



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HEPATİK
FİBROZİS DEĞERLENDİRİLMESİNDE KARACİĞER
BİYOPSİSİ İLE NON-İNVAZİV YÖNTEMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Yandal Uzmanlık Tezi

Uz.Dr. Tolga ŞAHİN

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HEPATİK
FİBROZİS DEĞERLENDİRİLMESİNDE KARACİĞER
BİYOPSİSİ İLE NON-İNVAZİV YÖNTEMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Yandal Uzmanlık Tezi

Uz.Dr. Tolga ŞAHİN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İnci SÜLEYMANLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalındaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof.Dr. İnci Süleymanlar’a, yine uzmanlık eğitimim boyunca bizden ilgi ve desteklerini esirgemeyen başta Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Bülent Yıldırım olmak üzere tüm Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, iş yoğunluğu ve sıkıntısını paylaştığımız Uzm.Dr. Haydar Adanır, Uzm.Dr. Erhan Alkan, Uzm.Dr. Tolga Yalçınkaya ve Uzm.Dr. Zeynep Sargın’a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Ender Terzioğlu ve diğer tüm değerli öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine teşekkürlerimi sunarım.

Yine paylaştığımız yoğun iş temposuna rağmen sabır ve enerjilerini yitirmeyen, samimiyet ve desteklerini esirgemeyen endoskopi bölümünün tüm hemşire, sağlık teknisyeni ve personeline teşekkür ederim. Ayrıca istatistiksel analizde bana yardımcı olan Tolga Cevizci’ye teşekkürlerimi sunarım.

Tıp hayatına girdiğim günden beri maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Hepatit B	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. İmmünopatogenez	4
2.1.3. Viroloji	5
2.1.4. Tanı	9
2.1.5. Klinik ve doğal seyir	10
2.1.6. Tedavi	15
2.2. Karaciğer Biyopsisi ve KHB İnfeksiyonundaki Yeri	21
2.2.1. Karaciğer biyopsisi endikasyon ve kontrendikasyonları	21
2.2.2. Karaciğer biyopsisi komplikasyonları	23
2.2.3. Karaciğer biyopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi	25
2.3. Hepatik Fibrozisin Belirlenmesinde Kullanılan Non-İnvaziv Yöntemler	27
2.3.1. Direkt serum hepatik fibrozis belirteçleri	28
2.3.2. İndirekt serum hepatik fibrozis belirteçleri	31
3. HASTALAR VE YÖNTEM	39
3.1. Hastalar	39
3.2. İstatistiksel Analiz	40

4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	60
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT	63
9. KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Cemiyeti
AFP	Alfa fetoprotein
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
Anti-HBc IgM	Hepatit B çekirdek antikorı immünglobulin M
Anti-HBc Total	Hepatit B çekirdek antikorı (total immünglobulin G)
Anti-Hbe	Hepatit B zarf antikorı
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antikorı
APASL	Asya-Pasifik Karaciğer Hastalıkları Araştırma Cemiyeti
AST	Aspartat aminotransferaz
BMI	Vücut kitle indeksi
Ca	Kalsiyum
ccc DNA	Kovalent bağlı kapalı deoksiribonükleik asit
CDC	Hastalık kontrol merkezi
CTL	Sitotoksik T lenfosit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EASL	Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Cemiyeti
GGT	Gama glutamil transferaz
HAİ	Histolojik aktivite indeksi
HBc Ab	Hepatit B çekirdek antikorı
HBc Ag	Hepatit B çekirdek antijeni
HBe Ab	Hepatit B zarf antikorı

HBe Ag	Hepatit B zarf antijeni
HBs Ab	Hepatit-B yüzey antikoru
HBs Ag	Hepatit-B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüsü
HBV DNA	Hepatit B virüsü deoksiribonükleik asidi
HCV	Hepatit C virüsü
HDV	Hepatit D virüsü
HGB	Hemoglobin
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HSK	Hepatoselüler karsinom
IFN	İnterferon
IL-10	İnterlökin-10
INR	Uluslararası normalizasyon oranı
KHB	Kronik hepatit B
KHC	Kronik hepatit C
MPV	Ortalama platelet hacmi
m RNA	Mesajcı ribonükleik asit
Na	Sodyum
NAFLD	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
NÜS	Normalin üst sınırı
ORF	DNA açılış okuma kodonu
P	Fosfor
PDW	Platelet dağılım genişliği

PKB	Perkutan karaciğer biyopsisi
PLT	Plateletler
PTZ	Protrombin zamanı
RDW	Eritrosit dağılım genişliği
RT	Revers transkriptaz
TNF	Tümör nekrozis faktör
WBC	Beyaz kan hücreleri(lökositler)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. HBV genomunun yapısı	7
2.2. HBV moleküler yapısı	7
4.1. Non-invaziv yöntemler için oluşturulan ROC eğrileri	45

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi ve geçiş yolları	4
2.2. HBV genleri ve proteinleri	8
2.3. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı	9
2.4. HBV’de klinik formlar ve serolojik testler	10
2.5. Hepatit B ile ilişkili komplikasyonlar	12
2.6. Hbe Ag (+) ve Hbe Ag (-) KHB hastaları arasındaki farklar	13
2.7. Güncel kılavuzlara göre inaktif HBs Ag taşıyıcılık tanımları	16
2.8. HBe Ag (+) KHB hastalarında tedavi yaklaşımı	17
2.9. HBe Ag (-) KHB hastalarında tedavi yaklaşımı	17
2.10. Perkutan karaciğer biyopsisi endikasyonları	22
2.11. Perkutan karaciğer biyopsisi kontrendikasyonları	23
2.12. Perkutan karaciğer biyopsisi komplikasyonları	25
2.13. Modifiye Knodell-İřhak skorumlama sistemi	26
2.14. İndirekt serum fibrozis belirteçleri	33
4.1. Hastaların laboratuvar ve demografik verileri-1	41
4.2. Hastaların laboratuvar ve demografik verileri-2	42
4.3. Hastaların laboratuvar ve demografik verileri-3	43
4.4. Hastaların laboratuvar ve demografik verileri-4	44
4.5. Hastaların ROC analizi sonuçları ve literatür ile karşılaştırılması	46
4.6. Youden indeksle hesaplanan cut-off değeri ve sensitivite-spesifite oranları	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatiti B virüs infeksiyonu karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gelişimine yol açabilen global bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hayatında bir kez hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaştığı ve yaklaşık 40 milyon kişide KHB virüsü infeksiyonu geliştiği bildirilmektedir. Yılda yaklaşık 1 milyon insan KHB zemininde gelişen karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom (HSK) nedeni ile ölmektedir (1,2).

Karaciğer fibrozisi, sirozun erken belirtisidir ve KHB’de fibrozis derecesinin bilinmesi, hastalığın tedavi endikasyonu belirlenmesinde, prognozun öngörülmesinde ve tedavi seçiminde belirleyici ana parametrelerden biridir. Karaciğer biyopsisi hepatik fibrozisi değerlendirmede gold standart yöntemdir ancak, karaciğer biyopsisinin uygulanışı, maliyeti ve işlem sonrası ölüme kadar varabilen komplikasyonları kısıtlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4,5).

Literatürde ilk perkutan karaciğer biyopsisi 1883’te Almanya’da yapılmıştır. Biyopsi, 1958’de Menghini’nin geliştirdiği özel bir iğne aspirasyon yöntemi ile klinik uygulamalarda sık kullanılabilir hale gelmiştir. Buna rağmen karaciğer biyopsisi invaziv bir prosedürdür. Hasta ve hekim açısından maliyet, uygulanış ve komplikasyonlar gibi çok sayıda kısıtlayıcı faktör içermektedir. Literatürdeki verilere göre karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda %1-3 oranında kanama, ciddi ağrı görülmekte, 1/10.000-12.000 hastada ise mortalite ile sonuçlanmaktadır (5,6,7,8).

Bu nedenle son yıllarda serolojik, biyokimyasal ve radyolojik yöntemler kullanılarak, hepatik fibrozisi non-invaziv şekilde belirleyebilecek yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Non-invaziv hepatik fibrozis değerlendirme testleri serolojik-biyokimyasal tabanlı testler ve radyolojik testler olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır. Radyolojik yöntemler özel ve oldukça pahalı yeni teknoloji mekanizmalar, bilgisayar programları gerektirmekte olan, rutinde kullanımı bugün için oldukça zor yöntemlerdir. Biyokimyasal veriler tabanlı non-invaziv testler ise daha kolay hesaplanabilir ve rutinde kullanılabilir yöntemlerdir (9).

Biz de bu çalışmamızda retrospektif olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bölümüne başvuran, klinik olarak siroz gelişmemiş, karaciğer biyopsileri yapılmış, toplam 158 adet KHB’li hastada rutinde kullanılan serolojik ve biyokimyasal markerları tarayarak karaciğer biyopsi sonuçları ile non-invaziv hepatik fibrosis skrolama sistemlerini karşılaştırmayı ve bu non-invaziv metodların KHB’li hastalarda güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Hepatit B

Hepatit B yüzey antijeninin (HBs Ag) 6 aydan uzun süre pozitifliğinin devam etmesi durumu KHB infeksiyonu olarak tanımlanır. KHB, asemptomatik inaktif taşıyıcılıktan, ağır kronik hepatite, karaciğer sirozuna ve HSK'ya kadar değişebilen geniş spektruma sahip bir hastalıktır (10).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatit B virüsü ile infektidir. Yaklaşık 350-400 milyon insanın kronik hepatit B infeksiyonu taşıdığı tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 500.000 ila 1.000.000 kişinin, KHB zemininde gelişen karaciğer sirozu, siroz komplikasyonları ve/veya HSK nedeni ile ölmektedir ve tüm dünyada ölüm sebepleri içerisinde sıklık olarak 10.sıradadır. Karaciğer sirozu vakalarının %57'si ile primer karaciğer kanserlerinin 78'i HBV ve HCV infeksiyonları sonucu gelişmektedir (10). Bu durum da, KHB infeksiyonunun global bir halk sağlığı problemi olduğunun kanıtıdır (11,12,13).

HBV enfeksiyonun insidansı ve bulaş yolları dünya genelinde farklılıklar göstermektedir. HBV epidemiyolojik olarak; düşük ($\leq 1\%$), orta ($2-7\%$) ve yüksek ($\geq 8\%$) endemisite bölgeleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Hastalığın alınma yaşı tüm dünyada HBV'nin epidemiyolojik haritasını belirleyen en önemli faktördür. Asya ve güney Sahra'daki Afrika ülkeleri gibi HBV'nin endemik olduğu bölgelerde kişiler genellikle virüsle doğum sırasında, perinatal veya erken çocukluk döneminde karşılaşır. İnfeksiyonun vertikal yolla alındığı neonatal dönemde genellikle semptomsuz olarak B hepatiti %90-95 oranında kronikleşirken, erişkin yaşta virüsle karşılaşanlarda daha fazla ikterik seyir gözlenir ve kronikleşme oranı daha düşüktür (%10-15). Kuzey Amerika gibi HBV'nin endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde ise hastalık daha çok erişkinlerde cinsel temas ya da peruktan bulaş yolu ile ortaya çıkar. Birinci grupta HSK gelişme riski fazla iken, ikinci grupta daha düşüktür. Tablo 2.1'de HBV'nin epidemiyolojik özellikleri özetlenmiştir (13,14,15).

Tablo 2.1. Hepatit B virüs infeksiyonunun epidemiyolojisi ve geçiş yolları.

	Yüksek	Orta	Düşük
Hbs Ag Taşıyıcılık Oranı (%)	≥ 8	2-7	≤ 1
Hbs Ab (+) Oranı (%)	4-6	20-25	70-95
Coğrafi Dağılım	Güneydoğu Asya Çin, Pasifik Adaları, Büyük Sahra, Afrika, Alaska (Eskimolar)	Akdeniz Bölgesi, Doğu Avrupa, Orta Asya, Japonya, Latin ve Güney Amerika, Ortadoğu	ABD ve Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
İnfeksiyon Yaşı	Perinatal ve erken çocukluk	Erken çocukluk	Erişkin
Geçiş Yolu	Anneden- bebeğe, perkutan	Perkutan, cinsel yolla	Perkutan, cinsel yolla

HBV infeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yaklaşık 3,5-4 milyon kişi HBV ile infektidir (16). CDC ve WHO raporlarına göre Türkiye’de yaklaşık 2,7 milyon infekte kişi sayısı vardır. WHO tahminlerine göre ülkemizde HBV prevelansı %6,6’dır. Toplum genelinde yapılan araştırmalarda ise HBs Ag prevelansı ülkemizde %1,7-21 arası değişmektedir. Viral hepatit savaşı derneği verilerine göre 2008 yılı itibariyle HBs Ag taşıyıcılık oranı Batı Anadolu için %4,4, Güneydoğu Anadolu için %12-18’dir. En sık görülen yaş aralığı ise 25-44 yaş arasındır. Türkiye WHO’nun Avrupa için bildirdiği “orta” endemisite ile uyumlu aralıkta yer almaktadır (17).

2.1.2. İmmünopatogenez

HBV, yuvarlak ve kısmen çift zincirli bir DNA genomuna sahip, non sitopatik bir virüstür. İmmün aracılı doku hasarı ve hepatosit ölümüne neden olabilir. İmmün aracılı eliminasyon mekanizmaları infekte hücreleri ortadan kaldırarak infeksiyonunun sonlanmasını sağlayabileceği gibi kronik nekro-inflamatuvar aktiviteye ve karaciğer kanserine neden olabilir (18).

Sitotoksik CD8+ T lenfositleri (CTL) immün cevabın kaskadını başlatıp makrofajlar aracılığı ile infekte hücreyi öldürür ve aynı zamanda sitokin üretirler (TNF-alfa, IFN-gama), ancak HBV’ye spesifik T helper ve sitotoksik T hücreleri kronik hepatitli hastaların periferik kanında saptanamayacak kadar az oranda

gözlenir. T hücre cevaplarının baskılandığı hastalarda yüksek viremi daha fazla görülür (19).

Hepatit B kor antijenine karşı (Hbc Ag) CD4+ T lenfosit cevabı oluşur. Hbs Ag ve Hbe Ag ise CTL'lerin tanınması için birer hedefdir. Hbe Ag ve Hbc Ag'ye spesifik CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinde çapraz reaktivite gözlenir. Bunun nedeni Hbe Ag ile Hbc Ag'nin aminoasit düzeyindeki benzerliklerdir. KHB'li hastalarda karaciğerde HBV'ye spesifik T hücreleri saptanabilir ancak diğer non-spesifik T hücreleri ile birlikte olmaları nedeni ile yoğunlukları azdır. Bu birliktelik düşük immün yanıtın gerekçesi olabilir. İnaktif HBV taşıyıcısı hastalarda ise karaciğer hasarı yoktur ve HBV'ye karşı sınırlı aktif CTL yanıtı gözlenir. Bu yanıt yeterli antiviral baskılanma, karaciğer hasarı ve viral klirens olmamasının nedenidir (19).

Anti HBs antikorlar KHB'de genellikle saptanabilir seviyelerin altındadır. Yüksek sensitivitede testlerin kullanımı ile saptanabilir. Bu antikorları defektif üretimi HBV'nin süregenliğinde önemli bir faktördür. Normalde KHB'de serumda HBs antikor saptanamamasının nedeni Hbs antijen ile kompleks bir yapı oluşturmuş halde bulunmasıdır (19). HBV zarf antijenleri (Hbe Ag) tanındığı andan itibaren CTL aktivasyonuna neden olurlar. CTL aktivasyonu eş zamanlı olarak zarf spesifik B hücrelerini lize uğratmaktadır. Azalmış Hbs antikor üretimi de HBV enfeksiyonunun kronikleşmesini kolaylaştırmaktadır (20). Viral persistansa katkı sağlayan başka mekanizmalar da mevcuttur. Virüsün böbrek gibi karaciğer dışı ekstrahepatik dokularda bulunması buna örnektir. Sitokinlerden özellikle IL-10 ve TNF-alfa, viral DNA'nın promotor gen bölgesinde nükleotid diziliminde değişikliklere yol açarak HBV enfeksiyonunun direncine katkıda bulunur (21).

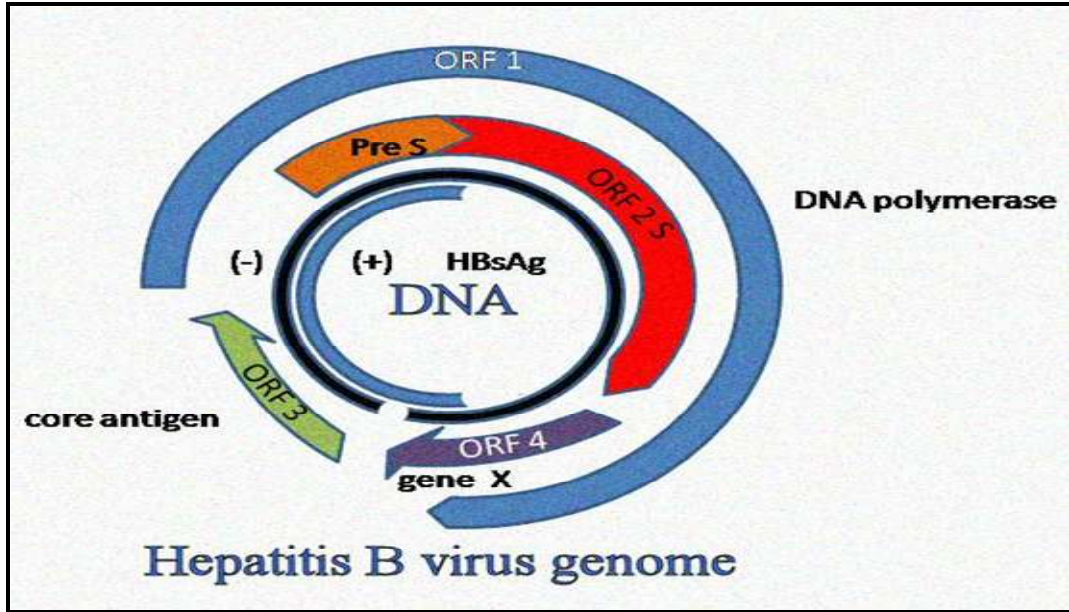
2.1.3. Viroloji

HBV genomunun yapısı ve replikasyonu

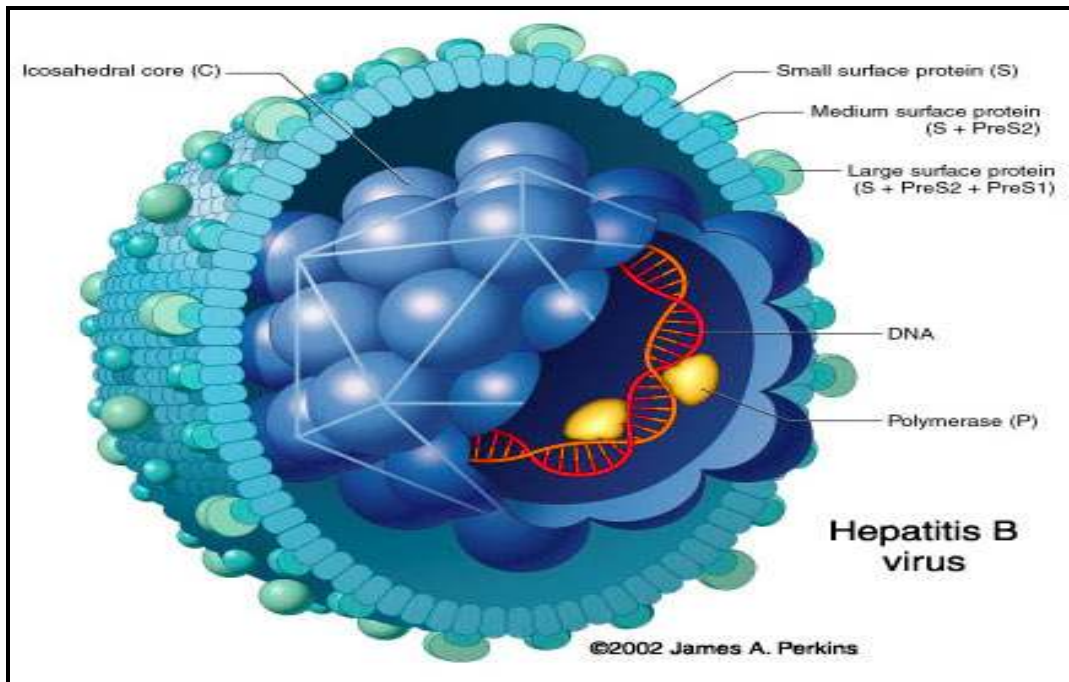
HBV etkili aşılama programlarına rağmen tüm dünyayı etkilemeye devam eden önemli bir hastalık etkenidir. Blumberg ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1965 yılında "Avustralya Antijeni" olarak tanımlanmıştır (23). Vironun elektron

mikroskopik görüntülerinin elde edildiği 1970 yılında “Dane Partikülü” olarak isimlendirilmiştir (24).

Hepatotrop özellikteki HBV, Human Indeficiency Virus (HIV)’den 100 kat daha infeksiptir. HBV vironu sferik bir partikül olup, 42 nm çaplıdır ve 30 nm çaptaki ikosahedral yapılı kapsid içerir. Küçük zarflı bir DNA virüsüdür. Hepadnaviridae ailesinde sınıflandırılmakta olup sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde infeksiyon oluşturmaktadır (25). 3200 nükleotidden oluşan kısmi çift sarmallı, sirküler DNA’dan oluşan viral genom ikosahedral bir kapsid içerisinde yer alır. Bir DNA virüsü olduğu halde Reverse Transkriptaz (RT) enzimi eksprese eder ve RNA aracılı replikasyon özelliği gösterir. Virüs, infekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom olarak bulunan ve kovalent bağlı kapalı sirküler DNA (covalently closed circular DNA, ccc DNA) adı verilen, replikasyon ve transkripsiyon aracı bir taslak moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir (26). Nükleokapsid, içinde small (S), medium (M) ve large (L) 3 zarf proteini içeren çift katmanlı lipid ile çevrilmiştir. Bu proteinler HBV morfogenezi ve infeksiyonunda majör role sahiptirler. Viral DNA hedef hücre çekirdeğine girdikten sonra cccDNA’ya dönüşür. CccDNA uzun bir yarı ömre sahiptir. Bu cccDNA hepatosit nükleusu içinde hem mRNA üzerinden viral proteinlerin sentezini, hem de pregenomik RNA ile HBV replikasyon döngüsünde gerekli başta nükleokapsid olmak üzere, farklı viral proteinleri kodlayan subgenomik RNA’lara transkribe olur (27). HBV genomu üzerinde 4 adet açık okuma çerçevesi (ORF: open reading frame) bulunur. Bunlardan en büyüğü Pol viral DNA polimerazı kodlar. Zarf yapılarına ait ORF’de Pol ORF’si içinde yer alır. Core[®] ve X ORF’leri de zarf ORF’si ile kısmi olarak üst üste binmiş şekilde bulunur (27,28). Şekil 2.1 ve 2.2’de sırasıyla HBV’nin genom organizasyonu ve HBV moleküler yapısı, Tablo 2.2’de ise HBV genleri ve bu genlerin sentezlettikleri proteinler görülmektedir.



Şekil 2.1. HBV genomunun yapısı.



Şekil 2.2. HBV moleküler yapısı.

Tablo 2.2. HBV genleri ve proteinleri.

Gen	Protein	Fonksiyon
P Geni	Polimeraz	Reverse Transkriptaz, DNA polimeraz, enkapsidasyon
C Geni	HBc Antijeni HBe Antijeni	Nükleokapsid oluşumu Sekretuar yol
S Geni	HBs Antijeni Pre S1 Proteini Pre S2 Antijeni	Viral zarfın yapısı Zarf proteini Zarf proteini
X Geni	HBx Antijeni	Hücrel ve viral genleri transaktivasyonu

Mutasyonlar

HBV'nin DNA virüsü olmasına rağmen RNA'nın reverse transkriptazı üzerinden replike olması çeşitli mutasyonlara neden olur. Bu mutasyonlar yılda yaklaşık 20.000 baz/bölge/sene'dir. Bu oran diğer DNA virüslerinden 100 kat daha fazladır (29). Bu mutasyonlar:

- 1- Precore/Core Mutasyonları: G1896A (stop kodon), A1762, G1764A (Bu mutasyonlar HBe proteininin ekspresyonunu engellerler.)
- 2- Zarf Mutasyonları: "a" determinantında görülür ve bu mutasyon oluşarlarda aşılamaı rağmen HBs Ab oluşmaz.
- 3- Polimeraz Mutasyonları:
 - a) HBV Polimeraz B-Domain Mutasyonları: L180M, V173L, A181V, S184G, I169T nokta mutasyonları
 - b) HBV Polimeraz C-Domain YMMDD motif Mutasyonları: M204V/I/S, m202I, M204I nokta mutasyonları
 - c) HBV Polimeraz D-Domain Mutasyonları: N236T nokta mutasyonu
 - d) HBV Polimeraz E-Domain Mutasyonları: M250V nokta mutasyonu

YMDD motif mutasyonları sadece tedavi alan hastalarda ilaca bağılı olarak oluşmaz, ilaç tedavisi almamış hastalarda da spontan olarak bu mutasyonlar oluşabilirler (29,30).

Genotipler

HBV genotip adlandırılması tüm genom dizisinde %8'i, S geninde ise %4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlara dayalıdır. Bu bağlamda HBV genomu A'dan H'ye 8 major genotip oluşturabilmektedir. Bu genotiplerin coğrafi dağılımında egemen HBV genotipi Kuzey Avrupa ve Afrika'da A, Asya'da B ve C, Güney Avrupa ve Ortadoğu'da D, Afrika'da E, Orta ve Güney Amerika'da F ve H, Afrika'da G, ABD'nde ise A,B,C ve D şeklindedir. Türkiye'de egemen genotip %100'e yakın genotip D'dir (31). HBV genotipleri ve hakim olarak görüldükleri coğrafi bölgeler Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı.

Genotip	En sık görüldüğü bölge
A	Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Afrika
B	Çin, Japonya, Güneydoğu Asya
C	Çin, Japonya, Güneydoğu Asya
D	Güney Avrupa, Akdeniz Bölgesi (Türkiye), Güney Avrupa, Hindistan
E	Afrika
F	Amerikan yerlileri, Orta ve Güney Amerika, Polinezya
G	Fransa, A.B.D.
H	Orta Amerika

2.1.4. Tanı

HBV'nin özgül tanısı virüse ait spesifik antijen ve antikorların serumda serolojik yöntemlerle gösterilmesine dayanır. HBV tanısında kullanılan serolojik testler HBs Ag, Hbe Ag, Hbs Ab, HBc Ab, HBe Ab'dir. Biyokimyasal testler ise özellikle serum transaminazları olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin düzeylerinde yükselmeler olmasıdır. Tipik olarak akut HBV'de ilk antikor yanıtı serumda Anti HBc-IgM (core-M) oluşmasıdır. Anti HBc-IgM 6 ay civarında kaybolur, nadiren hiç gelişmez ya da geç dönemde oluşur. HBV ile temastan birkaç hafta sonra serumda HBs Ag ortaya çıkar. Ardından Anti-HBc Total yükselir. Klinik ise HBs Ag ortaya çıkışından 4-10 hafta sonra belirginleşir. HBc Ag hepatositlerin içinde yer aldığından serumda saptanamaz. Viral

replikasyonun en iyi göstergesi HBV DNA'dır. HBs Ag ortaya çıkmasından 3 hafta öncesine kadar olan dönemde serumda saptanabilmektedir. HBe Ag replikasyon varlığı hakkında sınırlı bilgi verir. Akut olgularda HBe Ag serumda HBs Ag ile hemen hemen aynı dönemde ortaya çıkar ve HBs Ag'den önce serumdan kaybolur. Bu antijenin varlığı viral partiküllerin, HBV DNA ve DNA polimerazın serumda bulunduğunu gösterir. Yani HBe Ag aktif replikasyon ve infektivitenin önemli bir işaretidir. Bu antijen kaybolurken yerini iyileşmeye doğru gidişi gösteren özgül anikoru olan Anti-HBe'ye bırakır (32). Tablo 2.4'de HBV hastalarında klinik formlara göre serolojik testler görülmektedir.

Tablo 2.4. HBV'de klinik formlar ve serolojik testler (32).

Serolojik Testler	HBV Aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBs Ag Taşıyıcılığı	Occult HBV
Anti HBs	+	-	+	-	-	-/+
Anti HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti HBe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBs Ag	-	+	-	+	+	-
HBe Ag	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA	-	+	-	+	+	+
				>2000 IU/ml	<2000 IU/ml	<2000 IU/ml

2.1.5. Klinik ve doğal seyir

Klinik

Akut hepatit B'de vakaların yaklaşık %70'i subklinik ve anikterik olarak seyreder. %30 hastada ise ikterik hepatit gelişir. Akut viral infeksiyon karaciğeri etkileyen başka viral ya da virüs dışı hastalıklarla eş zamanlı olursa hastalığın prognozu ağırlaşır (33,34). Akut hepatit B infeksiyonunda fulminant hepatik yetmezlik oldukça nadirdir (%0,1-0,5). Fulminant yetmezlik hepatositlerin masif immün aracılı lizis ile parçalanması sonucu ortaya çıkar. Bu durum akut HBV'ye bağlı fulminant hepatik yetmezlikli hastaların çoğunda HBV replikasyon bulgusu olmamasını açıklar (33,35). Bulaş sonrası inkübasyon periyodu yaklaşık 4-16

haftadır. Prodromal dönemdeki nonspesifik belirtilerin takibinde konstitüsyonel semptomlar, iştahsızlık, bulantı, sarılık, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi görülebilir. Bu belirti ve bulgular genellikle 1-3 ay içerisinde azalarak kaybolurlar. Bazı hastalarda ise serum transaminaz seviyeleri normale gerilemesine rağmen halsizlik, yorgunluk bir süre daha devam edebilir. Akut hepatit B enfeksiyonunda laboratuvarında transaminazlarda 1000-2000 IU/L'yi bulan yükselmeler görülebilir. ALT değeriindeki yükselme AST'den daha fazladır. Anikterik seyreden hastalarda serum bilirubin düzeyleri normal bulunabilir. Prognozu belirlemede en iyi gösterge protrombin zamanı ve INR değeridir. İyileşen hastalarda serum transaminazlarının normalleşmesi 1-4 ay arası süre alabilir. ALT değerlerinde 6 aydan uzun süren persistan yükseklik KHB'ye gidişin habercisidir. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışma sonucunda akut HBV enfeksiyonu sonrası virüsün vücuttan tamamıyla temizlenmesinin nadiren gözlenen bir durum olduğu, akut enfeksiyonun iyileşmesi sonrası latent enfeksiyon sonucu oluşan T hücre cevabının virüsü kontrol altında tutmak amacıyla onlarca yıl boyunca devam edebileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalar latent seyirli bu hastalarda da yıllar içinde karaciğer hasarı oluşabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca immünsupresyon da akut HBV geçirmiş hastalarda uzun süre sonra virüsün reaktivasyonuna yol açabilir (36). Akut HBV'den KHB'ye ilerlemeyi belirleyen ana faktörler, virüsün bulaşma yolu ve yaşıdır. Perinatal vertikal bulaşta %90 kronikleşme görülürken, 1-5 yaş arası bulaşta %20-50, erişkin yaşta intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu veya cinsel yolla bulaşma durumunda ise <%5 kronikleşme görülmektedir (37,38).

Akut HBV enfeksiyonu sonrası HBs Ag'nin 6 aydan uzun süre serumda pozitifliği KHB gelişimi olarak tanımlanır. KHB'li hastaların çoğu semptom göstermez. Bazılarında halsizlik, yorgunluk, bulantı, sağ üst kadranda ağrı, kas ve eklem ağrılarına rastlanılabilir. Konak ve viral faktörler yanında diğer virüslerle koinfeksiyon (özellikle HCV, HDV, HIV), alkol bağımlılığı ve obezite de HBV enfeksiyonunun seyrini etkiler. KHB enfeksiyonunda immünite aracılı poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit gibi ekstrahepatik tablolar görülebilir. KHB enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları arasında karaciğer sirozu, portal hipertansiyon, özofagus varis kanaması, asit, hepatorenal sendrom ve

hepatosellüler karsinom (HSK) yer alır. KHB infeksiyonu ile ilişkili komplikasyonlar Tablo 2.5’de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Hepatit B ile ilişkili komplikasyonlar.

Karsinogenez	Hepatosellüler Karsinom
Glomerulonefrit	En sık membranöz glomerulonefrit
Poliarteritis Nodosa	Bunlarda HBs Ag (+)’lik oranı %36-69’dur.
Cilt Bulguları	Papüller dermatitle karakterize Gianotti-Crosti Sendromu vb.
Kardiyopulmoner Bulgular	Plevral effüzyon, hepatopulmoner sendrom, myokardit, perikardit vs.
Eklem ve Nörolojik Bulgular	Guillan Barre Sendromu, aseptik menenjit, mononöritis multiplex, artralji ve serum hastalığında artrit
Hematolojik/Gastroenterolojik Bulgular	Aplastik anemi, agranülositoz, DIC, pankreatit

KHB’li hastaların %8-20’sinde 5 yıl içinde siroz gelişir. Sirozlu hastaların %20’si 5 yılda dekompanse olur (38,39). Dekompanse sirozlu hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %14-35’tir. Sirozlu olgularda yıllık HBV ilişkili HSK insidansı %2-5 arasında değişir (40). KHB infeksiyonu olan hastalarda her yıl yaklaşık %1-10 oranında spontan HBe Ag/Anti HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle de karaciğer hastalığında alevlenme ile birliktedir. HBs Ag kaybının görülme oranı yıllık %1-2 dolayındadır. KHB infeksiyonu HBe Ag pozitif (wild tip) ve HBe Ag negatif olmak üzere 2 ana grupta ele alınır. HBe Ag (+) KHB infeksiyonu erken fazını; precore ve/veya core promoter bölgeleri mutasyonu sonucu gelişen HBe Ag (-) tip ise geç infeksiyon fazını temsil eder. HBe Ag (-) tip son yıllarda genel popülasyonda baskın hale gelmiştir (37,41). HBe Ag (+) ve HBe Ag (-) KHB olgularının temel karakteristik özellikleri Tablo 2.6’da özetlenmiştir.

KHB’de kötü prognoz ile ilişkili faktörler şöyle sıralanabilir; aminotrasferazların yüksek seyretmesi, yüksek viral yük (HBV DNA yüksekliği), ileri yaş (infeksiyon süresinin uzun olması), immünsupresyon (HIV infeksiyonu, malign hastalıklar), erkek cinsiyet, eşlik eden başka karaciğer hastalığı (HDV, HCV, alkol), aflatoksin maruziyeti, sigara içme (HSK riski). KHB’de genotip D (A’dan), genotip C (B’dan) daha kötü prognoz gösterir (42).

Tablo 2.6. HBe Ag(+) ve HBe Ag(-) KHB hasta grupları arasındaki farklar.

Kronik Hepatit B	HBe Ag (+) Hastalar	HBe Ag (-) Hastalar
Yaş	24-36	36-45
Sıklık	%30	%70
Spontan Remisyon	%15-30	%6
ALT	Yüksek	Değişken
HBV DNA	Yüksek	Düşük
İlk Tanı Anında Siroz	%10-24	%30-40
İnterferona Yanıt	%35	%10
Nükleozid Analog Yanıtı	Benzer	Benzer

KHB’de dinamik bir seyir vardır ve infeksiyonun doğal seyri birbirinin ardından gelişme şartı olmayan beş ana faza ayrılmıştır (42).

İmmün tolerans fazı

Bu fazda HBe Ag pozitifdir. Yüksek HBV replikasyonu ile paralel şekilde serum HBV DNA seviyeleri, normal ya da düşük serum aminotransferaz düzeyleri, yok ya da hafif karaciğer nekroinflamasyonu ve son olarak yavaş ya da hiç fibrozis progresyonu ile karakterize bir dönemdir. Bu hastalarda serikonversiyon olasılığı oldukça düşüktür. HBe Ag (+) KHB olarak adlandırılır. Bu faz virüsü yaşamın erken dönemlerinde alanlarda daha sık ve daha uzamış bir tablo olarak karşımıza çıkar. Bu dönemde virüsle infekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından aminotransferaz yüksekliği saptanamamaktadır. Erişkinlerde bu faz 2-4 hafta sürmekte ve inkübasyon periyoduna denk gelmektedir. Yenidoğanlarda ise bu faz yukarıda belirtildiği gibi dekadlar almaktadır.

İmmün reaktif faz

HBe Ag pozitifdir. Daha düşük viral replikasyon (daha düşük serum HBV DNA düzeyleri), artmış veya dalgalı serum aminotransferaz düzeyleri, orta/şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu, fibrozise daha hızlı ilerleyiş vardır. Bu durum sitopatik etkiyi yansımasıdır. Süreç birkaç haftadan birkaç yıla uzayabilir.

Spontan HBe Ag kaybı olasılığı daha fazladır. İmmüntoleran fazdan yıllar sonra ortaya çıkabilir ve daha çok erişkin yaşta infeksiyonu alanlarda karşılaşılır.

İnaktif HBs Ag taşıyıcılığı fazı

HBe Ag'den Anti-HBe antikoruna serokonverisyondan sonra gelişebilir. Çok düşük veya saptanamaz HBV DNA düzeyi ve normal aminotransferaz düzeyleri ile karakterizedir. Bu faz infeksiyonun immünolojik kontrolüne karşılık geldiğinden çok düşük siroz veya HSK riski taşır. Yıllık spontan HBs Ag kaybı ve Anti-HBs serokonverisyonu oranı %1-3'tür.

Reaktivasyon Hbe Ag negatif kronik Hepatit B fazı

İmmün reaktif faz sırasındaki HBe Ag serokonversiyonunu takip edebilir ve KHB'nin daha geç fazını temsil eder. Bu fazda periyodik reaktivasyonun karşılığı olarak HBV DNA ve aminotransferazlarda dalgalı artışlar ve aktif hepatit vardır. Bunlar HBe Ag (-) hastalardır ve precore ve/veya basal core promoter bölgelerinde nükleotid değişimleri olduğundan HBe Ag eksprese edemeyen HBV varyantları oluşmuştur. Bu hastalarda uzamış hastalık süreci vardır ve spontan remisyon oranları çok düşüktür. Bu tabloyu iyi prognoza sahip olan gerçek inaktif HBs Ag taşıyıcılığından ayırmak bazen güçtür. Bu fazda ise aktif hastalık vardır ve ileri fibrozis ve komplikasyonlarına açık bir durum söz konusudur. İnaktif HBs Ag taşıyıcılığı ile HBe Ag (-) KHB'yi ayırmak ve fluktuasyonları yakalayabilmek amacıyla ilk 3 yıl 3 ayda bir ALT ve HBV DNA takibi yapılmalıdır (43).

HBs Ag negatif faz

HBs Ag kaybından sonra gelir. Bu grup hastalarda düşük dereceli viral replikasyon devam edebilir. HBV DNA serumda genellikle saptanamaz ancak Anti-HBs ve/veya Anti HBc pozitifliği mevcuttur. Bunlarda pek progresyon beklenemez. Siroz riski düşüktür. Occült HBV infeksiyonu HBs Ag saptanmaması (-) ile beraber karaciğerde ve/veya serumda düşük dereceli HBV DNA (<200 IU/ml) varlığı ile karakterizedir. İmmünsupresyon hallerinde bu fazdaki hastalarda reaktivasyon olabilir (44).

2.1.6. HBV tedavisi

Akut HBV infeksiyonunda genel tedavi yaklaşımı destek tedavidir. Hastalar akut HBV'nin seyrine göre klinik ve laboratuvar parametrelerine bakılarak hospitalizasyon açısından değerlendirilebilirler. Koagülopati, ciddi sarılık, ensefalopati, fulminant hepatik yetmezliğe gidiş gibi durumlarda hastalar hospitalize edilerek yakın takip edilmelidirler. Aynı zamanda ileri yaş, oral alım bozukluğu, eşlik eden komorbid hastalıklar olması, düşük dereceli sosyal destek de hospitalizasyon kararı alınırken dikkat edilmesi gereken diğer unsurlardır. Akut HBV infeksiyonunda destek dışı medikal tedavi bugün için tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların küçük bir kısmı akut HBV'de nükleozid analogları verilmesinin faydalı olabileceğini gösterse de, erişkin yaş grubunda kronikleşme riski <%5, fulminant hepatit gelişme riski ise <%1 olması nedeni ile genel konsensüs bu vakaların ayaktan ya da gerektiğinde hospitalize edilerek destek tedavi altında takip edilmeleri lehinedir.

Bazı otörler ciddi koagülopati (INR>1,5), persistan semptomlar, görünür sarılık (başvurudan 4 hafta geçmesine rağmen bilirubin>10 mg/dl olması), fulminant hepatik yetmezlik gelişmesi, transplantasyon sonrası reinfekte olan hastalar, immünsupresif tedavi alan hastalar, HCV ve/veya HDV ile akut konkomitant infeksiyon, önceden bilinen başka bir kronik karaciğer hastalığı olması ve ileri yaştaki hastalarda akut HBV'de tedavi verilmesi gerektiği yönünde görüş bildirmektedirler.

Akut HBV tedavisinde interferonlar hepatik nekroinflamasyonu arttırma riski nedeni ile kullanımı sakıncalı kabul edilen ilaçlardır. Oral nükleozid analoglarından lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir ile monoterapi uygulanabilir. Oral monoterapi, hastada 4 hafta arayla ardışık olarak yapılacak 2 test sonrası HBs Ag serokonversiyonu gelişince sonlandırılmalıdır (13,28,33).

Kronik HBV infeksiyonunda tedavide amaç; yaşam kalitesini arttırmak, HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması, kronik hepatitin histolojik aktivitesinin baskılanması, hastalık progresyonunun önlenerek siroz ve HSK gelişiminin önlenmesidir. Bu amaçla sırasıyla HBV DNA negatiflemesi, HBe Ag serokonversiyonu ve nihayetinde HBs Ag serokonversiyonu ile kalıcı HBs Ag kaybı ana hedeflerdir. KHB infeksiyonu, cccDNA'nın infekte hepatosit

çekirdeğindeki kalıcılığı neden ile tam olarak eradike edilememektedir (45,46).

KHB tedavisi, uzmanların büyük bir çoğunluğu tarafından, bugün için tüm dünyada kabul gören bilimsel kılavuzlar doğrultusunda yapılmaktadır. The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD-2009) kılavuzu, Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL-2012) kılavuzu ve European Association for the Study Of the Liver (EASL-2012) kılavuzu bugün için üzerinde geniş ölçüde konsensüs sağlanmış ve rutin tedavi uygulamalarını yönlendiren güncel kılavuzlardır.

KHB’de tedavinin planlanabilmesi için öncelikle hastalığın hangi fazda olduğunun belirlenmesi gerekir. İmmüntoleran fazdaki olgular ve inaktif HBs Ag taşıyıcılık fazındaki hastalara tedavi önerilmez. İmmüntoleran faz olgularının 3-6 ay arayla takip edilmesi önerilir (47,48). İnaktif HBs Ag taşıyıcılık; AASLD ve EASL rehberlerinde ALT düzeylerinin en az 1 yıl süreyle normal ve HBV DNA’nın <2000 IU/ml olması, APASL rehberinde ise ALT’nin 3 yıl süreyle normal ve HBV DNA’nın <20.000 IU/ml olması şeklinde tanımlanmıştır (47,49). Tablo 2.7’de güncel kılavuzlara göre inaktif HBs Ag taşıyıcılığı gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Güncel kılavuzlara göre inaktif HBs Ag taşıyıcılık tanımı.

Kılavuz	HBV DNA (IU/ml)	ALT	ALT Üst Sınırı
AASLD	<2000	Normal (1yıl süreyle)	Kadın:19 IU/ml Erkek: 30IU/ml
APASL	<20.000	Normal (3yıl süreyle)	Tanımlanmamış
EASL	<2000	Normal (1yıl süreyle)	40 IU/ml

HBV DNA düzeylerinde dalgalanmalar olabileceğinden inaktif taşıyıcılık tanısı için tek bir HBV DNA ölçümü yeterli değildir. Tablo 2.7’de de görüldüğü gibi ALT düzeyleri arasında da farklılıklar mevcuttur.

KHB olgularında tedavi yaklaşımında HBV DNA ve ALT düzeyleri tedavi endikasyonunu belirlemede kullanılan 2 önemli parametredir. Genel olarak ALT $\geq$ 2X NÜS (Normalin üst sınırı) ve HBV DNA >2000 IU/ml olan olgular tedavi adayı olarak kabul edilirler. Kılavuzlarda tedavi yönetimi genellikle HBe Ag’serolojik durumuna göre belirlenmektedir. Tablo 2.8 ve 2.9’da HBe Ag pozitifliği ve negatifliğine göre kılavuzlarca önerilen protokoller belirtilmiştir (47,48,49,50).

Tablo 2.8. HBe Ag pozitif KHB hastalarında tedavi yaklaşımı.

Kılavuz	HBV DNA (IU/ml)	ALT	Yaklaşım
AASLD	≥ 20.000	1-2XNÜS	3 ay ara ile ALT izlemi 6 ay ara ile HBe Ag izlemi Aynı şekilde devam ederse veya yaş >40 ise karaciğer biyopsisi önerilir.
	≥ 20.000	$\geq 2xNÜS$	1-3 ay ara ile ALT ve HBe Ag izlemi Aynı şekilde devam ederse tedavi önerilir. Karaciğer biyopsisi opsiyoneldir.
APASL	≥ 20.000	1-2XNÜS	1-3 ay ara ile ALT ve HBe Ag izlemi Aynı şekilde devam ederse tedavi veya yaş >40 ise karaciğer biyopsisi önerilir.
	≥ 20.000	2-5XNÜS	3-6 ay ara ile ALT ve HBe Ag izlemi Aynı şekilde devam ederse tedavi önerilir.
EASL	≥ 20.000	>5XNÜS	Tedavi önerilir.
	≥ 20.000	>2XNÜS	Tedavi önerilir.
	≥ 2000	1-2XNÜS	Karaciğer biyopsisi önerilir.

Hastalarda ALT düzeyi $\geq 2xNÜS$ ve HBV DNA düzeyi sınır değerinin üzerinde ise her 3 kılavuzda da KHB tedavisi önerilmektedir. HBV DNA düzeyi yüksek, ALT normal ya da $< 2xNÜS$ ise rehberlerde tedavi yaklaşımı açısından farklılıklar mevcuttur (47).

Tablo 2.9. HBe Ag negatif KHB hastalarında tedavi yaklaşımı.

Kılavuz	HBV DNA (IU/ml)	ALT	Yaklaşım
AASLD	≥ 2000	1-2XNÜS	Karaciğer biyopsisi önerilir.
	≥ 20.000	$\geq 2xNÜS$	Tedavi önerilir. Karaciğer biyopsisi opsiyoneldir.
APASL	≥ 2000	1-2XNÜS	1-3 ay ara ile ALT izlemi Yaş ≥ 40 ise karaciğer biyopsisi önerilir.
	≥ 2000	$\geq 2xNÜS$	3-6 ay ara ile ALT izlemi devam ederse tedavi önerilir.
EASL	≥ 2000	1-2XNÜS	Karaciğer biyopsisi önerilir.
	≥ 20.000	$\geq 2xNÜS$	Tedavi önerilir.

Siroz hastalarında ALT düzeyi yükselmeyebilir. Bu nedenle tedavi başlamak için değerlendirme kriteri olarak alınmaz. EASL rehberine göre saptanabilir. HBV olan tüm siroz olgularında tedavi verilmesi önerilmektedir (50). AASLD rehberinde; kompanse siroz olgularında HBV DNA ≥ 2000 IU/ml. ise tedavi verilmesi önerilir. HBV DNA < 2000 IU/ml. ise izlem önerilir. ALT yüksekliği var

ise tedavi başlanır. Dekompanse siroz olgularında ise HBV DNA pozitif (saptanabilir düzey) ise tedavi verilir. Tüm dekompanse siroz olguları transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (47). APASL rehberinde; dekompanse siroz olgularının tedavi edilmesi ve transplantasyon açısından değerlendirilmesi önerilir. Kompanse sirozda ise HBV DNA ≥ 2000 IU/ml. ise tedavi verilmesi, HBV DNA < 2000 IU/ml. ise 3 ay ara ile ALT, HBV DNA izlemi önerilir (49).

HBV DNA düzeyi yüksek ve ALT değeri $\geq 2 \times \text{NÜS}$ olması nedeni ile tedavi kararı verilen hastalarda karaciğer biyopsisi genellikle opsiyoneldir. Uluslararası kılavuzlarda HBV DNA düzeyi yüksek olup, genellikle ALT düzeyi yüksek olmakla birlikte $1-2 \times \text{NÜS}$ olan, >40 yaş olgularda önerilmektedir (47,48,49,50)b AASLD ve APASL rehberlerinde karaciğer biyopsisinde orta veya şiddetli inflamasyon veya belirgin fibrozis saptanan olgularda tedavi önerilir (47,49). EASL rehberinde ise biyopsi sonucu $\geq A2$ veya $\geq F2$ ise tedavi önerilmektedir (47,50).

KHB tedavisinde pegile interferon alfa 2a ve 2b, nükleozid analoglarından (NA) lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir kullanım onayı almış ilaçlardır. EASL, APASL ve AASLD kılavuzlarında entekavir ve tenofovir ilk seçenek antiviral ilaçlardır. Lamivudin, telbivudin ve adefovir ise ikinci seçenek ilaçlardır. Tedavi seçenekleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Tedavi süresinin belli olması nedeniyle; HBe Ag(+), düşük viral yüke sahip ($< 10^7$ IU/ml), genotipi A olan, yüksek serum ALT düzeyi ($> 3 \times \text{NÜS}$) bulunan, biyopside yüksek aktivite skoru ($\geq A2$) veya biyopside presirotik evrede olan, genç yaşta olan, komorbid hastalığı olmayan KHB hastalarında pegile interferon tedavisi önerilmektedir. Dekompanse siroz olgularında pegile interferon kontrendikedir. Siroz olgularında tedavide entekavir veya tenofovir tercih edilir. Günümüzde naive hastaların başlangıç tedavilerinde kombine ilaç tedavisi önerilmemektedir (47,48,49,50).

Pegile interferon KHB’de 1 yıl süre ile kullanılır. AASLD rehberinde HBe Ag serokonversiyonu olan ve HBV DNA negatif olgularda 6 ay sonunda oral antiviral tedavinin kesilebileceği bildirilmiştir (47). APASL ve EASL rehberlerinde ise HBe Ag serokonversiyonu geliştikten 12 ay sonra tedavinin

kesilebileceği belirtilmiştir (49,50). Farklı olarak EASL rehberinde HBV DNA negatifleşmesi yerine, düzeyinin < 2000 IU/ml olması yeterli görülmüştür (50). Tedavisiz olgularda %40-80 olguda serokonversiyon kalıcı olabilir. HBe Ag (-) olgularda nükleozid analogu süresiyle ilgili net bir süre tanımlanmamaktadır. AASLD kılavuzunda HBe Ag (-) olgularda oral antiviral tedavinin HBs Ag klirensi gerçekleşene kadar kullanılması önerilmektedir (47). APASL rehberinde ise en az 2 yıl tedavi verilen ve 6'şar ay ara ile en az 3 ölçümde HBV DNA negatif saptanan olgularda tedavinin kesilebileceği yer almaktadır (49). Antiviral tedavi kesilmesi ardından virolojik ve klinik relaps görülebilir. Sirozlu olgularda genel olarak tedavi başlandığında yaşam boyu süreceği bildirilmektedir. Dekompanse sirozlularda ilaç tedavisi için biyopsi yapılmaz (47,48,49,50).

Başlangıçta pegile interferon tedavisi başarısız olan olgularda NA kullanılabilir. AASLD rehberinde 24 hafta antiviral tedavi alan olgularda HBV DNA'da >2 log düşme yoksa başka bir tedaviye geçilmesi veya başka bir antiviral eklenmesi önerilmektedir (47). APASL rehberinde primer tedavi yanıtsızlığı (tedavinin 3. ayında HBV DNA'da <1 log düşme olması) veya kısmi virolojik yanıt (tedavinin 6. ayında HBV DNA'nın saptanabilir olması) durumunda daha potent bir ilaca geçilmesi ya da çapraz direnç olmayan bir ilaç eklenmesi önerilmektedir (49). EASL rehberinde tedavi yanıtı pegile interferon ve oral antiviraller için ayrı ayrı tanımlanmıştır. Pegile interferon tedavisi için virolojik yanıt HBV DNA <2000 IU/ml olmasıdır. HBe Ag(+) olgularda pegile interferon tedavisinin 3. ayında HBs Ag düzeyinin ≥ 20.000 IU/ml olması veya HBs Ag düzeyinde düşme olmaması durumunda tedavinin kesilebileceği belirtilmektedir. HBe Ag (-) olgularda ise tedavinin 3. ayında HBs Ag titresinde düşme olmaması veya HBV DNA düzeyinde ≥ 2 log düşme olmaması durumunda tedavinin kesilebileceğine yer verilmiştir. EASL kılavuzunda NA ile tedavinin 3. ayında <1 log HBV DNA düşüşü olmaması primer yanıtsızlık, tedavinin 6. ayından itibaren saptanabilir HBV DNA olması kısmi virolojik yanıt olarak tanımlanmıştır. Primer yanıtsızlık daha çok adefovir tedavisinde görülebilir. Lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovirde primer yanıtsızlık nadirdir. Adefovir alan olgularda primer yanıtsızlık gelişirse entekavir ya da tenofovire geçilebilir. Lamivudin ya da telbivudin tedavisinde 6. ayda, adefovir tedavisinde ise 12. ayda kısmi virolojik

yanıt saptanan olgularda, tedavi çapraz direnç olmayan farklı bir ilaçla (entekavir veya tenofovir) ile değiştirilir. Entekavir veya tenofovir tedavisi alan olgularda 48.haftada kısmi virolojik yanıt var ve eğer HBV DNA düşmeye devam ediyorsa, aynı ilaçla tedaviye devam edilebilir. Direnci önlemek için tedaviye diğer bir ilacın eklenmesi önerilmektedir (50).

Bir diğer önemli konu oral antivirallere karşı direnç gelişimidir. İlk kez oral antiviral başlanacak hastada, ilaçtan önce direnç araştırılmasına gerek yoktur. ALT normal düzeyde olsa bile HBV DNA'da tedavi altında 10 kat (≥ 1 log) artış varsa direnç akla gelmelidir. Biyokimyasal kırılma direnç gelişiminden yaklaşık 2 ay sonra ortaya çıkar. Bu nedenle oral antiviral kullanımı sırasında 3-6 ay arayla serum HBV DNA düzeyi kontrol edilmelidir. HBV DNA düzeyinde tedavi altında ≥ 1 log artış saptanırsa 1 ay sonra test tekrarlanarak doğrulanmalıdır. Öncelikle bu olgularda tedavi uyumu sorgulanmalıdır. Tedavi uyumunda ve kullanılan ilaç dozunda sorun yoksa mutasyon araştırılmalıdır.

Viral kırılma her 3 rehberde de HBV DNA düzeyinin 1 log'dan fazla artışı olarak tanımlanmıştır (47,49,50). Tenofovire karşı antiviral direnç bugüne kadar gösterilmemiştir. Tedavi sırasında direnç gelişen olgularda, tedaviye çapraz direnç göstermeyen başka bir antiviralin eklenmesi veya başka bir antivirale geçilmesi önerilmektedir (47,49,50).

Sonuç olarak KHB tedavisinde uluslararası kılavuzlarda tedavi yaklaşımı, tedaviye yanıt kriterleri ve antiviral dirençte yaklaşım konularında farklılıklar mevcuttur. Bununla birlikte yıllar içerisinde kılavuzlardaki yaklaşımlarda benzerlik artmaktadır. KHB hastasında alkol ve diğer hepatotoksik maddeler yasaklanmalıdır. Gebelik ve emzirme durumunu hekim ve hasta birlikte değerlendirmelidir (48).

2.2. Karaciğer Biyopsisi ve KHB İnfeksiyonundaki Yeri

Perkutan karaciğer biyopsisi (PKB), karaciğerin yapısal bütünlüğü, hasar düzeyi ve tipi konusunda histopatolojik inceleme ile klinisyene hastaya ait güncel veriler sağlamaktadır. İlk PKB 1883 yılında Almanya’da Paul Ehrlich tarafından yapılmıştır. 1958’de Menghini’nin geliştirdiği yeni ve özel bir ince iğne aspirasyon yöntemi sayesinde tüm dünyadaki kliniklerde yaygın olarak uygulamaya girmiştir. PKB, Ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılabilir. Rutinde en sık USG eşliğinde yapılmaktadır (51).

İşlem ortalama 6-15 dakika sürmekte ve karaciğer hastalığının tanısında en spesifik yöntem olarak kabul edilmektedir. İdeal biyopsi örneği karaciğer kitlesinin 1/50.000’i olup, 1-3 cm uzunluğunda ve 1,2-2 mm çapında olması gerekir. 1,5 cm uzunluktaki bir biyopsi genellikle diffüz bir karaciğer hastalığı değerlendirilmesinde yeterlidir. İyi bir değerlendirme için biyopsi örneğinde en az 6-8 adet portal alan bulunmalıdır. Çünkü diffüz karaciğer hastalıklarında portal triadlar arasında hasar bakımından farklılıklar olabilmektedir (51).

2.2.1. Karaciğer biyopsisi endikasyon ve kontrendikasyonları

Karaciğer biyopsisi KHB, KHC, non alkolik steatohepatit (NASH), alkolik hepatit, karaciğer sirozu, amiloidoz, sarkoidoz, lenfoma vb. pek çok hastalıkta tanıda ve tedavinin belirlenmesinde oldukça yardımcıdır. Nedeni bilinmeyen karaciğer fonksiyon testi yüksekliklerinde PKB %90’a varan oranda tanı koydurucu olabilir (52). Karaciğer biyopsisi sıklıkla viral hepatitlerin tanısını doğrulamak, karaciğerdeki bir fokal lezyon ya da multifokal lezyonların tanısını koymak ve diffüz karaciğer hastalıklarının tanısını koymak için yapılır. PKB ayrıca evrelemede, prognozu belirlemede ve özellikle kronik viral hepatitlerde tedavinin şekillendirilmesinde yol gösterici bir yöntemdir (51,52). Amerika Birleşik Devletleri’nde The Patient Care Committee of American Gastroenterological Association isimli kurulun belirlediği PKB endikasyonları Tablo 2.10, 2.11 ve Tablo 2.12’de sırasıyla PKB endikasyonları, kontrendikasyonları ve komplikasyonları belirtilmiştir.

Tablo 2.10. PKB endikasyonları.

1. Anormal karaciğer fonksiyon testlerinin nedeninin belirlenmesi
2. Kronik hepatitlerin (viral, otoimmün, NASH vb. gibi) derecelendirilmesi ve evrelemesi
3. Şüpheli karaciğer sirozu
4. Alkol ve ilaçlara bağlı karaciğer hasarının tespiti
5. Herediter metabolik hastalıkların tanısı
6. Hemokromatozis tanısı ve demir miktarının kantitatif tayini
7. Wilson hastalığı tanısı ve bakır miktarının kantitatif tayini
8. Primer biyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve kolestatik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi
9. Multisistem, infiltratif, inflamatuvar veya granülomatöz hastalıkların tanısı
10. Kolestatik hastalıkların incelenmesi
11. Post transplant hastalarda enzim anormalliklerinin değerlendirilmesi
12. Transplantasyon öncesi donör karaciğerinin değerlendirilmesi
13. Nedeni belirsiz akut hepatit, nedeni belirsiz hepatomegali ve karaciğerde kitlelerin incelenmesi
14. Tedavi rejimlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi
15. Tedavilerin toksik etkilerinin saptanması
16. Neoplastik hastalıkların saptanması
17. Lenfomaların evrenmesi
18. Karaciğerin metastatik neoplazmların tanısı
19. Nedeni bilinmeyen ateşe etyolojik araştırma
20. Nedeni bilinmeyen ateşte doku kültürü için

Tablo 2.11. PKB kontrendikasyonları.

Mutlak kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
1. İletişim kurulamayan hastalar	1. İnfekte sağ plevral effüzyon veya ampiyem
2. Karaciğerde ekinokokal kist şüphesi	2. Sağ diyafram altına infeksiyon
3. Hemanjiom veya vasküler tümör varlığı	3. Masif Asit
4. USG veya perküsyonla biyopsi için uygun yer bulunamaması	4. Hemofili
5. Hasta izninin olmaması	5. Morbid obezite
6. Son 1 hafta içinde non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanılması	6. Sağ alt lob pnömonisi
7. Ciddi düzeltilemeyen koagülopati	7. Lokal selülit
8. Nedeni açıklanamayan kanama öyküsü	
9. Protrombin zamanında (PTZ) 3 saniyeden fazla uzama olması	
10. Platelet sayısı <50.000 olması	
11. Kanama zamanı >10 dakika olması	
12. Ağır anemi (Hgb <9,5 g/dl.)	
13. Transfüzyon için kan bulunamaması	
14. İnfekte asit veya peritonit	
15. Sarılıkla birlikte seyreden ileri dereceli ekstrahepatik biliyer tıkanma	
16. Septik kolanjit	

NOT: PTZ uzaması ve trombositopeni taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonları ile düzelebildiğinden mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilmeyebilir.

2.2.2. Karaciğer biyopsisi komplikasyonları

PKB ile ilişkili komplikasyonlar nadir görülür (%0,3-0,85) (53,54). Komplikasyonların çoğu hemen veya ilk 3 saat içerisinde meydana gelir. %60'ı ilk 2 saatte, %96'sı ilk 24 saatte görülür. Vazovagal reaksiyona bağlı geçici hipotansiyon, biyopsi yerinde geçici ve lokalize bir rahatsızlık hissi ve ağrı en sık karşılaşılan minör komplikasyonlardır. %1-3 hastanın komplikasyonlardan ötürü hospitalizasyonu gerekir. Bu vakalar daha çok tru cut tekniği ile biyopsi yapılan vakalar olup ağrı ve hipotansiyon en sık hastaneye yatış nedenleridir (55).

Vakaların yaklaşık 1/4'ünde biyopsi sonrası sağ üst kadranda ve sağ omuz bölgesi ağrısı oluşur. Genelde soluk alma ile artan, orta şiddette, kısa süreli ve

künt bir ağrı tariflenir (54). Uzun süre devam eden ağrı hekimi kanama ya da peritonit gibi ciddi bir komplikasyon açısından uyarmalıdır. NSAİİ ile ağrı genellikle geriler.

PKB sırasında ve sonrasında hafif düzeyde sızıntı tarzı bir kanama adeta kuraldır. Yoğun kanama ise PKB’nde en sık karşılaşılan ciddi komplikasyondur. Siroz, HSK, ileri yaş ve eş zamanlı 3’ten fazla PKB yapılması kanama için risk faktörleridir (55).

İntraperitoneal kanam en ciddi kanama komplikasyonudur ve nadirdir. Sıklıkla işlemden 2-3 saat sonra gelişir. Genellikle derin insprum sonucu portal ven ile hepatik arter zedelenmelerinde görülür (56). Pnömotoraks genelde USG olmadan biyopsi yapılan dönemlere ait bir komplikasyondur.

Hemobilia en az karşılaşılan PKB komplikasyonudur. Genellikle arter kaynaklıdır. Biyopsi sonrası semptomların başlama süresi yaklaşık 5 gündür. Tanı biliyer sintigrafi, ERCP(endoskopik retrograd kolanjio-pankreotografi) ve/veya MRCP (manyetik rezonans kolanjio-pankreotografi) ile konur. Genelde destek tedavi ile düzelse de nadiren embolizasyon ve/veya cerrahi müdahale gerekebilir (57).

Safra peritoniti PKB sonrası kanamadan sonra ikinci en sık görülen komplikasyondur. Ekstrahepatik safra yollarında tıkanıklık varsa safra peritoniti daha sık görülür. Sarılık bulgusu olmayan hastada safra peritoniti kese perforasyonunun belirtisi olabilir. Biyopsiden birkaç dakika sonra ortaya çıkan tablo veya işlem sırasında iğneye safra içeriği gelmesi hekimi uyarmalıdır. Ateş, oligüri, ileus, şok bulguları görülebilir. Tedavide sıvı replasmanı, geniş spektrumlu antibiyoterapi, klinik durumu bozulan vakalarda ise cerrahi girişim gerekebilir (58).

Geçici bakteriyemi %6-14 hastada görülür ve nadiren özellikle safra yolları tıkalı hastalarda kolanjit-sepsis gelişebilir. Bununla birlikte PKB öncesi antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir (59). PKB sonrasında %0,0078 oranında pnömotoraks, %0,063 oranında da hemotoraks gelişebilir. Çok nadiren göğüs tüpü gerektirir ve çoğu spontan olarak iyileşir (56). Tablo 2.12’de PKB sonrası görülebilecek komplikasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 2.12. PKB komplikasyonları.

1.Safra peritoniti	10.Biyopsi iğnesinin kırılması
2.Biliyer asit	11.Plörezi ve perihepatit
3.Pnömotoraks, hemotoraks	12.Hemoraji
4.Subkutanöz amfizem	13.İntrahepatik ve/veya subkutan hematoma
5.Pnömooperitoneum, hemoperitoneum	14. Hemobilia
6.Pnömoskrotum	15.Arteriyo-venöz fistül
7.Subfrenik abse	16.İnfeksiyon
8.Karsinoid kriz	17.Hidatik kist rüptürüne bağlı anafilaksi
9.Hemobiliye bağlı pankreatit	18.Komşu organlarda delinme (böbrek, safra kesesi, akciğer, büyük damarlar, barsaklar vb.)

2.2.3. Karaciğer biyopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi

KHB infeksiyonunda karaciğer biyopsisi bulguları, hastalığın tanısının kesinleştirilmesinde, karaciğerdeki hasarın derecelendirilmesinde, prognozun öngörülmesinde ve tedavi kararında belirleyici bir faktördür. PKB materyali incelenirken kullanılan boyalar şunlardır:

1. **Hematoksilen-Eozin (HE):** Genel bir karaciğer histoloji boyasıdır.
2. **Retikulum boyası:** Bağ dokusunu göstermede kullanılır.
3. **Masson Trikrom boyası:** Fibrozisi göstermede kullanılır.
4. **Demir boyası:** Hemosiderozis, hemokromatozis ve safra pigmenti göstermede kullanılır.
5. **Diastaz PAS boyası:** Alfa-1 Antitripsin globüllerini, safra duktuslarını ve demiri göstermede kullanılır.
6. **Orcein boyası:** HBs Ag'yi göstermede kullanılır. Wilson hastalığında da bakır bağlayıcı proteini göstermede kullanılır.
7. **Opsiyonel özel boyalar:** Amiloidozu göstermede Kongo kırmızısı, cresyl violet ve diğer özel durumlarda da immünohistokimyasal boyalar kullanılır.

KHB hastalarında PKB'nde ışık mikroskopunda saptanabilecek en spesifik bulgu hepatositlerdeki buzlu cam atenuasyon görünümüdür. Bu görünüm HbsAg partiküllerinin genişlemiş endoplazmik retikulum içerisinde birikmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. İmmüno Floresan ve elektron mikroskopik incelemelerde

hepatosit nükleuslarının içinde Hbc Ag görülebilir. Hepatit aktivitenin yüksek olduğu dönemlerde sitoplazmada kor antijen boyanması izlenmektedir (60,61).

KHB’de diffüz yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu, portal alanlardaki bu birikimin çoğunluğu CD4+ T helper hücreler ve kısmen de plazma hücrelerince oluşturulur. HBS Ag ve HBcAg immünohistokimyasal boyalarla hepatositlerin sitoplazma ve nükleuslarında izlenebilir.

Tablo 2.13. Modifiye Knodell (Ishak) skora sistemi.

	Skor
<u>A. Periportal veya periseptal interface (sınır) hepatiti</u>	
Yok	0
Hafif (fokal, az sayıda-birkaç portal alanda)	1
Hafif / orta derecede (fokal portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50’den azında ve devamlı)	3
Şiddetli (portal traktın veya septanın %50’sinden fazlasında ve devamlı)	4
<u>B. Konfluent (Birleşik) nekroz</u>	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone III nekrozu	2
Çoğu alanda (lobülde) zone III nekrozu	3
Zone III nekrozu ve nadir porto-sentral köprüleşme	4
Çok sayıda zone III nekrozu ve porto-sentral köprüleşme	5
Panasiner ve multiasiner nekroz	6
<u>C. Fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon</u>	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmede birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10’dan çok odak	4
<u>D. Portal inflamasyon</u>	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazılarında	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazılarında	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanları tümünde	3
Şiddetli, portal alanların tümünde	4
<u>Fibrozis</u>	
Firozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal ve aynı zamanda porto-sentral köprüleşmeler	4
Çok sayıda porto-portal ve porto-sentral köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, kesin-açıkça veya büyük olasılıkla	6

Hepatositlerde sitoplazmik ve membranöz HBc Ag ekspresyonu hepatik İnflamatuvar aktivite ile korelasyon gösterir. Membranöz HBs Ag ekspresyonu da aktif viral replikasyon olduğunun işaretidir. HBs Ag içeren büyük bardak hücreleri orcein, viktorya mavisi ve aldehit fuksin boyalarla görülebilir (60,61).

Günümüzde KHB’de patolojik aktivite ve fibrozis derecesini göstermede Knodell skrolama sistemi, Scheuer skrolama sistemi, Metavir skrolama sistemi gibi skrolama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı Modifiye Knodell (Ishak) skrolama sistemidir. Tablo 13’te modifiye Knodell-İshak fibrozis skrolama sistemi görülmektedir. Hepatik fibrozis, karaciğerdeki hasarın erken belirtisi olup, özellikle KHB hastalarında karaciğer hasarını ve hasarın düzeyini göstermede, tedavi kararı alınması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde belirleyici ana parametrelerden biridir. Son yıllarda PKB’ndeki kısıtlayıcı faktörler nedeni ile başta kronik viral hepatitler olmak üzere kronik karaciğer hastalıklarında hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde, içinde pek çok değişkeni barındıran non-invaziv yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır (62).

2.3. Hepatik Fibrozisin Belirlenmesinde Kullanılan Non-invaziv Yöntemler

Karaciğer biyopsisinin invaziv, maliyeti yüksek ve yetersiz biyopsi materyalinden ölüme kadar uzanabilen ciddi komplikasyonlara sahip olması, rutinde karaciğer hastalıklarının tanısında ve tedavi takibinde bu yöntemin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca biyopsi materyalini değerlendiren patoloğa göre de elde edilen sonuçlar farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle de PKB günümüzde bazı otoriteler tarafından “gold standart yöntem” yerine “en iyi yöntem” olarak adlandırılmaya başlanmıştır (62). Hepatik fibrozisin non-invazive olarak tahmini ya da belirlenmesi son yıllarda en çok gelişme kaydedilen alanlardan biridir. Yine de günümüzde hala non-invaziv hepatik fibrozis hesaplama yöntemlerine karşı, klinisyenler tarafından mesafeli bir yaklaşım söz konusudur. Bunun nedenleri çeşitlidir. Öncelikle bu yöntemlerle ilgili yeterli sayıda, güvenilir çalışma miktarı henüz bulunmamaktadır. Bu yöntemlerde kullanılan parametreler, rakamsal değişkenlikler gösterebilmekte, bu yüzden

düzenli ve devamlı bir hasta takibi gerektirmektedir. Bu da günlük rutin pratikte uygulanabilirliği zor bir durumdur. Bununla birlikte belki de en önemli unsur klinisyenlerin her şeye rağmen alışılmış klinik dogmalardan kolayca vazgeçememeleridir (63).

Son yıllarda bu kısıtlayıcı duruma rağmen serum hepatik fibrozis belirteçlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalarda belirgin artış mevcuttur. Hem klinisyen, hem de hastalar için ucuz, risk taşımayan, değerlendiren kişiye göre farklılık göstermeyen, örnekleme hatası ihtimali olmayan bu yeni metodlar, giderek daha çok dikkat çekmeye ve kabul görmeye başlamıştır. Ayrıca serum fibrozis belirteçleri tekrar tekrar ölçülebildiğinden hastanın ve karaciğerin dinamik monitörizasyonu sağlanmaktadır. Hepatik fibrozisi belirlemede pek çok sayıda serum belirteci kullanılmaktadır. Bu belirteçlerin bir kısmı günlük rutin pratikte kullanılan testler iken, bir kısmı da rutinde kullanılmayan, maliyeti yüksek testlerdir. İdeal serum hepatik fibrozis belirteci;

- 1- Farklı fibrozis derecelerinin her biri için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan,
- 2- Kolay ulaşılabilir, rutin pratikte kullanılabilir, güvenilirliği yüksek olan,
- 3- Amaç hastalığın progresyon veya regresyonunu görüntülemek olduğundan tanı ve/veya tedavi takibinde yeri olan bir parametre olan,
- 4- İnflamasyon ve diğer çevresel faktörlere karşı aşırı hassas olmayan, kolay etkilenmeyen bir parametre olabilir

Hepatik fibrozis değerlendirmesinde kullanılabilecek izole tek bir belirteç olmamasına rağmen birkaç belirtecin bir araya getirilmesi olası yararlı sonuçlar doğurabilmektedir. Hepatik fibrozis tanısında kullanılan serum belirteçleri temel olarak direkt ve indirekt belirteçler olarak 2'ye ayrılır (64).

2.3.1. Direkt serum hepatik fibrozis belirteçleri

Direkt hepatik fibrozis belirteçleri, çoğunlukla karaciğer stellat hücreleri (KSH) tarafından ekstraselüler matriksin (ESM) oluşumu sırasında sentezlenen moleküllerdir. Direkt serum belirteçleri; Prokollajen tip I karboksi terminal peptid (PICP), Prokollajen tip III amino-terminal peptid (PIIINP), metalloproteinazlar (MMPs), matriks metalloproteinazları doku inhibitörleri (TIMPs), transforming

growth faktör beta-1 (TGF- β 1), hyaluronik asit, YKL-40 (chondrex), laminin, konnetif doku büyüme faktörü (CTGF), paraxonase-1 (PON-1) ve microfibril ilişkili glikoprotein 4 (MFAP-4)'tür (62,63,64).

PICP ve PIIINP sağlıklı bir yetişkinde en bol salgılanan kollajen tipleridir. Bunların matür kollajen hali ESM'i dolduran ana yapılarıdır. Fibrogenез sırasında tip I kollajen sentezi yaklaşık 8 kat artar. Bu durum sirotik bir karaciğerde tip-1/tip-3 kollajen oranının 1:1'den 1:2 oranına düşmesine yol açar (64,65).

PIIINP konnektif dokuyu oluşturan bir diğer önemli moleküldür. Hepatik fibroziste PIIINP'nin bazal membran konsantrasyonu takiben de serum düzeyleri bariz oranda artar (64,66). PIIINP serum düzeyleri akut hepatitte aminotrasferaz düzeyleri ile korele seyrederken, kronik hepatitlerde ise hepatik fibrozis seviyesini yansıtır (64,67). PIIINP'nin dezavantajı hepatik fibrozise spesifik olmamasıdır. PIIINP seviyesi pulmoner fibrozis, akromegali, kronik pankreatit ve romatizmal hastalıklarda da yükselir (65).

PICP düzeyleri, KHC'li hastaların %50'sinde normal iken, KHC ve KHC'ye bağlı sirozlu hastaların %50'sinde artmış olarak bulunur. Bununla birlikte PICP ve PIIINP seviyeleri arasında korelasyon bulunmamaktadır (64,68).

Metalloproteinazlar ESM ve bazal membranın degradasyonun rol alan proteolitik enzimlerin oluşturduğu bir enzim proteini ailesidir (67,69). Klinikte en sık serum düzeyine bakılan metalloproteinazlar MMP-2 (jelatinaz-A), MMP-3 (stromelizin) ve MMP-9 (jelatinaz-B)'dur. MMP-2 aktive HSH'lerden salgılanır. Hepatik fibrozis ile birlikte pek çok hastalıkta serum MMP-2 düzeyi artmış olarak bulunur. MMP-2'nin hepatik fibrozisi göstermedeki güvenilirliği ile ilgili veriler oldukça çelişkilidir (70,71). Bunun aksine, MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri HSK tanısında oldukça değerlidir (72). Yapılan bir çalışmada KHC hastalarında MMP-9 düzeyleri karaciğer biyopsideki hastalık bulguları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (73).

TIMP'ler metalloproteinazların aktivitesini düzenleyen bir grup proteindir. TIMP-1 metalloproteinazlarının çoğunun aktivitelerini düzenler. TIMP-2 ise bizzat MMP-2 inhibitörüdür. TIMP'lerin ESM degradasyonunun inhibe etmesi, hepatik fibrozis gelişimini hızlandırabilir. TIMP düzeyleri kronik karaciğer

hastalıklarında yükselebilir. TIMP-1 ve TIMP-2 serum seviyeleri KHC hastalarında yükselir (70). Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada 50 adet kronik karaciğer hastasında MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri araştırılmıştır. MMP-9 seviyeleri kronik hepatitli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanırken, TIMP-1 düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Düşük MMP-9 seviyeleri kronik hepatitin siroza progresyonunu geciktirirken, yüksek TIMP-1 düzeyleri fibrozis sürecini hızlandırabileceği saptanmıştır. Bu bulgular da serum TIMP-1 düzeyinin hepatik fibrozisi ölçmede yararlı olabileceğini göstermektedir (73).

TGF- β 1 doku büyüme faktörü, differansiasyon, ESM üretimi ve immün yanıtta rol alan bir sitokindir. TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç izoformu bulunur. Hepatik fibrojenizle ilgili formu TGF- β 1'dir. TGF- β 1 yara iyileşmesi sırasında fibrojeniz gelişiminden de sorumludur. TGF- β 1 serum seviyeleri ile hepatik fibrojeniz progresyonu arasında korelasyon mevcuttur (74,75).

Hyaluronik asit, KSH tarafından sentezlenir ve ESM'in glikozaminoglikan komponentini oluşturur. Yapılan bir çalışmada, non alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) hyalüronik asit en iyi fibrozis göstergesi olarak saptanmıştır (65).

YKL-40 (chondrex) bakterilerde ESM degradasyonunda rol alan kitinaz enziminin memelilerdeki homoloğu olan bir moleküldür. Karaciğer hastalarında serum YKL-40 seviyeleri fibrozis derecesi ile yüksek derecede korelasyon gösterir (76).

Laminin KSH tarafından sentezlenen bazal membranda depolanan majör non-kollajenöz bir glikoproteindir. Fibrozis sırasında laminin kan damarları etrafında, presinüzoidal boşluklarda ve portal tractlar etrafında birikir. Yapılan bir çalışmada artmış laminin ve pepsin rezistan laminin (laminin-P1) seviyeleri presinüzoidal fibrozis ile korele olarak bulunmuştur (77).

Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF), aktive hepatositler ve KSH'leri tarafından, TGF- β 'ya yanıt olarak salgılanan bir profibrogenik faktördür. Son dönem sirozlu hastalarda serum CTGF düzeyi belirgin olarak azalır (78).

Paraxonase-1 (PON-1) lipid peroksidleri hidrolize ederek antioksidan etki gösteren ve hepatosit apoptozisinde rol alan bir moleküldür. Serum PON-1 aktivitesinin ölçümü karaciğer fonksiyonlarını göstermede oldukça güçlü ve güvenilir bir testtir ancak, substratı paraxon'ın toksik etkili ve stabil olmayan bir molekül olması PON-1 ölçümü için kısıtlayıcı faktördür. Ferre ve arkadaşları temel ve uyarılmış PON-1 aktivitelerinin kronik hepatit ve sirozda azaldığını göstermişlerdir. PON-1 aktivitesine 5 adet standart laboratuvar testi ile birlikte kombine edilerek bakıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (79,80).

Mikrofibril ilişkili glikoprotein-4 (MFAP-4), integrinler için bir ligand görevi görmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada MFAP-4'ün serum seviyelerinin ölçümü sonucunda, MFAP-4 düzeylerinin sirozlu karaciğerde, sağlıklı insan karaciğerine göre fibrozis tahmininde yüksek diagnostik doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir (81).

Direkt serum hepatik fibrozis belirteçlerinin dezavantajları

Direkt hepatik fibrozis belirteçleri yalnızca ESM birikimini değil, ESM turnover hızını da yansıtan parametrelerdir. Bu belirteçler daha çok yüksek inflamatuvar aktivite durumlarında yükselme eğilimindedirler. Sonuç olarak minimal inflamasyon durumunda hepatik fibrozis hakkında yeterince veri veremeyebilirler. Çoğu karaciğere spesifik değildir ve vücuttaki gelişebilecek birçok farklı inflamatuvar süreçte serum düzeyleri yükselebilir. Bu moleküllerin serum seviyeleri klirens hızlarına bağlı olarak değişebilmektedir. Endotelial hücre, biliyer sekresyon veya renal fonksiyonlarda bozulma durumlarında bu belirteçlerin klirensleri bozulacağından güvenilirlikleri de azalır (82).

2.3.2. İndirekt serum hepatik fibrozis belirteçleri

İndirekt serum fibrozis belirteçlerinin hemen tamamı, birden fazla biyokimyasal serum belirtecinin birbirleriyle kombine edilmesi sonucu oluşan panellerdir. Bu formülasyonlar çoğunlukla klinisyenlerin kronik hepatit ve sirozlu olgularda tanı ve tedavi takibinde kullandıkları rutin laboratuvar testleri olmakla birlikte, bazı formülasyonlar rutinde kullanılamayan, temini zor, pahalı serum biyokimyasal parametrelerini de içermektedir. İndirekt serum belirteçlerinin hepatik fibroziste kullanımı ile ilgili ilk yayın, 2001 yılında KHC

hastalarında fibrozis tespiti için yapılan bir çalışma olarak Lancet dergisinde yayınlanmıştır. O günden günümüze kadar pek çok araştırmacı KHB, KHC, histolojik veya aşıkâr sirozlu hastalarda non-invaziv olarak fibrozis skorlaması için yeni formülasyonlar geliştirmeye çalışmaktadır. Hepatik fibrozis tahmininde elimizde çok sayıda biyokimyasal ve serolojik parametre olmasına karşın, esas sorun bu parametrelerin hangi kombinasyon ya da kombinasyonlarda kullanıldığında doğru sonuçlara ulaşılabileceğidir. Bu nedenle de bugüne kadar önerilen formülasyonların karşılaştırıldığı, olabildiğince fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (83). Tablo 2.14’de bugüne kadar indirekt serum hepatik fibrozis belirteçleri kullanılarak, hepatik fibrozisi hesaplamada kullanılması önerilen yöntemler görülmektedir.

AST/ALT oranı (AAR Index)

Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) hasar görüp parçalanan hepatositlerden kana geçen hepatik enzimlerdir. AST/ALT oranının fibrozisteki değeri nonalkolik steatohepatit, kronik viral hepatitler, primer sklerozan kolanjit (PSK) ve primer biliyer sirozda (PBS) gösterilmiş ve doğrulanmıştır (84). Akut ve kronik karaciğer hasarlarında, steatozda bu oran ≤ 1 ’dir. Alkolik hepatitte ise bu oran ≥ 2 olarak gözlenir. Bu oran karaciğerdeki hasarın etyolojisine yönelik fikir verse de farklı etyolojik nedenlerin bir arada bulunduğu hastalarda (örneğin KHC+ alkol kullanımı vb.) etyolojiye yönelik tahminde yetersiz kalabilir (85).

PGA indeksi

Protrombin zamanı, gama glutamil transferaz (GGT) ve apolipoprotein A1 ölçümüne dayanan bir metoddur. Alfa-2 makroglobulin de eklenerek PGAA skoru olarak hesaplanması testin performansını artırabilir. Kronik karaciğer hastalıklarında, PGA indeksi hem fibrozis, hem de inflamasyonla yakın ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda PGA testi alkolik sirozda doğruluk oranı en yüksek indirekt fibrozis ölçüm metodu olarak bulunmuştur (86). Yang ve arkadaşları da benzer sonuçlara ulaşmışlardır (89). Bununla birlikte tüm etyolojilere bakıldığında, PGA testin nihai doğruluk oranı nispeten düşük bulunmuştur (87,88).

Tablo 2.14. İndirekt serum fibrozis belirteçleri.

No	Metod-İndeks Adı	Kullanılan Serum Belirteçleri
1	AP (Yaş/platelet) İndeksi	Yaş, platelet sayısı
2	APRI (AST/platelet) İndeksi	AST, platelet sayısı
3	AAR (AST/ALT) Deritis İndeks	AST, ALT
4	Fibro Q Test	AST, ALT, PTZ (INR), Platelet sayısı, yaş
5	FIB-4	AST, ALT, Platelet sayısı, yaş
6	BARD skoru	AST, ALT, BMI(Vücut kitle indeksi), Diyabet tipi
7	Geliştirilmiş Hepatik Fibrozis Yöntemi (ELF)	Matriks metalloproteinaz-1 inhibitör, hyaluronik asit, ve prokollajen tip III amino-terminal peptid (PIIINP)
8	Bonacini (CDS) Siroz Diskriminant Skoru	ALT/ AST oranı, PTZ (INR), Platelet sayısı
9	Fibrotest (FT)	Alfa-2makroglobulin, haptogloblin, apolipoprotein A1, gamma glutamil transpeptidase (GGT),total bilirubin, cinsiyet
10	Fibrometre	Glukoz, AST, ALT, ferritin, platelet, ağırlık, yaş
11	Fibrozis Olabilirlik İndeksi (FPI) veya Sur İndeksi	İnsülin direnci, AST, kolesterol, yaş, alkol kullanım öyküsü
12	Forns Skoru	Platelet sayısı, yaş, GGT, kolesterol
13	Hepaskor (Hepascore)	Alfa-2 makroglobulin, hyaluronik asit, total bilirubin, gamma glutamil transpeptidase (GGT), yaş, cinsiyet
14	HUI Modeli	BMI, total bilirubin, albümin, platelet sayısı
15	Fibroindeks	AST, IgG, Platelet sayısı
16	Lok İndeks	Platelet sayısı, AST/ALT oranı, PTZ (INR)
17	Fibrospect veya PATEL testi	Hyaluronik asit, TIMP-1, alfa-2 makroglobulin
18	PGA İndeks	PTZ, GGT, Apolipoprotein A1
19	SHASTA index	ALT, AST, APRI, albumin, total bilirubin, hyaluronic acid ve YKL-40.
20	Steatotest Panel	Yaş, cinsiyet, BMI, AST, ALT, bilirubin, GGT, alpha2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptogloblin, glukoz, kolesterol ve trigliserit
21	NAFLD fibrozis skoru	Yaş, BMI, AST, ALT, Platelet, albumin, IFG ya da Diyabet olma durumu, tipi
22	Göteborg Üniversitesi Siroz İndeksi (GUCI Index)	AST, PTZ (INR)İ Platelet sayısı
23	King Skoru	Yaş, AST, PTZ (INR), Platelet sayısı
24	Tahmini hepatik fibrozis skoru (PLF)	Transient elastography (TE), APRI skoru, Forn skoru, FIB-4 skoru ve King skoru
25	RDW/Platelet indeksi	RDW, Platelet sayısı
26	MPV/PDW İndeksi	MPV, PDW
27	PAPAS Skoru	Alkalen fosfataz, yaş, alfa fetoprotein (AFP), AST, platelet sayısı
28	Leroy Skoru (MP3 Modeli)	prokollajen tip III amino-terminal peptid (PIIINP), matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1)

AST/Platelet oranı (APRI, AST/Platelet Ratio Index)

Bu formülasyon ilk olarak 2003'te KHC'li hastalarda Wai ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (90). AST düzeyi ve platelet sayısı kullanılarak hesaplanan bir formülasyondur. Shin ve arkadaşları KHB hastalarında yaptıkları bir çalışmada APRI skorunun eğri altında kalan alan (AUROC- area under curve) değerini 0,85-0,95 arası bulmuş ve KHB'de anlamlı fibrozisi tahmin etmede güvenilir bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (91). KHC'li hastalarda yapılan bir başka çalışmada APRI skorunun fibrozis tahmininde kadınlarda, erkeklerden daha güvenilir sonuçlar verdiği sonucuna varılmıştır (92). Yusuf Yılmaz ve arkadaşlarının 207 KHB, 108 KHC ve 140 NAFLD hastasında yaptıkları çalışmada, APRI skoru AUROC değerleri ile her üç hasta grubunda da anlamlı fibrozisi göstermede ishak skoru ile korele bulgular göstermiştir (93).

Fibro-Q test

AST, ALT, PTZ, INR, platelet sayısı ve yaşın kullanıldığı daha komplike bir metoddur. 2012 yılında Shieh ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada KHC hastalarında basit ve kullanışlı bir fibrozis tahmin yöntemi olduğu gösterilmiştir (94).

FIB-4 indeks

FIB-4 indeksi AST, ALT, platelet, yaş kullanarak hesaplanan bir yöntemdir ve ilk olarak HIV+HCV koinfeksiyonlu hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Sterling ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile HIV+HCV koinfeksiyonlu hastalarda AUROC değeri ciddi hepatik fibroziste 0.85, sirozlu olgularda ise 0.91 olarak bulunmuş, böylece yöntemin özellikle bu hasta grubunda işlevselliği gösterilmiştir (95). Yang ve arkadaşları nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) FIB-4 skoru AUROC değerini 0.81 bulmuşlar ve yöntemin NAFLD'de de etkinliğini göstermişlerdir (96). Shah ve arkadaşlarının 541 NAFLD hastasında FIB-4 skoru ile buldukları sonuçlar da benzer sonuçlar vermiştir (97).

Yaş-platelet indeksi (AP Index)

İsminden de anlaşıldığı üzere yaş ve platelet sayısı kullanılarak fibrozisin belirlendiği bir metoddur. Lackner ve arkadaşları KHC'li hastalarda AP indeksi çalışarak bu grup hastalarda AUROC değerini 0.74 olarak hesaplamışlar ve yöntemin fibrozis tahmininde güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada KHC'ye bağlı sirozlu hastalarda ise bu değer ishak skoruna göre 0.91 olarak bulunmuştur (98). Parsian ve arkadaşlarının 62 sirozlu hasta üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise AP indeks AUROC değeri 0.818 bulunmuş ve yöntemin etkinliği gösterilmiştir (99).

Bonacini Siroz Diskriminant Skoru (CDS)

Bonacini ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1997'de KHC'li ve KHC'ye bağlı sirozlu hastalarda ortaya atılmış bir metoddur (100). Metod PTZ, INR, ALT / AST oranı ve platelet sayısı kullanılarak noninvaziv şekilde fibrozis belirlenmesine dayanır. Bu çalışmada KHC ve sirozlu hastalarda yöntemin kullanışlı ve değerli olduğu sonucuna varılmıştır. Colli ve arkadaşlarının 2005'te yaptıkları bir çalışmada da benzer sonuçlar saptanmış olsa da Saheh ve arkadaşlarının çalışmaları gibi aynı bulgulara ulaşamayan başka çalışmalar da mevcuttur (101,102).

Forns indeksi

Forns skoru ilk olarak 2002 yılında ortaya atılmış bir yöntem olup, yaş, platelet sayısı, gama glutamil transferaz (GGT) ve serum total kolesterol düzeyi parametreleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Yöntem bugüne kadarki çalışmalarda hafif (grade 0-1) ile ciddi (grade $\geq$ 2) fibrozis ayırmada etkili ancak, ciddi fibrozisli grade 2-4 hastalarda fibrozis seviyesini belirlemede genel olarak sensitivite ve spesifitesi daha düşük bir test olarak bulunmuştur. 2002'deki ilk çalışmada 476 KHC hastasında yöntem denenmiş ve hasta grubunda AUROC değeri 0.86, kontrol grubunda ise bu değer 0.81 olarak bulunmuştur (103). Yang ve arkadaşlarının 77 NAFLD hastası çocukta yaptığı bir başka çalışmada ise hastalar hafif fibrozis (grade 0-1) ve anlamlı fibrozis ($\geq$ 2) şeklinde 2'ye ayrılarak, bu hasta grubunda APRI, AAR, FIB-4 ve Forn's indeks karşılaştırılmıştır. Sonuçta

bu hasta grubunda APRI, AAR ve FIB-4'te, Forns indekse göre hem hafif, hem de anlamlı ciddi fibrozis açısından daha yüksek AUROC değerleri bulunmuştur. Forns indeksin NAFLD'te etkinliğinin daha düşük olabileceği vurgulanmıştır (96). Başka hasta gruplarında da Forns indeks çalışması yapılmıştır. Örneğin Rossi ve arkadaşlarının 2007'deki çalışmasında KHC hastalarında tedaviye yanıtın doğrulanmasında, değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olduğu saptanmıştır (104).

Lok indeksi

İlk olarak 2005'te Lok ve arkadaşları tarafından bulunan, AST, ALT, platelet sayısı ve INR değerlerinin parametre olarak kullanıldıkları bir yöntemdir (105). Bugüne kadar daha çok KHC hastalarında denemiş bir metoddur. Lok ve arkadaşları 2005'te toplam 1141 adet KHC ve KHC'ye bağlı sirozlu hasta üzerinde bu çalışmayı tamamlamışlar ve AUROC değerlerini KHC'lilerde 0.78, KHC'ye bağlı sirozlularda ise 0.81 bularak bu hasta grubunda fibrozis tahmini de oldukça yeterli bir test olduğunu öne sürmüşlerdir (105). Sonrasındaki yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Masuzaki ve arkadaşları 2008'de 386 KHC hastasında APRI skoru ile Lok indeksi karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, Lok indeks AUROC değeri 0.787, APRI AUROC değeri ise 0.692 saptanmıştır ve her iki yöntemin de KHC'de güvenilir, etkin birer indirekt fibrozis belirteci olabileceği savunulmuştur (106). Castera ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı çalışmada Lok indeksi ile radyolojik noninvaziv indirekt fibrozis ölçüm yöntemi olan transient elastography (fibroscan) karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda Lok indeksinin fibroscan ile benzer ölçüde değerli sonuçlar verdiği gösterilmiştir (107).

HUI skoru

Hui ve arkadaşlarının 2009'da 235 KHB hastası üzerinde yaptıkları bir araştırma sonucunda ortaya attıkları bir metoddur. Yöntem vücut kitle indeksi (BMI), platelet sayısı, serum total bilirubin ve albumin seviyesi parametrelerinin belli bir formülasyonda kullanılarak hepatik fibrozis tahmini yapılmasına dayanmaktadır (108). Sebastiani ve arkadaşları 110 KHB hastasında HUI skoru, APRI skoru, Forns indeksi ve fibrotest metodunu karşılaştırmışlardır. Bu

çalışmada her 4 yöntem de anlamlı ciddi hepatik fibrozis tahmininde değerli bulunmuştur. Pozitif prediktivite değeri Forns indeks için %100 iken diğer üç metod için de %92 ve üzerinde bulunmuştur (109).

King skoru (KS)

King skoru (KS), Cross ve arkadaşları tarafından 2010 yılında 923 KHC hastasında yapılan bir analiz sonrası ortaya çıkmıştır. Metod AST, platelet sayısı, yaş ve INR değerleri kullanılan bir formülasyona dayanmaktadır. Cross ve arkadaşlarının 923 hasta üzerinde yaptığı çalışmada King skorunun AUROC değerleri KHC'li hastalarda 0.79, KHC zemininde gelişen sirozlularda 0.91 olarak bulunmuştur. Cross ve arkadaşları yöntemin KHC'de geçerli ve uygulanabilir olduğunu savunmuşlardır (110). Cross ve arkadaşları bir başka çalışmada 187 KHC hastasında King skoru ile fibroscan (FS) metodunu kıyaslamışlardır. Bu çalışmada da AUROC değerleri KHC'lilerde FS için 0.83, KS için 0.82, FS+KS için 0.85 olarak saptanmıştır. KHC'ya bağlı sirozlularda ise bu değerler sırasıyla 0.96, 0.89, 0.93 olarak saptanmış ve yöntemin fibrozis tahmininde diagnostik doğruluğu gösterilmiştir (111).

Tahmini hepatik fibrozis skoru (PLF Score)

Yöntem ilk olarak, Bota ve arkadaşlarınca 212 KHC hastasında yapılan çalışmayla ortaya atılmıştır. 4 farklı metodun karma olarak kullanıldığı bir formülasyona sahiptir. PLF, Transient elastografi (TE), Forns indeksi, King skoru ve APRI skoru kullanılması sonucu elde edilir. PLF skoru aşağıdaki formülle hesaplanır:

Predicted liver fibrosis score (PLF score) = 0.956 + 0.084 × TE – 0.004 × King Score + 0.124 × Forns score + 0.202 × APRI score.

Bu formülasyonla AUROC değeri 0.68 bulunmuş, anlamlı fibrozis açısından TE'ye göre daha güvenli, daha iyi sonuç veren ve uygulanabilir bir test olduğu belirtilmiştir (112).

Göteborg Üniversitesi siroz indeksi (Goteborg University Cirrhosis Index-GUCI)

İlk olarak Kandemir ve arkadaşlarınca 68 KHC hastasında yapılan bir araştırma sonrası ortaya atılmış, daha sonra KHB, NAFLD hastalarında da denenmiş bir yöntemdir. Yöntem AST, PTZ, INR ve platelet sayısı parametrelerine dayanır. Araştırmacılar indeksin hafif fibrozis ile ciddi fibrozis ayrımında oldukça başarılı olduğunu savunmuşlardır (113).

PAPAS indeksi

Yöntem Ağustos 2011’de Hong Kong Üniversitesinden Wai-Kay Seto ve arkadaşlarınca KHB hastalarında yapılan bir çalışma sonucu yayınlanmıştır. Yöntem adını, kullanılan serum belirteçlerinin baş harflerinden almaktadır. PAPAS (Platelet/Age/Phosphatase/AFP/AST) indeksi, KHB’li 237 hastada yapılan çalışma sonucu belirlenen bir formülasyonla fibrozis tahminine dayanır. Wai-Kay Seto ve arkadaşlarının çalışmasında AUROC değeri KHB’lilerde 0.701, kontrol grubunda 0.776 saptanmıştır. PAPAS indeksi aynı çalışmada APRI, FIB-4 ve PGA indeksleri ile karşılaştırılmış, her 4 metod da anlamlı (≥ 2 grade) fibrozis tahmininde yüksek doğrulukta bulunmuştur. Eğri altında kalan alan (AUC, area under curve) değerleri sırasıyla PAPAS indeks için 0.776, PGA indeks için 0.758, FIB-4 indeks için 0.723 ve APRI için 0.708 olarak bulunmuştur (114).

RDW/Platelet oranı indeksi (RPR)

Chen Baode ve arkadaşları tarafından önerilen, Temmuz 2013’te yayınlanan bir metoddur. 458 adet KHB hastasında yapılan araştırma sonucu ortaya çıkmış bir yöntemdir. AUC değeri, ≥ 2 grade anlamlı fibroziste 0.825, sirozlu hastalarda (grade 4) ise 0.884 bulunmuştur. Bu değer AAR, FIB-4 ve APRI skorlamalarından daha yüksek olması nedeni ile değerli bir metod olabileceği savunulmuştur. Yöntemin pozitif prediktivite değeri anlamlı fibroziste %63.1, sirozlu hasta popülasyonunda ise %73.7 olarak saptanmıştır (115).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğine 1 Ocak 2009 ile 1 Şubat 2014 tarihleri arasında başvuran, daha önce izlenmiş ya da halen izlenmekte olan, karaciğer biyopsisi yapılmış KHB'li hastalar dahil edildi. Hastaların KHB tanısı serolojik ve histopatolojik yöntemler kullanılarak konuldu.

Araştırmada dışlanma kriterleri olarak:

- 1- 18 yaşından küçük olan KHB'li ya da KHB'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalar,
- 2- KHB zemininde aşikar klinik karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyon bulguları (splenomegali, sitopeni, özofagus varisleri, assit vb.) gelişmiş hastalar,
- 3- KHB dışında kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek eşlik eden başka hastalıkların bulunması (HCV, HDV, HIV, otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalıkları bulunması),
- 4- Karaciğer biyopsisi yapılmamış ya da çok eski olması, dış merkezde yapılmış olması gibi nedenlerle ile biyopsi sonucuna ulaşılamayan KHB hastaları,
- 5- Araştırmada kullanılacak non-invaziv fibrozis belirteçlerine ait formülasyonlarda kullanılan laboratuvar parametre verileri yetersiz ya da eksik olan hastalar.

Araştırmaya alınma kriterleri olarak:

- 1- 18 yaşından büyük KHB hastaları,
- 2- KHB'ye eşlik eden kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek ek hastalığı olmayan hastalar,
- 3- Araştırmada kullanılacak non-invaziv fibrozis skorlamaları için gerekli parametrelere sahip hastalar,
- 4- Gold standart yöntem kabul edilen karaciğer biyopsisi ile karaciğer fibrozis durumu değerlendirilmiş olan hastalar.

Bu şekilde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğine 1 Ocak 2009 ile 1 Şubat 2014 tarihleri arasında başvuran, daha önce izlenmiş ya da halen izlenmekte olan, karaciğer biyopsisi yapılmış, KHB'li 204 hasta taranarak araştırma kriterlerine uygunluk açısından değerlendirildi. Araştırma kriterlerine uyan toplam 158 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların karaciğer biyopsileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji bölümünde değerlendirilmiş ve ISHAK skorlama sistemi kullanılmıştır. Hastaların biyopsi patoloji raporları dosyalarından ya da Medi-Hasta sisteminden taranarak elde edildi.

Hastaların başlangıç HBV DNA, HBs Ag, HBe Ag, HBs Ab, Hbe Ab, ALT, AST, GGT, ALP, Total bilirubin, Direkt bilirubin, kreatinin, hemogram, INR, albumin, total kolesterol, değerleri hastaların dosyaları ve Medi-Hasta sistemi taranarak elde edildi. HBV DNA değeri <116 kopya/ml negatif kabul edildi. ALT değeri normalin üst sınırı olarak kadınlarda 33 U/L, erkeklerde 41 U/L olarak alındı. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastalar karaciğer biyopsi sonuçlarına göre 2 ana gruba ayrılarak, ishak fibrozis skoru ≥ 3 anlamlı fibrozis, ≤ 2 ise anlamlı olmayan fibrozis olarak kabul edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analiz SPSS 15.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Betimleyici istatistikler sınıflandırıcı değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Ishak skoruna göre anlamlı fibrozis olan ve olmayan gruplardaki homojenite sınıflayıcı değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için Student t testi ile sınılandı. Tüm skorlamalar için ROC analizi gerçekleştirildi, eğri altında kalan alanlar, sensitivite ve spesivite değerleri hesaplandı. LOK skoru için cut-off tayin edilmesinde Youden Index metodu kullanıldı. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde takip edilen, KHB'li, karaciğer biyopsisi bulunan 158 hasta dahil edildi. Hastalar ishak fibrozis skorlarına göre 2 ana gruba ayrıldı. İshak fibrozis skoru ≥ 3 olanlar anlamlı fibrozis grubu, ≤ 2 olanlar ise anlamlı fibrozis olmayan hasta grubu olarak kabul edildi. Hastaların 100 tanesi erkek (%63,7), 58 tanesi ise kadındı (36,7). Anlamlı fibrozis grubunda toplam 92 hasta (%58,2), anlamlı fibrozis olmayan grupta ise toplam 66 hasta (%41,8) bulunmaktaydı. Anlamlı fibrozis olan gruptaki hastaların 60 tanesi (%65,2) erkek, 32 tanesi ise (%34,8) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar HBe Ag ve HBe Ab durumlarına göre de gruplandırıldı. Hastaların 19 tanesinde (%12) HBe Ag pozitif iken, 139 tanesinde (%88) HBe Ag negatif olduğu görüldü. 139 hasta (%88) HBe Ab pozitif iken, 19 hastada (%12) HBe Ab negatif olarak saptandı.

Anlamlı fibrozis bulunan hasta grubunda HBe Ag pozitif hasta sayısı 13 (%14,1) iken, HBe Ag negatif hasta sayısı 79 (%85,1) olarak saptandı. Aynı hasta grubunda HBe Ab pozitif hasta sayısı 80(%87), HBe Ab negatif hasta sayısı ise 12 (%13) bulundu. Anlamlı derecede fibrozis olmayan hasta grubu HBe Ag ve HBe Ab durumuna göre incelendiğinde, bu grupta 60 hastada HBe Ag negatif (%90,9), 6 hastada HBe Ag pozitif (%9,1), 59 hastada HBe Ab pozitif (%89,4), 7 hastada da HBe Ab negatif (%10,6) olarak bulundu (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Hastaların laboratuvar ve demografik verileri-1.

Tüm Hastalar (n: 158)			
		n	%
Cinsiyet	Erkek	100	63,3
	Bayan	58	36,7
HBE AG	Negatif	139	88
	Pozitif	19	12
HBE AB	Negatif	19	12
	Pozitif	139	88
ISHAK	FİB YOK	66	41,8
	FİB VAR	92	58,2

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar ve demografik verileri-2 .

		ISHAK<2 n=66		ISHAK≥3 n=92		P değeri
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	40	60,6	60	65,2	0,553
	Bayan	26	39,4	32	34,8	
HBE AG	Negatif	60	90,9	79	85,9	0,337
	Pozitif	6	9,1	13	14,1	
HBE AB	Negatif	7	10,6	12	13	0,642
	Pozitif	59	89,4	80	87	

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 49,39±13,04 saptanırken, hastaların vücut kitle indeksleri ortalama 25,14±3,46 olarak saptandı. Anlamli fibrozis bulunan hasta grubunda yaş ortalaması 49,7±12,72 iken, anlamli fibrozis olmayan grupta yaş ortalaması 48,97±13,57 bulundu. Hastaların HBV DNA değerleri anlamli fibrozis grubunda ortalama 156877226,85±327284341,38 kopya/ml saptanırken, anlamli fibrozis olmayan grupta ortalama 63136196,48 ±217321225,99 kopya/ml olarak saptandı. Histolojik aktivite indeksi (HAI), anlamli fibrozis grubunda 10,71±2,09, anlamli fibrozis olmayan hasta grubunda ise 8,17±1,64 olarak hesaplandı. Anlamli fibrozis grubundaki hastaların ALT değerleri ortalama 110,04±126,26, anlamli fibrozis olmayan grupta ise 84,97±62,71 U/L saptandı. AST değerleri anlamli fibrozis grubunda 74,63±74,33, anlamli fibrozis olmayan hasta grubunda ise 62,14±47,00 U/L saptandı. GGT değerleri anlamli fibrozis grubunda 40,92±26,23, anlamli fibrozis olmayan grupta ise 36,53±26,24 U/L olarak bulundu. ALP değerleri karaciğer biyopsisinde anlamli fibrozis bulunan grup hastalarda 131,11±62,12 U/L, biyopside anlamli fibrozis olmayan hastalarda ise 120,73±52,02 U/L olarak saptandı. Hemoglobin değerleri anlamli fibrozis grubunda 14,31±1,53g/dl, anlamli fibrozis olmayan grupta ise 14,38±1,53g/dl olarak bulundu. Trombosit değerleri anlamli fibrozis grubunda 202,64 ± 60,87 (bin/mm³) iken, anlamli fibrozis olmayan grupta 223,55±47,14 (bin/mm³) olarak saptandı. Lökosit değerleri anlamli fibrozis grubunda 6926,2±1731,47 (bin/mm³) iken, anlamli fibrozis olmayan hasta grubunda 7011,52±1476,72 (bin/mm³) olarak saptandı. Alfa fetoprotein değerleri

anlamli fibrozis grubunda $5,13 \pm 12,38$ hesaplanirken, karaciğer biyopsisinde anlamli fibrozis olmayan grupta $3,56 \pm 2,11$ olarak saptandı (Tablo 4.3 ve 4.4).

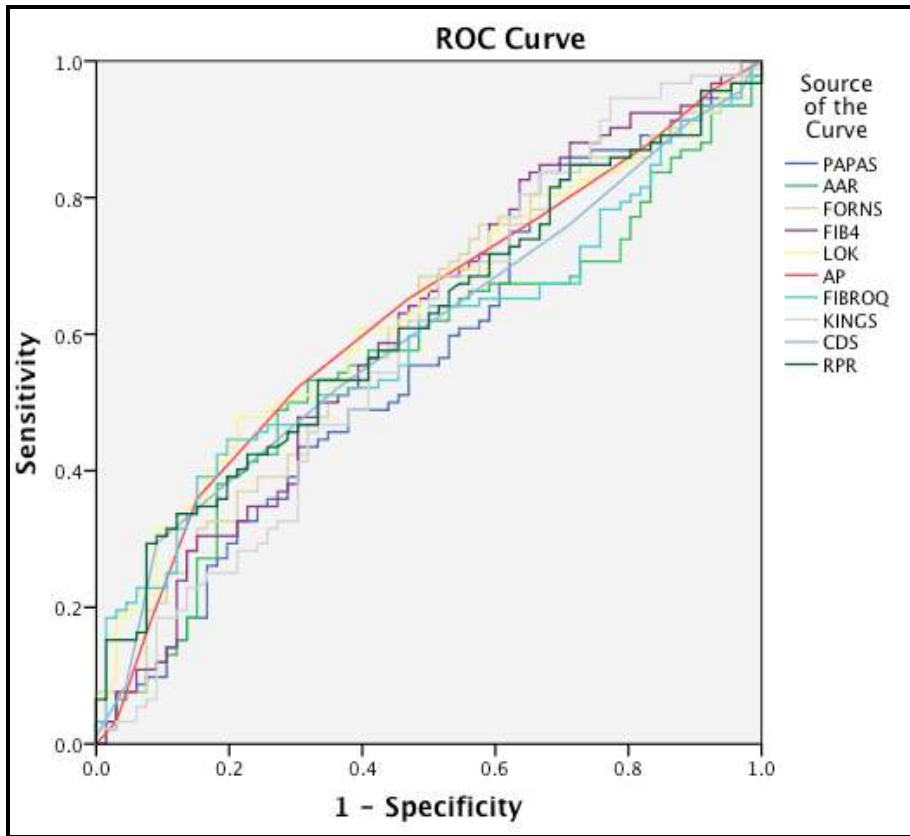
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar ve demografik verileri-3.

	Tüm Hastalar (n=158)			
	Min	Maks	Ortalama	SD
Yaş	16	80	49,39	13,044
VKi (BMI)	18,41	38,63	25,14	3,46
ALT (U/L)	12	855	99,57	104,99
AST (U/L)	14	570	69,41	64,46
GGT (U/L)	5	181	39,09	26,24
ALP (U/L)	43	313	126,77	58,17
TBIL (mg/dl)	0,2	4,4	0,71	0,40
DBIL (mg/dl)	0,07	2,7	0,36	0,26
HGB (g/dl)	10,1	18,1	14,34	1,52
WBC (mm ³)	3200	11000	6961,84	1625,52
PLT (mm ³)	49	435	211,37	56,34
MPV (%)	6,9	58,6	9,18	4,11
RDW (%)	11,3	128	14,86	9,13
PTZ (sn)	10,59	17,7	12,68	1,08
INR	0,9	1,64	1,09	0,10
Na (mg/dl)	134	147	140,20	2,99
Ca (mg/dl)	8,49	867	14,90	68,22
P (mg/dl)	2,17	4,82	3,03	0,49
Kreatinin (mg/dl)	0,3	8,86	0,94	0,96
Kolesterol (mg/dl)	58	285	182,61	34,09
ALB (g/dl)	3,2	5,47	4,42	0,35
AFP	1	120	4,47	9,56
HBV DNA (kopya/ml)	236	989400000	117719581,25	289464963,53
HAİ	6	15	9,65	2,29

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar ve demografik verileri-4.

	ISHAK < 2 (Anlamli Olmayan Fibrozis) n=66				ISHAK ≥ 3 (Anlamli Fibrozis) n=92				P değeri
	Min	Maks	Ort	SD	Min	Maks	Ort	SD	
YAŞ	16	78	48,97	13,57	21	80	49,7	12,72	0,731
VKİ (BMI)	18,41	31,25	24,80	3,26	18,94	38,63	25,39	3,59	0,289
ALT (U/L)	12	325	84,97	62,71	14	855	110,04	126,26	0,103
AST(U/L)	14	222	62,14	47,00	18	570	74,63	74,33	0,231
GGT (U/L)	5	181	36,53	26,24	5	126	40,92	26,23	0,301
ALP (U/L)	43	286	120,73	52,02	43	313	131,11	62,12	0,270
TBİL (mg/dl)	0,22	1,4	0,68	0,25	0,2	4,4	0,72	0,48	0,527
DBİL (mg/dl)	0,08	1	0,36	0,18	0,07	2,7	0,36	0,30	0,889
HGB (g/dl)	10,5	18,1	14,38	1,53	10,1	17,4	14,31	1,53	0,759
WBC (mm ³)	3960	10710	7011,52	1476,72	3200	11000	6926,20	1731,47	0,746
PLT (mm ³)	137	346	223,55	47,14	49	435	202,64	60,87	0,021
MPV (%)	7,1	11,5	8,86	1,12	6,9	58,6	9,40	5,30	0,412
RDW (%)	11,3	16,4	14,23	1,11	11,6	128	15,31	11,93	0,466
PTZ (sn)	11,2	15,59	12,60	0,96	10,59	17,7	12,74	1,16	0,444
INR	0,9	1,3	1,08	0,09	0,9	1,64	1,09	0,11	0,300
Na (mg/dl)	135	147	140,55	3,20	134	147	139,96	2,82	0,223
Ca (mg/dl)	8,49	867	22,47	105,56	8,5	10,57	9,47	0,46	0,321
P (mg/dl)	2,17	3,95	3,04	0,48	2,26	4,82	3,03	0,50	0,921
KREA (mg/dl)	0,5	1,2	0,82	0,16	0,3	8,86	1,02	1,25	0,130
KOL (mg/dl)	113	272	182,89	31,72	58	285	182,40	35,86	0,929
ALB (g/dl)	3,4	5,47	4,47	0,35	3,2	5,1	4,38	0,34	0,119
AFP	1	13,2	3,56	2,11	1,28	120	5,13	12,38	0,308
HBVDNA (kopya/ml)	236	989400	6313619 6,48	217321 225,99	9486	989400	15687722 6,85	32728434 1,38	0,032
HAİ	6	12	8,17	1,64	6	15	10,71	2,09	<0.001

Çalışmaya dahil edilen 158 hasta gold standart fibrozis belirleme yöntemi olarak kabul edilen karaciğer biyopsilerindeki ishak fibrozis skorlarına göre, anlamlı fibrozis (≥ 3) ve anlamlı fibrozis olmayan (≤ 2) olmak üzere 2 ana gruba ayrıldı. Anlamlı fibrozis grubunda 92, anlamlı fibrozis olmayan grupta ise 66 hasta saptandı. Her 2 gruptaki hastalarda literatürde daha önce denenmiş olan 10 farklı non-invaziv fibrozis skoru hesaplama yöntemi kullanılarak hepatik fibrozis skorları ayrı ayrı hesaplandı. Bu amaçla, literatürde daha önceden kullanılan PAPAS, AAR (AST/ALT oranı), Forns indeks, FIB-4 indeks, Lok indeks, AP (AST/Platelet) oranı, Fibro-Q indeks, Kings skoru indeksi, CDS (Bonacini indeksi) ve RPR (RDW/Platelet oranı) indeksleri ile hepatik fibrozis değerleri tüm hastalar için ayrı ayrı hesaplandı.



Şekil 4.1. Hastalarda kullanılan non-invaziv yöntemler için oluşturulan ROC eğrileri.

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar ve diğer gerekli değerleri kullanılarak, bulunan non-invaziv fibrozis dereceleri altın standart ishak skorlama sistemine göre ROC analizi ile incelendi. Şekil 4.1’de ROC analizi sonuçları görülmektedir.

ROC analizi sonucunda çalışmaya alınan hastalarda, her bir non-invaziv yöntem için eğri altında kalan alanlar hesaplandı. Çalışmada kullanılan metodlarla ilgili literatürde daha önceden yayınlanan eğri altında kalan alanlar, cut-off değerleri, bu cut-off değerlerine ait sensitivite, spesifite değerleri ile çalışmamızdaki hastalara ait verilerden hesaplanan eğri altında kalan alan, sensitivite ve spesifite değerleri karşılaştırıldı.

Tablo 4.5. Hastaların ROC analizi sonuçları ve literatür ile karşılaştırılması.

SKOR	Literatür				Çalışma			
	AUROC	CUT-OFF	Sensitivite	Spesifite	AUROC	P değeri	Sensitivite	Spesifite
PAPAS	0,766	1,662	73,3	78,2	0,565	0,162	87	21
AAR	0,733	1	97	75	0,562	0,187	24,3	84,8
FORNS	0,810	4,2	0,3	0,95	0,604	0,025	71,7	45,5
FİB-4	0,760	1,45	70	73,7	0,608	0,021	60	54,5
LOK	0,787	0,5	37	92	0,631	0,005	40,2	83,3
AP	0,740	3,5	70	74	0,625	0,008	65,2	53
FİBRO-Q	0,783	1,6	79	71	0,589	0,056	64,1	42,4
KİNGS	0,790	12,3	70	85	0,590	0,053	62	50
CDS	0,670	8	46	98	0,598	0,035	1	100
RPR	0,825	0,1	63,1	85,5	0,614	0,015	15,2	98,5

Çalışmamızda eğri altında kalan alan değerleri Lok indeks için 0,631, AP indeksi için 0,625, RPR için 0,614, FİB-4 indeks için 0,608, Forns indeks için 0,604, CDS (Bonacini indeks) için 0,598, Kings skoru için 0,590, Fibro-Q test için 0,589, PAPAS indeksi için 0,565, AAR indeksi için ise 0,562 olarak bulundu. Lok, FİB-4, Forns, AP indeks, CDS ve RPR için p değeri anlamlı (<0,05) olarak bulunurken, Kings, Fibro-Q test, PAPAS ve AAR indeksleri için istatistiksel olarak anlamlı p değeri elde edilemedi.

İstatistiksel olarak anlamlı p değeri bulunan ve bulunmayan non-invaziv fibrozis skorlama yöntemleri, sensitivite ve spesifite açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Sensitivite değerleri PAPAS indeksi için literatürde %73,3 iken çalışmamızda %87 saptandı. AAR indeksi için literatürdeki sensitivite değeri %97 iken çalışmamızda %24,3 olarak hesaplandı. Forns indeks için çalışmamızda sensitivite %71,7 bulundu. FİB-4 indeksi için önceden belirlenmiş sensitivite %70 iken bizim araştırmamızdaki verilere göre bu değer %60 olarak hesaplandı., Lok indeksi için sensitivite değeri %37 iken çalışmamızda %40,2 çıktı. AP indeks için literatürün önceden belirlediği sensitivite değeri %70 idi. Bizim araştırmamızda ise bu oran %65,2 olarak bulundu. Fibro-Q test için literatürde bulunan sensitivite değeri %79 iken, bu değer çalışmamızda %64,1 olarak saptandı. Kings skoru için belirtilen %70'lik sensitivite oranı bu çalışma verileri ile %62 olarak hesaplandı. Çalışmamızda CDS için %46'lık sensitivite oranı %1, RPR için %63,1 olan sensitivite oranı ise %15,2 olarak bulundu. Spesifite değerlerine bakıldığında; PAPAS indeksi için literatürde %78,2 iken, %21, AAR indeksi için literatürde %75 iken %84,8, Forns indeks için literatürde %0,95 iken %45,5, FİB-4 indeksi için literatürde %73,7 iken %54,5, Lok indeksi için literatürde %92 iken %83,3, AP indeks için literatürde %74 iken %53, Fibro-Q test için literatürde %71 iken %42,4, Kings skoru için literatürde 85 iken %50, CDS için literatürde %98 iken %100 ve RPR için literatürde %85,5 iken %98,5'luk spesifite oranları hesaplandı. Tablo 4.5'de çalışmamızda elde edilen AUROC (area under receiver operating characteristics, eğri altında kalan alan), sensitivite, spesifite ve p değerleri ile literatürde bu yöntemler için daha önceden belirlenmiş AUROC (area under receiver operating characteristics, eğri altında kalan alan), sensitivite, spesifite ve cut-off değerleri karşılaştırmalı olarak görülmektedir.

Çalışmamızda bizim hasta grubumuz için en yüksek ROC değeri Lok indeksinde saptandı. ROC değeri 0,631 olarak saptanan bu indeksin ve diğer indekslerin ROC değerleri değiştirilemeyeceğinden, testin literatür dışında başka bir yöntemle kendi hastalarımız üzerinde yapılan bir hesaplama ile yeni bir cut-off değeri belirlenmesi durumunda sensitivite ve spesifitesinde değişme olup olmayacağı araştırıldı. Bu amaçla Youden indeks metodu kullanılarak çalışmamıza dahil edilen hasta grubuna ait yeni bir cut-off değeri hesaplanması

planlandı. Literatürde Lok indeks için hesaplanan cut-off değeri 0,5 iken, Youden indeks kullanılarak kendi hasta grubumuzda hesaplanan yeni cut off değeri 0,35 olarak saptandı. Yeni cut-off değerine göre hesaplama yapıldığında, Lok indeksin bizim çalışma hastalarımızdaki sensitivite oranı %47,8, spesifite oranı ise %88 olarak saptandı. Youden indeksle kendi hasta grubumuzda hesaplanan yeni cut-off değeri sonucunda çalışmaya alınan hastalarda Lok indeks için sensitivite ve spesifite oranlarında belirgin artış gözlendi. Bu durum diğer non-invaziv yöntemler için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla elde edilecek yeni cut-off değerleri ile, istatistiksel olarak daha farklı sonuçlara ulaşılabileceği lehine yorumlandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Youden indeksle hesaplanan cut-off değeri ve sensitivite-spesifite oranları.

SKOR	CUT-OFF	Sensitivite	Spesifite
LOK	0,35	47,8	88,8

5. TARTIŞMA

Hepatit-B virüs infeksiyonu tüm dünya çapında etkili olan, ciddi bir hastalıktır. WHO verilerine göre tüm dünyada 2 milyardan fazla insanın bu virüsle infekte olduğu ve bunlardan yaklaşık 400 milyon'unda, KHB geliştiği bildirilmektedir. KHB infeksiyonu orta ve uzun vadede karaciğer sirozu, siroza ait ciddi komplikasyonlar ve nihayetinde HSK'a yol açarak ölüme neden olabilen, global bir halk sağlığı problemidir. Her yıl yaklaşık 1 milyon insan KHB infeksiyonu, KHB zemininde gelişen karaciğer sirozu, siroz komplikasyonları ve siroz zemininde gelişen HSK nedeni ile ölmektedir (1,2,10).

HBV bulaşı endemik coğrafi bölgelerde daha çok doğum sırasında ya da erken çocukluk evresinde vertikal ya da horizontal yolla gerçekleşir. Düşük endemik bölgelerde ise bulaş sıklıkla adolesan ya da genç erişkinlik döneminde cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı sonucu oluşmaktadır (13,14).

Hepatik fibrozis KHB infeksiyonunun erken bulgusudur ve hastalığın hem tanısında, hem de tedavi planı ve takibinde hayati bir öneme sahiptir. Hepatik fibrozisi belirlemede, literatürde bugün için altın standart olarak kabul edilen yöntem, karaciğer biyopsisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesidir (2,3,4).

Karaciğer biyopsisi 1958'de Menghini tarafından geliştirilen iğne aspirasyon yöntemi ile rutin klinik kullanıma girmeye başlayan invaziv bir yöntemdir. Yöntem maliyet, hazırlık, hasta konforu, işlem sonrası uzun süre hospitalizasyon, işleme bağlı gelişen, sonuçları nadiren ölüme kadar uzanabilen komplikasyonlar nedeni ile, hekim ve hasta açısından çeşitli riskler ve kısıtlamalar barındırmaktadır. Günümüzde standardizasyon amacıyla Scheuer, Knodell-İshak, Metavir gibi histolojik skorelama sistemleri geliştirilmiş olsa da, biyopsiyi değerlendiren patoloğa göre sonuç ve yorumlamada farklılıklar oluşabilmektedir. Bu durum biyopsinin güvenilirliğini sorgulatan bir diğer faktördür (6,7,8).

KHB ve KHB zemininde gelişen ciddi klinik tabloların sık görülmesi ve karaciğer biyopsisinde yaşanan kısıtlayıcı faktörler nedeni ile özellikle son 10 yılda hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere birçok non-invaziv yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır (98,99,101).

Biz bu çalışmamızda KHB infeksiyonu bulunan 158 hastada altın standart yöntem kabul edilen karaciğer biyopsisi ile elde edilen ishak fibrozis skorları ile literatürde bugüne kadar denenmiş 10 farklı non-invaziv fibrozis skorlama sistemini karşılaştırdık. Hastaların genel demografik ve laboratuvar verilerini inceleyip, bu verilerle elde edilen çeşitli non-invaziv fibrozis skorlamalarının, kendi hastalarımızda klinikte kullanılabilir olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda ayrıca hastaların tanı konduğu zamandaki HBV DNA düzeyleri karaciğer enzimleri ve biyopsi fibrozis skorları arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamızda 158 hastanın verileri incelendiğinde anlamlı hepatik fibrozis (ishak $\geq$ 3) durumunun cinsiyetten, HBe Ag ve HBe Ab durumundan bağımsız olduğu bulundu. Anlamlı hepatik fibrozisin her iki cinsiyette eşit dağılım gösterdiği, HBe Ag ve HBe Ab durumundan da etkilenmediği saptandı.

Tanı anında biyopsi öncesi HBV DNA düzeyleri anlamlı fibrozis ve anlamlı fibrozis olmayan hastalarda karşılaştırıldığında, HBV DNA düzeyleri anlamlı fibrozis grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0,032$, $p<0,05$). Ayrıca biyopsideki histolojik aktivite indeksi (HAİ) ile HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. KHB infeksiyonu doğal seyri sırasında HBV DNA'nın devamlı dalgalı seyir göstermesi, klinik olarak sirozlu bir hastada bir düşük saptanabilmesi nedeni ile, fibrozis ve HAİ seviyesi ile HBV DNA seviyeleri arasındaki bu ilişki rastlantısal bir bulgu olarak kabul edildi. Çalışmamızda ALT düzeyleri ile HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanırken, ALT ile HAİ arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durum öncelikle ALT'nin KHB'de dalgalı seyretmesine bağlandı.

Çalışmamızda, en yüksek AUROC değeri Lok indeksi için saptandı. Lok ve arkadaşlarının 1141 KHC'li hastada yaptıkları çalışma sonucunda 2005'de ortaya attıkları bu yöntemde, KHC'ye bağlı sirozlu hastalarda 0,81 AUROC değeri saptanmıştır. Masuzaki ve arkadaşlarında 386 KHC'li hastada yapılan bir başka çalışmada da Lok indeks ve APRI skorlaması karşılaştırılmış, AUROC değeri Lok indeks için 0,78 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Lok indeks AUROC değeri 0,631 olarak bulunmuştur. Lok indeks AST/ALT oranını da içeren bir formülasyona sahiptir (105). Bizim çalışmamıza alınan hastalar retrospektif olarak

incelendiğinden, hastaların ALT, AST seviyelerinin ölçüldüğü tarih ile karaciğer biyopsisi arasında geçen süre tam olarak bilinmemektedir. Mevcut veriler ışığında, bu sürenin ortalama 2-3 hafta olduğu düşünülmektedir. ALT ve AST'nin, özellikle de ALT seviyelerinin KHB seyri sırasında dalgalı seyir gösterdiği, bugünkü bilimsel verilerle ispatlanmıştır. Lok indeks ile daha önce yapılan ve literatürde yer alan çalışmalarda yukarıda belirtildiği gibi, yüksek sayıda hasta çalışmalara dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda 158 KHB'li hastanın verileri kullanılarak Lok indeks için 0,631 AUROC değeri elde edilmiştir. Karaciğer biyopsisi ile laboratuvar testleri arasındaki sürenin uzun olması, formülasyonda yer alan laboratuvar parametrelerinin KHB'de dalgalı seyir göstermesi ve hasta sayısı farklılığı çalışmamızda Lok indeks için elde edilen AUROC değerinin, literatüre kıyasla daha düşük bulunmasına neden olduğu düşünülmüştür. Kendi verilerimiz ile, literatüre göre farklı bir cut-off değeri elde edilirse sensitivite ve spesifite oranlarında değişiklik olup olmayacağına yönelik yaptığımız istatistiksel araştırma sonucunda, çalışmamıza ait cut-off değerini Youden indeks metodu ile 0,35 olarak hesapladık. Bu cut-off değerine göre hesaplama yapıldığında Lok indeks için çalışmamızda sensitivitenin %40,2'den %47,8'e, spesifitenin de %83,3'den %88,8'ye yükseldiği gözlemlendi.

AP indeks, hepatik fibrozisin non-invaziv olarak belirlenmesinde ilk ortaya atılan metodlardan biridir. AP indeks ile bugüne kadar pek çok çalışma yapılmıştır. Lackner ve arkadaşları 2005'te 211 KHC hastasında yaptıkları çalışmada AAR, AP indeks, APRI ve CDS (Bonacini) skorlamalarını karşılaştırmış, AP indeks için AUROC değerini ishak sistemine göre anlamlı fibrozisli (ishak ≥ 3) hastalarda 0,74, histolojik sirozlu hastalarda (ishak 5-6) ise 0,91 olarak bulmuşlardır (98). Parsian ve arkadaşlarının 62 kronik hepatitli hastada yaptıkları çalışmada AP indeks için AUROC değerini anlamlı fibrozisli olgularda 0,81 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da AP indeks AUROC değeri 0,625 olarak saptandı. Lackner ve arkadaşlarının çalışmasında AP indeks için sensitivite %70, spesifite %74 olarak bildirilirken, bizim çalışmamızda bu oranlar sensitivite için %65,2, spesifite için %53 olarak bulundu. Bu durum öncelikle çalışmamızda, Lok indekste olduğu gibi, literatürdeki cut-off değerine göre

sensitivite ve spesifitenin belirlenmesine, ayrıca diğer çalışmanın daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılmış olmasına bağlandı.

RPR (RDW/Platelet oranı), son birkaç yılda gündeme gelmiş bir non-invaziv fibrozis skorumu metodudur. RDW/platelet oranı Temmuz 2013'de Chen ve arkadaşları tarafından 458 KHB'li hastada yapılan bir çalışma ile ortaya atılmıştır (115). Çalışmamızda RPR için AUROC değeri 0,614 bulundu ($p=0,015$, $p<0,05$). Çalışmaya alınan 10 farklı yöntem içinde 3. en yüksek AUROC değerine RPR ile ulaşıldı. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı olmayan fibrozis grubu ve anlamlı fibrozis grubu hastalar için 2 farklı cut-off değeri belirlenmişti. Bizim çalışmamızda ise bu değerlerden bir tanesi esas alınarak sensitivite ve spesifite değerlendirildi yapıldı. Cut-off değeri 0,1 olarak alındığında, çalışmamızda RPR için sensitivite değeri %15,2 bulunurken, spesifite değeri %98,5 olarak hesaplandı. Chen ve arkadaşlarının araştırmasında sensitivite %63,1, spesifite %85,5 idi. Çalışmamızda 0,1 cut-off değeriyle literatüre göre sensitivite oranı düşük, spesifite ise yüksek oranda saptandı.

FİB-4 indeks nonalkolik steatohepatit, KHC ve KHB'de daha önce denenmiş bir methodur. Yöntem yaş, ALT, AST ve platelet değerlerini kullanarak hepatik fibrozisi non-invaziv olarak gösterme esasına dayanır (92).

Shah ve arkadaşlarının 541 nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına sahip hastada yaptığı çalışmada FİB-4 indeks denenmiş, bu hasta grubunda AUROC değeri 0,81 saptanırken, 1,30 cut-off değeri için sensitivite %74, spesifite %71 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 1,45 cut-off değeri ile %60 sensitivite, %54,5 spesifiteye ulaşılmıştır. Cut-off değeri çalışmamıza özel olarak yeniden hesaplanırsa, benzer sonuçlara ulaşılabilceği düşünülmüştür. Yang ve arkadaşlarının nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına sahip hastalarda yaptığı benzer bir çalışmada da yine benzer istatistiksel sonuçlara ulaşılmıştır (92,96).

Mallet ve arkadaşları tarafından 138 KHB'li hastada yapılan 2009 tarihli çalışmada, AUROC değeri biyopside anlamlı fibrozis ($\text{ishak} \geq 3$) bulunan hastalarda 0,81, KHB'ye bağlı sirozlu hastalarda ise 0,79 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca karaciğer biyopsi materyali uzunluğu arttıkça elde edilen AUROC değerlerinin de arttığı saptanmış, alınan biyopsi materyalinin büyüklüğünün, fibrozisi histopatolojik olarak değerlendirmede belirleyici

faktörlerden biri olduğu savunulmuştur. Biyopsi uzunluğu <13 mm olan hastalarda AUROC değeri 0,657, 13-17 mm. arası olan hastalarda 0,797, 17-20 mm. arası olan hastalarda 0,837 ve biyopsi uzunluğu ≥ 20 mm olan hastalarda 0,935 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda FİB-4 indeks için AUROC değeri 0,608 olarak saptandı. Mallet ve arkadaşlarının çalışmasında FİB-4 indeks için sensitivite değeri %71, spesifite ise %73 saptanmıştır. Çalışmamızda ise bu değerler sırasıyla %60 ve %54,5 olarak belirlenmiştir. Mallet ve arkadaşlarının 138 hastalık serisinde anlamlı fibrozis grubunda 41 hasta bulurken, çalışmamızda ise aynı grupta 92 hasta incelenmiştir. Hasta sayısındaki fazlalık çalışmamıza örneklem büyüklüğü açısından avantaj sağlamasına rağmen, literatürdekine benzer AUROC değerine ulaşamamıştır. Çalışmamıza alınan hastaların karaciğer biyopsi sonuçları retrospektif olarak tarandığından, biyopsi materyallerinin büyüklüğü veya yeterliliği hakkında net bir veri yoktur. Bu durum çalışmamız adına eksiklik veya dezavantaj olarak kabul edilebilir. Yine diğer skorlamalara benzer şekilde, çalışmamızda literatür ile aynı cut-off değeri (1,45) kullanılmış, sonuçta sensitivite ve spesifite oranları literatüre göre nispeten düşük bulunmuştur. Kendi çalışmamıza ait belirlenecek yeni cut-off değeri hesaplanması, çalışma dizaynının prospektif olarak yapılması ve histolojik materyallerin uzunluğuna göre hastaların gruplandırılarak istatistiksel işleme tabi tutulması durumunda, literatür ile benzer sonuçlara ulaşılacağı düşünülmektedir. Mallet ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı fibrozis olmayan grupta FİB-4 indeksin daha güvenilir sonuçlar verebileceğine yönelik istatistiksel sonuçlara ulaşılrken, bizim çalışmamızda anlamlı fibrozis olan ve olmayan her iki grupta da FİB-4 indeks açısından benzer sonuçlara ulaşıldı. Mallet ve arkadaşlarının çalışmasında 138 hastada FİB-4 indeks ile APRI karşılaştırılmış, FİB-4 indeks anlamlı fibrozis grubunda APRI'den daha yüksek AUROC, sensitivite ve spesifiteye sahip olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise FİB-4 indeksi, Lok indeks, AP indeks ve RPR'den sonra 4. en yüksek AUROC değerine ulaşan test olarak saptanmıştır (116).

Forns skoru, 2002'de Forn ve arkadaşları tarafından 476 KHC hastasında yapılan bir çalışma sonucunda öne sürülen, serum total kolesterol ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyi, platelet sayısı ve protrombin zamanı

kullanılmasına dayanan, bir non-invaziv metoddur (103). 476 KHC'li hastada yapılan bu çalışmada anlamlı fibrozisli hastalarda AUROC değeri 4,2 cut-off değeri için 0,86 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise 158 KHB hastasının verileri ele alınmış ve literatürdeki 4,2 cut-off değerine göre hesaplandığında 0,604 AUROC değerine ulaşılmıştır. Forn ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı fibrozis ishak ≥ 2 olarak kabul edilirken, çalışmamızda anlamlı fibrozis ishak ≥ 3 olarak alındı. Çalışmada incelenen 476 KHC'li hastanın 56 tanesi ishak'a göre anlamlı fibrozis (≥ 3) skoruna sahiptir ki, bu oran olarak tüm hastaların %15,4'ü anlamına gelmektedir. Çalışmamızda ise 158 hastanın 92 tanesinde, oran olarak %58,2'sinde anlamlı fibrozis (≥ 3) bulunmakta idi. Çalışmalarda anlamlı fibrozis düzeyinin farklı kabul edilmesi, iki çalışma arasındaki örneklem büyüklüğü farkı ve çalışmamız sonuçlarının Forn ve arkadaşlarının 4,2 olarak belirledikleri cut-off değerine göre değerlendirilmiş olması iki araştırma arasındaki farklı sonuçların temel nedenleri olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda bu farklılıklara rağmen Forn indeks için AUROC değeri 0,604 saptanmış olup, bu değer çalışmaya alına 10 yöntem içerisinde 5. sıradadır. Bu durum Forn skorlamasının, daha ayrıntılı, farklı dizayn edilen prospektif ve örneklem büyüklüğü daha fazla olan çalışmalarda elde edilecek yeni cut-off değerleri ile daha faydalı sonuçlar verebileceği lehine yorumlanmıştır.

CDS (cirrhosis discriminant score) 1997 Bonacini ve arkadaşları tarafından 79 KHC'li hastada yapılan bir çalışma sonucunda ortaya atılmıştır. Metod INR, ALT/AST oranı ve platelet sayısı kullanımına dayanan bir formülasyona sahiptir. Hastalar bu çalışmada hafif fibrozis (ishak F0-F2) ve ciddi fibrozis (ishak F3-F4) olanlar şeklinde 2 ana gruba ayrılmış, istatistiksel işlemler sonucunda cut-off değeri ≤ 8 bulunarak CDS'nin F3-F4 ciddi fibrozisli hastalarda, fibrozis belirlenmesinde etkin olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmada geliştirilen skor için %46 sensitivite, %98 spesifite oranı belirlenmiş, CDS için 0,64'lük AUROC rakamına ulaşılmıştır (100). Çalışmamızda 158 KHB'li hastada CDS için 0,598 AUROC değerine ulaşılmıştır ($p=0,035$, $p<0,05$). Elde ettiğimiz AUROC değeri literatürden daha düşük saptanmıştır. Bu durum çalışmalar arası hasta sayısı farklılıkları, çalışmamızda biyopsi ile ALT-AST ve diğer ölçümler arasındaki sürenin uzun veya belirsiz olması ve bu değerlerin KHB'de dalgalı

seyir göstermesi, çalışmamızda Bonacini ve arkadaşlarınca belirlenen cut-off değerine göre hesaplama yapılması gibi nedenlerle açıklanabilir.

Lackner ve arkadaşlarının 211 KHC'li hastada yaptığı karşılaştırmalı çalışmada CDS için AUROC değeri 0,71 saptanmıştır (98). Saadeh ve arkadaşları ile Colli ve arkadaşlarının da CDS ile ilgili literatürde çalışmaları mevcuttur (101,102). Colli ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer biyopsisi bulunan, 176 KHC'li hastada Bonacini skorunun etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada ortalama karaciğer biyopsi materyali uzunluğu $4,1 \pm 0,4$ cm bulunmuş, hastalar elde edilen Bonacini skorlarına göre 3 gruba ayrılarak çalışma sürdürülmüştür. Çalışma sonucunda hastaların %67'sinde Bonacini skorunun karaciğer biyopsisindeki metavir skoruna göre benzer ve etkin fibrozis bulgusu verdiği saptanmıştır (101). Çalışmamızda retrospektif tarama yapıldığından karaciğer biyopsi materyali büyüklüğü çalışmaya dahil edilememiştir. Bu durum çalışmamız adına dezavantaj olarak kabul edilebilir. Çalışmaların dizaynlarının farklı olması, bizim çalışmamızın retrospektif olması, biyopsi materyal uzunluğunun çalışmamızda dikkate alınamaması, çalışmamızın KHB'lilerde, Colli ve arkadaşlarının çalışmasının ise KHC'li hastalarda yapılmış olması, çalışmamızda ishak, diğer çalışmada ise metavir histolojik skorlamalarının kullanılması farklı sonuçların başlıca nedenleri arasında sayılabilir. Saadeh ve arkadaşlarının 1997'de yayınladıkları çalışmada ise 77 KHC'li ve 34 KHC'ye bağlı sirozlu hasta üzerinde Bonacini skorunun invaziv biyopsi ile korelasyonu araştırılmıştır (102). Biyopsi değerlendirmede bizim çalışmamızda olduğu gibi Knodell-İshak sistemi kullanılmıştır. Çalışmada $CDS \geq 7$ olan hastalarda skorun fibrozis belirlemede oldukça başarılı olduğu saptanırken, $CDS \leq 3$ olan hasta grubunda ise karaciğer biyopsisinin fibrozis görüntülemede daha güvenilir olduğu saptanmıştır. Hastaların %76,6'sını oluşturan, CDS 3-7 arası olan en büyük hasta grubunda ise, CDS'nun fibrozis hakkında istatistiksel anlamlı düzeyde sonuç veremeyebileceği saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların CDS'larına göre gruplandırılmamış olması, sirozlu hastaların çalışmamıza dahil edilmemesi, çalışmamızda testin KHB'li hastalarda denenmesi, iki çalışma arasında cut-off ve dizayn açısından bariz farklılıklar olması, iki çalışmada farklı istatistiksel analiz yöntemleri kullanılmış olması, çalışmalar arası karşılaştırma yapılmasını güçleştiren başlıca faktörlerdir.

King's skoru 2010'da Cross ve arkadaşlarının KHC'li ve KHC'ye bağılı sirozlu toplam 923 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışma sonrası literatüre girmiş bir metoddur. Yöntem INR, platelet sayısı, yaş ve serum AST seviyesi kullanılarak hesaplanan bir formülasyona dayanmaktadır. Cross ve arkadaşlarının çalışmasında bu skorun AUROC değeri KHC'lilerde 0,79, sirozlu hastalarda ise 0,91 olarak saptanmıştır. Yine Cross ve arkadaşlarınca yapılan King's skoru ile Fibroscan tarama yönteminin hepatik fibroziste karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 187 KHC hastasında King's skorunun Fibroscan ile benzer doğrulukta hepatik fibrozis saptadığı belirlenmiştir (110). Çalışmamızda 158 KHB hastasında King's skoru için saptanan AUROC değeri 0,590 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların biyopsileri ile serum AST, platelet değerleri ölçümü arası sürenin uzun olması, serum AST, platelet değerlerindeki oynama ve dalgalanmalar, çalışmamızın örneklem büyüklüğünün Cross ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşük olması çalışmamızda benzer bir istatistiki değerlere ulaşılmasını engelleyen başlıca faktörler olduğu düşünülmektedir. Daha geniş sayıda hasta popülasyonunda ve biyopsi tarihi ile hemen hemen aynı zamanlarda ölçülen serum parametreleri kullanılması durumunda benzer istatistiksel bulgulara ulaşılması tarafımızca olasılık dahilindedir.

Fibro-Q indeks ilk olarak 2009 yılında Hsieh ve arkadaşları tarafından KHB ve KHC'li toplam 140 hastada yapılan bir klinik araştırma sonucunda literatüre girmiştir (94). ALT, AST, platelet sayısı, yaş ve INR yöntemin ana parametreleridir. 140 kronik hepatitli hastanın metavir skorlamasına göre fibrozis skorları Fibro-Q test ile kıyaslanmış, sonrasında Fibro-Q test ile APRI ve AAR non-invaziv yöntemleri karşılaştırılarak Fibro-Q testin güvenilir bir non-invaziv yöntem olduğu savunulmuştur. Çalışmada anlamlı fibrozis (F2-F4) grubu hastalarda Fibro-Q test için 0,783, AAR için 0,733, APRI için ise 0,631 AUROC değerleri saptanmıştır. Çalışmamızda ise sadece KHB'li 158 hasta incelenmiş ve Fibro-Q test için 0,589 AUROC değeri elde edilmiştir. Çalışmamızda referans biyopsi skorlama sistemi ishak modeli olarak alınmış, anlamlı fibrozis grubuna ise ishak $\geq$ 3 olan hastalar dahil edilmiştir. Örneklem büyüklüğü her iki çalışmada da benzerdir. Çalışmamızda kendi hasta popülasyonumuzda elde edilen ALT ve AST ortalamaları 99,57- 69,41 U/L iken, Shieh ve arkadaşlarının çalışmasında bu

ortalamlar ALT için 152,7 U/L, AST için ise 95,7 U/L'dir. Platelet sayısı çalışmamıza alınan hastalarda ortalama 211.000/ mm³ iken, literatür verisinde 170.000/ mm³'tür. Yaş ortalaması her iki çalışmada da benzerdir. Hastaların yaş ortalaması ve örneklem büyüklüklerindeki benzerliklere rağmen, çalışma dizaynı ve laboratuvar verilerindeki bariz farklılıklar, iki çalışma arasında farklı istatistiksel sonuçlara yol açmıştır. KHB seyrinde ALT, AST serum seviyelerindeki dalgalanmalar, olası laboratuvar ölçüm farklılıkları, çalışmalar arası bariz laboratuvar sonuç farklılıkları olması, çalışmalarda biyopsi referans alınan skorlama sistemlerinin farklı olması, iki çalışmanın da retrospektif olmasına rağmen, farklı sonuçların ortaya çıkmasının muhtemel nedenleri olarak düşünülmektedir.

PAPAS skoru Wai-Kay Seto ve arkadaşlarınca 2011 yılında 237 KHB hastasında yapılan bir araştırma sonrası ortaya atılmıştır (114). Platelet sayısı, yaş, ALP, AFP ve AST yöntemin ana değişkenleridir. Yöntem adını bu parametrelerin baş harflerinden alır. Wai-Kay Seto ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı fibrozisli hastalarda (ishak $\geq$ 3) PAPAS indeksi için AUROC değeri 0,776 saptanmış, sonrasında PAPAS skoru APGA indeks, APRI, AP indeks ve FİB-4 indeksle kıyaslanarak skorun non-invaziv fibroziste güvenilir bir metod olduğu savunulmuştur. Bizim çalışmamızda kendi hasta popülasyonumuzda PAPAS skoru için 0,565 AUROC değerine ulaşıldı. Wai-Kay Seto ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması çalışmamızdaki hastalara göre daha düşüktü (yaş ort. 38,2). Her iki çalışmada da referans biyopsi skoru olarak ishak skorlama sistemi kullanıldı. Her iki çalışmada da hastaların ishak $\geq$ 3 anlamlı fibrozis grubu ve ishak $<$ 2 anlamlı olmayan fibrozis grubu olarak 2'ye ayrıldı. Wai-Kay Seto ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı fibrozis olan hastaların oranı tüm hastaların %50,6'sı iken, çalışmamızda anlamlı fibrozis grubu tüm hastaların %58,22'sini oluşturmakta idi. Çalışmamızda literatüre göre daha düşük AUROC değeri saptanmıştır. İki çalışmadaki örneklem büyüklüğü farklılığı, yaş ortalamasının çalışmamızda literatüre göre daha yüksek olması, laboratuvar sonuçları farklılıkları, çalışmamızda daha az sayıda hastada literatüre ait cut-off değerinin kullanılması, çalışmamızda anlamlı fibrozisli hastaların toplam hasta sayısına

oranının daha yüksek olması, farklı istatistiki sonuçların olası nedenleri olarak görülebilir.

AAR (AST/ALT oranı) çalışmamızda en düşük AUROC değerine ulaşılan non-invaziv fibrozis ölçüm metodu oldu. AAR için çalışmamızda 0,562 AUROC değeri, %24,8 sensitivite, %84,8 spesifite oranı elde edildi. Park ve arkadaşlarının 123 KHC'li ve 30 KHC'ye bağlı sirozlu hastada yaptıkları çalışmada sirozlu hasta grubunda AST/ALT oranı $0,99 \pm 0,06$, KHC'li siroz olmayan hasta grubunda ise $0,60 \pm 0,02$ olarak saptanmıştır. Çalışma sonucunda sirozlu olgularda AAR'nin hepatic fibrozis ile çok yakın ilişkili olduğu ancak diagnostik olmadığı, siroz olmayan olgularda ise yeterli veri sağlayamayabileceği savunulmuştur (117).

Yang ve arkadaşlarının 77 nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı bulunan çocuk hastada yaptıkları çalışmada, AAR için AUROC değeri; anlamlı fibroziste 0,57, anlamlı olmayan fibrozis grubunda ise 0,52, ortalamada 0,53 olarak saptanmış ve çalışmamızla benzer bir sonuca ulaşılmıştır (96). Lackner ve arkadaşlarının 211 KHC'li hastada yapılan çalışmasında da AAR için ≥ 3 hasta grubunda AUROC değeri 0,57 olarak saptanmıştır (98).

Literatür incelendiğinde non-invaziv hepatic fibrozis belirteçleri ile ilgili bir çok çalışma olduğu ve son yıllarda bu çalışmaların sayı ve sıklıklarında belirgin artış olduğu aşikardır. Jing Ma ve arkadaşlarının 1168 KHB'li hastada yaptıkları çalışmada 7 farklı non-invaziv fibrozis belirleme yöntemi karşılaştırılmış, çalışmamıza benzer şekilde, Lok indeks en yüksek istatistiksel uygunluk gösteren yöntem olarak saptanmıştır (4). Lackner ve arkadaşları 2005'te 211 KHC'li hastada yapılan çalışmada 5 farklı non-invaziv fibrozis belirleme metodu kıyaslanmış APRI en etkin fibrozis belirleme metodu olarak saptanmıştır (98). Yang ve arkadaşları 77 NAFLD hastası çocukta yaptıkları araştırmada 7 farklı yöntemi karşılaştırarak FİB-4 ve APRI skorlamalarının daha etkin olabileceği sonucuna varmışlardır (96). Shieh ve arkadaşlarının çalışmasında 237 KHC hastasının verileri ele alınmış, bu hasta grubunda 5 farklı non-invaziv metod karşılaştırılmış, çalışma sonucunda anlamlı fibroziste en etkin yöntem olarak Fibro-Q test saptanmıştır (94). Başar ve arkadaşları 76 KHB hastasında yaptıkları çalışmada, 6 farklı non-invaziv metod kıyaslanmış, biyopsi skoru olarak metavir

skorlaması esas alınmış ve sonuçta Hepascore anlamlı fibrozis (metavir F2-F4) hasta grubunda en değerli yöntem olarak saptanmıştır (118).

Çalışmamızda 158 KHB hastasına ait veriler retrospektif olarak taranmış, 10 farklı non-invaziv fibrozis belirleme metodu hasta verileri kullanılarak denenmiş ve karşılaştırılmıştır. 10 farklı non-invaziv metodun aynı anda değerlendirildiği bir çalışma olması çalışmamızın diğer çalışmalara göre avantajıdır. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü literatürdeki bazı çalışmalardan yüksek, bazılarında ise düşüktü. Çalışmamızda, Jing Ma ve arkadaşlarının KHB’de 1168 hastalık çalışmasına benzer şekilde, Lok indeksi hepatik fibrozis tesbitinde etkinliği en yüksek non-invaziv metod olarak saptanmıştır. Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün, literatürdeki bazı çalışmalara göre düşük olması, verilerin retrospektif olarak elde edilmesi, bu nedenle bazı hastaların veri kaybı nedeni ile çalışmadan çıkarılması, laboratuvar verileri ile karaciğer biyopsilerinin eş zamanlı olamaması ve çalışmamızdaki laboratuvar verilerindeki dalgalanmalardan etkilenmesi çalışmamız adına kısıtlayıcı faktörler olarak kabul edilebilir. Prospektif olarak planlanan, örneklem büyüklüğünün daha yüksek olduğu, invaziv biyopsi ile eş zamanlı olarak laboratuvar verilerinin elde edilebildiği, çok merkezli, farklı etnik kökenden hastaların dahil edildiği yeni çalışmalar yapılması ile non-invaziv metodların hepatik fibrozisteki etkinliğine yönelik yeni, sağlıklı ve değerli bulguların ortaya çıkması sağlanacaktır kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda hepatik fibrozis tesbitinde literatürde denenmiş 10 farklı metod 158 KHB'li hastada denenmiştir. Çalışma sonucunda Lok indeks KHB'li hastalarda hepatik fibrozisin non-invaziv tesbitinde en güvenilir yöntem olarak saptanmıştır. HBV DNA düzeyleri ile HAI ve hepatik fibrozis durumu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. HBV DNA, anlamlı fibrozis grubunda daha yüksek bulundu ($p=0,032$, $p<0,05$). Bu durum HBV DNA'nın dalgalı seyri nedeni ile rastlantısal olarak kabul edildi. Çalışmamızda anlamlı fibrozisin, (ishak ≥ 3)cinsiyetten, HBe Ag ve HBe Ab durumundan bağımsız olduğu saptandı. Cinsiyet, HBe Ag ve HBe Ab'un anlamlı fibrozisle istatistiksel olarak ilişkisi saptanamadı. Metodların kendi hasta grubumuzda sensitivite ve spesifite değerleri literatürdeki orijinal çalışmalara ait cut-off değerleri ile hesaplandı. En yüksek istatistiksel AUROC değerine ulaşan Lok indeks için çalışmamıza ait verilerle yeniden, çalışmamıza spesifik bir cut-off hesaplandığında, sensitivite ve spesifite oranlarında artış olduğu görüldü.

7. ÖZET

Kronik Hepatit B Hastalarında Hepatik Fibrozis Değerlendirilmesinde Karaciğer Biyopsisi ile Non-İnvaziv Yöntemlerin Karşılaştırılması

Hepatit B virüs enfeksiyonu karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gelişimine yol açabilen global bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hayatında bir kez hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaştığı ve yaklaşık 40 milyon kişide kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu geliştiği bildirilmektedir. Yılda yaklaşık 1 milyon insan KHB zemininde gelişen karaciğer sirozu ve HSK nedeni ile ölmektedir.

Karaciğer fibrozisi, sirozun erken belirtisidir. KHB’de fibrozis derecesinin bilinmesi, hastalığın tedavi endikasyonu belirlenmesinde, prognozun öngörülmesinde ve tedavi seçiminde belirleyici ana parametrelerden biridir. Karaciğer biyopsisi hepatic fibrozisi değerlendirmede altın standart yöntemdir ancak, karaciğer biyopsisinin uygulanışı, maliyeti ve işlem sonrası ölüme kadar varabilen komplikasyonları kısıtlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyopsi sürecindeki kısıtlayıcı faktörler nedeniyle, son yıllarda non-invaziv hepatic fibrozis belirteçleri ile ilgili yeni çalışmalar hızla artmaktadır.

Çalışmaya bölümümüze son 5 yıl içerisinde başvuran, invaziv karaciğer biyopsisi yapılmış, 158 KHB’li hasta dahil edildi. Çalışmamızda non-invaziv hepatic fibrozis belirteçlerinden literatüre geçmiş Lok indeks, King’s skoru, CDS (Bonacini skoru), Fibro-Q indeks, FİB-4 indeks, HUI modeli, APRI, AAR, Forn’s ve PAPAS indeksleri kullanılmış, çalışmaya alınan hastaların verileri retrospektif olarak taranarak, bu veriler ışığında hastaların invaziv biyopsi skorları ile 10 farklı non-invaziv yöntem karşılaştırılmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak istatistiksel inceleme yapıldı. İnceleme sonucunda KHB hasta grubumuzda Lok indeks fibrozis tesbitinde en etkin non-invaziv yöntem olarak saptandı. Lok indeksi etkinlik açısından sırasıyla AP indeks, RPR, FİB-4 ve Forns indeksin izlediği saptandı. HBV DNA düzeyi ile HAI ve anlamlı fibrozis arasında pozitif

korelasyon saptanırken, anlamlı fibrozis ile cinsiyet, HBe Ag ve Hbe Ab arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, fibrozis, noninvaziv yöntem.

8. ABSTRACT

Comparison of Noninvasive Models with Liver Biopsy in Staging Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection

Hepatitis B virus infection is a global public health problem which may cause hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. According to WHO databases, it is reported that approximately 2 billion people are infected with hepatitis B virus and 40 million people have chronic hepatitis B infection all around the world. Approximately, there are 1 million people who died of hepatocellular carcinoma and cirrhosis which developed on chronic hepatitis B infection.

Hepatic fibrosis is an early finding of cirrhosis. Knowing the fibrosis stage is one of the main parameters for the estimation of prognosis, determination of treatment indication and type of treatment. Liver biopsy is the gold standart method to evaluate hepatic fibrosis but, it has many limitations such as mortal complications and its cost. Therefore noninvasive methods have been developed by physcians in recent years. New research on estimation of liver fibrosis with noninvasive tools is steadily increasing. In the last decade, the list of noninvasive markers of liver fibrosis increased rapidly.

In our study, we evaluated biopsy findings 158 patients with chronic hepatitis B, who applied to our gastroenterology department during the last 5 years. We used Lok index, Bonacini scoring system, fibro-Q index, FIB-4 index, HUI model, APRI, AAR, Forns and PAPAS indexes in our study to evaluate hepatic fibrosis. We screened the data of patients retrospectively and compared 10 noninvasive methods with liver biopsy findings.

In our study, SPSS 15.0 is used for statistical analysis. Lok index is found to be the most effective noninvasive method to estimate hepatic fibrosis. AP index, RPR, FIB-4 and Forns indexes are also found to be effective models in our study. HBV DNA levels were correlated with HAI score and significant fibrosis. Gender, HBe Ag and HBe Ab status of the patients were not correlated with significant fibrosis.

Keywords: Chronic hepatitis B, fibrosis, noninvasive method.

9. KAYNAKLAR

1. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus related decompensated liver cirrhosis; benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012; 57: 442-50.
2. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94.
3. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Longterm outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522–7.
4. Jing Ma, Yongfang Jiang and Guozhong Gong. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection; *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 25: 428-34.
5. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 167–85.
6. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 1958; 35: 190.
7. Lok ASF. Percutaneous, fine-needle aspiration and laparoscopic liver biopsy. *Uptodate* 2014.
8. Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in out patient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996; 23:1079–83.
9. Lok ASF. Tests used for the noninvasive assessment of hepatic fibrosis. *Uptodate* 2014.
10. Perz JF. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology* 2006; 45: 529-38.
11. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection, natural history and clinical consequences. *N Eng Journal of Med* 2004; 350: 1118-29.
12. Lok ASF. Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection. *Uptodate* 2014.

13. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Kronik Hepatit-B İnfeksiyonu. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2007; 395-414.
14. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005; 25 : 40-7.
15. Dusheiko G. Hepatitis B, Clinical Hepatology Second Ed, Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, Oxford University Press 1999; 876-96.
16. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi: In: Viral Hepatit 2007, Ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, Ankara 2007; 108-17.
17. Mehmet D, Melikşah E, Şerif Y. Prevalence of Hepatitis B Infection in the Southeastern Region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. Jpn J Infect Disease 2005; 58: 15-9.
18. Ferrari C, Misale G, Boni C, Urbani S. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: Immunopathogenesis of Hepatitis B Journal of Hepatology 2003; 39: 1-7.
19. Lucey DR, Cleriol M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases. Clin Microbiol Review 1996; 9: 532-64.
20. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B immunopathogenesis. Ann Rev Immunol 1995; 13: 29-60.
21. Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. Immunol Rev 2000; 174: 21-34.
22. Cheong YJ, Cho SW, Hwang IL, Yoon SK, Lee JH, Park CS, Hahm KB, Kim JH. Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism. J of Gastroenterol and Hepatol 2006; 21(7): 1163-9.
23. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. JAMA 1965; 191: 541-6.
24. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-Antigen-Associated-Hepatitis. Lancet 1970; 1: 695-8.

25. Ganem D, Schneider R, Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 2923-70.
26. Seeger C, Mason WS, Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000; 64 (1): 51-68.
27. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J of Gastroenterol* 2007; 13: 48-64.
28. Yılmaz Ş. Her Yönüyle Siroz. *Kronik Hepatit B Enfeksiyonu* 2012; 47-62.
29. Buti M, Rodriguez-Fariis F, Ardi R, Esteban R. Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and hepatitis B virus genotypes. *J Clin Virol* 2005; 34(1): 79-82.
30. Eren F, Tahan V, Türe F, Avşar E, Mert A, Tözün N, Kalaycı C. Do spontaneous YMDD motif mutations develop without lamivudine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: A774 (215).
31. Bozdayı G, Türkyılmaz AR, İdilman R. Complete genom sequence and phylogenetic analysis hepatitis B virus isolated from Turkish patients with chronic HBV infection. *J of Med Virol* 2005; 76: 476-81.
32. Altundiş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. *Viral Hepatit* 2013; 161-80.
33. Lok ASF, Esteban R. Uptodate 2014. Clinical manifestations and natural history of hepatitis B infection.
34. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 354.
35. Wright TL, Mamish D, Combs C. Hepatitis B virus apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 952.
36. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis persist for decades after patients recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996; 2: 1104.
37. Rizzetto M, Ciancio A. Chronic HBV-Related Liver Disease. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 72-84.

38. Fattovich G, Bortolotti, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J of Hepatol* 2008; 48: 335-52.
39. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142-52.
40. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: 35-50.
41. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France; predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006; 45: 355-60.
42. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2009; 51: 237-67.
43. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e-antigen negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26(2): 130-41.
44. Raimondo G, Navarra G, Modello S. Occult hepatitis B in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008; 48(5): 743-6.
45. Chen CJ, Yang HI, Su J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA levels. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73.
46. Iloeje UH, Yang HI, Su J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 678-86.
47. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *J Hepatol* 2009; 50(3): 661-2.
48. Leblebicioğlu H. Kronik Hepatit B Tedavi Rehberlerinin Gözden Geçirilmesi. *Viral Hepatit* 2013; 303-7.
49. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a Update. *Hepatology International* 2012; 6(3): 531-61.
50. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-85.

51. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy *N Engl J Med* 2001; 344(7): 495-500.
52. Hultcrantz R, Gabrielsson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med* 1993; 233: 7-12.
53. Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1480-4.
54. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999; 30: 1529-30.
55. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 96-8.
56. Van Thiel DH, Gavalier JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy: its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993; 55: 1087-90.
57. Lichtenstein DR, Kim D, Chopra S. Delayed massive hemobilia following percutaneous liver biopsy: treatment by embolotherapy. *Am J of Gastroenterol* 1992; 87(12): 1833-8.
58. Ruben RA, Chopra S. Bile peritonitis after liver biopsy: nonsurgical management of a patient with an acute abdomen: a case report with review of the literature. *Am J of Gastroenterol* 1987; 82(3): 265-8.
59. Reddy KR, Schiff ER. Complications of liver biopsy. In: Taylor G. Ed. *Gastrointestinal emergencies*. 2.ed Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 959-63.
60. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 40-55.
61. Hadziyannis S, Gerber MA, Vissoulis C, Popper H. Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. *Arch Pathol* 1973; 96(5): 327-30.

62. Clinical Application of Non-Invasive Markers of Liver Fibrosis. Hadi Parsian, Maryam Alizadeh and Yousef Yahyapour. Practical Management of Chronic Viral Hepatitis; chapter 4: 91-110.
63. Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 325-35.
64. Baranova A, La P, Binerdinc A and Younossi ZM. Non-Invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 91.
65. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta* 2007, 381: 107-13.
66. Veidal SS, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC, Tougas G, Vainer B, Karsdal MA. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010, 3(1): 5.
67. Lieber CS, Weiss DG, Paronetto F, Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group: Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2008, 32(6): 1031-9.
68. Jarcuska P, Janicko M, Veseliny E, Jarcuska P, Skladany L: Circulating markers of liver fibrosis progression. *Clinica Chimica Acta* 2010, 411(15-16): 1009-17.
69. Sun J. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases are essential for the inflammatory response in cancer cells. *Journal of Signal Transduction* 2010, 2010: 1-7.
70. Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as non invasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci* 1999, 44: 624-30.
71. Murawaki Y, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H. Serum matrix metalloproteinase-1 in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, 14: 138-45.

72. Hayasaka A, Suzuki N, Fujimoto N. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-9 (92-kd type IV collagenase/gelatinase B) in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996; 24: 1058-62.
73. Badra G, Lotfy M, El-Refaie A, Obada M, Abdelmonem E, Kandeel S, Fathy A. Significance of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in chronic hepatitis C patients. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2010; 57(1): 29-42.
74. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008, 134. *Gastroenterology* 2008; 134(6): 1670-81.
75. Kanzler S, Baumann M, Schirmacher P, Dries V, Bayer E, Gerken G, et al. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor beta. *J Viral Hepat* 2001; 8(6): 430-7.
76. Berres ML, Papen S, Pauels K, Schmitz P, Zaldivar MM, Hellerbrand C, et al. A functional variation in CHI3L1 is associated with severity of liver fibrosis and YKL-40 serum levels in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2009, 50(2): 370-6.
77. Korner T, Kropf J, Gressner AM. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value. *J Hepatol* 1996; 25: 684-8.
78. Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases. *Liver Int* 2008; 28: 1065-79.
79. Camps J, Marsillach J, Joven J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function. *World J Gastroenterol* 2009; 15(16): 1929-33.
80. Ferre N, Camps J, Prats E, Vilella E, Paul A, Figuera L, Joven J. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin Chem* 2002; 48(2): 261-8.
81. Molleken C, Sitek B, Henkel C, Poschmann G, Sipos B, Wiese S, et al. Detection of novel biomarkers of liver cirrhosis by proteomic analysis. *Hepatology* 2009; 49(4): 1257-66.

82. Grigorescu M. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15(2): 149-59.
83. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing Liver Fibrosis with Serum Marker Models. *Clin Biochem Rev* 2007; 28: 1-10.
84. Haukeland JW, Schreiner LT, Lorgen I, Frigstad SO, Bang C, Raknerud N, Konopski Z. AST/ALT ratio provides prognostic information independently of Child-Pugh class, gender and age in non-alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(10): 1241-8.
85. Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician* 2005; 71(6): 1105-10.
86. Teare JP, Sherman D, Greenfield SM, Simpson J, Bray G, Catterall AP, et al. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet* 1993; 342: 895-8.
87. Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Qiu DK, Fang JY, et al. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003; 9(12): 2796-800.
88. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using FibroScan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10): 1188-98.
89. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, and Seo JK. Noninvasive Parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18(13): 1525–30.
90. 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.
91. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MD, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Digestive and Liver Disease* 2008; 40: 267–74.

92. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(10): 1104-12. Epub 2009 Jun 10.
93. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Bayrak M, Aktas B, Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease. *Hepatology* Mon 2011; 11(2): 103-6.
94. Hsieh YY, Tung SY, Lee K, Wu CS, Wei KL, Shen CH, Chang TS and Lin YH. Routine blood tests to predict liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18(8): 746-53.
95. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. APRICOT Clinical Investigators: Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-25.
96. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, and Seo JK. Noninvasive Parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 7; 18(13): 1525–30.
97. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(10): 1104-12 Epub 2009 Jun 10.
98. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, Bauer B, Stauber RE. Comparison and Validation of Simple Noninvasive Tests for Prediction of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(6): 1376-82.
99. Parsian H. Is the aspartate transaminase to platelet ratio adequate for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic liver disease? *Hepat Mon* 2011; 11(5): 380-1.
100. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1302-4.

101. Colli A, Colucci A, Paggi S, Fraquelli M, Massironi S, Andreoletti M, et al. Accuracy of a predictive model for severe hepatic fibrosis or cirrhosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005; 11(46): 7318-22.
102. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196-200.
103. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
104. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev* 2007; 28(1): 3-10.
105. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42: 282-92.
106. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. M1570 Prospective Comparison of Liver Stiffness Measurement and Lok Index in Chronic Hepatitis C Patients. *Gastroenterology* 2008; 134: (4) Supplement 1: Page A-795.
107. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scor.
108. Hui AY, Chan HL, Wong VW. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 616-23. es. *J Hepatol* 2009; 50: 59-68.
109. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 525-31.
110. Cross TJS, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroen Hepat* 2009; 21(7): 790-810.

111. Cross TJS, Calvaruso V, Maimone S, Carey I, Chang TP, Pleguezuelo M, et al. Prospective comparison of Fibroscan, King score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2010; 17: 546–54.
112. Bota S, Sirli R, Sporea I, Focsa M, Popescu A, Danila M, et al. A new scoring system for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepat Mon* 2011; 11(7): 548-55.
113. Kandemir O, Polat G, Saraçoğlu G, Taşdelen B. The predictive role of AST level, prothrombin time, and platelet count in the detection of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Med Sci* 2009; 39 (6): 857-62.
114. Seto WK, Lee CF, Lai CL, Ip PPC, Fong DYT, Fung J, et al. A New Model Using Routinely Available Clinical Parameters to Predict Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23077. doi: 10.1371/journal.pone.0023077. Epub 2011 Aug 11.
115. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68780. doi: 10.1371/journal.pone.0068780. Print 2013. PMID: 23874760
116. Mallet VI, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(4): 409-15.
117. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(4): 386-90.
118. Başar O, Yilmaz B, Ekiz F, Giniş Z, Altınbaş A, Aktaş B, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(2):152-8. doi: 10.1016/j.clinre.2012.07.003. Epub 2013 Feb 4.