT değeri anlamlı olarak yüksek saptandı. Enflamasyon düzeyi ile GGT, AST, , fibrozis skoru arasında istatistiksel olarak pozitif yönde ilişki saptandı.(p<0.05). Yine

çalışmamızda ileri derecede fibroziste GGT duyarlılık % 73, özgüllük %83, PPV %73 ve NPV % 33 saptanmıştır.

‘‘Haptoglobulin’’ ile fibrozis arasında (-) korelesyon vardır ve normalde hepatosit growth faktöre yanıt olarak karaciğer hasarında artar, ancak fibroziste azalır(149). Rossi ve ark.(202) ve Poynard ve ark.(147) tarafından yapılan çalışmalarda KHB’de fibroziste haptoglobulin düzeyinde azalma saptamışlardır. Lu LG ve ark.(211) yaptığı çalışmada ise haptoglobulin, fibrozisle ters ilişkili bulunmuştur. Benzer olarak; Dariusz ve ark.(151) yaptığı çalışmada KHB’li çocuklarda biyopsi ve haptoglobulin arasında uyum saptamamışlardır. Çalışmamızda da haptoglobulin düzeyi ile fibrozis arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Çalışmamızda F4 saptanan 1 hastada haptoglobulin sınır değerinin altında saptandı).Çalışmalarda farklı cut off değerleri kullanılmıştır. Çalışmamızda haptoglobulin cut off değeri 30 mg /dl alınıp duyarlılık % 13, özgüllük %85, PPD % 75, NPD %23 saptanmıştır. Bir tane sirotik hastamızda 117 mg/dL saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda ‘‘Apolipoprotein A1’’in fibrozis olması durumunda serum düzeyinin düştüğü saptanmıştır(149). Oberti ve ark(209) Huang ve Gong(210) yetişkin KHB’li hastalarda yaptığı çalışmalarda da fibrozis evresi ile; apolipoprotein A1 ile karaciğer fibrozis evresi arasında ciddi bir korelasyon saptamışlardır. Benzer olarak Rossi ve ark.(202) ve Poynard ve ark.(147) tarafından yapılan çalışmalarda KHB’de fibroziste Apolipoprotein A1’de azalma saptamışlardır. Çalışmamızda, apolipoprotein A1’in cut off değeri 130 alınıp, 1 tane sirotik hastada 95 mg/dl ölçülmüş ve duyarlılık %24, özgüllük % 57, PPD %70 ve NPD % 19 saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

‘‘Alfa 2 Makroglobulin’’ fibrozisle birlikte artış gösterir. Rossi ve ark.(202), Poynard ve ark.(147) tarafından yapılan çalışmada KHB’de fibroziste alfa 2 makroglobulin ‘de artış saptamışlardır. Poynard ve ark.(147) tarafından yapılan çalışmada KHB’de fibroziste alfa 2 makroglobulin’de artış saptamışlardır. Oberti ve ark(209) Huang ve Gong(210) yetişkin KHB’li hastalarda yaptığı çalışmalarda da fibrozis evresi ile; alfa 2 makroglobulin ile karaciğer fibrozis evresi arasında ciddi bir korelasyon saptamışlardır. Lu LG ve ark.(211) yaptığı çalışmada alfa 2 makroglobulin ile fibrozisin evresi korele olduğu rapor edilmiştir.

Bununla birlikte birbiri ile uyumsuz başka çalışmalarda bulunmaktadır. Dariusz ve ark.(151) yaptığı çalışmada KHB’li çocuklarda, apolipoprotein A1, alfa 2 makroglobulin ile biyopsi arasında uyum saptamamışlardır. . Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Apolipoprotein A1 ile biyopsi arasında uyum saptanmamıştır. Çalışmamızda 300 üstü cut off değeri alınıp 1 tane sirotik hastamızda 248 mg/dL ölçülmüş olup, duyarlılık %4, özgüllük %71, PPD % 33 ve NPD % 19 saptanmıştır.

Çalışmamızda F4 saptanan 1 hastada haptoglobin sınır değerinin altında saptandı.

KHB’li hastalarda yapılan çalışmalarda ciddi nekroenflamasyon ve fibrozisin değerlendirilmesinde aminotransferazlar basit, doğruluğu yüksek testler olarak değerlendirilmiştir. Ancak ideal sınır değeri bilinmemektedir(165,166). Robert ve ark.(212) tarafından yapılan çalışmada KHBV’li hastalarda, orta miktardaki histolojik lezyonların tanısında biyokimyasal işaretlerin yararının olduğu, aminotransferazların ciddi nekroenflamatuvar aktivite dışındakilerde faydalı olduğu belirtilmiştir. Myers ve ark.(213) KHB’de FT-AT’yi kullanmışlar ve önermişlerdir.

Colletta ve ark(214). KHC’de ALT fluktuasyonu olan hastalarda, normal ALT’li hastalarda, fibrozisi belirlemede FT’nin fibrozisi belirlemede daha etkin olduğunu vurgulamışlardır. Collet ve ark(214). KHC ‘de fibrozisi saptamada normal ALT ‘li hastalarda fibrotesti karşılaştırmışlar ve fibrotestte % 64 özgüllük ve %31 duyarlılık(F2,3,4 ‘te) saptanmışlardır. Bizim çalışmamızda da belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastalarda ALT düzeyi ile fibrozis düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. Yalnızca siroz saptanan 1 hastada ALT ve AST değerlerinde yükseklik saptandı. Poynard T ve ark.(215) KHC’li hastalarda yaptıkları çalışmada FT ile hastaların %50’sinde biyopsi ihtiyacı ortadan kalkmıştır(244). Bununla birlikte; FT- AT masraflı olup, gelişmiş ülkelerde rutinde kullanılmamaktadır

Poynard T. ve ark.(76,216) yaptıkları çalışmada biyopsi örneği 15 mm’den küçükse, FT-AT’nin doğruluğunun, biyopsiden daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Bu durum biyopsi materyalinin kısa olmasına bağlanmıştır.%18 oranındaki bu uyumsuzluk; 1 evre ve üstündedir. Bizim çalışmamızda biyopsi kalite kriterleri göz önüne alınmadan değerlendirme yapılmıştır. FT-AT’deki yetersizlik bazen yanlış negatif ya da pozitif sonuçlardan kaynaklanabilmektedir. Ratzu ve ark.(208) çalışmasında ise FT yetersizliğine bağlı %5; biyopsi yetersizliğine bağlı ise %4

uyumsuzluk saptanmıştır. FT'deki yetersizliğin sebebi; yanlış (-) FT, biyopsi uzunluğunun kısa olması ve örnekleme hatasına bağlanmıştır. Gilbert sendromu ve akut enflamasyonda FT başarısız sonuç verir. Yanlış (-) FT sonucu bu sebeplere bağlanmıştır. Rossi ve ark.(202) biyopsi ve FT-AT 'yi karşılaştırmışlar çok az hastada belirgin fibrozisi olan hastalarda; %19 uyumsuzluk saptanmıştır. Biyopsinin neden yetersiz kaldığı açıklanamamıştır. Halfon ve ark.(217) tarafından KHC'de FT-AT ile biyopsi karşılaştırılmış ve 1'den fazla evre farklılığı görülmüştür ve bu farklılık, hatalı biyopsi örneği, araştırmacı-araştırmacılar arasındaki farklı değerlendirmeye bağlanmıştır. Ancak 2 ve üstündeki evre farklılığının sebebi ise açıklanamamıştır. Testteki yetersizlik sebebi enflamasyona bağlanmıştır. Benzer sonuçları İmbert-Bismut ve arkadaşları da elde etmişlerdir(145). Colletta ve ark.(214) biyopsi ve FT-AT'i karşılaştırmışlar. FT-AT'de yüksek oranda yanlış pozitiflik saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu hasta sayısının az olması, fibrotest hesaplamada yanlışlık yapılması ve bazı hastaların (örneğin; gilbert sendromu, akut enflamasyon ve yüksek haptoglobulin değeri) çalışmada yer alması ile açıklamaya çalışmışlardır. Bu araştırmacılara göre Fibrotest, ciddi fibrozis saptanmasında duyarlılığın, daha az derecelerdeki fibrozisi saptamadaki duyarlılığa göre daha çok olduğu belirtilmiştir. PPD %76 saptanmış ve 0.48 cut off (eşik) değeri ile özgüllük:%21, duyarlılık %81, PPD: %38 NPD %66 saptanmış.

Biyopsi ve FT-AT'nin birbiri ile uyumlu sonuçlarını bulan araştırmalar da vardır. Rossi ve ark.(202) tarafından yapılan çalışmada fibrotest biyopsi ihtiyacını azaltmış %46 oranında biyopsiyi gereksiz kılmıştır. Fibrotest %92 doğrulukta saptanmıştır. Bu durum, biyopsi yaptırmayı reddeden ya da kontrendike olgularda önerilebileceğini göstermektedir. Battts ve ark.(218)ve Selimoğlu ve ark.(219) yaptığı çalışmalarda ilerlemiş fibrozisi olan çocuklarda fibrotest ve biyopsi arasında ilişki saptamışlardır.

Bazı çalışmalarda FT-AT tedavi yanıtının izlemi amacıyla kullanılmıştır. Poynard ve ark.(147) tarafından lamivudin tedavisi alan KHB hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası FT-AT deki gerilemeye bakılmış.6 ayda bir bakılan FT-AT ile tedaviye devam kararı verilmesi konusunda yararlı bulunmuştur. Tedavi izleminde yapılan başka çalışmalarında biyopsi ihtiyacını %46 oranında azaltmıştır.

Fibrotest %92 doğrulukta saptanmıştır. Bu durum FT-AT'nin iyi bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Sebastiani ve ark.(220) tarafından KHB'de yapılan çalışmada sirozda FT'nin PPV %80 ve NPV % 90 saptanmış olup, APRI ve fibrotest kombine kullanımında ve devamında biyopsi yapılması halinde %95 üzerinde doğruluk oranına rastlanıp, %50-80 biyopsi ihtiyacı azalmıştır. Rossi ve ark.(202) KHC'de FT ile önemli fibrozisi %21 hastada saptamışlar ve minimal fibrozis geri çevrilmiştir. FT'nin ciddi fibrozisi olmayanlarda, fibrozisi önceden göstermede yeterli olmadığı belirtilmiştir. Altın standart biyopsi olarak görülmüştür. Çalışmamızda ise uygun kalitede biyopsi yapılırsa; biyopsinin altın standart olma özelliğini taşıyacağı düşünülmektedir. Kronik hepatitlerde sirozda bakılan FT-AT'de fibrozisi saptamada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Gebo ve ark.(221) tarafından KHC'li sirotik hastalarda yapılan çalışmada FT'de ise duyarlılık 50-82% arasında ve özgüllük ise 35-80% arasındadır Sebastiani ve ark.(220) tarafından KHB'de yapılan çalışmada sirozda FT'nin PPV %80 ve NPV % 90 olarak saptanmış. Non invaziv serum işaretlerinin kombine kullanımlarında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. APRI ve fibrotest kombine kullanımında ve devamında biyopsi yapılması halinde %95 üzerinde doğruluk oranına rastlanıp, %50-80 biyopsi ihtiyacı azalmıştır.

Fibrotest skorlamada belirli cut of değerleri bulunmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı cutt of değerleri rapor edilmiştir. Poynard ve ark.(146) yaptığı çalışmada, fibrotest skorunun %91 olan cutt of değerine göre NPV için %100 ve PPV için %91 saptamışlardır.

Imbert Bismut F. ve ark.(144) fibrotest skorunun, % 91 olan cutt of değerine göre NPV için %100 ve PPV için %91 saptamışlardır.

Shett ve ark.(222) tarafından yapılan çalışmalarda AST/ALT oranının saptanmasında düşük maliyetli ve elde edilebilir tanısal test olduğu rapor edilmiştir..

GUCI skoru= AST/ALT'dir. Siroz temelinde yapılan çalışmalarda bu oran ≥ 1 ise siroz ile ilişkili bulunmuştur. Bu oran son dönem karaciğer hastalığı ve Child Pugh prognostik kriteri olarak kullanılmaktadır. Oran > 1.16 ise kısa survey ile ilişkili bulunmuştur(161,162, 200). AST/ALT düzeyi ve platelet sayısı, siroz tanısal skorlamasında, alkolik ve nonalkolik kronik karaciğer hastalığının ayırımında da kullanılmaktadır(223). Williams ve Hoofnagle(163)'ın retrospektif çalışmalarda,

nonalkolik karaciğer hastalarında AST/ALT düzeyi 1 ve üstünde ise kuvvetle ihtimal siroz gelişebileceğini söylemişlerdir. Eduardo ve ark.(204) tarafından farklı orjinli akut veya kronik karaciğer hastalıklarında AST/ALT düzeyi değerlendirilmiş ve karaciğer fonksiyonlarının azalması ile bağlantılı ve eş zamanlı olup, sirotik hastalarda evrelemede faydalı olduğu ve 1 yıllık prognoz ile korele olduğu görülmüştür Farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Bulut ve ark(1). Tarafından yapılan çalışmada belirgin fibrozis varlığı ile AST/ALT arasında uyum araştırılmış. Anlamlı bir uyum saptanmamıştır($P>0.001$). Bizim çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiş. Belirgin fibrozis varlığı ile GUCI skoru arasında bir uyum saptanmamıştır.

Rockey Don C ve ark.(225) tarafından 124 KHC'li ileri fibrozisi olan hastada yapılan çalışmada GUCI skorunda, duyarlılık % 53, özgüllük % 100, PPV % 100ve NPV % 81 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise; duyarlılık %55, özgüllük %29, PPD % 71 ve NPD %17 olarak bulunmuştur. Gebo ve ark.(221) tarafından KHC'li sirotik hastalarda yapılan çalışmada GUCI skorunda duyarlılık 31-56% ve özgüllük 90-100 % saptanmıştır. Presirotik fibrozis evresini belirlemede iyi değildir. İlerlemiş fibrozis ve fibrozis yokluğunda daha anlamlıdır(226).

APRI; Wai ve ark.(200) tarafından KHC için geliştirilmiş, orta ve ciddi fibrozis ayırımında faydalı olduğu görülmüştür. Rockey Don C. ve ark.(225) tarafından yapılan çalışmada ilerlemiş fibrozisi olan hastada APRI skorunda duyarlılık % 41, özgüllük %95, PPV %88 ve NPV %64 'dir referans değer 35 alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise; APRI skoru ≤ 0.5 olmasının belirgin fibrozisin yokluğunu göstermede duyarlılığı %78, özgüllüğü %2, PPD % 81, NPD %16 olarak bulunmuştur. APRI skoru > 1.5 olması vaka sayısı yeterli olmadığı ve vakaların APRI değeri 1.5 altında olduğundan hesaplanamamıştır. Yapılan bir çalışmada APRI değeri, KHC'de AST/ALT değerine göre daha üstün olduğu ve ciddi fibrozisi gösterdiği rapor edilmiştir(225).

Damien ve ark.(226) tarafından yapılan çalışmada KHC'li hastalarda biyopsi ile FT, APRI yaş-platelet indeksi, platelet sayısının fibrozisle ilişkisi karşılaştırılmıştır Enflamasyondan, FT etkilenmiş ancak FT daha güvenilir bulunmuştur. KHC'de biyopsiye alternatif olarak FT-AT görülmüştür. FT >0.37 iken duyarlılık %85, özgüllük %75, PPV % 75, NPV 85 APRI > 0.38 iken; duyarlılık %72, özgüllük %74.6, PPV %71 ve NPV %76 saptanmıştır.

Çalışmamızda ise; yaş-platelet indeksinde >3 ise; Duyarlılık %59, özgüllük %75 PPV %68, NPV %67 ve platelet 182000 'de duyarlılık %57, özgüllük %79, PPV %71 ve NPV % 67 saptanmıştır. Çalışmamızda AP indeksi ve platelet ile fibrozis arasında bir uyum saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda bilirubin konsantrasyonu, fibrozis şiddeti ile artar ve erken kolestazi gösterir(149). Çalışmamızda bilirubin konsantrasyonu ile fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda protrombin zamanı fibrozis şiddeti ile artar(149). Sirotik hastada protrombin zamanında uzama, platelet sayısında azalma mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise önemli fibroziste, bu parametrelerle biyopsi arasında korelesyon saptanmamıştır($p>0.05$).

Bulut ve ark.(1) KHB'li 114 hastada yaptıkları çalışmada yaş bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da yaş belirgin fibrozisi olan hastalarda bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır. Ancak belirgin fibrozisi olan ve olmayanlar arasında yaş faktörünün anlamsız olduğu saptanmıştır. Bu durum hasta sayısının az olması ile ilgili ilişkilendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karaciğer biyopsisi, fibrozisin değerlendirilmesinde; invaziv bir yöntem olup, herşeye rağmen altın standart olma özelliğini taşımaktadır. Tedaviye başlama kriterlerinden olduğu müddetçe, tekrar edilen biyopsilerin sayıları artış gösterecektir. Ancak; ağırlı ve komplikasyonları olabilen bir yöntem olduğundan, hastalar açısından ve biyopsi yapan kişiler açısından alternatif yöntem ihtiyacı doğmaktadır. artırmaktadır. Biyopsinin fibrozis tanısında doğruluğunun artırılması için ehil ellerde yapılması ve mümkün olduğu kadar uzun ve bütün örnek alınmalıdır.

Kronik karaciğer hastalığında, karaciğer fibrozisinin noninvaziv işaretlerle değerlendirilmesinde son 10 yılda gelişme görülmüştür. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda tek bir işaret ya da test fibrozisin önceden saptanmasında yetersiz bulunmuştur.

Laboratuvarlar arasındaki farklılık ve çelişkili sonuçlar, etyoloji farklılıkları, klinik pratikte bu işaretlerin güvenilirliğini ve kullanımını zorlaştırmaktadır. Birbirinden bağımsız çalışmalarda, laboratuvar farklılıklarında %15-20 hastada önemli fibrozis gözden kaçabilmektedir.

İdeal noninvaziv test, karaciğer fibrozisinin olup olmadığını önceden tahmin edebilen, doğruluğu yüksek test olmalıdır (yüksek duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV). Elde edimesi kolay olmalı, üretilebilmeli ve laboratuvarlar arasında düşük oranda farklılık olmalı ve farklı etyolojilerde uygulanabilmelidir. Kolay hesaplanabilir, karaciğere özgü ve fibrozis düzeyini yansıtabilmelidir(24).

Bununla birlikte, karaciğer biyopsisi bu kriterlerin çoğunu yerine getirmemekle birlikte, elimizdeki altın standart olup, daha iyi bir alternatif yoktur.

Günümüzde mevcut serum testleri, karaciğerin tamamının durumunu yansıtır. Ancak; ara fibrozis düzeylerinde sonuçlar güvenilir değildir. Bunun yanında güncel testler fibrozis ilerlemesini henüz tam olarak belirleyemez, dolayısıyla tedavinin takip aşamasında kullanılamazlar(216).

İdeal işaretler, kolay hesaplanabilir, karaciğere özgü ve fibrozis düzeyini yansıtabilmelidir(24).

Biyopsi ve işaretler arasındaki uyumsuzluk, biyopsi materyalinin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Materyal yetersizliği, biyopsi örneğinin ölçüsü, parça sayısı, portal sayısına bağlı olarak bildirilmiştir.

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, tekrar edilen biyopsi yerine, tedavi etkinliği ve karaciğerdeki fibrozisin durumunu belirlemede FT-AT tercih edilebilir.

Sonuç olarak; KHB hastalarında fibrozisin saptanmasında biyopsi şu an için altın standart olmaya devam etmektedir. Ancak hastaların tedavi altında ya da tedavi almaksızın izleminde gelişebilecek fibrozisin erken saptanmasında non invaziv işaretlerin araştırılması iyi bir seçenek oluşturabilecektir.

Ara evrelerde, fibrozisin belirlenmesinde noninvaziv işaretlerin duyarlılığı düşük olup, hala biyopsiye ihtiyaç görülmekte ve altın standart olma özelliğini korumaktadır. Özellikle koenfeksiyonu olan hastalarda, karaciğerdeki hasar oranı daha da artacağından, FT-AT başta olmak üzere diğer noninvaziv testlerin kombine değerlendirmeleri uygun olacaktır. Algoritm uygulamaları ile yapılacak yeni çalışmalarla, biyopsi ihtiyacında azalma olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bulut C, Yetkin MA, Çaydere M, Erdinç FŞ, Kınıklı S, Tülek N, Üstün H, Demiröz AP. Kronik viral hepatit B hastalarında fibrozisi saptamada noninvaziv yöntemlerin değerlendirilmesi. *Flora*. 2007;12(3):128-34.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997;337:1733-45.
4. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350:1118-29.
5. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45(4):1056-75.
6. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25:40-7.
7. Chu CH, Liaw YF. Hepatitis B virus related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis*. 2006;26:142-52.
8. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23:47-58.
9. Fattovich G, Bartolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52.
10. Fattovich G, Olivari N, Passino M, D'onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2008;57:84-90.
11. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127:S35-50.
12. Lok AS. Prevention of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S303-9.
13. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003; 23:39-46.

14. Banatvala J, Van Damme P, Emiroglu N. Hepatitis B immunisation in Britain: time to change? *BMJ*. 2006;8;332(7545):804-5.
15. Chang MH, Chen CJ, Lai MS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan childhood study group. *N Eng J. Med.* 1997;336:1885-9.
16. Ni YH, Chang MH, Hwang LM. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med.* 2001;135:796-800.
17. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline; Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology.* 2004;39:857-61.
18. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005;25 (suppl 1):3-8.
19. Shindo M, Hamada K, Nishioji K, Muramatsu A, Oda Y, Okuno T. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol.* 2004;39:260-7.
20. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med.* 2001;344:495-500.
21. Crespo J. The art of predicting fibrosis of hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:153-60.
22. Mardini H, record C. Detection of assesment and monitoring of hepatic fibrosis: Biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem.* 2005;42:441-7.
23. Piccicino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165-73.
24. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1356-8.
25. Chyranos NV, Papatheodontis GV, Savvas S, et al. Aspartat Aminotrasferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:389-96.

26. Lachner C, Struber G, Liegl B. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:1376-82.
27. Sterling RK, Lisen E, Clumker N. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317-25.
28. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: A simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepatol*. 1997;4:199-208.
29. Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis*. 2003;48:146-53.
30. Sheeth SG, Flam SL, Gordon FD, Chopro S. AST/ALT ratio predicts cirrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:44-8.
31. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:351-66.
32. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology*. 1993;104:955-63.
33. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: *Specters. Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention*. New Jersey: Humana Press; 1999:35.
34. Holinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996:2738
35. Ganem D. Hepadnaviridae and their replications. In; Fields BN. Knipe DM, Hawley PM (eds). *Fields Virology Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers*; 1996:2703.

36. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64(1):51-68.
37. Seyec JL, Chouteau P, Cannie T, Gugues-Gullouzo C, Gripon P. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-s1 domain. *J Viral* 1999;73/3/:2052-7.
38. Jeong JK, Yoon GS, Kyu Ws. Evidence that 5' end cap structure is essential for encapsidation of hepatitis B virus pregenomic RNA. *J Virol*. 2000;74(12):5502-8.
39. Arauz-Ruiz P, Norder H, Visona KA, Magnius LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in central America reflected in the genetic variability of the small gene. *JID* 1997;176:851-8.
40. Moreas MT, Gomes SA, Niel C. Sequence analysis of pres/s gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D and F. Isolated in Brazil. *Arch Virol*. 1996;141:1763-67.
41. Hawkins AE, Gilson RJ, Gilbert N, Wreghitt TG, Gray JJ, Ahlers-de Boer I, Tedder RS, Alexander GJ. Hepatitis B virus surface mutations associated with infection after liver transplantation. *J Hepatol*. 1996;24:8-14.
42. Kılıçturgay K. Hepatit B virusunda (HBV) mutasyon ve getirdiği sorunlar. *Viral Hepatit Derg*. 1995;1:1-7.
43. Moriyama K, Okamoto H, Tsuda F, Mayumi M. Reduced precore transcription and enhanced core-pregenome transcription of hepatitis B virus DNA after replacement of the precore-core promoter with e antigen seronegative persistent infection. *Virology*. 1996;226:269-80.
44. Moriyama K. Reduced antigen production by hepatitis B virus harbour in nucleotide deletions in the overlapping x gene and precore-core promoter. *J Gen Virol*. 1997;78:1479-86.
45. Kurosaki M, Enomoto N, Asahina Y, Sakuma I, Ikeda T, Tozuka S, Izumi N, Marumo F, Sato C.. Mutations in the core promoter region of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 1996;49:115-23.

46. Tennant BC, Mrosovsky N, Mclean K, Cote PJ, Korba BE, Engle RE, Gerin JL, Wright J, Michener GR, Uhl E. Hepatocellular carcinoma in Richardson's ground squirrels (*Spermophilus richardsonii*), evidence for association with hepatitis B –like virus infection. *Hepatology*. 1991;13:1215-21.
47. Neurath AR, Kent SB, Parker K, Prince AM, Strick N, Brotman B, Sproul P. Antibodies to a synthetic peptide from the preS 120-145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralizing. *Vaccine*. 1986;4:35.
48. Mordpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Eng J Med*1995;332:1092-3.
49. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(Eds): Principles and Practise of infectious Diseases, 4. edition, Newyork, Churcill Livingstone, 1995;1406-39.
50. Yenen OŞ. Hepatit B. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Eds). *İnfeksiyon Hastalıkları*, 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1996:664-91.
51. Balık 1:Hepatit B epidemiyoloji, Kılıçturgay K (Ed). *Viral Hepatit 94*, 1. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:91-101.
52. Hollinger FB. Hepatitis B virus, Fields BN, Knipe DM(Eds). *Virology*. 2. Edition, New York, Roven Dres. 1990:2171-238.
53. Mıstık F. *Viral Hepatit Savaşım Derneği Raporu*, 2000.
54. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus, Principles and Practice of Infectious Diseases, 4.th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), USA Churchill- Livingstone: 1995:1406-39.
55. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A Through G, Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/ Manegement, 6.th Edition (Eds: Fieldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH), WB. Saunders Company, 1998:1123-70.
56. Koof RS. *Viral Hepatitis, diseases of the Liver*, 7.th Edition (Eds: Schiff ER). Philadelphia, JB. Lippincott Company, 1993:492-597.

57. Scherlock S, Dooley J. Virus Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System, 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997:303-35.
58. Sjögren MH. Serologic Diagnosis of Viral Hepatitis, Medical Clinics of North America, Management of Chronic Liver Disease.(Guest Ed: Paul Martin and Lawrence, S Friedman WB, Saunders Company, September 1996;80(5):929-56.
59. Krawitt EL. Chronic Hepatitis, Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin F), Churchill-Livingstone;1995:1153-9.
60. Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik Hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar: Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. 2007:11-21.
61. Martinot – Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Phom BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology, in inactive HBsAg carriers. J Hepato. 2002;36:543-6.
62. Hadziyansis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen- negative chronic hepatitis B Hepatology. 2001;34:617-24.
63. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, Craxi A, Donato F, Ferrari C, Gaeta GB, Gerlich WH, Levrero M, Locarnini S, Michalak T, Mondelli MU, Pawlotsky JM, Pollicino T, Prati D, Puoti M, Samuel D, Shouval D, Smedile A, Squadrito G, Trépo C, Villa E, Will H, Zanetti AR, Zoulim F. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2008;49:652-7.
64. Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid –organ transplantation in HbsAg- negative patients with antibodies to HBV core antigen: Low risk of HAV reactivation. Transplantation. 2005;79:1631-3.
65. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, Lorient MA, Jaegle ML, Wolf P, Degott C, Degos F, Benhamou JP. Redevelopment of hepatitis- B surface antigen after renal transplantation. Gastroenterology. 1991;100:1432-4.
66. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P,

- Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peg interferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *NEJM*. 2005;352:2682-95.
67. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peg interferon alfa- 2a alone, lamivudine alone and the two in combination in patients with HBe Ag- negative chronic hepatitis B. *NEJM* 2004;351:1206-17.
 68. Tyzeka (package insert). Novartis Pharma Stein AG, Switzerland, November 2007. Available from: www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tryzeka.
 69. EMEA public statement, London, 14 February 2008. EMEA/ 60439/2008.
 70. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):750-8.
 71. Szczech LA. Tenofovir nephrotoxicity: focusing research questions and putting them into clinical context. *J Infect Dis*. 2008;197:7-9.
 72. Cadranel JF, Rugat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology*. 2000;32:477-81.
 73. Westin J, Lagging LM, Wejlsal R, Norkans G, Dillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver*. 1999;19:183-7.
 74. Vanness MM, Drehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med*. 1989;111:473-8.
 75. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase; potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1018-22.

76. Poynard T, Munteanu M, Imbert- Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le calvez S, Messaus D, Thibault V, Benhamau Y, Moussalli J, Ratziu V. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem*. 2004;50:1344-55.
77. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2000;133:665-75.
78. Cadrenel JF, Rugat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the study of the liver (AFEF). *Hepatology*. 2000;32:477-81.
79. Strader DB, Wright T, Thomas DL. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39(4):1147-71.
80. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34(6):1225-41.
81. European Association for the study of the liver consensus statement. EASL International consensus conference on hepatitis C. Paris, february 26-28, 1999;30(5):956-61.
82. de Franchis R, Hadengue A, Lau G. Consensus statement. EASL International consensus conference on hepatitis B. September 13-14, 2002:Geneva, Switzerland. *J Hepatol*. 2003;39(suppl 1):3-25.
83. Core Working party of Asia- Pacific consensus on hepatitis B and C. Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and C. In the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(8):825-41.
84. Liaw YF, Leung N, Guan F. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B 2005 update. *Liver Int*. 2005;25(3):472-89.
85. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:936-62.

86. National Institutes of Health Consensus statement on management of hepatitis C 2002. NIH consensus state SCI statements.2002;19(3):1-46.
87. Garcia G, Keeffe EB. Liver biyosy in chronic hepatitis C: routine or selectiv. Am J Gastroenterol. 2001;96(11):3053-5.
88. Reis G, Keeffe EB. Role of liver biopsy in chronic liver disease selective or routine. Rev Gastroenterol Disord. 2005;5(4):195-205.
89. Afdal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis a concise rewiev. Am J Gastroenterol. 2004;99(6):1160-74.
90. Pradi D, Taioli E, Zanella A, Della Torie E, Butelli S, Dei vecchio E. Updated Definitions of healty ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 2002;137:1-10.
91. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45:507-39.
92. Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. 2009:54-85.
93. James CH, Lindor KD. Outcome of patients admitted with complications after outpatient liver biopsies. An Intern Med. 1993;118:96-8.
94. Mc Gill DB, Fakela J, Zinsneister AR. A 21- years experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. Gastroenterology. 1990:1396-400.
95. Wawrzynowicz-Syczewska M, Kruszewski T, Boron-Koczmarska A. Complications of percutaneous liver biopsy. Rom J Gastroenterol. 2002;11(2):105-7.
96. Kr'stev N. Galibladder puncture- a rare percutaneus liver biops complication. Khirurgiia. 2000;56(5-6):32-5.
97. Piccino F, Sagnelli E, Pasqule G, Guisti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68276 biopsies. J Hepatol. 1986;2:165-73.

98. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naren AD, Pirie D. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet*. 1986;1:523-5.
99. Afdhal NH. Staging fibrosis: time to abandon liver biopsy. *Expert viewpoint* June 2005. <http://clinicaloptions.com>.
100. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:568-71.
101. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver . *Lancet*. 1986;8:523-5.
102. W.Abdi, J.C. Millian and E. Mezey. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arc Intern Med*. 1979;139:667-9.
103. Bedossa P, Poynard T. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20:15-20.
104. Westin J, Lagging LM, Wejstal R, Norkans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver*. 1995;19:183-7.
105. Regev A, Berho M, Jeffers LJ. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-8.
106. Collerada G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evolution of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder disease. *J Hepatol*. 2003;39:239-44.
107. Afdall NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis a concise review. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1160-74.
108. Pagliara L, Rinaldi F, Craxi A, Di Piazza S, Filippazzo G, Gato G. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guarded biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective randomized trial. *Dig Dis Sci*. 1983;28:39-43.

109. Poniachhik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho Little ME, Civantes F. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:568-71.
110. Alter HJ. C or not to C. These are the questions blood. 1995;85:1681-95.
111. Hayashi J, Yoshimura E, Kishihara Y, Yamaji K, Eroh Y, Ikematsu H, Kashiwaji S. Hepatitis C virus RNA levels determined by branched DNA probe assay correlated with levels assessed using competitive PCR. *Am Gastroenterol.* 1996;91:314-8.
112. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26:57-61.
113. Poynard T, Mchutcison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an 'ala corte' combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the firstline treatment in patients with chronic hepatitis C? The Algovirc Project group. *Hepatology.* 2003;31:211-8.
114. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Mann M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19:1513-20.
115. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in Chronic liver diseases. *J Hepatol.* 47(2007)598-607.
116. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wolmann J. Formulation and application of a numerical Scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *J Hepatol.* 2003;38(4):382-6.
117. Rousselet MC, Michalak S, Dupre' F, Croue' A, Bedossa P, Saint- Andre JP. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology.* 2005;41:257-64.
118. Marchellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology.* 2003;36:47-56.
119. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver collagenes and glycoproteins. *Semin. Liver Dis.* 1990;10:1-10.

120. Hauikeete ML, Greets A. The hepatic stellata (ito) cell:its role in human liver Disease. *Virchous Arch.* 1997;430:195-207.
121. N.H.Afdal and D. Numes. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1160-74.
122. Fattovich G, Giustina G, Degos F, tremolada F, Diotati G, Almasio P. Morbitiy and mortality in compansated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112:463-72.
123. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N. Formulation and application of a numerical scoring system for assesing histological activitiy in asyptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1:431-5.
124. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Guadat F. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696-9.
125. Sebastiani G. A noninvasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3682-94.
126. Poynard T, Ratzui V, Benhamau Y, Thabut D, Moussalli J. Biomarkers as first line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? *Gastroenterology.* 2005;128:1146-8.
127. Poynard T, Mora F, Halfon P, Castera L, Ratzui V. Metaanalses of fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gasteroenterology.* 2007;7:40.
128. Gabriela Guttierrez- Reyes, Maria Concepcion, Gutierrez Ruiz, David Kershenobich. 2006;644-51.
129. Fortunata G, Castaldo G, Oriani G, Cerin R, Intrieri M, Molinaro E, Gentile I. Multivarite discriminant function based on six biochemical markers in blood can predict the cirrhotic evolution of chronic hepatitis. *Clin Chem.* 2001;47:1696-700.
130. Goldstein NS, Blue DE, Hankin R, Hunter S, Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Serum alpha- fetoprotein levels, in patients with chronic hepatitis C-

- relation ship with serum alanine aminotransferase values, histolog activity index and hepatocyte MIB-1 scores. *Am J Clin Pathol* 1999;111:811-16.
131. Ono E, Shiraton Y, Okudaira T, Imamura M, Teratoni T, Kanai F, Kato N. Platelet count reflects state of chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 1999;15:192-200.
 132. Plebani M, Basso D. Non- invasive assasment of chronic liver and gastric diseases. *Clin Chim Acta*. 2007; 381(1):39-49.
 133. M Adler, B.Frotscher, P.Thiry, T. Gustat. Non-invasive assesment of chronic liver fibrosis in hepatitis C. *Gastroenterol*. 2004:278-331.
 134. Leroy V, Monier F, Botton S. Circulating matrix metalloproteinases 1,2,9 and their inhibitors TIM-P and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):271-9.
 135. Bokawera M, Dahlberg L, Tarkowski A. Expression and functional properties of antibodies to tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in rhemotoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):1014-22.
 136. Yaung-Min SA, Beston C, Laughton R. Serum TIMP-1, TIMP-2 and MMP-1 in patients with sistemic sclerosis, primary Raynoud's phenomenon and in normal controls. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(9):846-51.
 137. Fassbach M, Sshwartzkopff B.Elevated serum markers for collogen sythesis in patients with hypertrophic cardiyomyopathy and diastolic dysfunction. *Z Kardiol*. 2005;94(5):328-35.
 138. Ulrich SD, Noah EM, Von Heimburg D. TIMP-1, MMP-2, MMP-9 and PIIINP as serum markers for skin fibrosis in patients following severe burn travma. *Plast Reconstr Surg*. 2003;11(4):1423-31.
 139. Beeh KM, Beier S, Kornmann O. Sputum matrix metalloproteinase -9, tissue inhibitor of metalloprotešnase -1 and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopatic pulmonary fibrosis and healty subjects. *Respir Med*. 2003;97(6):634-9.

140. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupan L, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis. *Clin Chem*. 1996;42:558-63.
141. Johansen JS, Christoffersen P, Moller S, Price PA, Henriksen JH, Garbarsch C, Bendtsen F. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol*. 2000;32:911-20.
142. Rosenberg W, Burt A, Hubscher S, Roskams T, Voekler M, Becka M, Arthur MJ. Serum markers predict liver fibrosis. *Hepatology*. 2001;34:396A.
143. Gresner A, Weiskirchen Ralf, Gressner M. Biomarkers of liver fibrosis. Clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver depended malfunction tests. *Clin Chim Acta*. 2007;381:107-13.
144. 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.
145. Poynard T, Imbert Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, Ratziu V, Mercadier A, Benhamou Y, Hainque B. Overview of the diagnostic value of biochemical necrosis(Actitest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004;3:8.
146. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, Messous D, Charlotte F, Di Martino V, Benhamou Y, Poynard D. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39:222-30.
147. Poynard T, Zailum F, Ratziu V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P, Landais P, El Hansaoui A, Slama A, Blin P, Thibault V, Parvaz P, Munteanu M, Trepo C. Longitudinal assesment of histology surragate markers(Fibrotest-Actitest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatis B infection. *Am J Gast*. 2005;100:1970-80.
148. Forn X, Ampurdanes S, Liovet JM. Identification of chronic hepatitis C without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-9.

149. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella Chaput JC. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100:1397-401.
150. Naveau S, Poynard CB, Bedossa P, Chaput JC. Alpha-2 macroglobulin and hepatic fibrosis: diagnostic best. *Digest Dis Sci*. 1994;39:2426-32.
151. Cales P, Oberti F, Michalak S. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005;42:1373-81.
152. Westwood M, Aplin JD, Colinge IA, Gill A, White A, Gibson JM. Alpha-Macroglobulin a new component in the insulin like growth factor/ insulin like Growth factor binding protein. *J Biol Chem*. 2001;276:41668-74.
153. Noveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, Beuzer F, Thabut D, Munteanu M, Chaput JC, Poynard T. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:167-74.
154. Mchutchison JG, Blatt LM, De Medina. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and relationship to liver histology. Consensus interferon study group *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:945-51.
155. Phillips MG, Preedy VR, Hughes RD. Assessment of prognosis in alcoholic liver disease; can serum hyaluronate replace liver biopsy? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:941-4.
156. Wong VS, Hughes V, Trull A, Wight DG, Petrik J, Alexander GJ. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection prospective study. *Lancet*. 2001;357:1069-75.
157. Stickel F, Poeschl G, Schuppan D. Serum hyaluronate correlates with histological progression in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:945-50.
158. Plevris JN, Haydon GH, Simpson KJ, Daowkes R, Ludlum CA, Harrison DJ, Hayes PC. Serum hyaluronate a noninvasive test for diagnosis liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:1121-7.

159. Ueno T, Inuzuka S, Torimura T, Tawaki S, Kouti kin M, Minetoma T, Kimura Y, Ohira H, Sato M, Yoshida H, Tanikawa K. Serum hyaluronate reflects hepatic sinusoidal capillarization. *Gastroenterology*. 1993;105:475-81.
160. Hallenger N, Engstrom-Laurent A, Nisbeth U. Sirculating hyaluronate potential marker of altered metabolism of the connective tissue in üremia. *Nefpron*. 1982;46:150-4.
161. Giannini E, Risdo D, Botto F. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase – alanine aninotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:218-24.
162. Giannini E, Botto F, Testa E. The 1 year and 3 month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model for end stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2855-60.
163. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspertate to alanine aminotranferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95:734-9.
164. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS. Diagnosis and monitoring of hepatic injury , recommdnd for use of labarotory tests in screening, diagnosis and monitoring. *Clin Chem*. 2000;46:205.
165. Lok AS, McMahan BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:1225-41.
166. Ter Borg F, ter Kate FJ, Cuypers HT, Leenvaar Kuji pers A, OOsting J, Werthime van Dillen PM. Relation between laboratory test results and histological hepatitis activitiy in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e antigen. *Lancet*. 1998;351:1914-8.
167. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S47-56.
168. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F. Diagnostic value of biochemical markers fort he prediction of NASH in patients with non-alcoholic fatty disease. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:34-50.

169. Fridman SL. Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *Am J Med.* 1999;107:27-30.
170. Geerts A. History and heterogeneity of stellate cells and its role in normal liver function. *Semin Liver Dis.* 2001;21:311-36.
171. Fridman SL. Closing in on the signals of hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 1997;112:1406-9.
172. Sappino AP, Shurch W, Gabbiani G. Differentiation repertoire of fibroblastic cells; expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. *Lab Invest.* 1990;63:144-61.
173. Forbes SJ, Russo FP, Rey V, Aurra P, Rugge M, Wright NA. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2004;126:960-3.
174. Yee HF, Rho Jr. Directs activation associated changes rat hepatic stellate cell morphology viral population of the actin cytoskeleton. *Hepatology.* 1998;28:843-50.
175. Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension stellate cell contractility, endothelin and nitric oxide. *Hepatology.* 1997;25:2-5.
176. Li Q, Muragaki Y, Hatamura I, Ueno H, Ooshima A. Stretch induced collagen synthesis in cultured smooth muscle cells from rabbit aortic media and possible involvement of angiotensin 2 and transforming growth factor- beta. *J Vase Res.* 1998;35:93-103.
177. Gutierrez Reyes G, Lopez Ortal P, Sixtos S, Cruz S, Ramirez-Iglesias M.T, Gutierrez Ruiz M.C. Effect of pentoxifyline on levels of pro inflammatory cytokines during chronic hepatitis C. *Scand. J.* 2006;63:461-7.
178. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of in chronic hepatitis C. The Metavir cooperative study group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93.
179. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH. Classification of chronic hepatitis diagnosis grading and staging. *Hepatology.* 1994;19(6):1513-20.

180. The French Metavir cooperative study group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20(1):15-20.
181. Pilette C, Rousseler MC, Bedossa P. Histological evaluation of liver fibrosis quantitative image analysis versus semiquantitative scores. *J Hepatol*. 1998;27:1-8.
182. Zaitoin AM, Mardini AH, Awad S, Ukobam S, Makadisi S, Record CO. Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis. *J Clin Pathol*. 2000;54:461-5.
183. Zaitoin AM, Mardini H. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with alcoholic and nonalcoholic liver disease. *J Clin Pathol*. 1999;4:11-19.
184. Eaton S, Zaitoin AM, Record CO, Barlett K. Betaoxidation human alcoholic and nonalcoholic hepatic steatosis. *Clin Sci*. 1996;90:307-13.
185. Ryool JV, Buschmann RJ. Morphometry of liver parenchyma in needle biopsy specimens from patients with alcoholic liver disease preliminary variables for the diagnosis and prognosis of cirrhosis. *Mod Pathol*. 1989;2:382-9.
186. Masseroli M, Cabellero T, Ovalle F, Del Moral RM, Perwz Milena A, Del Moral RG. Automated quantification of liver fibrosis design and validation of a new image analysis method comparison with semiquantitative index of fibrosis. *J Hepatol*. 2000;32:453-64.
187. Fontana RJ, Lok ASF. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:557-64.
188. Schuppan D, Stolzel U, Oesterling C, Somasundaram R. Serum assays for liver fibrosis. *J Hepatol*. 1995;22:82-8.
189. Hess CF, Schmiedl U, Koelbel G, Knecht K, Kurtz B. Diagnosis of liver cirrhosis with us receiver operating characteristic analysis of multidimensional caudate lob indexes. *Radiology*. 1989;17:349-51.

190. Ferral H, Male R, Cardirl M, Monz L, Queros Y, Ferrari F. Cirrhosis diagnosis by liver surface analysis with high frequency ultrasound. *Gasrointest Radiol.* 1991;17:74-8.
191. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM. Transiet elastography a new noninvasive method for assesment of hepatic fibrosis. *Ultrasound. Med Biol.* 2003;29:1705-13.
192. Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and doppler US correlations with degre of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology.* 2003;229:409-14.
193. Ziol M, Handra- Luca A, Kettaneh A, Chritidis C, Mal F, Kazemi F. Noninvasive assesment of liver fibrosis by measurament of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.
194. de Franchis R, Dell'Era A. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(1):3-18.
195. Adler M, Verset D, Bouhdid H, Bourgeois N, Gulbis M, Le Moine O. Prognostic evaluation of patients with parenchymal cirrhosis: proposal of a new simple score. *Hepatol.* 1997;26:642-9.
196. Giannini EG, Testa R. 13c-breath tests and liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol sci.* 2004;8:51-4.
197. Giannini EG, Fasoli A, Borro P, Malfathi F, Fumagalli A. 13c-galactose breath test and 13c aminopyrine breath tests fort he study of liver function in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:279-85.
198. Testa R, Cagliaris S, Risso D, Arzani D, Campo N, Alvarez S. Monoethylglcinexylidide formation measurement as hepatic function test to asses severity of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2268-73.
199. Lavanchy D. Hepatits B virus epidemiyology disease burden treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Virol Hepat.* 2004;11:97-107.

200. Wai CT, Greeson JK, Fontana RJ. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-26.
201. Thabut D, Simon M, Myers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;37:1220-1.
202. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsaro M, de Boer B, Garas G. Validation of the fibrotest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003;49:450-4.
203. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F. The predictive value of fibrotest . APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:862-3.
204. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, Testa E, Ceppa P, Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med*. 2003;27;163(2):218-24.
205. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Novenla F, Plebani M, Pistis R, Ferrari A, Alberti A. Stepwise combination algorithm of noninvasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:686-93.
206. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology*. 2004;126:586-97.
207. Naveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D. Diagnostic value of biochemical markers (Fibrotest) for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2003;38:138A.
208. Ratziu V, Lecalvez S, Imbert-Bismut F, Messous D, Charlotte F, Munteanu M. Diagnostic value of biochemical markers (Fibrotest) for the prediction of liver

- fibrosis in patients with non- alcoholic fatty liver disease. (NAFLD) *Hepatology*. 2003;38:112A.
209. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, Gallois Y, Rifflet H, Maiga MY, Penneau –Fontbone D, Cales P. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113:1609-16.
 210. Huang W, Gong FY. Diagnostic value of serum biochemical markers for liver fibrosis in patients with hepatitis B virus. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2002;22(11):1034-6.2002;22:1034-6.
 211. Lu LG, Zeng MD, Mao JM, Li Ji Qiu DK, Fong JY, CAo AP. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2796-800.
 212. Robert P, Myers M, Tauntunier H, Ratzu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut M, Charloote F, Martino V, Benhamou Y, Poynard T. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatology*. 2003;39:222-30.
 213. Myers RP, Tanturier MH, Ratzu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, Messous D, Charlotte F, Di Martino V, Benhamou Y, Poynard T. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;39:222-30.
 214. Colletta C, Smirne C, Rabins C, Toniutto P, Rapetti P, Minisini P, Pirisi M. Value of noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology*. 2005;42:838-45.
 215. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratzu V, Cheuret S, Jardel J, Massali J. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat*. 2002;9:128-133.
 216. Poynard T, Mchutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peg-interferon alpha -2b and ribavirin. *Hepatology*. 2003;38:481-92.
 217. Halfon P, Bourlere M, Dgydier R, Danielle BF, Rennou C, Tian A. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers

- (Fibrotest-Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:547-55.
218. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995 Dec;19(12):1409-17.
219. Selimoğlu MA, Yağcı RV, Yüce G. Low plasma apolipoprotein A-1 level is not a reliable marker of fibrosis in children with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2864-66.
220. Sebastiani G, Varrio A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining noninvasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Gastroenterol.* 2007;13(4):525-31.
221. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, Ghanem KG, El-Kamary SS, Sulkowski M, Bass EB: Role of liver biopsy in the management of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:161-72.
222. Sheth S, Flam SL, Gordon FD. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:44-8.
223. Teron JC, Dashour FN, Sondhi SS. Validation of a discriminant score for the diagnosis in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1995;108:A1185.
224. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:152-60.
225. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S113-20.
226. Sène D, Limal N, Messous D, Ghillani-Dalbin P, Charlotte F, Thiollière JM, Piette JC, Imbert-Bismut F, Halfon P, Poynard T, Cacoub P. Biological markers of liver fibrosis and activity as non-invasive alternatives to liver biopsy in patients with chronic hepatitis C and associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Biochem.* 2006 Jul;39(7):715-21.

EK 1. HASTA BİLGİ FORMU

Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisin Değerlendirilmesinde Biyopsi ve Noninvaziv Testlerin Karşılaştırılması
--

Hastanın Adı Soyadı:	Dosya No:
Yaşı:	Sosyal Güvenlik:
Cinsiyeti:	Tel:
Adresi:	

İzlem Formu

Bilinen hastalık süresi: Bulaşma yolu:

Eşlik eden hastalıklar:

Şikayetler:

Fizik Muayene:

Eşlik eden tedavi:

Biyokimya				
ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Alfa fetoprotein	CEA
------------------	-----

Hematoloji			
Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL	Trombosit
Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.	Sedim.	

Seroloji			
HBsAg	aHbs	Anti-Hbc IgM	Anti-HBc IgG
HBeAg	Anti-HBe	Anti-HAV IgM	Anti-HAV IgG
Anti-HDV	Anti-HIV	Anti-HCV	HBV-DNA kantitatif

Otoantikolarlar				
ANA	Anti-DNA	ASMA	Antitiroglobulin Ab	Anti-TPO Ab

Tiroid Fonksiyon Testleri		
TSH	FrT3	FrT4

Karaciğer USG

Karaciğer biyopsisi (Tarih:)	
Knodell skoru:	Tanı:

Noninvaziv Testler	Tarih	Sonuç
Fibrotest		
Actitest		
APRI		
FIB-4 Skoru		
GUCI Skoru		
AP İndeksi		
GAPRI		
PT		
Trombosit sayısı		