



T.C

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**LAMİVUDİN, ENTEKAVİR VE TENOFOVİR KULLANAN
OLGULARIN KARACİĞERDEKİ FİBROZİS BELİRTECİ
OLABİLECEĞİ İLERİ SÜRÜLEN APRİ VE FİB-4
SKORLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN DOĞUŞ OKAN

SAKARYA-Mart 2019

T.C
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

LAMİVUDİN, ENTEKAVİR VE TENOFOVİR KULLANAN
OLGULARIN KARACİĞERDEKİ FİBROZİS BELİRTECİ
OLABİLECEĞİ İLERİ SÜRÜLEN APRI VE FİB-4
SKORLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN DOĞUŞ OKAN

DANIŞMAN

PROF. DR. OĞUZ KARABAY

SAKARYA-Mart 2019

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29/09/2017 ve 27/03/2019 tarihlerinde ve 71522473/050.1.04/178 sayılı kararlar ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

14.10.2017

Hüseyin Doğuş Okan

TEŞEKKÜR

Eğitimimde her zaman desteğini ve samimiyetini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsüyle her konuda yol gösteren, farklı bilimsel ortamlarda gelişimimi sağlayan değerli hocam Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. Oğuz KARABAY'a,

Eğitimim süresince bilgi ve görüşüne başvurduğum, desteğini hiç eksik etmeyen hocam, Doğ. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ'ye

Klinik bilgi ve tecrübelerini yedign yirmidört saat beniml paylaşan, hayatta hep doğrularını göstermeye çalışan hocam Doğ. Dr. Aziz ÖĞÜTLÜ'ye

Her zaman uyum içinde çalıştığımız, dertlerimizi ve sevinlerimizi paylaştığımız değerli uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji hemşireleri, laborantımız ve diğer sağlık personellerine,

5 yıl boyunca birlikte gülüp birlikte eğlendiğimiz, sırlarımızı paylaştığımız, beni olduğum gibi kabul eden tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana destek olan, sevgiyi, saygıyı, doğruluğu ve hayatın anlamını öğreten anneme, babama ve çok sevdiğim kardeşime,

Her konuda olduğu gibi asistanlık süresi ve tez çalışmalarında desteğini esirgemeyen can yoldaşım, sevgili eşim Özlem OKAN'a ve mutluluk kaynağım kızım İpek ve oğlum Kemal'e,

Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin DOğUŞ OKAN

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KARACİĞERİN ANATOMİSİ FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ	4
2.2. FİBROZİSİN ÖNEMİ	5
2.3.KARACİĞERDE FİBROZİS PATOGENEZİ	6
2.3.1. Normal ve Fibrotik Karaciğerin Ekstrasellüler Matriks Bileşimi	7
2.3.2. Normal ve Fibrotik Karaciğerde Hücre Dışı Matriksin Hücresel Kaynakları	10
2.3.3. Ekstrasellüler Matriksin Biyolojik Aktivitesi	11
2.3.4. İntegrinler	11
2.3.5. Diğer Adezyon Proteinleri ve Hücre Matriks Reseptörleri	12
2.3.6. Çözünebilir Büyüme Faktörleri	12
2.4. HEPATİT	13
2.4.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı	13
2.4.2. HBV Genom Yapısı	14
2.4.3. HBV Zarf Proteinleri ve HBsAg	14
2.4.4. Hepatit B Kor Proteini ve Hepatit B e Proteini	14
2.4.5. Viral Polimeraz (Pol Proteini)	15

2.4.6. Hepatit B x Proteini	15
2.4.7. HBV Genotip ve Subtipleri	15
2.4.8. HBV Mutantları	15
2.5. EPİDEMİYOLOJİ	16
2.5.1. Dünyada HBV Enfeksiyonu	16
2.5.2. Türkiyede HBV Enfeksiyonu	16
2.6. BULAŞMA YOLLARI	18
2.7. HBV SEROLOJİK BELİRTEÇLERİ	19
2.7.1. HBsAg	19
2.7.2. AntiHBs	20
2.7.3. HBcAg	20
2.7.4. AntiHBc	20
2.7.5. HBeAg	20
2.7.6. AntiHBe	21
2.7.7. HBV DNA	21
2.8. BEKLENMEDİK SEROLOJİ SONUÇLARININ YORUMLANMASI	22
2.8.1. İzole AntiHBc Pozitifliği	22
2.8.2. İyileşmiş Enfeksiyon	23
2.8.3. Yanlış Pozitiflik	23
2.8.4. Düşük Düzeyde Replike Olan Kronik Enfeksiyon	22
2.8.5. İyileşmekte Olan Akut Enfeksiyon	23
2.8.6. HBsAg/Anti-HBs'nin Birlikte Pozitifliği	23
2.9. HBV ENFEKSİYONU DOĞAL SEYRİ	24
3.1. KRONİK HEPATİT B' NİN FAZLARI	25
3.2. TANI VE EVRELEME	26
3.2.1. Akut Hepatit B	26
3.2.2. Kronik hepatit B Enfeksiyonunda Tanı	27
3.2.2.1. Biyokimyasal Testler	27
3.2.2.2. HBV DNA Düzeyi	27
3.2.2.3. Karaciğer Biyopsisi	27
3.2.2.4. HBsAg Kantitasyonu	28
3.3. KRONİK HEPATİT B İLK DEĞERLENDİRME	28

3.4. KARACİĞER BİYOPSİSİ	30
3.5. NON-İNVAZİV TESTLER	31
3.6. TEDAVİ ALMAMIŞ KRONİK HEPATİT B DE PROGNOZ	37
3.7. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ	38
3.7.1. Siroz Olan Olgularda Tedavi:	40
3.7.2. Siroz Olmayan Olgularda Tedavi:	40
3.7.3. İnaktif Taşıyıcı Olgularda Tedavi:	40
3.7.4. Diğer Olgularda Tedavi:	41
3.7.5. Oral Antiviral Tedavi ve İnterferonlar	41
3.7.5.1. Pegile interferon (Peg İNF)	41
3.7.5.2. Adefovir dipivoxil	42
3.7.5.3. Telbivudin	42
3.7.5.4. Lamivudin (LAM)	42
3.7.5.5. Entekavir	43
3.7.5.6. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)	44
3.7.5.7. Tenofovir alafenamide (TAF):	44
3.8. TEDAVİ SEÇİMİ	45
3.9. TEDAVİ TAKİBİ	46
3.9.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi Sırasında Antiviral Direnç:	48
3.9.2. Direnç Olmaksızın Tedaviye Yanıtsızlık:	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4. BULGULAR	53
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	53
4.2. SEROLOJİK VE VİROLOJİK BULGULAR	54
4.3. HİSTOPATOLOJİ BULGULARI	55
4.4. NON İNVAZİV İNDEKSLER	56
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	64
ÖZET	
KAYNAKLAR	

KISALTMALAR

ALT	Alanin aminotransferaz
APRI	Aspartataminotransferaz trombosit oran indexi
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
DNA	Deoksiribonükleik asit
EASL	Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu
FIB-4	4 faktör için bakılan fibrozis indexi
GGT	γ -glutamil transpeptidaz
HAI	Histolojik Aktivite İndeksi
HBcAg	Hepatit B kor antijeni
HBeAg	Hepatit B early antijeni
HBsAg +	Hepatit B taşıyıcılığı
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HSK	Hepatosellüler karsinom
KHB	Kronik hepatit B
LAM	Lamivudin
N.T.D.	Negatif tahmini değer
N.Ü.S.	Normalin üst sınır
P.T.D.	Pozitif tahmini değer
RTE	Real Time elastografi
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Tenofovir disoproksil fumarat
TKAD	Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
VHSD	Viral Hepatitle Savaşım Derneği

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Karaciğer fibrozis ve histopatolojik aktivite derecelerini ölçen skollama sistemleri

Tablo 2: Ishak diğer adıyla Modifiye Knodell skollama sisteminde kullanılan fibrozis evreleri

Tablo 3: Normal ve fibrotik karaciğerin ekstrasellöler matriks bileşimi

Tablo 4: Karaciğer biyopsisinin kontrendikasyonları

Tablo 5: Non-İnvaziv Biyomarkerlar

Tablo 6: Non-invaziv belirteçlerin hesaplama formölleri ve sonuçlarının yorumlanması

Tablo 7: Dünya sağlık örgütü rehberine göre APRI ve FIB-4 için anlamlı fibrozis ve siroz eşik değerleri

Tablo 8: (Anlamlı fibrozis (METAVİR \geq F2) ve siroz (METAVİR F4) için sensitivite ve spesifite ppv ve npv oranları)

Tablo 9: Tedaviye Yanıt

Tablo 10: Direnç Tanımları

Tablo 11: Lamivudin entekavir ve tenofovir alan olguların demografik verileri

Tablo 12: Serolojik ve virolojik veriler

Tablo 13: Histopatolojik veriler

Tablo 14: APRI Skoru Yıllara Göre Değişim

Tablo 15: Fib-4 Skoru Yıllara Göre Değişim

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Kronik hepatit B seyri

Şekil 2: Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların doğal seyrine göre değerlendirilmesi

Grafik 1: APRI Skoru Yıllara Göre Değişim

Grafik 2: Fib-4 Skoru Yıllara Göre Değişim



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnavirüs ailesinden olup siroz ve hepatosellüler kansere neden olabilir (Fattovich, 2003). HBV ile, tüm dünyadaki insan popülasyonunun yaklaşık üçte biri karşılaşmış olup, kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu bulunanların sayısı yaklaşık 400 milyon civarındadır (Trépo et al, 2014). Bu olguların %40'tan fazlasında hayatlarının bir döneminde; son dönem karaciğer hastalığı, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom (HSK) gibi ciddi komplikasyonlar görülmektedir (Seetharam et al, 2014). Ülkemizde ise HBV ile karşılaşanların 20 milyon, taşıyıcı sayısının 3,5-4 milyon, kronik hepatit B li hasta sayısının ise 500 bin-1 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir (Tozun ve ark., 2015b). Uygulanan tarama stratejileri ile farkındalığın artmasına paralel olarak her ne kadar yeni HBV pozitif olgu sayısında artış saptansa da KHB prevalansında azalma olduğu görülmüştür ('WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action', 2015).

Enflamasyonla başlayıp hücre nekrozuyla giden karaciğer hasarlanması; hepatit olarak adlandırılır. Akut dönemde yüksek olan karaciğer enzimlerinin altı aydan fazla normale dönmemesi ve immün yanıtın 6-12 ayda yetersiz kalması hepatitin kronikleştiğini düşündürür (Seetharam, Perrillo and Gish, 2014). HBV enfeksiyonu perinatal ve erken çocukluk döneminde geliştiğinde %30-90 oranında kronikleşmekteyken, erişkin dönemde kronikleşme oranı %5 tir. Kronikleşmeyen olgularda doğal bağışıklık ya da inaktif taşıyıcılık söz konusu olabilir (Dienstag, 2008). Ülkemizde 2009 yılında başlatılan 5471 onsekiz yaş üstü katılımcının ulusal hepatit sıklığının belirlenmesi çalışmasında, HBsAg pozitifliği toplamda % 4, kadınlarda HBsAg pozitifliği %3,2, antiHBs pozitifliği % 32,3 iken erkek popülasyonda HBsAg pozitifliği % 4,8, antiHBs pozitifliği % 31,7 bulunmuştur (Tozun ve ark, 2015b).

Kronik hepatit olgularının tanı ve takibinde kullanılmak üzere çeşitli histopatolojik skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Günümüzde en çok kullanılanı 1995 yılında

kullanıma girmiş olan Ishak'ın modifiye skorlama sistemi olup burada karaciğer biyopsisi ile histolojik derecelendirme ve evreleme yapılır.

Derecelendirme (grade); inflamasyon ve hepatosellüler hasar değerlendirilerek hepatositlerin diferansiasyonunu gösterir. Evreleme (stage) ise; karaciğerdeki fibrozis miktarını (yaygınlık) gösterir (Ishak et al., 1995).

Karaciğer fibrozisi; karaciğer hasarının kronikleşmesi ile görülebilen, kollajen dahil ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı birikimi ile oluşan bir patolojidir. Karaciğer fibrozisinin ilerlemesiyle siroz, karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon gelişebilir ve sonuç olarak karaciğer transplantasyonu gerekir (Bataller and Brenner, 2005).

Hepatit B; kronikleşerek karaciğer fibrozisine yolaçabilir ve buna bağlı olarak karaciğer sirozuna ya da primer karaciğer kanserine neden olabilir. Kronik enfeksiyonda hastalığın ciddiyeti fibrozisin derecesi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, karaciğer fibrozis düzeyinin belirlenmesi; hastalığın evrelendirilmesinde ve tedavi kararı verilmesinde önem arz etmektedir. Karaciğer fibrozisinin belirlenmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir, ancak biyopsi invaziv bir yöntem olup bu nedenden dolayı düşük de olsa bazı riskler taşımaktadır. Diğer taraftan olgularda zaman zaman koagülasyon bozukluğu saptanabilmesi, histopatolojik bulguların doku içinde heterojen dağılım paterni ve farklı değerlendirmeler biyopsinin negatif tarafları olarak dikkat çekmektedir (Tozun et al., 2015b).

Çalışmalarda kronik hepatitte düzenli kullanımla antiviral tedavinin karaciğerdeki nekroinflamasyon yanı sıra fibrozisin de düzelebildiği görülmüştür. Günlük pratiğimizde daha çok tedavi kararı alırken karaciğer biyopsisi yapılmakta ve bu işlemin invaziv olması nedeniyle geliştirilen, aynı zamanda takipte de kullanılabilmesi açısından hepatik fibrozisi saptanması amacıyla ekonomik ve basit olan Fibro Test ve Fibro İndex, APRI, FIB-4, bonacini indeksi, forns indeksi gibi invaziv olmayan skorlama yöntemleri önerilmektedir (Gudowska et al., 2017)(Ucar

et al., 2013).

Dünya sağlık örgütünün 2015 yılındaki KHB tanı ve tedavi ve korunma rehberinde belirtildiği gibi; APRİ ve FİB-4 gibi karaciğer fibrozisini noninvaziv olarak değerlendirilen testlerin, KHB de tedavi kararının alınmasında, takibinde ve tedavinin sonlandırılmasında hastalığın progresyonu hakkında fikir verebileceği ve biyopsiye alternatif noninvaziv testler olarak kullanılması önerilmektedir (Brief, 2015).

Çalışmamızın amacı; polikliniğimize başvuran KHB olgularında noninvaziv fibrozis skorlarının karaciğer biyopsisine alternatif olarak kullanılabilirliğinin anlaşılmasına katkıda bulunarak antiviral tedavilerle farklı ilaç gruplarında tedavi yanıtlarını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞERİN ANATOMİSİ FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Karaciğer karının sağ üst kadranda bulunur ve sağ kosta kenar ile 5. interkostal aralık arasında midklavikular hat boyunca uzanır. İspirasyon esnasında karaciğerin alt ucu, sağ üst kadranda kosta yayının altında palpe edilebilir. Karaciğerin büyüklüğü 5 yaşında ortalama 5 cm civarı iken yaşla birlikte artarak yetişkinlikte yaklaşık 15 cm olur. Karaciğer; sağ ve sol olarak iki lobdan oluşur ve ortalama ağırlık olarak erkeklerde 1800 gram, kadınlarda 1400 gramdır. Karaciğere kan akımı hem hepatik arter, hem de portal venden olur (Abdel-Misih, Clinics 2010).

Histolojik olarak; karaciğer 'lobül' veya 'asinus' denilen birimler oluşturur. Yapı olarak karaciğer lobülü, hegzagonal bir geometri göstererek kenarlarda portal alanlar, merkezinde ise terminal hepatik venül (santral ven) bulunur. Portal alanda; hepatik arter, portal ven ve interlobüler safra kanalları bulunur. Köşelerini İki portal alan ile komşu bir santral venin oluşturduğu üçgen şeklindeki alana 'asinus' denir (Bravo et al, 2001). Karaciğer parankiminde bulunan her hepatosit karaciğere ait her işlevi yerine getirebilir bu nedenle belli işlevleri üstlenmiş kesin sınırlarla ayrılan bölümler yoktur. Hepatositlerin; glukoneogenez, glikoliz, lipogenez, yağ asidi oksidasyonu, aminoasit parçalanması, detoksifikasyon, kolesterol üretimi ve safra asidi sekresyonu gibi işlevleri vardır (Rouiller, 2013).

2.2. FİBROZİSİN ÖNEMİ;

Karaciğerde hasar gelişmesi durumunda, etken ayırt etmeksizin enflamasyon ilerleyerek karaciğer parankiminde fibrozis gelişebilir ya da ekstrasellüler matriks komponentlerinin yıkımı ve yeniden yapılanması gerçekleşerek iyileşme sağlanmış olur. Patojen ortadan kaldırılamaz ve karaciğerin fibrozis yanıtı ilerlemeye devam ederse karaciğer sirozu gelişir. Siroz geliştiğinde klinik olarak asemptomatikten, karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Sirotik vakaların % 40'ı asemptomatik olup tanı tesadüfen yada postmortem konulur (Tsukada et al, 2006). Temel fibrozis yapısı değişmese de, fibroze progresyonun, kronik karaciğer hastalığının varolan önemli nedeni, yaş, cinsiyet, HIV&HCV koenfeksiyonu gibi risk faktörlerinden etkilendiği gösterilmiştir (Poynard et al., 2003). Hepatit B tanı ve takibinde patolojik olarak karaciğerin fibrozis ve histopatolojik aktivite derecesini gösteren çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Bu skorlama sistemleri ve birbirlerine karşılık gelen fibrozis dereceleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1: Karaciğer fibrozis ve histopatolojik aktivite derecelerini ölçen skorlama sistemleri (Kalafateli et al., 2015)

Ishak (Ishak1995)	Knodell (Knodell1981)	Scheuer (Scheuer1991)	METAVIR (METAVIR1996)
0	0	0	0
1	1	1	1
2,3	2	2	2
4,5	3	3	3
6	4	4	4

Tablo 2: Ishak diğer adıyla Modifiye Knodell skorlama sisteminde kullanılan fibrozis evreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Ishak et al., 1995).

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

2.3. KARACİĞERDE FİBROZİS PATOGENEZİ

Yara iyileşmesine karşı karaciğerin verdiği reaksiyon; hücre dışı matriks etkileşimi ile skar dokusu oluşumu şeklindedir ki buna fibrozis denir. Fibrozisin bilinen bazı özellikleri vardır. Bunlar; fulminan hepatit gibi, kronik olmayan yaralanmalar her zaman fibrozisle sonuçlanmayabilir. Genelde hasar birkaç aydan yıllara uzayabilen bir özelliktedir. İstisna olarak veno-oklüzif hastalık ve mekanik biliyer tıkanıklıkta (belirsiz nedenlerden dolayı) fibrozis daha hızlı ilerler (Bataller and Brenner, 2005). Yaralanma nedeni farklı da olsa hepatik skar kompozisyonu benzerdir.

Fibrozis, özellikle alkol ya da viral enfeksiyona bağlı kronik karaciğer hastalıklarında da görüldüğü gibi hasarın en şiddetli olduğu bölgelerde önce başlamaktadır. Örnek olarak, perisantral hasar, alkolik hepatitin ayırt edici göstergesidir; Perisantral fibrozisin (sklerozan hiyalin nekrozu veya perivenüler fibrozis olarak da bilinir) gelişimi panlobüler sirozun erken bir belirtecidir (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, a).

Hepatik fibrozis, temelde deri, akciğer ve böbrek dahil olmak üzere diğer dokulardaki fibroziste olduğu gibi benzer hücre tiplerini ve mediyatörlerin çoğunu içerdiği için yara iyileşmesi için oluşan süreç diğer dokulardakine benzer niteliktedir. Fibrozis başlangıç evrelerinde geri dönüşlü iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açabilir. Fibrozun geri döndürülemez hale geldiği kesin nokta tam olarak anlaşılammıştır. Bu süreçte hangi aşamanın ne kadar geri dönüşümlü olabildiği günümüz araştırma konusudur (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, b). Bununla birlikte, artan kanıtlar, sirozun erken evrelerinin bile geri dönüşümlü olabileceğini düşündürmektedir. Fibrojenizde yer alan moleküler mekanizmaların anlaşılması, bazıları zaten mevcut olan hepatik fibrozu engellemek veya tersine çevirmek üzere tedavi hedeflerinin tanımlanmasında önemli ilerlemelere rağmen, ilerlemiş karaciğer hastalığı olan olgularda henüz onay alarak klinik kullanıma girmiş antifibrotik ilaç yoktur (Rx for hepatic fibrosis - UpToDate,)(Calvaruso and Craxi, 2014).

2.3.1. Normal ve Fibrotik Karaciğerin Ekstrasellüler Matriks Bileşimi

Ekstrasellüler matriks oluşumuna katılan bileşenler; kollajen, kollajen olmayan glikoproteinler, matriks-bağlı büyüme faktörleri, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve matriksellüler proteinlerdir. Bu ailelerin yeni üyelerini tanımlamak ve bu moleküllerin etkileşimini anlamak için büyük bir ilerleme kaydedilmiştir. Karaciğerin iskeletini sağlamaya ek olarak, matriks moleküllerinin artık çeşitli başka işlevlere sahip olduğu kabul edilmektedir. Bir örnek olarak, bazıları hücre dışı sinyallerin transmembran transduserleri olarak hizmet eder. Normal karaciğerde, kollajen tipleri I, III, V ve XI (bazen "fibril oluşturan" kollajenler olarak anılır) esas olarak kapsüller içinde, büyük damarların etrafında ve portal triadında bulunur. Tip I ve III kollajen subendotelyal alanda bulunabilir (Tsukada et al, 2006).

Proteoglikanlar esas olarak perlekan gibi heparan sülfat proteoglikanlarının yanı sıra az miktarda dekorin, biglikan, fibromodulin, agrekan, glipikan, sindekan ve lumikandan oluşur. Elastinin görünüm biçimi geri dönüşümden geri dönüşümsüz fibrozise gidişin habercisi olabilir ve elastin birikiminin de önemli bir belirleyicisi; makrofajlar tarafından elastinin indirgenmesi olabilir. Karaciğer fibrotik hale geldikçe, ekstrasellüler matriks 'de nicel ve nitel olarak önemli değişiklikler meydana

gelir.

Toplam kollajen içeriği 3 ten 10 kata kadar artar. Artan bileşenler arasında fibril oluşturan kollajenlerde bir artış (yani I, III ve IV tipleri), bazı non-fibril oluşturan kollajenler (tip IV ve VI), birkaç glikoprotein (hücrel fibronektin, laminin, SPARC, osteonektin, tenasin ve von Willebrand faktörü), proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar (perlekan, dekorin, agrekan, lumikan ve fibromodulin) vardır. Özellikle dikkate değeri olan, heparan sülfat içeren proteoglikanlardan kondroitin ve dermatan sülfat içerenlere olan bir değişimdir. Bu süreçler, ekstrasellüler matriks’de subendotelyal alandaki normal düşük yoğunluklu bazal membran matriksinden interstisyel tipte bir ekstrasellüler matriks karakterine doğru olur. Düşük yoğunluklu matriksin interstisyel tipte yer değiştirilmesi ile oluşan yüksek yoğunluklu matriks, hepatik stellat hücre aktivasyonu, hepatosit mikrovillus kaybına ve endotelyal fenestrasyonların ortadan kalkmasına yol açar. Böylece hepatosit disfonksiyonu ilerler. Karaciğeri hasara yanıtı, yeni kan damarı oluşumu, sinüzoidal yeniden biçimlenme ve perisit (stellat hücre) amplifikasyonu ile olur. Bu nedenle, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve ilişkili reseptörlerinin ve nitrik oksit ve karbon monoksiti içeren vazoaktif araçlar dahil anjiyojenik medyatörlerin varlığı gerekir. Artan VEGF konsantrasyonları, hepatit C olan sigara içenlerdeki fibrozisin ilerlemesinde özellikle önemli olabilir (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, b).

Ekstrasellüler matriks kompozisyonunun değişerek ilerleyici birikimi, fibrozu daha da güçlendiren pozitif geri besleme yollarını aktive eder. Membran reseptörlerindeki, özellikle de integrinlerdeki değişiklikler, stellat hücre aktivasyonunu ile sonuçlanan matriks sinyallerinin oluşmasına neden olur. Matriks değişimi ile tetiklenen sinyaller, özellikle Rho ve Rac olmak üzere membrana bağlı GTP bağlayıcı proteinleri vasıtasıyla olur. Sonrasında hücrel matriks metalloproteazların aktivasyonu ile birlikte fibrojenik ve proliferatif büyüme faktörleri salınır (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, c).

Tablo 3: Normal ve Fibrotik Karaciğerin Ekstrasellüler Matris Bileşimi (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, b)

	Normal Karaciğer	Fibrotik Karaciğer
Kollajen içeriği	Kapsül büyük damar etrafı ve portal triatta; Tip I, III, V ve XI kollajen Subendotelyal alanda; Tip I ve III kollajen Az miktarda bulunan diğer kollajenler; Tip IV, VI, XIV ("undulin"), ve XVIII	Total kollajen içeriği 3-10 kat artar. Fibril formasyonlu kollajenler (tip I, III ve IV) de artış Nonfibril kollajenler tip (IV ve VI)
Glikoprotein ve matrisellüler	Fibronectinin subendotelyal depositleri Laminin Tenascin SPARC Von Willebrand faktör	Cellular fibronectin, Laminin, SPARC, Osteonectin, Tenascin, Von Willebrand factor
Proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar	Heparan sülfat (düşük dansiteli subendotelyal matrix) Perlecan Az miktarda decorin Biglican Fibromodulin Aggrecan Glypican Syndecan Lumican	Kondroitin ve dermatan sülfat (intersiyel tipte dansiteli subendotelyal matrix) Perlecan, Decorin, Aggrecan, Lumican, Fibromodulin
Elastin		Makrofajlarca degradasyon sonucu elastin toplanması (bu görünüm geri dönüşsüz faza geçiş için önemli)
Çözünbilir Büyüme Faktörleri		Anjiogenik uyarı (yeni kan damarı oluşumu, sinüsoidal yeniden modelleme ve perisit (yani, stellat hücre) amplifikasyonu) Platelet-derived growth factor Vascular endothelial growth factor (VEGF) ve reseptörleri Nitrik oksit ve karbon monoksit VEGF konsantrasyon artışı

2.3.2. Normal ve Fibrotik Karaciğerde Hücre Dışı Matriksin Hücresel Kaynakları

Hepatik fibrozisin anlaşılmasında büyük bir ilerleme, hücre dışı matriksin hücresel kaynaklarının tanımlanması ile olmuştur. Karaciğer stellat hücresi (daha önce liposit, ito, yağ depolama veya perisinüsoidal hücre olarak adlandırılır) normal ve fibrotik karaciğerin birincil hücre dışı matriks kaynağıdır. Ek olarak, çeşitli kaynaklardan ilgili mezenkimal hücre tipleri, klasik portal fibroblastlar (özellikle biliyer fibrozis), kemik iliği türevli hücreler ve epitelyal-mezenkimal geçişten türetilen fibroblastlar dahil olmak üzere toplam matriks birikiminde ölçülebilir katkılara sahip olabilir. Hücre dışı matriks böbreğin yaralanmaya iyi tanımlanmış bir cevabıdır, ancak karaciğer hasarındaki rolü böbreğe göre daha az ikna edicidir (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, c).

Karaciğer hasarına cevaben Disse ve sinüzoidin fibrozis gibi subendotelyal boşluklarındaki değişiklikler olur. Hücresel yanıtlarda hem de hücre dışı matriks kompozisyonundaki değişiklikleri içerir. Stellat hücre aktivasyonu, skar (fibril oluşturan) matriksinin birikmesine yol açar. Bu da hepatosit mikrovillus ve sinüzoidal endotelyal fenestraların kaybına katkıda bulunur. Bu da hepatik fonksiyonun bozulmasına neden olur. Kupffer hücresi (makrofaj) aktivasyonu karaciğer hasarına eşlik eder ve stellat hücrelerinin parakrin aktivasyonu oluşur (Lee, Wallace and Friedman, 2015).

Normal karaciğer, retinoidlerin (A vitamini metabolitleri) depo alanı olup, vücuttaki retinoidlerin yüzde 40 ila 70 'i buradadır. Retinoidlerin çoğu, retinil esterler formundadır ve sitoplazmik damlacıklar halinde bulunur. Stellat hücreleri, işlevsel ve anatomik olarak benzer olan ancak hücre iskelet filamanlarının, retinoid içeriğinin ve aktivasyon potansiyellerinin ifadelerinde farklı olan heterojen bir gruptur. Fibrojenik potansiyele sahip stellat hücreleri, pankreas gibi karaciğer dışındaki yerlerde de vardır. Burada kronik pankreatitte ve kanserde desmoplaziye katkıda bulunurlar. Karaciğer hasarı sonrası, hepatik stellat hücreleri, aktivasyona girer, bu da sakın A vitamini açısından zengin hücrelerden proliferatif, fibrojenik ve kasılma özelliği belirginleşen miyofibroblastlara dönüşümle birlikte olur. Aktivasyondan sonraki başlıca fenotipik değişiklikler proliferasyon, kontraktilite, fibrogenesis, matriks degradasyonu, kemotaksis, retinoid kaybı ve lökositlerin kemoatraksiyonunu içerir.

Karaciğer hasarının çözülmesi sırasında aktive edilmiş stellat hücrelerinin akibeti belirsizdir, fakat inaktif bir fenotipe dönüşüm ve veya apoptoz ile hücre ölümü gerçekleşebilir (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, b).

2.3.3. Ekstrasellüler Matriksin Biyolojik Aktivitesi

Fibrogenez sırasında gözlenen matriks değişiklikleri, hücre zarı reseptörlerini uyararak hücrel davranışı değiştirir. Bu değişikliklerin en karakteristik mekanizması, gen ekspresyonu, büyüme ve farklılaşma dahil olmak üzere çeşitli hücrel fonksiyonları kontrol eden geniş bir protein ailesi olan integrinler aracılığı ile olanlardır. Hepatik fibrogenezde yer alan başka sitokinler ve adezyon proteinleri de tarif edilmiştir (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, c).

2.3.4. İntegrinler

İntegrinler, ligandları daha çok matriks molekülleri olan alfa ve beta alt birimlerinden oluşur. Özellikle, integrin ligandları bir Arg-Gly-Asp (RGD) tripeptid dizisi içerir. Alfa-1-beta-1, alfa-2-beta-1, alfa-5-beta-1 ve alfa-6-beta-4 dahil olmak üzere, stellat hücrelerinde birkaç integrin tanımlanmıştır. Birçok integrin ligandı olan RGD'nin yaygın varlığı, fibrojenezde integrin aracılı yolları bloke etmek için RGD antagonistleri kullanımı düşündürmüştür. Ek çalışmalar, alfa-1, alfa-V, beta-1 ve beta-6'nın integrin alt ünitelerini, sadece karaciğer hastalıklarında değil, diğer organların fibrozisinde de potansiyel olarak önemli terapötik hedefler olarak belirlemiştir. Plazma zarı boyunca sinyal veren integrinler, hücre dışı matriks ve hücre iskeleti arasındaki iletişimi sağlar. Sinyalleşme, çoğu transmembran reseptörünün tipik olan hücre içi substratların birkaçının fosforilasyonu ile bağlantılı olarak gerçekleşir. Bununla birlikte, "dıştan içe" sinyalleşme yoluna ek olarak, integrinler aynı zamanda zıt yönde de yani hücrenin dışına doğru da sinyal verebilir. Hepatositler ve non-parankimal hücreler üzerinde çeşitli integrin ve non-integrin reseptörleri tarif edilmiştir. Deneysel fibrozda her ikisinde de laminin bağlanan alfa-6-beta-1 ve alfa-2-beta-1 reseptörlerinin aktivasyonu rapor edilmiştir. Çalışmalar ayrıca karaciğerden izole edilen hücre tiplerinin integrin fenotiplerini tanımlamıştır. Özellikle, stellat hücreler, kollajen ve laminin için integrin reseptörlerini eksprese ederler; neticede yaralanma sırasında matriks bileşenlerinin birikmesi ve buna yanıt olarak aktivasyonu ile fibrozis sürecine katkıda bulunabilir (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, b)

2.3.5. Diğer Adezyon Proteinleri ve Hücre Matriks Reseptörleri

Fibrogenezde; enflamatuar hücreler ve endotelial duvar arasındaki etkileşimlere aracılık eden kaderinler ve selektinler dahil olmak üzere, integrin dışındaki hücre matriks reseptörleri ve sayıları da artmıştır. Örnek olarak, artmış matriks metalloproteinaz ekspresyonuna ve hücre büyümesine yol açan stellat hücre aktivasyonu sırasında bir tirozin kinaz reseptörü olan discoidin domain reseptörü 2'nin (DDR2) aktivasyonu gözlenmiştir. DDR2, ligandı bir peptid ligandı yerine bir ekstrasellüler matriks molekülü olan tek tirozin kinaz reseptörüdür. Aktivasyonu, karaciğer fibrozunu devam ettirmek için kritik bir adım olabilir. Hücre kültürü çalışmaları bunun potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (Rx for hepatic fibrosis - UpToDate,)(Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, c).

2.3.6. Çözünabilir Büyüme Faktörleri

Hücre dışı matriks içerisinde aynı zamanda çözünabilir büyüme faktörlerinin (sitokinler) salınması nedeniyle hücre fonksiyonları da etkilenebilir. Çözünabilir büyüme faktörleri, yerel metalloproteinazlar (çinko-bağımlı enzimler ailesi) tarafından kontrol edilir. Sitokinler arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü, bağ dokusu büyüme faktörü, tümör nekroz faktörü alfa, temel fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotel hücre büyüme faktörü yer alır. Hücre dışı matriksten bu sitokinlerin kontrollü salınımı, sitokin aktivitesini düzenleyen önemli bir mekanizmadır, çünkü proteazların ve bunların inhibitörlerinin eylemleri boyunca sıkı bir şekilde düzenlenebilen lokal, erişilebilir bir sitokin kaynağı sağlanmış olur. Hem parakrin hem de otokrin kaynaklarından üretilen transforme edici büyüme faktörü (TGF) -beta-1, klasik fibrojenik sitokindir. TGF-beta ile oluşan sinyaller, stellat hücre aktivasyonu sırasında TGF-beta'nın etkilerini düzenleyen Smad proteinleri üzerinde birleşir; Smads 2 ve 3 uyarıcıdır, oysa Smad7 inhibitördür ve Id1 reseptörü tarafından antagonize edilir. TGF-beta-1 ayrıca bir hidrojen peroksit ve C/EBP-beta-bağımlı mekanizma ile yıldız hücrelerinde kollajen sentezini uyarır. Stellat hücrelerindeki Smad proteinlerinin yanıtı; hasarın kronikleşmesi, daha da artmış fibrojenez olmasıyla belirginleşir. Çalışmalar, TGF-beta sinyallemesini zayıflatan bir sinyal ara maddesi olan IQGAP1'i tanımlamıştır (Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, b)(Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate, a).

2.4. HEPATİT

Hepatit, hepatositleri nekroza yol açarak etkileyen karaciğerin iltihabi bir hastalığıdır. Etiyolojide, başta hepatit B virüsü (HBV) olmak üzere hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV) gibi spesifik karaciğer virüsleri, alkol ve ilaçlar, otoimmünite ve kronik kolestatik hastalıklar gibi birçok etken bulunmaktadır. Daha az sıklıkla rastladığımız etkenler arasında diğer viral enfeksiyonlar (enfeksiyöz mononükleozis, sitomegalovirüs enfeksiyonu, sarı humma) ve leptospiroz yer almaktadır. Parazitik enfeksiyonlar, pyojenik enfeksiyonlar ve karaciğer apseleri hepatit kabul edilmez. Tüberkülozun karaciğer tutulumu ve diğer granümatöz infiltrasyonlar bazen granümatöz hepatit olarak adlandırılır; fakat klinik, biyokimyasal ve histolojik özellikleri diffüz hepatitten farklılık gösterir. Çeşitli sistemik enfeksiyonlar ve diğer hastalıklar, karaciğerde bazı küçük enflamasyon ve nekroz alanları oluşturabilir. Spesifik olmayan bu reaktif hepatit, genellikle asemptomatik seyreden minör karaciğer fonksiyon anormalliklerine sebep olabilir (The Merck Manual Tanı Tedavi El Kitabı | İç Hastalıkları Kitapları, 2008).

Kronik hepatitler patogeneze yol açan faktörlere göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

- Viral (HBV, HDV, HCV ve diğerleri) kronik hepatitler,
- İmmunolojik nedenli kronik hepatitler (Otoimmün, PBS, PSK vb.),
- İlaç/toksik maddelere bağlı kronik hepatitler (ilaç, alkol),
- Metabolik nedenli kronik hepatitler (Hemakromatozis, Wilson vb.),
- Kriptojenik kronik hepatitler.

2.4.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı

İnsan hepatit B virüsü (HBV), ters transkripsiyon ile replike olan kısmen çift zincirli dairesel deoksiribonükleik asit (DNA) sahip küçük bir zarflı virüs olan Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsi içinde yer alır. Bu aile içinde insanlarda enfeksiyon yapan tek türdür (Serter D., 1997). Hepatit B yüzey Antijeni (HBsAg), ilk defa 1960'lerde Baruch S. Blumberg tarafından 'Avusturalya Antijeni' olarak adlandırılmıştır.

1970'lerde ise D.S. Dane HBV partikülü (Dane partikülü) nı tanımlamıştır (Thomas, 2014a). Dane partikülü HBV'nin nükleik asit içeren virion yapısında olup enfektif özellik içermektedir. Dane partikülüne ek olarak enfekte hücrelerde üretilen nükleik asit içermeyen subviral partiküller gösterilmiştir (Gish et al., 2015).

2.4.2. HBV Genom Yapısı

HBV genomunda dört adet açık okuma alanı (open reading frame-ORF) bulunur. Bu alanlarda; kor proteini (kor ve prekor), DNA polimeraz enzimi (Pol proteini), yüzey Antijen proteini (PreS1, PreS2, S), ve X proteini genetik bilgisi kodlanır (You et al., 2014).

2.4.3. HBV Zarf Proteinleri ve HBsAg

HBV'nin zarf yapısında küçük (S), orta (M) ve büyük (L) olmak üzere üç farklı protein bulunmaktadır. S proteininin N-terminal ucuna preS2 eklenmesi ile M proteini, M proteinine preS1 eklenmesi ile L proteini oluşur (Thomas, 2014b). Zarf proteinleri, nükleokapsid içermeyip enfeksiyöz özellik taşımaz ve çoğunlukla yapısında HBsAg'nin bulunduğu subviral partiküllerin yapısına katılır. Bu subviral partiküller yüksek immünojenik özellikte olmasından dolayı HBV'ye karşı geliştirilen aşuların çoğu bu sayede üretilir. Bu partiküllerin küresel veya filamentöz olan iki formu vardır. Asıl fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, oluşan antikorların partiküllerin içerdiği HBsAg ile nötralizasyonu ile immün yanıtı bozabileceği düşünülmektedir. Bu immün tuzak nedeniyle virüsün konakta yayılıp kalıcı olduğu düşünülmektedir (Bruss, 2007).

2.4.4. Hepatit B Kor Proteini ve Hepatit B e Proteini

Kor geni tarafından hepatit B kor antijenini (HBcAg) oluşturan kor proteini ve hepatit B early antijenini (HBeAg) oluşturan prekorproteini kodlanır (Thomas, 2014a). HBeAg yapısal bir protein olmayıp, konak immün yanıtı üzerinde düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir. Bu proteine viral replikasyon esnasında ihtiyaç yoktur. Buna rağmen doğal enfeksiyon sırasında miktarı çok yükselir ve prekor bölgesi kaynaklı zincir sonlandırıcı kodonlar içeren mutantlar kültürde iyi replike olur (Nassal, 1999). Hepatit B kor antijeni (HBcAg) karaciğer hastalığının evresi, hücre döngüsü veya serolojik paterne göre sitoplazmada, hücre çekirdeğinde veya her iki bölgede beraber saptanabilir (Thomas, 2014a).

2.4.5. Viral Polimeraz (Pol Proteini)

Nükleot (z)id analog antivirallerinin ana hedefini viral polimerazdır. RNA ve DNA'ya bağımlı DNA polimeraz aktivitesi, RNAaz aktivitesi, RNA'yı bağlama, pgRNA'nın enkapsidasyonu, revers transkripsiyonda protein öncüsü olma, gibi çok sayıda fonksiyonu olan bir proteindir (Thomas, 2014a).

2.4.6. Hepatit B x Proteini

HBV-ilişkili hepatokarsinogenezde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. X geninin ürünleri hücre proliferasyonu, sitoplazmik kalsiyum regülasyonu, apoptozis, sinyal yolları veya DNA onarım inhibisyonunda görev alan çok sayıda farklı viral ve hücresel promoterin düzenlenmesini sağlar (Neuveut et al, 2010).

2.4.7. HBV Genotip ve Subtipleri

Hepatit B virüsünün replikasyonu sırasında hatalar oluşması ile farklı HBV genotipleri oluşabilmektedir. Dünyada on adet HBV genotipi tanımlanmıştır ve bunlar A'dan J'ye kadar harflendirilmiştir. HBsAg 'nin 'a', 'd' ve 'y' antijenik yapılarının kombinasyonlarıyla HBV subtipleri oluşur ve dört ana subtip mevcuttur: adw, ayw, adr, ayr. Subtiplerdeki 'w' determinantının dört ayrı tipinin bulunmasıyla subtipler sekize, 'q' determinantının saptanmasıyla da dokuza ulaşmıştır. 2002 yılında yeni bir subtip olan adw3 tanımlanmıştır (Neuveut et al, 2010). HBV genotiplerinin herbirinin karaciğer hastalığının ciddiyeti, progresyonu ve antiviral tedavi yanıtına etkileri üzerine olan özellikleri değişkenlik gösterebilir (Tatematsu et al., 2009). Serolojik olarak ayırdedilebilen HBV'nin subtipleri farklı coğrafi dağılım gösterir ve enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önemlidir. Genotip ve subtipler arasında ilişki bulunamamıştır. Virüsün coğrafi dağılımı için genotipler daha iyi bir göstergedir. Ülkemizde genotip D ve subtip ayw2 saptanmıştır (Topcu AW. Ayse Willke Topcu GS and Mehmet Dogan,).

2.4.8. HBV Mutantları

HBV, RNA bağımlı revers transkripsiyonla replike olmaktadır. Bu nedenle mutasyon hızı diğer DNA virüslerinden 10-100 kez fazladır. HBV ile enfekte olma yaşı büyüdükçe mutant virüsler daha çok karşımıza çıkmaktadır. HBV mutantları, antiviral direncine neden olmakta ve hastalığın progresyonunu etkileyebilmektedir. Etkili

olmayan antiviral tedavi verilmesi durumunda, 'wild type' virüse göre replikasyon üstünlüğü olan mutant virüslerin seleksiyonu ile virüs yeni koşullara hızla uyum sağlayabilmektedir (Topcu AW. Ayse Willke Topcu GS and Mehmet Doganay.). İlaç direnci ile ilişkili bulunan mutant virüsler halk sağlığı ve tedavi açısından ciddi problem oluşturabilmektedir (Echevarría and Avellón, 2006). En iyi tanımlanmış mutasyonlar; HBeAg kaybı ile seyreden prekor bölgesindeki genlerdeki mutasyonlarla virüste antijenik değişikliğe neden olarak HBcAg ve HBsAg oluşturan mutasyonlardır (Baumert et al, 2005).

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

HBV enfeksiyonu, dünyada kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma (HCC) neden olan başlıca hastalıktır. Dolayısıyla HBV'nin en yaygın olarak görülen kronik karaciğer enfeksiyonuna neden olan hepatit virüsü olması, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır (Lavanchy, 2005).

2.5.1. Dünyada HBV Enfeksiyonu

KHB enfeksiyonu Afrika ve Asya'nın birçok bölümünde yüksek prevalansta görülmekte olup, ülkeler arasında büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Ancak yüksek etkinlikteki HBV aşısının 1981 yılında geliştirilmesi ve yaygın olarak infant aşı programlarına girmesi birlikte perinatal ve KHB enfeksiyonunun görülme sıklığı dramatik olarak azalmıştır (D., 2006).

DSÖ verilerine göre dünyada en az 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olup, 378 milyondan fazla kişinin kronik HBV'li olduğunu (yaklaşık dünya nüfusunun %6'sı) tahmin etmektedir. HBV enfeksiyonu insanlardaki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Dünyada her yıl 4,5 milyon yeni HBV enfeksiyonu oluşmakta ve bunların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gelişmektedir. Her yıl 500.000-700.000 kişi HBV'e bağlı akut ve kronik enfeksiyon sekelleri nedeni ile ölmektedir (Romano' et al., 2011).

HBV enfeksiyonlarının dünya coğrafyası üzerindeki insidansı, HBV taşıyıcılığı endemisite bölgeleri; yüksek (>%8), orta (%2-7) ve düşük (<%2) olarak üzere üç grupta incelenmektedir. Endemisite oranlarındaki farklılık çoğu kez enfeksiyonun kazanım

yaşı ve şekliyle de ilişkilidir (Shepard et al., 2006).

2.5.2. Türkiyede HBV Enfeksiyonu

Ülkemizde, toplam 3,5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu ve bu kişilerin farklı coğrafi bölgelerde farklı prevalansta görüldüğü saptanmıştır. Son on yıl verilerine göre HBsAg pozitiflik oranı %0,7-12 (ortalama %5) olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde ve buralardan göç alan yerlerde yaşayanlarda HBsAg pozitifliğinin daha yüksek oranlarda olduğu görülmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre sıfır yaş grubundan itibaren çocukluk dönemine ait akut HBV bildirimleri 1996-2000 yılları arasında oldukça azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte en fazla akut HBV görülen dönem genç erişkin yaş grubu olup horizontal şekilde ve cinsel yolla bulaşmanın halen önemli olduğunu düşündürmektedir (Birengel S. ve ark., 2007).

Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından 2008-2011 yılları arasında toplumu bilinçlendirme ve epidemiyolojik değişimi belirleme çalışmaları yapılmıştır. VHSD'nin saha çalışmalarına göre; 2008-2011 yılları arasında HBsAg prevalansı sırasıyla %2,4, %1,9, %3, %2,7 olarak belirlenmiştir. HBsAg pozitifliği en yüksek %4,1 oranı ile Güneydoğu Anadolu bölgesinde, en düşük %1,4 oranı ile Ege bölgesinde saptanmıştır. Aynı dernek Sağlık Bakanlığı ile iş birliği yaparak, 2009-2011 yılları arasında "Otobüs Projesi"ni gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada çeşitli eğitici sunumlar yapılmış ve tüm coğrafi bölgeleri kapsayacak şekilde gönüllülerden kan örnekleri alınmıştır. Yaklaşık 40.000 üzerinde kan örneği alınarak incelenmiş ve HBsAg pozitifliği %6, anti-HBs pozitifliği ise %16 olarak bulunmuştur. Bu çalışma verisindeki yüksek HBsAg oranının, çalışmaya başvuran kişilerin çoğunlukla daha önceden bilinen kronik HBV enfeksiyonlu hasta gruplarından oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Tabak F, 2013). HBV'de görülen prekor mutantlar, çoğu kez genotip D ve takiben C ve B'de görülmektedir. Ülkemizde de baskın genotip D'dir (Sunbul and Leblebicioğlu, 2005). Türk Kızılayı Kan Merkezlerinde kan bağışçılarından elde edilen verilere göre HBsAg pozitifliği, 1985'te %6,7, 1988'de %5,3, 1992'de %4,7 olmak üzere ortalama %5,1 iken; 2012'de %0,6 olarak saptanmıştır. Bu göreceli düşüklüğe, 1997 yılından beri inaktif HBV taşıyıcısı olabilecek kişilerden kan alınmamaya başlanmasının katkısı olduğu düşünülmektedir (Akhan S ve ark, 2014b).

2.6. BULAŞMA YOLLARI

HBV'nin bilinen tek rezervuarı insan ve yüksek primatlardır (Thomas, 2014). HBV'nin 4 ana bulaşma pateni vardır. Bunlar; cinsel yolla temas, enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), enfekte anneden yenidoğana bulaş (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) olarak sıralanabilir.

Bulaş, semen ve vajinal sıvılar başta olmak üzere vücut sıvılarının ve enfekte kanın perkütan yolla veya mukozalara teması yolu ile gerçekleşir. Yüksek prevalanslı bölgelerde HBV bulaşı daha çok anneden bebeğe perinatal dönemde vertikal geçişle ve erken çocukluk döneminde görülürken, düşük prevalanslı bölgelerde korunmasız cinsel ilişki, iv ilaç kullanımı gibi riskli davranışların artışına paralel olarak daha çok erken erişkin dönemde görülmektedir. Perinatal bulaşta in-utero geçiş nadirdir ve perinatal enfeksiyonların %2'den daha azını kapsarken bulaş daha çok doğum sırasında gelişir. Annenin HBeAg pozitif olması bulaş riskini artırır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ve doğum sonrası ilk iki ayda akut HBV enfeksiyonu geçirenlerde perinatal bulaş riski daha yüksektir ('WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action', 2015).

Emzirme ile HBV'nin bebeğe geçtiğine dair bir kanıt saptanmamıştır. Yüksek prevalanslı bölgelerde çocuklar arasında bulaş yakın temas yoluyla da gelişir (horizontal bulaş). Bu bulaş şekli muhtemelen açık yara veya mukozaların enfekte kişinin sekresyonuna maruziyeti sonucunda gelişir (World Health Organization, 2015). Erişkin yaşta HBV enfeksiyonu gelişenlerin %5'ten daha azında kronik hepatit gelişirken perinatal enfeksiyonda (6. aya kadar) bu oran %90'ın üzerinde, 6 ay-5 yaş arasında %20-60 civarındadır ('WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action', 2015). İmmüsuprese bireylerde HBV ile akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski daha yüksektir (Lok and McMahon, 2007). HBV virüsü birçok vücut sıvısında saptanmış olmakla birlikte tükürük, semen ve serumda enfeksiyöz dozda bulunur. Fakat tükürük maruziyeti ile HBV bulaşı gösterilememiştir. HBsAg pozitif insanların hepsi bulaştırıcıdır. Fakat bu kişiler içinde HBeAg pozitif olanlar serumda yüksek seviyede HBV virüsü taşıdığından daha çok bulaştırıcıdır (Thomas, 2014). Cinsel temas yoluyla bulaş özellikle seks işçisi ile cinsel

temasta bulunanlarda, homoseksüel erkeklerde, heteroseksüel çok partneri olan bireylerde daha yüksek oranda görülür ('WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action', 2015).

Kişiden kişiye bulaş yakın, nonseksüel temasın sürekli veya sık olduğu yerlerde örneğin aynı evde yaşayanlarda ve uzun dönem bakım evlerinde kalan engelli bireyler arasında yüksek oranda görülür. HBV ile enfekte kişilerle beraber yaşayan bireyler indirekt olarak kan ve vücut sıvılarına temas yoluyla (ortak diş fırçası kullanımı, açık yara veya cilt lezyonundan gelen eksudaya temas, HBsAg ile kontamine yüzeylerle temas veya insan ısırığı gibi) bulaş riski taşırlar. Bebek ve çocukların yüksek oranda hepatit B aşısı ile aşılanmış olduğu ülkelerde okul ve kreşlerde bulaş oranı düşük saptanmıştır (Shepard et al., 2006).

HBV'nin bulaşı tıbbi, cerrahi ve dental işlemler sırasında az miktarda kan veya sıvının kazara inokülasyonu yoluyla, kan ile enfekte olmuş traş malzemeleri ve benzerlerinin ortak kullanımı ile, intravenöz ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı ile, dövme, piercing ve akupunktur gibi perkütan işlemler yolu ile gelişebilmektedir ('WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action', 2015). Bulaş sağlık bakımı esnasında aseptik tekniğe uymadan yapılan enjeksiyon ve enfeksiyon kontrol önlemlerine düşük uyum sonucu çapraz kontamine olmuş medikal aletlerin kullanılması ile de görülür. Dünya genelinde her yıl 21 milyon kişide sağlık bakımında güvenilir olmayan enjeksiyon uygulamaları nedeniyle bulaş saptanmaktadır (Infection, Colvin and Mitchell, 2010).

2.7. HBV SEROLOJİK BELİRTEÇLERİ

2.7.1. HBsAg

Bulaştırıcılık için HBsAg nin pozitifliğine bakılır. HBsAg HBV'nin yüzey antijenidir. Kanda saptanan ilk viral gösterge olması ve aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilmesi yönüyle önem arz etmektedir. Ancak HBsAg nin pozitif görülmesi akut ve kronik HBV enfeksiyonu ayırt edilmesini sağlamaz. Bunların ayırt edilebilmesi için antiHBc IgM araştırılmalıdır. Hepatit klinik belirtileri ise serumda HBsAg görüldükten ortalama 4 hafta (1-7 hafta) ortaya çıkar. Duyarlı bir yöntemle bakılacak olursa HBV ile temastan 1-2 hafta sonra da kanda HBsAg saptanabilir. Eğer bulaş oldu ve

enfeksiyon kendini sınırlamışsa HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en fazla 20 hafta devam edebilir (Serter D., 1997).

2.7.2. AntiHBs

HBsAg'ye karşı oluşan bu antikor HBV enfeksiyonu sonrası bağışıklık geliştiğinin ve iyileşmenin gerçekleştiğinin bir göstegesidir. Genellikle antiHBs, HBsAg'nin serumdan kaybolmasından sonra kanda saptanır, aradaki geçen süreye pencere dönemi denir. Enfeksiyon araştırılırken pencere dönemi de göz önünde bulundurulmalı ve antiHBc IgM de istenmelidir. Eğer bir kişi akut hepatit B geçirmişse burada antiHBs oluşma ihtimali %5-15 tir (Tabak F., 1998). Oluşan AntiHBs, 6-12 ay boyunca titredeki yükselişini sürdürür ve pozitifliği yıllarca sürer (Serter D., 1997). AntiHBs tekrar enfekte olmadan bizi korur. Bu nedenle Hepatit B'ye karşı aşılamanın başarısı antiHBs ile değerlendirilir. Buna rağmen kronik hepatit B'li olguların %10-20'sinde bazen düşük titrede saptanabilirler.

Ig transfüzyonu ve aşılama sonrasında kazanılmış bağışıklık oluşmuş olur ve tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (Tabak F., 1998).

2.7.3. HBcAg

Ancak infekte karaciğer dokusunda saptanabilir kan dolaşımında saptanamaz (Tabak F., 1998). HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile birlikte 42 nm çapında kompleks bir yapıda saptanabilir. İzole edilebilmesi için kimyasal maddeyle parçalanması gerekir ve bu şekilde 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (Serter D., 1997).

2.7.4. AntiHBc

Akut hepatit B enfeksiyonu geçiren kişilerde klinik belirtilerin ortaya çıkmasıyla birlikte serumda saptanabilir ayrıca ilk gelişen Antikor olması ve yaşam boyu pozitif kalması yönüyle önemlidir. AntiHBc'nin pozitif bulunması HBV enfeksiyonunun geçirilmiş ya da geçirilmekte olduğunu gösterir. Enfeksiyonla birlikte HBsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra yani ortalama 6-8 hafta içinde AntiHBc IgM serumda pozitifleşir. Hepatit B enfeksiyonu akut geçirilen tüm olgularda AntiHBc IgM saptanmaktadır ve seropozitifliği yakın zamanda geçirilmiş (≤ 6 ay) HBV enfeksiyonunun belirtisidir. AntiHBc IgM pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. Pencere döneminde olan %5 kadar olguda serumda yüksek titrede AntiHBc IgM antikorları

tanıda belirleyicidir (Alkan GN, 1998). Kronik enfeksiyon sırasında alevlenme ya da tekrar enfeksiyon gelişirse tekrar artarak saptanır düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG ise HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde ömür boyu pozitif kalabileceği bilinmektedir (Serter D., 1997).

2.7.5. HBeAg

HBeAg pozitifliği, virüsün replike olduğunu, enfekte kişilerde yüksek düzeyde HBV bulunduğunu gösterir (Ozden H., 1997). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme olabileceğini düşündürür (Birengel S. ve ark, 2007). Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektiviteyi gösterir. HBsAg ile yaklaşık aynı dönemde serumda görülür ve iyileşen olgularda HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce yani ortalama 10 hafta sonra negatifleşir (Serter D., 1997). Infektivite göstergeleri olarak bilinen diğer göstegerler; yüksek serum yoğunluktaki Dane partikülü, HBsAg ve HBV DNA polimeraz aktivitesidir (Birengel S. ve ark, 2007). Ülkemizde daha çok HBeAg negatif kronik B hepatiti görülmektedir (Tabak F, 2013).

2.7.6. AntiHBe

HBeAg'ye karşı oluşmuş olan bu antikor; akut hepatit B sırasında viral replikasyon sonlandıktan sonraki süreçlerde sürekli olarak immün sistem tarafından salgılanabilir. AntiHBe oluşması taşıyıcıda infektivitenin düştüğü anlamına gelir. Pozitifliği birkaç aydan yıllara kadar değişen zamanlar devam edebilir (Tabak F., 1998).

2.7.7. HBV DNA

Başlıca HBV DNA ve real time PCR yöntemleri ile tayin edilmektedir (İlter T. ve ark., 2011a). PCR ile HBV DNA araştırılması kronik olguların infektivitesini tayin etmede en etkili metoddur. Akut hepatit B'de serumda HBsAg'nin ortaya çıkmasından önceki üç haftadan itibaren saptanabilir. HBV aktivasyon göstergeleri HBV DNA, HBeAg ve DNA polimerazdır (Tabak F., 1998). Klinik kullanım için kantitatif HBV DNA testleri gerekmektedir. HBV DNA'nın diğer önemli kullanım alanları; tedaviye başlama kararı alınması ve verilmiş olan tedavinin etkinliğinin izlenmesidir.

HBV enfeksiyonlarında aynı zamanda DNA ve DNA polimeraz içeren virionlar da saptanabilir. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve viral DNA ile hibridizasyon yapılarak ya da DNA polimeraz aktivitesi ölçümüyle gösterilebilir.

Enkübasyon döneminin sonlarına doğru yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosu geliştikten sonra kanda seviyesi düşmeye başlar ve genellikle olgunun iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamaz (Serter D., 1997).

2.8. BEKLENMEDİK SEROLOJİ SONUÇLARININ YORUMLANMASI

2.8.1. İzole AntiHBc Pozitifliği

Böyle bir sonuçla karşılaşıldığında ikinci bir serumla doğrulanmalıdır. Dört farklı şekilde yorumlanabilir (Mast et al., 2005).

İzole anti-HBc pozitifliğinin değerlendirdiğimizde dört farklı şekilde değerlendirilebilir.

1. Hepatit B için risk faktörü bulunmayan kişilerde izole Anti-HB c pozitifliği yalancı pozitif olarak değerlendirilmeli ve kişi HBV'ye duyarlı kabul edilmelidir.

2. HBV için risk faktörü bulunan kişilerde fikir birliğine varılmış belirli bir uygulama yoktur ancak şu seçenekler uygulanabilir:

a) Hiç aşı yapılmaz,

b) Bir doz hepatit B aşısı yapılır, bir ay sonra AntiHBs yanıtına bakılır (≥ 10 IU/ml). Tam doz aşı şeması uygulanır, özellikle hasta HIV ile koenfekte ise bu yol seçilmelidir.(Kaplan et al., 2009)

3. Eğer olgunun belirgin ALT ve AST yüksekliği varsa ve HBV ile olası temas öyküsü bulunuyorsa, izole AntiHBc pozitifliği akut HBV enfeksiyonu sırasındaki pencere dönemini gösteriyor olabilir. AntiHBc IgM pozitifliğinin değişken olabildiği unutulmamalıdır, ancak pozitifse zaten akut enfeksiyondur. Birkaç hafta sonra tekrarlanacak testlerde AntiHBs pozitif saptanacaktır.

4. Daha az rastlanan bir durum ise açıklanamayan persistan aminotransferaz yüksekliği söz konusu olduğunda, akla okült HBV enfeksiyonu gelmelidir. Bu durumda HBV DNA'ya bakılmalı, pozitif test HBsAg negatif varyantlı kronik hepatit B enfeksiyonunu düşündürmelidir.

2.8.2. İyileşmiş Enfeksiyon

Sıklıkla rastlanılan neden budur, olguların çoğunda HBV DNA da negatiftir ve antiHBs ölçülebilen değer altındadır. Bu tür olgularda antiHBe geçirilmiş enfeksiyonun

göstergesi olabilir.

2.8.3. Yanlış Pozitiflik

Bu durumda kişi HBV'ye duyarlı demektir.

2.8.4. Düşük Düzeyde Replik Olan Kronik Enfeksiyon

Okkult HBV enfeksiyonudur. HBsAg ölçülebilen değerin altındadır. Bu tanının doğrulanabilmesi için HBV DNA'ya bakıldığında, düşük düzeyde pozitif olduğu görülür.

2.8.5. İyileşmekte Olan Akut Enfeksiyon

Pencere dönemi olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg serumdan kaybolmuş ama henüz yeterince AntiHBs oluşmamıştır.

2.8.6. HBsAg/Anti-HBs'nin Birlikte Pozitifliği

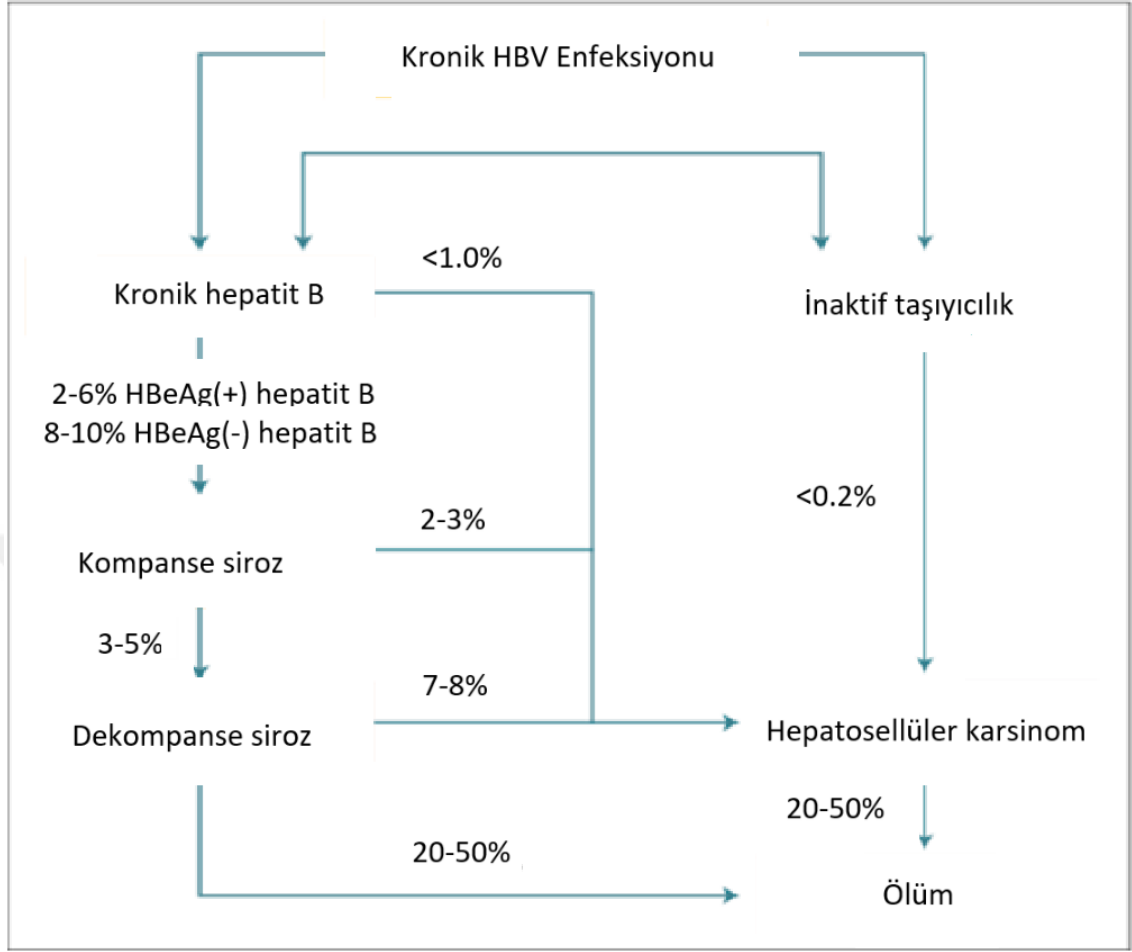
Kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg pozitifliğinin ile birlikte AntiHBs pozitifliği de görülebilir. Bu paradoksik durum için önceleri HBsAg alt tipi ve heterolog AntiHBs varlığının bu şekilde bir pozitifliğe neden olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda AntiHBs'nin koruyucu olmadığı, kişideki HBsAg'ye bağlanmadığı, ancak HBsAg'nin farklı bir antijenitesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca oluşan AntiHBs'nin ikinci bir hepatit B virüsüne karşı oluştuğu, bu ikinci virüsün çalışmalarda saptanamadığı düşünülmüştür (Lada et al., 2006).

Aşının keşfiyle birlikte farklı bir açıklama gündeme gelmiştir. Çeşitli çalışmalarda HBsAg/antiHBs'nin birlikte pozitif olduğu olgularda HBsAg'nin s geninde escape mutasyon saptanmıştır (Lada et al., 2006). Ancak farklı bir çalışmada, AntiHBs'nin HBsAg ile birlikte pozitif olduğu kişilerde bu mutasyonun fazla olmadığı gösterilmiştir (Zhang et al., 2007). AntiHBs'nin birlikte pozitif olduğu kişilerde viral yük yüksekse s geni varyasyonları daha az ancak viral yük düşükse escape mutantların seçilmesi daha fazla olabilmektedir. Escape mutantların oranı düşüktür ve topluma çok yayılmamıştır. Fakat olguda belirgin immunsupresyon varlığında escape mutantlar reaktive olmakta ve Anti-HBs varlığında bile çok yüksek düzeylere ulaşmaktadır ($>10^8$ kopya/ml) (Gerlich, 2007).

2.9. HBV ENFEKSİYONU DOĞAL SEYRİ

Kronik HBV enfeksiyonu gelişen olguların her yıl yaklaşık %2-10'unda siroz, siroz gelişen olguların ise %4 kadarında dekompanseasyon, %5-10'unda transplantasyon ihtiyacı ve %2 kadarında hepatosellüler kanser (HSK) gelişmektedir (Lok and McMahon, 2009a). HBV enfeksiyonunun doğal seyri kompleks ve dinamik bir yapıda olup bunun klinik yansımaları; subklinik tablodan, akut semptomatik hepatit veya fulminan hepatite ve kronik fazda inaktif taşıyıcılık durumundan, kronik hepatit, siroz ve komplikasyonlarına kadar değişebilmektedir. Hastalık fazları için 'immün toleran', 'immün aktif', 'immün kontrol' ve 'immün kaçış' terimleri kullanılsa da hastalığın immün seyri konusunda yapılan sonuçlımlarda bu terimlerin, fazları çok doğru tanımlamadığı kanaatine varılmıştır (Bertoletti and Kennedy, 2015). Son Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu (EASL) hepatit B rehberinde; okült hepatitin, faz 5 olarak isimlendirilmesiyle fazlar birden beşe kadar numaralandırılmıştır (Lampertico et al., 2017). Bu fazlar değişken sürede olabileceğinden birbirini takip etmeleri şart değildir ('WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action 2015). Zarski ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 61 Anti-HB e pozitif, 215 HBeAg pozitif hastayı bir yıl boyunca takip etmişler ve siroz gelişimi açısından AntiHBe pozitif grupta daha fazla sıklık olduğunu ve bunun muhtemel hastalık süresinin daha uzun olması ile ilgili olabileceği sonucuna varmışlardır (Zarski et al., 1994).

Şekil 1: Kronik hepatit B seyri(Dooley et al.)



3.1. KRONİK HEPATİT B' NİN FAZLARI

Perinatal dönemde veya erken çocukluk yıllarında edinilen ve genellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülen faz İmmüntoleran fazdır. Tipik olarak HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek (genellikle 200.000 IU/ml'den yüksek) ve alanin aminotransferaz (ALT) normal veya hafif yüksek gözlenir. Bu faz genellikle perinatal enfeksiyondan sonra 10-20 yıl devam edebilir. Karaciğerde minimal enflamasyon gözlenirken fibrozis yoktur veya yavaş ilerleme gösterir ve spontan HBeAg kaybı oranı düşüktür. Bu fazı genellikle, aktif inflamatuvar hastalığın gözlendiği HBeAg pozitif immünaktif faz takip eder. Bu evrede ALT yüksek veya dalgalı seyir gösterirken HBV DNA seviyesi değişken oranda düşme gösterir. Bu fazda hepatit semptomları ve daha ağır seviyede histolojik olarak kanıtlanmış hepatit ve fibrozis gözlenebilir. Bu fazın sonlanması haftaları veya yılları alabilir ve HBeAg pozitif durumdan AntiHBe pozitif duruma geçişi gösteren serokonversiyon şeklinde başarıyla sonuçlanabilir. Serokonversiyon oranları serum

aminotransferaz seviyeleri daha yüksek seyredenlerde ve D, A, F ve B genotipi ile enfekte olanlarda daha yüksek gözlenir. Nonreplikatif veya immün kontrol fazı (eski adıyla inaktif taşıyıcı faz) HBeAg'nin AntiHBe'ye başarılı serokonversiyonunu takiben gelişir ve HBeAg pozitif vakaların yılda yaklaşık %10-15'inde bu faza geçilir. HBeAg temizlendikten sonra hastalık hafifleyebilir ve HBV DNA'da düşmeyle birlikte (2000 IU/ml'nin altı) ALT değeri normalleşebilir. HBeAg'nin belirgin karaciğer hasarı gelişmemişken, genç yaşta serokonversiyonu, siroz ve HSK riskinin azalması nedeniyle iyi prognoz göstergesidir. Fakat bu kişilerin bir kısmında aktif viral replikasyon tekrar ortaya çıkabilir. HBeAg pozitif kronik hepatitte olduğu gibi, inaktif taşıyıcı durumda olan HBeAg negatif ve AntiHB e pozitif olan kişilerin yaklaşık %10-15'inde HBeAg negatif (immün kaçış mutanı) aktif kronik hepatit gelişebilmektedir. Prekor/kor promoter bölgesindeki mutasyonlardan dolayı oluşan HBV varyantları HBeAg eksprese etmez. Bu faz genellikle hastalığın daha geç döneminde, ileri yaşlarda görülür. Anormal sınırlarda veya dalgalanan ALT ve HBV DNA seviyeleri, nekroinflamatuvar değişiklikler ve siroza daha hızlı progresyon (yıllık oran %8-20) gösteren değişken bir süreç gösterir. HBV reaktivasyonu kendiliğinden veya kanser kemoterapisi ve diğer immüsupresif tedaviler gibi sebeplerle uyarılarak gelişebilir. Kronik zeminde akut hepatit fatal seyredebilir. Bu yüzden pre-emptif nükleoz(t)id analogu tedavisi başlanır. Uzamış immüsupresif tedavi nedeniyle okkült HBV enfeksiyonunda (kanda HBsAg negatif iken HBV DNA'nın karaciğerde persistansı) reaktivasyon görülebilir. Okkült enfeksiyonu olan bireyler, HBV endemik olup kan donörü popülasyonunda tek enfeksiyon belirteci olarak HBsAg bakılan bölgelerde kan transfüzyonuna bağlı yenienfeksiyon gelişimi açısından önemli kaynağı oluşturur. HBsAg negatifleşmiş olan sadece AntiHBc pozitif bireylerde potent immüsupresif tedavi sonrasında reaktivasyon gelişebilir ('WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action', 2015).

3.2. TANI VE EVRELEME

3.2.1. Akut Hepatit B

Etkenin alınmasından sonra hastalığın ortaya çıkış süresi ortalama 40-160 gündür. Bu sürenin sonunda yaklaşık üçte iki olguda anikterik ya da subklinik form denilen semptomsuz dönem görülmektedir (Webster GJ et al, 2000). İmmün sistemin yeterince

gelişmemiş olan bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde sıklıkla bu form görülmektedir.

Üçte bir olguda sarılıkla seyreden klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo 3-10 günlük bir prodromal dönemle başlamaktadır. Bu dönemde olgunun genellikle doktora başvuru yakınmaları; halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma şikayetlerinin yanında eklem ağrısı, döküntü de olabilmektedir. Skleralarda ve tüm vücutta yaygın ikter ile idrar renginde koyulaşma ve bazen de ona eşlik eden dışkı renginde açılma, sağ üst kadran ağrısı görülebilmekte ve bu şikayetler yaklaşık bir-üç hafta arasında devam etmektedir. Kliniğin giderek kötüleşmesi, karaciğerde hepatositlerdeki ağır nekroz, fulminan hepatit tablosuna neden olabilir. Akut hepatit B'li olguların %0,1-0,5'inde iyileşme döneminde halsizlik ve yorgunluk haftalar hatta bazen aylar sürebilir. Virüsün hepatositlerde replikasyonunun olduğu dönemde virüs kendine ait antijenleri üretmektedir. Bu antijenler; HBeAg, HBsAg ve HBcAg dir. Etken sitopatik bir virüs olmamasına rağmen oluşturduğu karaciğer hasarı immünolojik mekanizmalara bağlıdır (Mason *et al.*, 2007). Akut hepatit B geçiren bir olguda beklenen iyileşme süresi altı aydan kısadır. Bu süre (altı ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Akut hepatit B geçiren bir olguda iyileşme yerine kronikleşmenin ortaya çıkışındaki mekanizmanın interferon yetersizliği, Antijen sunumunda yetersizlik, HBV spesifik CD8 T hücrelerinin dokuda veya kanda az miktarda bulunmaları ve var olan CD4 T lenfositlerdeki aktivasyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir (Webster GJ *et al.*, 2000).

3.2.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı

3.2.2.1. Biyokimyasal Testler

Siroz varlığını dışlayabilmek için labaratuvar testlerin kombinasyonlarının kullanımının en yararlı bulgu olduğu gösterilmiştir (Udell *et al.*, 2012). Aminotransferazlar (ALT ve AST), bilirubin, serum albumin ve globulin, kan sayımı, protrombin zamanı (PT), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmede kullanılırlar.

Genellikle ALT, AST'den daha yüksektir. Hastalık siroza ilerlerse oran tersine doner. Serum albumin düzeyinde progresif düşme ve/veya globülünde artma ve PT'de uzama, sıklıkla eşlik eden trombosit sayısında azalma siroz gelişiminde gözlenen

değişikliklerdir('EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection', 2012). Sirozu tanımlayabilmek için en yararlı laboratuvar test trombositopeni varlığı olduğunu gösteren metaanaliz mevcuttur (Udell et al., 2012).

3.2.2.2. HBV DNA Düzeyi

HBV DNA düzeyi hem tanı hem tedavi kararı hem de tedavinin izlenmesi için gerekli bir ölçümdür. Bu amaçla sensitivite, spesifisite, doğruluk ve geniş dinamik aralıkları nedeniyle gerçek zamanlı PCR testleri önerilmektedir. Serum HBV DNA düzeyleri IU/ml olarak ifade edilir. IU/ml olarak verilen değer, kopya/ml'ye çevrilmek istendiğinde beş ile çarpılmalıdır('EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection', 2012)(Chevaliez et al., 2008).

3.2.2.3. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğerin histolojik yapısının ve kronik karaciğer hastalığı progresyonunun değerlendirilmesinde en eski ve etkin yöntem karaciğer biyopsisidir. Bu yüzden birçok histolojik skorlama sistemi geliştirilmiş ve modifiye edilmiştir (Standish R et al, 2006)(Scheuer PJ., 1991)(Sebastiani G, 2006).

İnvazif bir yöntemdir. Karaciğerdeki nekroenflamasyon ve fibrozis düzeyini belirlemek, böylece tedavi kararını vermek için kullanılır. Ciddi komplikasyon riski oldukça düşüktür (1/4000-10,000). Ancak hepatik fibrozisin süreci doğrusal olmadığı için farklı alanlardan alınan biyopsiler fibrozisin farklı evrelerini göstermektedir.

3.2.2.4. HBsAg Kantitasyonu

Serum HBsAg'nin kantitasyonu son yıllarda klinik kullanımı giderek artan bir testtir. Viral replikasyondan çok, aktif cccDNA'nın dolaylı çoğalması ile bağışıklık yanıtı ilişkisinin bir göstergesidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda kantitatif HBsAg nin tedavi verilmeyen olgularda ise HBV enfeksiyonunun fazlarının yorumlanmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir (Jaroszewicz et al., 2010). Pegile interferon tedavisi verilen olgularda, kantitatif HBsAg kinetiği ile tedaviye yanıtın tahmin edilebileceği, böylece tedavinin bireyselleştirilebileceği üzerinde durulmuştur(Brunetto et al., 2009). HBsAg kantitasyonu ile entekavire ve tenofovire yanıtı değerlendiren çalışmalar oldukça az olmakla birlikte, tenofovire ilgili verilerde HBeAg pozitif olgularda, tedavinin 24. haftasında HBsAg kaybı oluşanlarda -2,41 log 10 IU/ml, oluşmayanlarda

ise -0,20 log 10 IU/ml'luk bir HBsAg düzeyi azalması olduğu görülmüştür (Heathcote et al., 2011).

HBeAg negatif olanlarda ise üçüncü yılda başlangıca göre sınırdan bir düşme görülmüştür. HBsAg kaybı olanlarda bu düşme daha hızlı olmuştur. Entekavir alan özellikle HBeAg pozitif olgularda da benzer şekilde 48. haftada HBsAg düzeyinde düşme olduğu saptanmış (Reijnders et al., 2011).

3.3. KRONİK HEPATİT B İLK DEĞERLENDİRME

KBH enfeksiyonu tanısı almış kişilerin ilk değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayene yanısıra koenfeksiyonlar açısından risk faktörleri değerlendirilmelidir. Ayrıca alkol ve ilaç kullanımı gibi ajanlar hepatotoksisite yönüyle değerlendirilmeli karaciğer kanseri taraması yapılmalıdır. Aile içi diğer bireylerin aşılama durumu sorgulanmalıdır. Karaciğer hastalıklarının evresinin belirlenmesi, tanı, tedavi ve tedavi takibi açısından önemlidir. Bu nedenle biyokimyasal, virolojik ve histolojik değerlendirmelerle beraber HCV, HDV, HIV gibi diğer hepatit nedenleri dışlanmalıdır (Terrault et al., 2016). Biyokimyasal testlerden ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin, albümin, protrombin zamanı (PT) kullanılmaktadır. AST ve ALT' nin normal serum değerleri 30-40 IU/L' den düşüktür. (Hastanemiz laboratuvarında AST ve ALT için referans değerleri 0-50 olarak belirlenmiştir.) ALT esas olarak hepatositlerde ve sitozolde bulunmaktadır. Hepatosit hasarında seruma salınır ve serum düzeyleri artar. ALT' den farklı olarak AST, sadece karaciğerde değil kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, dalak, akciğer gibi organlarda da bulunmaktadır. ALT, AST' ye göre karaciğer hastalıklarında daha spesifik bir belirteçdir. Hepatositteki nekroinflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olarak serum ALT düzeyi fikir verici olmakla beraber ALT düzeylerinin normal olması nekroinflamasyon veya fibrozisin olmadığı anlamına da gelmez. GGT, karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunur; bu organ ve dokuları etkileyen hastalıklarda düzeyleri artabilir. ALP, karaciğerdeki safra kanaliküllerindeki villuslarda bulunur. Karaciğer hasarında, safra yolu obstrüksiyonlarında ve kemik hastalıklarında serum düzeyleri artar. ALP ve GGT' nin birlikte artışı, karaciğer kaynaklı bir hastalığın olduğunu göstermesi bakımından önemlidir (Pungpapong and Kim, 2013).

Moleküler testler, HBV DNA ve genotip tayinidir. Serum HBV DNA düzeyi, kalitatif veya kantitatif olarak farklı metodlarla saptanabilir ve HBV replikasyonu bu testlerle değerlendirilir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real time-PCR) tekniğidir. Genotip tayini rutin olarak yapılmamakla birlikte, ülkemizde genotip D baskındır.(Türkiye kronik viral hepatit tani ve tedavi rehberi 2015)

Serolojik testler; HBsAg, hepatit B kor antijeni (HBcAg), Anti-HBc IgM ve Anti-HBc IgG, Anti-HBs, hepatit B zarf antijeni (HBeAg) ve Anti-HBe'dir. HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik tanısının en önemli göstergesidir. Genellikle enzim immünoessey (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanır. AntiHBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir. HBcAg, infekte hepatositlerde üretilen hücre içi bir antijendir; serumda saptanamaz. Kor antikoru ise serumda saptanabilir. HBeAg, prekor proteini tarafından kodlanarak üretilen ve genellikle replikasyonu ve infektiviteyi gösteren bir antijendir (Pungpapong and Kim, 2013).

Histopatolojik değerlendirme için yapılan karaciğer iğne biyopsisi, KHB tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktivite ile fibrozisin belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir. Ayrıca karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekartasyonunda yarar sağlamaktadır. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), KHB tedavi giderlerini karşılamak için, belli özel durumlar dışında tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmasını öngörmektedir (Akhan S ve ark, 2014a).

3.4. KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisi, karaciğer histolojisinin değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen bazı olumsuz yönleri bulunmaktadır. Örneğin 5-11 adet portal alan içeren optimum boyutta bir karaciğer biyopsi materyali, karaciğerin yalnız 1/50.000-100.000'ini yansıtır. Bu yüzden karaciğer biyopsisi, karaciğerin tamamında görülen fibrotik değişiklikleri yeterli olarak göstermemektedir. Hepatik fibrozis süreci doğrusal olmadığı için farklı alanlardan alınan biyopsiler fibrozisin farklı evrelerini göstermektedir. Birkaç çalışmada olguların %10-30 unda sirozun atlanabileceği bildirilmiştir (Bravo et al, 2001). Karaciğer biyopsisi erken ve orta evre sirozu ayırt

edemediğinden dolayı ideal prognostik prediktör değildir. Aynı zamanda patoloğlar arasında anlaşmazlıklar görüldüğü için değerlendirmenin deneyimli patoloğlar tarafından doğrulanması gerekebilmektedir. Ayrıca karaciğer biyopsisine bağı olarak, hafif bir karın ağrısından, ciddi bir kanama veya safra yollarının hasarına kadar birçok komplikasyon riski bulunmaktadır. Bu komplikasyon riskleri nedeniyle bazı olğular karaciğer biyopsisini reddetmektedir. Bunlara ek olarak karaciğer biyopsisi sonrası 4-6 saat hastane takibi gerekmekte, görüntüleme yöntemlerinin kullanması ve komplikasyon gelişmesi ek maliyet getirmekte ve hastane yatışını uzatabilmektedir (Garcia-Tsao and Boyer, 1993)(Sebastiani G, 2006)(Yakoob et al., 2015).

Tablo 4: Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları (Garcia-Tsao and Boyer, 1993)

Karaciğer biyopsisinin mutlak kontrendikasyonları	Karaciğer biyopsisinin rölatif kontrendikasyonları
Açıklanamayan kanama	Asit
Protrombin zamanı >3 sn veya INR \geq 1.5	Periton içi enfeksiyonlar
Trombosit sayısı <60.000/mm ³	Sağ plevral bölgede enfeksiyon
Kanama zamanı >10 dk olması	
Son 7-10 gün NSAİ kullanımını	
Uyumsuz hasta	
Kan transfüzyonu imkanının olmaması	
Hemanjiom, adenom veya vasküler kökenli tümör varlığı	
Perküsyon veya USG ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması	
Karaciğer kist hidatik varlığı	

3.5. NON-İNVAZİV TESTLER

Noninvaziv fibrozis değerlendirme yöntemleri arasında, karaciğer sertliğini ölçen görüntülemeler (transient elastografi, MR elastografi) ve karaciğer biyopsisine alternatif testler (serumda ALT, AST, protrombin zamanı, GGT, apolipoprotein, kolesterol, α 2-makroglobulin, trombosit sayısı, trombosit hacmi, haptoglobin gibi) ve bunların çeşitli şekillerde formülasyonu ile oluşan indeksler (APRI, FIB-4, FibroTest, Forns index, Page-B index) bulunmaktadır. Karaciğer sertliği ölçümü, ileri derecede fibrozisi değerlendirmede (Metavir 3) diğer serum testlerine göre en iyi yöntem olarak bulunmuştur. Ancak bu non-invaziv testler karaciğer biyopsisinin yerini tümüyle almamış olup, tanıda tamamlayıcı testler olarak kullanılabilir (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği). Transient elastografi sirozun saptanmasında yüksek doğruluk derecesine sahiptir, ancak yüksek ALT düzeyiyle birlikte ciddi enflamasyonu bulunanlarda sonuçlar kafa karıştırıcı olabilmektedir. Karaciğer sertliğinin ölçümünde optimal sınır değer, çalışmalara göre farklılık göstermektedir ('EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection', 2012)(Cardoso et al., 2012)(Tsochatzis et al., 2011).

Son zamanlarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için çok sayıda noninvaziv marker geliştirilmekte ve klinik pratikte sık kullanılmaktadır. Bu testlerin kullanımı farklı çalışmalarla onaylanmış, bazılarında karaciğer biyopsisiyle karşılaştırılarak büyük ölçüde doğruluğu saptanmıştır. KHB, KHC, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi bazı karaciğer hastalıklarında medikal tedavi hızla geliştirilmekte ve buna bağlı olarak fibrozisin sık değerlendirilme gerekliliği artmaktadır. Ancak karaciğer biyopsisi sık değerlendirme için uygun bir yöntem değildir. Normal ALT düzeyine sahip KHB veya KHC tanısıyla takip edilen olgularda tedavi süresince ve tedavi sonrası tekrarlayan fibrozis değerlendirilmesi gereklidir. Bu olgular gibi karaciğer biyopsisi için net endikasyonu olmayan olgularda non-invaziv markırlar, fibrozisin değerlendirilmesinde yararlıdır (Castera and Pinzani, 2010).

Karaciğer fibrozisinin patolojik progresyonu süresince ekstraselüler matriks miktarı

artmakta, çeşitli biyomarkerların serum seviyeleri değişmekte ve bunlara ek olarak fibrozisin farklı aşamaları boyunca serumda yeni biyomarkerlar görülmektedir (Pinzani et al., 2008)(Pinzani M., 2011). Ekstraselüler matriksteki depolanmada artma ve azalma arasındaki dengesizlik, hepatik fibrozisin gelişmesindeki tipik mekanizmadır. Hepatik stellate hücreleri, ekstraselüler matriksi üreten baskın hücrelerdir ve karaciğer hasarı süresinde çeşitli sitokinler tarafından aktivasyon ve proliferasyonları düzenlenmektedir. Hepatik stellat hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonu, ekstraselüler matriksin aşırı birikimi ile sonuçlanmakta ve normal karaciğer ile karşılaştırıldığında ileri fibroziste ekstraselüler matriks altı kata kadar artabilmektedir (Gastroenterology and 2008,)(Bataller and Brenner, 2005). Hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için ideal bir non-invaziv markır, basit, kolay ulaşılabilir, güvenilir, ucuz, etkin ve kronik karaciğer hastalığının farklı formlarında da geçerli olmalıdır (Sebastiani G, 2006). Anlamli fibrozis veya siroz bulunan kronik hepatit B olgularında karaciğerde dekompanse HCC ve ölüm görülme riskinde artış mevcuttur (Wu and Chang, 2015). Bu komplikasyonları azaltabilmek için rehberlerde önerildiği üzere bu hasta grubunun antiviral tedavi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedaviye başlama endikasyonu belirlenebilmesi esasen incelenen parametreler; HBeAg Antijen durumu, HBV DNA seviyesi, ALT seviyesi, karaciğerdeki histolojik değişikliklerdir. Anlamli fibrozis olan ve sirotik olguların taraması yapılırken HBeAg negatif HBV DNA $\geq 2000\text{IU/mL}$ (10^4copies/mL) ve ALT üst limitin 2 katından fazla olduğu durumlarda karaciğer parankimi, biyopsi ya da noninvaziv skorlarla değerlendirilerek orta yada ileri nekroinflamasyon görülmesi durumunda tedavi başlanması EASL 2012 de A1 düzeyinde önerilmektedir (European Association For The Study Of The Liver, 2012). Bu noktada biyopsiye alternatif noninvaziv yöntemlerin kullanılması daha sonraki rehberlerde de gündeme gelmiştir (Sarin et al., 2016)(Terrault et al., 2016)(Lampertico et al., 2017).

Karaciğer fibrozisinin direkt biyomarkerları çeşitli glikoproteinler, kollajenler, kollajenaz ve inhibitörleri ve fibrogenetik süreçle ilişkili birçok sitokini içermektedir. Bu markırlar yalnızca fibrozisin evrelendirilmesinde değil aynı zamanda fibrogenezisin hızının değerlendirilmesi ve antifibrotik ilaçlara yanıt ve etkinliğin değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılabilir. Bütün sağlık kuruluşlarında rutin mevcut olmaması direkt markırların klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. İndirekt

serum biyomarkerları ise periferik kanda ölçülebilen biyokimyasal parametreler olup karaciğer hasarının indirekt göstergesi ve karaciğer fibrozis evresiyle istatistiksel olarak ilişkilidir. Direkt markırlar fibrojenesis sürecini yansıtırken, indirekt markırlar basit ve kolay uygulanabilirlik özelliğini karşılar. Hem direkt hem de indirekt markerlar yalnız veya kombine parametreler olarak kullanılabilir. APRI ve FIB-4 skorları sık kullanılan indirek markırlardan olup, non-invaziv skorlama metotlarıdır. Bu skorlar öncelikle KHC olgularında tasarlanmış ve doğrulanmıştır (Pinzani M., 2011). Aynı zamanda bu skorların klinik pratikte karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yararlı olduğunu gösteren çok sayıda bildiri bulunmaktadır (Fallatah, 2014)(Cheng et al., 2015)(Gudowska et al., 2017). Bu testler hepatik hasar ve fibrozisin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan ucuz ve kolay ulaşılabilir testlerdir (Pinzani M., 2011).

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan noninvaziv metotlar iki grupta değerlendirilebilir:

1. Serum biyomarkerları:

Periferik kanda ölçülen markerların yalnız veya kombinasyonu,

2. Radyolojik göstergeler:

Karaciğerin sertliğinin teknik cihazlarla ölçülmesi

[Transient Elastografi (Fibroscan®) (TE), Manyetik Rezonans Elastografi, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging), gerçek zamanlı elastografi (RTE)](WJG and 2009)

Noninvaziv biyomarkerlar direkt ve indirekt biyomarkerlar olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Direkt markerlar ekstraselüler matriksin turnoveri ile ilişkili iken indirekt markerlar karaciğer fonksiyon değişiklikleri ve inflamasyona bağlı olarak kanda artan moleküllerle ilişkilidir (Fallatah, 2014)(Gudowska et al., 2017).

Tablo 5: Non-İnvaziv Biyomarkerlar (Udell et al., 2012)(Fallatah, 2014)

Direkt Non-invaziv Biyomarkerlar	İndirekt Biyokimyasal Markerlar	Direkt ve İndirekt Testlerin Kombinasyonu
<ul style="list-style-type: none">•Matriks Birikimiyle İlişki•Prokollajen Tip 1 ve Tip 3•Tip 4 Kollajen•Hyaluronik Asit•Laminin•Matrikste Azalmayla İlişkili•Metalloproteinaz Enzim (MMP) -1 (Kollajenazlar)•MMP-2 (Jelatinaz-A)•MMP-9 (Jelatinaz-B)•TIMP (Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü)•Fibrozisle İlişkili Sitokin Ve Kemokinler•TGF (Transforming Growth Faktör) β1•TGF-α	<ul style="list-style-type: none">•ALT•AST/ALT Oranı•APRI (AST/Trombosit Oranı)•Forns İndeks•PGA İndeks•Fibro Test / Fibrosure•Fibro İndeks•FIB-4 Skoru•FibroQ Test•Bonacini index	<ul style="list-style-type: none">•Fibrometer Test•Fibrospect II•SHASTA İndeks•Hepascore Model•ELF (Geliştirilmiş Karaciğer Fibrozis Testi)

Tablo 6: Non-invaziv belirteçlerin hesaplama formülleri ve sonuçlarının yorumlanması aşağıdaki gibidir (Loeza-del-Castillo et al., 2008)

APRI:	$\left(\frac{AST}{AST'nin\ üst\ referans\ limit\ değeri} \right) / \text{Platelet sayısı } [10^9/L] \times 100.$
FIB-4:	$\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{Platelet sayısı } (10^9/L) \times (\text{ALT})^{1/2} \text{ (U/L)}].$

Tablo 7: Dünya sağlık örgütü rehberine göre APRI ve FIB-4 için anlamlı fibrozis ve siroz eşik değerleri ('WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action', 2015)

KRİTER	SKOR	EŞİK DEĞER	TAHMİNİ METAVİR FİBROSİS EVRESİ	SENSİVİTE %	SPESİVİTE %	P.T.D. %	N.T.D. %
Anlamlı fibrozis var	APRI	>1.5	F2-F4	8	98	56	74
Anlamlı fibrozis yok	APRI	<0.5	F0-F1	48	72	39	79
Anlamlı fibrozis var	FIB-4	>3.25	F2-F4	16	99	83	76
Anlamlı fibrozis yok	FIB-4	<1.45	F0-F1	42	83	47	79
Siroz var	APRI	>2	F4	0	1	0	7
Siroz yok	APRI	<1	F0-F3	35	94	32	95

APRI: aspartataminotransferaz trombosit oran indexi, **FIB-4:** 4 faktör için bakılan fibrozis indexi, **HBV:** Hepatit B virüs, **P.T.D:** pozitif tahmini değer **N.T.D:** negatif tahmini değer

Bilindiği üzere anlamlı fibrozis diyebilmek için METAVİR \geq F2 ve Ishak fibrozis skoru \geq 3 olmalıdır. APRI testine göre karaciğerde anlamlı fibrozis varlığını gösteren cutoff '1,5' ve üstü iken, anlamlı siroz varlığı (METAVİR F4) için bu değer '2' ve üstü olarak tespit edilmiştir. Yine APRI testine göre karaciğerde anlamlı fibrozis olmadığını düşündüren değerler 0,5'in altındakiler iken, siroz olmadığını düşündüren değerler ise 1'in altındaki değerler olarak kabul edilmiştir. Bunların arasındaki sonuçlarda ise sonraki takiplerde APRI açısından tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (Loaeza-del-Castillo et al., 2008).

Tablo 8: (Anlamli fibrozis (METAVİR ≥ F2) ve siroz (METAVİR F4) için sensitivite ve spesifite PPV ve NPV oranları)(Sarin et al., 2016)

	Sensitivite	Spesifite	P.T.D	N.T.D.
(METAVİR F4) yüksek cutoff (APRI>2)	22–49%	81–94%	19–34%	91–94 %
(METAVİR F4) düşük cutoff (APRI<1)	55–73%	70–80%	18–28%	93–97 %
(METAVİR ≥F2) yüksek cutoff (APRI>1,5)	28–45%	90–95%	68–81%	65–72 %
(METAVİR ≥2) düşük cutoff (APRI<0,5)	71–84 %	50–69 %	52–61 %	76–84 %

APRI: aspartaminotransferaz trombosit oran indexi, P.T.D: pozitif tahmini değer N.T.D: negatif tahmini değer

3.6. TEDAVİ ALMAMIŞ KRONİK HEPATİT B DE PROGNOZ

Kronik hepatit B de prognozu direk olarak siroz ve siroza bağlı komplikasyonlar belirler. Kronik hepatit B tanısıyla bir yıl takip edilen olgularda siroz saptanma olasılığı %1 ile %5,4 arasında değişmektedir (Zarski et al., 1994)(Fattovich et al., 1995). Amerika’da yapılan bir çalışmada antiviral tedavi almayan 6689 kronik hepatit B hastasının on yıllık takibinde HBV ilişkili ölüm oranı %3,1 olduğu, bu oranın %15,5 inin de 65 yaş üstü olduğu bildirilmiş (Szipkowski and Tucker, 2013). Fattovich ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kronik HBsAg pozitifliği olan, tedavi almayan ve başlangıçta histolojik olarak hafif yüksek oranda fibrozis saptanan olguların

altı yıllık takibinde %30 oranda siroz geliştiği ve başlangıçta histolojik olarak yüksek oranda fibrozis saptanan olguların 4 yıllık takibinde %50 oranda siroz geliştiğini göstermişlerdir (Ikeda et al., 1998). Yine Fattovich ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada biyopsiyle doğrulanmış kompanse siroz 349 Batı Avrupalı olgunun yaklaşık altı yıllık takibinde 32 (9%) sinde HCC ve 88 (28%) inde dekompanasyon olduğu görülmüş. HCC gelişmesi açısından yapılan regresyon analizinde; yaş, serum trombosit seviyesi, karaciğer sertliği, ve fizik muayene bulgularının anlamlı olduğu HBV (HBeAg yada HBV DNA) ve HDV (Anti HDV) markırlarının ise HCC gelişmesi açısından prognostik değerinin olmadığı görülmüştür (Fattovich et al., 1995).

3.7. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Şekil 2: Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların doğal seyrine göre değerlendirilmesi (Lampertico et al., 2017)

HBV Markerleri		KC Hastalığı		
HBsAg HBeAg/AntiHBe HBV DNA		Biyokimyasal parametreler: ALT Fibrozis markerleri: non-invazif fibrozis markerleri (elastografi ya da biomarkerler) Ya da seçilmiş vakalarda KC biyopsisi		
HBeAg pozitif		HBeAg negatif		
<u>Kronik enfeksiyon</u>		<u>Kronik Hepatit</u>	<u>Kronik enfeksiyon</u>	<u>Kronik Hepatit</u>
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2000 IU/ml**	>2000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek*
KC hasarı	Yok/minimal	Orta/Ciddi	Yok	Orta/Ciddi
Eski Terminoloji	İmmun toleran	İmmun reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

*Kalıcı ya da aralıklı. ** HBV DNA seviyeleri Kronik Hepatit bulgusu olmaksızın 2000-20.000 IU/ml arasında değişebilir.

Kronik Hepatit B de tedavinin amacı, hastalığın ilerlemesiyle gelişebilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonları engellemek, olgunun yaşam kalitesini ve süresini arttırmaktır. Antiviral tedavinin bir diğer hedefi de anneden

çocukluk çağında geçişi önlemek ve HBV reaktivasyonunu engellemektir (Lampertico et al., 2017). HBV ye bağlı HCC'li olgularda, nükleoz (t)id analogu tedavisinin hedefleri öncelikle HBV ile uyarılan karaciğer hastalığının ilerlemesini önlemek için HBV replikasyonunu bastırmaktır. İkincil olarak da kür gelişmiş HCC vakalarında rekürrensi önlemektir. Akut hepatit B olgularında, akut veya subakut karaciğer yetmezliği riskini önlemek ana tedavi hedefidir (Akhan S. ve ark, 2014b). Tedavi başarısı tedavinin enfeksiyonun hangi aşamasında başladığı, olgunun yaşı, hastalığın evresi gibi faktörlere bağlıdır. Non-sirotik olgularda tedaviyle birlikte karaciğer histolojik aktivitesinde görülen azalma siroz ve HCC görülme riskini azaltmaktadır (O'Brien C.).

Ülkemizde antiviral tedavi yıllardır Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) önerilerine uygun olarak planlanmaktadır.

KHB'de güncel SUT kriterleri:(Mevzuat Bilgi Sistemi,)

1. HBV DNA ≥ 10.000 kopya/ml, HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 tedavi başlama kriterleridir.
2. ALT > 2 NÜS (normalin üst sınırı), HBeAg negatif, HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml veya HBeAg pozitif, HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml ise INF alfa veya PEGINF alfa ile en fazla 48 hafta tedavi verilebilir.
3. Oral antiviral tedavisi alan olgularda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.
4. Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24. haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde ise diğer antivirallere geçilebilir.
5. Tenofovir veya entekavir tedavisinin 48. haftasında halen HBV DNA pozitif olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral kombine edilebilir.
6. Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.
7. Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif ve AntiHBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

3.7.1. Siroz Olan Olgularda Tedavi:

Sirozlu olgularda rehberlerin ortak görüşü HBV DNA ve ALT düzeyine bakılmaksızın dekompanse sirozlu olguların bir nükleot(z)id analogu ile tedavi edilmesidir. Ancak kompanse sirozlu olguların tedavi etme yaklaşımı farklıdır. EASL bütün kompanse yada dekompanse sirozlu olgularda HBV DNA düzeyine ve ALT düzeyine bakılmaksızın tedavi verilmesini önermektedir (Lampertico et al., 2017). Ancak, AASLD ve APASL klavuzlarının her ikisi de kompanse sirozlu olgularda HBV DNA viral yükü 2000 IU / ml veya daha fazla olanların tedavi edilmesini önermektedir (Sarin et al., 2016)(Terrault et al., 2018).

3.7.2. Siroz Olmayan Olgularda Tedavi:(Lampertico et al., 2017)

HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren olgular, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan olgular
2. ALT sürekli normal olan olgulardan
 - 30 yaş veya üzerinde olanlar,
 - İleri karaciğer hastalığı kuşkusunu uyandıracak belirtileri olan olgular (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi).
 - Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI; Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan olgular yada noninvaziv fibroz markerları orta-ileri nekroinflamasyon ile uyumlu olan olgulara tedavi verilmelidir. ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır.
3. ALT normalin iki kat üstünde ve HBV DNA düzeyi 20000 IU/ml veya üstünde olan olgulara fibrosis derecesinden bağımsız olarak tedavi verilmelidir.

3.7.3. İnaktif Taşıyıcı Olgularda Tedavi:

Aynı klavuzlar inaktif taşıyıcı olgularda tedaviden ziyade yakın takibi önermektedir. Bu fazda olan olgularda genellikle hastalığın ilerleme riski düşüktür (Chan et al., 2014).

3.7.4. Diğer Olgularda Tedavi:

Olguların geri kalanında tedaviye başlama kararı HBeAg durumu, ALT konsantrasyonu, HBV viral yükü, yaş (<30 ya da >30 yaş) ve karaciğer fibrozis evresi de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere dayalı olmaktadır. Bu değişkenler arasında ALT konsantrasyonu, HBV viral yükü ve HBeAg durumu en önemlileridir (Lampertico et al., 2017).

3.7.5. Oral Antiviral Tedavi ve İnterferonlar

Günümüzde HBV tedavisinde iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1-İmmün modulatörler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)

Standart interferon alfa-2a ve 2b

Pegile interferon alfa-2a ve 2b

2-Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleozid ve nükleotid analogları)

Nükleozid analogları; lamivudin, telbivudin ve entekavir,

Nükleotid analogları; adefovir ve tenofovir

İnsan organizmasının virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı doğal savunma mekanizmasının bir parçası olan interferonlar; interferon alfa (α), beta (β), gama (γ) olmak üzere 3'e ayrılır (Forns et al., 2002). KHB tedavisinde kullanılması, 1991 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ilaç alfa interferon'dur. Hem direkt antiviral hem de immün modülatör etki gösterir. Değişik sürelerle uygulanan alfa-interferon tedavisine yanıt %30-40 kadardır (O'Brien C, no date). Tedavinin belirli süre olması, ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı; yan etki profili ve kalıcı remisyon oranının düşük olması dezavantajıdır. IFN'lar makrofaj gibi hücrelerin aktivitesini artırarak enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. Aynı zamanda sitokin üretimini uyarak viral replikasyonu baskırlarlar. Antiproliferatif (Anti-tümöral) etkileri de vardır (Lok and McMahon, 2009b).

3.7.5.1. Pegile interferon (Peg İNF)

İnterferon molekülüne polietilenglikol polimerinin bağlanmasıyla plazma yarı ömrü daha uzun, yan etkisi daha az olan pegile interferonlar elde edilmiştir. FDA onayını 2005 yılında almıştır. Pegile interferon alfa-2a haftada bir kez 135 veya 180 mikrogram, pegile interferon alfa-2b ise haftada bir 1,5 mikrogram/kg dozunda 48 hafta

uygulanır (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği,).

3.7.5.2. Adefovir dipivoxil:

Bir nükleotid analogu olup adenzin monofosfat analogu ön ilacıdır. Aktif formu, HBV DNA zincirinin sonlanmasına; hem reverz transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek neden olmaktadır (İlter T. ve ark., 2011b)(Fung et al., 2006). Alınış şekli aç-tok fark etmez. Erişkin dozu 10 mg/gün'dur. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi<50ml/dk ise doz ayarlaması gerekir. HBeAg (-) olgularda, 10 mg/gün/48 hafta kullanıldığında, %64 histolojik yanıt, %72 ALT normalizasyonu, %51 DNA negatifleşmesi gösterilmiştir (Marcellin et al., 2003).

HBeAg (+) olgularda, plaseboya göre; histolojik iyileşme, ALT normalizasyonu ve HBV DNA süpresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bir yıllık tedavi sonrasında HBeAg serokonversiyonunun %12 olduğu faz III çalışmaları ile gösterilmiştir (Fung et al., 2006)

Etkinliğinin yavaş, genetik bariyerinin düşük, nefrotoksisite riskinin ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü antiviral ajanların kullanıma girdikten sonra ilk seçenekler arasından çıkmıştır.

3.7.5.3. Telbivudin:

Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir Antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışmaktadır (Lai et al., 2007). LdT, HBV tedavisinde kullanım onayını 2006 yılında almıştır. LAM'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gebe (kategori B) ve viral yükü düşük olan naif olgularda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilir. Ancak 3-6 aylık aralıklarla direnç açısından takip edilmesi gerekir (Hsu et al., 2012)(Wang et al., 2013).

3.7.5.4. Lamivudin (LAM):

Lamivudin, 1998'de FDA onayı alarak KHB tedavisinde ilk kullanıma giren, L-nükleozid analogudur (Rudin, 2007). İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti olan trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozid trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyonu durdurmaktadır. Virüsün pregenomik RNA'sı ve

mRNA'larının sentezini sağlayan kapalı, kovalen ve ccc DNA yapısına etkisi olmamaktadır.

Sonuçta, virüs replikasyonu bloke olduğu halde virüs hepatositler içerisinde varlığını devam ettirmektedir, bu durum tedavi kesimi sonrası HBV DNA artışının sebebi olabilir. Nüks ve direnç potansiyelinin yüksek olmasına rağmen ucuz olması sebebiyle çoğu endemik bölgede kullanılmaktadır. Lamivudin ile sürekli tedavi, kronik hepatit B ve ileri fibrozis veya sirozlu olgularda hepatik dekompanseasyon ve hepatosellüler karsinom riskini önemli ölçüde azaltarak klinik ilerlemeyi geciktirir. HBV tedavisinde önerilen doz, oral 100 mg/gün'dür. Pediatrik olgularda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün (maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok alınabilir (Liaw et al., 2004).

3.7.5.5. Entekavir:

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid), siklopentil guanosin analogu olan genetik bariyeri yüksek güçlü bir antiviraldir. 2005 yılında FDA tarafından onay almıştır. Aktif formu entekavir trifosfattır. Yarılanma ömrü 15 saat olup, HBV replikasyonunu üç basamakta inhibe etmektedir. Bunlar HBV DNA polimeraz, revers transkriptaz üzerinden negatif DNA sarmalının yapımı ve pozitif DNA sarmalının yapımı şeklindedir. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. Biyoyararlanımı çok iyidir ancak gıdalar emilimini geciktirir bu sebeple aç karnına alınmalıdır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Ancak lamivudin tecrübeli olgularda doz yüksek tutulmalıdır ve yüksek doza rağmen direnç gelişme olasılığı sebebiyle takip gerektirir. Entekavir tedavisiyle HBeAg pozitif olgularda bir yıllık tedavi sonu HbeAg serokonversiyonu %21, HBV DNA negatifliği ise %69-82 arasında bildirilmektedir.(Lok and McMahon, 2009b) Entekavire karşı gelişen direnç oranı ise nükleozid naiv olgularda beş yılda %1 -2 arasında bildirilmekteyken, lamivudin dirençli olgularda kullanıldığı zaman birinci yıl %6, ikinci yıl %14, üçüncü yıl %30'u aşan direnç görülmektedir (MATTHEWS, 2007). Bu farkın nedeni; entekavir direnç oluşum aşamasında, öncelikle lamivudin direnç mutasyonlarının oluşması ve ardından ikincil mutasyonların ortaya çıkması olduğu gösterilmiştir. İyi tolere edilir ancak baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivite yapabilir. Yağlanmaya bağlı hepatomegali ve ilerlemiş karaciğer hastalığında laktik asidoz gibi fatal seyreden yan etkilerin geliştiği vakalar bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi C'dir. Erişkin dozu, nükleozid

analoğu almamış olgularda 0,5 mg/gün; lamivudin dirençli viremide 1 mg/gündür (Lok and McMahon, 2009b). Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması yapılır.

3.7.5.6. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF):

FDA onayını 2008'de alan tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilirdi için daha güçlü bir antiviraldir. Retrovirüsler ve hepadnaviruslara seçici etkinlik göstermektedir. Bu sebeple HIV ile koenfekte olgulardada etkilidir. KHB'ye bağlı dekompanse siroz olanlarda da iyi tolere edilir. Tenofovirin dozu HBV enfeksiyonunda perioral 300 mg/gün'dür, bu da 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğerdir. Tenofovir disoproksil fumarat oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan tenofovir, sonrasında T hücrelerinde fosforilasyon reaksiyonu ile metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder, DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez. Böbrek aracılığı ile %70-80'i değişmeden atılır, dolayısı ile Clcr<50 ml/dk ise doz ayarlanmalıdır. Yedi yıllık kullanımı süresince TDF'ye direnç saptanmamıştır. Kategori B olması nedeniyle gebelerde tercih edilmesi önerilmektedir. Günümüz kullanılan en uygun tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (Reynaud et al., 2009).

3.7.5.7. Tenofovir alafenamide (TAF):

TAF, tenofovir difosfatın (TDF) antiviral etkinliğini ve klinik güvenliğini geliştirmek için geliştirilen TDF'nin ön ilacıdır. Selektif nükleozid "revers" transkriptaz inhibitörüdür. Özellikle HIV tedavisinde kombine ilaç olarak kullanılmaktadır (Ray, Fordyce and Hitchcock, 2016). Tek başına KHB tedavisinde kullanılan FDA onayı alan formu da mevcuttur. TAF'ın günlük dozu 25mg'dır ve eliminasyonunun %1'i idrar ile olur ve böbrek rahatsızlıklarında doz ayarlanması gerekmez. Tok olarak alınması önerilir, hafif yağlı diyetle plazma konsantrasyonu %65 oranında artar. Plazma proteinlerine bağlanması %80 oranındadır ve TDF'ye göre çok yüksektir(Scott and Chan, 2017)(Scott and Chan, 2017). TDF'ye göre sistemik dolasında daha az oranında bulunur (%90 oranında daha az). Bu nedenle TAF böbrek ve kemik toksisitesi açısından daha güvenilirdir. Bir yıllık tedavi süresince antiviral etkinliğinin TDF'den daha az olmadığı ve ALT seviyesini düşürmede TDF'den daha etkili olduğu bildirilmiştir. İki yıllık tedavilerde direnç geliştiği bildirilmemiştir. Genellikle iyi tolere

edilir. Yan etkiler arasında diyare, üst solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, bulantı ve cilt döküntüleri bulunmaktadır. Henüz yeterli bilgi bulunmadığından TAF gebelerde kullanılmamalıdır (Ray, Fordyce and Hitchcock, 2016)(Scott and Chan, 2017).

3.8. TEDAVİ SEÇİMİ

Pegile interferonların kullanımı:(Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği,)

- Genotip D’de PegIFN yanıtı diğer genotiplere göre daha düşük olduğundan seçilmiş vakalarda tedavide kullanılabilir.
- HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA $<2 \times 10^6$ IU/ml) ve ALT’si yüksek olan (ALT $> 2 \times \text{NÜS}$) olgularda etkisi daha yüksektir.
- ALT normal olan veya HBV DNA $> 10^9$ IU/ml olan olgulara verilmemelidir.

Oral antivirallerin kullanımı:

- Viral yükü yüksek olan olgularda (HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/ml) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir.
- Viral yükü düşük (HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/ml) olan hasta gruplarında herhangi bir oral antiviral ile tedaviye başlanabilir.
- Tenofovir ve entekavirin antiviral etkinlik ve direnç gelişimi açısından daha avantajlı olduğu dikkate alınmalıdır.
- Lamivudin veya telbivudin ile tedaviye başlanan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyi değerlendirilerek HBV DNA > 50 IU/ml olanlarda tenofovir veya entekavir tedavisine geçilebilir.
- Entekavir tedavisi başlanmadan önce antiviral direnç analizi yapılması uygundur. Kompanse sirozda, tenofovir veya entekavir ilk tedavi seçeneğidir. Lamivudin ve telbivudin yüksek direnç potansiyeline sahip olduğundan ilk tercih olmamalıdır.
- PegIFN, lökosit ve trombosit değerleri normal olan olgularda yakın takiple verilebilir. Hepatik alevlenme ve bunun sonucu olarak dekompanasyon açısından dikkatli olunmalıdır.
- Dekompanse sirozda (asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, sarılık: bilirubin ≥ 3 mg) tenofovir veya entekavir seçilecek tedavilerdir; ancak PegIFN kontrendikedir. Transplantasyon açısından ilgili merkezlerle iş birliğinde çalışılmalıdır.
- Tenofovir ve telbivudin gebelik kategorisi B, lamivudin ve entekavir FDA listesinde

gebelik kategorisi C olan ilaçlardır. Lamivudin, telbivudin ve tenofovir, gebelikte güvenlik çalışmaları yapılmış olmasından daha güçlü olarak önerilir (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği).

3.9. TEDAVİ TAKİBİ

Pegile interferon alfa alan olgulara, ilk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi boyunca her 3-6 ayda bir, tedavi sonunda ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır.

Nükleoz(t)id analogu kullanan olgularda tedavi süresince üçer ay arayla ALT takibi yapılmalıdır. HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT ve 3 ayda HBV DNA ölçümü yapılabilir. 3. aydan sonra 3-6 ay arayla ALT, 6 ay arayla HBV DNA ölçümü yapılabilir. Bir başka deyişle 3 ayda bir biyokimyasal, 6 ayda bir serolojik olarak yapılmalıdır. Ayrıca 6-12 ayda bir AST ve AFP ölçümü yapılmalıdır (Brunetto et al., 2009).

Nükleoz(t)id analogları böbrekler tarafından temizlenir ve kreatinin klirensi <50 ml / dak olan olgular için uygun doz ayarlamaları önerilir. Bu nedenle, NA tedavisine başlanan tüm olguların, tedavi öncesi serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi açısından değerlendirilmelidir. Buna ek olarak, başlangıçtaki böbrek yetmezliği riski tüm olgular için değerlendirilmelidir. Yüksek böbrek yetmezliği riski, şu faktörlerin bir veya daha fazlasını içerir: Dekompanse siroz, kreatinin klirensi <60 ml / dak, kötü kontrollü hipertansiyon, proteinüri, kontrolsüz şeker hastalığı, aktif glomerülonefrit, eşzamanlı nefrotoksik ilaçlar, solid organ transplantasyonu. Tüm NA'lar ile belki de kreatinin klirensini iyileştiriyor gibi görünen telbivudin dışında, minimal böbrek fonksiyonu düşüş oranları bildirilmiştir. Nefrotoksik potansiyel; nükleotid analogları, özellikle de adefovir için daha yüksek gözükmektedir. Bu nedenle, tüm KHB olgularında adefovir veya tenofovir tedavisi sırasında serum kreatinin (eGFR) ve serum fosfat düzeyleri ile, renal riski yüksek KHB olgularında nükleosid analog tedavisi sırasında serum kreatinin (eGFR) düzeyleri ile advers renal etkileri izlemek uygun

görülmektedir. Böbrek izlemenin sıklığı düşük renal riski bulunan olgularda ilk yılda her 3 ayda bir ve sonrasında her 6 ayda bir olabilir. Yüksek renal riski bulunan olgularda böbrek fonksiyonları izlem sıklığı; renal fonksiyonların kötüleşmemesi halinde, tedavinin başında ilk 3 ay boyunca ayda bir, 1. yılın sonuna kadar 3 ayda bir ve sonrasında 6 ayda bir olmalıdır. Kreatinin klirensi <60 ml / dakika veya serum fosfat seviyeleri <2 mg / dl olan olgularda daha yakın böbrek izlemi gereklidir. Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği bulunan olgularda ilaç konsantrasyonları benzerdir, ancak bu ilişki tamamen incelenmemiştir. Tenofovir ile tedavi edilen HIV pozitif olgularda nadiren kemik mineral yoğunluğundaki azalmalar bildirilmiştir. Tenofovir tedavisi altında KHB olgularında kemik dansitometrisi değerlendirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Entekavir tedavisi altında KHB olgularında karsinogenez için uzun vadeli çalışmalar devam etmektedir. Telbivudin ile tedavi edilen KHB olgularında miyopati nadiren bildirilmiştir. Tenofovir ve entekavir de dahil olmak üzere birçok nükleoz(t)id analogu kombinasyonunun uzun vadeli güvenliliği şu an bilinmemektedir (Shah et al., 2017).

Tablo 9: Tedaviye Yanıt

Kronik Hepatit B’de tedaviye yanıt için kullanılan tanımlar (Liaw et al., 2012b).

Yanıt

Primer yanıtsızlık

Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.

Kısmi virolojik yanıt

Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.

Virolojik yanıt

İnterferon tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda ise tedavinin 48. haftasında da HBV DNA’nın real time PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir.

Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıt ile birlikte HbsAg'nin kaybolmasıdır

3.9.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi Sırasında Antiviral Direnç:

KHB'nin nükleoz(t)id analoglarıyla tedavisinde gelişen ilaç direnci, önemli bir sorundur. Direncin en önemli nedeni HBV polimeraz genindeki mutasyonlardır. Bu mutasyonlar ya ilaca yanıtızsızlığa (primer ilaç direnci mutasyonları) ya da dirençli HBV varyantlarının azalmış olan replikasyon kapasitesinin artmasına (kompansatuvar mutasyonlar) neden olur. Antiviral ilaç başlanan olgulara 3-6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphe edilmelidir :(Lok and McMahon, 2009c)

- Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan olguda tedaviye devam edilirken HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış,
- Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan olguda tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme,
- Klinik kötüleşme: ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi,
- HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi

Tablo 10: Direnç Tanımları (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği)

Tanım	Özellik
Virolojik Kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi.
Genotipik Direnç	Nükloez(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik Direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükloez(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

3.9.2. Direnç Olmaksızın Tedaviye Yanıtsızlık:

Tedaviye yanıt vermeyen vakalarda kullanılan ilaca direnç saptanmamış ise öncelikli olarak tedavi uyumu araştırılmalıdır. İlaç tedavisine uyum sorunu yoksa direnç araştırılmalı ve gerekirse başka bir ilaca başlanmalıdır (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği,).

Peg-IFN'a Yanıtsızlık (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği):

- Tedavinin 3. ayında HBV DNA'da 2 log düşme ve HBsAg'de 1 log düşme yoksa tedavi kesilmeli.
- HBsAg düzeyine bakılmıyorsa HBV DNA düzeyine göre tedavi kesilmesine karar verilir.
- Peg-IFN tedavisi kesildiğinde entekavir veya tenofovir ile tedaviye devam edilir.

Oral Antiviral İlaçlara Yanıtsızlık (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği):

- Tedavinin 3. ayında HBV DNA'da <1 log düşme varsa (direnç yok, Antiviral etkinlik

yok), primer yanıt sızlık kabul edilir.

- Telbivudin veya lamivudin kullanılıyorsa tenofovir veya entekavir tedavisine geçilir.
- Entekavir kullanılıyorsa tenofovir başlanır.
- Tenofovir kullanılıyor ise entekavire geçilir.
- Potent Antiviral ilaçlarla 24 haftadan sonra HBV DNA düşüşü art arda en az iki kez aynı düzeyde devam ediyorsa direnç bakılır; direnç saptanmazsa kombinasyon tedavisi veya diğ er potent antiviral ilaca geçilmesi önerilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 29/09/2017 tarih ve 71522473/050.1.04/178 sayılı karar ile onay alındı. Çalışma; 07-2017 ile 02-2019 tarihleri arasında yapıldı. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde 2008 ve 2015 tarihleri arasında Kronik Hepatit B tanısıyla biyopsi yapılarak tanı, tedavi ve takibi yapılan olguların bilgileri arşivden temin edildi. Elektronik kayıtlardan elde edinilen bilgiler SPSS V20 programına kaydedildi. Düzenli takiplerine gelmeyen, tedavi değişikliği yapılan olgular, verileri eksik olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tedavi açısından naiv olup lamivudin, entekavir ve tenofovir alan kronik aktif hepatit B olgularının demografik özellikleri, almış oldukları tedavilerin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Bu olguların tedavi başlangıcındaki karakteristikleri; tedavi öncesi karaciğ er biyopsisi histolojik aktivite indeksi, fibrozis evresi, bazal ALT, AST, HBV DNA düzeyi, HBeAg durumu, trombosit sayısı değerleri bir, iki, üç ve dördüncü yıllardaki HBV DNA, ALT, AST, trombosit sayısı tedavi sırasında HBeAg (+) olan olgularda AntiHBe serokonversiyon oranları, virolojik yanıt, biyokimyasal yanıt ve serolojik yanıt oranları, tedaviye uyum oranları, bir, iki, üç ve dördüncü yıllardaki APRI, FIB-4 skorları ayrı ayrı hesaplandı. Tedavi açısından naiv olup, lamivudin, entekavir ve tenofovir alan hasta gruplarında tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldı.

ALT ve AST gibi biyokimyasal analizler Sakarya üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Olguların ALT referans aralığı 0-50 U/L; AST referans aralığı 0-50 U/L idi.

Çalışmada kullanılan noninvaziv yöntemler, AST/Trombosit oranı indeksi (APRI) ve FIB-4, indeksidir. Formüller aşağıdaki gibi hesaplandı:

APRI: ($[AST/AST'nin\ üst\ referans\ limit\ değeri] / Platelet\ sayısı\ [109/L]) \times 100$.

FIB-4: Yaş (yıl) X AST (U/L) / $[Platelet\ sayısı\ (109/L) \times (ALT)^{1/2}\ (U/L)]$.

Çalışmaya alınma kriterleri şu gruplardan oluşuyordu;

- Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran ve kronik aktif hepatit B tanısı alan olgular
- 18 yaş üstü olgular
- Tedavi açısından naive olup tenofovir, entakavir veya lamivudin verilmiş olgular

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise aşağıdaki şekilde belirlendi;

- 18 yaş altı olgular,
- Takibe gelmeyen olgular,
- Delta hepatiti olan olgular,
- Hepatit C olan olgular,
- Tedaviyi reddeden olgular,
- Kronik aktif hepatit B olmayan olgular,
- Yeterli verisi olmayanlar,
- Naiv hasta olmayanlar,
- Otoimmün karaciğer hastalıkları,
- Biyopsi raporlarının sirozla uyumlu olması

Tedavi sonuçlarını değerlendirirken göz önünde bulundurulacak kriterler şunlardı;

Biyokimyasal yanıt, ALT normalizasyonu olarak kabul edildi. Serolojik yanıt HBeAg pozitif olgularda HBeAg negatifleşmesi kabul edildi. Virolojik yanıt HBV DNA negatifleşmesi olarak kabul edildi. Son hedef HBsAg negatifleşmesi ve antiHBs oluşması şeklinde belirlendi.

Araştırma verileri SPSS version 20 ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler ortalama minimum ve maksimum değerler ortanca olarak gösterilmiştir.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sürekli değişkenler için normal dağılım testleri yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ikili gruplarda mann whitney u, üç ve üstü gruplarda kruskal wallis hipotez testleri uygulanmıştır. HBV DNA verileri için logaritmik transformasyon yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin yüzdelerinin karşılaştırılmasında pearson ki kare bağımsızlık testi uygulanmıştır. Beş farklı zaman noktasında (başlangıç ve sonraki dört yıl içerisinde) verilen tedavilerin APRİ ve Fib-4 skoru değerleri friedman ve willcoxon testleri kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Hasta kayıtları incelendiğinde KHB tanısı ile lamivudin entekavir ve tenofovir alan toplam 843 hastaya dosyası olduğu belirlendi, arşivden dosyalar tek tek taranmaya başlandığında toplamda 644 hasta dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Böylece 199 naiv hasta kalmış oldu. Bu olgulardan lamivudin alan 46, entekavir alan 48, tenofovir alan 105 hasta çalışmaya alındı.

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya lamivudin, entekavir ve tenofovir kullanan toplam 199 kronik hepatit B olgusu alındı. Toplamda 199 olgunun 120'si (60,3%) erkek, 79'u (39,7%) kadındı. Lamivudin kullanan 48 olgunun 25'i (%52,1) erkek, 23'ü (%47,9) kadındı. Entekavir kullanan 46 olgunun 27'si (58,7%) erkek, 19'u (41,3%) kadındı. Tenofovir kullanan 105 olgunu 68'i (64,8%) erkek, 37'si (35,2%) kadındı. Cinsiyet açısından üç tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Lamivudin kullanan 48 olgunun yaş ortalaması 48,1 (30-70), entekavir kullanan 46 olgunun yaş ortalaması 47,46 (24-76), tenofovir kullanan 105 olgunun yaş ortalaması 45,75 (22-70) idi. Yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Olgulara ait demografik veriler Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 11: lamivudin entekavir ve tenofovir alan olguların demografik verileri

	lamivudinn=48	entekavir n=46	tenofovir n=105	p değeri
Yaş Ortalaması (min-max)	48,06 (30-70)	47,46 (24-76)	45,75 (22-70)	($p>0,05$)
Cinsiyet (E/K) (kişi sayısı)	25/23	27/19	68/37	($p>0,05$)

4.2. SEROLOJİK VE VİROLOJİK BULGULAR

Başlangıçtaki ALT değerlerine bakıldığında ALT'si yüksek olanların oranı 97/199 (%48,7) idi. Lamivudin entekavir ve tenofovir gruplarında sırasıyla 14/48 (%29,2), 30/46 (%65,2) ve 53/105 (%50,5) idi. Tedavi başlangıcında ALT açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Lamivudin grubunda ortalama ALT değeri diğerlerine göre anlamlı oranda düşüktü ($p<0,001$). Ancak entekavir ve tenofovir arasında ALT yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,056$). Yıllar içindeki ALT normalizasyonu açısından, üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Olguların 36/199 (%18,1)'sı HBeAg pozitif idi. HBeAg pozitiflik oranları; lamivudin grubunda 5/48 (%10,4), entekavir grubunda 11/46 (%23,9) ve tenofovir grubunda 20/105 (%19) idi. Gruplar aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

HBeAg (+) serokonversiyonu 5/36 (%13,5) olguda gelişti. HBeAg negatifleşmesi açısından üç grup arasında anlamlı fark görülmedi. Olgularımızın hiçbirinde HBsAg kaybı görülmedi.

Başlangıçtaki trombosit ortalaması 225 K/ul idi. Lamivudin, entekavir ve tenofovir gruplarında sırasıyla 234, 227, 224 K/ul idi. Tedavi sonrası 4. yıldaki trombosit değerlerine bakıldığında ise trombosit değerleri ortalamaları; lamivudin, entekavir ve tenofovir gruplarında sırasıyla 215 K/ul, 224 K/ul, 230 K/ul idi. Gruplar karşılaştırılarak 0-4. yıl arasındaki trombosit değişkenliği incelendiğinde lamivudin grubundaki değişkenlik azalma yönünde anlamlı idi ($p=0,01$). Lamivudin grubu için başlangıç ve birinci yıl trombosit ortalamaları arasında anlamlı bir azalma tespit edildi($p=0,001$). Lamivudin grubu için başlangıç ve birinci yıl trombosit değeri ortalamaları; 234 ve 217 K/ul idi. Lamivudin, entekavir ve tenofovir gruplarında birinci yıl trombosit değerleri sırasıyla 217 K/ul (74-375), 227 K/ul (73-388), 227 K/ul (103-726) idi. Serolojik ve virolojik veriler Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 12: Serolojik ve Virolojik Veriler

	lamivudin 48 (%24,12)	entekavir 46 (%23,11)	tenofovir 105 (%52,76)	p değeri
HBV DNA (logIU/mL) (Min-max)	4,65	6,74	5,92	(p<0,001)
HBeAg pozitif (n/%)	5/48(%10,4)	11/46(%23,9)	20/105(%19)	(p>0,05)
Başlangıçtaki ALT ortalaması (U/L) (min-max)	49,98 (12-315)	135,57 (10-1576)	92,52 (14-1330)	(p>0,05)
HBeAg Serokonversiyonu	1	2	2	(p>0,05)
HBsAg Serokonversiyonu	0	0	0	(p>0,05)
Başlangıç Plt (K/ul)	234	225	222	(p>0,05)

4.3. HİSTOPATOLOJİ BULGULARI

Çalışmaya katılan 199 olgunun ortalama HAİ si 6,91 (2-16) idi. Lamivudin grubunda HAİ ortalaması 5,9 (2-16) idi. Entekavir grubunda HAİ ortalaması 7,3 (2-13) idi. Tenofovir grubunda HAİ ortalaması 7,2 (2-16) idi. HAİ skorları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark vardı. Lamivudin grubunun HAİ ortalaması tenofovir ve entekavir göre daha düşüktü (p=0,003).

Çalışmaya katılan 199 olgunun fibrozis düzeyine bakıldığında ortalama karaciğer fibrozisi 2,2 (0-6) idi. Lamivudin grubunda ortalama fibrozis 2,3 (0-5) idi. Entekavir grubunda 2,0 (0-4) ve tenofovir grubunda 2,3 (0-6) idi. Fibrozis bakımından gruplar

arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,466).

Tedavi öncesi tüm grupların HBV DNA ortalaması 5,81 log IU/mL (0,301-9,901) idi. Grupların ortalama HBV DNA düzeyleri sırasıyla lamivudin için 4,3 log IU/mL (2,926-7,296), entekavirde 6,8 log IU/mL (2,590-9,128) ve tenofovirde 6,2 log IU/mL (0,301-9,901) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Lamivudin grubunda HBV DNA ortalaması diğer 2 gruptan düşüktü (p<0,001). Histopatolojik veriler Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 13: Histopatolojik Veriler

	lamivudin 48 (%24,12)	entekavir 46 (%23,11)	tenofovir 105 (%52,76)	p değeri
HBV DNA (logIU/mL) (Min-max)	4,65	6,74	5,92	(p<0,001)
HAI ortalaması (Min-max)	5,88	7,26	7,23	(p=0,003)
Fibrozis ortalaması (Min-max)	2,3 (0-5)	2,0 (0-4)	2,3 (0-6)	(p=0,466)

4.4. NON İNVAZİV İNDEKSLER

Lamivudin, entekavir ve tenofovir grupları için başlangıç ile birinci yıl APRI, Fib-4 indeks değerleri açısından anlamlı fark vardı. (p<0,001) APRI için birinci, FIB-4 için ikinci yıldan sonraki yıllarda plato saptandı.

Çalışmamızda; tedavi başındaki APRI ortalaması lamivudin, entekavir ve tenofovir için sırasıyla; 0,37, 0,83, ve 0,63 idi. Lamivudin grubunun APRI skoru tenofovir ve entekavirden daha düşüktü (p<0,05). Ancak entekavir ve tenofovir grubu arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,551). Grupların APRI birinci yıl, ikinci yıl, üçüncü yıl, dördüncü yıl skorları kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi. Zaman aralıklarında istatistiksel değerlendirmede üç grupta da anlamlı azalma mevcuttu. Bu azalma lamivudin, entekavir ve tenofovir gruplarında

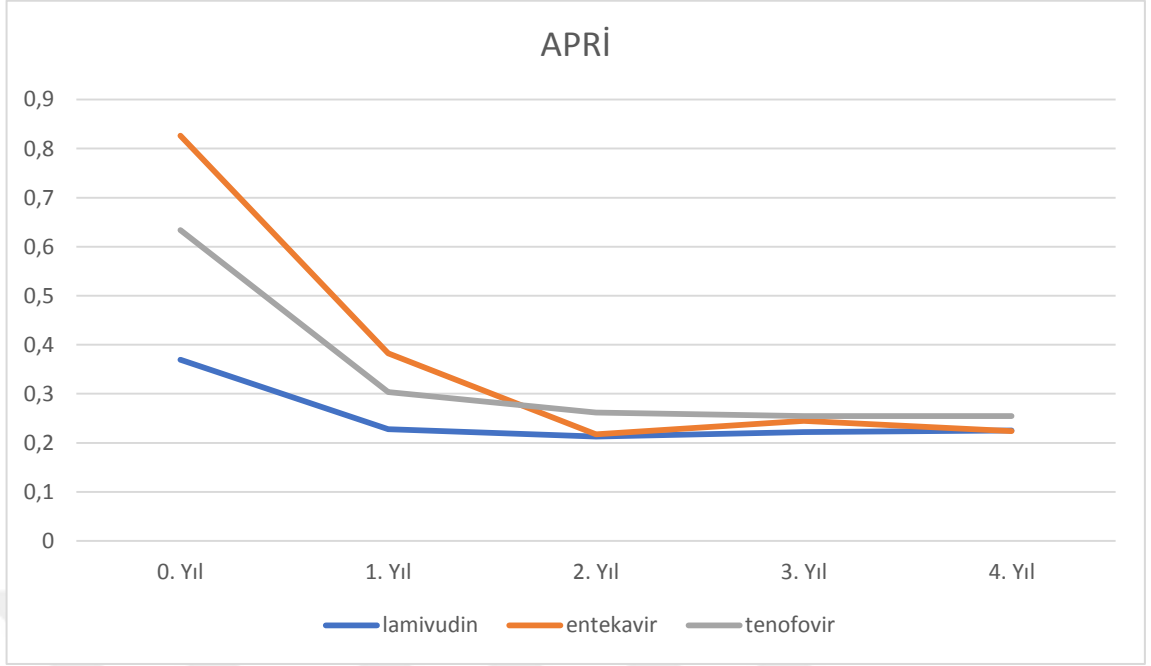
başlangıç ve birinci yıl zaman aralığında anlamlı idi ($p<0,05$). Entekavir ve tenofovir gruplarında birinci yıl ve ikinci yıl zaman aralığında anlamlı idi ($p<0,05$).

Lamivudin grubunda birinci yıl ve ikinci yıl zaman aralığında anlamlı azalma görülmedi. Üçüncü yıl ve dördüncü yıl zaman aralıklarında APRI skorlarında lamivudin entekavir ve tenofovir grubunda anlamlı azalma görülmedi.

Çalışmamızda; tedavi başındaki Fib-4 skoru ortalama değerleri lamivudin, entekavir ve tenofovir için sırasıyla; 1,35, 1,65, 1,43 ve Fib-4 skoru açısından lamivudin, entekavir ve tenofovir arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,295$). Fib-4 skorundaki gerileme açısından ilk yıl, lamivudin ve entekavir arasında fark yokken tenofovir grubunda Fib-4 skorundaki gerileme anlamlıydı ($p<0,05$). Oysa en az bir yıl tedavi alan hastalarda Fib-4 skorundaki gerileme açısından entekavir ve tenofovir grubunda anlamlı bir azalma varken lamivudin grubunda bu durum saptanmadı. Yine en az iki yıldır tedavi alan olgularda entekavir grubunda Fib-4 gerilemesi açısından anlamlı fark varken diğer iki tedavi grubunda bu durum yoktu.

Tablo 14: APRI Skoru Yıllara Göre Değişim

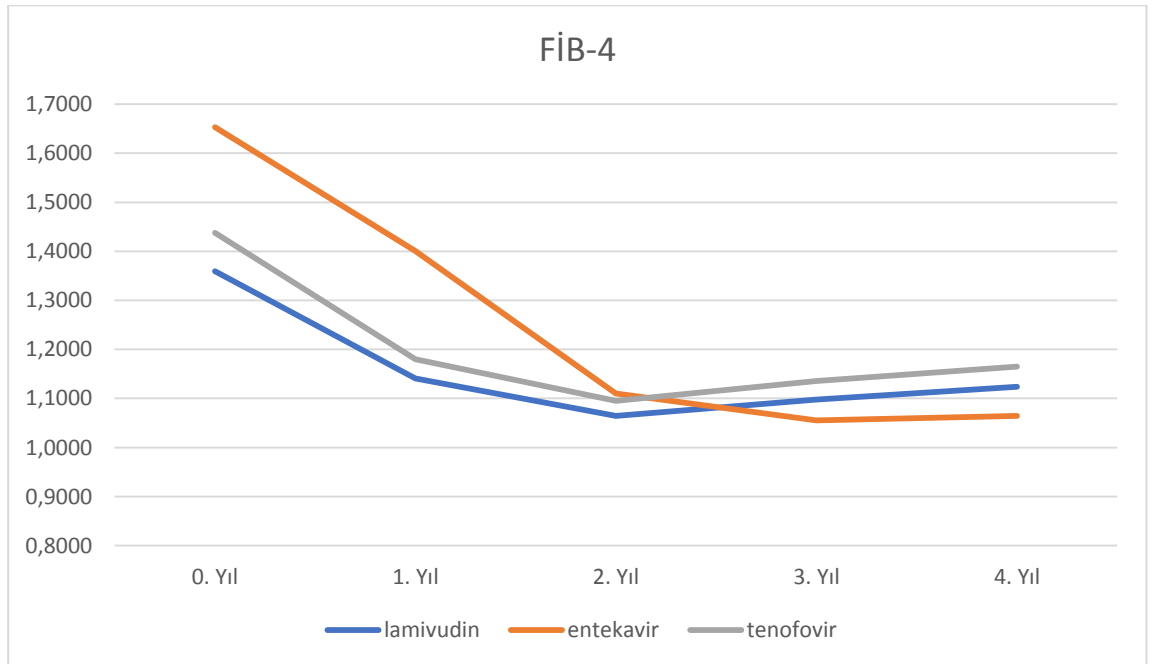
APRI	Başlangıç	1.Yıl	2.Yıl	3.Yıl	4.Yıl	p değeri
Lamivudin	0,3696	0,2279	0,2126	0,2219	0,225	($p<0,05$)
Entekavir	0,8266	0,3825	0,2174	0,2451	0,2241	($p<0,05$)
Tenofovir	0,6341	0,3033	0,2616	0,2544	0,2547	($p<0,05$)



Grafik 1: APRI Skoru Yıllara Göre Değişim

Tablo 15: Fib-4 Skoru Yıllara Göre Değişim

Fib-4	Başlangıç	1.Yıl	2.Yıl	3.Yıl	4.Yıl	p değeri
Lamivudin	1,3593	1,1408	1,0644	1,0976	1,1239	(p<0,05)
Entekavir	1,6528	1,4003	1,1102	1,0551	1,0643	(p<0,05)
Tenofovir	1,4375	1,1801	1,0954	1,1355	1,1651	(p<0,05)



Grafik 2: Fib-4 Skoru Yıllara Göre Değişim

5. TARTIŞMA

Tözün ve arkadaşlarının 2015 yılında Türkiye de yaptığı bir seroprevelans çalışmasında HBsAg (+) olanların yaş ortalaması 42,8 bizim çalışmamızda ise 45,7 olarak saptadık. Olgularımızın birçoğunun dördüncü dekkatta olması, HBV enfeksiyonunda tedavi için önerilen yaş aralığı ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim AASLD klavuzunda HBV tedavisi başlama kararı alırken 40 yaş üstü olma önerisi mevcuttur (Terrault et al., 2018).

Yine Tözün ve arkadaşlarının çalışmasında HBsAg (+) erkek oranı %59 kadınlar ise %40,8 iken, çalışmamızda da erkeklerin oranı %60,3, kadınların oranıysa %39,7 idi. Tözün ve arkadaşlarının çalışmasında, erkek cinsiyette olma, HBsAg pozitifliği açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmişti. Çalışmamızda da benzer bulguya ulaştık (Tozun et al., 2015a).

Olgularımızda ALT normalizasyonuna bakıldığında her üç tedavi kolunda da ilk bir yıldan itibaren anlamlı fark yoktu. Literatüre baktığımızda Türkiyeden Bilge ve arkadaşlarının yapmış olduğu, tedavi alan 94 kronik hepatit B li olgunun olduğu bir çalışmada tedavinin birinci yılında ALT normalizasyonu açısından tenofovir ve entekavir grubu arasında anlamlı fark bulunamadı.(Bilge et al., 2012) Ancak Çinde 2016 yılında yapılan bir metaanalizde ALT normalizasyonu açısından tenofovir ilk üç ayda entekavire üstünken, altıncı aydaki ALT normalizasyonu açısından entekavirin tenofovire üstün olduğu görüldü. İlk yıldaki ALT normalizasyonu açısından bu iki grup arasında fark bulunamadı (Han et al., 2017). Biz ALT normalizasyonunu birinci yıldan itibaren değerlendirdik. Bizim de ALT normalizasyonu açısından gruplar arasında fark bulamayışımızın sebebi ilk altı ayda değilde birinci yıldan itibaren değerlendirmeye almış olmamızdan ötürü olduğunu düşünüyoruz. Bu sonuca göre karaciğerdeki inflamasyonun azaltılmasında üç ilaç açısından anlamlı fark olmadığını düşünüyoruz.

Çalışmamız içersindeki HBeAg pozitif hasta %18,1 olarak tespit edildi. Tözün ve arkadaşlarının 2015 teki seroprevalans çalışmasında da HBV ilişkili epidemiyolojik veriler incelendiğinde HBeAg pozitif enfeksiyon oranı %18,5 olarak tespit edilmiştir(Tozun et al., 2015a). Bizim bulduğumuz %18,1 lik oranın Türkiye verileriyle uyumlu olduğunu düşünüyoruz.

HBeAg (+) serokonversiyonu 5/36 (%13,5) olguda gelişti. Ancak bu beş olgunun dağılımı açısından tedavi grupları arasında fark görülmedi (p=0,220). Literatüre baktığımız zaman 2013 yılında Köklü ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada HBV ilişkili siroz vakaları üzerinde tenofovir lamivudin ve entekavirin uzun dönem etkinliğini değerlendirilmiş. Tedavi başında çalışmaya alınan 227 olgunun 31'i HBeAg pozitif iken birinci yılın sonunda 11 olguda HBeAg serokonversiyonu gelişmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamışlardı(Köklü et al., 2013). Amerikada 1995 ve 2010 yılları arasında 22 çalışmanın derlendiği bir metaanalizde HBV ilişkili dekompanse sirozlularda oral antivirallerin etkinliği incelenmiş. Lamivudin entekavir ve tenofovir tedavilerinin altıncı ay HBeAg serokonversiyon oranları %11 den %25 e değişen miktarlarda olduğu tespit edilmiştir (Singal and Fontana, 2012). Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada 200 entekavir ve 200 tenofovir alan olgu değerlendirilmiş, HBeAg serokonversiyonu entekavir grubunda %27,4 tenofovir grubunda %33,7 bulunmuş ve her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanamamıştır (Sriprayoon et al., 2017). Liang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada entekavir HBeAg serokonversiyonu açısından lamivudine benzer etkinlikte olduğu görülmüş (Liang et al., 2012). Biz de bu çalışmada lamivudin, entekavir ve tenofovir grupları arasında anlamlı bir farka ulaşamadık. Zaten literatür incelendiğinde HBeAg serokonversiyonu açısından en iyi sonuçların pegile interferon tedavisiyle alındığı görülmektedir. Bu durum interferonların virüsle enfekte olan hücreleri ortadan kaldırılması prensibine dayanan etkinliğinden ileri gelmektedir.

Araştırmamızda lamivudin, entekavir, tenofovir grupları arasında birinci yıl değerleri açısından trombosit sayılarındaki değişimi inceledik. Sonuçlarımıza göre entekavir ve tenofovir grubu için trombosit değişiminde anlamlı bir fark yok iken lamivudinde

birinci yıl değeri anlamlı şekilde düşüyordu. Bu durumun lamivudinin potensinin düşük olmasına ve viral enfeksiyonu daha geç baskılıyor olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Literatürü taradığımızda bu etkinin yeterince araştırılmadığını saptadık. Konuyla ilgili yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyöruz.

Histolojik aktivite indexi (HAİ) karaciğerdeki inflamasyon sürecini belirlemede oldukça önemlidir. Çalışmaya aldığımız olguların total olarak HAİ ortalaması 6,9(2,16) idi. Lamivudin grubunda HAİ ortalaması 5,9 entekavir grubunda 7,3 ve tenofovir grubunda 7,2 idi. Başlangıç HAİ düzeyleri değerlendirildiğinde lamivudin grubunun anlamlı derecede düşük HAİ ye sahip olduğu anlaşılmaktadır. 10 yıl öncesinde sağlık uygulama talimatları incelendiğinde yüksek DNA lı hastalarda tenofovir ve entekavir gibi yüksek potense sahip ilaçar ön planda önerilirken lamivudini daha ziyade düşük viral yüklü hastalarda önermektedir. İşte araştırmamızın bu retrospektif dizaynından ötürü lamivudin grubundaki hastaların daha düşük HAİ düzeyine sahip olduğu oysa daha yüksek DNA lı ve daha yüksek karaciğer hasarlı grubun ön planda yüksek potentli antiviral aldığı anlaşılmaktadır. Mevcut durumun geri ödeme sistemindeki yasal düzenlemeyle ilintili olduğunu düşünüyöruz.

Çalışmaya alınan 199 olgunun ortalama fibrozis düzeyi 2,2 idi. Ve gruplar arasında fibrozis açısından anlamlı bir fark yoktu. Yine geri ödeme düzenlemeleri kapsamında fibrozisi 2'nin altında olan olgulara tedavi verilemeyeceği için, her üç tedavi grubundaki olgularda 2 ve üzerindeki fibrozis ile tedaviye başlanmıştır. Bu nedenle gruplar arasında fibrozis açısından fark olmaması beklenen bir durumdur.

HBV DNA düzeyi açısından tedavi öncesi üç grup karşılaştırıldığında lamivudin, entekavir, tenofovir için sırasıyla 4,3, 6,8, ve 6,2 log IU/ml idi. Lamivudin lehine anlamlı bir fark vardı($p<0,01$). Lamivudin grubunda daha düşük bir DNA düzeyi ile tedaviye başlanmış olması geri ödeme sürecindeki yasal düzenlemelerle ilişkilidir. O dönemdeki SUT'a göre DNA düzeyi 7 logaritmanın altına lamivudin kullanılırken daha yüksek DNA larda potent antiviraller kullanılabilir idi. Bulduğumuz bu değerlerin bu yasal düzenlemeyle ilintili olduğunu düşünüyöruz.

Başlangıçtaki APRI skoru ve Fib-4 skoru değerleri ile birinci yıl değerleri karşılaştırıldığında her üç ilaç içinde anlamlı düşme olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$) Örneğin lamivudin için birinci yıl APRI 0,369 iken bir yıl sonra bu değer 0,227'ye entekavirde başlangıçta 0,826 iken birinci yılda 0.382'ye ve tenofovir için 0,634 iken 0,303'e düştüğünü gözlemledik. Ancak ilk yılda bulduğumuz bu düzelmeyi lamivudin için birinci yıllla ikinci yıl arasında bulamadığımız gibi iki ila üç, üç ila dört arasında da bulamadık. Birinci yıl karaciğerde en fazla oranda inflamasyon varken tedavinin başlanmasından kısa bir süre sonra enflamasyon azalmakta viral replikasyon azaldıkça karaciğer içindeki fibrozis süreci azalmakta ve inflamasyona bağlı göstergeler hızla düzelmektedir. Oysa birinci yıldan sonra zaten bazal seviyelere düşen fibrozis artık anlamlı düzelmeye sayılarına ulaşamamaktadır. Dolayısıyla kronik viral hepatit tedavisinde fibrozisteki en belirgin düzelmeye tedavinin ilk yılında görülmektedir. Fibrozis göstergelerindeki gerileme bir başarı ölçütü olarak değerlendirilecek ise tedaviye başladıktan sonraki birinci yıl değerinin baz alınması gerektiğini düşünüyoruz (Tablo 15). Aynı bulguları Fib-4 skorunda da gözlemledik ve APRI için elde ettiğimiz grafikteki eğilim Fib-4 skorunda da son derece benzer durumdaydı. Her iki parametre arasında belirgin bir farkı da göremedik.

Tenofovir ve entekavir gruplarında lamivudin grubundan farklı olarak birinci yıl ile ikinci yıl arasında da anlamlı fark vardı. Ancak iki ve üç, üç ve dördüncü yıllar arasında anlamlı fark yoktu. Yasal düzenlemeler gereği tenofovir ve entekavir daha ağır karaciğer enflamasyonlu hastalara verildiğinden ve bu hastaların viral yükleri daha yüksek olduğu için bu hastalardaki düzelmelerin iki yıllık bir zaman dilimine yayıldığı düşünülmüştür.

En az bir yıllık tedavi alan hastalarda Fib-4 skorundaki gerileme açısından entekavirin diğer iki ilaca göre daha üstün olduğunu saptadık. İstatistiği derinleştirdiğimizde en az iki yıldır tedavi alan olgularda entekavir grubunda diğer iki ilaç grubuna göre anlamlı derecede fark saptadık. Saptadığımız bu bulgulara göre histolojik düzelmeye, entekavir diğer iki ilaca göre daha başarılıdır. Bu bulgular başka araştırmacılar tarafından da araştırılmıştır. Örneğin bir metaanalizde histolojik düzelmeye bütün antiviraller içinde en iyinin entekavir olduğu gösterilmiştir (Woo et al., 2010).

1600 hastanın alındığı ve iki tane karaciğer biyopsisinin yapıldığı bir çalışmada HBeAg + hastalarda lamivudin ve entekavirin karaciğer inflamasyonundaki düzeltici etkinliği araştırılmış ve entekavir grubunda %72 düzelme varken lamivudin grubunda bu oran %62 şeklinde bulunmuştur. Bulgularımız yazarların bulgularıyla uyumludur (Chang et al., 2006).

Bir başka çalışmada 286 hastanın lamivudine tam olarak cevapsızlığı nedeniyle iki yol denenmiş ya entekavire geçilmiş ya da lamivudine devam edilmiş. Entekavire geçen hastalarda %55 oranında düzelme varken lamivudinle devam edilen grupta bu düzelme sadece %28 oranında kalmış (Sherman et al., 2006).

Bir başka çalışmada Schiff ve arkadaşları entekavir kullanımıyla olan düzelmeyi incelemişler ve bu çalışmada ishak fibrozis skoru dördün üzerinde olan on hastanın altı yıllık entekavir tedavisinden sonraki durumları incelenmiş ve bütün hastalarda belirgin düzelme olduğu ishak skorunun ortalama altı yılda 2.2 oranında düzelme varken knodell nekroinflamasyon skorunda 7.6 lık bir düzelme olduğunu göstermişlerdir (Schiff et al., 2011). Toplam 348 hastanın alındığı bir çalışmada başlangıç ve 240 hafta sonraki karaciğer fibrozis düzeyi incelenmiş ve tenofovir tedavisiyle düzelmelerin %51 oranında olduğu gözlenmiştir (Marcellin et al., 2013). Bir başka çalışma 57 hasta altı yıl boyunca entekavir almış ve bu çalışmada hastaların %96 sında knodell skorunda en az iki puanlık bir düşme görülmüşken hiçbirinde fibroziste ağırlaşma görülmemiştir. (Chang et al., 2010).

Sonuç olarak 199 olguluk bu seride fibrozisin geriletmesinde tenofovir ve entekavir lamivudine göre daha etkin bulundu. Ancak birinci yıl ve ikinci yıl verileri baz alındığında entekavir diğer iki ilaca göre daha etkin bulundu. Verilerimizi doğrulayacak daha fazla hasta serilerini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinin amacı, siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer ile ilişkili mortalite gelişimini önlemektir. Tedavi kararı karmaşıktır ve klinik ve laboratuvar parametreleri ile değerlendirildiğinde kronik HBV enfeksiyonunun komplikasyonlarının gelişme riskine bağlıdır. Kronik hepatit B'nin dinamik yapısı nedeniyle, tedaviye uygun olmayan tüm hastaların periyodik olarak izlenmesi gerektiğini hatırlamak önemlidir.

Bu nedenle günümüzde kronik karaciğer hastalığı tanısında ve dolayısıyla da tedavi kararı almakta karaciğer biyopsisinin kısıtlılıkları nedeniyle noninvaziv tetkiklerin gerekliliği daha çok gündeme gelmektedir.

Karaciğer fibrozisini değerlendirmek için; aspartat aminotransferaz-trombosit oran indeksi (APRI) ve fibrozis dört faktöre dayalı indeks (FIB-4) en yaygın olarak çalışılan non-invaziv testlerdir. Biz de kronik hepatit B takibinde hasalığın prognozu hakkında bilgi verebilen APRI ve FIB-4 index skorlarının oral antiviral tedavi gruplarımızdaki etkinliklerini karşılaştırarak inceledik.

Genel olarak kılavuzlar, ALT seviyesine bakılmaksızın saptanabilir HBV DNA düzeyleri olan sirozlu tüm hastaların ve HBeAg pozitif veya negatif immün aktif kronik hepatit B olan hastaların tedavi edilmesini önermektedir. Tedavi için önerilen birinci basamak oral antiviraller; lamivudin, entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamiddir.

Çalışmamızda lamivudin, entekavir ve tenofovirin kronik hepatit B hastalarında olumlu etkilerinin olduğu, uzun dönem etkin ve güvenilir olduğu görüldü. ALT normalizasyonu, HBV DNA ve HBeAg negatifleşmesi ve HBsAg kaybı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulamadık.

Oral antivirallerin tedavi etkinliklerinin non invaziv indeks skorları olan APRI ve FIB-4 index skorları ile değerlendirildiğinde fibrozisin geriletmesinde tenofovir ve entekavir lamivudine göre daha etkin bulundu. Ancak ilk birinci yıl ve ikinci yıl verileri baz alındığında entekavir diğer iki ilaca göre daha etkin bulundu. Verilerimizi doğrulayacak daha fazla hasta serilerini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Kronik hepatit B(KHB) enfeksiyonunda tedavi cevabı takibinde biyopsi tekrarının gerekliliği ve ileri evre hastalarda asit, koagülopati varlığı nedeniyle uygulama zorluğu dezavantaj oluşturmaktadır. Günümüzde KHB’de histopatolojik inceleme karaciğer fibrozisini değerlendirmede altın standarttır. Ancak invaziv ve ağrılı olmasıyla hasta konforunu bozabildiği gibi, nadir vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar oluşabilmekte ve ek olarak tedavi sonrası karaciğer fibrozis dinamiklerini göstermemektedir. Bu nedenlerle APRI ve ve FIB-4 gibi noninvaziv testlerin etkinliği ile ilgili yeterli sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bizde çalışmamızda hepatit B hasta grubunda lamivudin, entekavir ve tenofovir kullanan olgularda karaciğer fibrozis belirteci olabileceği ileri sürülen APRI ve ve FIB-4 skorlarına göre karşılaştırma yaparak tedavi etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Retrospektif olarak tasarlanan çalışma, etik kurul izni alındıktan sonra Sakarya ilinde Temmuz 2017 ile Şubat 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde 2008 ve 2015 tarihleri arasında KHB tanısıyla biyopsi yapılarak tanı, tedavi ve takibi yapılan olguların bilgileri arşivden temin edilerek gerekli istatistiksel analizler yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan toplam 199 olgunun 48’i lamivudin, 46’sı entekavir ve 105’i tenofovir kullanmaktaydı. Cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından üç tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yıllar içindeki ALT normalizasyonu açısından, üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). HBeAg (+) serokonversiyonu 5/36 (%13,5) olguda gelişti. HBeAg negatifleşmesi açısından üç grup arasında anlamlı fark görülmedi. Olgularımızın hiçbirinde HBsAg kaybı görülmedi. Lamivudin, entekavir ve tenofovir grupları için başlangıç ile birinci yıl APRI, FIB-4 indeks değerleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). APRI için birinci, FIB-4 için ikinci yıldan sonraki yıllarda plato saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda lamivudin, entekavir ve tenofovirin kronik hepatit B hastalarında olumlu etkilerinin olduğu, uzun dönem etkin ve güvenilir olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: APRI, FIB-4, noninvaziv testler, hepatit B

SUMMARY

INTRODUCTION: In the treatment of chronic hepatitis B infection (CHB), the difficulty of administration due to the necessity of biopsy recurrence in the follow-up of treatment response and the presence of acid and coagulopathy in advanced stage patients is disadvantageous. At present, histopathological examination is still the gold standart for the assessment of liver fibrosis in CHB infection. However, it is an invasive and painful procedure that is associated with patient discomfort and in rare cases with potentially life-threatening complications. Additionally it does not allow the dynamic observation of liver fibrosis after treatment. So there is a need for enough number of studies related to the effectiveness of noninvasive tests as APRI and FIB-4 scores instead of liver biopsy. In our study, we aimed to evaluate the efficacy of treatment by comparing the APRI and FIB-4 scores in patients with hepatitis B patients who had lamivudine, entecavir and tenofovir treatments.

MATERIAL AND METHODS: The retrospectively designed study was conducted between July 2017 and February 2019 in Sakarya with the approval of the ethics committee. Between 2008 and 2015, cases with diagnosis of CHB who underwent liver biopsy, treatment and follow-up in the Sakarya University School of Medicine, Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases included. The appropriate statistical analyzes were performed.

RESULTS: 199 patients included in the study, 48 of them had lamivudine, 46 had entecavir and 105 had tenofovir therapies. There was no significant difference between the three treatment groups in terms of gender and age ($p > 0.05$). No significant difference was found between the three groups in terms of ALT normalization over the years ($p > 0.05$). HBeAg seroconversion developed in 5/36 (13.5%) cases. There was no significant difference between the three groups in terms of HBeAg seroconversion. For lamivudine, entecavir and

tenofovir groups, there was a significant difference between the baseline and the first year APRI, FIB-4 index values ($P < 0.001$). Graphically a plateau was seen for the APRI score after first year and a plateau seen for the FIB-4 score after the second year.

CONCLUSION: In our study, it was observed that lamivudine, entecavir and tenofovir had positive effects on chronic hepatitis B patients, and were effective and reliable for long term.

Keywords: APRI, FIB-4, noninvasive tests, hepatitis B



KAYNAKLAR

1. Abdel-Misih, S., Clinics, M. B.-S. and 2010, undefined (no date) ‘Liver anatomy’, surgical.theclinics.com. Available at: [https://www.surgical.theclinics.com/article/S0039-6109\(10\)00052-6/abstract](https://www.surgical.theclinics.com/article/S0039-6109(10)00052-6/abstract) (Accessed: 26 January 2019).
2. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. (2014a) Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi:, Klimik Derg.
3. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. (2014b) Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu.
4. Alkan GN, B. İ. (1998) ‘Hepatit on tanıli hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi.’, Viral Hepatit Dergisi , (1):, p. s;56-58.
5. Bataller, R. and Brenner, D. A. (2005) ‘Liver fibrosis.’, The Journal of clinical investigation. American Society for Clinical Investigation, 115(2), pp. 209–18. doi: 10.1172/JCI24282.
6. Bertoletti, A. and Kennedy, P. T. (2015) ‘The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept’, Cellular & Molecular Immunology, 12(3), pp. 258–263. doi: 10.1038/cmi.2014.79.
7. Bilge, Ü. et al. (2012) ‘Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t) ide-naive’, 2012(3), pp. 247–252. doi: 10.4318/tjg.2012.0380.
8. Birengel S. Tekeli E.Koksal İ, L. H. (Ed’ler) (2007) ‘Kronik Hepatit B’ de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Ozellikler, Tanımlamalar.’, Kronik hepatitlerin tedavisinde guncel yaklaşımlar , (.Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.), p. (s.11-22).
9. Bravo, A. A., Sheth, S. G. and Chopra, S. (2001) ‘Liver Biopsy’, New England Journal of Medicine, 344(7), pp. 495–500. doi: 10.1056/NEJM200102153440706.
10. Brief, P. (2015) ‘Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis b infection’, (March).
11. Brunetto, M. R. et al. (2009) ‘Hepatitis B virus surface antigen levels: A guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B’,

- Hepatology, 49(4), pp. 1141–1150. doi: 10.1002/hep.22760.
12. Calvaruso, V. and Craxì, A. (2014) ‘Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible?’, *Liver International*, 34, pp. 85–90. doi: 10.1111/liv.12395.
 13. Cardoso, A.-C. et al. (2012) ‘Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C’, *Liver International*, 32(4), pp. 612–621. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02660.x.
 14. Castera, L. and Pinzani, M. (2010) ‘Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango?’ Available at: <http://gut.bmj.com/content/59/7/861.short> (Accessed: 15 August 2018).
 15. Chan, H. L. Y. et al. (2014) ‘Effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Hepatitis B e Antigen-Positive Patients With Normal Levels of Alanine Aminotransferase and High Levels of Hepatitis B Virus DNA’, *Gastroenterology*, 146(5), pp. 1240–1248. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.044.
 16. Chang, T.-T. et al. (2006) ‘A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B’, *New England Journal of Medicine*, 354(10), pp. 1001–1010. doi: 10.1056/NEJMoa051285.
 17. Chang, T.-T. et al. (2010) ‘Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B’, *Hepatology*, 52(3), pp. 886–893. doi: 10.1002/hep.23785.
 18. Cheng, J. et al. (2015) ‘Validation of Ten Noninvasive Diagnostic Models for Prediction of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B.’, *PloS one. Public Library of Science*, 10(12), p. e0144425. doi: 10.1371/journal.pone.0144425.
 19. Chevaliez, S. et al. (2008) ‘Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification.’, *Journal of clinical microbiology. American Society for Microbiology (ASM)*, 46(5), pp. 1716–23. doi: 10.1128/JCM.01248-07.
 20. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A, Tangkijvanich P, Komolmit P, et al. (2006) ‘Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods.’, *The Tohoku journal of experimental medicine.* , 210(1), pp. 67–78.
 21. D., B. (2006) ‘Viral hepatitis’, *South African Family Practice. Wiley Blackwell*, 48(8), pp. 29–34. Available at: <https://www.wiley.com/en-us/Viral+Hepatitis%2C+4th+Edition-p-9780470672952> (Accessed: 14 August 2018).
 22. Dienstag, J. L. (2008) ‘Hepatitis B Virus Infection’, *New England Journal of Medicine*,

- 359(14), pp. 1486–1500. doi: 10.1056/NEJMra0801644.
23. Dooley, J. (James S. . et al. (no date) *Sherlock’s diseases of the liver and biliary system*. Available at: [https://books.google.com.tr/books?id=MLBfDwAAQBAJ&pg=PA419&dq=entecavir+vs+tdf+histology+improvement+sherlock+disease&hl=tr&sa=X&ved=0ahUKEwj6mvqAxpjgAhUEIVAKHc4ECAUQ6AEILDAA#v=onepage&q=entecavir vs tdf histology improvement sherlock disease&f=false](https://books.google.com.tr/books?id=MLBfDwAAQBAJ&pg=PA419&dq=entecavir+vs+tdf+histology+improvement+sherlock+disease&hl=tr&sa=X&ved=0ahUKEwj6mvqAxpjgAhUEIVAKHc4ECAUQ6AEILDAA#v=onepage&q=entecavir+vs+tdf+histology+improvement+sherlock+disease&f=false) (Accessed: 31 January 2019).
 24. ‘EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection’ (2012) *Journal of Hepatology*, 57(1), pp. 167–185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
 25. European Association For The Study Of The Liver (2012) ‘EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection’, *Journal of Hepatology*, 57(1), pp. 167–185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
 26. Fallatah, H. I. (2014) ‘Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview’, *Advances in Hepatology*. Hindawi, 2014, pp. 1–15. doi: 10.1155/2014/357287.
 27. Fattovich, G. et al. (1995) ‘Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis.’, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 21(1), pp. 77–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7806171> (Accessed: 11 September 2018).
 28. Fattovich, G. (2003) ‘Natural history of hepatitis B’, *Journal of Hepatology*. Elsevier, 39, pp. 50–58. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00139-9.
 29. Forns, X. et al. (2002) ‘Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model’, *Hepatology*, 36(4I), pp. 986–992. doi: 10.1053/jhep.2002.36128.
 30. Fung, S. K. et al. (2006) ‘Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B’, *Journal of Hepatology*, 44(2), pp. 283–290. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.018.
 31. Garcia-Tsao, G. and Boyer, J. L. (1993) ‘Outpatient Liver Biopsy: How Safe Is It?’, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, 118(2), p. 150. doi: 10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00013.
 32. *Gastroenterology*, S. F.- and 2008, undefined (no date) ‘Mechanisms of hepatic fibrogenesis’, Elsevier. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508508004290> (Accessed: 15 August 2018).

33. Gerlich, W. H. (2007) 'The Enigma of Concurrent Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) and Antibodies to HBsAg', *Clinical Infectious Diseases*, 44(9), pp. 1170–1172. doi: 10.1086/513296.
34. Goodman, Z. D. et al. (2017) 'CLINICIAN ' S CORNER Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis? CLINICAL SCENARIOS OF CIRRHOSIS', *Hepatology*. Elsevier Inc., 25(2), pp. 208–214. doi: 10.1111/liv.13205.
35. Gudowska, M. et al. (2017) 'APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B', *Hepatology*. Elsevier Inc., 25(2), pp. 196–204. doi: 10.1111/liv.13205.
36. Han, Y. et al. (2017) 'The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis.', *International immunopharmacology*. Elsevier B.V., 42, pp. 168–175. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.022.
37. Heathcote, E. J. et al. (2011) 'Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B', *Gastroenterology*, 140(1), pp. 132–143. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.011.
38. Hsu, C. W. et al. (2012) 'Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at Week 24', *BMC Gastroenterology*, 12(1), p. 178. doi: 10.1186/1471-230X-12-178.
39. Ikeda, K. et al. (1998) 'Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients.', *Journal of hepatology*, 28(6), pp. 930–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9672166> (Accessed: 11 September 2018).
40. İltter T. ve ark. (2011a) *Klinik gastroenteroloji ve atlas*. cilt 1,946972. izmir: İzmir Güven Kitabevi.
41. İltter T. ve ark. (2011b) 'No Title', in *Klinik gastroenteroloji ve atlas* cilt 1. İzmir Güven Kitabevi, p. 1055–1058.
42. Infection, I. of M. (US) C. on the P. and C. of V. H., Colvin, H. M. and Mitchell, A. E. (2010) 'Introduction'. National Academies Press (US). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220047/> (Accessed: 14 August 2018).
43. Ishak, K. et al. (1995) 'Histological grading and staging of chronic hepatitis', *Journal of Hepatology*. Elsevier, 22(6), pp. 696–699. doi: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.
44. Jaroszewicz, J. et al. (2010) 'Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural

- history of hepatitis B virus (HBV)-infection: A European perspective', *Journal of Hepatology*, 52(4), pp. 514–522. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.014.
45. Kalafateli, M. et al. (2015) 'Forns index and "FIB4" for staging of fibrosis in adults with chronic hepatitis C', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, (11). doi: 10.1002/14651858.CD011929.
 46. Kaplan, J. E. et al. (2009) 'Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.', *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 58(RR-4), pp. 1-207; quiz CE1–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357635> (Accessed: 16 August 2018).
 47. Köklü, S. et al. (2013) 'Long-term Efficacy and Safety of Lamivudine, Entecavir, and Tenofovir for Treatment of Hepatitis B Virus–Related Cirrhosis', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(1), pp. 88–94. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.003.
 48. Lada, O. et al. (2006) 'Coexistence of Hepatitis B Surface Antigen (HBs Ag) and Anti-HBs Antibodies in Chronic Hepatitis B Virus Carriers: Influence of "Determinant Variants"', *Journal of Virology*, 80(6), pp. 2968–2975. doi: 10.1128/JVI.80.6.2968-2975.2006.
 49. Lai, C.-L. et al. (2007) 'Telbivudine versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B', *New England Journal of Medicine*, 357(25), pp. 2576–2588. doi: 10.1056/NEJMoa066422.
 50. Lampertico, P. et al. (2017) 'EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection', *Journal of Hepatology*, 67(2), pp. 370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
 51. Lavanchy, D. (2005) 'Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention.', *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 34 Suppl 1, pp. S1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461208> (Accessed: 14 August 2018).
 52. Lee, Y. A., Wallace, M. C. and Friedman, S. L. (2015) 'Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story.', *Gut*, 64(5), pp. 830–41. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306842.
 53. Liang, J. et al. (2012) 'Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review.', *Die Pharmazie*, 67(11), pp. 883–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23210236> (Accessed: 8 January 2019).

54. Liaw, Y.-F. et al. (2004) 'Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 351(15), pp. 1521–1531. doi: 10.1056/NEJMoa033364.
55. Loeza-del-Castillo, A. et al. (2008) 'AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis', *Ann.Hepatol.*, 7, pp. 350–357.
56. Lok, A. S. F. and McMahon, B. J. (2007) 'Chronic hepatitis B', *Hepatology*, 45(2), pp. 507–539. doi: 10.1002/hep.21513.
57. Lok, A. S. F. and McMahon, B. J. (2009a) 'Chronic hepatitis B: Update 2009', *Hepatology*, 50(3), pp. 661–662. doi: 10.1002/hep.23190.
58. Lok, A. S. F. and McMahon, B. J. (2009b) 'Chronic hepatitis B: Update 2009', *Hepatology*, 50(3), pp. 661–662. doi: 10.1002/hep.23190.
59. Lok, A. S. F. and McMahon, B. J. (2009c) 'Chronic hepatitis B: Update 2009', *Hepatology*, 50(3), pp. 661–662. doi: 10.1002/hep.23190.
60. Marcellin, P. et al. (2003) 'Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B', *New England Journal of Medicine*, 348(9), pp. 808–816. doi: 10.1056/NEJMoa020681.
61. Marcellin, P. et al. (2013) 'Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study', *The Lancet*, 381(9865), pp. 468–475. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
62. Mason, W. S. et al. (2007) 'Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections', *Journal of Viral Hepatitis*, 14(s1), pp. 22–28. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00911.x.
63. Mast, E. E. et al. (2005) 'A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents.', *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 54(RR-16), pp. 1–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371945> (Accessed: 16 August 2018).
64. MATTHEWS, S. (2007) 'Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection', *Clinical Therapeutics*, 29(12), pp. 2635–2653. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.032.
65. Mevzuat Bilgi Sistemi (no date). Available at: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=9.5.17229&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=> (Accessed: 27 January 2019).

66. O'Brien C, M. D. (no date) 'Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Spect', *Viral Hepatitis – Diagnosis, Therapy, and Prevention.*, (New Jersey: Humana Press), p. 251.
67. Ozdener H. (1997) 'Hepatit Viruslerinin molekuler biyolojisi.', *Viral Hepatit Dergisi*, 1, p. s;1-18.
68. Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate (no date a). Available at: http://0212m3fwc.y.https.www.uptodate.com.proxy.sakarya.deep-knowledge.net/contents/pathogenesis-of-hepatic-fibrosis?search=fibrosis&source=search_result&selectedTitle=12~150&usage_type=default&display_rank=12 (Accessed: 4 July 2018).
69. Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate (no date b). Available at: http://0212m3bcr.y.https.www.uptodate.com.proxy.sakarya.deep-knowledge.net/contents/pathogenesis-of-hepatic-fibrosis?search=Pathophysiology of Fibrosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (Accessed: 4 June 2018).
70. Pathogenesis of hepatic fibrosis - UpToDate (no date c). Available at: http://0212m45ts.y.https.www.uptodate.com.proxy.sakarya.deep-knowledge.net/contents/pathogenesis-of-hepatic-fibrosis?search=fibrosis liver&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (Accessed: 4 November 2018).
71. Pinzani, M. et al. (2008) 'Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography', *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. Nature Publishing Group, 5(2), pp. 95–106. doi: 10.1038/ncpgasthep1025.
72. Pinzani M. (2011) 'Noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis: a window open on the future?', *Hepatology.*, 54(4):, p. 1476–7. 105.
73. Poynard, T. et al. (2003) 'A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases.', *Journal of hepatology*, 38(3), pp. 257–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586290> (Accessed: 14 August 2018).
74. Pungpapong, S. and Kim, W. R. (2013) 'In the eye of the B-holder: Natural history of chronic hepatitis B', *Hepatology*, 58(1), pp. 6–8. doi: 10.1002/hep.26356.
75. Ray, A. S., Fordyce, M. W. and Hitchcock, M. J. M. (2016) 'Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus', *Antiviral Research*, 125, pp. 63–70. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.11.009.
76. Reijnders, J. G. P. et al. (2011) 'Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir', *Journal of Hepatology*, 54(3), pp. 449–454.

- doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.046.
77. Reynaud, L. et al. (2009) 'Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus.', *Therapeutics and clinical risk management*. Dove Press, 5(1), pp. 177–85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436619> (Accessed: 19 November 2018).
78. Romano, L. et al. (2011) 'The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B', *Digestive and Liver Disease*, 43, pp. S2–S7. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60685-8.
79. Rouiller, C. (2013) 'The liver: morphology, biochemistry, physiology'. Available at: https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=HSngBAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=liver+biochemistry&ots=6WKdU-ieaz&sig=7osb_lmIi2p-K7VRAhxN4D-gWkA (Accessed: 26 January 2019).
80. Rudin, D. (2007) 'Lamivudine and interferon versus lamivudine monotherapy for HBeAg-Positive hepatitis B treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials', *Advances in Therapy*, 24(4), pp. 784–795. doi: 10.1007/BF02849971.
81. Rx for hepatic fibrosis - UpToDate (no date). Available at: http://0212m3cuj.y.https.www.uptodate.com.proxy.sakarya.deep-knowledge.net/contents/image?imageKey=GAST%2F50384&topicKey=GAST%2F1266&source=see_link (Accessed: 13 June 2018).
82. Sarin, S. K. et al. (2016) 'Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update', *Hepatology International*, 10(1), pp. 1–98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4.
83. Scheuer PJ. (1991) 'Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment.', *Journal of hepatology.*, 13(3):, p. 372–4.53.
84. Schiff, E. R. et al. (2011) 'Long-Term Treatment With Entecavir Induces Reversal of Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis B', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(3), p. 274–276.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2010.11.040.
85. Scott, L. J. and Chan, H. L. Y. (2017) 'Tenofovir Alafenamide: A Review in Chronic Hepatitis B', *Drugs*, 77(9), pp. 1017–1028. doi: 10.1007/s40265-017-0754-9.
86. Sebastiani G, A. A. (2006) 'Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy.', *World journal of gastroenterology.* , 12(23):, p. 3682.
87. Seetharam, A., Perrillo, R. and Gish, R. (2014) 'Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B', *Current Hepatology Reports*, 13(3), pp. 235–244. doi: 10.1007/s11901-014-0238-2.

88. Serter D. (1997) Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. 1. Baskı. Edited by Serter D (editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; .
89. Shah, A. et al. (2017) ‘The LAW index as an accurate indicator of the initiation of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B’, *Hepatology*. Baishideng Publishing Group Inc, 43(1), pp. 208–214. doi: 10.1111/jgh.13447.
90. Shepard, C. W. et al. (2006) ‘Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination’, *Epidemiologic Reviews*, 28(1), pp. 112–125. doi: 10.1093/epirev/mxj009.
91. Sherman, M. et al. (2006) ‘Entecavir for Treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B’, *Gastroenterology*, 130(7), pp. 2039–2049. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.007.
92. Singal, A. K. and Fontana, R. J. (2012) ‘Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis’, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 35(6), pp. 674–689. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04990.x.
93. Sriprayoon, T. et al. (2017) ‘Efficacy and safety of entecavir versus tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: A randomized controlled trial’, *Hepatology Research*, 47(3), pp. E161–E168. doi: 10.1111/hepr.12743.
94. Standish R, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, D. A. (2006) An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*. 55(4):
95. Sunbul, M. and Leblebicioglu, H. (2005) ‘Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey.’, *World journal of gastroenterology*, 11(13), pp. 1976–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800989> (Accessed: 14 August 2018).
96. Szpakowski, J.-L. and Tucker, L.-Y. (2013) ‘Causes of death in patients with hepatitis B: A natural history cohort study in the United States’, *Hepatology*, 58(1), pp. 21–30. doi: 10.1002/hep.26110.
97. Tabak F. (1998) *Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Günümüzde virüs hepatitlerinde*. 2. Baskı. Edited by T. E. (editorler). Yucel A. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği.
98. Tabak F, T. S. (2013) ‘Türkiye’deki hepatit B epidemiyolojisi yayınlarının metaanalizi.’, *Viral hepatit 2013*, 1(istanbul, İstanbul tıp yayınevi), p. 27–80.
99. Terrault, N. A. et al. (2016) ‘AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B’, *Hepatology*, 63(1), pp. 261–283. doi: 10.1002/hep.28156.
100. Terrault, N. A. et al. (2018) ‘Update on prevention, diagnosis, and treatment of

- chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance', *Hepatology*, 67(4), pp. 1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800.
101. The Merck Manual Tanı Tedavi El Kitabı | İç Hastalıkları Kitapları (no date). Available at: <https://nobeltip.com/product/247/the-merck-manual-tani-tedavi-el-kitabi> (Accessed: 14 August 2018).
 102. Thomas, H. C. (Howard C. . (2014) *Viral hepatitis*. Wiley Blackwell. Available at: <https://www.wiley.com/en-am/Viral+Hepatitis%2C+4th+Edition-p-9781118637272> (Accessed: 4 July 2018).
 103. Tozun, N. et al. (2015a) 'Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study', *Clinical Microbiology and Infection*, 21(11), pp. 1020–1026. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028.
 104. Tozun, N. et al. (2015b) 'Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study', *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier Ltd, 21(11), pp. 1020–1026. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028.
 105. Trépo, C., Chan, H. L. Y. and Lok, A. (2014) 'Hepatitis B virus infection', *The Lancet*, 384(9959), pp. 2053–2063. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8.
 106. Tsochatzis, E. A. et al. (2011) 'Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy', *Journal of Hepatology*, 54(4), pp. 650–659. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.033.
 107. Tsukada, S., Parsons, C. J. and Rippe, R. A. (2006) 'Mechanisms of liver fibrosis.', *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 364(1–2), pp. 33–60. doi: 10.1016/j.cca.2005.06.014.
 108. TÜRKİYE kronik viral hepatit tani ve tedavi rehberi 2015 (no date). Available at: <http://azkurs.org/turkiye-kronik-viral-hepatit-tani-ve-tedavi-rehberi-2015.html> (Accessed: 25 October 2018).
 109. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 - TASL | Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (no date). Available at: <http://www.tasl.org.tr/turkiye-kronik-viral-hepatit-tani-ve-tedavi-rehberi-2017> (Accessed: 15 August 2018).
 110. Ucar, F. et al. (2013) 'APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B', *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(9), pp. 1076–1081. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835fd699.
 111. Udell, J. a et al. (2012) 'Does this patient with liver disease have cirrhosis?', *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 307, pp. 832–42. doi:

- 10.1001/jama.2012.186.
112. Wang, Y. et al. (2013) 'Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B.', *Journal of viral hepatitis*. Wiley-Blackwell, 20(4), pp. e37-46. doi: 10.1111/jvh.12025.
113. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, et al. (2000) *Hepatology* Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immun mechanisms.
114. 'WHO | Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action' (2015) WHO. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/Framework/en/> (Accessed: 9 August 2018).
115. WJG, G. S.-W. *journal of gastroenterology*: and 2009, undefined (no date) 'Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: implementation in clinical practice and decisional algorithms', ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2682233/> (Accessed: 15 August 2018).
116. Woo, G. et al. (2010) 'Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: A systematic review and Bayesian meta-analyses', *Gastroenterology*. Elsevier Inc., 139(4), p. 1218–1229.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.042.
117. World Health Organization (2015) 'Preventing Perinatal Hepatitis B Virus Transmission: A Guide for Introducing and Strengthening Hepatitis B Birth Dose Vaccination', pp. 1–112. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/208278>.
118. Wu, J.-F. and Chang, M.-H. (2015) 'Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life - the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts.', *Journal of biomedical science*. BioMed Central, 22, p. 92. doi: 10.1186/s12929-015-0199-y.
119. Yakoob, R. et al. (2015) 'Noninvasive biomarkers FibroTest and ActiTest versus liver biopsy in chronic hepatitis C patients: the Middle East experience.', *Annals of gastroenterology*. The Hellenic Society of Gastroenterology, 28(2), pp. 265–270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830472> (Accessed: 4 July 2018).
120. Zarski, J. P. et al. (1994) 'Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France', *Journal of Hepatology*, 20(5), pp. 636–640. doi: 10.1016/S0168-8278(05)80352-6.
121. Zhang, J.-M. et al. (2007) 'Coexistence of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) and Heterologous Subtype-Specific Antibodies to HBsAg among Patients with Chronic

Hepatitis B Virus Infection', *Clinical Infectious Diseases*, 44(9), pp. 1161–1169. doi: 10.1086/513200.

