



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATİT B'YE BAĞLI KARACİĞER SİROZU OLGULARINDA
ORAL ANTİVİRAL TEDAVİNİN FİBROZİS ÜZERİNDEKİ
ETKİNLİĞİNİN NONİNVAZİV YÖNTEMLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğba ARSLAN ŞEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA

TOKAT

2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Faruk Kutlutürk'e olmak üzere, Doç. Dr. Türker Taşlıyurt'a, Doç. Dr Şafak Şahin'e, Yrd. Doç.Dr. Süheyla Kaya'ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser Demir'e, Yrd. Doç. Dr. Özge Gümüşay'a, Yrd. Doç. Dr. Samed Rahatlı'ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye teşekkür ederim. Birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan başta Doç. Dr. Banu Öztürk'e olmak üzere, Prof. Dr. Abdulkerim Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Salih Akın'a ve Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanışında bana yol gösteren, desteğini ve bilgisini esirgemeyen, tecrübesini benimle paylaşan değerli danışman hocam Yrd. Doç.Dr. Abdullah Özgür Yeniova'ya en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan zevk aldığım, hem keyifli hem de yorucu zamanlar paylaştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan ve bugünlere getiren değerli anneme,babama ve kardeşime, bana sunduğu kesintisiz manevi destek için eşime ve varlığı ile hayatımı renklendirecek minik kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tuğba Arslan Şen

2016 Tokat

ÖZET

Bu çalışmayla Hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu olgularında oral antiviral tedavinin fibrozis üzerindeki etkinliğinin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

Kronik Hepatit B tanılı, serolojik, patolojik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri ile siroz saptanan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların başlangıç ve takip eden yıllardaki AST, ALT, total bilirubin, kreatinin, trombosit sayısı, INR, HBV DNA düzeyleri ile APRI ve FIB-4 skorları hesaplandı. Oral antiviral tedavi altında başlangıç ve yıllık APRI ve FIB-4 skorları karşılaştırıldı. Aynı zamanda elde edilen verilerle farklı ilaç grupları arasındaki APRI ve FIB-4 skor yanıtları da karşılaştırıldı.

Çalışmada oral antiviral tedavi alan, 1. ve 2. yıl sonunda 42 hastanın, 3. yıl sonunda 37 hastanın ve 4. yıl sonunda 27 hastanın başlangıç ve takipleri boyunca yıllık APRI ve FIB-4 skorları hesaplandı. 1. yıl, 2. yıl, 3.yıl ve 4.yıl APRI ve FIB-4 skorları, başlangıç skorları ile karşılaştırıldığında tüm yıllarda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0.05$). Takip başlangıcında 42 hastanın 17'si (%40,5) lamivudin, 12'si (%28,6) entekavir, 13'ü (%31) tenofovir tedavisi almaktaydı. Antiviral ilaç grupları arasındaki APRI ve FIB-4 skorlar yanıtlarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda, karaciğer biyopsi kullanımının kısıtlı olduğu HBV'ye bağlı karaciğer sirozu hastalarında oral antiviral tedavinin fibrozisi azalttığını noninvaziv yöntem kullanarak saptadık. Dinamik bir süreç olan karaciğer fibrozisinin takibinde ve tedavinin düzenlenmesinde basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir noninvaziv metotların kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler:Kronik hepatit B, siroz, APRI, FIB-4, antiviral tedavi

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the efficacy of oral antiviral treatment on fibrosis in patients with hepatitis B liver cirrhosis by noninvasive methods.

42 patients with hepatitis B virus (HBV)-related cirrhosis, who were diagnosed as cirrhosis by serology, pathologic, biochemical and imaging methods were included in the study. AST, ALT, total bilirubin, creatinine, platelet count, INR, HBV DNA levels, APRI and FIB-4 scores were calculated at baseline and following years. On oral antiviral treatment, baseline and annual APRI and FIB-4 scores were compared. APRI and FIB-4 score responses between different drug groups were also compared.

Annual APRI and FIB-4 scores were calculated during initial and follow-up of 42 patients at the end of the first and second years of treatment, 37 patients at the end of the third year, and 27 patients at the end of the fourth year, who received oral antiviral treatment in the study. The first, second, third and fourth years APRI and FIB-4 score compared with baseline scores showed a statistically significant reduction in all years ($p < 0.05$). At the beginning, of 42 patients, 17 (40.5%) had received lamivudine, 12 (28.6%) had received entecavir and 13 (31%) had received tenofovir. There was no significant difference in APRI and FIB-4 scores between antiviral drug groups.

In our study, fibrosis was assessed by non-invasive methods in patients with hepatitis B virus (HBV)-related cirrhosis, where the use of liver biopsy was limited and we found that oral antiviral therapy reduced fibrosis. We believe that simple, inexpensive and easily accessible noninvasive methods can be used to follow and regulate the treatment of liver fibrosis, a dynamic process.

Keywords: Chronic hepatitis B, cirrhosis, APRI, FIB-4, antiviral therapy

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞERİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.2. KARACİĞERİN FİZYOLOJİSİ	4
2.3. KARACİĞERİN HİSTOPATOLOJİSİ	4
2.4. KRONİK HEPATİT	6
2.5. KRONİK VİRAL HEPATİTLER	6
2.6 . KRONİK HEPATİT B	6
2.7. KRONİK HEPATİT B TANISI	12
2.8. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ	14
2.9. KARACİĞER SİROZU	23
2.10. KARACİĞER BİYOPSİSİ	31
2.11. NONİNVAZİV TESTLER	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- Anti-SLA: Anti soluble liver antijeni
ADV: Adefovir
AHB: Akut Hepatit B
AHB: Akut Hepatit B
ALT: Alanin aminotransferaz
AMA: Antimitokondriyal antikor
ANA: Antinükleer Antikor
Anti-HBc IgG: Hepatit B kor antijenine karşı immunglobulin G
Anti-HCV: Hepatit C virüsü antikor
Anti-HDV: Hepatit Delta virüs antikor
Anti-LKM1: Anti liver/kidney mikrozomal-1 antikor
Anti-LKM3: Anti liver/kidney mikrozomal-3 antikor
APRI: Aspartat aminotransferaz/trombosit oranı indeksi
ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
ASMA: Anti düz kas antikor
AST: Aspartat aminotransferaz
ELİSA : Enzyme- Linked immunoassay
ETV : Entekavir
FIB-4: Fibrosis-4
GGT: Gama glutamil transferaz
HAI: Histolojik aktivite indeksi
HbcAg : Hepatit B kor antijeni
HbeAg : Hepatit B e antijeni
HbsAg : Hepatit B yüzey antijeni
HBV: Hepatit B virüsü
HCC: Hepatoselüler karsinoma
HCV: Hepatit C virüsü
HDV: Hepatit D virüsü
HIV: Human Immunodeficiency Virus
IFN- α : İnterferon alfa
INR : International Normalized Ratio

IU : İnternasyonal ünite
KHB: Kronik Hepatit B
LAM : Lamuvidin
LdT: Telbivudin
MELD: Model for end-stage liver disease
NÜS:Normalin üst sınırı
PCR:Polimeraz zincir reaksiyonu
PegIFN: Pegile İnterferonlar
PLT : Trombosit
PT: Protrombin zamanı
RTE: Real-time elastografi
T. BİL: Total bilirubin
TDF: Tenofovir
TE: Transient elastografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 1: Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir	9
Şekil 2: KHB Enfeksiyonunun Doğal Seyri	14
Şekil 3: HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında izlem ve tedavi kararı	16



TABLolar DİZİNİ

	SAYFA
Tablo 1: Kronik Hepatitin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	12
Tablo 2: HBsAg Pozitif Hastanın İlk Değerlendirilmesi	14
Tablo 3: Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi	20
Tablo 4: Tedavi Yanıtı Tanımlamaları	21
Tablo 5: Direnç Tanımları	22
Tablo 6: Antiviral Dirençte Tedavi Yaklaşımı	22
Tablo 7: Sirozda Fizyopatolojiye Göre Klinik Bulgular	27
Tablo 8: Child Pugh Skorlama Sistemi	29
Tablo 9: Siroz Komplikasyonları	30
Tablo 10: Karaciğer Biyopsisinin Riskleri	31
Tablo 11: Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları	32
Tablo 12: Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak)	33
Tablo 13: Noninvaziv Biyomarkerlar	36
Tablo 14: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Başlangıç Laboratuvar Değerleri	38
Tablo 15: Çalışmaya Alınan Hastaların Başlangıç ve Yıllık APRI ve FIB-4 Skorları	39
Tablo 16: Çalışmaya Alınan Hastaların APRI Skor Yanıtları	39
Tablo 17: Çalışmaya Alınan Hastaların FIB-4 Skor Yanıtları	39
Tablo 18: İlaç Gruplarının Başlangıç APRI ve FIB-4 Skorları	40
Tablo 19: İlaç Grupları Arasındaki APRI Yanıt Farkları	40
Tablo 20: İlaç Grupları Arasındaki FIB-4 Yanıt Farkları	40

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepadnavirüs ailesinin bir üyesi olan HBV enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerinden biridir (1). HBV tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (2, 3). Yaklaşık 2 milyar kişinin bu virüsle karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişi de kronik hepatit B geliştiği bilinmektedir (4). Ülkemizde ise 20 milyon kişinin HBV ile karşılaştığı ve 3,5-4 milyon taşıyıcının bulunduğu, 500.000-1.000.000 arasında kronik hepatit B'li hastanın var olduğu düşünülmektedir (5).

Hepatit; hepatik inflamasyon ve hücre nekrozu sonucu gelişen karaciğer hasarıdır. Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Kronik hepatit ise; karaciğerdeki inflamasyonun 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etiyolojik, klinik ve patolojik açılardan tanımlanan klinik ve patolojik bir durumdur.

Kronik viral hepatitlerin tanısında laboratuvar (serum transaminazları), serolojik tanı, moleküler tanı ve patolojik tanı yöntemleri kullanılır. Karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi açısından karaciğerin histopatolojik incelemesi, özellikle de hepatik aktivite indeksi (derece/grade) ve fibrozis (evre/stage) önemli bir yer tutmaktadır (6).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirilmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan sistem Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir. Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiasyonu gösterir. Evreleme ise; karaciğerde gelişen fibrozisin miktarını (yaygınlık) gösterir (7).

Karaciğer sirozu, karaciğer parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu beraber lobüller ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, diffüz bir kronik karaciğer hastalığıdır. Klinik olarak hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır. Başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çok sayıda faktör rol almaktadır (8).

Karaciğer fibrozisi, herhangi bir nedene bağlı gelişen tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonlanan kronik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisi ve sirozu kronik hepatit B hastalarında

morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Her ne kadar antiviral tedavi, fibrozis ve siroz riskini önemli ölçüde azaltsa da, bazı hastalarda ileri düzeyde fibrozis ve siroz gelişebilir (9).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının histopatolojik sonuçlarını belirlemede altın standarttır (10). Ancak biyopsi, invaziv bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar içerir. Bu nedenle hepatik fibrozisin şiddetini belirlemede noninvaziv, ekonomik ve basit yöntemler geliştirilmektedir. Son on yılda hepatik fibrozisi saptamak için Fibro Test ve Fibroindex, AST/ALT oranı, APRI ve FIB-4 gibi laboratuvar testleri, değerleri ve dizinleri kullanılan birçok noninvaziv metot önerilmektedir (11-13).

Kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon veya nükleoz(t)id analogları ile yapılmaktadır. Günümüzde lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, telbivudin ve tenofovir disoproksil fumarat kronik hepatit B virus infeksiyonu tedavisinde önerilmektedir. Bütün bu nükleoz(t)id analogları kompetitif olarak HBV DNA polimeraz enzimini inhibe eder ve DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. Bu ilaçlar kronik Hepatit B hastalarında biyokimyasal, virolojik ve serolojik düzelmeye sağlamaktadır (14-16). Aynı zamanda fibrozis progresyonunu yavaşlatabilmekte, fibrozis ve sirozu geri çevirebilmektedir (17-19) .

Biz de bu nedenle Hepatit B' ye bağlı karaciğer sirozu olgularında oral antiviral tedavinin fibrozis üzerindeki etkinliğinin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KARACİĞERİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Karaciğer sağ üst kadranda bulunur ve midklaviküler hat boyunca beşinci interkostal aralıktan sağ kostal kenara kadar uzanım gösterir. İspirasyon esnasında karaciğerin alt ucu kostal yayın altına kadar iner.

Karaciğerin ortalama ağırlığı erkeklerde 1800 gram, kadınlarda 1400 gramdır. Anatomik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşur. Başlıca hepatositler, damarlar, safra boşaltım sistemi ve bağ dokusu olmak üzere dört yapısal elemandan meydana gelmektedir. Karaciğerin kanlanması hem hepatik arter, hem de portal ven aracılığıyla sağlanır (20).

Karaciğer, 'lobül' veya 'asinus' denilen birimlerden oluşur. Karaciğer lobülü, kenarlarında portal alanların, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven) bulunduğu hegzagonal ünitlerdir. Portal alan, portal ven ve hepatik arter dalları ile interlobüler safra kanalından oluşur. Bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklindeki alana asinus denir (21).

Hepatik asinus modeli; kanın arteriyel ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaşır, kordonlar şeklinde sıralanan hepatositlerce işlendikten sonra terminal hepatik venüllere dökülmesi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu model, hepatositleri, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alana ayırır. En iyi kanlanan periportal kısım alan 1, interlobüler kısım alan 2 ve en az kanlanan perivenüler kısım alan 3 olarak adlandırılır (22).

Karaciğer parankim hücreleri olan hepatositler, poligonal olup, merkezinde santral yerleşimli nükleusları bulunur. Hepatositler, biri diğerinin üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanım gösterirler. Bu kordonların (Remarck kordonları) arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene kan akımı olur. Sinüzoidler, fenestralı bir bazal membrana oturmuş endotel hücreler ile çevrilidir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında ancak ultrastrüktürel düzeyde görülebilen disse mesafesi bulunur. Bu mesafede, fenestralı bazal membrandan süzülen plazma, özellikle tip I ve tip IV olmak üzere kollajenler, fibronektin ve proteoglikanlar bulunur. Disse mesafesindeki kollajen fibriller hepatositlere destek olan retikülün

çatıyı oluşturur. Bu çatının korunması da karaciğerin rejenerasyonunun ve bütünlüğünün devamı için gereklidir (21).

KARACİĞERİN FİZYOLOJİSİ

Karaciğer parankimi belli işlevleri üstlenmiş kesin sınırlarla ayrılan bölümler içermez; her hepatosit karaciğere ait her işlevi yerine getirebilir. Ancak; alan 1'deki hepatositler daha çok glukoneogenez, yağ asidi oksidasyonu, aminoasit parçalanması, kolesterol üretimi ve safra asidi sekresyonu ile ilgili görevler üstlenirken; alan 3'teki hepatositler glikoliz, lipogenez, detoksifikasyon gibi işlevlere ağırlık verir (13).

KARACİĞERİN HİSTOPATOLOJİSİ

Karaciğer kalıtsal ve edinilmiş birçok hastalığa maruz kalabilir. Özellikle kalıtsal hastalıkların karaciğerde daha özgü bulguları bulunmakla birlikte, genellikle karaciğerdeki hasara neden olan etkenin tipinden bağımsız olarak, birçok farklı hastalıkta görülebilen temel morfolojik lezyonlar bulunmaktadır.

Balon Dejenerasyonu

Hepatositler şişmiş ve sitoplazmik organeller nükleus çevresinde düzensiz kümelenmiştir. Sitoplazmada boşluklar vardır. Biyopside akut hepatit bulguları gözlenir. En sık steatohepatit ve viral hepatitte görülür. Hücre membran hasarına bağlıdır.

Tüysü Dejenerasyon

Soluk sitoplazmalı ve sitoplazmasında çok ince iplikçikler izlenen şişmiş karaciğer hücreleridir. Balon dejenerasyonu ile karıştırılabilir. Safra içermesi ve biyopside kronik kolestaz bulgularının varlığı ile ayırt edilir. Safra tuzlarının retansiyonuna bağlı hücre hasarını gösterir.

Fokal Nekroz (Spotty Nekroz, Litik Nekroz)

Nekrotik hepatositler ile çevresinde lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar odaklardır. En sık viral hepatitte ve diğer inflamatuvar olaylarda görülür. Başka patolojik bulgu içermeyen biyopsilerde de görülebilir. Fokal nekroz tek başına nonspesifik bir bulgudur.

Konfluent Nekroz

Birbirine bitişik bir grup hepatositin ölümüdür. En sık viral hepatit, otoimmün hepatit ve ilaca bağlı hepatitlerde görülür.

Köprüleşme Nekrozu

Karaciğerdeki anatomik yapıları birbirine bağlayan konfluent nekrozdur. Nekroz, portal alanlar ve terminal venleri birleştirecek derecede olduğunda köprüleşme terimi kullanılır. Porta-santral, porta-portal, santral-santral olabilir. Şiddetli akut viral hepatit, otoimmün hepatit, ilaca bağlı hepatitte görülebilir. Kronik hepatitlerde, köprüleşme nekrozunun varlığı, hastalığın ağır seyrettiğini ve iyileşme olasılığının azaldığını düşündürür.

Masif Nekroz

Köprüleşme nekrozunun daha da ağır şeklidir. Birkaç asinüsü birden tümüyle tuttuğunda submasif, sağlam parankim hiç kalmadığında masif terimi kullanılır. Fulminan hepatitin histolojik görünümlerindedir.

Sentrilobüler Nekroz

Esas olarak asinüsün 3 numaralı alanını tutan zonal bir nekrozdur. Akut veya kronik konjesyonun morfolojik bulgularından biri olarak da sayılmaktadır.

Fibrozis

Yara iyileşmesinin doğal bir sonucudur. Karaciğerde de çeşitli zedelenmeleri takiben oluşabilir. Köprüleşme nekrozunu takiben oluşan fibrozis, rejenerasyon ile beraber olduğunda hastalık süreci siroza doğru ilerler.

Rejenerasyon

Hepatositler, rejenerasyon yeteneği yüksek hücrelerdir. Karaciğeri çok ağır bir şekilde etkileyen fulminan hepatit gibi bazı hastalıklarda bile, eğer retikülin çatısı korunmuşsa, rejenerasyon ile hücreler haline dönebilir. Etkenin cinsine, etki derecesine ve karaciğerin durumuna bağlı olarak retikülin çatısı da zedelenebilir ve bu durumda skatris gelişebilir. Skatris, karaciğerin özel mikroasiner yapısını yaygın olarak zedeleyecek biçimde oluşursa zedelenmeyi izleyen rejenerasyon yetersiz, hatta zararlı olabilir(21-23).

KRONİK HEPATİT

Kronik hepatit, değişik derecelerde hepatik inflamasyon ve nekrozun en az 6 ay sürdüğü, çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkan bir dizi karaciğer hastalığını ifade etmektedir. Kronik hepatitler birkaç kategoride toplanmıştır: kronik viral hepatitler, ilaçla indüklenen kronik hepatitler, otoimmün kronik hepatitler (22).

Tablo 1: Kronik Hepatitin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (24)

Hepatitin Tipi	Tanısal Test(ler)	Otoantikörler
Kronik hepatit B	HBsAg, Anti-HBc IgG, HBeAg, HBV-DNA	Nadir
Kronik hepatit C	Anti-HCV, HCV-RNA	Anti-LKM1
Kronik hepatit D	Anti-HDV, HDV-RNA, HBsAg, Anti-HBc IgG	Anti-LKM3
Otoimmün hepatit	ANA, Anti-LKM1, Hiperglobulinemi	ANA, Anti-LKM1, Anti-SLA
İlaçla indüklenen	-	Nadir
Kriptojenik	Hepsi negatif	Yok

KRONİK VİRAL HEPATİTLER

Viral hepatitlerden hepatit A ve E, enterik yolla bulaşır. Kendi kendini sınırlayıcıdır ve kronik hepatite neden olmaz. Bunun aksine kronik hepatitin tüm klinikopatolojik prezentasyonu kronik viral hepatit B ve C'li hastalarda ve kronik hepatit B'nin üzerine eklenen kronik hepatit D'li hastalarda görülür (24).

KRONİK HEPATİT B

HBV Özellikleri

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı (% 70 çift, % 30 tek) dairesel bir DNA genomu içeren ikozahedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısıyla bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada

çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir (25).

HBV, zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu şekilde kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (26).

HBV' nin genotiplerinin sayısı 10'a (A'dan J'ye) ulaşmıştır. Genotip A, Sahraaltı Afrika, Kuzey Avrupa ve Batı Avrupa; genotip B, Tayvan ve Vietnam; genotip C, Çin, Japonya ve Kore; genotip D, Hindistan, Avrupa, Afrika ve Akdeniz ülkeleri; genotip E, Batı Afrika; genotip F, Orta ve Güney Amerika; genotip G, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD); genotip H, Orta Amerika; genotip I, Vietnam ve Laos; genotip J, Japonya'da saptanmaktadır (27-30). Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin tamamına yakını, genotip D oluşturmaktadır (31).

Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin bu virüsle karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişi de kronik hepatit B geliştiği bilinmektedir. Her yıl 500 000-700 000 kişinin HBV enfeksiyonu ve/veya komplikasyonları nedeniyle hayatı kaybettiği tahmin edilmektedir (4, 32-34).

Kronik hepatit B prevalansı bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir (35, 36) :

1. Düşük Prevalans: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) $< \%2$ (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda);
2. Orta Prevalans: HBsAg $\%2-7$ (Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika);
3. Yüksek Prevalans: HBsAg $\geq \%8$ (Güneydoğu Asya, Çin, Sahraaltı Afrika).

Ülkemizde farklı örneklemeler sonucunda HBsAg sıklığı $\%0.8- 5.7$ arasında bulunmuştur. HBsAg pozitifliği bölgesel açıdan değerlendirildiğinde, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmaktadır. Ege ve Marmara Bölgesi'nde $\%3.4$, İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde $\%4.8$, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde $\%6.2$ oranında HBsAg pozitifliği bildirilmiştir. Türk Kızılayı Kan Merkezlerinde kan

bağışçılardan 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 (37).

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır (38):

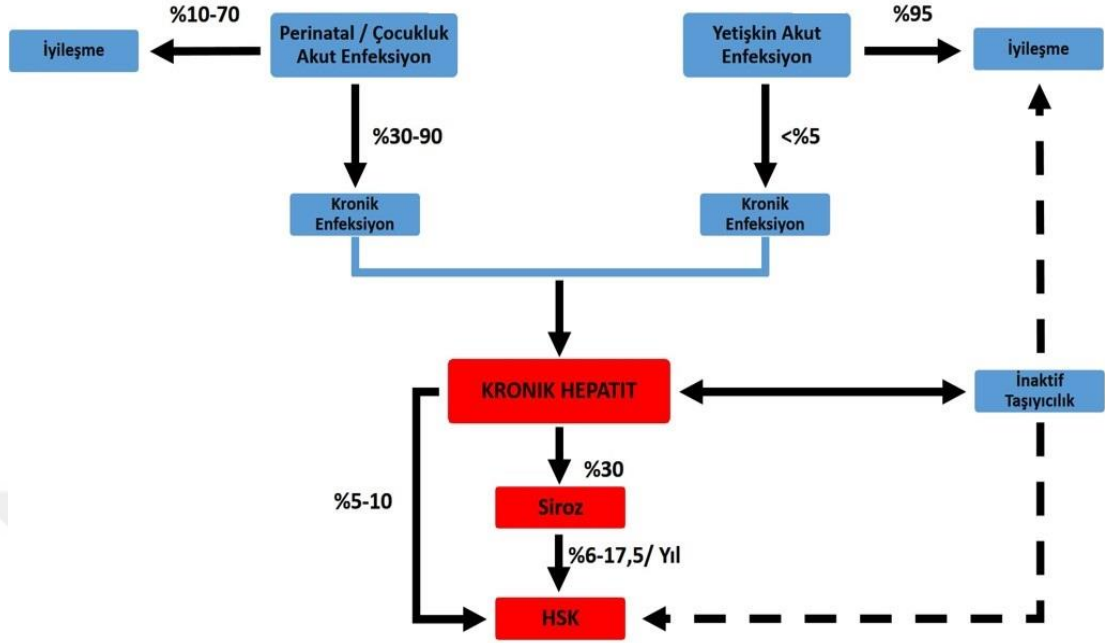
1. Perkütan (parenteral) bulaş: En önemli bulaş yollarındandır. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal yada kütanöz temas yoluyla gerçekleşmektedir. İntravenöz ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma en önemli bulaş yollarıdır.
2. Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar)
3. İnfekte anneden yenidoğana bulaş (vertikal)
4. Horizontal yol: Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas

HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HBV enfeksiyonunun doğal seyrinin ve patogeneziindeki mekanizmaların iyi bilinmesi tedavi ve izlem kararının verilmesinde son derece önemlidir.

Hepatit B hastalığının seyri ve prognozu, HBV, hepatosit ve vücudun bağışıklık sistemine bağlı olarak şekillenir. Bu durum enfeksiyonun alındığı yaştaki immün sisteme ve virüse karşı tolerans veya kompetansa bağlı olarak değişir.

Erişkin bir insanda immün yanıt iyi yani hasta immün kompetan olduğu için HBV, vücuttan %90'nın üzerinde temizlenir ve hasta tam iyileşir. Yenidoğan ve çocuklarda ise immün yanıt yetersiz yani hasta immün toleran olduğu için virüsün immün sistem tarafından erken tanınması ve klirensi gecikir ve yeterli olmaz. Bu nedenle sıklıkla kronikleşme görülür (39).



Şekil 1: Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir (40)

HSK:Hepatoselüler Kanser

Akut Hepatit B

Akut Hepatit B (AHB), HBV ile karşılaşmayı takiben altı hafta ile altı ay arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra gelişmekte ve asemptomatik enfeksiyondan, fulminan hepatite kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır (40).

AHB’de vücudun verdiği immün cevap iyi ve yeterli ise hastalık iyileşirken, yetersiz cevapta kronikleşme görülür. Şiddetli ve kontrolsüz immün cevapta enfeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. AHB’de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg’nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs’nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (40, 41).

Kronik Hepatit B

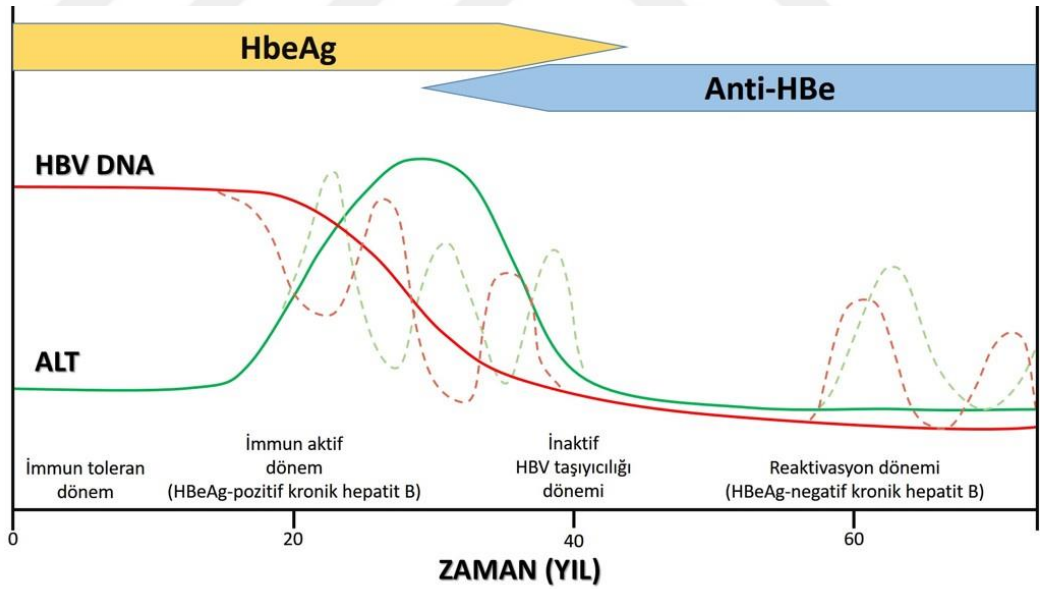
Akut enfeksiyonu takiben, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B’nin göstergesidir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra hastaların %5-

10'unda kronikleşme gözlenmektedir. Hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken diğer bir kısmında hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile birlikte karaciğerde hasar da devam eder (42).

Kronik hepatit B (KHB) birbirini takip eden dört farklı dönemde gelişir:

- 1. İmmün Toleran Dönem:** HBV ile karşılaşılmasına rağmen immün sistemin uyarılmadığı ve immün yanıtın görülmediği dönemdir. Sıklıkla enfeksiyonu doğumda ya da erken çocukluk çağında alan kişilerde görülür. Ancak nadiren geç çocukluk ve erişkinlik çağında da görülebilir (43). Bu dönemde immün sistemin gelişimi tamamlanmadığından HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap verilemez ve virusun çoğalması devam eder. Bu dönemdeki hastalarda virusun replikasyonu devam ettiğinden, HBeAg pozitif ve HBV DNA düzeyi de yüksektir. Ancak yetersiz immün cevap nedeniyle hepatosit hasarı olmadığından karaciğerde nekroinflamasyon gelişmez ve bu nedenle transaminaz değerleri normal saptanır (44). Hastalar asemptomatiktir ve genellikle bir rastlantısal olarak saptanır. Perinatal ya da yenidoğan döneminde alınmışsa bu faz daha uzun (10-40 yıl), bulaştırıcılık daha yüksek ve serokonversiyon daha geçir. Çocukluk döneminde alınmış ise daha kısa (15 -20 yıl) ve serokonversiyon sıklıkla puberte civarındadır. HBV ile erişkin döneminde karşılaşılırsa bu faz ya hiç yoktur veya 1-4 ay gibi kısa bir dönemdir (41). Bu dönem genellikle iyi seyirli olduğundan tedavi önerilmez (45).
- 2. İmmün Klirens Dönemi (İmmün Aktif Dönem):** Bu dönemde, immün sistemin aktivite göstermeye başlamasıyla HBV antijenlerine karşı gelişen immün cevaba bağlı olarak hepatoselüler hasar oluşmaya başlar (46). Hastalarda HBeAg pozitifliği sürerken, serum HBV DNA ve ALT düzeylerinde dalgalanmalar görülür. HBeAg pozitif KHB olarak da ifade edilen bu dönemde, karaciğerde aktif inflamasyon ve kronik hepatit bulguları gözlenir (40, 41). Hastalar sıklıkla asemptomatik olmakla beraber bazı vakalarda akut hepatite benzeyen ve karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanabilen alevlenme atakları görülebilir (47). Alevlenme atağında HBeAg serokonversiyonu olmayabilir; ancak her atak hepatoselüler hasarın ilerlemesine sebep olur. Bu nedenle alevlenmelerin sıklığı ve bu dönemin uzun sürmesi, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC) görülme riskini artırmaktadır (48, 49).

3. **İnaktif Hepatit B Virusü Taşıyıcılığı Dönemi:** İmmün yanıtın sonlanmasıyla başlayan bu immün temizlenme döneminde, transaminaz değerleri normal , virus replikasyon hızı düşük ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite hafif düzeydedir. Olgular HBeAg-negatif , anti-HBe pozitif ve HBV DNA düzeyi çok düşük saptanmaktadır (50). Hastaların büyük bir kısmı uzun yıllar bu dönemde kalır. Bu döneme erken giren hastalarda prognoz genellikle iyidir. Ancak, bu dönemde hasta karaciğerde minimal fibroz ve hafif şiddette bir hepatit tablosu olmakla beraber, özellikle 40 yaşın üzerindeki bazı vakalarda ciddi karaciğer hasarı da olabilmektedir (51, 52).
4. **Reaktivasyon Dönemi:** Bu dönem, HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif olgularda viral replikasyonun tetiklenmesiyle başlar. Karaciğerde devam eden nekroinflamasyonun sonucu olarak ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyi yüksektir (53). Bu dönemdeki hastalarda HBV genomunda prekor ve kor promotör bölgesinde mutasyon olduğu için HBeAg üretilemez veya çok az üretilir; ancak viral replikasyon devam eder (54, 55).



Şekil 2: KHB Enfeksiyonunun Doğal Seyri (41)

KRONİK HEPATİT B TANISI

KBH enfeksiyonu olan kişilerin ilk değerlendirilmesi ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene içermelidir. Koenfeksiyonlar açısından risk faktörleri, alkol kullanımı, ailede HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri, aşılama durumu sorgulanmalıdır. Biyokimyasal, virolojik ve histolojik değerlendirmelerle beraber HCV, HDV, HIV gibi diğer hepatit nedenlerinin dışlanmalıdır (56).

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. 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 belirteçtir. Serum ALT düzeyinin artması hepatositteki nekroinflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olmakla beraber ALT düzeylerinin normal olması nekroinflamasyon veya fibrozisin olmadığı anlamına da gelmez. ALP, karaciğerdeki safra kanalliküllerindeki villuslarda bulunur. Karaciğer hasarında, safra yolu obstruksiyonlarında ve kemik hastalıklarında serum düzeyleri artar. GGT, karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunur; bu organ ve dokuları etkileyen hastalıklarda düzeyleri artabilir. ALP ve GGT' nin birlikte artışı, karaciğer kaynaklı bir hastalığın olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

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. HBcAg, infekte hepatositlerde üretilen hücreiçi bir antijendir; serumda saptanamaz. Kor antikoru ise serumda saptanabilir. Anti-HBc IgM, AHB tanısında önemli bir belirteçtir. Anti-HBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir. HBeAg, prekor proteini tarafından kodlanarak üretilen ve genellikle replikasyonu ve infektiviteyi gösteren bir antijendir.

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.

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 (37).

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, olesterol, 2-makroglobulin, trombosit sayısı, trombosit hacmi, haptoglobulin gibi) ve bunların çeşitli Őekillerde formülasyonu ile oluşan indeksler (APRI, FIB-4, FibroTest) bulunmaktadır. Karaciğer sertliği ölçümü, ileri derecede fibrozisi değerlendirmede (Metavir 3) diğer serum testlerine göre en iyi yöntem olarak bulunmuştur. Ancak bu noninvaziv testler karaciğer biyopsisinin yerini tümüyle almamış olup, tanıda tamamlayıcı testler olarak kullanılabilir (57).

Tablo 2: HBsAg Pozitif Hastanın İlk Değerlendirilmesi (56)

	Bütün hastalar	Seçilmiş hastalar
Anamnez / Fizik Muayene	Siroz semptom ve bulguları Alkol Metabolik risk faktörleri Ailede HCC öyküsü Aşılama durumu	
Rutin Laboratuvar Testleri	AST, ALT, ALP, bilirubin, albumin, kan sayımı, INR	Diğer nedenlerin ekartasyonu için gerekli testler AFP, GGT
Seroloji / Viroloji	HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA (IU/ml) Anti-HAV IgG (negatifse aşılmalı)	HBV genotipi Anti-HDV Anti-HCV Anti-HIV
Görüntüleme / Evreleme	Karın USG Transient elastografi Serum Fibroz Paneli (APRI, FIB-4, veya FibroTest)	Karaciğer Biyopsisi

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

KHB'de tedavinin amacı, hastalığın ilerlemesiyle gelişebilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonları önlenmek, hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır (58). Tedavide ana hedef serum HBV DNA düzeyini sürekli baskılamak ve ölçülebilir düzeylerin altında tutmaktır. Böylelikle siroz ve HCC gibi komplikasyonların engellenmesi amaçlanmaktadır. Tedavinin hedefleri HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda farklılık göstermektedir (37).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde hangi grup hastalara hemen tedavi başlanması, hangi hastaların bekleyebileceği ve hangi grup hastaların izlenip tedavi endikasyonu ortaya çıktığında tedaviye alınmaları gerektiği hususu büyük önem taşımaktadır (57):

A.Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin hemen başlanması gereken hastalar

- Hayatı tehdit eden karaciğer hastalıkları: Akut karaciğer yetmezliği, dekompanse siroz, kronik hepatitin alevlenmesi

- Kısa sürede karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HCC riski olanlar: Kompanse siroz ve yüksek HBV DNA
- İmmünsüpresif tedavi alacak HBsAg pozitif hastalar
- Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar
- İlerleyici karaciğer hastalığı riski taşıyanlar

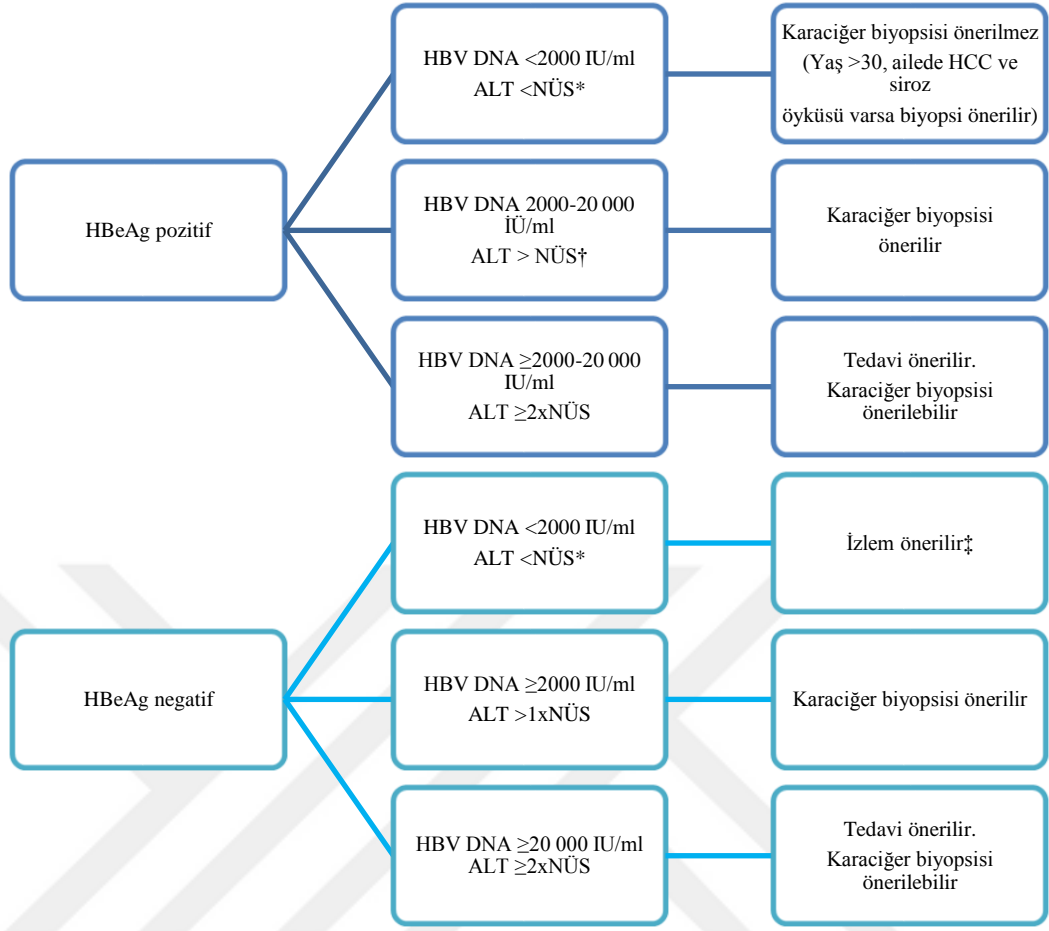
B. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu olabilecek hastalar

- İmmün aktif fazda olup ileri fibrozis veya sirozu olmayan vakalar

C. Tedavinin hemen uygulanması gerekmeyen ve izlenmesi gereken hastalar

KHB tedavi adayları kılavuzlara göre farklılık gösterse de HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalar için izlem ve tedavi kararına ilişkin optimal yaklaşımlar belirlenmiştir (57):

- HBeAg pozitif, 30 yaşın altında, ALT düzeyi normal, HBV DNA düzeyi yüksek, belirgin karaciğer hastalığı olmayan, ailede HCC ya da siroz öyküsü olmayan hastalar 3-6 ay arayla izlenmelidir.
- HBeAg pozitif, 30 yaşın üzerinde, ALT düzeyi normal, HBV DNA düzeyi yüksek, ailede HCC ya da siroz öyküsü olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.
- Serum HBV DNA düzeyi düşük ya da negatif ve serum ALT düzeyi normal hastalar 6-12 ay arayla izlenmelidir.
- HBsAg negatif, HBV DNA pozitif hastalar takip ve tedavi yönünden HBsAg pozitif hastalar gibi değerlendirilir.



Şekil 3: HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında izlem ve tedavi kararı (37)

*3-6 ay arayla en az 3 kez normalin üst sınırını geçmemesi.

†3-6 ay arayla en az 2 kez normalin üst sınırını geçmesi.

‡İleri karaciğer hastalığı olmayan veya HDV koenfeksiyonu / süperenfeksiyonu olmayan hastalarda.

HBsAg pozitif ve HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml saptanan, karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 veya Fibrozis ≥ 2 olan hastalara interferon veya oral antiviral ilaçlar ile tedavi başlanmalıdır.

Kompanse siroz ve HBV DNA düzeyleri saptanabilen, HBe Ag pozitif/negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmelidir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar/ karaciğer biyopsisi veya noninvaziv fibrozis ölçüm yöntemleri ile siroz tanısı konabilir. Dekompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA

düzeyleri olan, HBe Ag pozitif/negatif ya da karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile hemen tedavi edilmelidir. Bu hastalar için biyopsi gerekmemektedir (57).

Antiviral Tedavi

Günümüzde HBV tedavisinde iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1-İmmün modulatörler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)

2-Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleozid ve nükleotid analogları)

İnterferon ile immün sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması ile KHB hastalarının tedavisi yapılmaktadır. KHB tedavisinde, nükleozid analogları olarak lamivudin, telbivudin ve entekavir, nükleotid analogu olarak da Adefovir ve tenofovir son 10 yıl içinde kullanım onayı almıştır (59). Standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde bulunan ve endikasyon onayı almış ilaçlardır. (57).

Lamivudin: 1998 yılında HBV tedavisi için onay almıştır. LAM, HBV enfeksiyonu tedavisinde yıllarca ilk seçenek olarak kullanılmıştır. Sitozin analogu olup monofosfat formu HBV DNA'ya eklendiğinde zincir sentezi sonlanır. İlacın düşük genetik bariyeri nedeniyle kolay direnç gelişmektedir. Direnç gelişen olgularda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlardan dolayı yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler yapılmıştır (60, 61).

Adefovir dipivoksil: ADV, antiretroviral revers transkriptaz inhibitörüdür. HBV tedavisinde kullanım onayını 2002 yılında almıştır (62). Etkinliğinin yavaş, genetik bariyerinin düşük, nefrotoksisite riskinin ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü antiviral ajanların kullanıma girdikten sonra ilk seçenekler arasından çıkmıştır (63).

Telbivudin: LdT, HBV tedavisinde kullanım onayını 2006 yılında almıştır. LAM'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gebe (kategori B) ve viral yükü düşük olan naif hastalarda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilir. Ancak 3-6 aylık aralıklarla direnç açısından takip edilmesi gerekir (64, 65).

Entekavir: ETV, antiretroviral revers transkriptaz inhibitörü, siklopentil guanosin analogudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV tedavisinde kullanım onayını 2005 yılında almıştır. ETV, TDF dışındaki nükleoz(t)id analogları (NA) ile kıyaslandığında, genetik bariyeri yüksek olduğundan daha güçlü HBV DNA supresyonu sağlamaktadır. ETV ile yapılan birçok çalışmada HBeAg negatif ve HBeAg pozitif olgularda genotipik direnç hızlarının düşük (%1.2) olduğu gösterilmektedir (66). Direnç hızı düşük olmakla beraber tamamen sıfır olmadığı için yakın takip önerilmektedir (67). LAM ile benzer direnç profili olduğundan LAM direnci olan hastalarda kullanılmaması daha uygundur (37).

Tenofovir: TDF, HBV'nin yanı sıra HIV enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılan bir nükleotid (adenosin 5' monofosfat) analogudur. KHB tedavisi için 2008 yılında kullanıma girmiştir. Yapısal olarak ADV'ye benzeyen bir nükleotid analogu olmakla beraber genetik bariyeri yüksek olan etkili bir antiviraldir. Yedi yıllık kullanımı süresince TDF'ye direnç saptanmamıştır (68). Kategori B olması nedeniyle gebelerde tercih edilmesi önerilmektedir. Günümüz kullanılan en uygun tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (69).

İnterferon/Pegile İnterferonlar: Yüksek etkinliği ve kullanım süresinin sınırlı olmasından dolayı standard interferonların yerini PegIFN almıştır. PegIFN, yanıt hızları yüksektir; ancak uzun süreli takipte relaps hızlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Kullanımının yararlı olabileceği düşünülen bazı seçilmiş hastalar gruplarında kullanılabilir. Virolojik yanıt, başlangıç ve tedavi sonu viral yük, yaş ve genotipe göre öngörülebilmektedir. HBV DNA 2000-20 000 IU/ml olan ve ALT düzeyi >2 NÜS veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozisi olan genç hastalarda önerilmektedir (15).

Tedavi Seçimi

Pegile interferonların kullanımı (57)

- Genotip D'de PegIFN yanıtı diğer genotiplere göre daha düşük olduğundan seçilmiş vakalarda tedavide kullanılabilir.
- HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA <2x10⁶ IU/ml) ve ALT'si yüksek olan (ALT > 2XNÜS) hastalarda etkisi daha yüksektir.

- ALT normal olan veya HBV DNA > 109 IU/ml olan hastalara verilmemelidir.

Oral antivirallerin kullanımı (57):

- Viral yükü yüksek olan hastalarda (HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/ml) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir.
- Viral yükü düşük (HBV DNA < 2×10^6 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 hastalarda 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 hastalarda 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 işbirliğinde 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 (57).

Tablo 3: Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi (56)

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

*HBeAg pozitif olgularda, Anti-HBe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir. Oral antivirallerle tedavide Anti HBs pozitif olduktan 1 yıl sonrasına kadar tedaviye devam edilebilir.

Tedavi Takibi

Pegile interferon alfa alan hastalara, 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 hastalarda 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 (10, 16).

Yanıt Değerlendirme

KHB tedavi yanıtı değerlendirilirken çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Bunlar biyokimyasal yanıt, virolojik yanıt, serolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt olarak sınıflandırılmaktadır (15).

Tablo 4: Tedavi Yanıtı Tanımlamaları (57)

YANIT	TANIM
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olması
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olması
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, Nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PCR ile saptanmayacak düzeye inmesi
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olması
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesi
Histolojik yanıt	Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olması
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması
Tedavi sonu yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıt
Kalıcı yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıt

Viral Direnç ve Direncin İzlemi

KHB'nin nükleoz(t)id analoglarıyla tedavisinde gelişen ilaç direnci, önemli bir sorundur (70). 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 (71).

Antiviral ilaç başlanan hastalara 3-6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphe edilmelidir (56):

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

Tablo 5: Direnç Tanımları (57)

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	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

Antiviral ilaç kullanımı sırasında direnç gelişmesi halinde öncelikle ilaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır. Yeni bir ilaca geçilmeden önce her hastada uyumsuzluk ile dirençli virüsler ayırt edilmeli ve antiviral direnç düşünülen olgularda direnç mutasyonları araştırılmalıdır (72). Antiviral ilaç değişikliği hemen yapılmalıdır (57).

Tablo 6: Antiviral Dirençte Tedavi Yaklaşımı (56)

Antiviral direnci	Yaklaşım	Ek öneri: çapraz direnç dışında iki ilaç	referans
Lamivudin direnci	Tenofovir	Lamivudine devam; tenofovir ekle (veya emtrisitabin-tenofovir)	(73)
Telbivudin direnci	Tenofovir	Telbivudine devam; tenofovir ekle	-
Adefovir direnci	Entekavir	Adefovire devam; entekavir ekle	(74)
Entekavir direnci	Tenofovir	Entekavire devam; tenofovir ekle (veya emtrisitabin-tenofovir)	(75, 76)
Çoklu ilaç direnci	Tenofovir	Tenofovir ve entekavir kombinasyonu	(75, 77)

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 (57).

Peg-IFN'a Yanıtsızlık (57):

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

Oral Antiviral İlaçlara Yanıtsızlık (57):

- Tedavinin 3. ayında HBV DNA'da <1 log düşme varsa (direnç yok, antiviral etkinlik yok), primer yanıtsızlık 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 diğer potent antiviral ilaca geçilmesi önerilebilir.

KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çeşitli faktörlerin yol açtığı parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumuyla birlikte bozulmuş lobüler ve vasküler yapıyla karakterize, geri dönüşümsüz diffüz bir kronik karaciğer hastalığıdır. Yalnızca bağ dokusu artışı veya yalnızca rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinik olarak hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır. Etiyolojik faktör ne neden olursa olsun sonuçta ortaya çıkan morfolojik tablo aynıdır (24).

Fibrozis, siroz ile eş anlamlı değildir. Karaciğer fibrozisinde lobuler yapı ve kanlanma korunmuştur. Fibrozis; kalp yetmezliğinde, konjenital hepatik fibroziste ve granümatöz karaciğer hastalıklarında da oluşabilmektedir (78).

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklere, fonksiyonel duruma, klinik evreye veya etyolojik nedenlere dayanılarak sınıflandırılmaktadır. Klinik uygulamalarda etiyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

Fonksiyonel olarak aktif ve inaktif olarak iki grupta sınıflandırılabilirken klinik olarak kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönem izlenir. Hastaların ancak %25-30'u kompanse dönemde tanı alır (79).

Morfoloji

Karaciğer sirozu morfolojik olarak mikronodüler, makronodüler ile mikro ve makro nodüllerin bir arada görüldüğü karışık (miks) olmak üzere üç şekilde ayrılır (80):

1. Mikronodüler siroz: Çapı 3 mm'den küçük rejenerasyon nodülleri ve tüm lobüllerin tutulumu ile karakterizedir. Zamanla miks veya makronodüler tipte sonuçlanır. Alkolik siroz bu tipi temsil eder.
2. Makronodüler siroz: Çapı 3 mm'den büyük, değişik boyutlarda nodüller ve septa oluşumu ile karakterizedir. Büyük nodüller içinde sağlam nodüllerde bulunabilir. En sık sebebi viral hepatitlerdir.
3. Miks nodüler siroz: Karaciğer sirozlarının büyük bir kısmı bu gruba girer. Makro ve mikro nodüler tiplerin özellikleri birlikte gözlenir.

Etiyoloji

Karaciğer sirozu, dünyada ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Etiyolojik nedenlerin sıklığı sosyo-ekonomik ve kültür özelliklere göre farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Amerika'da karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, Uzakdoğu, Ortadoğu ve ülkemizde başlıca neden viral hepatitlerdir (81).

Karaciğer Sirozunda Etiyoloji (82)

A-Nedeni Kanıtlanmış Olanlar

1. Kronik hepatitler: Viral hepatitler (B, C, D), otoimmün hepatitler
2. Alkol
3. Biliyer hastalıklar: Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, sekonder biliyer siroz
4. Kalıtsal metabolik hastalıklar: Hemokromatozis, Wilson Hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, Kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları, galaktozemi,

Herediter tirozinemi, Herediter Fruktöz intoleransı, Herediter hemorajik telenjektazi, Abetalipoproteinemi, Porfiria, Byler's hastalığı

5. İlaç ve toksinler
6. Venöz çıkış obstrüksiyonu: Budd-Chiari Sendromu, venooklüzif hastalık
7. Kalp yetmezliği: Kronik sağ kalp yetmezliği, triküspit yetmezliği
8. İntestinal by-pass cerrahisi: Jejunoileal bypass, gastroplastisi
9. Diğer sebepler: Sifiliz, sarkoidoz

B- Kanıtlanmamış Nedenler

1. Viral hepatit G
2. Şistozomiasis
3. Mikotoksinler
4. Malnutrisyon
5. Obezite
6. Diabetes Mellitus

C- Nedeni Bilinmeyenler

1. Kriptojenik (idiyopatik)
2. Hindistan çocukluk çağı sirozu

Patogenez

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın neden olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Bu süreci başlatan hepatosellüler nekrozdur. Nekrozu takiben fibrozis ve hepatik çatının bozulduğu nodül oluşumu gözlenir. Tanı anında genellikle nekroz gösterilemez. Ancak aylar veya yıllar boyunca nekrozun varlığı siroz oluşumu için ilk şarttır. Hepatit B virüsü hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz; ancak vücudun hücrel immün yanıtı sonucu nekroz ortaya çıkar. Hepatit C virüsü ise direkt sitopatik etkiyle nekroza yol açar (83).

Karaciğer fibrozunda ya da sirozunda dikkate çeken en önemli olay bağ dokusu artışıdır. Karaciğerin hücrel bölümünün %70'ini hepatositler, %30'unu ise nonparankimal hücreler meydana getirir. Karaciğer sirozunda hepatosit sayısı azalmışken, nonparankimal hücrelerin sayısı ise beş kat fazlasına kadar çıkmıştır. Bunun sonucunda sinüzoidler ile hepatositler arasındaki normal karaciğer

fonksiyonları için gerekli olan madde alışverişi bozulurken sinüs endotelinde fenestrasyonların kaybı ile birlikte de direnç artışı görülür. Bu durum portal hipertansiyonun oluşumunda rol oynar (84).

Klinik

Karaciğer sirozunun semptom ve bulguları, etiyolojik nedenlere özgü olanların dışında hepatosellüler yetersizliğe ve/veya portal hipertansiyona bağlı olarak gelişir.

Kompanse ve dekompanse hastalarda semptomlar farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra yani dekompanse evrede hekime müracaat ederken, geri kalan hastalara ise nonspesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur.

Siroz oluşuktan sonra etiyolojiyi saptamak kolay değildir. Alkol kullanım öyküsü, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve beraberinde alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etiyolojiyi düşündürür. Karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü ise viral bir sebebi akla getirir.

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi bilinmeyen ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, ödem, kılırlarda azalma, erkeklerde empotans ve jinekomasti, kadınlarda menstruasyon bozuklukları, gastrointestinal sistem kanamaları gibi geniş bir yelpazede semptomlar görülebilir (82, 85).

Tablo 7: Sirozda Fizyopatolojiye Göre Klinik Bulgular

A- Hepatoselüler Yetmezliğe Bağlı Olanlar	B-Portal Hipertansiyona Bağlı Olanlar
Sarılık Hormonal bozukluklar: Genital organlarda atrofi Feminizasyon Hipogonadizm Deri değişiklikleri: Palmar eritem Spider anjioma Protein metabolizma bozuklukları: Adale atrofisi Tenar ve hipotenar atrofi Asit ve ödem Hematolojik bozukluklar: Anemi-solukluk Kanama diyatezi: Burun, dişeti kanaması vs Arteriyel hipotansiyon	Asit ve ödem Splenomegali Özofagus varisi ve kollateral dolaşım Pulmoner bozukluklar: Siyanoz Dispne Çomak parmak

Tanı

Siroz şüphesi olan hastadan alınan anamnez ve fizik muayene, tanı ve ayırıcı tanı için yol göstericidir. Karaciğer başlangıçta sert olarak ele gelebilir, splenomegali saptanabilir. Ayrıca fizik muayeneyle sarılık, ensefalopati ve asit tespit edilebilir.

En sık laboratuvar bulgusu, transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) değerlerinde hafif yüksekliktir. Serum albumin düzeyinin düşük saptanması ve K vitamini ile protrombin eksikliğinin düzelmemesi karaciğer yetmezliğinin göstergesidir. Sıklıkla normokrom normositer anemi görülmekle beraber kanama öyküsü olan hastalarda hipokrom mikrositer anemi görülür. Hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni gelişebilir. Bilirubin düzeyleri, siroz geliştiğinde ya da hastalar dekompanse evreye geçtiğinde yüksek saptanır. Endoskopide özofagus varisi ve portal hipertansif gastropati gibi portal hipertansiyon bulguları saptanabilir (86).

Ultrasonografi (USG) aracılığı ile karaciğer kontürlerinde düzensizlik, sağ /sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venlerde

genişleme, splenomegali ve asit görülebilir. USG'de portal ven çap 13 mm'den az olanların ancak %10'unda varis saptanırken, 13 mm'den fazla olanların üçte ikisinde varis vardır (87).

USG ile net değerlendirilemeyen lezyonların varlığında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılmaktadır (86).

Siroz tanısında en önemli tanı metodu olan karaciğer iğne biyopsisi perkütan olarak yapılabileceği gibi transjuguler ya da laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Biyopsi sonucunda fibrozisin yanı sıra rejenerasyon nodülleri görülür ve bu bulgular tanı için önemli kriterlerdir (88).

Biyopsi yapılamayan durumlarda fibrozis markerları, USG ile splenomegali ve asit saptanması, özefagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etiyolojik faktörün tespitiyle siroz tanısı konulabilir (85).

Prognoz

Prognoz; etiyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genellikle dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı sonrası üç yıllık sağ kalım %15 ve beş yıllık sağ kalım %7 ile %10 arasındadır. Kompense sirozlu hastalarda yıllık olarak dekompanzasyon oranı yaklaşık %10 civarındadır (82).

Prognozu belirlemede kullanılan en önemli parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Modifiye Child-Turcotte-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh skoru birçok karaciğer hastalığında sağ kalımın güvenilir bir öngörücüsüdür, varis kanaması ve spontan bakteriyel peritonit gibi majör siroz komplikasyonlarının olasılığını öngörür. Bu sınıflamaya göre siroz hastaları A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Skorlama ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır (89).

Tablo 8: Child Pugh Skorlama Sistemi

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Asit	Yok	Hafif-Orta	Şiddetli- Dirençli
Bilirubin (mg/dl) *	1-2	2-3	>3
Albumin (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı (INR)**	1-4 (<1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)
<p>A: 5-6 (İyi kompanse hastalık) B: 7-9 (Ciddi fonksiyonel bozukluk) C: 10-15 (Dekompanse Siroz)</p> <p>(*) Primer biliyer siroz/Primer sklerozan kolanjitteki bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dl (1 puan), 4-10 mg/dl (2 puan), >10 mg/dl (3 puan). (**) INR: International Normalized Ratio</p>			

Karaciğer sirozunda prognozu gösteren bir diğer sınıflama sistemi MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlamasıdır. MELD, son yıllarda karaciğer nakli gereksinimini değerlendirmek amacıyla Child-Pugh sisteminin yerini almıştır. Karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonu olan hastaların prognozunu tahmin etmek için tasarlanmıştır (89). MELD skoru; hastanın INR (international normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanır (90). Üç aylık mortalitenin belirlendiği bir model olan MELD skoru 9 ve altındayken mortalite %1.9, 10-19 arasındayken %6, 20-29 arasındayken %19.6, 30-39 arasındayken %52.6, 40 ve üzerindiyken mortalite %71.3'tür (91). Karaciğer siroz komplikasyonu veya hepatoselüler fonksiyon bozukluğu gelişen ve MELD \geq 15 olan her hastanın nakil listesine alınması önerilmektedir (92). 11 Ocak 2016 tarihinde ABD de organ paylaşım ve dağıtım organizasyonu yapan UNOS (United Network for Organ Sharing) tarafından nakil listeleme ile ilgili olarak MELD skoru revize edildi. Başlangıç MELD skoru 12 ve üzerinde ise skorlama sistemine sodyum değeri eklenerek yeni skor hesaplanmaktadır.

Komplikasyonlar

Siroz komplikasyonlarının gelişme hastalığın dekompanse evreye girdiğini göstermektedir. Komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite

gözlenmektedir. Çoğu komplikasyon portal hipertansiyon sonucu olarak meydana gelir (93).

Tablo 9: Siroz Komplikasyonları (89)

Portal Hipertansiyon <ul style="list-style-type: none">• Gastroözefageal varisler• Portal hipertansif gastropati• Splenomegali, hipersplenizm• Asit• Spontan bakteriyel peritonit	Hematolojik bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• Anemi• Hemoliz• Trombositopeni• Nötropeni
Hepatorenal Sendrom <ul style="list-style-type: none">• Tip 1• Tip 2	Kemik Hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Osteopeni• Osteoporoz• Osteomalazi
Hepatik Ensefalopati	Koagülopati <ul style="list-style-type: none">• Faktör eksikliği• Fibrinolizis• Trombositopeni
Hepatopulmoner Sendrom	Endokrin Bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• Hipoglisemi• Feminizasyon• Hipogonadizm
Portopulmoner Hipertansiyon	
Malnutrisyon	

Tedavi

Karaciğer sirozu tanımlı hastaların tedavisinde, sirozun dekompanse döneme ilerlemesinin engellenmesi veya bu döneme geçiş süresinin uzatılması, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kaldırılması, fibrozisin azaltılması ve hepatosellüler karsinom gelişiminin önlenmesi amaçlanır. Uygulanabilecek en iyi yaklaşım, siroz oluşmadan önceki dönemde tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. Siroz geliştikten sonra ise en etkin tedavi seçeneği karaciğer naklidir.

Viral nedenlere bağlı gelişen karaciğer sirozlu hastalarda viral yükü azaltmak amacıyla antiviral tedavi verilmektedir. İmmunize olmayan hastalarda HBV ve HAV enfeksiyonuna yönelik aşılama yapılmalıdır. Hemokromatoziste, Wilson hastalığında ve otoimmün hepatitte spesifik tedaviler yapılmaktadır. Bedensel yorgunluktan, travma, cerrahi girişimler ve hepatotoksik ajanlardan sakınılmalıdır. Anemi ve enfeksiyonlar önlenmeli veya tedavi edilmelidir. Karbonhidratından zengin, normal protein ve yağlı, yüksek kalorili bir diyet uygulanmalı, alkol kullanımı yasaklanmalıdır. Kompanse ve dekompanse sirozlu hastalarda komplikasyonlara yönelik tedaviler de yapılmaktadır. Asitli hastalarda asite yönelik tedaviler uygulanır. Asit tedavisinde ilk basamak, asit oluşum nedeninin doğru saptanmasıdır; sonrasında ise diyetle tuz kısıtlanması, diüretik tedavi ve paracentez tedavisi yapılır. Dirençli asit tedavisinde ek olarak şant yöntemleri ve karaciğer nakil tedavisi de yapılabilir. Ayrıca Child C siroz hastalarında karaciğer transplantasyonu en ideal tedavi yöntemidir (94).

KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının tanısı, evrelemesi, prognozun belirlenmesi ve tedavi kararlarının verilmesi için amacıyla kullanılan bir tanı yöntemidir. En sık kullanılan perkütan karaciğer biyopsi yöntemidir.

Karaciğer biyopsisi histolojik değerlendirmede altın standart olmasına rağmen fakat bazı komplikasyonları vardır. Biyopsi sonrası ağrı (%10-30), ciddi komplikasyonlar (%0.3) ve ölüm (%0.003) nadir de olsa görülebilmektedir (95).

Tablo 10: Karaciğer Biyopsisinin Riskleri (95):

Kanamalar; Periton, Karaciğer, hemobilia
Safra peritoniti
Bakteriyemi, sepsis
Pnömotoraks
Plevral efüzyon
Hemotoraks

Tablo 11: Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları (95)

Karaciğer biyopsisinin mutlak kontrendikasyonları	Karaciğer biyopsisinin rölatif kontrendikasyonları
<ul style="list-style-type: none">• Açıklanamayan kanama• Protrombin zamanı >3 sn veya INR \geq 1.5• Trombosit sayısı <60.000/mm³• Kanama zamanı >10 dk olması• Son 7-10 gün NSAİ kullanımı• 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	<ul style="list-style-type: none">• Asit• Periton içi enfeksiyonlar• Sağ plevral bölgede enfeksiyon

Karaciğerden alınan bir biyopsi örneği, erişkin karaciğerinin yaklaşık 1/25.000 ile 1/50.000'ini oluşturmaktadır. Bir karaciğer biyopsi örneği küçük bir alanı içerdiğinden örnekleme hatası klinik yorumu olumsuz etkileyebilir. Karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen hastalıklarda tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini yansıtmayabilir. Yapılan son çalışmalarda doğru bir tanı için en uygun karaciğer biyopsi örneğinin, en azından 20 mm uzunluğunda ve 11 tam portal alan içermiş olması önerilmektedir (96).

Sistemik metodoloji ve terminoloji oluşturmak, semptomatik kronik aktif hepatit hastalıklarını izlemek ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek amacı ile 1981 yılında Knodell Skoru gündeme gelmiştir. Knodell "Histolojik Aktivite İndeksi" sisteminde, dört histopatolojik özelliğin her biri (periportal±köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon/fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis) ayrı ayrı değerlendirilerek bir skora sistem oluşturulmuştur. Daha sonra bu amaçla farklı skora sistemleri (Scheuer Sistemi 1991'de, Ludwig, 1995'te, METAVİR Sistem 1996'da, İshak Modifiye HAİ Skoru 1995'te) geliştirilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan sistem İshak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir (7).

Tablo 12: Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak) (7)

MODİFİYE KNODELL SINIFLAMASI (ISHAK), HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ (HAI)	
Parametreler	Skor
Periportal veya periseptal nekroz (piece-meal nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (portal alan çevresinin %50'sinden az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal alan çevresinin %50'sinden fazla ve devamlı)	4
Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir portosantral köprüleşme nekrozu	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve portosantral köprüleşme nekrozu	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
Fokal nekroinflamatuvar reaksiyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok	4
Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif ve bazı portal alanlarda	1
Orta şiddette ve bazı portal alanlarda	2
Orta/belirgin tüm portal alanlarda	3
Şiddetli tüm portal alanlarda	4
MODİFİYE KNODELL SINIFLAMASI (ISHAK) KRONİSİTE İNDEKSİ	
Parametreler	Evre
Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme (septalı veya septasız)	1
Çoğu portal alanda fibröz genişleme	2
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve ender P-P köprüleşme	3
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve belirgin P-P köprüleşme	4
Belirgin P-P(porto-portal) köprüleşme fibrozisi ve ender nodül (inkomplet siroz)	5
Olası veya kesin siroz	6

NONİNVAZİV TESTLER

Karaciğer hastalıklarının evresinin belirlenmesi, tanı tedavi ve tedavi takibi açısından önemlidir. 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 (97-100).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer histolojisinin değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen bazı olumsuz yönleri bulunmaktadır (98). 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 fibrozisin süreci doğrusal olmadığı için farklı alanlardan alınan biyopsiler fibrozisin farklı evrelerini göstermektedir. Birkaç çalışmada hastaların %10-30 unda sirozun atlanabileceği bildirilmiştir. Karaciğer biyopsisi erken ve orta evre sirozu ayırt edemediğinden dolayı ideal prognostik prediktör değildir. Aynı zamanda patologlar arasında anlaşmazlıklar görüldüğü için değerlendirmenin deneyimli patologlar tarafından doğrulanması gerekebilmektedir. Ayrıca karaciğer biyopsisine bağlı olarak, hafif bir karın ağrısından, ciddi bir kanama veya safra yollarının hasarına kadar birçok komplikasyon riski bulunmaktadır. Bu komplikasyon riskleri nedeniyle bazı hastalar 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 (8, 98, 100-103).

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 (101, 104, 105).

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 hastalarda tedavi süresince ve tedavi sonrası tekrarlayan

fibrozis değerlendirilmesi gereklidir. Bu hastalar gibi karaciğer biyopsisi için net endikasyonu olmayan hastalarda noninvaziv markerlar (NIM), fibrozisin değerlendirilmesinde yararlıdır (106).

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 (101, 102).

Karaciğer hasarındaki mekanizmalar biyomarker üretimi ile sonuçlanmaktadır. Ekstraselüler matriksteki depolanma 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 stellate hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonu, ekstraselüler matriksin aşırı birikimi ile sonuçlanmakta ve normal karaciğer ile karşılaştırıldığında ileri fibroziste ekstraselüler matriks altı kata kadar artabilmektedir (107, 108)

Hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için ideal bir NIM, basit, kolay ulaşılabilir, güvenilir, ucuz, etkin ve kronik karaciğer hastalığının farklı formlarında da geçerli olmalıdır (100).

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan noninvaziv metotlar iki grupta değerlendirilebilir:

1. Serum biyomarkerları: Periferal 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)] (109).

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 (110).

Tablo 13:Noninvaziv Biyomarkerlar

Direkt Noninvaziv 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• Steato Test	<ul style="list-style-type: none">• Fibrometer Test• Fibrospect II• SHASTA İndeks• Hepascore Model• ELF (Geliştirilmiş Karaciğer Fibrozis Testi)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışmaya, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği tarafından Ocak 2012 ile Ocak 2016 tarihleri arasında tanı, tedavi ve takibi yapılan 42 kronik hepatit B 'ye bağlı karaciğer sirozu hastası alınmıştır. Birinci ve ikinci yıl sonunda 42, üçüncü yıl sonunda 37 ve dördüncü yıl sonunda ise 27 hastanın AST, ALT, total bilirubin, kreatinin, trombosit sayısı, INR, HBV DNA, APRI ve FIB-4 skorları değerlendirildi.

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya karaciğer biyopsisinde fibrozis skoru 5-6 ve klinik ve görüntüleme yöntemleriyle karaciğer sirozu saptanan hastalar dahil edilmiştir. KHB dışında diğer nedenlere bağlı karaciğer sirozu, gebe ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmamıştır.

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

APRI: $AST(ULN) \times 100 / Trombosit (10^9/L)$

FIB-4: $Yaş \times AST (U/L) / Trombosit (10^9/L) \times \sqrt{ALT(U/L)}$

Çalışmada kullanılan MELD skoru, $(0.957 \times serum \text{ kreatinin} + 0.378 \times serum \text{ bilirubin} + 1.120 \times INR + 0.643) \times 10$ formülü ile hesaplandı.

Verilerin değerlendirilmesinde PASW Statistics 18 istatistik paket programı kullanıldı. APRI ve FIB-4 skorlarının homojen dağılıp dağılmadığı Kolomogrov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sonuçlar nonparametrik saptandığı için skorlar Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Farklı oral antiviral ilaç kullanan hastaların APRI ve FIB-4 farkları Mann Whitney U testi ile kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

KHB' ye bağlı gelişen, serolojik, patolojik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri ile siroz saptanan 42 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'i (%59,5) erkek, 17 'si (%40,5) kadındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar minimum 25, maksimum 81 yaşındaydı. Yaş ortalaması $55,7 \pm 1,74$ olarak bulundu.

Çalışmaya alınan 42 hastadan 11'nin histopatolojik olarak saptanmış siroz tanısı mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç ve takipleri sırasındaki yıllık laboratuvar değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Başlangıç ve Yıllık Laboratuvar Değerleri

	BAŞLANGIÇ (n:42)	1. yıl (n:42)	2.yıl (n:42)	3.yıl (n:37)	4.yıl (n:27)
ALT (U/L) Ortalama (Min-Max)	78 (13-455)	29 (12-117)	26 (10-90)	25 (9,7-132)	21 (11-42)
AST (U/L) Ortalama, (Min-Max)	70 (16-343)	31 (11-89)	28 (15-64)	29 (9-135)	24 (9-53)
T.Bil (mg/dL) Ortalama (Min-Max)	1,04 (0,4-3)	0,90 (0,2-2,6)	0,91 (0,2-3,4)	0,92 (0,2-2,3)	1,05 (0,2-2,9)
Kreatinin (mg/dL) Ortalama (Min-Max)	0,82 (0,5-1,7)	0,86 (0,4-1,57)	0,83 (0,3-1,8)	0,87 (0,4-1,7)	0,85 (0,5-1,8)
PLT ($10^3/\mu\text{L}$) Ortalama (Min-Max)	113 (35-256)	130 (47-262)	138 (33-326)	151 (44-320)	148 (29-371)
HBV DNA (IU/ml) Ortalama (Min-Max)	$1,45 \times 10^7$ ($0-2,62 \times 10^8$)	0	0	0	0

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç MELD skorları hesaplandığında 33 hastada (%78,6) MELD 0-10 arasında, 7 hastada (%16,7) MELD 11-14 arasında ve 2 hastada MELD >15 olarak saptandı.

Takip başlangıcında hastaların 17'si (%40,5) lamivudin, 12'si (%28,6) entekavir, 13'ü (%31) tenofovir tedavisi almaktaydı.

Hastaların başlangıç ve takipleri boyunca yıllık APRI ve FIB-4 skorları hesaplandı ve Tablo 15'te gösterildi. Bu skorlar başlangıç skorları ile karşılaştırıldı.

APRI ve FIB-4 skorlarındaki azalma Tablo 16 ve Tablo 17'de gösterildi. Skorlar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı.

Tablo 15: Çalışmaya Alınan Hastaların Başlangıç ve Yıllık APRI ve FIB-4 Skorları

	BAŞLANGIÇ (n:42)	1.YIL (n:42)	2.YIL (n:42)	3.YIL (n:37)	4.YIL (n:27)
APRI Ortalama (Min-Max)	1,73 (0,17-7,83)	0,85 (0,11-2,39)	0,78 (0,17-2,91)	0,78 (0,09-4,89)	0,74 (0,08-2,84)
FIB-4 Ortalama (Min-Max)	4,80 (0,59-17,63)	3,67 (0,5-11,65)	3,72 (0,46-12,5)	3,23 (0,48-9,2)	3,55 (0,5-13,67)

Tablo 16: Çalışmaya Alınan Hastaların APRI Skor Yanıtları

	APRI skoru yanıtları	p değeri
1.yıl (n:42)	-3,99	,000
2.yıl (n:42)	-4,20	,000
3.yıl (n:37)	-4,26	,000
4.yıl (n:27)	-3,62	,000

Tablo 17: Çalışmaya Alınan Hastaların FIB-4 Skor Yanıtları

	FIB-4 skoru yanıtları	p değeri
1.yıl (n:42)	-2,97	,003
2.yıl (n:42)	-2,60	,009
3.yıl (n:37)	-2,97	,003
4.yıl (n:27)	-1,77	,075

Antiviral tedavilerin etkinliği APRI ve FIB-4 skorları ile değerlendirildi. Antiviral ilaç grupları arasındaki skorların yanıtlarında anlamlı farklılık saptanmadı. İlaç gruplarının başlangıç APRI ve FIB-4 skorları ve skor yanıt farkları Tablo 18, Tablo 19 ve Tablo 20'de gösterildi.

Tablo 18: İlaç Gruplarının Başlangıç APRI ve FIB-4 Skorları

	APRI SKORU	FIB-4 SKORU
LAM Ortalama (Min-Max)	1,96 (0,38-5,99)	4,98 (0,59-12,89)
ETV Ortalama (Min-Max)	1,43 (0,52-2,77)	3,83 (1,12-8,38)
TDF Ortalama (Min-Max)	1,71 (0,17-7,83)	5,47 (1,15-17,63)

Tablo 19: İlaç Grupları Arasındaki APRI Yanıt Farkları

	LAM Ortalama (Min-Max)	ETV Ortalama (Min-Max)	TDF Ortalama (Min-Max)	P Değeri
1.Yıl APRI Skorunda Azalma (N:42)	1,15 (-0,74-5,44) (N:17)	0,64 (-0,5-2,36) (N:12)	0,74 (-1,81-6,2) (N:13)	0,40
2.Yıl APRI Skorunda Azalma (N:42)	0,99 (-1,02-5,45) (N:17)	0,78 (-0,07-2,48) (N:12)	1,04 (-0,24-7,15) (N:13)	0,73
3.Yıl APRI Skorunda Azalma (N:37)	1,19 (-1,4-5,47) (N:15)	0,58 (-0,22-1,39) (N:12)	0,72 (0,02-3,09) (N:10)	0,91
4.Yıl APRI Skorunda Azalma (N:27)	1,21 (-1,01-5,5) (N:14)	1,03 (-0,02-2,49) (N:9)	1,07 (-0,01-2,95) (N:4)	0,88

Tablo 20: İlaç Grupları Arasındaki FIB-4 Yanıt Farkları

	LAM Ortalama (Min-Max)	ETV Ortalama (Min-Max)	TDF Ortalama (Min-Max)	P Değeri
1.Yıl FIB-4 Skorunda Azalma (N:42)	1,65 (-3,42-7,3) (N:17)	0,82 (-0,85-4,91) (N:12)	0,72 (-3,01-8,47) (N:13)	0,30
2.Yıl FIB-4 Skorunda Azalma (N:42)	0,74 (-6,57-7,87) (N:17)	0,86(-1,11-5,52) (N:12)	1,73 (-1,27-13,87) (N:13)	0,92
3.Yıl FIB-4 Skorunda Azalma (N:37)	1,20 (-3,75-7,27) (N:15)	0,82 (-4,07-5,69) (N:12)	1,45 (-0,39-6,77) (N:10)	0,96
4.Yıl FIB-4 Skorunda Azalma (N:27)	0,40 (-9,33-8,19) (N:14)	1,41 (-0,24-6,27) (N:9)	1,82 (-0,4-5,88) (N:4)	0,83

TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülen HBV enfeksiyonu, kronik viral enfeksiyonların başında gelmektedir. HBV enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olup ciddi bir halk sağlığı sorunudur. HBV, akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli nedenlerinden biridir (1, 2).

KHB tanısında laboratuvar, serolojik, moleküler ve patolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Karaciğerin histopatolojik incelemesi, özellikle de hepatik aktivite indeksi ve fibrozis, hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi açısından önemli bir yer tutmaktadır (8).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan sistem, Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir (7).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının histopatolojik sonuçlarını belirlemede altın standarttır (10). Ancak biyopsi, invaziv bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar içerir. Bu kısıtlılıklar nedeniyle son günlerde, karaciğer hasarını belirlemek için birçok noninvaziv metot ve skorlama modelleri geliştirilmektedir. Bunlar serum biyomarkerları ve karaciğerin sertliğini değerlendiren radyolojik görüntüleme yöntemlerini içermektedir (11).

Karaciğer fibrozisinin direkt biyomarkerları çeşitli glikoproteinler, kollajenler, kollajenaz ve inhibitörleri ve fibrojenetik süreçle ilişkili birçok sitokini içermektedir. Bu markerlar yalnızca fibrozisin evrelendirilmesinde değil aynı zamanda fibrojenезisin hızının değerlendirilmesi ve antifibrotik ilaçlara yanıt ve etkinliğin değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılabilir. Bütün sağlık kuruluşlarında rutin mevcut olmaması direkt markerların 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 markerlar fibrojenезis sürecini yansıtırken, indirekt markerlar basit ve kolay uygulanabilirlik özelliğini karşılar.

Hem direkt hem de indirekt markerlar yalnız veya kombine parametreler olarak kullanılabilir (109).

APRI ve FIB-4 en sık kullanılan noninvaziv skorlama metotlarıdır. Bu skorlar öncelikle KHC hastalarında tasarlanmış ve doğrulanmıştır (9). Bu yanında APRI ve FIB-4 skorlarının klinik pratikte karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yararlı olduğunu gösteren çok sayıda bildiri bulunmaktadır (112-114). Bu testler hepatik hasar ve fibrozisin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan ucuz ve kolay ulaşılabilir testlerdir (109).

Xiao ve ark. tarafından 01/2005-12/2013 tarihleri arasında yapılan, KHB hastalarında fibrozisin değerlendirilmesi amacıyla APRI veya FIB-4 skorunun kullanıldığı ve standart referans değerlendirme testi olarak karaciğer biyopsisi kullanılan 39 çalışmanın meta analizi yapılmıştır. Bu meta analiz, karaciğer fibrozis evrelerini araştırmak için sadece APRI kullanan 16, APRI ve FIB-4 kullanan 21, sadece FIB-4 kullanan 2 çalışmayı içermektedir. Anlamli fibrozis, ileri fibrozis ve siroz için APRI eşik değerleri sırasıyla 0.5, 1.0, 1.5 olarak alındığında sensitivitesi sırasıyla %70, %60, %50, spesifitesi %83, %36.9, %92.5 olarak saptanmıştır. Anlamli fibrozis için FIB-4 eşik değerleri 1.45 ve 3.25 olarak alındığında sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 65.4% ve 73.6%, 16.2% ve 95.2% olarak saptanmıştır. APRI ve FIB-4 skorları, KHB hastalarında fibrozisi tahmin etmede orta derecede tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiş. APRI ve FIB-4 skorlarının tanısal doğrulukları yüksek olmamasına rağmen, sınırlı medikal kaynakları olan sağlık merkezlerinde fibrozisi belirlemek için bir seçenek olabileceği düşünülmüştür (112).

Basit ve non invaziv bir yöntem olan FIB-4 ilk olarak HCV-HIV koenfeksiyonu olan hastalarda geliştirilmiştir. Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KHB hastalarında sirozun saptanmasında FIB-4 skoru ile diğer basit noninvaziv testler karşılaştırılmıştır. Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılmış 668 KHB hasta dahil edilmiştir. FIB-4, AAR (AST/ALT oranı), ALT, API (yaş-trombosit indeksi), APRI, AST, SPRI (dalak-trombosit indeksi), ASPRI (yaş-dalak-trombosit indeksi) hesaplanmıştır. Bu çalışmada, FIB-4 skoru önemli ölçüde yüksek tanısal değer göstermiştir. Anlamli (F \geq 2), şiddetli (F \geq 3) fibrozis ve sirozun (F=4) tahmin edilmesinde AUROC değerleri sırasıyla 0.865, 0.910 ve 0.926 saptanmıştır. ASPRI (0.937, 95% CI 0.919–0.954; P= 0.414) ve API (0.928, 95% CI 0.908–0.947; P=

0.888) testleri ile kıyaslandığında benzer doğruluk, SPRI (0.882, 95% CI 0.856–0.909; P= 0.007), APRI (0.731, 95% CI 0.691–0.770; P<0.001) ve AAR (0.729, 95% CI 0.690–0.767; P<0.001) ile kıyaslandığında sirozun saptanmasında daha yüksek tanısal doğruluk saptanmıştır (115).

Fibrotest, γ GT, total bilirubin, haptoglobin, α -2-makroglobulin, apolipoprotein A1, yaş ve cinsiyeti kombine eden patentli bir testtir (12). Bugüne kadar, çeşitli etiyojilerde karaciğer fibrozisi için en geçerli onaylı noninvaziv yöntemdir: HCV, HBV, HIV/HCV koenfeksiyonu, alkolik karaciğer hastalığı, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. 2001-2008 yılları arasında Fibrotest'i araştıran 60'dan fazla bilimsel araştırma yapılmış ve bunların 20'si testi ticarileştiren gruptan bağımsızdır. Genel olarak, bağımsız çalışmalar çoğunluğu hepatit C olan 3000'den fazla kronik karaciğer hastalığı tanılı hastada Fibrotest'i araştırmıştır. Doğruluğu % 70-85 arasında bildirilmiştir (12, 100, 116). Fibrotest, KHB hastalarına uygulanmış olup doğruluk, anlamlı fibrozis için % 83.3 ile % 87.3 arasında ve siroz tanısında % 86.1 ile % 94.4 arasında değişmektedir (117, 118).

Transient elastografi (TE), noninvaziv radyolojik metotlardan biri olup ultrason elastografi kullanılarak siroz tanısında ve fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (119). TE, bir vibratörün eksenine monte edilmiş ultrason transdüseri probundan oluşan Fibroscan (Echosens, Paris) adlı bir cihazla ölçülür (109). Düşük amplitüd ve frekanslı (50Hz) geçici kesilme dalgalarının yayılma hızı, karaciğer parankiminin esnekliğinden etkilenir (119). TE, ağrısız, hızlı (5 dakikadan daha kısa) ve yatak başında veya poliklinikte uygulanması kolay bir incelemedir (109). Ancak karaciğer sertliği ölçümleri, obez hastalarda veya interkostal aralıkları dar olanlarda zor ve asiti bulunan hastalarda imkansız olabilir (120).

Çoğu çalışmada KHC hastalarında karaciğer fibrozis tanısı ve evrelemesinde TE'nin iyi performans gösterdiği bildirilmiştir (121-123). Marcellin ve arkadaşları tarafından KHB hastalarında siroz tanısında kullanılan TE'nin, %94 tanısal doğruluğa, %57 sensitiviteye, %97 spesifiteye, %67 pozitif prediktif değere, %96 negatif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (124). Chan ve arkadaşları, TE metodunun klinik pratikte iyi bir tanısal performans gösterdiğini saptamıştır (125).

EASL (European Association for the Study of the Liver) ve ALEH (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado) tarafından yayınlanan

kılavuzda serum biyomarkerların KHB hastalarında onaylandığı belirtilmiştir. KHB enfeksiyonu amacıyla verilen antiviral tedavi boyunca karaciğer fibrozisinin takibi için ya serum biyomarkerları ya da TE ile noninvaziv değerlendirmenin yapılabileceği önerilmiştir (126).

WHO (Dünya Sağlık Örgütü), APRI, FIB-4 ve ticari bir marker olan Fibrotest gibi kan ve serum markerlarının fibrozis değerlendirilmesinde kullanılabileceğini önermektedir. Kısıtlı imkanları olan merkezlerde sirozun değerlendirilmesi amacıyla noninvaziv test olarak APRI skoru kullanılması, maliyetin büyük kısıtlılık getirmediği, ulaşılabilir merkezlerde ise TE (FibroScan) veya FibroTest 'in kullanılabileceğini önermektedir. Ayrıca başlangıçta sirozu olmayan hastaların antiviral tedavi süresince ve tedavi sonrasında en az yılda bir olmak üzere noninvaziv testlerle (APRI skoru, FibroScan) siroz gelişimi açısından takibini önermektedir (127).

Biz de bu çalışmamızda basit, rutin hasta takiplerinde kullanılan, maliyet etkin ve birçok kılavuzda sirozun tanı ve takibinde kullanılabileceği belirtilen APRI ve FIB-4 skorlarını kullandık. Bu noninvaziv testlerle, HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olgularında antiviral tedavinin fibrozis üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesini amaçladık.

KHB enfeksiyonunda antiviral tedavisinin amacı, viral supresyonu sağlamak, hepatik fibrozisi kontrol altına almak ve hepatik dekompanasyon ve HCC gelişimini önlemektedir (128). Tedavi, interferon veya nükleoz(t)id analogları ile yapılmaktadır. Güncel kılavuzlarda lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV), entekavir (ETV), telbivudin (TBV) ve tenofovir disoproksil fumarat (TFV) önerilmektedir. Bütün bu nükleoz(t)id analogları yarışmalı olarak HBV DNA polimeraz enzimini inhibe ederek DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. Bu ilaçlar kronik Hepatit B hastalarında biyokimyasal, virolojik ve serolojik düzelme sağlamaktadır (14-16). Aynı zamanda hepatik nekroinflamatuvar aktivite fibrozisi indüklediği için uzun süreli antiviral tedavi ile fibrozis progresyonu yavaşlayabilmekte, fibrozis ve siroz geri dönebilmektedir (128).

Liaw ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sürekli LAM tedavisi KHB hastalarında klinik progresyonu ve ileri fibrozis veya sirozda hepatik dekompanasyon ve HCC gelişimini ertelemektedir (58).

Schiff ve arkadaşları, uzun süre (yaklaşık 6 yıl, 267-297 hafta) ETV tedavisi alan ileri fibrozis veya sirozlu (Ishak fibrozis skoru 4-6) on hastanın karaciğer histolojisindeki düzelmeyi değerlendirmiştir. Bütün hastaların başlangıç, 48.hafta ve uzun dönem karaciğer biyopsisi yapılmış, uzun süreli tedavi sonrasında Ishak fibrozis skorunda en az 1 puan azalmayla histolojik düzelmeye bulunmuştur (129).

Yine İtalya'da Marengo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, karaciğer fibrozisinin farklı evrelerinde ve rastgele seçilmiş hastalarda ETV tedavisinin etkisi değerlendirilmiş, sirozu olan ve olmayan hastaların virolojik ve klinik yanıtı karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda özellikle sirozlu hastalarda tedavinin iyi tolere edildiği, daha etkili olduğu ve erken virolojik yanıt görülmüştür (130).

641 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, 5 yıllık TDV tedavisinin KHB enfeksiyonunda fibrozis ve siroz üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda 5 yıllık takibi bulunan 489 hastanın 344'nün başlangıç, 1.yıl ve 5.yıl karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik aktivite skorları hesaplanmıştır. Knodell nekroinflamatuvar skorunda ≥ 2 azalmayla histolojik düzelmeye ve Ishak fibrozis skorunda ≥ 1 birim azalmayla fibrozisin gerilemesi gösterilmiştir (69).

HBV'ye bağlı dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda antiviral tedavinin uzun dönem etkilerinin araştırıldığı çok merkezli, prospektif bir çalışmaya 707 vaka dahil edilmiştir. Çalışma sonunda 5 yıllık Child-Turcotte-Pugh ve MELD skorlarında azalma, karaciğer fonksiyonlarında düzelmeye ve karaciğer transplantasyonu planlanan hastaların %60'nda nakil ihtiyacının ertelendiği veya ortadan kalktığı görülmüştür. Bu çalışmayla antiviral tedavinin dekompanse siroz prognozunu etkilediği, karaciğer fonksiyonlarını düzelttiği ve sağ kalımı arttırdığı sonucuna varılmıştır (131).

Başar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KHB hastalarında noninvaziv testlerin, fibrozisi tespitindeki performansları değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan 76 KHB hastasının karaciğer biyopsileri ve kan örnekleri değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi APRI, Forns indeks, FIB-4, S-indeks (S indeks: $1000 \times \text{GGT}/\text{Plt} \times \text{Alb}^2$), Shanghai Liver Fibrosis Group's index (SLFG) ve Hepascore® hesaplanarak, hafif ve ileri fibrozis ve siroz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Oral antiviral tedavi sonrası APRI, Forns indeks, FIB-4, S-indeks değerleri karşılaştırılmıştır. Fibrozisi olmayan ve hafif olan hastalarla

karşılaştırıldığında anlamlı fibrozisi olanlarda noninvaziv markerlar anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Anlamlı ve ileri derecede fibrozis ve sirozda karşılaştırıldığında noninvaziv fibrozis markerları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Her METAVIR evresindeki fibrozisin öngörülmesinde Hepascore® en iyi metot olmuştur. APRI, Forn's indeks, FIB-4, S-indeks içeren noninvaziv testlerin tedavi sonrası değerlerinde anlamlı düşme gözlenmiştir (132).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada antiviral tedavinin fibrozis üzerinde etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla HBV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle oral antiviral tedavi alan hastaların yıllık APRI ve FIB-4 skorları hesaplandı. Başlangıç skorlarıyla kıyaslandığında antiviral tedavi altında bu skorların anlamlı düzeyde azaldığı saptandı.

İlaç değişikliği yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmediği için çalışmamızda amaçlanmamasına rağmen antiviral tedavi seçeneklerinin birbirleri arasında fibrozis üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla elde edilen veriler incelendi. Bu verilere göre lamivudin, entekavir ve tenofovir tedavisi alan hasta grupları arasında APRI ve FIB-4 skorlarına yanıtta anlamlı fark gözlenmedi. Aynı zamanda lamivudin direnci olmayan hastalarda lamivudin tedavisi süresince noninvaziv fibrozis skorlarının gerilediği saptandı.

Çalışmamızın, retrospektif olması ve bu nedenle veri kayıplarının olması kısıtlılıklarından biriydi. Ancak poliklinik kontrollerinde hasta takibinde rutin yapılan tetkiklerin kullanılması ve invaziv olmaması nedeniyle pratik ve maliyet etkindi.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olan Hepatit B enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde birçok yöntem geliştirilmektedir. Karaciğer biyopsisi, fibrozisin saptanmasında altın standart olmasına rağmen invazivdir ve karaciğer sirozunda kullanımı kısıtlıdır. Çalışmamızda HBV'ye bağlı karaciğer sirozu hastalarında noninvaziv yöntemlerle fibrozisi değerlendirerek oral antiviral tedavinin fibrozisi azalttığını saptadık. Dinamik bir süreç olan karaciğer fibrozisinin takibinde ve tedavinin düzenlenmesinde basit, ucuz, kolay ulaşılabilir noninvaziv metotların kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2003;39:50-8.
2. Ustaçelebi Ş. Ergünay K. Hepatit B virüsünün moleküler viyolojisi. *Viral Hepatit*. 2007;200.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New England journal of medicine*. 1997;337(24):1733-45.
4. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.
5. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca US, et al., editors. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology*; 2010: WILEY-BLACKWELL COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA.
6. Marsano LS. Hepatitis. Primary care: clinics in office practice. 2003;30(1):81-107.
7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-9.
8. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *New England journal of medicine*. 2001;344(7):495-500.
9. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
10. Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, Piratvisuth T, Gane E, Han K-H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology international*. 2008;2(3):263-83.
11. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: A simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology*. 2006;44(3):769-.
12. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*. 2001;357(9262):1069-75.
13. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45(2):297-306.
14. Liaw Y-F, Kao J-H, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien R-N, Liu C-J, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology international*. 2012;6(3):531-61.
15. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
17. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann H, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):105-17.
18. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England journal of medicine*. 2005;352(26):2673-81.
19. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886-93.

20. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management: Elsevier Health Sciences; 2015.
21. Bissel D. Hepatic fibrosis and cirrhosis. *Hepatology: a textbook of liver disease*. 1996;196:506-25.
22. Saxena R. *Practical hepatic pathology*: Elsevier Inc.; 2011.
23. Odze RD, Goldblum JR. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*: Elsevier Health Sciences; 2009.
24. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2008.
25. Tözün N, ğimÇek H: Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji 1. baskı. MN Medical&Nobel tıp kitabevi. 2007:101-6.
26. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A, Tangkijvanich P, Komolmit P, et al. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2006;210(1):67-78.
27. Wasley A, Gallagher KM, Grytdal S. Surveillance for Acute Viral Hepatitis, United States, 2006: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
28. Madzime S, Adem M, Mahomed K, Woelk GB, Mudzamiri S, Williams MA. Hepatitis B virus infection among pregnant women delivering at Harare Maternity Hospital, Harare Zimbabwe, 1996 to 1997. *Central African Journal of Medicine*. 1999;45(8).
29. Sriprakash I, Anil T. Routine prenatal screening of Indian women for HBsAg: benefits derived versus cost. *Tropical doctor*. 1997;27(3):176-7.
30. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatology Research*. 2010;40(1):14-30.
31. Bozdayı A, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz A, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Archives of virology*. 2004;149(11):2115-29.
32. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut*. 2012;61(Suppl 1):i1-i5.
33. Organization WH. *Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action*. 2012. Geneva: World Health Organization. 2015.
34. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(2):97-107.
35. Maynard J. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990;8:S18-S20.
36. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *Jama*. 1990;263(9):1218-22.
37. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. *Klinik Derg*. 2014;27(Suppl 1):2-18.
38. Özdemir D, Enfeksiyonlarının KHHBV. *Epidemiyolojisi. Viral Hepatit*. 2007;1:108-17.
39. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver International*. 2009;29(s1):100-7.
40. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(1):16-26.
41. DEĞERTEKİN B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics*. 2010;3(1):45-52.
42. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. *Viral Hepatit*. 2003;1:316-28.

43. Villeneuve J-P. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of clinical virology*. 2005;34:S139-S42.
44. Sede M, Lopez-Ledesma M, Frider B, Pozzati M, Campos R, Flichman D, et al. Hepatitis B virus depicts a high degree of conservation during the immune-tolerant phase in familiarly transmitted chronic hepatitis B infection: deep-sequencing and phylogenetic analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21(9):650-61.
45. Croagh C, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10395-404.
46. Tsai S, Chen P, Lai M, Yang P, Sung J, Huang J, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *Journal of Clinical Investigation*. 1992;89(1):87.
47. Sheen I-S, LIAW Y, TAI D, Chu C-M. Hepatic Decompensation Associated With Hepatitis B e Antigen Clearance in Chronic Type J3 Hepatitis. *Gastroenterology*. 1985;89:732-5.
48. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Annals of Internal Medicine*. 2001;135(9):759-68.
49. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*. 1988;8(3):493-6.
50. Huang MA, Lok AS. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. *Clinics in liver disease*. 2003;7(3):521-36.
51. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *Journal of hepatology*. 2007;47(6):760-7.
52. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1376-84.
53. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34(4):617-24.
54. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *Journal of Virology*. 1994;68(12):8102-10.
55. Lok A, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(9):4077-81.
56. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
57. HEPATIT TKV, REHBERI TVT, 2015.
58. Liaw Y-F, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England journal of medicine*. 2004;351(15):1521-31.
59. Jury TE. EASL INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS B: 13–14 September, 2002 Geneva, Switzerland Consensus statement (Long version). *Journal of hepatology*. 2003;39:3-25.
60. Di Marco D, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology*. 2004;40(4):883-91.
61. Lai C-L, Chien R-N, Leung NW, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *New England journal of medicine*. 1998;339(2):61-8.

62. Rivkin AM. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(4):625-33.
63. hepatit B'de KİK. genel tedavi yaklaşımı. *Viral Hepatit*. 2013;257-64.
64. Hsu CW, Chao YC, Lee CM, Chang TT, Chen YC. 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*. 2012;12(1):1.
65. Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*. 2011;31(5):676-84.
66. Wu Y, Li X, Lin G, Luo J, Shi H, Jie Y, et al., editors. Comparison of the efficacy of lamivudine, adefovir dipivoxil, telbivudine and entecavir in treating NAs-naive patients with chronic HBV infection: 4-year real life data. *Hepatology*; 2012: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
67. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos (t) ide-naive chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci*. 2013;10(4):427-33.
68. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(5):1457-64.
69. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013;381(9865):468-75.
70. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. *Journal of hepatology*. 2006;44(3):593-606.
71. Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, Edgtton K, Zhuang H, Locarnini SA, et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology*. 2002;293(2):305-13.
72. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46(1):254-65.
73. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann H-W, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2014;146(4):980-8. e1.
74. Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. 2014;60(4):715-22.
75. Lee YB, Lee J-H, Lee DH, Cho H, Ahn H, Choi W-M, et al. Efficacy of entecavir-tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B patients with multidrug-resistant strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(11):6710-6.
76. Lim Y-S, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut*. 2016;65(5):852-60.
77. Lim Y-S, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut*. 2016;65(6):1042-51.
78. Karagöz İ, Haktanır A. Kronik karaciğer hastalıkları. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2004;2:33-40.

79. Sherlock S, Dooley J. Hepatocellular failure. Sheila Sherlock and James Dooley Diseases of the liver and biliary system, Blackwell Science Ltd. 1997.
80. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, Poulsen H, Tygstrup N, Juhl E. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology*. 1983;3(6):928-31.
81. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of hepatology*. 2010;53(1):179-90.
82. DOLAR E. Karaciğer sirozu. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ayın konusu (<http://gastro.uludag.edu.tr/k0904.php>).
83. GÃmez J, Martell M, Quer J, Cabot B, Esteban J. Hepatitis C viral quasispecies. *Journal of viral hepatitis*. 1999;6(1):3-16.
84. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(4):2247-50.
85. D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 1986;31(5):468-75.
86. Longo DL, Fauci AS. *Harrison's gastroenterology and hepatology*: McGraw Hill Professional; 2010.
87. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *Journal of hepatology*. 1997;27(6):979-85.
88. Scheuer PJ. *Liver biopsy interpretation*. 1973.
89. Anthony SF, Eugene B, Dennis L, Stephen L, Dan L, Jameson J. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol II 17th ed New York: McGraw-Hill. 2008:2233-6.
90. Kamath PS, Kim W. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
91. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD) FNR HREF="fn1"> FN ID="fn1"> Potential conflict of interest: Nothing to report. *Hepatology*. 2007;45(3):797.
92. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.
93. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, expert consult premium edition-enhanced online features*: Elsevier Health Sciences; 2010.
94. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan D *Gastroenteroloji*. 2002;1:540-1.
95. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(2):150-3.
96. Campbell M, R Reddy K. The evolving role of liver biopsy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(3):249-59.
97. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5.
98. Standish R, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, Dhillon A. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*. 2006;55(4):569-78.
99. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of hepatology*. 1991;13(3):372-4.

100. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(23):3682.
101. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008;5(2):95-106.
102. Pinzani M. Noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis: a window open on the future? *Hepatology*. 2011;54(4):1476-7.
103. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(10):2614-8.
104. Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2011;25(2):291-303.
105. Chi H, Verveer C, Hansen B, Zondervan P, Janssen H, de Knecht R. 1050 EXCLUSION OF THE PERCUTANEOUS LIVER BIOPSY FROM THE MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B AND C PATIENTS: ARE ESSENTIAL SECONDARY DIAGNOSES BEING MISSED? *Journal of hepatology*. 2012;56:S411-S2.
106. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut*. 2010;59(7):861-6.
107. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-69.
108. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18.
109. Giada S. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World journal of gastroenterology*. 2009(18):2190.
110. Fallatah HI. Noninvasive biomarkers of liver fibrosis: an overview. *Advances in Hepatology*. 2014;2014.
111. Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):445-59.
112. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: A systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292-302.
113. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. 2015.
114. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, et al. 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 & hepatology*. 2013;25(9):1076-81.
115. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver International*. 2010;30(4):546-53.
116. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2006;44(4):686-93.
117. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(4):525.

118. Myers RP, Tainturier M-H, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2003;39(2):222-30.
119. Yeh W-C, Li P-C, Jeng Y-M, Hsu H-C, Kuo P-L, Li M-L, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound in medicine & biology*. 2002;28(4):467-74.
120. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2003;29(12):1705-13.
121. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
122. Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48-54.
123. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, et al. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008;17(2):155-63.
124. Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*. 2009;29(2):242-7.
125. Chan HY, Wong GH, Choi PL, Chan AH, Chim AL, Yiu KL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2009;16(1):36-44.
126. Liver EAftSot. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):237.
127. Organization WH. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection: World Health Organization; 2015.
128. Calvaruso V, Craxì A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? *Liver International*. 2014;34(s1):85-90.
129. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Yoon SK, Bessone F, Wu SS, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(3):274-6. e1.
130. Marengo A, Bitetto D, D'Avolio A, Ciancio A, Fabris C, Marietti M, et al. Clinical and virological response to entecavir in HBV-related chronic hepatitis or cirrhosis: data from the clinical practice in a single-centre cohort. *Antivir Ther*. 2013;18(1):87-94.
131. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(6):1809-20.
132. Başar Ö, Yılmaz B, Ekiz F, Giniş Z, Altınbaş A, Aktaş B, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2013;37(2):152-8.