

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HEPATİT B TAŞIYICILARINDA KARACİĞER FİBROZİSİNİN
NON-İNVAZİV YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Sevda SERT EKİNCİ
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslı ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ

İSTANBUL

2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**HEPATİT B TAŞIYICILARINDA KARACİĞER FİBROZİSİNİN
NON-İNVAZİV YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sevda SERT EKİNCİ
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslı ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ

İSTANBUL

2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetiştirmeme katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya,

Yine İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve diğer Anabilim Dalları'nda görev yapan tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım aşaması sırasında bilgisini paylaşmaktan çekinmeyen ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Aslı ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ ile Dr Öğretim Üyesi Bilger ÇAVUŞ başta olmak üzere Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda görev yapan tüm değerli öğretim üyelerine, gastroenteroloji polikliniği ve servisinde görevli tüm personele,

Poliklinik dosyalarını tararken her daim yardımlarını esirgemeyen tıbbi sekreter Ömer CAN'a,

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum belki de bu 5 yıllık eğitim öğrenim sürecini katlanılabilir kılan başta Melodi Gizem CAN olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Destek ve yardımlarıyla bana her zaman katkıda bulunan biricik eşim, yoldaşım Ömer Burak EKİNCİ'ye ve benim bu günlere gelmemde büyük emekleri olan ve benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım anneme, babama ve erkek kardeşime teşekkür ederim.

16.05.2022 İstanbul

Sevda SERT EKİNCİ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Epidemiyoloji	4
2.2 Virolojik Özellikler	5
2.3 HBV Genotipleri.....	6
2.4 HBV Patogenezi	6
2.5 HBV Antijen ve Antikorları	8
2.5.1 Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) ve Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti HBs) 8	
2.5.2 Hepatit B Core Antijeni (HBcAg) ve Antikoru (AntiHbc)	9
2.5.3 Hepatit B e-Antijeni (HbeAg) ve Hepatit B e-Antikoru (anti-HBe).....	9
2.5.4 HBV-DNA.....	10
2.6 HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablolar.....	10
2.6.1 Akut Hepatit B	10
2.6.2 Kronik Hepatit B.....	13
2.7 Kronik Hepatit B’de Klinik Özellikler ve Prognoz	15
2.8 Kronik Hepatit B KC Biyopsi Bulguları	17
2.9 Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Komplikasyonlar ve Mortalite	19
2.9.1 Siroz	19
2.9.2 Hepatik Dekompansasyon	21
2.9.3 Hepatosellüler kanser (HCC).....	21
2.10 Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi.....	23
2.10.1 Kronik HBV Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar	24
2.11 Kronik Hepatit B Tedaviye Yanıt Durumunun Değerlendirilmesi.....	28
2.11.1 1.Serolojik yanıt	28
2.11.2 Virolojik yanıt	28
2.11.3 Biyokimik yanıt	28
2.11.4 Histolojik yanıt.....	29
2.12 Karaciğer Fibrozisini Değerlendirmede Kullanılan Non-İnvaziv Yöntemler	29

2.12.1 FİB-4 Skoru	30
2.12.2 APRI Skoru.....	30
2.12.3 Transient Elastografi (FibroScan)	31
2.12.4 Kronik hepatit B Hastalarında FibroScan İncelemeleri	33
3. MATERYAL.....	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	52
6. KAYNAKÇA.....	58



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hepatit B Genotipleri.....	6
Tablo 2. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Fazları	17
Tablo 3. EASL 2017 Kılavuzu'na göre Hepatit B enfeksiyonu için tedavi endike durumlar	24
Tablo 4. Kronik HBV tedavisinde kullanılan ilaçların mekanizmaları ve yan etki profilleri	27
Tablo 5. Fibrozis-4 Index puanlaması	30
Tablo 6. Aspartat Aminotransferaz-Platelet Ratio Index puanlaması	31
Tablo 7. FibroScan fibrozis değerlendirmesi	33
Tablo 8. Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri.....	37
Tablo 9. Gruplar arasında tanı anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	39
Tablo 10. HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki olguların klinik takip verilerinin bazal değerleri ile karşılaştırılması.....	41
Tablo 11. Gruplar arasında son vizit FibroScan ve biyomarker sonuçlarının karşılaştırılması	45
Tablo 12. kPA > 7 olan HbeAg negatif kronik enfeksiyonlu hastaların klinik karakteristikleri	46
Tablo 13. HbeAg negatif kronik enfeksiyon faz grubundaki kPA değeri 7'den büyük ve küçük olan olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	47
Tablo 14. Kontrol grubu tanı anı ve güncel son vizit klinik sonuçlarının karşılaştırılması	49
Tablo 15. HBeAg negatif kronik HBV hastalarında tedavi değişikliğine gidilen ve gidilmeyen olguların güncel FibroScan ve biyomarker sonuçlarının karşılaştırılması	51

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit B virüsünün yapısı.....	5
Şekil 2. Akut Hepatit B Serolojik Seyir	12
Şekil 3. Kronik Hepatit B Serolojik Seyir	12
Şekil 4. FİB-4 Skoru Formülasyonu.....	30
Şekil 5. APRI Skoru Formülasyonu	31
Grafik 1. Tanı anı HBV-DNA düzeylerine göre ortalama APRI index ve FİB-4 skorları dağılımı	38
Grafik 2. Gruplar arası tanı anı ortalama APRI index ve FİB-4 skorlarının karşılaştırması. 40	
Grafik 3. HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubundaki olgularda takip boyunca ortalama APRI index ve FİB-4 skorlarındaki değişim	42
Grafik 4. Gruplar arası fibroscan sonrası ortalama kPA değerinin karşılaştırılması	43
Grafik 5. Gruplar arası fibroscan sonrası fibrozis skorları dağılımı	44
Grafik 6. HBV-DNA düzeylerine göre ortalama kPA skorları dağılımı	46
Grafik 7. KHB hastalarında tanı anı ve güncel ortalama APRI index karşılaştırması	48

KISALTMALAR

HBV Hepatit B virüsü

DNA Deoksiribo nükleik asit

RNA Ribo nükleik asit

HBsAg Hepatit B virüs yüzey antijeni

Anti HBs Hepatit B virüs yüzey antikoru

HBcAg Hepatit B virüs kor antijeni

Anti HBc Hepatit B virüs kor antikoru

HBeAg Hepatit B virüs 'e' antijeni

HBxAg Hepatit B virüs x antijeni

cccDNA Kovalent kapalı sirküler DNA

HDV Hepatit D virüsü

HCV Hepatit C virüsü

HIV İnsan immün yetmezlik virüsü

HCC Hepatosellüler kanser

KHB Kronik hepatit B

ALT Alanin aminotransferaz

AST Aspartin aminotransferaz

ALP Alkalen fosfataz

GGT Gama glutamil transferaz

PLT Trombosit

Hb: Hemoglobin

WBC: Lökosit

PT Protrombin zamanı

AFP Alfa-fetoprotein

APRI AST /trombosit oranı indeksi

FİB-4 Fibrozis 4 indeksi

APGA AST/platelet/GGT/alfa-fetoprotein (AFP) indeksi (APGA)

GPR GGT /trombosit oranı

TE Transient elastografi

LSM Karaciğer sertlik ölçümü

kPA Kilopascal

CAP Controlled Attenuation Parameter (Yağlanma ölçütü) (db/m)

NÜS Normalin üst sınırı

METS Metabolik sendrom

NAFLD Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

DM Diyabet

HT Hipertansiyon

HL Hiperlipidemi

KAH Koroner arter hastalığı

VKİ Vücut kitle indeksi (kg/m²)

EASL Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

HAI Histolojik aktivite indeksi

USG Ultrasonografi

BT Bilgisayarlı tomografi

MRG Manyetik rezonans görüntüleme

TAKE Transarteriyel kemoembolizasyon

TAE Transarteriyel embolizasyon

TARE Transarteriyel radyoembolizasyon

RFA Radyofrekans ablasyon

PA Perkütan ablasyon

PAE Perkütan alkol enjeksiyonu

Peg-IFN Pegile interferon

NA Nükleozid/nükleotid analogları

LAM Lamivudin

ETV Entekavir

TAF Tenofovir alafenamid

TDF Tenofovir disproksil fumarat

ÖZET

Amaç : HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki hastalarda (eski terminolojiye göre inaktif taşıyıcılar) karaciğer fibrozisini öngörmekte 3 farklı noninvaziv inceleme yöntemi olan FİB-4 skor, APRI skor, ve Transient Elastografinin (TE) tanısal performanslarını karşılaştırmak ve HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki hastaların takibinde bu parametrelerin önemini gözler önüne sermek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 120'si HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan, 84'ü HbeAg negatif kronik hepatit B olan toplam 204 hasta dahil edildi. HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hastaların tanı anı ve sırasıyla 1, 3, 5. yıl ve son başvuruya ait laboratuvar verileri , APRI , FIB-4 skorları ve son başvuruya ait fibroscan bulguları (kPa, CAP) geriye dönük poliklinik dosyalarından tarandı. Bu veriler kontrol grubu olarak seçilen HbeAg negatif kronik hepatit B hastalarının tanı anı ve son başvuruya ait verileri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 106'sı kadın (%52,0), 98 'i (%48,0) erkekti. Bununla beraber HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubundaki hastalarda kadın cinsiyet (%62,5) ve HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında ise erkek cinsiyet (%63,1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptandı ($p=0,000$). Toplam yaş ortalamaları $53,31\pm10,69$ ve tanı anı yaş ortalamaları $45,25\pm10,48$ olarak saptandı. HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hastaların takip süresince 0, 1, 3, 5. yıl ve son vizit sonrası elde edilen klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; son vizit ALT değerinde, tanı anına kıyasla istatistiksel olarak anlamlılığa yakın oranda düşük ($p=0,052$) , son vizit FIB-4 skoru ise, tanı anına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,004$). Fibroscan parametreleri ve klinik biyobelirteçler karşılaştırılması sonucunda ise; kPA değeri KHB tanılı olgularda ($7,83\pm7,33$ vs. $5,17\pm1,50$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,012$) . Ayrıca çalışmada fibroscan değerlendirmesi sonucu kPA değeri 7'den büyük, HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan 6 hastaya ait tanı anı ve güncel biyopsi mik parametreler ile APRI, FİB-4 skorları diğer HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hastaların verileri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda tanı anında kronik hepatit B hastalarının ortalama APRI index, FİB-4 skoru ve viral yükün, HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmasına rağmen bu parametrelerin tedavi takibinde gruplar arasında duyarlılığını kaybettiği gözlenmiştir. Ayrıca takip süresi sonunda yapılan fibroscan uygulaması ile kPA değerinin KHB tanılı olgularda HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubuna kıyasla

istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Üstelik HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan olgularda yüksek/şiddetli fibrosis skorlarının (F2, F3, F4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük oranlarda olduğu anlaşılmıştır. Bunlara ek olarak fibroscan değerlendirmesi sonucu HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan 6 hastamızda birçok yayınlanmış çalışmada anlamlı fibrozis için cutt-off kabul edilen >7 kPA değeri saptanmıştır. Dolayısıyla non-invaziv testlerden APRI index ve FİB-4 skorunun anlamlı fibrozis için tanısal değeri olsa da tek başına tedavi takibi ve HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hastaların monitorizasyonunda rutin kullanımda yetersiz olduğu anlaşılmaktadır ve bu nedenle günümüzde karaciğer biyopsisi hala altın standart değerini korumaya devam etse de, fibroscan uygulamasının gereksiz biyopsi uygulamasını azaltacağı, karaciğer biyopsi uygulamasında seçiciliğe katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: HbeAg negatif kronik enfeksiyon; FibroScan; Fibrozis ; APRI ; FİB-4

ABSTRACT

Purpose: To compare the diagnostic performance of 3 different noninvasive examination methods, FIB-4 score, APRI score, and Transient Elastography (TE) in predicting liver fibrosis in patients with HBeAg negative chronic infection phase (inactive carriers according to the old terminology) and to reveal the importance of these parameters in the follow-up of patients in the HBeAg negative chronic infection phase.

Material and Methods: A total of 204 patients, 120 with HBeAg negative chronic infection and 84 with HBeAg negative chronic hepatitis B, were included in the study. Laboratory data, APRI, FIB-4 scores and fibroscan findings (kPa, CAP) of the patients with HBeAg negative chronic infection at the time of diagnosis and at the 1st, 3rd, 5th years and at the last admission, respectively, were scanned from the retrospective polyclinic files. These data were compared with the data of HBeAg negative chronic hepatitis B patients selected as the control group, at the time of diagnosis and at the last admission.

Results: Among the patients participating in the study, 106 (52.0%) were female and 98 (48.0%) were male. However, it was found that female gender (62.5%) was statistically significantly higher in HBeAg-negative chronic infection group and male gender (63.1%) in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients ($p=0.000$). The mean age of the patients was 53.31 ± 10.69 years and the mean age at diagnosis was 45.25 ± 10.48 years. Analysis of clinical and laboratory findings collected after 0, 1, 3, 5 years and the last visit from HBeAg negative chronic infection patients showed that the ALT score at the last visit was relatively low compared to the time of diagnosis ($p=0.052$) and the FIB-4 score at the last visit was statistically significantly higher than at diagnosis ($p=0.004$). As a result of comparing fibroscan parameters and clinical biomarkers, kPA was statistically significantly higher in patients with CHB (7.83 ± 7.33 vs. 5.17 ± 1.50) ($p=0.012$). Furthermore, the Fibroscan evaluation showed no statistically significant difference when the time of diagnosis and current biochemical parameters as well as APRI and FIB-4 scores of only 6 patients with HBeAg negative chronic infection with kPA values above 7 were compared with the data of patients with other HBeAg negative chronic infection ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, although the mean APRI index, FIB-4 score and viral load of patients with chronic hepatitis B at diagnosis were found to be significantly higher than those of patients with HBeAg negative chronic infection, it was observed that these parameters lost their sensitivity between groups at post-treatment. In addition, Fibroscan application at the

end of the follow-up period found that kPA was statistically significantly higher in patients with CHB compared to the HbeAg negative chronic infection group. Moreover, it was found that the scores for high/severe fibrosis (F2, F3, F4) were statistically significantly lower in patients with HbeAg negative chronic infection. In addition, as a result of fibroscan evaluation, a value of >7 kPA, which is considered cut-off for significant fibrosis, was found in many published studies in our 6 patients with HbeAg negative chronic infection. Although the APRI index and FIB-4 score from non-invasive tests have diagnostic value for significant fibrosis, they are inadequate for routine use in therapy monitoring and observation of patients with HbeAg negative chronic infection, and although liver biopsy is still maintaining its gold standard today, we believe that the use of fibroscan will reduce unnecessary biopsies and contribute to selectivity in the use of liver biopsy.

Key words: HbeAg negative chronic infection; FibroScan; Fibrosis ; APRI ; FIB-4

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaşmış olduğu, 240-250 milyon civarı insanın da kronik hepatit B enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca yine tüm dünyada yaklaşık 400 milyon kişi HBeAg negatif kronik enfeksiyon eski terminolojiye göre inaktif taşıyıcı fazında olup ülkemizde bu sayı 3.5 milyondur (1).

Hepatit B enfeksiyonu; akut- kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere (HCC) yol açabilen, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, küresel bir sağlık sorunudur (2).

Hepatit B enfeksiyonu bulaş yolları; çoğunlukla perinatal bulaşların oluşturduğu vertikal bulaş, cinsel yolla bulaş, kan-kan ürünleri ile perkutanöz yolla bulaş, açık kesik-çizik yoluyla ve intravenöz madde kullanımından kaynaklı olabilecek horizontal bulaştır (3).

HBV enfeksiyonunun doğal seyri oldukça değişken olup hastalığın patogenezindeki mekanizmalar henüz çok iyi anlaşılamamıştır. Hepatit B virüsünün doğal seyrinde; vücudun immün sisteminin gelişimi, immün yanıtın şiddeti ve virüse ait özellikler en belirleyici faktörleridir. Buna göre; akut hepatit B, HBV ile olan karşılaşmayı takiben altı haftayla altı ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra gelişen, asemptomatik enfeksiyondan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir. Akut hepatit B geçiren hastaların bir kısmında tam iyileşme görülürken, bir grup hastada ise hastalık kronikleşmekte ve farklı klinik dönemler halinde seyredebilmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu ise altı aydan uzun süren HBV yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği olarak tanımlanmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri; HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, ALT değerleri ve karaciğer dokusunda inflamasyonun olup olmamasına göre 5 faza ayrılmıştır: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu, HBeAg pozitif kronik hepatit B , HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu , HBeAg negatif kronik Hepatit B , HBsAg Negatif faz.

Kronik hepatit B enfeksiyonuna sahip hastalar takip edilmediği takdirde %15-40 oranında siroz ve HCC gelişme riski mevcuttur (2).

HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki hastalar düşük komplikasyon riski ile iyi prognoza sahiptir ve düzenli olarak takip edilmeleri gerekmektedir. Olguların büyük bir kısmında takip süresince serum aminotransferaz düzeyleri normal ve HBV DNA düzeyi <2000 IU /ml olup karaciğer histolojileri normal saptanmıştır, fakat tüm bunlara rağmen bu

hastalarda da kronik hepatite dönüşme riski yıllık %1 iken yaşam boyu %15'tir ve nadir olarak kronik hepatit ve siroz olmaksızın HCC gelişme riski bulunmaktadır.

Karaciğer biyopsisi, kronik HBV enfeksiyonunda karaciğer hastalığı şiddetinin değerlendirilmesi için altın standart yöntem olmaya devam etmesine rağmen, şu anda HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubunda invaziv bir yöntem olması ve komplikasyon riski nedeniyle önerilmemektedir. Bu nedenlerle son yıllarda daha geniş hasta popülasyonlarında çalışılabilecek, maliyet-etkin, tekrarlanabilir, non-invaziv biyokimyasal belirteçler üzerinde yapılan çalışmalara yoğunlaşmıştır. Bu yöntemler arasında aspartat aminotransferaz/platelet oranı (APRI) ve dört faktörü temel alan fibrozis indeksi (FIB-4) kronik hepatit B (HBV) ve C (HCV) hastalarında fibrozis ve sirozun tanımlanmasında sık tercih edilmektedir. Transient elastografi ise dokunun elastikiyet-sertlik derecesini değerlendiren ultrason bazlı görüntüleme yöntemi olup özellikle erken evre fibrozis tespiti açısından önemlidir.

Bu çalışmada HbeAg negatif kronik enfeksiyon faz grubundaki hastalarda takip süresince gelişebilecek fibrozisin erken dönemde saptanmasında TE'nin skrolama sistemlerine üstünlüğünün olup olmadığının belirlenmesi ve takipte hangi non-invaziv yöntemin daha değerli olduğu konusuna açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü (HBV), akut veya kronik bir enfeksiyon oluşturabilen hepatotropik, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Şu anda, küresel nüfusun %3,5'i kronik olarak HBV ile enfektidir, ancak HBV enfeksiyonlarının insidansı aşılama ve antiviral tedavi kullanım oranlarının artması ile azalmaktadır (4).

HBV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, enfeksiyon genellikle yaşamın erken dönemlerinde akut enfeksiyon şeklinde ortaya çıkar, ilerleyen süreçte kronik enfeksiyona dönüşebilir veya kendi kendine negatifleşebilir fakat bazı hasta gruplarında da karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyen seyir gösterebilir.

Hepatit B bulaş yolları olarak ;

- 1.Perinatal bulaşların oluşturduğu vertikal bulaş,
- 2.Cinsel yolla, kan-kan ürünleri ile olan perkutanöz bulaş,
- 3.Açık yara/kesik yoluyla ve intravenöz madde kullanımından kaynaklı olarak oluşan horizontal bulaş sayılabilir.

HBV bulaş riski yüksek olan gruplar aşağıda sıralanmıştır:

- Sık kan transfüzyonu yapılanlar,
- Hemodiyaliz hastaları,
- Sağlık çalışanları,
- Uyuşturucu madde bağımlıları,
- HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan annelerin çocukları,
- Seks işçileri,
- Zihinsel engelliler,
- Bakımevinde yaşayanlar,
- Ailesinde HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olanlar ve
- Mahkumlar (5).

Kronik HBV enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunu olup, bu hastalık çoğunlukla iyi prognoza sahip olsa da azımsanmayacak oranda da karaciğerde yoğun inflamasyon ve fibrozis nedeniyle karaciğer sirozu ve takibinde dekompanze karaciğer hastalığına kadar ilerleyebilir.

Ayrıca HBV'nin konakçı genomuna entegre olmasıyla virüs onkojenik potansiyel kazanarak HCC gelişimine katkıda bulunur. HBV taşıyıcı bireylerin de %25-40'inde hepatosellüler kanser gelişebilir (6).

2.1 Epidemiyoloji

HBV tüm dünyada önemli bir morbidite, mortalite nedeni küresel bir sağlık sorunudur. Son yapılan çalışmalarda tüm dünyada 2 milyardan fazla kişi HBV ile enfekte olup, bunların yaklaşık 245 milyonu kronik vaka halini almıştır (3).

Hastalığın prevalansı; sosyoekonomik düzeydeki gelişmeler, evrensel aşılama programları ve etkili antiviral tedaviler nedeniyle endemik ülkelerde giderek azalsa da, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği göz önüne alınarak belirlenen HBV prevalansı > % 8 olan ülkeler yüksek, % 2- 8 arası olan ülkeler orta ve < %2 olan ülkeler düşük endemik bölgeler kabul edilir (7). Bu şekilde bakıldığında dünya genelinde hepatit B prevalansının en yüksek olduğu bölgeler Sahra Altı Afrika ve Batı Pasifik Bölgeleri'dir (prevalans >% 15) . Doğu Akdeniz ve Avrupa ülkeleri hafif-orta prevalansa sahiptir (%2-5) .Batı Avrupa ve Amerika ise düşük prevalanslı bölgelerdir (prevalans <%2) (3).

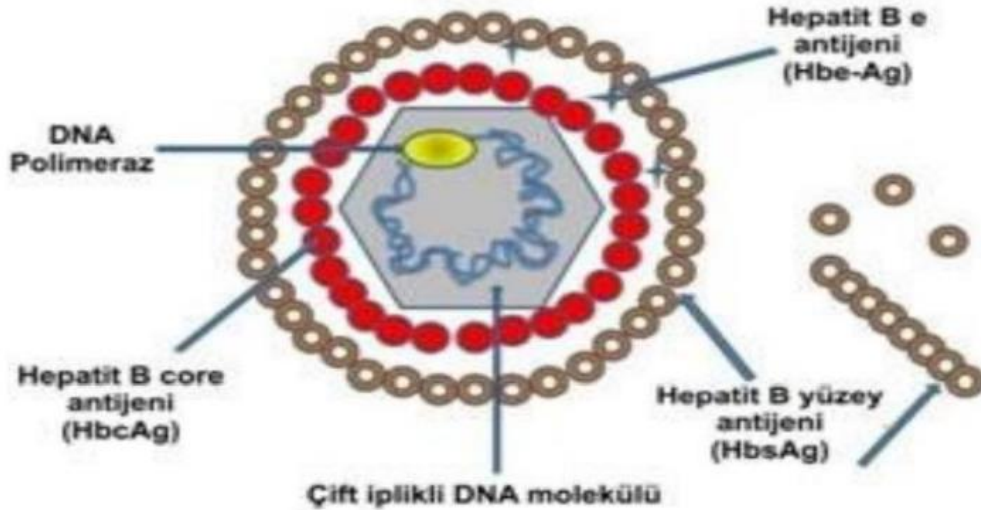
Ülkemizde ise HBsAg pozitif görülme sıklığı %0.8- 5.7 arasında olup HBV enfeksiyonu için ülkemiz orta endemik bölge olarak kabul edilmektedir (8, 9). Bölgeler bazında bakıldığında ise HbsAg pozitiflik oranları; Ege ve Marmara Bölgesi'nde %3.4, İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde %4.8, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %6.2 olarak bildirilmiştir (8, 9).

Kronik HBV enfeksiyonuna sahip bireyler tedavi edilmediği takdirde yaklaşık %25'i siroz ve/veya HCC nedeniyle ölmektedir; ayrıca bu oran erkek cinsiyette daha fazladır (10). Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na ait 1990 ve 2013 yıllarında yapılan incelemeler kıyaslanacak olursa HBV ilişkili karaciğer sirozu ve/veya hepatosellüler karsinom (HCC) nedeniyle ölümlerin sayısı 1990 ile 2013 arasında %33 artarak 2013'te dünya çapında 686.000 vaka olarak bildirilmiştir(11). DSÖ verilerine göre ise viral hepatite bağlı ölümler 2000 yılında, dünya çapında 1,1 milyon kişi iken, bu sayı 2015 yılında %22 artarak 1,3 milyon kişiye ulaşmıştır ve bu grupta da yaklaşık 800.000 ölüm HBV enfeksiyonu kaynaklıdır. Ayrıca tüm ölümler arasında da HBV enfeksiyonu nedeniyle oluşan ölümler 15. sırada yer almıştır(12).

2.2 Virolojik Özellikler

Hepatit B virüsü, küçük, zarflı yapıda, hepatotropik DNA virüsü olup Hepadnaviridae ailesine aittir (13). Adından da anlaşıldığı üzere virionlar yalnızca hepatositlerde çoğalır ve hücre salgılarla sitopatik olmayan bir şekilde salınır. 3.2 kb boyutunda kısmen çift sarmallı, gevşemiş dairesel DNA (rcDNA) ve genomu çevreleyen ikosahedral yapıda bir nükleokapsidi bulunur. DNA virüsü olmasına rağmen retrovirüsler gibi revers transkriptaz aracılığıyla RNA üzerinden replike olmaktadır. Mevcut genomik yapı 7 proteini kodlayan 4 açık okuma çerçevesine sahiptir (14, 15):

- 1.HBeAg (HBV e antijeni, salgılanan dimerik protein),
- 2.HBcAg (HBV core antijeni, viral kapsid proteinini),
- 3.HBV Pol/RT (polimeraz, reverse transkriptaz aktivitesine sahiptir.),
- 4.PreS1/PreS2/HBsAg (büyük, orta ve küçük yüzey zarf glikoproteinleri olup HbsAg yüzey antijenini kodlar.) ve
- 5.HBx (HBV x antijeni, enfeksiyonun başlaması için gerekli transkripsiyon düzenleyicisidir. HBV replikasyonundan sorumludur ve onkojenik özellikleri bulunmaktadır.)



Şekil 1. Hepatit B virüsünün yapısı

2.3 HBV Genotipleri

Karaciğer sirozu ve HCC, akut HBV enfeksiyonu sırasında beklenmezken, daha çok kronik HBV enfeksiyonunun immün klirens fazı sırasında tekrarlayan hepatosit yıkımı ve rejenerasyon döngülerinin sonuçları olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle, kronik karaciğer hastalığı için riski belirleyen en önemli faktörler, konakçı ve viral faktörlerdir.

Dünya genelinde nükleotid dizilim farklılığına göre A'dan J'ye kadar 10 farklı HBV genotipi tanımlanmıştır(16) . Bu genotipler, değişik coğrafi dağılımlar ve farklı klinik seyirler ile birliktelik göstermektedir.

Nükleotid dizilim farklılığına göre %8 fark barınması ile genotipler ,% 4-8 fark olması ile de subgenotipler tanımlanmıştır (2, 17, 18).

Tablo 1. Hepatit B Genotipleri

Genotip	Baskın Olduğu Coğrafya
A	Kuzey Avrupa ve ABD
B-C	Doğu Asya ve Uzak Doğu
D	Akdeniz, Orta Doğu ve Güney Asya
E	Sahra altı Afrika
F	Orta Amerika
G	ABD ve Fransa
H	Meksika
J (En son keşfedilen genotip)	Vietnam ve Japonya Ryukyu Adaları

Genotip A ve B en iyi prognoza sahip genotiplerdir. Genotip C 16 subgenotipe sahip olup en eski HBV genotipidir, geçmiş çalışmalarda HCC insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Genotip G ise genelde homoseksüel bireylerde siktir. Diğer HBV genotipleri ise HIV ile birliktelik gösterir ve karaciğer sirozu açısından bu alt tiplerde risk oranı artmıştır (14).

2.4 HBV Patogenezi

HBV'nin eliminasyonunda hem hücresel hem de hümmoral immün yanıtın önemi büyüktür (19). Karaciğer hasarının oluşmasında ise konağın immün durumu rol oynamaktadır. HBV, direkt hepatotoksik etkili bir virüs değildir (20). Bu özelliği ile diğer hepatotropik virüslerden ayrılır. Bu durum HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hasta gruplarında yüksek düzeyde viral replikasyona rağmen karaciğer enzim düzeyleri ve histopatolojinin normal olmasıyla gözler önüne serilmektedir. HBV ilişkili fulminan hepatitte ise bu durumun tam tersi söz konusudur. Viral yük az olmasına rağmen yaygın hepatosellüler hasar bulunmaktadır.

CD8+ T hücreleri; HBV enfeksiyonunun viral klirensinde , karaciğer hasarı oluşması ve hastalığın patogeneğinde önemli rol oynar. Bu hücreler aynı zamanda, virüsün kan ve dokulardan sitolitik ve non-sitolitik mekanizmalarla elimine edilmesini sağlar. Enfeksiyon öncesi veya HBV enfeksiyonunun erken döneminde CD4+ T hücre deplesyonu, CD8+ bağımlı T hücre yanıtının kaybına yol açar, bu da HBV klirensinde yetersizlikle sonuçlanır. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları önemli ölçüde azalmıştır (21).

Virüse karşı gelişen immün yanıtta T hücrelerin yanında TNF-alfa ve IFN-gama gibi sitokinler de önemli rol almaktadır (22). Sitokinler, viral replikasyonu baskılayarak hangi tip immün yanıtın gelişeceğini belirler. Klinik hepatit tablosu, HBV DNA düzeylerinde düşüş sonrası gözlenir. ALT düzeylerinde artışın, HBV ile enfekte hücrelere karşı sitolitik aktiviteyi düzenleyen CD8+ T hücrelerinin ortaya çıkışı ile korele olduğu bilinmektedir (23). Sitokin yanıtını artıran bir diğer faktör karaciğerdeki Kupffer hücreleridir ve bunlar karaciğer hücrelerine zarar vermeden virüsü temizler. İmmün yanıt için tip 1 sitokinlerin salınması gereklidir. İmmün yanıt yetersizse, enfeksiyon kronikleşir ve anormal inflamatuvar yanıtla da karaciğer fibrozisinin gelişmesi kaçınılmaz olur (24, 25).

Akut enfeksiyonda yardımcı T lenfosit-1 (Th-1) tipinde güçlü bir T hücre yanıtı vardır. Virüs hepatositlerle temas ettikten sonra hepatositlerden IFN-alfa ve gama salınır ve böylece MHC klas I ve II uyarılır. MHC-I ile virüs, hepatosit yüzeyindeki CD8+ T hücrelerine tanıtılır. MHC- II ise HBV'nin HBcAg ve HBeAg gibi antijenik yapılarını makrofajlar üzerindeki CD4+ T hücrelerine sunar (26).

HBV'nin ortadan kaldırılmasında esas etkili hücreler CD8+ hücreleri ile interlekin-2 (IL-2) gibi sitokinlerdir. İnfekte hepatositler, perforin aracılığıyla yok edilerek iyileşme sağlanır (27).Bunu izleyen dönemde de T hücre tipinde antikor yanıtı gelişir. T hücre yanıtı zayıfsa anti-HBs titresi düşük olur ve yanıt yetersizse enfeksiyon kronikleşir (19).

Kronikleşmeyi etkileyen faktörler; HBV ile karşılaşma yaşı, viral yük, genotip ve konağın genetik yapısıdır. Yenidoğanlarda %95 oranında kronikleşme görülürken bu oran yetişkinlerde %5 civarındadır (1, 19). Bu da yenidoğanlarda immün sistemin yeterince gelişmemesiyle açıklanır.

Kronik HBV enfeksiyonunda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı azalmış ve IL-4, IL-5, IL-10 salınmasıyla da Th-2 yanıtı ön plana çıkmaya başlamıştır. Dolayısıyla kronik HBV’de humoral immün yanıt önem kazanır (27). İlerleyen süreçte portal alanlarda CD8+ T hücrelerin hakim olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ve hepatosit nekrozu gelişir.

Histopatolojik olarak karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite; köprüleşme nekrozu ile birlikte olan veya olmayan periportal inflamasyon, lobüler inflamasyon ve portal inflamasyon varlığı ile değerlendirilir. İnflamasyon ve nekroz varlığı hastalığın aktivite derecesini gösterirken, fibrozis ise prognostik değer taşımakta ve hastalık evresini göstermektedir (28).

2.5 HBV Antijen ve Antikorları

Akut ve kronik hepatit B için anahtar serolojik belirteç; serumda HBsAg’nin saptanmasıdır. Bununla birlikte, başka HBV serolojik belirteçleri de HBV enfeksiyonun yönetiminde klinik olarak fayda sağlar. Örneğin, HBV enfeksiyonunda klinik olarak iyileşme olsa da, HBsAg (anti HBs) ve HBcAg (anti-HBc) karşı oluşan antikorlar pozitif saptanabilir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda anti-HBc antikorları pozitif olabilir ve bu durumda diğer serum belirteçleri ile hastalığın virolojik durumunu değerlendirilir.

2.5.1 Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) ve Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti HBs)

HBsAg, Dane partikülleri olarak bilinen bulaşıcı virionun yüzeyinden elde edilen bir zarf proteinidir. Serumda HBsAg tespiti, HBV enfeksiyonunu doğrulamak için kullanılan standart serolojik test olup ayrıca kronik HBV enfeksiyonu prevalansını belirlemek için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da tarama testi olarak kullanılmıştır(29). Serumda immünessey yöntemi (EIA) ile tespit edilir.

Hepatit virüsü için kuluçka süresi, HBV’ye maruz kaldıktan sonra ortalama 90 gündür. (60-150 gün) HBsAg, virüse ilk maruziyetten yaklaşık 6 hafta sonra (1-10 hafta) akut hepatit için karakteristik klinik semptomların başlamasından veya serum alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesinden önce serumda saptanır. İyileşme sürecindeki hastalarda HBsAg genellikle 4-6 ay içerisinde negatifleşir. Hbsag pozitifliğinin 6 aydan daha uzun süreli olması kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır (30). Akut hepatit B’li hastaların sadece yüzde 5’inde kronik enfeksiyona ilerleme görülür (31).

HbsAg pozitifliği, kronik HBV enfeksiyonu için tanı ve prognozda önem arz eden belirteçlerden biridir ve HBsAg ile HBV DNA’nın birlikte yüksek seviyelerde saptanması HCC için artmış risk göstergesidir(32).

HBeAg-negatif hastalarda HBsAg < 100 IU/ml olması spontan HBsAg seroklirensi ile ilişkilidir. HbsAg kaybı yılda % 0,5-2,3 oranındadır (32) . HBsAg düzeyi, özellikle HBV DNA'sı düşük olan ve HBeAg-negatif hastalarda hastalık aktivitesi ve prognoz hakkında ek bilgi sağlar. Ancak kantitatif HBsAg, tek başına kronik HBV hastalarında klinik kararlar açısından HBV DNA'nın yerini alamaz (33).

AntiHbs, HBsAg'ye karşı gelişen yüzey antikorudur ve akut enfeksiyon sonrası HBsAg serokonversiyonuyla birlikte oluşmaktadır (33). Çoğu hastada, anti-HBs pozitifliği yaşam boyu devam eder ve Anti HBs'nin pozitifliği enfeksiyon sonrası iyileşme ya da aşılama ile bağışıklamayı gösterir. Anti HBs titresinin >10 mIU/ml olması aşının koruyuculuğunun iyi olduğunu gösterir. Ancak anti HBs titreleri yaşam boyunca dalgalanabilmektir (30). Bazı hastalarda ne HBsAg ne de anti-HBs'nin saptanamadığı birkaç hafta ile aylar arasında değişen bir pencere periyodu görülmekte olup, bu dönemde antiHbc IgM varlığı ile akut enfeksiyon tanımlanır.

2.5.2 Hepatit B Core Antijeni (HBcAg) ve Antikoru (AntiHbc)

HBcAg, nükleokapsid antijenidir. Serumda saptanamaz, enfekte karaciğer dokusunda eksprese edilir. Hücre içi bir antijenik yapıdır. AntiHbc ise hem anti Hbc IgM hem de Anti Hbc IgG'yi kapsamaktadır .

Anti Hbc IgM; akut hepatit B enfeksiyonundan sonra ilk ortaya çıkan antikor olup ayrıca HBsAg kaybolup, anti HBs'nin ise henüz oluşmadığı pencere döneminde akut hepatit B enfeksiyonu tanısı için kullanılan tek belirteçtir. AntiHbc IgM titresi ; ayrıca kronik HBV olgularında da akut alevlenme geliştiğinde takip sürecinde saptanabilir seviyelere yükselebilir (34).

Anti HBc IgG ise daha önce hepatit B virüsü ile karşılaşıldığının göstergesi olup kronik HBV enfeksiyonu olanlarda HBsAg ile birlikte, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olanlarda ise Anti HBs ile birlikte saptanır. Özellikle aşılama ihtiyacını değerlendirmek, reaktivasyonu tahmin etmek, tedavi yanıtını değerlendirmek ve occult HBV enfeksiyonu tespit edebilmek için kullanılan bir test olup HBsAg ve HBV DNA için de tamamlayıcı bir testtir (35, 36).

2.5.3 Hepatit B e-Antijeni (HBeAg) ve Hepatit B e-Antikoru (anti-HBe)

Hepatit B e antijeni (HBeAg), precore RNA'dan üretilen ve enfekte hepatositlerden salgılanan yapısal olmayan bir proteindir. HBeAg, HBV'ye maruz kaldıktan 6-12 hafta sonra saptanabilir. Viral bağışıklıkta önemli rol oynayıp immün modüle edici aktiviteye sahiptir ve viral replikasyonun önemli bir göstergesidir. HBeAg ve antikoru (anti-HBe), kantitatif

olmayan immünojenik testler kullanılarak ölçülür (37, 38). Spontan veya antiviral tedavi ile HBeAg kaybı veya serokonversiyon, yılda %5-10 oranında meydana gelir (39). HBeAg kaybı olup olmaması, HBeAg negatif kronik hepatit B ya da HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazına geçişi belirlemede önemli olup erken dönem HBeAg kaybı komplikasyon gelişim riskinde azalmayla ilişkilidir.

2.5.4 HBV-DNA

HBV DNA düzeyi; tanı , tedavi kararı ,tedavinin takibinde önem arz eden bir parametredir (40). Real time PCR yöntemi ile kantitatif olarak ölçülür. Ayrıca HBV DNA, HBsAg pozitifleşmeden 3 hafta önce serumda saptanabilir (41). Serum HBV DNA düzeyleri kronik HBV enfeksiyonu için replikatif durumu karakterize etmek için kullanılır. HBV DNA düzeyi ayrıca HBeAg negatifliği ile giden 2 faz olan HBeAg negatif kronik enfeksiyon ve HBeAg negatif kronik hepatitin birbirinden ayrımında da önemlidir. HBeAg negatif kronik hepatitli hastalarda HBV DNA düzeyleri genellikle HBeAg-pozitif kronik hepatitli hastalara oranla daha düşüktür. HBeAg negatif kronik hepatitli hastalarını HBeAg negatif kronik enfeksiyonlu hastalardan ayırmak için kullanılan HBV-DNA için eşik değeri 2000 IU /ml' nin üzerinde olmasıdır (40). HBeAg negatif kronik enfeksiyonlu hastalar çok düşük komplikasyon riski ile iyi prognoza sahipken, ilerlemiş hepatik fibrozis, siroz ve ardından gelen komplikasyonlar (dekompanse siroz, HCC) açısından bu iki grubun birbirinden ayırt edilmesi önemlidir (42). Ayrıca literatürde kronik HBV' nin doğal seyrinde, özellikle HBeAg negatif hastalarda, HBV DNA düzeyinin 2.000 IU/mL'den fazla olmasının HCC gelişimi açısından yüksek risk oluşturduğunu gösteren bir çalışma da bulunmaktadır.

2.6 HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablolar

HBV enfeksiyonlarına bağlı klinik tablolar asemptomatik hepatit taşıyıcılığından, kronik hepatite kadar değişen formlarda karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle akut formdan kronik tabloya geçiş, siroz ve hepatosellüler kanserle sonuçlanabilmektedir. Hastaların bazıları tamamen iyileşebilirken, bazı hastalar kronikleşebilir ve bu durumun nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, araştırmalar bu süreçte immün sistem matürasyonunun, immün yanıt şiddetinin ve virüsün özelliklerinin rol aldığını gözler önüne sermektedir.

2.6.1 Akut Hepatit B

HBV ile karşılaşılmasından sonra hastalığın ortaya çıkışına kadar geçen inkübasyon süresi 2-3 aydır. Bu sürenin sonunda hastaların üçte ikisinde herhangi bir yakınmanın görülmediği subklinik ya da anikterik form ortaya çıkar (23). Bu formlar; immün sistemin matürasyonunu tamamlanmamış olması nedeniyle bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde sıklıkla

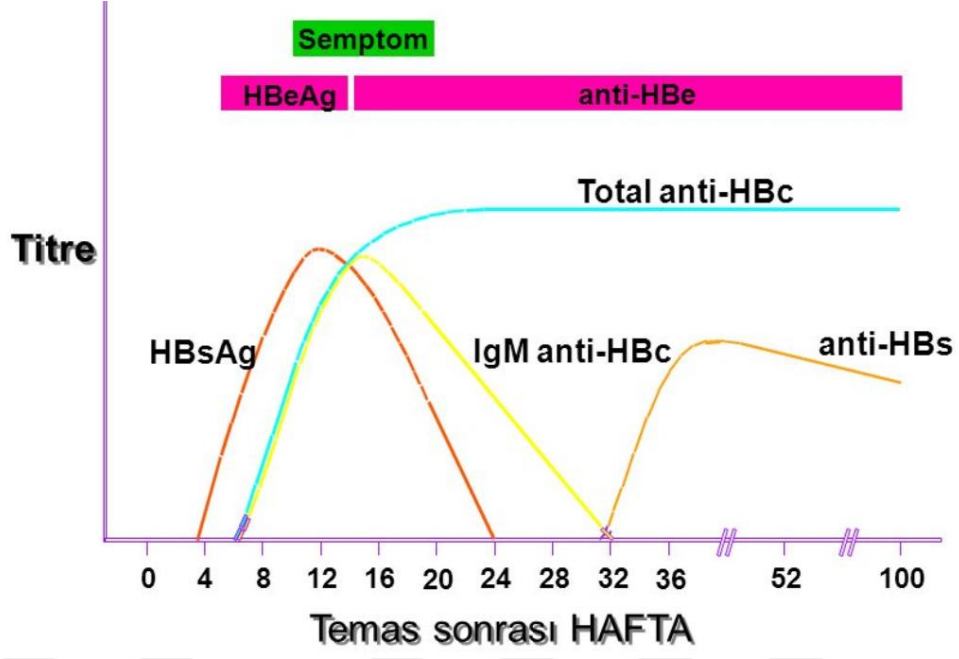
karşımıza çıkar. Yenidoğan ve çocuklarda genelde HBV enfeksiyonu asemptomatiktir ancak kronikleşme sıklığı daha fazladır. Yetişkinlerde ise genelde semptomatik seyreder ancak kendini sınırlama eğilimindedir (43). Hafif konstitusyonel semptomlardan akut karaciğer yetmezliğine kadar giden tablolara yol açabilmekle birlikte özellikle HBV aşısının, fulminan hepatit sıklığını önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir.

Hastaların üçte biri ise ikterle seyreden klinik hepatit tablosu ile karşımıza çıkar. Klinik hepatit, 3-10 günlük bir prodromal dönemle başlar. Bu dönemde halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma yakınmalarının yanında eklem ağrısı, döküntü de olabilmektedir. Bu fazda HBsAg seviyesi yüksektir, HBV DNA saptanabilir düzeydedir ve serum ALT seviyesi de artmıştır.

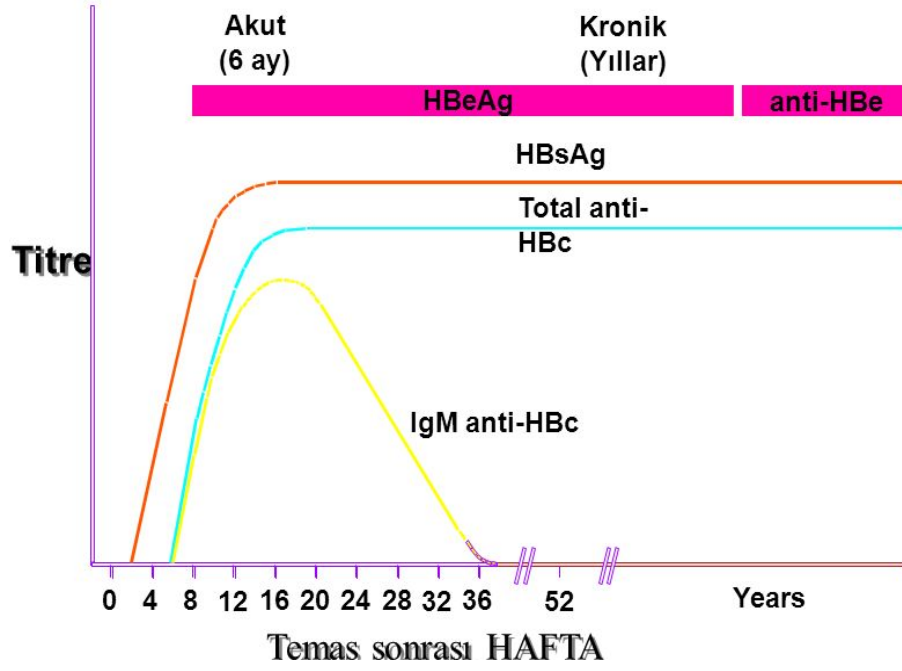
Akut hepatit B enfeksiyonunun tanısı HBsAg ve Anti HBc IgM'in birlikte serumda pozitif saptanması ile konulur.

Hastalarında genelde hastaneye başvurma yakınmaları; gözlerde ve/veya tüm vücutta sarılık, idrar renginde koyulaşma ve bazen de ona eşlik eden dışkı renginde açılma, sağ üst kadranda ağrıdır. Bu dönem ikterik faz olarak bilinir. Bu yakınmalar yaklaşık 1-3 hafta arasında devam etmektedir. Bu fazda zamanla serumdan HBsAg temizlenmekte ve HBV DNA saptanabilir seviyenin altına düşmektedir. Fakat yine de hastaların yaklaşık %1'inde kliniğin giderek kötüleşmesi, karaciğerde hepatositlerdeki ağır nekroz, fulminan hepatit tablosuna kadar ilerleyen akut karaciğer yetmezliği de gelişebilir. Ateş, sarılık, karın ağrısı, bulantı-kusma, dezoryantasyon, konfüzyon ve koma hali fulminan hepatit bulgularıdır. Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastaların çok yakından takipleri yapılmalı ve ivedilikle karaciğer transplantasyonu yapılabilen merkeze sevki sağlanmalıdır.

Ayrıca akut hepatit B'li hastaların %0.1-0.5'inde iyileşme döneminde de halsizlik ve yorgunluk yakınmalarının haftalar hatta bazen aylar sürebileceği unutulmamalıdır. Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu sürenin > 6 ay olması hastalığın kronikleştiği anlamına gelir.



Şekil 2. Akut Hepatit B Serolojik Seyir



Şekil 3. Kronik Hepatit B Serolojik Seyir

2.6.2 Kronik Hepatit B

Kronik hepatit B enfeksiyonunda meydana gelen karaciğer hasarında virüse karşı oluşan sitotoksik T lenfosit aracılı immün yanıtın etkisi büyüktür (44). Daha önce yapılan çalışmalarda HBV proteinlerinin apoptozu indüklediği ve HBV replikasyonunun da hücre ölümüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde % 90 oranında kronikleşme bildirilirken, adolesanlarda bu oran % 50, erişkinlerde ise % 1-2 'dir (45). Kronik hepatit B enfeksiyonu çoğunlukla başka bir sebeple kan verildiği sırada ya da kan bağıışı yapılırken tesadüfen saptanır. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir ya da non spesifik semptomlarla karşımıza gelir.

Kronik HBV enfeksiyonunun bilinen dört fazı vardır: İmmüntoleran faz, immün klirens faz, inaktif taşıyıcı faz ve reaktivasyon fazı. Son kılavuzlarda ise Hepatit B virüs belirteçleri (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA) ve karaciğer hastalık belirteçleri (ALT, fibrozis belirteci olarak invazif ya da invazif olmayan metotlar) kullanılarak kronik HBV enfeksiyonu için yeni bir sınıflama yapılmış ve kronik HBV enfeksiyonu beş ayrı faza ayrılmıştır: HBeAg (+) kronik enfeksiyon, HBeAg (+) kronik hepatit, HBeAg (-) kronik enfeksiyon, HBeAg (-) kronik hepatit ve HBsAg (-) faz (40). Bazı olgularda bu dönemlere iyileşme dönemi de eklenir.

2.6.2.1 HBeAg (+) Kronik HBV Enfeksiyonu (İmmüntoleran dönem):

Özellikle hastalığın perinatal bulaşmayla başladığı olgularda sık gözlenen bir evredir.

ALT ve AST düzeyleri normal sınırlarda, HBsAg ve HBeAg pozitif, anti-HBe negatiftir. HBV DNA çok yüksek düzeylerde saptanmasına karşın immün sistem aktive olmadığı için karaciğer histopatolojik incelemesinde minimal inflamasyon mevcuttur (46). Bu fazda replikasyon oranı yüksek fakat inflamasyon oranı düşüktür .

Karaciğerde nekroinflamasyon/fibrozis ya yoktur yada minimal düzeydedir; ancak yüksek düzeyde HBV DNA enfeksiyonun bu erken safhasında bile HCC gelişimine yol açabilmektedir(40, 47). Viremi seviyesi yüksek olduğundan bu faz ciddi oranda bulaştırıcılığa yol açar. Spontan HBeAg kaybı ve bunun ardından “e” serokonversiyonu ise nadir gözlenir (40).

2.6.2.2 HBeAg (+) Kronik Hepatit B (İmmünlirens Faz)

Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük, immüntoleran faza göre azalmaya başlamıştır. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, onunla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği), HBeAg pozitifliği, düşük HBV DNA seviyeleri ve karaciğer biyopsisinde aktif enflamasyon bulguları ortaya çıkar (47). Çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu gelişir, bunun sonucunda da HBeAg-negatif kronik enfeksiyon fazına girilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, yıllık ortalama spontan HBeAg serokonversiyon oranının % 8-15 arasında değişebileceği gösterilmiştir. HBV kontrol altına alınamayan hastalar ise HBeAg negatif kronik hepatit B fazına ilerleme gösterebilirler (40). Bu evrede ilerleyen süreçte siroz ve HCC gelişim riski mevcuttur (45).

2.6.2.3 HBeAg (-) Kronik HBV Enfeksiyonu (İnaktif Taşıyıcı)

Önceden 'inaktif taşıyıcı' olarak adlandırılan bu evre; HBeAg'ye (anti-HBe) karşı serum antikorların varlığı, 1 yıl boyunca en az her 3-4 ayda bir bakılan saptanamayan veya düşük (<2.000 IU/ml) HBV DNA seviyeleri ve normal ALT düzeyi ile karakterizedir. (NÜS <40 IU/L) (40). HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyon, her yıl vakaların %1-3'ünde görülür (48). Ancak HBsAg'nin kaybı prognoz açısından iyileşme sağlasa da, daha öncesinde siroz gelişmiş hastalarda karaciğer dekompanseasyonu ve HCC oluşumunu önleyemez (45).

Bu fazdaki bazı hastalarda ise, kalıcı olarak normal ALT ve yalnızca minimal hepatik nekroinflamatuvar aktivite ve düşük fibrozis ile birlikte HBV DNA seviyeleri >2.000 IU/ml olabilir (genellikle <20.000 IU/ml) (46).

HbeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hastaların % 20-30' unda takip sırasında kendiliğinden reaktivasyon gelişme riski olabilir. Reaktivasyonun süreklilik arz etmesi ise ilerleyici karaciğer hasarına ve/veya dekompanseasyona neden olabilir. Ancak yine de HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazı çoğunlukla iyi prognoza sahip olup siroz ve HCC gelişme riski düşük olsa da nadir de olsa bu hastalarda siroz olmadan HCC gelişme riski bulunduğundan en az 6 ayda bir görüntüleme yöntemleri ile bu açıdan taranmaları elzemdir.

2.6.2.4 HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Fazı

Önceden reaktivasyon dönemi olarak da bilinen bu dönemde ALT düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselmeler görülür. HBsAg pozitif, HBeAg pozitif ya da negatif, anti-HBe pozitif ya

da negatif olabilir . Bu hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Karaciğerde orta/ağır düzeyde nekroinflamasyon ve fibrozis vardır (46).

HBeAg negatif kronik B hepatit gelişmesinden, viral genomun prekor veya kor promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur . HBV DNA düzeyleri genelde 2000 IU/ml'den yüksektir (49).

Remisyon dönemleri kısa ya da uzun süreli olabilir. Uzun süreli remisyon yanlılıkla HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu ile karışabilir. Ayrım hastaların düzenli aralıklarla takibi ile mümkündür.

Bu evrede prognoz HbeAg pozitif evreye göre daha kötü olup siroz ve HCC gelişme riski daha fazladır ve anti-viral tedaviye karşı zayıf yanıtın da en fazla olduğu dönemdir (19, 50).

2.6.2.5 HBsAg Negatif Faz

Spontan HBsAg kaybının söz konusu olduğu dönemdir. Anti HBc pozitif ,anti Hbs pozitif veya negatiftir.Enfeksiyonun daha ileri yaşlarda kazanıldığı ABD ve Kuzey Avrupa gibi bölgelerde yıllık HBsAg kaybı, Asya toplumlarına göre daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir. Bu farklılığın, enfeksiyonun daha erken yaşta başlamasından ve genotipik farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (7). Bu dönem genellikle iyi seyirlidir.

Aynı zamanda “occült HBV enfeksiyonu” olarak tanımlanmıştır .

Hastaların çoğunda ALT değerleri normaldir ve HBV-DNA çoğunlukla saptanamaz düzeydedir. Fakat hastaların bazılarında karaciğer ve/veya serumda çok düşük seviyelerde HBV DNA tespit edilse de yine de bu hastalarda serumda saptanabilir HBV yüzey antijeni (HbsAg) yoktur.

Yine de occült HBV enfeksiyonunun Hbsag negatif de olsa HCC gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca hastalar başka bir sebeple immünsüpresif tedavi alırsa HBV açısından reaktivasyon riski de taşır ve kan transfüzyonu sırasında alıcıya HBV bulaş kaynağı da olabilir (40).

2.7 Kronik Hepatit B’de Klinik Özellikler ve Prognoz

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ve sekelleri önemli bir küresel sağlık problemidir (51).

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri hepatit B virüsü ile karşılaşmıştır ve bugün 350-400 milyon kişi HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşımaktadır. HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu subklinik tablodan, akut semptomatik hepatite veya fulminan hepatite ve kronik

fazda inaktif taşıyıcılık durumundan, kronik hepatit, siroz ve komplikasyonlarına kadar değişebilmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu gelişen olguların her yıl yaklaşık %2-10'unda siroz, siroz gelişen olguların ise %4 kadarında dekompanse siroz, %5-10'unda transplantasyon ihtiyacı ve %2 kadarında hepatosellüler kanser (HCC) gelişmektedir (49).

Kronik hepatit B , hepatit B virüsü varlığının ve karaciğerde nekroenflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi ile birlikte HBV DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması şeklinde ifade edilir . Hastalığın seyri ; enfeksiyonun yaşı, viral faktörler (genotip, viral mutasyonlar, HBV replikasyon düzeyi), konakçıya ait faktörler (yaş, cinsiyet ve immün durum) ve eksojen faktörlerden (diğer hepatotropik virüslerle birlikteliği veya alkol) etkilenir. Çoğu vaka asemptomatik olmasına rağmen sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve yorgunluk gibi semptomlarla gelebilir. Siroz gelişimi ve HBV reaktivasyonu gibi durumlarda da sarılık, karaciğer yetmezliği tabloları görülebilmektedir. Fizik bulgular çoğunlukla normaldir. Dekompanse siroz durumunda ise asit, ödem , hepatosplenomegali gibi bulgular saptanabilir (52).

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ilk değerlendirmede, ayrıntılı anamnez alımı ,fizik muayene, karaciğer fonksiyonunu yansıtan biyokimyasal parametreler ve serolojik hepatit belirteçleri (HBsAg, Anti HBs, HBeAg, Anti HBe, Anti HBc IgM ve Anti Hbc IgG, HBV DNA) kullanılır. Diğer biyokimyasal parametreler ise gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, serum albümin , tam kan sayımı ve protrombin zamanıdır (PT) (30, 40). Belli aralıklarla HBV DNA düzeyi takibi ; tanı, enfeksiyon evresinin belirlenmesi, tedavi kararı ve hasta takibi açısından önemlidir. Steatoz veya steatohepatit , alkolik, otoimmün, metabolik karaciğer hastalığı ve Hepatit D ile koenfeksiyonlar ile HCV , HIV enfeksiyonu açısından da kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlanmalıdır. Ayrıca, kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin tüm birinci derece akrabaları ve cinsel partnerlerinde, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc bakılmalı ve bu belirteçler negatifse aşı olmaları önerilmelidir.

Karaciğer hasarını değerlendirmek için invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılır. Bunların başında APRI ve FİB-4 skorlamaları gelmektedir

Tablo 2. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Fazları (53)

KRONİK HEPATİT B FAZLARI				
	HbeAg Pozitif Kronik Enfeksiyon	HbeAg Pozitif Kronik Hepatit	HbeAg Negatif Kronik Enfeksiyon	HbeAg Negatif Kronik Hepatit
HbsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
HbeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
Anti Hbe	Negatif	Negatif /Pozitif	Pozitif	Pozitif
ALT	Normal	Normalin üst sınırında >2 kat yüksek	Normal	Normalin üst sınırında >2 kat yüksek
HBV DNA	$\geq 20\ 000$ IU/mL	$\geq 20\ 000$ IU/mL	<2000 IU/ml	≥ 2000 IU/mL
KC Histolojisi	Normal	Ciddi inflamasyon ve nekroz mevcut	Normal İnflamasyona bağlı fibrozis olabilir.	Ciddi inflamasyon ve nekroz mevcut
Klinik	Aseptomatik	Asemp / KC yetmezliği bulguları (sarılık)	Aseptomatik	Asemp / KC yetmezliği bulguları (sarılık)
Tedavi Endikasyonu	Yok	Var	Yok	Var
Eski Terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

2.8 Kronik Hepatit B KC Biyopsi Bulguları

Karaciğer biyopsisi, hepatit B'li hastalarda tedavi yönetiminde merkezi bir rol oynamakta ve hem karaciğer fibrozisini belirlemede, hem de inflamatuvar aktivite ve karaciğer hasarını değerlendirmede altın standart olmaya devam etmektedir (83). Aynı zamanda, karaciğer biyopsisi hepatoselüler karsinomun (HCC) öncü lezyonları ile steatohepatit, otoimmün hepatit ve toksik karaciğer hastalığı gibi kafa karıştırıcı hastalıkları tanımlamaya ve değerlendirmeye de yardımcı olmaktadır. Peng ve ark. daha önce yaptığı bir çalışmada ise ; steatozun kronik hepatit B'de genel popülasyona göre daha sık olabileceğini ,bu durumun da konak ilişkili metabolik faktörlere veya HBV'nin steatoz gelişimini dolaylı olarak kolaylaştırma yeteneğine bağlı olabileceği gösterilmiştir (84).

Akut hepatit B olgularında beklenen histopatolojik bulgular ; lobüler düzensizlik, balonlu dejenerasyon, çok sayıda apoptotik cisim, Kupffer hücre aktivasyonu ve lenfosit baskın lobüler ve portal inflamasyondur. Fakat akut HBV olgularında biyopsi çok tercih edilmeyen bir yöntemdir. Ayrıca kronik HBV akut alevlenme ,hepatit D ile akut süperenfeksiyon veya toksik hepatit olguları ile prekor mutasyonu sonrası HBeAg negatif sık relaps yapan kronik hepatit B hastalarında da benzer histopatolojik bulgular görülebildiği unutulmamalıdır (83).

Kronik hepatit B olgularında ise, interface hepatit ,benekli lobüler inflamasyon ve ağırlıklı olarak lenfositik portal inflamasyon beklenen histopatolojik bulgular arasındadır.

İnflamasyon ; HbeAg pozitif ve HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki olgularda minimal düzeyde iken, HbeAg negatif kronik hepatit fazında daha belirgindir.

İnfiltrasyon bazen hafif seyirli olup az sayıda portal alanı etkilerken bazen de çok sayıda portal alanı etkiler. İnterface hepatiti (eski adıyla piecemeal nekrozu) olarak adlandırılan süreçte lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile portal alan geçilip periportal hepatositlerde apoptoz meydana gelir. Bu olayın en önemli sorumlusu ; CD8+T hücreleridir. Sonuçta portal alan düzensizleşir ,beraberinde safra kanallarında proliferasyon ve fibrozis meydana gelir (85).

Tek bir hepatositte meydana gelen litik lezyon ; fokal nekroz, birden çok hepatositin etkilendiği konfluent nekroz, portal yolları birbirine ve santral vene bağlayan alanların inflamasyonu ve nekrozu ise köprüleşme nekrozu olarak adlandırılır (83). Zamanla, interface hepatit alanında portal myelofibroblast proliferasyonu ile portal -periportal fibrozis meydana gelir. Bu da portal yolların genişlemesi ve beraberinde köprüleşme nekrozu ile sonuçlanır.

Köprüleşme nekrozu ilerleyen dönemde siroz gelişeceği habercisidir (86).

Hepatit B yüzey antijeni bakımından zengin hücreler ; buzlu cam görünümünde hepatositler olup orcein boyası ve victoria mavisi gibi özel immünohistokimyasal boyalarla boyanabilmektedir (87, 88).

Kronik hepatit şiddetinin değerlendirilmesi için çeşitli skollama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skollama sistemleri sayesinde hastalığın evresi belirlenebilir, tedavi kararı almada önemli rol oynar ve prognozu değerlendirilmede de rolü büyüktür.

İlk olarak 1981’de Knodell ve arkadaşları tarafından histolojik aktivite indeksi (HAI) tanımlanmıştır.1995’te Ishak ve arkadaşları tarafından nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisin değerlendirildiği ‘grade’ ve ‘stage’ hesaplamalarını içeren modifiye Knodell (ISHAK) skoru geliştirilmiş ve en son 1996 yılında ise METAVIR skollama sistemi ortaya konulmuştur (89).

Knodell, Ishak ve METAVIR sistemleri, günümüzde en yaygın kullanılan histolojik inceleme yöntemleridir.

2.9 Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Komplikasyonlar ve Mortalite

Kronik HBV'nin başlıca komplikasyonları siroz, hepatik dekompanasyon ve HCC'dir. Ayrıca HBV enfeksiyonu, dolaşımdaki immün komplekslerin aracılık ettiği düşünülen çeşitli ekstrahepatik belirtilerle de karşımıza çıkabilir. Bunlara poliarteritis nodosa (PAN), HBV ile ilişkili glomerülonefrit (GN), miks esansiyel kriyoglobulinemi ve nörolojik belirtiler örnek verilebilir.

Kronik HBV'li bireylerin ,daha çok erkek cinsiyette olmakla birlikte yaşamları boyunca %15 ila %40 oranında komplike olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (90, 91). Daha önce yapılan çalışmalarda siroz ve HCC'ye klinik ilerleme için en önemli risk faktörünün HBV DNA düzeyi (> 2000 IU/mL) olduğu bildirilmiştir (92, 93). Kronik hepatit B hastalarında yılda % 2-7 oranında karaciğer sirozu gelişir. HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki hasta gruplarında ise yaşam boyu siroz ve/veya HCC geliştirme riski % 15-40 arasındadır.

2015 yılında yaklaşık 1 milyon kişi kronik HBV komplikasyonları nedeniyle ölmüştür.

HBV sirozu ve HBV ilişkili HCC kaynaklı mortalite yıllar içerisinde giderek artış göstermektedir (94).

2.9.1 Siroz

Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunda en sık görülen komplikasyon, siroz gelişimidir. Özellikle dekompanse HBV sirozu olan hastaların prognozu kötüdür ve 5 yıllık sağkalım %14 civarındadır. Kompanse HBV sirozlu hastalarda ise bu oran % 84' tür (95).

Kronik HBV'de tedavinin erkenden başlanabilmesi için komplikasyon riski taşıyan hastaları belirlemek son derece önem arz etmektedir.

Siroza progresyon için başlıca risk faktörleri viral yük, karaciğer biyopsisinde fibroz varlığı ve yüksek serum ALT düzeyidir. Bunu etkileyen diğer faktörler arasında viral genotip, kantitatif HbsAg düzeyi, hepatit C (HCV), hepatit D (HDV) ve HIV gibi diğer virüslerle koenfeksiyon ve alkol kullanımı sayılabilir (96).

Kronik HBV'li hastalarda siroza ilerlemenin diğer faktörlerden bağımsız olarak en önemli belirleyicisi HBV viral yüküdür (92). Daha önce Tayvan'da yapılmış olan ve 30 yaşın üzerinde 3582 HBsAg pozitif vakayı içeren toplum tabanlı prospektif bir çalışmada, hastalık başlangıcındaki viral yük arttıkça siroz riskinin arttığı ve 2000 IU/mL'lik kritik bir viral yük

eşği olduğu belirlenmiştir. Viral yükün etkisi yaş, cinsiyet, sigara, alkol, HBsAg durumu ve ALT düzeyinden bağımsız bulunmuştur. (97-99). Başka bir çalışmada da yüksek serum ALT düzeyleri ve ALT düzeyinin sürekli dalgalı seyretmesinin hastalık progresyonu için risk olduğu , fakat sürekli normal seyreden serum ALT düzeyinin ise (0.5XNÜS) hastalık progresyonu açısından güvenilir olduğu gösterilmiştir (100, 101).

Karaciğer biyopsisi ve histoloji de prognostik öneme sahiptir. Orta ila şiddetli inflamatuvar değişiklikleri olan veya artmış fibrozis olan hastalarda siroza dönüşme olasılığı artmıştır (97, 98, 102).

Viral faktörlerin de hastalığın progresyonu üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Özellikle Genotip B ve C'nin baskın olduğu Asya ülkelerinde, genotip C hastalığı olan hastalarda siroza daha hızlı ve daha sık ilerleme olduğu kaydedilmiş (31, 103) ve bu risk, HBeAg serokonversiyon yaşının genotip B hastalarına kıyasla genotip C'de daha yüksek olduğu gözlemiyle açıklanmış ve bu da uzamış vireminin kritik rolünü gözler önüne sermiştir. Batı toplumlarında ise genotip C tipi vakaların, genotip D'den daha ileri hastalık ile karşımıza geldikleri gösterilmiştir (77, 98, 104). Fakat bu dört ana genotipin tümünü karşılaştıran bir çalışma ise daha önce yapılmamıştır .

Sirotik hastaları gerek klinik bulgular ,fizik muayene yöntemleri ile gerek görüntüleme veya histopatolojik analizle erken dönem tanıyabilmek komplikasyonları en aza indirmek ve mortalite oranını düşürmek için önemlidir.

Sirotik hastalarda karaciğer hasarının ilerlemesi ile ortaya çıkan ve karaciğer disfonksiyonunu gösteren bulgular; ikter, spider anjiomlar, çomak parmak, Dupuytren kontraktürü, ekimoz ve kanama riskinde artış, palmar eritem, jinekomasti ve yükselen serum amonyak seviyesiyle birlikte flapping tremor ve azalan toksin klirensi ile gelişen zihinsel bozukluk ile koma halidir (105).

Fizik muayenede ise hassas bir karaciğer saptanabilse de daha sıklıkla fibrozise bağlı KC meydana gelen küçülme nedeniyle karaciğerin çoğunlukla palpe edilemez. İlerleyen dönemde portal hipertansiyonla birlikte splenomegali de önemli bir fizik muayene bulgusu haline gelir. Takip sürecinde gastrik ve özofageal varisler meydana gelir ve zaman zaman bu variköz yapılar kanama ile dekompanse olur. İlerleyen dönemde portal dolaşımdaki artmış basınç hemoroidal hastalığa ve "caput medusa" olarak adlandırılan periumblikal genişlemiş kollaterallere neden olabilir. Karaciğer protein sentezi azaldığından hipoalbuminemi gelişir. Asit ise enfeksiyon için önemli bir predispozan bir faktördür (105).

Siroz tayini için kesin tanı hali hazırda histolojik verifikasyona ihtiyaç duyar ve ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sirozu saptamak için tek başına yeterli görülmemektedir. Radyografik yöntemlerle daha çok asit, HCC ve hepatik veya portal ven trombozu gibi komplikasyonlar öngörülebilir. Özellikle USG’de nodülerite ve artmış ekojenite, tipik olarak sağ lobda atrofi, solda özellikle kaudat loblarda hipertrofi bulguları saptanabilir. Portal HT’da USG bulguları ise splenomegali, asit ve portosistemik kollateral venlerin görülmesidir. HCC açısından takipte kullanılan ilk görüntüleme yöntemi yine USG olsa da HCC' yi saptamak için duyarlılığı ve özgüllüğü BT veya MRG' ye göre düşüktür. Doppler USG, portal ve sistemik venlerin açıklığı ve akım hızlarını değerlendirerek portal tromboz ve portal hipertansiyon tanısına olanak sağlar (105, 106).

KC sirozu olan olgularda takipte en sık kullanılan skorlama sistemleri Child-Pugh ve Meld-Na analizleri olup bu skorlama sistemleri sayesinde hem karaciğer hasarının derecesi hem de sirozlu hastaların prognozunu klinik ve laboratuvar parametrelerine göre tahmin edilir.

KC sirozu olan hastalar için tek küratif tedavi seçeneği; karaciğer naklidir (106).

2.9.2 Hepatik Dekompansasyon

Dekompanse karaciğer hastalığı sirozun bir komplikasyonu olarak gelişir.

Dekompanseasyona ilerleme riski HBV olgularında tahmini yıllık %10, 5 yılda %20- %23'tür (107). Varis kanaması, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit ve asit varlığı dekompanseasyon göstergeleridir.

Dekompanseasyon ve mortalite için risk faktörleri arasında persistan viremi, yaş ve karaciğerin bozulmuş sentez fonksiyon belirteçleri (düşük albümin, düşük trombositler, yüksek bilirubin ve asit) bulunmuştur (108).

Dekompanseasyon meydana geldiğinde, tahmini 5 yıllık sağkalım, kompanse hastalara göre anlamlı şekilde düşüktür (sırasıyla %80-85, %14-35).

2.9.3 Hepatosellüler kanser (HCC)

Dünya çapında HCC' nin en sık sebebi kronik hepatit B'dir.

HCC, tüm primer karaciğer malignitelerinin yaklaşık % 85'ini oluşturur. Dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. HCC vakalarının % 70-80'i hepatit B veya C virüslerinin neden olduğu kronik enfeksiyon zemininde gelişen sirozla ilişkilidir

(109). Özellikle serum HBV DNA düzeyi, kronik HBV hastalarında HCC gelişme riski üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (110).

Tayvan’da yapılan kronik HBV olgularını içeren prospektif bir çalışmada HCC gelişen hastaların ileri yaşta (>30 yaş), erkek cinsiyette (%62) olduğu, bu grubun da 13 yıllık takip boyunca kümülatif HCC insidansının <60 IU/mL ve >200.000 IU/mL HBV DNA seviyeleri göre sırasıyla %1.3 ile %14.9 olduğu ve buna göre HBV DNA seviyesi sürekli >20.000 IU/mL olan bireyler HCC gelişme açısından en yüksek risk altında olup, tersine, başlangıçta HBV DNA düzeyi yüksek olan ancak takipte viral yükün önemli ölçüde azalan kişilerde ise HCC riskinde önemli bir azalma gözlemlendiği saptanmıştır (93, 111).

Erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara-alkol kullanımı, HBeAg pozitifliği, yüksek serum ALT düzeyi ve başlangıçta siroz varlığı kronik HBV olgularında HCC riskini arttıran diğer faktörler arasında sayılabilir.

HBsAg düzeyi ve HCC riski arasındaki ilişkinin değerlendirildiği en önemli çalışma 2688 HbsAg pozitif Tayvanlı hastalar üzerinde yapılan ERADICATE-B çalışmasıdır (112). Bu kohort çoğunlukla erkek (%61), >28 yaş ve genotip B (%81) bireylerden oluşmaktadır ve REVEAL çalışmasına benzer şekilde bu çalışmada da HCC için risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek ALT düzeyi, yüksek HBV DNA seviyesi ve HBeAg pozitifliği kabul edilmiştir. HBsAg düzeyi ise HBV DNA düzeyi <2000 IU/mL olan HBeAg-negatif hastalarda HCC için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

HCC gelişimden sorumlu en önemli viral faktörler ise Asya popülasyonlarında yaygın görülen genotip B ve genotip C ’dir (112-114)

HCC olguları klinikte tek odaklı, çok odaklı veya yaygın infiltratif bir tümör olarak ortaya çıkabilir. Vasküler invazyon riski yüksektir . Siroz ile ilişkili olduğunda, genellikle rejeneratif nodülün malign transformasyonundan kaynaklanır . Tümör için ortalama yarılanma süresi yaklaşık 200 gündür ve tümör boyutu arttıkça bu süre azalır. 3 cm’den küçük tümörler genelde kapsüllüdür ve vasküler invazyon potansiyeli düşüktür. 5 cm boyutuna ulaştığında ise vasküler invazyon ve metastaz riski artar (115).

HCC için risk faktörlerine sahip olan hastalar, periyodik olarak özellikle 6 ayda bir USG ile taranmalı ve beraberinde belli aralıklarla serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi de mutlaka bakılmalıdır (116).

HCC tanısı için esas en hassas görüntüleme yöntemleri kontrastlı batin MRG veya BT'dir. Perkütan iğne biyopsisi özellikle kür şansı olan hastalarda dikkatli yapılmalıdır. Çünkü % 2-3 oranında biyopsi esnasında tümör enükleasyon riski vardır (117).

Erken evrede teşhis edilen hastalar, etkili cerrahi rezeksiyon, transplantasyon veya perkütan ablasyon gibi tedavilerden fayda görürler. HCC teşhis edildiğinde, evreleme için toraks BT önerilir. Ekstrahepatik metastaz sıklıkla akciğer ve kemiğe olur. Metastatik vakalarda, ortalama sağkalım genellikle 10 aydır. Ekstrahepatik metastaz varlığında karaciğer rezeksiyonu ve transplantasyon kontrendikedir (115).

Perkütan ablasyon (PA), radyofrekans ablasyon (RFA) veya perkütan alkol enjeksiyonu (PEI), genellikle 3 cm'den daha küçük boyutta olan tümörler için kullanılan tedavilerdir. Ablatif tedaviler genelde, ileri yaş ve klinik komorbidite nedeniyle hem karaciğer rezeksiyonu hem de transplantasyonu için uygun olmayan hastalarda tümör ilerlemesini önlemek için uygulanan yöntemlerdir. Daha önce yapılan çalışmalar, RFA'nın erken evre HCC'lerin tedavisinde cerrahi rezeksiyona benzer etkinliğe sahip olduğunu ve daha düşük komplikasyon oranı ve maliyetle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (117).

Transarteriyel embolizasyon (TAE) ve transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) öncelikle vasküler invazyon veya metastazı olmayan rezeke edilemeyen HCC'lerde uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Tümör küçülmesini sağlayarak neoadjuvan tedavi olarak da kullanılabilir. Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) çoğunlukla rezeke edilemeyen, multifokal HCC'li hastaların tedavisinde tercih edilir (117).

Sorafenib, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR ve PDGFR β) ve Raf ailesi kinazlarını hedefleyen küçük molekülü bir multikinaz inhibitörüdür. Sorafenib, ileri evre HCC'li hastaların birinci basamak sistemik tedavisi için onaylanan ilk ilaçtır.

2.10 Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi

Kronik Hepatit B tedavisinde halihazırda kullanımda olan ilaçlar; standart interferon, pegile interferon alfa 2a/2b, nükleozid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analoglarıdır (adefovir dipivoksil, tenofovir dipiroksil fumarat, tenofovir adefenamid). Bu ilaçlar direnç mekanizmalarına göre düşük ve yüksek direnç bariyerli olarak iki gruba ayrılır. Lamivudin, telbivudin ve adefovir düşük direnç bariyerine sahiptir, tenofovir ve entekavir ise yüksek direnç bariyerlidir. Tedavi seçiminde yüksek direnç bariyerli ve düşük yan etki profiline sahip ilaçlar ilk tercih olmalıdır (40).

Kronik hepatit B'li hastaların tedavisi için nihai hedefler ; siroz, HCC, KC transplantasyonu ve ölüm gibi uzun dönem komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmaktır (118, 119).

Tablo 3. EASL 2017 Kılavuzu'na göre Hepatit B enfeksiyonu için tedavi endike durumlar (40)

Hbeag pozitif veya negatif hastalarda HBV-DNA>2000 IU/ml, ALT >NÜS iken orta derecede KC nekroinflamasyonu veya fibrozis saptanması durumunda,
Kompanse veya dekompanse KC sirozu tanılı hastalarda ALT değerine bakılmaksızın saptanabilir HBV-DNA pozitifliği olması durumunda,
HBV- DNA> 20.000IU/ml, ALT>2NÜS olan hastalarda KC fibrozis derecesi ne olursa olsun,
ALT normal, HBV-DNA yüksek olmasıyla bilinen HbeAg pozitif kronik HBV'ler için KC histolojik bulgularına bakılmaksızın yaş>30 ise,
HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu olan, ailede HCC veya siroz öyküsü olan ve ekstrahepatik belirtileri olan hastalar, tipik tedavi endikasyonlarını karşılanmasa bile tedavi edilmelidir

2.10.1 Kronik HBV Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar

İnterferonlar

Viral enfeksiyonlara yanıt olarak immün sistem hücreleri tarafından endojen üretilen sitokinlerdir. Hepsinin antiviral ve immünomodülatör etkileri vardır fakat alfa ve beta interferonların daha güçlü antiviral etkileri bulunmaktadır. HBV tedavisi için enjeksiyona uygun peg-IFN alfa formülasyonları mevcuttur .

İnterferonların antiviral etkinlik mekanizmaları kesin olarak anlaşılamamakla birlikte hem doğrudan antiviral (ccc DNA ve viral mRNA bozulması ve viral DNA inhibisyonu) hem de konakçı immünomodülatör etkilere (enfekte hepatositlere karşı konakçının immün duyarlılığını arttırarak viral klirensin kolaylaştırılması) sahip olduğuna inanılmaktadır (120, 121)

PEG-IFN tedavisi; 48 hafta boyunca subkutan enjeksiyon olarak haftada bir kez uygulanır. Yan etkileri arasında sitopeni, depresyon ve insomnia gibi nöropsikiyatrik semptomların alevlenmesi (122, 123) ve tiroid otoantikorlarında bozulma sayılabilir. Randomize klinik çalışmalarda PEG-IFN ile tedavinin lamuvidine kıyasla daha yüksek HbeAg serokonversiyonu sağladığı gösterilmiştir. (sırasıyla %30 -%21, $p<0.001$)(124).

Nükleozid/ Nükleotid Analogları

Lamivudin: Hepatit B tedavisinde onaylanan ilk nükleozid analogu olup aktif anaboliti, viral revers transkriptazı yarışmalı bir şekilde inhibe ederek HBV replikasyonunu önler.

İyi tolere edilebilen, düşük yan etki profiline sahip ucuz bir ilaçtır (125).

Yan etkiler; Halsizlik yorgunluk (%15-19) Bulantı, kusma (%9) Baş ağrısı (%15-17%) Üst solunum yolu enfeksi. (%8-35) Karın ağrısı (%13-15) İshal (%14) . Ayrıca lamivudin tedavisi ile nadiren ciddi yan etkiler bildirilmiş olup lamivudine bağlı rabdomiyoliz bunlardan biridir (125).

Liaw ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (108) 651 hasta lamivudin veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir . Lamivudin ile tedavi (ortalama 32 ay) ileri KC hastalığı olanlarda KC hastalığının progresyon oranını %17,8den %7.8e düşürdüğü (p=0.001) ,ayrıca HCC gelişimi de lamivudin grubunda plaseboya kıyasla daha az sıklıkta olduğu gösterilmiştir. (sırasıyla %3,95-7,40, p=0.047) (108). Ancak günümüzde yüksek ilaç direnç oranları nedeniyle fazla tercih edilmemektedir. Bilinen direnç oranları 1 yıl içinde %24-30,5 yıl içinde %70'dir (126).

Telbivudin: HBV DNA sentezini inhibe eden bir timidin nükleozid analogudur. Kronik HBV hastaları için 2006 yılında 600 mg/gün dozunda onaylanmıştır (127). Telbivudin, lamivudin ve adefovire kıyasla HBV'ye karşı daha güçlü bir NA'dır. Ancak, yüksek direnç oranları telbivudinin kullanımını azaltmıştır.

Entekavir: Guanozin analogu olup aktif metaboliti ETV trifosfata dönüşerek etki gösterir.

Viral polimerazın revers transkripsiyon ve DNA bağımlı DNA sentezi fonksiyonlarını doğrudan inhibe eder. Uzun süre kullanımda bile yan etki profili düşük güvenli bir ilaçtır.

KHB'li hastaların tedavisinde önerilen birinci basamak NA'lardan biridir (128).

En sık görülen yan etkileri ;Baş ağrısı (%10) Yorgunluk (%6) ,ALT'de artış (%4-10%)

Daha önce nükleos(t)id kullanmamış hastalarda 5 yıl içinde direnç gelişim oranı %1.2 iken daha önce Lamivudine direnci olan hastalarda bu oran >%50 yükselmektedir.

Adefovir: Ön ilaç formundadır.

Günlük dozu ;10 mg/gün olup 10 mg'lık dozdan daha yüksek adefovir dozları ile tedavi, nefrotoksite riskini artırdığı gösterilmiştir (127). Lamivudin direnci gelişen hastalar için bir

seçenek olarak kullanılır ,fakat dk antiviral etkinlik, 5 yıllık takipte %20-29 direnç riski ve yüksek maliyet nedeniyle yerini tenofovire bırakmıştır (128).

En yaygın yan etkileri ; Baş ağrısı (%15-24) Karın ağrısı (%18-24) Bulantı (%10) Kilo kaybı (%10-%25) (125).

Tenofovir: Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), n ilacıdır . HBV DNA polimerazı ve ters transkriptazı inhibe eden antiretroviral rejimlerin ana bileşenlerinden biri olan tenofovir, HIV tedavisinde de önemli bir yer teşkil eder. FDA tarafından 2001' de HIV enfeksiyonu ve 2008' de de KHB enfeksiyonunda 300 mg/gün dozunda onaylanmıştır (128).

Tenofovir de entekavir gibi direnç riski minimum olan veya hiç olmayan gl bir antiviraldir ve KHB'li hastaların tedavisinde önerilen birinci basamak NA'lardan biridir. Aynı zamanda gebelerde de güvenle kullanılabilir. (gebelik kategorisi :B) (129, 130)

En sık görülen yan etkiler ; Baş ağrısı (%10) Nazofarenjit (%11) Yorgunluk (%7) , st solunum yolu enf (%6) (131-136)

Osteomalazi ise, uzun süreli tenofovir tedavisi sırasında ortaya çıkabilir.

Kemik mineral yoğunluğuunda azalma için risk faktrlerlerine sahip hastalarda (ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı vb.) olup özellikle bu hasta grubunda TDF tedavisi seçildiği takdirde periyodik olarak KMY lm önem arz etmektedir (125). TDF ile tedavi edilen hastalarda ayrıca nefrotoksisite de gözlenmiş olup nefrotoksisite açısından en önemli risk faktörleri ; ileri yaş, düşük vücut ağrılığı, erkek cinsiyet, önceden var olan böbrek yetmezliği, nefrotoksik ilaçların birlikte kullanımı ve HCV koenfeksiyonu sayılabilir.

TDF benzer şekilde TAF da tenofovirin bir n ilacıdır , ancak plazmada daha fazla stabiliteye sahiptir ve bu da TDF ile kıyaslandığında hepatositlerde daha yüksek aktif ilaç seviyeleri ,daha az sistemik maruziyet ,daha az böbrek ve kemik ile ilgili yan etkilere sahiptir. Ancak halen, TAF tedavisinin klinik önemi tam olarak belirlenememiş olup bu n ilacın uzun süreli kullanımını takip eden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (137)

Tüm NA'lar laktik asidoz ve hepatomegali gibi yan etkiler açısından riskli olup ,bu yan etkiler çoğunlukla HIV için kullanılan daha eski NA'larda (stavudin ,didanozin vb.) gözlenmiş ,kronik HBV olgularında bildirilmemiştir.

Tablo 4. Kronik HBV tedavisinde kullanılan ilaçların mekanizmaları ve yan etki profilleri

İLAÇLAR	GÜNLÜK DOZ	ETKİ MEKANİZMASI	DİRENÇ DURUMU	KULLANIM ALANLARI	YAN ETKİLER	TEDAVİ TAKİBİ
PEG-INF 2a/2b	180 mcg /h/ 48 hafta Subkutan	Tip 1 interferon reseptörlerine bağlanır, immünomodülatör ve antiviral etkinliğe sahiptir.	Bildirilmiş direnç yok.	Gebe kalma potansiyeli yüksek olan , HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi yüksek genç hastalar için iyi bir seçenektir. En iyi tedavi yanıtı ; HBV genotip A enfeksiyonu	Yorgunluk,halsizlik, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı (%30-%62) Tiroid disfonksiyonu (%6) Mide bulantısı, ishal, iştah azalması (%9-18) Depresyon (%3-%21), uykusuzluk (%8-15) Dermatolojik bozukluklar: alopesi (%14-%27), kaşıntı (%5-14%) Nötropeni (%17-%21) Trombositopeni (%13-19%)	Tedavi başlangıcında 2.-4. haftalarda ve ardından aylık olarak KCFT ve tam kan sayımı takibi ve her 12 haftada bir TSH seviyesi takibi önerilir. Her 3 ayda bir HBV DNA ve diğer serolojik parametreler takip edilmelidir.
Lamuvudin	100 mg/gün Oral	HBV polimerazın revers transkriptaz aktivitesini inhibe ederek direk virüse etkili anti-viral ajandır.	1 yıl içinde %24-30 5 yıl içinde %70		Halsizlik yorgunluk (%15-19) Bulantı, kusma (%9) Baş ağrısı (%15-17%) Üst solunum yolu enfeks. (%8-35) Karın ağrısı (%13-15) İshal (%14)	Her 3-6 ayda bir BFT –KCFT ölçümü Her 3 ayda bir HBV DNA ve diğer serolojik parametrelerin değerlendirilmesi
Adefovir	10 mg/gün oral	HBV polimerazın revers transkriptaz aktivitesini inhibe ederek direk virüse etkili anti-viral ajandır.	5 yıl içinde %20-29		Baş ağrısı (%15-24) Karın ağrısı (%18-24) Bulantı (%10) Kilo kaybı (%10-%25)	Her 3-6 ayda bir BFT –KCFT ölçümü Her 3 ayda bir HBV DNA ve diğer serolojik parametrelerin değerlendirilmesi
Entekavir	0,5-1 mg/gün oral form	HBV polimerazın revers transkriptaz aktivitesini inhibe ederek direk virüse etkili anti-viral ajandır.	Tedavi naive hastalarda 5 yıl içinde direnç gelişim oranı %1.2 iken LAM direnci olanlarda bu oran >%50 .	Birinci basamak tedavi olarak önerilir.	Baş ağrısı (%10) Yorgunluk (%6) , ALT 'de artış (%4-10%)	Her 3-6 ayda bir BFT –KCFT ölçümü Her 3 ayda bir HBV DNA ve diğer serolojik parametrelerin değerlendirilmesi

Tenofovir disoproksil	245 mg /gün oral form	HBV polimerazın revers transkriptaz aktivitesini inhibe ederek direk virüse etkili anti-viral ajandır.	Bildirilmiş direnç yok.	Birinci basamak tedavi olarak önerilir.	Baş ağrısı (%10) Nazofarenjit (%11) Yorgunluk (%7) , Üst solunum yolu enf (%6)	Gebelik kategorisi B Her 3-6 ayda bir BFT –KCFT ölçümü Her 3 ayda bir HBV DNA ve diğer serolojik parametrelerin değerlendirilmesi
Tenofovir alafenamid	25 mg /gün oral form	HBV polimerazın revers transkriptaz aktivitesini inhibe ederek direk virüse etkili anti-viral ajandır.	Bildirilmiş direnç yok.	Birinci basamak tedavi olarak önerilir.	Baş ağrısı (%10) Nazofarenjit (%11) Yorgunluk (%7) , Üst solunum yolu enf (%6)	Gebelik kategorisi B Her 3-6 ayda bir BFT –KCFT ölçümü Her 3 ayda bir HBV DNA ve diğer serolojik parametrelerin değerlendirilmesi

2.11 Kronik Hepatit B Tedaviye Yanıt Durumunun Değerlendirilmesi

2.11.1 1.Serolojik yanıt

- HBV yüzey antijeni (HBsAg) kaybı

HbsAg'nin 6 aydan daha uzun süreli pozitif olması kronik enfeksiyon anlamına gelmektedir .HbsAg kaybını HBV-DNA baskılanması ,anti Hbs pozitifliği izlemekte olup bu durum iyi prognoz göstergesidir.Fakat günümüzde anti-viral tedavi altında yalnızca hastaların %10'dan azında HBsAg kaybı elde edilebilir.

- HbeAg kaybı

HBeAg pozitifliği , artmış replikatif aktivite (HBV DNA seviyeleri >1 milyon IU/mL olabilir) ve enfektivite ile ilişkilidir. HBeAg pozitiften negatife serolojik geçiş, karaciğer inflamasyonunda ve HBV DNA seviyesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. HBeAg kaybı, HBV zarf antikorunun (anti HBe) saptanması anlamına gelir. Anti-HBe üretiminin prognoz açısından değeri henüz anlaşılamamıştır.

2.11.2 Virolojik yanıt

- HBV DNA baskılanması

HBV DNA replikasyonunun inhibisyonu, kanda ölçülen HBVDNA seviyesinde azalma ile karakterize olup ,HBV DNA negatifliğinin sağlanması özellikle nükleos(t)id analogları başta olmak üzere mevcut antiviral tedavilerin temel hedefidir.

2.11.3 Biyoşimik yanıt

- ALT normalizasyonu

Alanin aminotransferaz seviyesi, hepatik inflamasyonun temel belirtecidir. ALT normalizasyonu tedaviye yanıtı izlemek için kullanılır, karaciğer iltihabı ve hasarında iyileşme ile ilişkilidir.

2.11.4 Histolojik yanıt

- Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi yoluyla tedaviye yanıtın değerlendirilmesi klinik pratikte rutin olarak önerilmemektedir.

(Not: Karaciğer yetmezliği olan hastalar için asit ve hepatik ensefalopati gibi semptomlarda iyileşme de tedaviye klinik yanıtın bir ölçütü olabilir.)

2.12 Karaciğer Fibrozisini Değerlendirmede Kullanılan Non-İnvaziv Yöntemler

Karaciğer fibrozisi ve sonlanım noktası olan siroz pek çok kronik karaciğer hastalığında ana morbidite ve mortalite nedenidir. Fibrozis evresini doğru olarak belirlemek pek çok kronik karaciğer hastalığının tedavi kararının verilmesinde ve takibinde büyük önem taşımaktadır.

Karaciğer biyopsisi, fibrozisi değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak değerlendiren kişiler arasındaki yorum farklılıkları, örnekleme hatası ve yaşamı tehdit edici komplikasyonlarının olabilmesi karaciğer biyopsisinin kısıtlayıcı yönleridir (54-56) . Daha öncelerde laparoskopik gözlemle, hatta otopsi ile siroz tanısı konulan hastaların %10 ila %30'unda karaciğer biyopsisi ile aynı tanıya varılamadığı gösterilmiştir (57, 58). Ayrıca hastalığın seyri boyunca birden çok kez biyopsi ihtiyacı doğan (tedavi kararı, tedaviye cevap, izlem, vb.) kronik karaciğer hastalıklarında biyopsinin tekrarı çoğu kez kabul edilebilir bir yaklaşım değildir.

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde doğruluğu güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yönteme ihtiyaç duyulmuştur. Karaciğer fibrozisinin patofizyolojisinin moleküler düzeyde aydınlatılmaya başlanması, tanı için serum belirteçlerinin kullanılmasını mümkün kılmış (59, 60) ve ilerleyen dönemde de non-invaziv yöntem olarak görüntüleme temelli transient elastografi geliştirilmiştir.

Yaygın olarak kullanılan üç skorlama sistemi, NAFLD Fibrozis Skoru (NFS), Fibrosis-4 (FIB-4) ve aspartat aminotransferaz (AST) / Platelet Ratio Index (APRI)'dir. Bu 3 skorlama sisteminde de hastalar F0-F2 Fibrozis ,F3 İlerlemiş Fibrozis ve F4 Siroz olarak kategorize edilir .

2.12.1 FİB-4 Skoru

FIB-4 indeksi adından da anlaşılacağı gibi 4 değişkene (trombosit sayısı, yaş, AST ve ALT) dayanan bir klinik skorlama sistemidir. İlk olarak 2006 yılında Sterling ve arkadaşları tarafından (HIV)/hepatit C virüsü (HCV) ile koenfekte hasta kohortundan çalışılmıştır. DSÖ de kronik HBV rehberlerinde FIB-4 indeksinin hasta takibinde kullanılmasını önermektedir.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Hasta Yaşı} \times \text{AST (IU/L)}}{\text{Trombosit Sayısı (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}}$$

Şekil 4. FİB-4 Skoru Formülasyonu

Tablo 5. Fibrozis-4 Index puanlaması

FİB-4 Skoru	Tahmini Fibrozis Derecesi
<1,45	0-1
1,45-3,25	2-3
>3,25	4-6

2.12.2 APRI Skoru

APRI, AST ve trombosit sayısına dayalı basit bir formülizasyon sistemidir. HCV'li bir hasta kohortunda fibrozis veya sirozu tahmin etmek ,interferon bazlı tedavi döneminde tedavi kararlarına yardımcı olmak için geliştirilmiştir(61). HCV hastalarında yapılmış 40 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, APRI skorunun fibrozisi ve sirozu öngörmede önemli olduğu gösterilmiş ,sonrasında kronik HBV enfeksiyonu tanılı hastalarda da sirozu saptama açısından da benzer sonuçlar bulunmuştur (62, 63).

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST (IU/L)}}{\text{AST Normalin Üst Sınırı (IU/L)}}}{\text{Trombosit Sayısı (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Şekil 5. APRI Skoru Formülasyonu

Tablo 6. Aspartat Aminotransferaz-Platelet Ratio Index puanlaması

APRİ SKORU	Tahmini Fibrozis Durumu
≤ 0.5	Fibrozis /Siroz ihtimali düşük
> 0.5 ve ≤ 1	Belirsiz fibrozis, siroz riski düşük
> 1 ve ≤ 1.5	Fibrozis riski yüksek, siroz belirsiz
> 1.5 ve ≤ 2	Fibrozis riski yüksek, siroz belirsiz
> 2	Belirgin fibrozis ve siroz

2.12.3 Transient Elastografi (FibroScan)

FibroScan®, yumuşak dokuların elastisitesini sayısal olarak ölçen ileri teknoloji ürünü bir cihazdır (64).

Fibroscan® bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdlü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır (65).

Fibroscan® ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³ 'tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (66, 67).

Ölçüm derinliği kullanılan proba göre 15-75 mm arasında değişir.

Fibroscan® uygulaması sadece birkaç dakika sürer, ağrısızdır, rahatsızlık vermez. Hasta sırtüstü yatarken sağ kolunu ensesinin arkasına yerleştirir, amaç kosta aralığını genişletmektir. Ölçüm interkostal aralıkta cilde yerleştirilen prob ile sağ lobdan yapılır. Başarı oranı (success rate) başarılı ölçüm sayısının tüm ölçümlere oranıdır, cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Doğru bir sonuç elde etmek için en az 10 geçerli ölçüm yapılması ve başarı oranının da %60'ın üzerinde olması tavsiye edilir.

Geçerli ölçümlerin median değeri olup karaciğer elastisitesini yansıtan sonuç; 2,5 ila 75 kPa aralığında rapor edilir. Ölçümler arasındaki değişkenlik çeyrekler arası aralık “Interquartile range” (IQR) ile hesaplanır (68). IQR'ın geçerli ölçümlerin medyan değerine (M) oranının (IQR/M) %30'dan daha az olması kronik hepatit C hastalarında transient elastografi sonucunun doğruluğunu arttıran bir faktör olarak bulunmuşken, kronik hepatit B hastalarında IQR/M oranının ölçüm doğruluğu ile ilişkisi daha önce gösterilememiştir (69, 70).

Fibroscan® hızlı, ucuz, tekrarlanabilen ve ağrısız bir yöntem olmakla birlikte bazı kısıtlamalara sahiptir. Karında sıvı olması elastik dalgaların yayılımını değiştireceğinden asitli hastalarda kullanılamaz. Üretici firma cihazın gebelerde ve implante edilen tıbbi cihaz taşıyanlarda kullanılmamasını tavsiye etmektedir. Hastanın fiziksel özellikleri ile ilgili diğer kısıtlamalar prob değiştirilerek önlenebilir.

Daha sık karşılaşılan diğer bir kısıtlayıcı faktör obezitedir. Bu kişilerdeki cilt altı yağ dokusu ses dalgalarını yavaşlattığından ölçüm kalitesi bozulur (71). Cihazın kullanıldığı ilk yıllarda vücut kitle indeksi $>28 \text{ kg/m}^2$ 'den fazla olanlarda istenilen başarılı ölçüm sayısına ulaşılamamıştır (72). Daha sonraki dönemde ise teknolojik gelişmeleri takiben obezlerde kullanılabilecek nitelikte yeni bir prob üretilmiş (XL prob), geniş serilerde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda normal prob ile benzer kalitede ölçüm yapabildiği gösterilmiştir (73). Yine de özellikle vücut kitle indeksi $>40 \text{ kg/m}^2$ olanlarda obezite hala önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (74).

Viral hepatit hastalarında nekroinflamatuvar aktivitenin transient elastografi ölçümlerini etkileyerek ölçüm sonuçlarının yanlış yüksek bulunmasına yol açtığı bildirilmiştir (75). Şimdilik akut hepatit evresinde transient elastografinin kullanılmamaktadır (76). Ekstrahepatik kolestazi olanlarda da değerler yanlış olarak yüksek çıkabileceğinden kullanılmamalıdır (77).

Transient elastografinin en önemli iki kullanım alanı bilinen karaciğer hastalarında fibrozis derecesini belirlemek ve henüz tanı almamış kişilerde karaciğer hastalığının varlığını araştırmaktır.

2.12.4 Kronik hepatit B Hastalarında FibroScan İncelemeleri

İlk defa Marcellin ve arkadaşları transient elastografinin kronik hepatit B'si olan hastalarda fibrozisi tahmin etmekte işe yaradığını bildirmişlerdir (78). İzleyen çalışmalar kronik hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında elde edilen sınır elastografi değerlerinin hepatit C'ye bağlı siroz hastalarındakinden daha düşük olduğunu göstermiştir (79).

Daha önce Asya'dan yapılan ve kronik hepatit B hastalarını içeren diğer bir metaanalizde F2, F3 ve F4 fibrozisinin tanısında AUROC değerleri sırasıyla 0.859 (95% CI, 0.857-0.860), 0.887 (95% CI, 0.886-0.887) ve 0.929 (95% CI, 0.928-0.929) olarak tespit edilmiştir (80). Bir başka metanalizde Tsochatsiz ve arkadaşları transient elastografinin siroz ve fibroz için tanı değerini araştırmışlar (81). Bu çalışmaya göre F2, F3 ve F4 fibrozis için ortalama sınır değerleri sırasıyla 7, 9.5 ve 12 kPa olarak bildirilmiştir.

Bu sonuçlara dayanarak transient elastografinin siroz için iyi bir sensitivite [0.83 (95% CI 0.79-0.86)] ve spesifiteye [0.89 (95% CI 0.87-0.91)] sahip olduğunu ancak farklı fibroz dereceleri için kesin olarak kanıtlanmış sınır değerlerinin olmadığını ve pratik kullanımda dikkatle kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir (81).

Tablo 7. FibroScan fibrozis değerlendirmesi (82)

FibroScan Skoru	Tahmini Fibrozis Derecesi
<7.1 kPa	F0-F1 (Minimal fibrozis)
7.1-9.4 kPa	F2 (Hafif düzeyde fibrozis)
9.5-12.4 kPa	F3 (Ciddi düzeyde fibrozis)
≥ 12.5	F4 (Siroz)

3. MATERYAL

İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Etik Kurulu tarafından kabul edilen bu çalışmada hasta grubu İTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı 'nda takip edilen olgular arasından seçilmiştir. Olgulardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onay alınmıştır. 1997-2022 yılları arasında İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda en az 5 yıllık takibi olan HbeAg negatif 120 kronik HBV enfeksiyonu ve 84 kronik hepatit B tanılı toplam 204 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu tanı kriterlerini karşılayan hastaların özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Tanı yaşı >18 olan ve en az beş yıllık takibi olan ,
- 2) Takip edildikleri ilk yıllarda ve takip süresince aralıklı ölçülmüş iki veya daha fazla ALT değerinin normal sınırlarda (ALT<40) olan ,
- 3) Beş yıl içerisinde en az 1 yıl aralıkla bakılan HBV DNA düzeyinin bütün ölçümlerde <2000 IU/ml olan
- 4) İleri fibrozisi gösteren hiçbir kanıtı olmayan (FİB-4 skorunun <1,45 olması, trombosit sayısının > 200 000/mm³ olması, biyopsisi varsa fibrozisin olmaması veya minimal olması)
- 5) Antiviral tedavi almamış hastalardır.

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar ise çalışma dışı tutuldu:

- 1) Tanı yaşı <18 yaş olan ,
- 2) Başka karaciğer hastalığı olan (delta hepatiti, hepatit C hastalığı, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit vs.)
- 3) HCC tanısı olan ,
- 4) Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar.

Olguların demografik bilgilerine ek olarak, tanı sırasındaki yaş, boy, kilo, VKİ (kg/m²), komorbid hastalıklar (DM , HT, HL, obezite, koroner arter hastalığı ve HCC dışı malignite) , sigara ve alkol kullanım durumu, tanı anı ve sırasıyla 1, 3, 5. yıl ve son başvuruya ait HbsAg, HBV-DNA (IU/ml), AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, INR, kreatinin, trombosit, hemoglobin, lökosit, AFP, APRİ ve FİB-4 skorları ve takip süre (ay) verilerine ek olarak sadece tanı anında HbeAg ve batın USG bulguları ile son başvuruya ait fibroscan

bulguları (kPa, CAP) geriye dönük poliklinik dosyalarından taranmıştır. Ayrıca kontrol grubu olarak seçilen HbeAg negatif kronik hepatit B hastalarının da demografik bilgileri, tanı sırasındaki yaş, boy, kilo, VKİ (kg/m²), komorbid hastalıklar (DM , HT, HL, obezite, koroner arter hastalığı ve HCC dışı malignite) , sigara ve alkol kullanım durumu, tanı anı ve son başvuruya ait HbsAg, HBV-DNA (IU/ml), AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, INR, kreatinin, trombosit, hemoglobin, lökosit, AFP, APRİ ve FIB-4 skorları ve takip süre (ay) verilerine ek olarak tanı anında karaciğer biyopsi bulguları (HAİ skoru ve fibrozis evresi) tanı anı HbeAg ve batın USG bulguları ile son başvuruya ait fibroscan bulguları (kPa, CAP) ve takip süresince uygulanan tedavi modaliteleri (TDF ,entekavir ,lamivudin ,TAF) verileri kaydedilmiştir.

Hastaların laboratuvar verileri kullanılarak $(AST/AST \text{ üst sınırı}) \times (100/PLT)$ formülü ile APRİ, $(AST/AST \text{ üst sınırı}) \times INR \times 100/PLT$ formülü ile GUCİ ve Yaş $\times AST/(PLT \times \sqrt{ALT})$ formülü ile FİB-4 skorları hesaplanmıştır.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

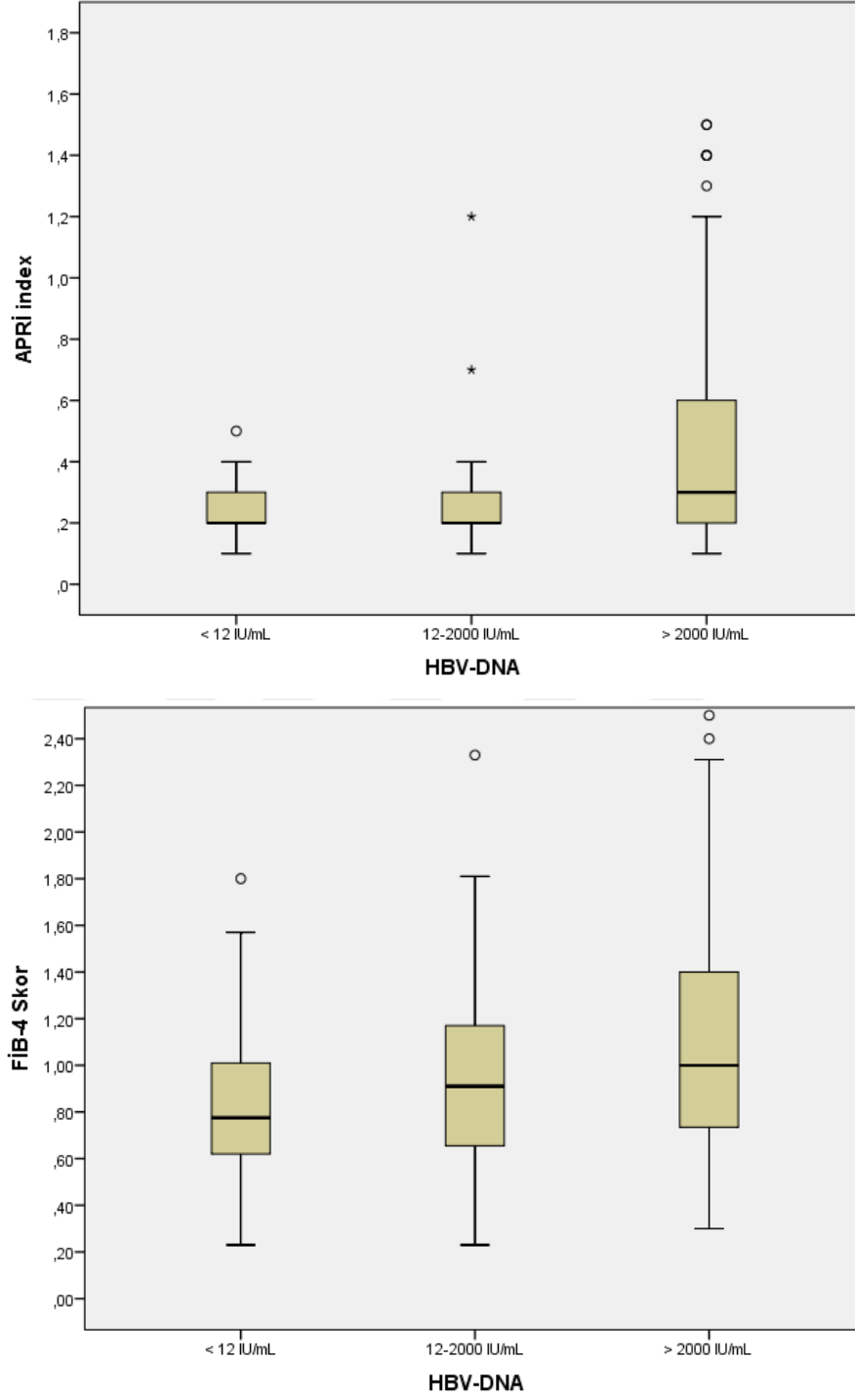
Çalışmamızda toplam 204 hastanın 120'si HbeAg negatif kronik enfeksiyon, 84'ü HbeAg-negatif KHB hastasıdır. Toplam yaş ortalamaları $53,31 \pm 10,69$ (Dağılım aralığı = 20-81) ve tanı yaş ortalamaları $45,25 \pm 10,48$ (Dağılım aralığı = 18-71) olan örneklem grubumuzun 106'sı kadın (%52,0), 98 tanesi (%48,0) erkektir. Bununla beraber HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon grubundaki hastalarda kadın cinsiyet (%62,5) ve HBeAg-negatif kronik hepatit B grubundaki hastalarda ise erkek cinsiyet (%63,1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0,000$). Olgularda komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde; %19,6 ($n=40$) DM, %31,9 ($n=65$) HT, %9,3 ($n=19$) HL, %1,5 ($n=3$) obezite, %5,9 ($n=12$) koroner arter hastalığı ve %4,4 ($n=9$) oranı ile malignite bildirilmiş; %25,0 ($n=52$) sigara, %2,5 ($n=52$) alkol kullanımı saptanmıştır. Metabolik sendrom (METS) vakaların %15,7 ($n=32$)'sinde saptanmış olup, bu vakaların tamamı HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubundadır. Ancak HbeAg negatif kronik enfeksiyon ile HBeAg-negatif kronik hepatit B hastaları arasında komorbid klinik durumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde gruplar arasında yaş, tanı yaşı, VKİ ve takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri

Klinik Değişken		Total n (%)	KHB n (%)	HBeAg (-) Kr. Enf. n (%)	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	106 (%52,0)	31 (%36,9)	75 (%62,5)	0,000*
	Erkek	98 (%48,0)	53 (%63,1)	45 (%37,5)	
DM	Var	40 (%19,6)	17 (%20,2)	23 (%19,2)	0,850
HT	Var	65 (%31,9)	24 (%28,9)	41 (%34,2)	0,430
HL	Var	19 (%9,3)	7 (%8,3)	12 (%10,0)	0,687
KAH	Var	12 (%5,9)	4 (%4,8)	8 (%6,7)	0,765
Obezite	Var	3 (%1,5)	1 (%1,2)	2 (%1,7)	0,781
Malignite	Var	9 (%4,4)	2 (%2,4)	7 (%5,8)	0,312
Sigara	Var	51 (%25,0)	26 (%31,0)	25 (%20,8)	0,100
Alkol	Var	5 (%2,5)	1 (%1,2)	4 (%3,3)	0,651
METS	Var	32 (%15,7)	-	32 (%15,7)	-
Yaş	(Ort±SS)	53,31±10,69	53,19±9,73	53,39±11,36	0,638
Tanı yaşı	(Ort±SS)	45,25±10,48	45,10±9,49	45,35±11,16	0,523
BMI (kg/m2)	(Ort±SS)	27,31±3,87	27,70±4,15	27,03±3,64	0,427
Takip Süresi	(Ort±SS)	97,00±46,98	97,14±53,19	96,90±42,32	0,760

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda tanı anında HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon ve HbeAg negatif kronik hepatit B faz grubuna ait hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; kronik hepatit B faz grubundaki hastalarda HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon grubundakilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek HBV-DNA, AST, ALT, GGT, total bilirubin, kreatinin ve INR değerleri belirlenmiştir (Tablo 9). Olgularda tanı anı HBV-DNA düzeylerine göre APRI index ve FİB-4 Skor dağılımı Grafik 1'de sunulmuştur.



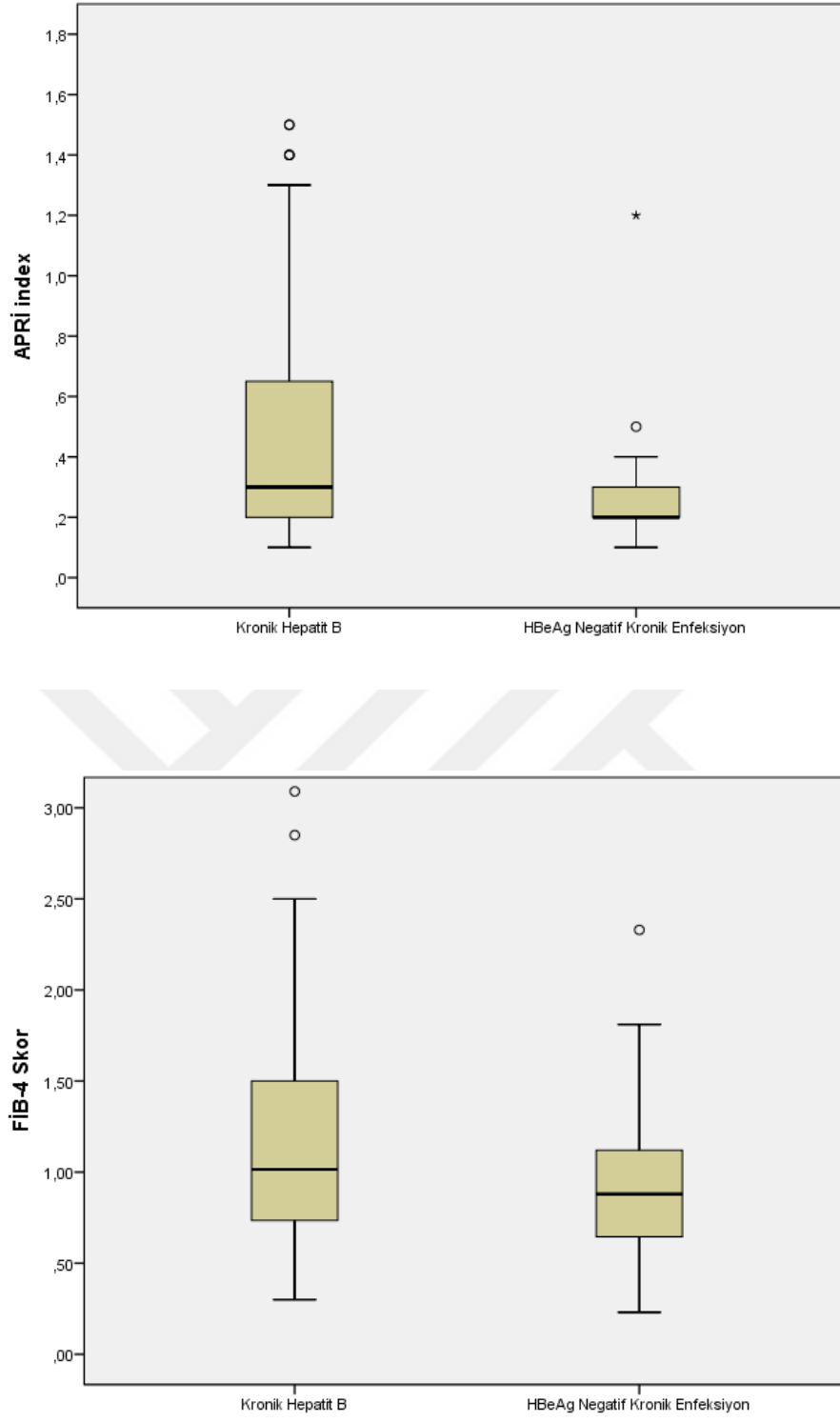
Grafik 1. Tanı anı HBV-DNA düzeylerine göre ortalama APRI index ve FİB-4 skorları dağılımı

Bununla beraber kronik hepatit B hastalarında ortalama APRI index ve FİB-4 skorunun ($0,55 \pm 0,61$ ve $1,26 \pm 0,85$), HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara ($0,24 \pm 0,25$ ve $0,93 \pm 0,44$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (Sırasıyla p-değerleri=0,000 ve 0,013) (Grafik 2) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arasında tanı anı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Total	KHB	HBeAg (-) Kr. Enf.	P-value
HBV DNA (IU/mL)	5,61±24,24 x10 ⁶	13,64±36,42 x10 ⁶	0,751±1,77 x10 ³	0,000*
Lökosit (x10⁹/L)	7,05±1,71	7,08±1,77	7,04±1,67	0,635
Hemoglobin, (g/dL)	13,94±1,58	14,22±1,53	13,74±1,58	0,061
Total Bilirubin (mg/dl)	0,60±0,33	0,64±0,33	0,56±0,32	0,041*
ALT (IU/L)	40,49±51,05	63,25±69,00	24,55±22,44	0,000*
AST (IU/L)	32,01±32,45	45,63±44,12	22,48±14,69	0,000*
ALP (U/L)	101,25±53,57	107,43±55,01	96,93±52,33	0,129
GGT (U/L)	23,36±25,67	30,77±36,81	18,18±10,64	0,002*
AFP (U/L)	4,58±7,62	5,58±11,2	3,88±3,04	0,317
Albümin (g/dl)	4,53±0,37	4,50±0,46	4,56±0,29	0,336
Kreatinin (mg/dl)	0,81±0,16	0,84±0,17	0,78±0,15	0,017*
INR	1,00±0,07	1,02±0,07	0,98±0,06	0,000*
Trombosit (x10⁹/L)	233,83±55,57	224,25±61,44	240,54±50,24	0,030*
APRİ index	0,37±0,46	0,55±0,61	0,24±0,25	0,000*
FİB-4 Skor	1,07±0,66	1,26±0,85	0,93±0,44	0,013*

*= $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 2. Gruplar arası tanı anı ortalama APRI index ve FİB-4 skorlarının karşılaştırması.

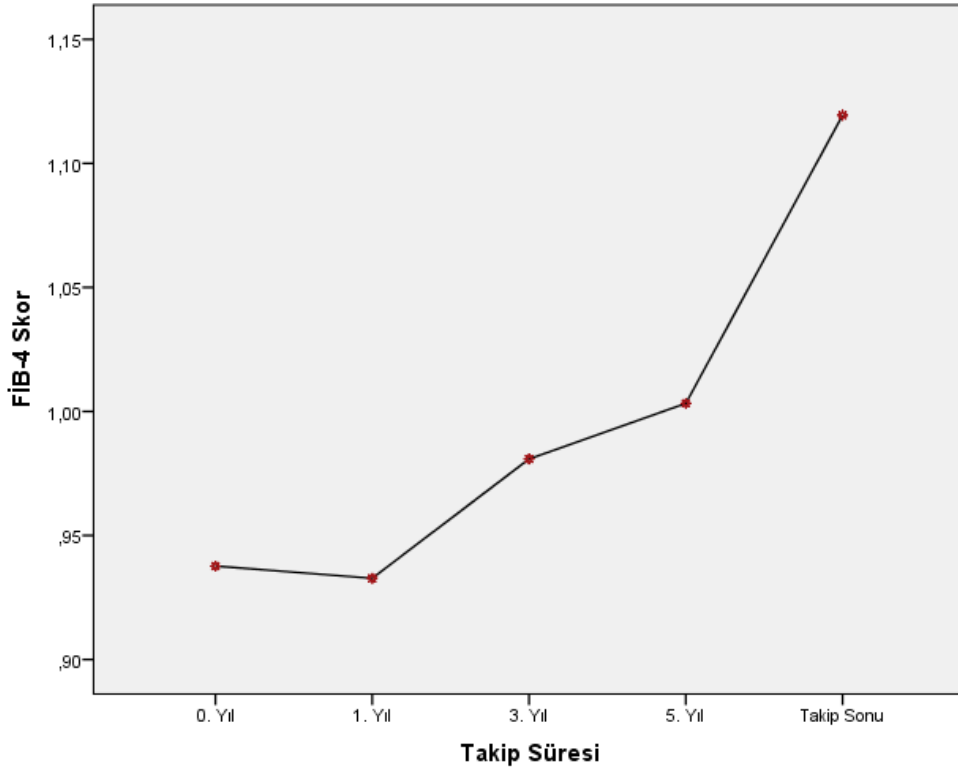
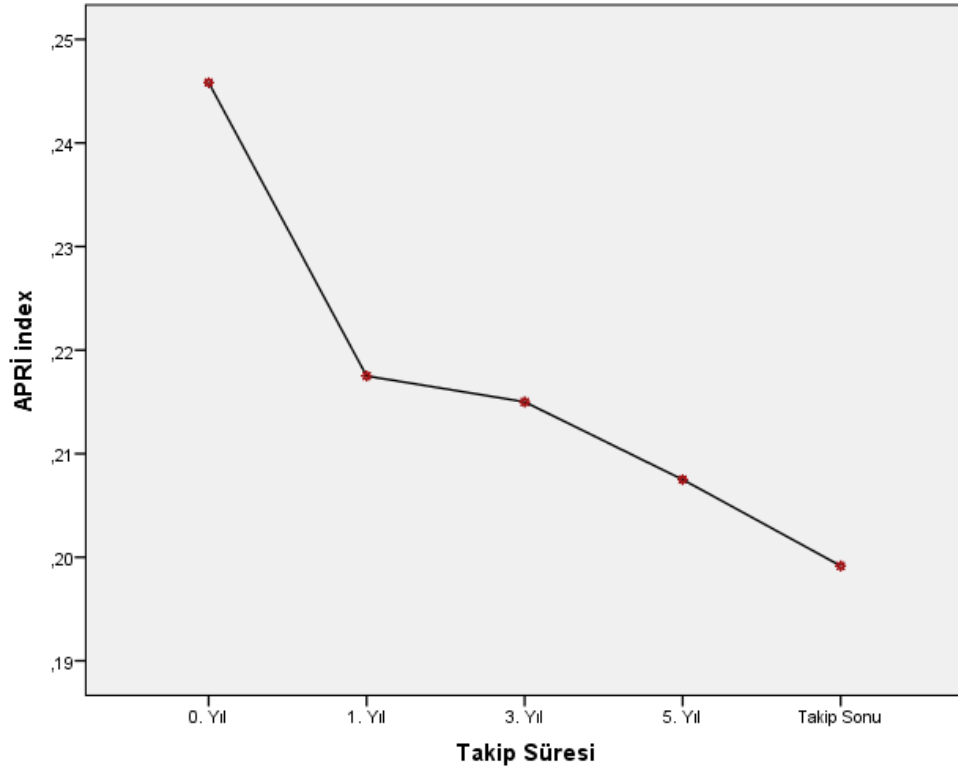
HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon tanı grubuna dahil olan olguların tanı anı ultrasonografik değerlendirilmesinde ; %54,2'sinde (n=65) normal USG bulguları elde edilirken; %26,7'sinde (n=32) Grade 1/Grade 1-2 hepatosteatoz, %8,3'ünde (n=10) Grade 2/Grade 2-3 hepatosteatoz, %5,0'inde (n=6) KC parankimi heterojen, %1,7'sinde (n=2) karaciğerde 1 cm ve üzerinde kistik lezyon saptanmış ve Grade 3 hepatosteatoz, karaciğerde 1 cm'in altında kistik lezyon ve karaciğerde kistik lezyon ile hemanjiom birlikteliği ise sadece 1'er hastada (%0.8) gözlenmiştir.

HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon fazına dahil olan olguların takip süresince 0, 1, 3, 5. yıl ve son vizit sonrası elde edilen klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; son vizit ALT değerinde, tanı anına kıyasla istatistiksel olarak anlamlılığa yakın oranda düşüş saptanmıştır (p=0,052). Bununla beraber son vizit FIB-4 skorunda, tanı anına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış olduğu saptanmıştır (p=0,004) (Grafik 3) (Tablo 10). Bunlara ek olarak ALT, PLT, HBV-DNA ve APRI index skorlarında takip boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 10. HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki olguların klinik takip verilerinin bazal değerleri ile karşılaştırılması

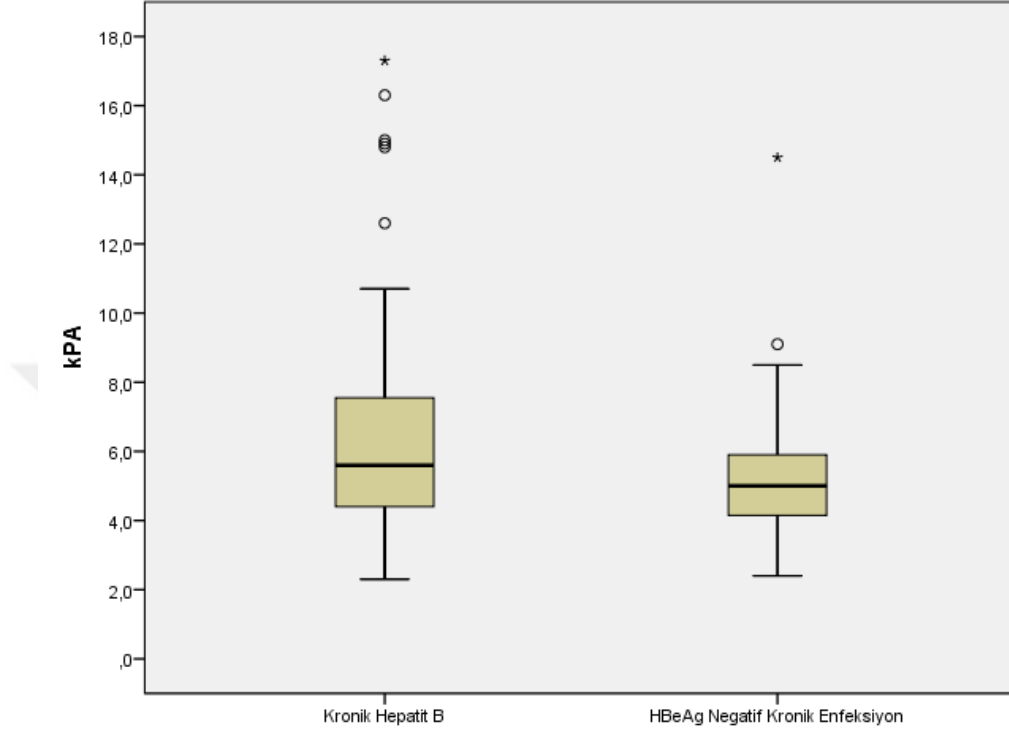
	0. Yıl (Ort±SS)	1. Yıl (Ort±SS)	p-value	3. Yıl (Ort±SS)	P-value	5. Yıl (Ort±SS)	P-value	Son Vizit (Ort±SS)	P-value
AST	22,4±14,6	20,70±5,16	0.708	20,63±5,39	0.562	20,59±5,50	0.572	19,84±5,33	0.076
ALT	24,5±22,4	21,98±11,31	0.529	21,82±13,39	0.155	21,59±11,78	0.277	20,01±8,97	0.052
PLT	240,5±50,2	241,8±50,9	0.800	239,9±52,5	0.950	247,1±56,5	0.553	249,9±50,3	0.319
HBV DNA x10 ³	0,75±1,7	0,62±1,7	0.894	0,54±0,79	0.500	0,52±1,04	0.420	0,46±0,93	0.133
APRI index	0,24±0,25	0,21±0,07	0.611	0,21±0,07	0.345	0,20±0,07	0.277	0,19±0,08	0.067
FİB-4 Skor	0,93±0,44	0,93±0,37	0.217	0,98±0,42	0.088	1,00±0,40	0.211	1,11±0,52	0.004*

*p-değerleri tanı anı (0.yıl) ortalamaları ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.



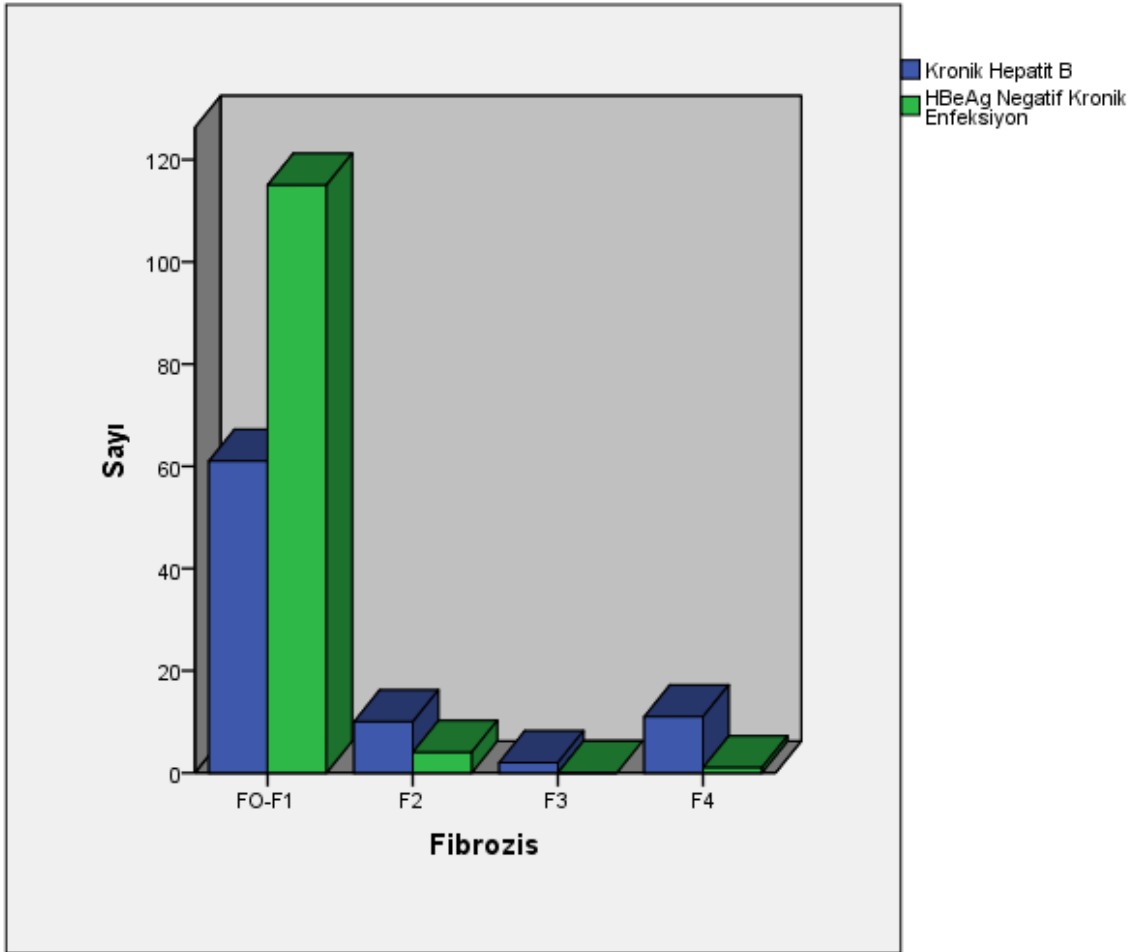
Grafik 3. HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubundaki olgularda takip boyunca ortalama APRI index ve FİB-4 skorlarındaki değişim

Çalışmamızda her iki grupta takip süresi sonunda uygulanan fibroscan ve klinik biyobelirteçlerin karşılaştırılması sonucunda; fibroscan parametrelerinden kPA değerinin KHB tanılı olgularda HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubuna kıyasla ($7,83 \pm 7,33$ vs. $5,17 \pm 1,50$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,012$) (Grafik 4).



Grafik 4. Gruplar arası fibroscan sonrası ortalama kPA değerinin karşılaştırılması

Bunlara ek olarak HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan olgularda hafif/düşük fibrosis skorlarının (F0-F1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda ve yüksek/şiddetli fibrosis skorlarının (F2, F3, F4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük oranlarda olduğu anlaşılmıştır ($p=0,000$) (Grafik 5) (Tablo 11). Ayrıca tüm olgulara ait HBV-DNA düzeylerine göre ortalama kPA skorları dağılımı grafik 6'da sunulmuştur.

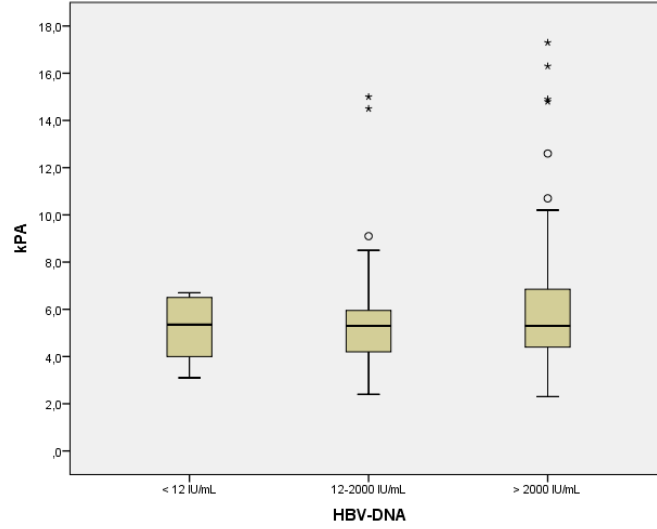


Grafik 5. Gruplar arası fibroscan sonrası fibrozis skorları dağılımı

Tablo 11. Gruplar arasında son vizit Fibroscan ve biyomarker sonuçlarının karşılaştırılması

	Klinik Değişken	KHB	HbeAg (-) kronik Enfeksiyon	p-değeri
CAP dB/m	Ort±SS	242,10±79,13	249,68±43,81	0,989
kPA	Ort±SS	7,83±7,33	5,17±1,50	0,012*
AST	Ort±SS	22,18±12,05	19,84±5,33	0,572
ALT	Ort±SS	24,23±15,06	20,01±8,97	0,092
PLT	Ort±SS	244,7±74,5	249,9±50,3	0,464
APRI index	Ort±SS	0,26±0,47	0,19±0,08	0,669
FİB-4 Skor	Ort±SS	1,20±1,19	1,11±0,52	0,379
Fibrosis skor	F0 - F1	61 (%72,6)	115 (%95,8)	0,000*
	F2	10 (%11,9)	4 (%3,3)	
	F3	2 (%2,4)	0 (%0,0)	
	F4	11 (%13,1)	1 (%0,8)	
NAFLD	S0	27 (%34,2)	39 (%32,5)	0,227
	S1	21 (%26,6)	39 (%32,5)	
	S2/S2-S3	29 (%36,7)	42 (%35,0)	
	S3	2 (%2,5)	0 (%0,0)	

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 6. HBV-DNA düzeylerine göre ortalama kPA skorları dağılımı

Çalışmamızda fibroscan değerlendirmesi sonucu kPA değeri 7'den büyük olan HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon fazına ait 6 olgunun klinik özellikleri tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. kPA > 7 olan HbeAg negatif kronik enfeksiyonlu hastaların klinik karakteristikleri

	Yaş/Cinsiyet	BMI	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	PLT (/L)	HBV-DNA (IU/mL)	APRI index	FİB-4 Skor	kPA	CAP (dB/m)
1. Hasta	52/K	35							14,5	238
0. Yıl			20	16	241000	367	0,2	0,87		
1. Yıl			21	22	198000	328	0,3	0,97		
3. Yıl			21	21	209000	1836	0,2	0,99		
5. Yıl			16	19	183000	315	0,2	0,66		
Son Vizit			19	28	255000	3142	0,2	0,58		
2. Hasta	26/K	23							7,2	237
0. Yıl			21	21	273000	31,6	0,2	0,30		
1. Yıl			21	23	276000	101	0,2	0,30		
3. Yıl			21	19	274000	2941	0,2	0,37		
5. Yıl			30	28	188000	1194	0,4	1,45		
Son Vizit			30	28	188000	1194	0,4	1,43		
3. Hasta	59/K	29							9,1	184
0. Yıl			12	6	246000	1013	0,1	1,00		
1. Yıl			21	9	313000	510	0,2	1,14		
3. Yıl			19	13	222000	414	0,2	1,26		
5. Yıl			22	10	260000	127	0,2	1,18		
Son Vizit			20	9	237000	35	0,2	1,31		
4. Hasta	48/E	30							8,0	260
0. Yıl			24	43	281000	55	0,2	0,53		
1. Yıl			23	29	276000	31,6	0,2	0,65		
3. Yıl			18	31	237000	1611	0,2	0,60		
5. Yıl			47	17	253200	139	0,4	2,43		
Son Vizit			41	20	274000	124	0,4	1,01		
5. Hasta	61/K	19							7,1	305
0. Yıl			21	12	199000	1158	0,3	1,55		
1. Yıl			24	16	162000	1364	0,4	1,93		
3. Yıl			25	16	183000	346	0,3	1,84		
5. Yıl			19	18	215000	70	0,2	1,27		
Son Vizit			19	15	219000	0	0,2	1,13		
6. Hasta	42/E	23							8,5	255
0. Yıl			13	11	238000	368	0,1	0,58		
1. Yıl			18	19	294000	717	0,1	0,51		
3. Yıl			25	20	251000	1555	0,2	0,85		
5. Yıl			18	16	295000	179	0,1	0,96		
Son Vizit			16	13	298000	554	0,1	0,52		

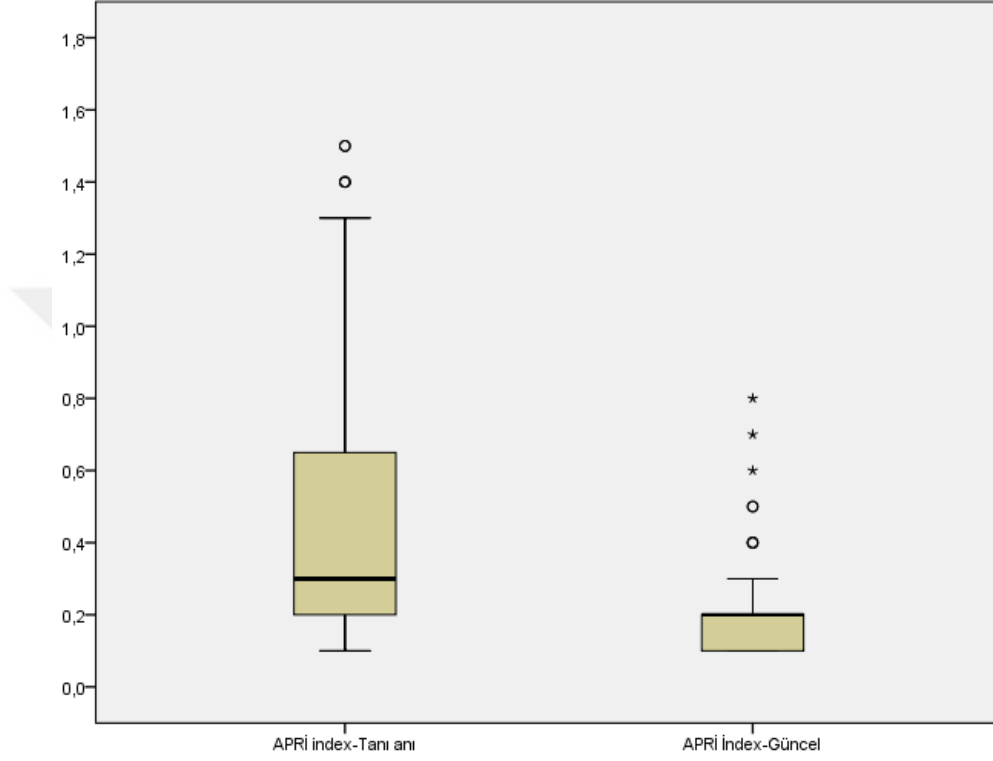
Çalışmamızda fibroscan değerlendirmesi sonucu kPA değeri 7'den büyük ve küçük olan HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon faz grubundaki olguların klinik özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon faz grubundaki kPA değeri 7'den büyük ve küçük olan olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

TANI				GÜNCEL			
	kPA < 7 (Ort±SS)	kPA > 7 (Ort±SS)	p-value		kPA < 7 (Ort±SS)	kPA > 7 (Ort±SS)	p-value
AST	22,68±15,01	18,50±4,84	0.419	AST	19,61±4,99	24,22±9,50	0.245
ALT	24,89±22,81	18,17±13,16	0.138	ALT	20,07±9,05	18,90±7,89	0.842
PLT	240,2±51,1	246,3±29,1	0.885	PLT	250,2±51,0	245,1±39,3	0.861
HBV DNA x10 ³	0,765±1,8	0,498±0,4	0.575	HBV DNA x10 ³	0,440±0,9	0,841±1,2	0.361
APRI index	0,24±0,25	0,18±0,07	0.238	APRI index	0,19±0,07	0,25±0,12	0.288
FİB-4 Skor	0,94±0,44	0,80±0,44	0.360	FİB-4 Skor	1,12±0,53	0,99±0,37	0.745

*p-değerleri tanı anı (0.yıl) ortalamaları ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır

Çalışmamızda KHB hastaların tanı anı ve güncel verileri incelendiğinde; ortalama AST, ALT, APRI index değerlerinin tanı anına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ve ortalama PLT değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir (Grafik 7) (Tablo 14).



Grafik 7. KHB hastalarında tanı anı ve güncel ortalama APRI index karşılaştırması

Bununla beraber KHB hastaların tanı anı fibrozis skoru (evre) ortalama $2,38 \pm 0,89$ (Range:1–6) ve ortalama histological activity indexe göre (Knodel scoring-HAI) skoru ise $6,12 \pm 2,57$ (Range:2–15) olarak saptanmıştır (Tablo 14). KHB olguların tanı anı ultrasonografik değerlendirilmesi sonrası; %35,7'sinde (n=30) normal KC bulgular elde edilirken; %22,6'sında (n=19) Grade 1/Grade 1-2 hepatosteatoz, %15,5'inde (n=13) Grade 2/Grade 2-3 hepatosteatoz, %17,9'unda (n=15) KC parankim heterojen, 3,6'sında (n=3) Grade 3 hepatosteatoz, 2,4'ünde (n=2) <1 cm KC kistik lezyon ve 2,4'ünde (n=2) >1 cm KC kistik lezyon tespit edilmiş. Yapılan biyopsi sonrası olguların 10'u (%11,9) Kompanze siroz tanısı almıştır.

Tablo 14. Kontrol grubu tanı anı ve güncel son ziyaret klinik sonuçlarının karşılaştırılması

	Klinik Değişken	KHB Tanı	KHB Güncel	p-değeri
CAP dB/m	Ort±SS	-	242,10±79,13	-
kPA	Ort±SS	-	7,83±7,33	-
AST	Ort±SS	45,63±44,12	22,18±12,05	0,000*
ALT	Ort±SS	63,25±69,00	24,23±15,06	0,000*
PLT	Ort±SS	224,25±61,44	244,7±74,5	0,000*
APRI index	Ort±SS	0,55±0,61	0,26±0,47	0,000*
FİB-4 Skor	Ort±SS	1,26±0,85	1,20±1,19	0,366
Fibrosis Score Tanı (Evre)	Ort±SS	2,38±0,89	-	-
HAI Score	Ort±SS	6,12±2,57	-	-
Fibrosis skor	F0 - F1	-	61 (%72,6)	
Fibroscan	F2		10 (%11,9)	-
	F3		2 (%2,4)	
	F4		11 (%13,1)	
NAFLD	S0	-	27 (%34,2)	
	S1		21 (%26,6)	-
	S2/S2-S3		29 (%36,7)	
	S3		2 (%2,5)	

* = p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda HBeAg-Negatif kronik hepatit tanı grubundaki hastalarının %64,3'ünde (n=54) tenofovir disoproksil fumarat (TDF), %28,6'sında (n=24) entekavir, %16,7'sinde (n=14) lamuvidin ve %9,5'inde (n=8) tenofovir alefenamid tedavi protokolu uygulanmıştır. Takip süresi dahilinde lamivudin alan hastaların tamamında direnç gelişimi nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmiştir.

Lamuvidin direnci nedeniyle tedavi değişikliğine gidilen olgular ile diğer tedavi modaliteleri uygulanan HBeAg negatif kronik hepatit hastalarının tanı anı ve güncel verileri değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 15).



Tablo 15. HBeAg negatif kronik hepatit fazına dahil hastalarda tedavi değişikliğine gidilen ve gidilmeyenlerin güncel FibroScan ve biyomarker sonuçlarının karşılaştırılması

	Klinik Değişken	Lamuvudin Direnci (-)	Lamuvudin Direnci (+)	p-değeri
CAP dB/m	Ort±SS	242,36±78,93	240,79±83,13	0,914
kPA	Ort±SS	7,78±7,78	8,11±4,71	0,365
AST	Ort±SS	22,37±12,82	21,21±7,27	0,938
ALT	Ort±SS	24,41±15,30	23,29±14,31	0,471
PLT	Ort±SS	242,4±66,6	256,0±108,5	0,895
APRI index	Ort±SS	0,27±0,51	0,24±16	0,588
FIB-4 Skor	Ort±SS	1,19±1,28	1,23±0,64	0,094
Fibrosis skor	F0 - F1	52 (%74,3)	9 (%64,3)	0,148
	F2	9 (%12,9)	1 (%7,1)	
	F3	2 (%2,9)	0 (%0,0)	
	F4	7 (%10,0)	4 (%28,6)	
NAFLD	S0	24 (%36,4)	3 (%23,1)	0,437
	S1	16 (%24,2)	5 (%38,5)	
	S2/S2-S3	25 (%37,9)	4 (%30,8)	
	S3	1 (%1,5)	1 (%7,7)	

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüs enfeksiyonu günümüzde kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom ile ilişkili morbidite ve mortaliteye en çok neden olan major sebeplerden biridir. Dünya genelinde yaklaşık 240 milyon insanın kronik HBV enfeksiyonu tanısı aldığı bilinmektedir. HbeAg negatif kronik enfeksiyon tanılı hasta sayısının ise günümüzde 350 milyonu geçmiş olduğu tahmin edilmektedir. Bununla beraber HBV enfekte olguların hayatları boyunca %40'ından fazlasının karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom ve son dönem kronik karaciğer hastalığına progrese olabileceği, bu nedenle dünya genelinde yaklaşık 650.000 ölüme neden olabileceği bildirilmektedir (138). Türkiye'de yetişkin popülasyonunda kronik HBV enfeksiyon prevalansı %4 olarak bildirilmekte olup, ülke genelinde tüm kronik hepatit ve siroz hastalarının ise %40-45'inin HBV ile enfekte olduğu rapor edilmektedir (1). Kronik HBV olgularında tedaviye uygun zamanda başlanması; kronik karaciğer hasarı, siroz ve hepatosellüler karsinom ilişkili mortaliteyi azaltmak adına önemlidir. Karaciğer fibrozis evresi ve inflamasyon düzeyinin bilinmesinin bu zamanlama için prediktif değeri oldukça yüksektir. Üstelik tedaviye cevap ve prognoz açısından hayati bilgiler verir. Günümüzde karaciğer biyopsisi fibrozis evrelemesinde altın standart yöntemdir. Ancak invaziv bir işlem olması, yetersiz/küçük karaciğer dokusundan değerlendirme yapılması (tüm karaciğer dokusunun sadece 1/50.000'i kapsar), komplikasyon gelişme riski, tecrübeli histopatolojik değerlendirmeye olan ihtiyaç nedeniyle uygulanmasını kısıtlamaktadır (54). Dolayısıyla araştırmacılar son yıllarda yaygın olarak non-invaziv, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir, maliyet etkin ve pratik yöntemler geliştirmekte olup, klinik uygulamalarında hasta güvenliğine katkı sağlamak adına çalışmalara devam etmektedir.

Bununla beraber viral hepatit tanısı almış olgularda non-invaziv yöntemlerin diagnostik, prediktif değeri dolayısıyla güvenilirliği tartışmalıdır. Öyle ki Dimzova ve arkadaşları HBeAg negatif 50 kronik hepatit B tanılı olgu ile yaptıkları çalışmada FİB-4 skorunun APRI indekse kıyasla fibrozis belirlemede istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ($p = 0.07$) prediktif değere sahip olduğunu rapor etmişlerdir (139). Ancak yayınlanmış bir çok çalışmada HBV ile enfekte olgularda FİB-4 skorunun daha çok siroz ve hepatosellüler karsinom olgularında anlamlı yükseldiği rapor edilmiştir. Sayar ve arkadaşlarının kronik hepatit B tanılı 417 hasta ile non-invaziv fibrozis göstergelerini değerlendirdikleri çalışmada; APGA, GPR ve FIB-4 indeksin sirozu belirlemedeki tanısal performanslarının yüksek ancak anlamlı fibrozis için prediktif değerlerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (140). Degos ve arkadaşlarının yürüttükleri çok merkezli prospektif kesitsel analizde kronik viral hepatit tanılı

1307 hastanın fibroscan sonuçları ile karaciğer fibrosis biomarkerlarının (fibrometre, APRI İndeks, fibrotest, hepascor) karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; fibroscanın siroz için tanısal prediktiflik değeri, rutin biomarkerlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla beraber tüm non-invaziv testlerin fibrozisi ön görmedeki tanısal değeri ise sınırlı kalmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar tüm non-invaziv testlerin siroz için yüksek prediktif değere, ancak fibrozis için zayıf prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir (141). Badawi ve arkadaşlarının 170 kronik HBV hastası ile yaptıkları FİB-4 ve APRI skorunu kapsayan non-invaziv serum markerların ile fibroscan fibrozis skorlarını karşılaştığı çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon gösterdiklerini bildirmişlerdir. Üstelik bu markerların yüksek grade fibrozis (F2-4) olgularında yüksek duyarlılık ve düşük özgünlük göstererek istatistiksel anlamlı şekilde yüksek ortalama değerlere ulaştıklarını bildirmişlerdir (142). Bununla beraber Tan ve arkadaşlarının 245 HBV enfekte olguyu ALT düzeylerine göre 3 gruba ayırarak (normal ALT grup, normal referans aralığı üst limitine kadar yükselmiş ALT grubu ve > normal referans üst değeriX2) LSM, FİB-4 ve APRI indekslerinin non-invaziv prediktif değerinin rutin biyopsi sonuçları ile karşılaştırmalı olarak araştırdıkları çalışmada; normal ALT seviyesine kıyasla yüksek ALT değerlerine sahip gruplarda anlamlı şekilde yüksek oranlarda fibrozis ve inflamasyon düzeyleri saptanmıştır. Araştırmacılar fibrozis gruplarında normal ALT seviyesine sahip olgularda APRI ile FİB4 ortalamalarında anlamlı bir farklılık gözlemezken; kPa değerlerinin APRI ve FİB-4 ortalamalarına kıyasla anlamlı şekilde farklılık gösterdiğinin tespit etmişlerdir. Dolayısıyla persistant olarak normal ALT düzeyine sahip olgularda APRI ve FİB-4 indeksinin non-invaziv marker olarak etkinliğinin olmadığı ancak fibroscan uygulamasının normal ALT düzeyine sahip olgularda rutin klinik prediktif değerine dikkat çekmişlerdir (143). Çalışmamızda tüm bu yayınlanmış veriler ile uyumlu olacak şekilde tanı anında kronik hepatit B tanılı hastalarda ortalama APRI index ve FİB-4 skorunun, HbeAg negatif kronik enfeksiyon faz grubundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında takip süresi sonunda yapılan analizlerde ortalama APRI index ve FİB-4 skoru istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Fibroscan ile uygulanan karaciğer sertliğinin ölçülmesi (Liver stiffness measurement =LSM) karaciğer fibrozis düzeyinin tanısında güncel, non-invaziv, hızlı, kantitatif ve ucuz transient elastografik metod olarak klinik uygulamalarda yerini almaktadır. Karaciğer fibrozis ve sirozun tanısal değerlendirilmesinde LSM tabanlı transient elastografinin fibrotest, Fibrozis-4 index gibi non-invaziv yöntemlere olan üstünlüğü yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca TE ile ölçülen karaciğer sertliğinin periportal fibrozisten daha çok

özellikle perisellüler fibrozis ile anlamlı şekilde korele olduğu bildirilmiştir (144, 145). Bununla beraber LSM tabanlı TE'nin obezite, ekstrahepatik kolestaz, örneklenen lokalizasyon ve nekroinflamatuvar aktiviteden etkilenebileceği unutulmamalıdır (146). Stebbing ve arkadaşlarının 22 yayınlanmış çalışma ve 4760 hastayı kapsayan bir meta-analizde kPa değerinin cutt-off'u 7.81 (95% CI 7.77 - 7.85) olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda anlamlı karaciğer fibrozis için TE fibroscan duyarlılığı %71,9 ve özgünlüğü %82,4 olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde anlamlı karaciğer sirozu için TE fibroscan duyarlılığı %84.4 ve özgünlüğü %94.6 olarak hesaplanmıştır (147). Zhang ve arkadaşlarının HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan 217 hasta ile yürüttüğü çalışmada fibroscan ile karaciğer biyopsi fibrozis sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korele olduğu bildirilmiştir. Çalışmada fibroscanın HBeAg negatif kronik enfeksiyon grubundaki hastalarda anlamlı fibrozis için diagnostik sensitivitesi, spesifitesi ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 82.14, %,84.21 ve % 88.20 olarak hesaplanmıştır (148). Üstelik Chon ve arkadaşları ileri fibrozis düzeyi ($\geq F3$) ve yüksek viral yüke sahip (HBV DNA $\geq 2,000$ IU/ml) 120 KHB tanılı hastanın 5 yıllık takibinde kPa değerinin fibrozis düzeyi ile korele anlamlı şekilde düştüğünü bildirmişlerdir (14.5 kPa bazal; 11.3 kPa 1.yıl; 9.6 kPa 2.yıl; 9.3 kPa 3.yıl; 8.6 kPa 4.yıl; ve 8.3 kPa 5 yıl). Ek olarak araştırmacılar bazal kPa değerinin 5 yıllık fibrozis gelişimini öngörmede anlamlı prediktif öneme sahip olduğu sonucuna varmışlardır (149). Danis ve arkadaşlarının ise HBV DNA'sı 2000–20000 IU/ml arasında olan HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu faz grubuna dahil 38 hasta ile yaptığı çalışmada fibroscanın ileri fibrozis öngörmede yüksek negatif prediktif ve düşük pozitif prediktif değeri nedeniyle fibroscanın diğer non-invaziv teknikler ile kombine kullanılmasının klinik fayda sağlayacağı sonucuna varılmıştır (150). Benzer şekilde Sporea ve arkadaşlarının HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan 140 hasta ve 152 normal sağlıklı kontrol grubu ile yürüttükleri başka bir çalışmada; HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubunda ortalama 5.6 ± 2.1 kPa karaciğer sertliğinin, kontrol grubu ortalama 4.8 ± 1.2 kPa değerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,002$). HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki olguların 23'ünde (%16,4) > 7 kPa değeri elde edilmiştir. Ayrıca viral yük tespit edilen olgularda aviremik olgulara kıyasla LSM değeri (6.7 ± 2.7 vs. 4.9 ± 1.2 kPa) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) (151). Ancak Sporea'nın aksine Sohrabi ve arkadaşlarının 210 HBeAg-negatif kronik HBV tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada, TE sonuçları ile viral yük arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (152). Çalışmamızda da benzer şekilde her iki grupta HBV-DNA düzeylerine göre ortalama kPa skorları dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Bunlara ek olarak Ding ve arkadaşlarının HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazına dahil 195 hasta ile fibroscanin fibrozisi ön görmedeki tanısai yerini araştırmak üzere yaptığı çalışmada; karaciğer biyopsisi ile anlamlı fibrozis saptanan olgularda kPa değerinin istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bunun ışığında araştırmacılar fibroscanin HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu tanılı hastalarda, fibrozis monitorizasyonu ve optimal biyopsi zamanlamasına katkı sağlayacağı sonucuna varılmıştır (153). Benzer şekilde Sharma ve arkadaşlarının 185 olguda TE ve karaciğer biyopsi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada; olguların %5'inde (n=10) küçük interkostal alan ve obezite nedeniyle LSM ölçümü başarısızlığa uğradığı bildirilmiştir. Bununla beraber fibrozisin, fibroscan sonuçları ($r = 0.901$, $p = 0.001$) ve APRI ($r = 0.736$, $p = 0.001$) skorları ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde korele olduğu rapor edilmiştir. Bunlara ek olarak ortalama kPa değerlerinin fibrozis olmayan ve hafif fibrozis hastalarında (F0 ile F1+F2), ileri fibrozis hastalarına kıyasla (F3+F4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu (kPa=4.5 vs. 19.4) bildirilmiştir ($p=0,000$). Ayrıca fibroscan değerlendirmesi sonucunda anlamlı fibrozis için optimal kPa değeri 10.0 ve anlamlı siroz için 14.7 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar fibroscanın hepatik fibrozis değerlendirmesinde güvenilir bir prediktör olduğunu, APRI indekse üstün nitelikte olduğu sonucuna varmışlardır (154). Yine Zeng ve arkadaşları ise 280 KHB tanılı hasta ile yürüttükleri çalışmada fibroscanin anlamlı fibrozisi belirlemede prediktif değere sahip olduğu ancak APRI indeks ile kombine fibroscan uygulamasının tanısai değeri arttırmadığı sonucuna varmışlardır (155). Castéra ve arkadaşlarının 329 HBeAg-negatif HBV hastasının (201 kronik enfeksiyon fazı) TE, Fibrotest ve APRI indeks sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada; kronik enfeksiyon fazına ait olgularda TE (median 4.8 vs. 6.8 kPa <0.0001), Fibrotest (0.16 vs. 0.35, $P <0.0001$) and APRI değerleri (0.28 vs. 0.43, $P <0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bununla beraber yine HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu fazına ait hastaların %5,5'inde (n=11) >7 kPa değeri saptanmış ve bu hastalara yapılan biyopsilerde de hastaların 2'sinde anlamlı fibrozis (F2 - F3) saptanmıştır. Araştırmacılar fibroscan uygulamasının viral yük ve transaminaz düzeyleri ile birlikte kullanılarak rutin non-invaziv bir yöntem olarak fayda sağlayacağı sonucuna varmışlardır (156). Çalışmamızda benzer şekilde tanı anında kronik hepatit B hastalarında ortalama APRI index, FİB-4 skoru ve viral yükün, HBeAg negatif kronik enfeksiyon grubundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak her iki grupta takip süresi sonunda kPa değerinin KHB tanılı olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmasına rağmen ortalama APRI index ve FİB-4 skoru istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

göstermemiştir. Üstelik HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki olgularda hafif/düşük fibrozis skorlarının (F0-F1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda ve yüksek/şiddetli fibrozis skorlarının (F2, F3, F4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük oranlarda olduğu anlaşılmıştır. Bunlara ek olarak fibroscan değerlendirmesi sonucu kPa değeri 7'den büyük ve küçük olan HbeAg negatif kronik enfeksiyon tanılı olgular arasında ortalama APRI index ve FİB-4 skoru yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Sadece KHB tanılı olgularda tedavi ve takip sonu APRI ortalama değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Tüm bunlara ek olarak Hilleret ve arkadaşları HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyon grubundaki 117 olguyu 4 yıllık periyod boyunca takip etmişlerdir. Aynı zamanda bu hastalar histopatolojik olarak tanı almış 174 HBeAg- kronik hepatit hastası ile karşılaştırılmıştır. HBeAg- kronik hepatit hastalarının ortalama LSM değeri HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazındaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek (4.9 kPa karşı 6 kPa) bulunmuştur ($p < 0.001$). Siroz hastalarının dışlanması ile sonuç değişmemiştir. Bununla beraber HbeAg negatif kronik enfeksiyon tanılı olguların %95,6'sında <7 kPa değeri ile anlamlı fibrozis yokluğu konfirme edilmiştir (157). Çalışmamızda tüm bu verileri destekler şekilde her iki grupta takip süresi sonunda uygulanan fibroscan sonucunda; kPa değerinin KHB tanılı olgularda diğer gruba kıyasla ($7,83 \pm 7,33$ vs. $5,17 \pm 1,50$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,012$). Bununla beraber çalışmamızda HbeAg negatif kronik enfeksiyon grubuna ait 6 hastanın fibroscan değerlendirmesi sonucu >7 kPa olarak saptanmıştır. Kalan hastalarda anlamlı fibrozis saptanmamıştır. Bu 6 olgu içerisinde kPa değeri 14,5 çıkan olgunun takip süresi boyunca artan ALT seviyesi ve viral yükü dikkat çekicidir.

Sonuç olarak çalışmamızda tanı anında kronik hepatit B hastalarının ortalama APRI index, FİB-4 skoru ve viral yükün, HbeAg negatif kronik enfeksiyon faz grubuna dahil hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmasına rağmen bu parametrelerin tedavi takibinde gruplar arasında duyarlılığını kaybettiği gözlenmiştir. Bununla beraber takip süresi sonunda yapılan fibroscan uygulaması ile kPa değerinin KHB tanılı hastalarda HbeAg negatif kronik enfeksiyon faz grubuna ait hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Üstelik bu hasta grubunda yüksek/şiddetli fibrozis skorlarının (F2, F3, F4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük oranlarda olduğu anlaşılmıştır. Bunlara ek olarak fibroscan değerlendirmesi sonucu HbeAg negatif kronik enfeksiyon fazına ait 6 hastamızda bir çok yayınlanmış datada anlamlı fibrozis için cutt-off kabul edilen >7 kPa değeri saptanmıştır. Dolayısıyla non-invaziv testlerden APRI index ve FİB-4 skorunun

anlamalı fibrozis için tanısal değeri olsa da tek başına tedavi takibi ve HbeAg negatif kronik enfeksiyon faz grubundaki hasta monitorizasyonunda rutin kullanımda yetersiz olduğu anlaşılmaktadır. Ancak fibroscan uygulamasının yüksek fibrozis duyarlılığı yanı sıra tedavi takibi ve hepatit B taşıyıcı hasta monitorizasyonunda APRI index ve FİB-4 olan üstünlüğü çalışmamızda da açıkça gösterilmiştir. Dolayısıyla günümüzde fibrozisi ön görmede invaziv karaciğer biyopsisi hala altın standart olmaya devam etse de, fibroscan uygulamasının gereksiz biyopsi uygulamasını azaltacağı, karaciğer biyopsi uygulamasında seçiciliğe katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Dahası hali hazırda kullanılan ve ileride yeni geliştirilecek olan ucuz, pratik, kolay ulaşılabilen, güvenilir non-invaziv yöntemlerle kombine fibroscan uygulamasının özellikle HbeAg negatif kronik enfeksiyon ve HbeAg negatif kronik HBV olgularında anlamalı fibrozisi ön görmede ve her iki grup arasında ayırıcı tanı sağlamada yüksek diagnostik, prediktif ve prognostik amaçla hizmet edeceği şüphesizdir. Sonuç olarak ileride daha geniş örneklem grupları ile yapılacak olan daha kapsamlı araştırmalar ile çalışmamızın bulgularının karşılaştırılması sonucu, HBV olgularında non-invaziv diagnostik modellerden kombine fayda sağlanarak fibrozis duyarlılığı, hasta takip ve tedavisine yeni yaklaşımlar sağlamasına yönelik verilerimizin katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKÇA

1. Akhan S AA, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, ve ark. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. 2014;2-18.
2. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;3(2):334-42.
3. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):607-28.
4. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18035.
5. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):50-7.
6. Maynard JE, Kane MA, Hadler SC. Global control of hepatitis B through vaccination: role of hepatitis B vaccine in the Expanded Programme on Immunization. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 3:S574-8.
7. Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, Bai CH, You SL, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol*. 2015;63(2):354-63.
8. Karaosmanoglu HK, Aydin OA, Sandikci S, Yamanlar ER, Nazlican O. Seroprevalence of hepatitis B: do blood donors represent the general population? *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(2):181-3.
9. Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011;11:337.
10. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2(8256):1129-33.
11. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081-8.
12. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(5):a021410.
13. Seitz S, Urban S, Antoni C, Bottcher B. Cryo-electron microscopy of hepatitis B virions reveals variability in envelope capsid interactions. *EMBO J*. 2007;26(18):4160-7.

14. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S4-S16.
15. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology.* 2015;479-480:672-86.
16. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:123-30.
17. Cao GW. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World J Gastroenterol.* 2009;15(46):5761-9.
18. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res.* 2010;40(1):14-30.
19. Özacar T AS, Willke Topçu A, Söyletir G, M D ,editors. Hepatit B Virüsü. Kitabevleri; İNT, editor. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 2017.
20. Meuleman P, Libbrecht L, Wieland S, De Vos R, Habib N, Kramvis A, et al. Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus. *J Virol.* 2006;80(6):2797-807.
21. Tang TJ, Kwekkeboom J, Mancham S, Binda RS, de Man RA, Schalm SW, et al. Intrahepatic CD8+ T-lymphocyte response is important for therapy-induced viral clearance in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2005;43(1):45-52.
22. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(1):16-23.
23. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology.* 2000;32(5):1117-24.
24. Van Hecke E, Paradijs J, Molitor C, Bastin C, Pala P, Slaoui M, et al. Hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 1994;20(4):514-23.
25. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med.* 1996;100(1):98-109.
26. Tütüncü E. KÖ, A D, editors:. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel. Viral Hepatitle Savaşım Derneği ;. 2015;28-40.
27. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 1:3-10.
28. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1118-29.

29. Botha JF, Ritchie MJ, Dusheiko GM, Mouton HW, Kew MC. Hepatitis B virus carrier state in black children in Ovamboland: role of perinatal and horizontal infection. *Lancet*. 1984;1(8388):1210-2.
30. Guvenir M, Arikan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Pol J Microbiol*. 2020;69(4):391-9.
31. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology*. 1989;9(3):452-6.
32. Chen L, Zhao H, Yang X, Gao JY, Cheng J. HBsAg-negative hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma. *Discov Med*. 2014;18(99):189-93.
33. Kotha S, Neong S, Patel K. Serum biomarkers for diagnosis and monitoring viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(8):713-22.
34. Maruyama T, Schodel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1006-15.
35. Wong VW, Chan HL. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B: a unique presentation of a common disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(7):1179-86.
36. Huang X, Hollinger FB. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2014;21(3):153-62.
37. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(2):355-68 e3.
38. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology*. 2012;143(3):629-36 e1.
39. Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Cornberg M. What is new on HBsAg and other diagnostic markers in HBV infection? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):281-9.
40. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
41. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(1):47-61.
42. Buti M, Riveiro-Barciela M, Rodriguez-Frias F, Tabernero D, Esteban R. Role of Biomarkers in Guiding Cure of Viral Hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2020;40(1):49-60.

43. Sagnelli E, Sagnelli C, Pisaturo M, Macera M, Coppola N. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7635-43.
44. Kennedy PTF, Litwin S, Dolman GE, Bertoletti A, Mason WS. Immune Tolerant Chronic Hepatitis B: The Unrecognized Risks. *Viruses*. 2017;9(5).
45. Shi YH, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2009;15(25):3099-105.
46. Puri P. Acute exacerbation of chronic hepatitis B: the dilemma of differentiation from acute viral hepatitis B. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(4):301-12.
47. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:100-7.
48. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol*. 2005;11(13):1976-80.
49. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-39.
50. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7644-52.
51. Andreani T. HBV-carriers: When is monitoring and surveillance sufficient? (point of view). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(12):813-8.
52. Yamazhan T. KÖ, Danalıoğlu A., editors:.. HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablolar. 2015;52-7.
53. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*. 2018;319(17):1802-13.
54. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-57.
55. 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. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614-8.
56. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet*. 1986;1(8480):523-5.
57. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc*. 1996;43(6):568-71.

58. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A, Di Piazza S, Filippazzo G, Gatto G, et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci*. 1983;28(1):39-43.
59. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001;357(9262):1069-75.
60. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology*. 2003;38(2):481-92.
61. 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.
62. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.
63. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci*. 2011;56(9):2742-9.
64. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M. Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2002;49(4):426-35.
65. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(4):467-74.
66. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13.
67. Ziol 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.
68. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol*. 2012;18(2):163-73.

69. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49(4):1083-9.
70. Kim SU, Seo YS, Cheong JY, Kim MY, Kim JK, Um SH, et al. Factors that affect the diagnostic accuracy of liver fibrosis measurement by Fibroscan in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):498-505.
71. Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2005;9(4):667-83, vii.
72. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(4):411-2.
73. de Ledinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *J Hepatol*. 2012;56(4):833-9.
74. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J Hepatol*. 2012;56(3):564-70.
75. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tame MR, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis*. 2009;41(3):217-25.
76. Fung J, Lai CL, But D, Hsu A, Seto WK, Cheng C, et al. Reduction of liver stiffness following resolution of acute flares of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2010;4(4):716-22.
77. Feld JJ, Heathcote EJ. Hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis*. 2006;26(2):116-29.
78. Marcellin P, Ziol 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 Int*. 2009;29(2):242-7.
79. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2009;54(8):1758-63.
80. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e44930.

81. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54(4):650-9.
82. Fransen van de Putte D, Blom R, van Soest H, Mundt M, Verveer C, Arends J, et al. Impact of Fibroscan on management of chronic viral hepatitis in clinical practice. *Ann Hepatol.* 2011;10(4):469-76.
83. Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S61-71.
84. Peng D, Han Y, Ding H, Wei L. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(7 Pt 1):1082-8.
85. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol.* 2013;35(1):39-52.
86. Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res.* 2007;38(6):634-43.
87. Shikata T, Uzawa T, Yoshiwara N, Akatsuka T, Yamazaki S. Staining methods of Australia antigen in paraffin section--detection of cytoplasmic inclusion bodies. *Jpn J Exp Med.* 1974;44(1):25-36.
88. Tanaka K, Mori W, Suwa K. Victoria blue-nuclear fast red stain for HBs antigen detection in paraffin section. *Acta Pathol Jpn.* 1981;31(1):93-8.
89. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology.* 2000;31(1):241-6.
90. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;61(10):1942-56.
91. Beasley RP, Lin CC, Chien CS, Chen CJ, Hwang LY. Geographic distribution of HBsAg carriers in China. *Hepatology.* 1982;2(5):553-6.
92. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006;130(3):678-86.
93. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65-73.
94. Mak LY, Cruz-Ramon V, Chinchilla-Lopez P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, et al. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:262-79.

95. van Bommel F, Berg T. Treatment of HBV related cirrhosis. *Liver Int.* 2013;33 Suppl 1:176-81.
96. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S173-81.
97. 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.
98. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut.* 1991;32(3):294-8.
99. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002;35(6):1522-7.
100. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut.* 2005;54(11):1610-4.
101. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006;26(2):130-41.
102. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(3):383-8.
103. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology.* 2003;37(1):19-26.
104. Bell SJ, Lau A, Thompson A, Watson KJ, Demediuk B, Shaw G, et al. Chronic hepatitis B: recommendations for therapy based on the natural history of disease in Australian patients. *J Clin Virol.* 2005;32(2):122-7.
105. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am.* 2009;93(4):787-99, vii.
106. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.
107. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol.* 1994;21(4):656-66.

108. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-31.
109. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529-38.
110. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1797-803.
111. Lin CL, Tseng TC, Kao JH. What can we learn from hepatitis B virus clinical cohorts? *Liver Int*. 2015;35 Suppl 1:91-9.
112. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1140-9 e3; quiz e13-4.
113. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000;118(3):554-9.
114. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(4):265-72.
115. Chedid MF, Kruel CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Kruel CDP, et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis and Operative Management. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(4):272-8.
116. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1752-63.
117. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):448-58.
118. Deny P, Zoulim F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):245-53.
119. Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1693-9.
120. Rijckborst V, Janssen HL. The Role of Interferon in Hepatitis B Therapy. *Curr Hepat Rep*. 2010;9(4):231-8.
121. Asselah T, Lada O, Moucari R, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Interferon therapy for chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):839-49, viii.

122. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1206-17.
123. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9454):123-9.
124. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2682-95.
125. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol*. 2017;9(5):227-41.
126. Koike K, Suyama K, Ito H, Itoh H, Sugiura W. Randomized prospective study showing the non-inferiority of tenofovir to entecavir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *Hepatol Res*. 2018;48(1):59-68.
127. Leemans WF, Ter Borg MJ, de Man RA. Review article: Success and failure of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:171-82.
128. Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Review article: nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):35-46.
129. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat*. 2009;16(2):94-103.
130. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2324-34.
131. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;48(3):750-8.
132. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1437-44.
133. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-

negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):196-206.

134. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2521-30.

135. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elakashab M, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. 2016;150(1):134-44 e10.

136. Bourliere M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):177-88.

137. Duraisamy GS, Bhosale D, Lipenska I, Huvarova I, Ruzek D, Windisch MP, et al. Advanced Therapeutics, Vaccinations, and Precision Medicine in the Treatment and Management of Chronic Hepatitis B Viral Infections; Where Are We and Where Are We Going? *Viruses*. 2020;12(9).

138. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.

139. Dimzova M, Kondova-Topuzovska I, Bosilkovski M, Ivanovski L, Milenkovic Z, Semenakova-Cvetkovska V, et al. Noninvasive Biomarkers in Assessment of Liver Fibrosis in Patients with HBeAg Negative Chronic Hepatitis B. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(6):1052-8.

140. Sayar S AR, Çakmak Ş, et al. . Diagnostic Performance of Non-invasive Fibrosis Indexes in Hepatitis B Related Fibrosis. *Viral Hepatitis Journal* 2020;26(2):78-84.

141. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010;53(6):1013-21.

142. Badawi R SH, Ziada D, Elhendawy M, Abd-Elsalam S, Salama M, Soliman S, Gameaa R, Hawash N. . Serum markers as a predictor of hepatic fibrosis compared to

Fibroscan in chronic hepatitis B infected Egyptian patients: A cross-sectional study. . The Open Biomarkers Journal 2020 Nov 5;10(1).

143. Tan YW ZX, Ye Y, He C, Ge GH. . Diagnostic value of FIB-4, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and liver stiffness measurement in hepatitis B virus-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. . World Journal of Gastroenterology 2017 Aug 21;23 (31):5746.

144. Liu Y, Dong CF, Yang G, Liu J, Yao S, Li HY, et al. Optimal linear combination of ARFI, transient elastography and APRI for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis B. Liver Int. 2015;35(3):816-25.

145. Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2014;20(34):12031-8.

146. Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(2):445-59.

147. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. J Clin Gastroenterol. 2010;44(3):214-9.

148. Zhang X QJ, Hou W, et al. . Clinical value of diagnosing hepatic fibrosis by Mohamadnejad model and FibroScan in the HBeAg negative chronic hepatitis B virus carriers. . Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology. 2018:70-4.

149. Chon YE, Park JY, Myoung SM, Jung KS, Kim BK, Kim SU, et al. Improvement of Liver Fibrosis after Long-Term Antiviral Therapy Assessed by Fibroscan in Chronic Hepatitis B Patients With Advanced Fibrosis. Am J Gastroenterol. 2017;112(6):882-91.

150. Danis N AU, Turan I, Karasu Z, Ersoz G, Yilmaz F, Nart D, Zeytinoglu A, Erensoy MS, Gunsar F. . Predictive value of FibroScan in detecting liver fibrosis in HBeAg negative patients with chronic hepatitis B whose HBV DNA 2000–20000 IU/ml with ALT 1–2 times the upper limit of normal and those with HBV DNA> 20000 IU/ml and normal ALT. . Northern Clinics of İstanbul 2021;8(6):568-74.

151. Sporea I, Nicolita D, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Bota S. Assessment of noninvasive liver stiffness in inactive HBsAg carriers by transient elastography: Fibroscan in inactive HBsAg carriers. Hepat Mon. 2011;11(3):182-5.

152. Sohrabi M TM, Azar P, NikKhah M, Bayani Z, Zarei M, Ajdarkosh H. . The impact of transient elastography in the assessment and follow-up of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. . Govareh 2019 Jun 25;(2)::111-7.

153. Ding H MK, Ning Q. . Noninvasive detection of liver fibrosis by Fibroscan in Asymptomatic Carriers with Chronic Hepatitis B Virus. . *Acta Medicinae Universitatis Scientiae et Technologiae Huazhong*.
154. Sharma P, Dhawan S, Bansal R, Tyagi P, Bansal N, Singla V, et al. Usefulness of transient elastography by FibroScan for the evaluation of liver fibrosis. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(5):445-51.
155. Zeng X, Xu C, Li M, Xia J, Liu M, Zhu P, et al. The Diagnostic Value of FibroScan in Assessing Significant Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *West Indian Med J*. 2015;65(1):106-10.
156. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(4):455-65.
157. Hilleret MN CA, Renversez JC, Sturm N, Zarski JP, Leroy V. . Usefulness of fibrotest and fibroscan for the diagnosis of HBs Ag inactive carriage. . *J Hepatol* 2009;50:S138. .