



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ADANA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ALANİN AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLERİ NORMAL OLAN
KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARIN HİSTOLOJİK
BULGULARI İLE NONİNVAZİV FİBROZİS BELİRTEÇLERİNİN
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Başak Yılmaz Gller

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Adnan Taş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ADANA, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca her zaman daha iyi bir hekim olmamız için çaba göstermiş olan, iş hayatı dışında da bizlerden desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Tayyibe SALER'e;

Bizlerle bilgilerini cömertçe paylaşan, deneyimlerini samimi bir şekilde aktaran değerli hocalarım Doç. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK'e; Dr. Öğr. Üyesi Hilmi Erdem SÜMBÜL'e; Dr. Öğr. Üyesi Derya DEMİRTAŞ'a;

Bilgi ve deneyimlerini her zaman içtenlikle aktaran ve uzmanlık eğitimimde katkısı büyük olan sevgili hocam Doç. Dr. Fettah Acıbuca'ya;

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, yoğun çalışma temposuna rağmen her adımda yanımda olan bilgisini, deneyimini paylaşan, sabırla yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Adnan TAŞ'a;

Asistanlığa başladığım günden beri hep yardımına koşan Uzm. Dr. Kemal KÜRKÇÜ'ye; gerek iş hayatında gerek özel hayatta tüm zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, asistanlığın bana kazandırdığı en büyük dostluklardan biri olan Dr. Cansu TÜMER'e; tanıdığım günden beri her an yanımda olan canım arkadaşım Seda ALDIRMAZ'a;

Beni bugünlere getiren, sevgi ve desteğini hiç esirgemeyen başta canım annem Melek YILMAZ, olmak üzere sevgili aileme;

Hayatıma girdiği ilk günden itibaren en büyük desteğim olan canım eşim Abdullah GÜLLER'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. VİROLOJİ.....	3
2.3. PATOGENEZ	5
2.4. SEROLOJİK BELİRTEÇLER.....	6
2.4.1. HbsAg ve Anti-Hbs.....	6
2.4.2. HBcAg ve Anti HBc	7
2.4.3. HBeAg ve Anti HBe	7
2.4.4. Serum Alanin Transaminaz (ALT) Düzeyi.....	8
2.4.5. HBV DNA.....	8
2.5. KRONİK HEPATİT B	9
2.5.1. İmmün Töleran Dönem (HBeAg Pozitif KHB Enfeksiyonu).....	9
2.5.2. HBeAg Pozitif İmmün Aktif Dönem (İmmün Klirens)	9
2.5.3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı (Nonreplikatif Faz).....	10
2.5.4. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B.....	10
2.5.5. HBsAg Negatif Dönem (Ocult HBV Enfeksiyonu).....	11
2.6. KRONİK HEPATİT B'DE TEDAVİ	12
2.7. KARACİĞER FİBROZİSİ	14
2.8. KRONİK HEPATİT B'DE KARACİĞER BİYOPSİSİ VE SKORLAMA SİSTEMLERİ	15
2.8.1. Skorlama Sistemleri	16

2.9. KARACİĞER FİBROZİSİNİ SAPTAMADA KULLANILAN NONİNVAZİV BELİRTEÇLER.....	19
2.9.1. Görüntüleme Yöntemleri	20
2.9.2. Fibrozisin Serolojik Belirteçleri	20
3. MATERYAL METOT	24
3.1. HASTA SEÇİMİ	24
3.2. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	43
KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

HBV	: Hepatit B Virüsü
ALT	: Alanin Aminotransferaz
KHB	: Kronik Hepatit B
HSK	: Hepatoselüler Kanser
HBsAg	: Hepatit B Surface Antijen
HBcAg	: Hepatit B Core Antijen
HBeAg	: Hepatit B E Antijen
HAİ	: Histolojik Aktivite İndeksi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ECM	: Ekstra Sellüler Matrix
EASL	: European Association For The Study Of The Liver
AASLD	: American Association For The Study Of The Liver
APASL	: Asian-Pasific Association For The Study Of The Liver
TE	: Transient Elastografi
ARFI	: Akustik Radyasyon Kuvveti İmpuls Görüntüleme
SWE	: İki Boyutlu Kayma Dalgası Elastografisi
MRI	: Manyetik Rezonans Imaging
MRE	: Manyetik Rezonans Elastografi
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
APRI	: AST/Trombosit Oran İndeksi
AP	: Yaş Trombosit İndeksi
NAFLD	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
BKİ	: Beden Kitle Endeksi
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
AUC	: Area Under The Curve (Eğri Altında Kalan Alan)
ROC	: Receiver Operator Characteristics Curve
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
NPV	: Negatif Prediktif Değer
LFI	: Liver Fibrosis Index
NLR	: Nötrofil To Lenfosit Ratio (Nötrofil/Lenfosit Oranı)

TABLÖLAR

Tablo-1 : <u>Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları</u>	16
Tablo-2 : <u>Modifiye Knodell (Ishak) Skorlaması, Aktivite İndeksi</u>	17
Tablo-3 : <u>İshak Fibrozis Skoru (Stage)</u>	18
Tablo-4 : <u>Scheuer Sınıflaması</u>	19
Tablo-5 : <u>Tüm Hastaların Demografik Verilerinin İncelenmesi</u>	28
Tablo-6 : <u>Tüm Hastaların Fibrozis ile İlişkili Parametreler Açısından İncelenmesi</u>	30
Tablo-7 : <u>HbeAg (+) Olan Hastaların Fibrozis ile İlişkili Parametreler Açısından İncelenmesi</u>	32
Tablo-8 : <u>HbeAg (+) Olan Fibrozis >2 Hastaların Belirlenmesi</u>	33
Tablo-9 : <u>AntiHbe (+) Olan Hastaların Fibrozis ile İlişkili Parametreler Açısından İncelenmesi</u>	35
Tablo-10: <u>AntiHbe (+) Olan Fibrozis >2 Hastaların Belirlenmesi</u>	36

ŞEKİLLER

Şekil-1: <u>HBV Genomu</u>	4
Şekil-2: <u>Genotiplerin, Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı</u>	5
Şekil-3: <u>HBV Enfeksiyonunda Serolojik Yanıt</u>	8
Şekil-4: <u>KHB'nin Evreleri</u>	11
Şekil-5: <u>EASL 2017'ye Göre HBV Tedavi Şeması</u>	13
Şekil-6: <u>Ishak Skor 1: Bir Portal Yolun Fibröz Genişlemesi</u>	18
Şekil-7: <u>Ishak Fibrozis Skoru 6: Her Bir Nodülün Yoğun Fibrokonnektif Doku ile Tamamen Kaplandığı Yerleşik Siroz Örneği</u>	18
Şekil-8: <u>HbeAg (+) Hastalar İçin ROC Eğrisi</u>	33
Şekil-9: <u>AntiHbe (+) Hastalar İçin ROC Eğrisi</u>	36

ÖZET

ALANİN AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLERİ NORMAL OLAN KROİK HEPATİT B TANILI HASTALARIN HİSTOLOJİK BULGULARI İLE NONİNVAZİV FİBROZİS BELİRTEÇLERİNİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Kronik hepatit B (KHB) dünyada yaklaşık 2 milyar insanı etkilemektedir. Hepatosellüler kanser ve karaciğer sirozu gibi sonuçları olabilen hepatit B enfeksiyonunun tedavisi günümüzdeki tıbbi imkanlara rağmen net bir başlangıç ve sonlanım noktasına sahip değildir. KHB tanısı almış olan hastaların tedavi ve takip kriterleri ulusal ve uluslararası rehberler ile belirlenmiştir. Çalışmadaki amacımız, yaşı 30 ve üzerinde, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri sürekli normal, karaciğer biyopsisi yapılmış ve KHB tanısı almış olan hastalarda karaciğerdeki KHB'ye bağlı hasarı tespit edebilmek için karaciğer biyopsisinde elde edilen HAI ve fibrosiz skoru ile noninvaziv belirteçler (AP (Yaş-Platlet) indeksi, APRI (Ast-Trombosit Oranı) skoru, Fib-4 skoru, Nötrofil/Lenfosit oranı, MPV (Ortalama Trombosit Hacmi) ve RDW (Eritrosit Dağılım Genişliği)) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne 01.01.2010-31.12.2018 tarihleri arasında başvurmuş olan, KHB tanılı, karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalar dahil edilmiştir. ALT düzeyleri son bir yılda bakılan tüm ölçümlerde normal olan ve HBV DNA> 2000 IU/ml olan hastalardan HbeAg (+) 29 ve HbeAg (-) 93 hasta olmak üzere toplam 122 hasta alınmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm hastaların demografik verileri incelendiğinde; iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. HbeAg (+) ve HbeAg (-) iki grupta ayrı ayrı ve HbeAg durumlarından bağımsız olarak fibrozis ile ilişkili faktörler analiz edildiğinde HbeAg (+) grupta ve HbeAg den bağımsız olarak tüm hasta grubunda RDW değerinin fibrozis ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,005$) gösterilmiştir. APRI, FIB4, AP indeksi, Nötrofil/Lenfosit oranı, MPV'nin fibrozis ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sonuç: RDW değerinin HbeAg (+) ALT normal KHB'li hastalarda fibrozis öngörmede kullanılabileceği ve cut off değerinin 12 olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Karaciğer fibrozisi, APRI, RDW, NLR

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HISTOLOGIC FINDINGS AND NONINVASIVE FIBROSIS MARKERS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS WITH NORMAL ALANİN AMİNOTRANSFERAZ VALUES

Objective: Chronic hepatitis B (CHB) affects approximately 2 billion people worldwide. Treatment of hepatitis B infection, which may have consequences such as hepatocellular cancer and cirrhosis of the liver, does not have a clear beginning and end point despite current medical facilities. The treatment and follow-up criteria of patients with CHB were determined by national and international guidelines. The aim of this study was to determine the level of chronic liver disease in patients aged 30 and over with alanin aminotransferaz (ALT) normal, liver biopsy and CHB and to determine the CHB-related damage in the liver. To investigate the relationship between APRI (ast-platelet ratio) score, Fib-4 score, Neutrophil/Lymphocyte ratio, MPV (mean platelet volume) and RDW (erythrocyte distribution width)).

Materials and Method: Our study is a retrospective study. Patients who were admitted to the Department of Gastroenterology of Adana Şehir Training and Research Hospital of Health Sciences University between 01.01.2010 and 31.12.2018 were included in this study. A total of 122 HbeAg (+) 29 and HbeAg (-) 93 patients were included in patients whose ALT levels were normal in all measurements taken in the last year and HBV DNA > 2000 IU / ml. SPSS 23.0 was used for statistical analysis of the data.

Results: When the demographic data of all patients were examined; There was no significant difference between the two groups. When fibrosis related factors were analyzed separately in HbeAg (+) and HbeAg (-) groups and independent of HbeAg status, it was found that RDW value was statistically significant in HbeAg (+) group and HbeAg independent patient group ($p < 0.005$). APRI, FIB4, AP index, neutrophil / lymphocyte ratio, and the relationship between MPV and fibrosis were not statistically significant.

Conclusion: It has been shown that RDW value can be used to predict fibrosis in patients with HbeAg (+) ALT normal CHB and cut off value is 12.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Liver fibrosis, APRI, RDW, NLR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hepatit B (KHB) dünyada yaklaşık 2 milyar insanı etkilemektedir. Hepatosellüler kanser ve karaciğer sirozu gibi sonuçları olabilen hepatit B enfeksiyonunun tedavisi günümüzdeki tıbbi imkanlara rağmen net bir başlangıç ve bitiş noktasına sahip değildir. 1982 yılında güvenli aşı geliştirilmesi ve daha sonraki yıllarda bulunan çeşitli medikal tedavilere rağmen KHB günümüzde hala önemli bir sorun oluşturmaktadır. Hepatit B virüs (HBV) hepadnavirüs ailesine ait olup insanlarda enfeksiyona neden olan ve bilinen en küçük virüslerden biridir. HBV, karaciğer hasarını, enfekte olmuş karaciğer hücrelerinin immün sistem tarafından öldürülmesi sonucu meydana getiren hepatotropik bir virüstür. Hepatosellüler kanser (HSK) gelişiminde rolü olan iyi tanımlanmış bir onkogenik virüstür (1). Dünyada yaklaşık 2 milyar insanın karşılaştığı ve bunların 400 milyonun KHB olduğu tahmin edilmektedir (2). Yılda yaklaşık 600 bin ile 1 milyon arasındaki kişinin KHB'ye bağlı komplikasyonlar, siroz ve HSK nedeni ile öldüğü düşünülmektedir (2).

Kronik hepatit B tanısı almış olan hastaların tedavi ve takip kriterleri, ulusal ve uluslararası rehberler ile belirlenmiştir. Bu rehberler doğrultusunda KHB tanılı hastaların HBV DNA düzeylerinin 2000 IU/ml üzerinde olduğu hallerde hastalara tedavi başlanabilmesi için birtakım belirteçlerin değerlendirilmesi gereklidir (3). Serum Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi sürekli normal olan ancak HBV DNA 2000 IU/ml üzerinde olan hastaların karaciğer biyopsisi yapılması koşulu 30 yaşın üzerinde olması veya 30 yaş altında karaciğer hasarı kuşkusu (protrombin zamanı uzaması, albümin düşüklüğü, trombositopeni) olması durumunda sağlanmaktadır. Karaciğer biyopsi sonucunda İSHAK skorlamasına göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)>6 veya Fibrozis≥2 olması halinde tedavi başlanmaktadır (3).

Çalışmadaki amacımız; yaşı 30 ve üzerinde, ALT düzeyleri sürekli normal, karaciğer biyopsisi yapılmış ve KHB tanısı almış olan hastalarda karaciğerdeki KHB'ye bağlı hasarı tespit edebilmek için karaciğer biyopsisinde elde edilen HAI ve fibrozis skoru ile noninvaziv belirteçler AP (Yaş-Platlet) indeksi, APRİ (AST-Platelet Oranı) skoru, Fib-4 skoru, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR), MPV (Ortalama Trombosit Hacmi) ve RDW (Eritrosit Dağılım Genişliği) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü konusunda, tarih boyunca çeşitli şekillerde tanımlamalar olsa da ilk somut adım 1965’de Blumberg ve arkadaşları tarafından o zaman Avustralya antijeni (Au) adını verdikleri yüzey antijenin (HBs Ag) bulunması ile atılmıştır. Daha sonra viral genomu da içeren enfeksiyöz virüs partikülleri olan “Dane partikülü” gösterilmiş ve kor antijeni içerdiği belirlenmiştir (4). 1971 yılında Krugman, ısı ile inaktive edilen HbsAg pozitif serumların immünojenik olduğunu ve aşı olarak kullanılabileceğini göstermiş; 1972 yılında virüsün erken (e) antijeni Magnius ve Espmark tarafından tanımlanmış; 1979 yılında ise viral DNA klonlanarak tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır (5).

Kronik hepatit B 1982 yılında güvenli aşı geliştirilmesi ve daha sonraki yıllarda bulunan çeşitli medikal tedavilere rağmen günümüzde hala önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Dünyada yaklaşık 2 milyar insanın karşılaştığı ve bunların 400 milyonun KHB olduğu tahmin edilmektedir (2). Yılda yaklaşık 600 bin ile 1 milyon arasındaki kişinin KHB’ye bağlı komplikasyonlar, siroz ve HSK nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir (2).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B enfeksiyonu morbidite ve mortaliteyi arttıran küresel bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık 248 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu bilinmektedir. KHB enfeksiyonuna bağlı siroz ve hepatosellüler kanser nedeni ile yılda yaklaşık 686.000 kişi hayatını kaybetmektedir (6).

Dünyada HbsAg prevalansına göre yüksek, orta ve düşük endemisite bölgeleri bulunmaktadır. HbsAg prevalansının %8’in üzerinde olduğu bölgeler yüksek endemisite, %2-7 arasında orta endemisite ve %2’nin altında düşük endemiste bölgeleri olarak adlandırılmaktadır (6). Ülkemiz orta endemiste bölgesinde bulunmakta olup, tüm dünyada olduğu gibi aşılama ve bulaşmanın önlenmesine ilişkin çalışmalar sayesinde prevalansı azalma eğilimindedir. 2009’da 18 yaş üstü kişilerde yapılan bir çalışmada, ülkemizde HBsAg pozitifliği %4 ve antiHBc pozitifliği %30,6 saptanmıştır. Ülkemizde 18 yaş üstü her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış durumdadır ve erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu

düşünülmektedir. Bu kişilerin ancak yaklaşık %12'sinin durumdan haberdar olduğu saptanmıştır (7).

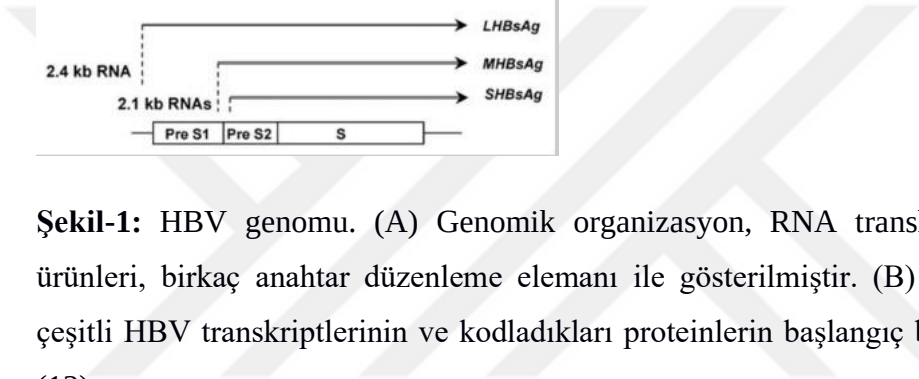
HBsAg pozitif olanların yaklaşık %25-40'ında karaciğer hastalığına bağlı siroz ya da karaciğer kanseri gelişebileceği düşünülmektedir. Her yıl HBV'ye bağlı sirozu olan hastaların %2,5-3'ünde HSK ortaya çıkması beklenmektedir. Bakanlığımız verilerine göre 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısını (%40-50) HBV enfeksiyonuna bağlı akut-kronik karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri oluşturmaktadır (8).

2.2. VİROLOJİ

HBV hepadnavirüs ailesine ait olup, insanlarda enfeksiyona neden olan, bilinen en küçük virüslerden birisidir. HBV, karaciğer hasarını, enfekte olmuş karaciğer hücrelerinin immün sistem tarafından öldürülmesi sonucu meydana getiren hepatotropik bir virüstür. HSK gelişiminde rolü olan iyi tanımlanmış bir onkogenik virüstür (9).

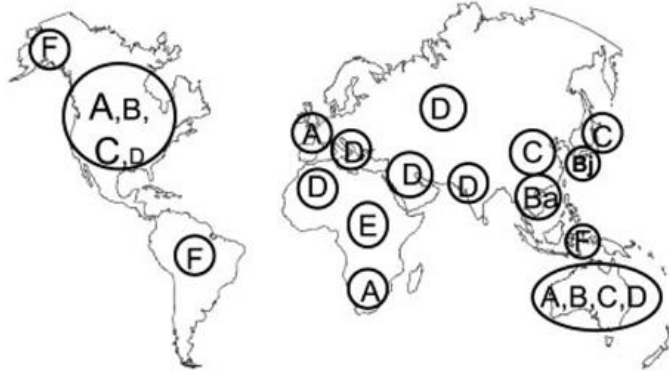
HBV kanda tam ve eksik virüs partikülleri halinde bulunur. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partikül görülür. Bunlar; Küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü), sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılardır. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir (10).

Viral genom oldukça kompakt bir yapıya sahip olup, 7 protein kodlayan 4 açık okuma çevresi içerir. HBeAg; HBV e antijeni salgılanan dimerik protein, HBcAg; HBV çekirdek antijeni, viral kapsid proteini, HBV Pol/RT; polimeraz, ters transkriptaz aktivitesi, PreS1/PreS2/HBsAg; büyük, orta ve küçük yüzey zarf glikoproteinleri ve HBx; HBV x antijeni enfeksiyonun başlaması için gereken transkripsiyon düzenleyicisidir (11).



Şekil-1: HBV genomu. (A) Genomik organizasyon, RNA transkriptleri ve gen ürünleri, birkaç anahtar düzenleme elemanı ile gösterilmiştir. (B) Transkripsiyon, çeşitli HBV transkriptlerinin ve kodladıkları proteinlerin başlangıç bölgelerini içerir (12).

HBV'nin son olarak eklenen I ve J genotipiyle beraber 10 (A-J) genotipi vardır. Tanımlamalar genetik farklılığın %8'den fazla olmasına göre yapılmakta olup genotip dağılımı coğrafi bölgelere göre değişmektedir (13). HBV genotipleri arasında HBeAg seroklirensi, karaciğer hasarı ve interferon tedavisine yanıt arasında yapılan çalışmalarda güçlü bir ilişki bulunmuştur. Örneğin; sirozla daha fazla ilişkili olan genotip C iken, interferon tedavisine daha iyi yanıt veren, genotip B olarak tespit edilmiştir. HBV'de görülen prekor mutantlar çoğu kez genotip D ve takiben C ve B'de gözlenmektedir (14).



Şekil-2: Genotiplerin, Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı (15).

2.3. PATOGENEZ

HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının patogenezi, büyük ölçüde immün aracılı mekanizmalarla açıklanmaktadır. Bazı durumlarda HBV direk sitotoksik etki de gösterebilmektedir. Karaciğer hasarı virüse karşı gelişen hücresel ve humoral immün yanıt ile oluşur. HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının, genel olarak enfekte hepatositlerin sitotoksik T hücresi aracılı lizisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, sitolitik olmayan T hücresi immün tepkisi de önemlidir (16). Virüse karşı gelişen immün yanıtta sitotoksik T hücrelerin yanında TNF-alfa ve IFN-gama gibi sitokinler de önemli rol alır (17).

Akut enfeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları görülmektedir. CD4 + T hücre yanıtları özellikle kor ve polimeraz proteinlerine, daha az olarak da yüzey proteinlerine karşı gelişir. Humoral yanıt hem akut hem de kronik enfeksiyonlarda görülmektedir. Humoral immün yanıt özellikle yüzey antijenlerine karşı dolaşımdaki viral partikülleri temizlemekte ve virüsün yayılımını sınırlamaktadır. Enfeksiyon sırasında damar endoteli, eklemler ve böbreklerde HBsAg, kendisine karşı oluşan antikorlarla (AntiHBs) immun kompleksler oluşturarak birikmekte ve immun kompleks hastalıklarına neden olabilmektedir (12).

KHB enfeksiyonunda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır. İnterlökin-4, interlökin-5, interlökin-10 salgılanması ile karakterize T Helper-2 yanıtı ön plandadır. Sonuç olarak da virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle

temizlenmesi yerine humoral yanıtla yönelmiş bir bağışıklık söz konusudur (18). HbeAg'nin kaybına HbeAg serokonversiyonu denilmektedir ve genellikle ALT yükselmeleri ardından da HBV DNA düzeylerinde düşüş eşlik eder. Bu alevlenmeler asemptomatik olarak veya hepatik yetmezlik tablosuyla karşımıza çıkabilir. Akut alevlenmeler, immün sistemin virüsü ortadan kaldırmaya yönelik çabaları sonucu oluşur (19).

Periferde sitotoksik T hücre yanıtı zayıftır fakat bu cevap karaciğerde devam eder. Portal alanlarda CD8+ T hücre hakim mononükleer hücre infiltrasyonu ve hepatosit nekrozu görülür (20). Kronik hepatosit hasarına eşlik eden inflamasyon ve rejenerasyon hücrelerde DNA hasarı yaratır ve HSK gelişimine neden olur. Virüs DNA'sının konak DNA'sına entegre olması da ayrıca kanser gelişimine katkıda bulunabilmektedir (12).

2.4. SEROLOJİK BELİRTEÇLER

HBV enfeksiyonu, hepatit B antijenleri ve antikorlarının serum seviyelerinde karakteristik değişiklikleriyle ilişkilidir. Bu belirteçler farklı klinik durumları tanımlamak için kullanılmaktadır (21).

2.4.1. HBsAg ve Anti-HBs

Zarf geninin kodladığı yüzey antijeni HBsAg olarak adlandırılmıştır. Gen üzerinde, üç adet yüzey proteini kodlayan bölge vardır. HBsAg proteinleri bunların translasyon ve transkripsiyonu ile küçük (S), orta (preS2 + S) ve büyük (preS1 + PreS2 + S) olarak 3 şekilde sentezlenmektedir. HBsAg testleri, her üç formda bulunan antijeni de saptamaktadır. Kişinin HBV ile enfekte olduğu kanda HbsAg'nin tespit edilmesi ile anlaşılmaktadır. Hastalığın akut mu kronik mi olduğunu anlamak için ek serolojik göstergelere ihtiyaç duyulabilmekle, beraber HbsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalması kronikleşme olarak kabul edilir (22).

HBsAg çok duyarlı testlerle, temastan sonra en erken 1-2 hafta, en geç 12 hafta içinde saptanabilmektedir. Hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşır, akut enfeksiyon sırasında pik yapar ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak negatifleşir. Bir süre sonra serumda HBsAg ye karşı oluşan koruyucu Anti-HBs antikorları ortaya çıkar ve genellikle hayat boyu pozitif kalır (23).

Geçirilmiş enfeksiyon sonrası veya aşılama ile serumda Anti-HBs saptanabilir. Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin saptanamaz olmasından bir süre sonra pozitifleşir. Anti-HBs bağışıklığı gösterir. Aşılamada, anti-HBs yanıtının kontrolü gerekiyorsa, son aşı dozunun uygulanmasından 4-8 hafta sonra değerlendirilmesi önerilmektedir. Anti-HBs düzeyinin ≥ 100 IU/L olması yeterli aşı yanıtı olarak kabul edilmektedir (24).

Hepatit B virüsü ile enfekte olmuş ardından virüse karşı Anti-HBs yanıtı oluşmuş kişilerde immünsüpresyon durumlarında reaktivasyon olması ve serumlarında HBV DNA pozitifleşmesi virüsün tamamen eradike edilmediğini göstermektedir (25).

2.4.2. HBcAg ve Anti HBc

HBcAg'ni serumda serbest halde bulunmadığından dolayı kor bölgesiyle ilgili pratik önemi olan tek gösterge AntiHBc antikorlarıdır. Anti HBc Ig M, HBsAg'nin pozitifleşmesinden kısa bir süre sonra oluşan ilk HBV antikorlarıdır. Anti HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, sonra titresini azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolur. Pencere döneminde serumda saptanan tek serolojik gösterge Anti HBc IgM'dir. Zamanla Anti HBc IgM, yerini Anti HBc IgG/total antikorlarına bırakmakta ve bu antikorlar da genellikle serumda hayat boyu kalmaktadırlar. Bu nedenle Anti HBc IgG/total pozitifliği Anti HBs varlığı geçirilen enfeksiyona karşı gelişen bağışık yanıtı gösterir (26).

2.4.3. HBeAg ve Anti HBe

HBeAg kor geninin kodladığı iki proteinden biridir ve viryonun yapısında bulunmaz. Kronik enfeksiyonun gelişmesinde rol oynar. Kronik enfeksiyonun evresine bağlı olarak tolerojen veya immunojen olarak rol oynadığı düşünülmektedir (19).

HBeAg viral replikasyonun devam ettiğinin ve enfektivitenin göstergesidir. HBsAg'den sonra pozitifleşir ve HBsAg'den daha önce kaybolur. HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronikleşmeyi göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi kronik karaciğer hastalığı gelişmesi riskini artırmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı, bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBe Ag kaybolduktan kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmakta; bu serokonversiyon ise viral replikasyonda azalmayı

ve hastalık prognozunun iyiye gittiğini göstermektedir. İstisna olarak prekor mutantlar, HBeAg eksprese etmeden replike olarak, siroz ve HCC gelişimi için risk oluşturmaktadır (27,28).

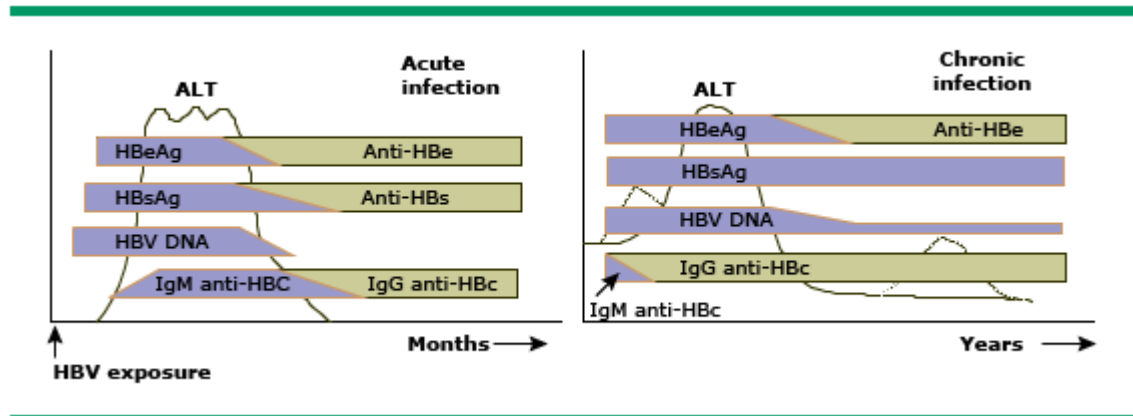
2.4.4. Serum Alanin Transaminaz (ALT) Düzeyi

Karaciğer inflamasyonunun göstergesi olması nedeniyle KHB enfeksiyonu tanısı konulan bir hastada düzenli ALT takibi yapılmalıdır. ALT'nin geleneksel üst sınırı 40 u/L olarak belirlenmiştir. (2) ALT düzeyindeki sürekli ya da aralıklı yükselmeler karaciğer inflamasyonunu gösterdiği için kronik hepatit tanısı koymada anlamlıdır. Nadiren ileri karaciğer hastalığı olan bireylerde ALT düzeyi normal seyredebilir (29).

2.4.5. HBV DNA

Viral yükün belirlenmesinde, HBsAg negatif HBV enfeksiyonunun tanısı, HBeAg negatif / anti-HBe pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı, Anti HBs pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı, anti viral tedavinin izlenmesinde kullanılabilmektedir (28).

Serumdaki HBV DNA ölçümü için kalitatif ve kantitatif testler geliştirilmiştir. Bu analizlerin duyarlılık sınırı kullanılan tekniklere bağlıdır. HBV DNA testi gerçek zamanlı PCR teknikleri kullanmaktadır, sonuçları IU (international unite)/mL cinsinden rapor etmektedir. Serum HBV DNA değerleri kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, HBV replikasyonunu ve antiviral tedavi için adaylığı değerlendirmek açısından değerlidir. HBV tedavisi için endikasyonlar aktif karaciğer hastalığının ve yüksek HBV DNA seviyelerinin varlığına dayanır (21).



Şekil-3: HBV Enfeksiyonunda Serolojik Yanıt (30).

2.5. KRONİK HEPATİT B

Hepatit B enfeksiyonu primer enfeksiyon sırasında hastanın yaşına bağlı olarak farklı klinik tablolarda seyredebilir. Anneden çocuğa vertikal ve perinatal bulaşlarda %90'ın üzerinde kronikleşme görülürken, yetişkin yaşta olan horizontal bulaşlar %90'ın üzerinde iyileşme ile sonuçlanır. Primer bulaş sonrasında hastalık asemptomatik, akut hepatit veya fulminan hepatit tablosuyla ortaya çıkabilir. Primer enfeksiyon sonrası viral persistans ve klinik seyir hem viral faktörlere hem de konak faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (31).

Hastalık 5 klinik evrede incelenmektedir: İmmüntoleran dönem, HBeAg pozitif immün aktif dönem, İnaktif HBsAg taşıyıcılığı, HBeAg negatif kronik hepatit B ve HBsAg negatif dönem (29).

2.5.1. İmmün Töleran Dönem (HBeAg Pozitif KHB Enfeksiyonu)

Perinatal olarak edinilmiş bir HBV enfeksiyonu olan hastalarda ilk faz, serumda yüksek titrede hepatit B e antijeni (HBeAg) varlığı ve serumda yüksek HBV DNA seviyeleri ile karakterize replikasyonun fazla olduğu evredir. Bu evrede aktif karaciğer hastalığı kanıtı yoktur; normal serum ALT konsantrasyonları ve karaciğer biyopsisinde minimum değişiklikler gözlenir. Bu evrede yapılan karaciğer biyopsilerinde çoğunlukla histopatolojik olarak evre 0 ve evre 1 fibrozis görülmektedir. İmmün toleran dönemde yapılan tekrarlayan biyopsilerde çoğu hastada fibrozis evresinin değişmediği görülmüştür (32,33). Yüksek HBV replikasyonu seviyelerine rağmen karaciğer hastalığı eksikliği tipik olarak HBV'ye immün toleransla ilişkilendirilmiştir (34). İmmün tolerans evresi genellikle 10 ila 30 yıl sürer; bu süre zarfında çok düşük bir spontan HBeAg klirensi vardır. Spontan HBeAg klirensinin ilk üç yıl boyunca yaklaşık yüzde 2 ve 20 yıllık enfeksiyondan sonra sadece yüzde 15 olduğu tahmin edilmektedir (35).

2.5.2. HBeAg Pozitif İmmün Aktif Dönem (İmmün Klirens)

İmmün tolerans fazdan immün aktif veya klirens fazına geçiş, perinatal olarak edinilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda genellikle ikinci ve üçüncü on yılda gerçekleşmektedir. Bu aşamada, kendiliğinden HBeAg klirensi yıllık yüzde 10 ila 20 oranına yükselir (36). İmmün aracılı hepatosit hasarını aktive olması ile inflamasyon artar ALT düzeyi yükselir, hepatosit hasarı gelişir ve enfekte hepatosit sayısının azalmasıyla da HBV DNA düzeyi düşer (2).

Alevlenmelerin, enfekte hepatositlerin immün aracılı lizisindeki ani bir artıştan dolayı olduğuna inanılmaktadır. Genellikle serum HBV DNA'sındaki bir artış ve hepatositler içindeki HBcAg nükleerden sitoplazmik bölgelere kayması ile ortaya çıkarlar, bu da immün klirensin viral yükteki bir artışla veya sunumunun değişmesiyle tetiklenebileceğini gösterir. Bu değişikliklerin nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir (37). Hastaların küçük bir yüzdesinde alevlenmeler hepatik dekompanseasyona sebep olur ve nadiren karaciğer yetmezliğinden ölümle sonuçlanır (38).

Tüm alevlenmeler HBeAg serokonversiyonuna ve HBV DNA'nın serumda negatifleşmesine yol açmaz; bu da abortif immün klirens olarak adlandırılan bir fenomendir. Bu hastalarda, HBeAg kaybı olan veya olmayan serum HBV DNA'sının geçici olarak negatifleşmesi ile tekrarlayan alevlenmeler gelişebilir. Hepatitin bu alevlenmeleri siroz ve HSK gelişme riskini artırabilir (39).

2.5.3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı (Nonreplikatif Faz)

HBV ile enfekte hastalar içerisinde en geniş grubu inaktif taşıyıcılar oluşturmaktadır. İmmün klirens döneminin sonunda enfekte hücre sayısı ve virüsün replikasyon hızı azalır. İmmün yanıtın yavaşladığı bu dönem inaktif HBV taşıyıcılığı dönemi olarak adlandırılır. İnaktif taşıyıcılık tanımlamasından önce 1 yıl boyunca, 3-4 aylık periyotlar ile DNA ve ALT takibi yapılması önerilmektedir. Bu gruptaki hastalarda HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, DNA düzeyi PCR ile ya çok düşük titrede veya negatiftir. Transaminazlar sürekli normaldir. Karaciğerde nekroinflamasyon yok veya minimal düzeydedir ve genellikle normal histoloji şeklinde görülmektedir. Prognoz oldukça iyidir; bu hastalara rutin karaciğer biyopsisi ve tedavi önerilmemektedir. Uzun süreli gözlemlerde kalıcı biyokimyasal iyileşme oranı oldukça yüksek, siroz ve HSK gelişme riski ise oldukça düşük bulunmuştur (40).

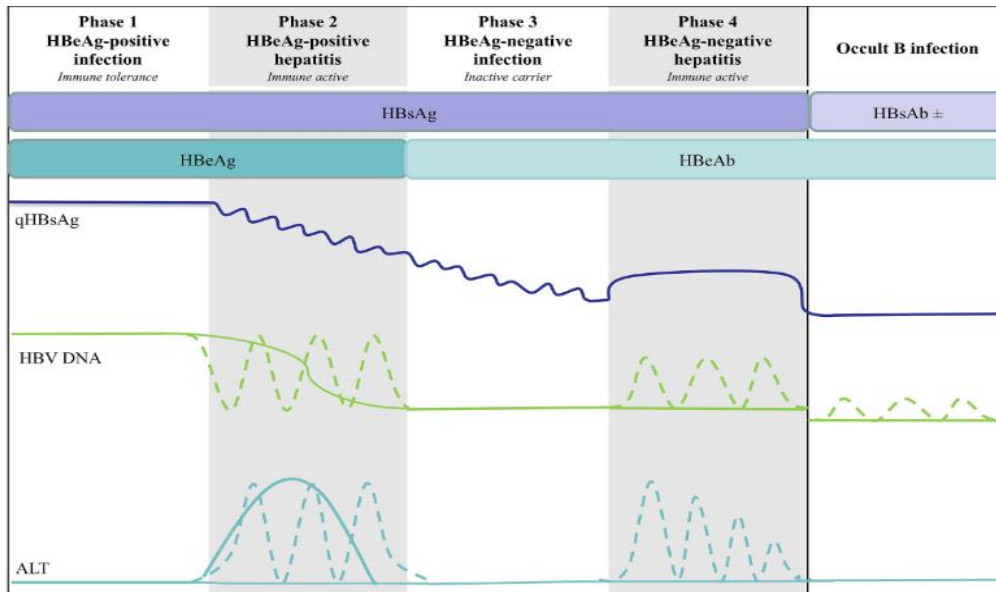
2.5.4. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B

HBeAg'nin negatif olduğu HBV-DNA ve ALT seviyelerinde dalgalanmalar gösteren dönemsel reaktivasyonun olduğu bir evredir. Bu gibi hastalar precore veya core promotor genetik varyasyonları nedeniyle, HBeAg üretemeyen vahşi tip virüs veya HBV varyantlarına sahiptirler (41). HBeAg negatif immün aktif KHB olan hastaların daha yaşlı olduğu ve daha ileri karaciğer hastalığına sahip oldukları gözlenmiştir (40).

HBeAg negatif KHB'nin iki farklı fazı vardır. Orta-yüksek HBV-DNA seviyeleri ile birlikte sürekli yüksek ALT seviyelerine sahip olan ve hastaların %30-40'ını oluşturan birinci grup, dalgalı seyreden ALT yükseklikleri ile birlikte düşük veya negatif HBV-DNA seviyeleri olan hastaların %45-60'ını oluşturan ikinci grup olarak sınıflandırılmıştır. HBeAg negatif kronik hepatit fazında hastalarda değişik derecelerde hepatik fibrozis bulunmaktadır. Düşük veya negatif HBV-DNA seviyeleri olan grupta komplikasyon azdır ve iyi prognoza sahiptirler. Orta-yüksek HBV-DNA seviyeleri olan gruptaki hastalarda ise ilerlemiş hepatik fibrozis, siroz ve diğer komplikasyonların gelişme riski daha yüksektir (40,42).

2.5.5. HBsAg Negatif Dönem (Occult HBV Enfeksiyonu)

HBsAg'ye karşı saptanabilir anti-HBs antikorlar olmadan serum HBsAg negatifliği ve HBeAg'ye karşı anti- HBe pozitif antikorlar ile karakterize evredir. Bu aşama "Occult HBV Enfeksiyonu" olarak da bilinir. Siroz başlamadan önceki HBsAg kaybı, siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve HSK için minimal risk ve sağ kalımda iyileşme ile ilişkilidir. Ancak, siroz daha önce geliştirse HBsAg kaybı olsa dahi, hastalar HSK riski altında kalır, bu nedenle HSK gözetimi devam etmelidir. Bu hastalarda immünsüpresyon durumlarında reaktivasyon olabileceği de akılda tutulmalıdır (43).



Şekil-4: KHB'nin Evreleri (44).

2.6. KRONİK HEPATİT B 'DE TEDAVİ

Kronik hepatit B tedavisi birçok ulusal ve uluslararası rehberler ışığında planlanmaktadır. Bu rehberler ülkelerin hastalıkla ilgili deneyimler ve hastalığın seyri göz önünde bulundurularak oluşturulmaktadır. Bu rehberler içerisinde özellikle EASL (European Association for the Study of the Liver), AASLD (American Association for the Study of the Liver), APASL (Asian-Pacific Association for the Study of the Liver), ABD deneyimi klavuzu (USA Panel) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde de Viral Hepatitle Savaşım Derneği ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneğinin ortak çalışarak yayınladığı viral hepatitler tanı ve tedavi rehberi bulunmaktadır.

Kronik hepatit B tedavisinde hastanın viral yükünün azaltılması HBV DNA negatifleşmesi ALT normalleşmesinin sağlanması, HBeAg pozitif hastalarda antiHBe serokonversyonu olması tedavi hedefleri arasında sayılabilir. Tedavinin amacı karaciğerdeki inflamasyonu en aza indirmek ve HSK, siroz gibi komplikasyonları önlemektir (45).

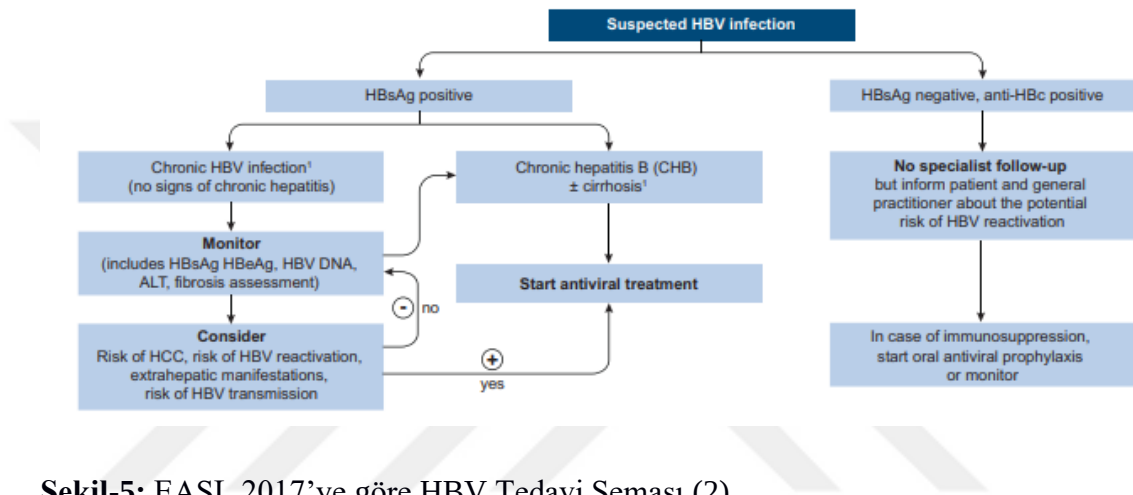
Tedaviye karar vermek için hastanın HBV DNA düzeyine, serum ALT düzeylerindeki dalgalanmalara, HBeAg pozitifliğine ve kronik karaciğer hastalığını düşündürecek parametrelere bakılmaktadır. Bununla beraber hastanın yaşı ve ailede HSK öyküsü de tedavi planlarken göz önünde bulundurulmaktadır (2).

Tedavi hastalığın evresine göre planlanmaktadır. İnaktif taşıyıcılık döneminde HBsAg'nin 6 aydan uzun süredir pozitif olması bununla beraber HBeAg negatif AntiHBe pozitif olması, ALT'nin normal olması, HBV DNA düzeyinin 2000 ıu altında olması nedeni ile tedavi önerilmemektedir. KHB'de HBV DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceği için, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı konulmamalıdır. Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir. ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülmelidir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir (24,46).

İmmün toleran fazdaki HBeAg pozitif, 30 yaşın altında, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, belirgin karaciğer hasarı olmayan, ailede HSK ya da siroz öyküsü olmayan hastalar 3-6 ay arayla izlenmelidir. EASL klavuzuna göre HBeAg pozitif, 30 yaşın üzerinde, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, ailede HSK ya da siroz öyküsü olan veya ekstrahepatik tutulumu olan hastalara karaciğer biyopsisi

veya invazif olmayan testlerle değerlendirmeden bağımsız olarak tedavi düşünülebilir (2).

İmmün aktif fazdaki hastalar için EASL kılavuzunda HBVDNA>20.000 IU/ml ve ALT (>2XNÜS) normalin üst sınırının iki katından fazla yüksek olan hastalarda fibroz derecesinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir. (2) Kompanse veya dekompanse sirozu olan hastalar herhangi ek parametreye bakılmaksızın tedavi edilmelidir (2).



Şekil-5: EASL 2017'ye göre HBV Tedavi Şeması (2).

HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda tedavi kriterleri aynı olup 3 kritere dayanmaktadır. Bu kriterler serum ALT düzeyi, HBV DNA düzeyi ve karaciğer hastalığının şiddeti şeklinde sıralanabilir.

Sirozu olmayan hastalarda HBV DNA'sı düzeyi ≥ 2000 IU/ml olan ve ALT normalin üstünde olan hastalara, karaciğer biyopsisi veya noninvaziv yöntemlerle fibrozis düzeyi değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir. ALT sürekli normal olan hastalardan 30 yaş veya üzerinde olanlar ve ileri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalara karaciğer biyopsisi ya da noninvaziv belirteçlerle nekroinflamasyon ya da fibrozisin değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (3).

Karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya Fibrozis ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir. Karaciğer biyopsisine alternatif olarak veya yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve serum göstergeleri kullanılabilir (3).

2.7. KARACİĞER FİBROZİSİ

KHB de tüm hepatotropik viral enfeksiyonlarda olduğu gibi genel bir hasar ve tamir mekanizması mevcuttur. Karaciğerde fibrozisin, matriks sentezi ve bağ dokusu proteinlerinin yıkımı arasındaki dengenin, ekstraselüler matriksin artması yönünde bozulması sonucu geliştiği bilinmektedir (47). Ekstraselüler matriks (ECM), normal ve fibrotik karaciğerin iskeletini oluşturan bir grup makromolekül anlamına gelir. Bunlar, kolajenleri, kollajen olmayan glikoproteinleri, matrikse bağlı büyüme faktörlerini, glikozaminoglikanları, proteoglikanları ve matriküler hücreleri içerir (48).

Normal karaciğerde, kollajen tip I, III, V ve XI (bazen "fibril oluşturan" kollajenler olarak adlandırılır.) temel olarak kapsülde, büyük damarların çevresinde ve portal triadda bulunurken, subendothelial alanda sadece tip I ve III kollajen içeren saçılmış fibriller bulunur. Ayrıca, fibronektin, laminin, tenascin, SPARC ve von Willebrand faktörünün subendotelyal birikimlerini içeren glikoproteinler ve matriselüler proteinler de mevcuttur (48).

Karaciğer fibrotik hale geldikçe, ECM'de niceliksel ve niteliksel olarak önemli değişiklikler meydana gelir, toplam kollajen içeriği 3-10 kat artar. Özellikle dikkat çeken, heparan sülfat içeren proteoglikanlardan kondroitin ve dermatan sülfatları içerenlere bir kayma olmasıdır. Bu değişimler, subendotelyal alandaki ECM'in, normal düşük yoğunluklu bazal membran benzeri matristen, interstisyel matris tipine değişimini temsil eder (49). Düşük yoğunluklu matrisin interstisyel tip ile değişmesinin hepatositlerin, hepatik stellat hücrelerinin ve endotel hücrelerinin fonksiyonu üzerinde ki sonuçları ileri fibrozisli hastalarda görülen sentetik ve metabolik disfonksiyonu kısmen açıklamaktadır. Yüksek yoğunluklu matris ayrıca hepatosit mikrovilli kaybına ve endotel fenestrasyonlarının kaybolmasına yol açan hepatik yıldız hücrelerini aktive eder ve böylelikle çözünen maddelerin sinüzoidden hepatositlere taşınmasını engelleyip hepatosit disfonksiyonuna katkıda bulunur (50).

Karaciğer, yeni kan damarı oluşumu, sinüzoidal remodeling ve perisit (stellat hücre) amplifikasyonunun kanıtı olan anjiyogenik stimülasyon ile hasara yanıt verir. Hepatik stellat hücre aktivasyonu, hepatik fibrozise yol açan ortak yoldur. Aktive olduklarında, ICAM-1, kemokin reseptörleri ve lipopolisakarit sinyalleme araçları gibi önemli enflamatuar reseptörlerin ekspresyonunu düzenlerken kemokinleri ve diğer lökosit kemo-çekici maddeleri serbest bırakırlar (51).

Yıldız hücrelerin fibrozu etkilemesinin en doğrudan yolu, matris üretimini ve skar oluşumunu arttırmaktır. Hepatik skarın en iyi bilinen bileşeni, ekspresyonu hepatik stellat hücrelerde posttranskripsiyonel olarak düzenlenen kollajen tip I'dir. Kollajen I üretimi için en güçlü uyaran hem parakrin hem de otokrin kaynaklarından türetilen TGF-beta'dır (52).

Karaciğerde fibroze yol açan hepatik stellat hücre aktivasyonudur. Bu aktivasyon sonucunda bir dizi değişim çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerinin aracılığı ile oluşmaktadır. Makrofajlar fibrozis regresyonunun önemli belirleyicileri olarak ortaya çıkmaktadır (53).

2.8. KROİK HEPATİT B'DE KARACİĞER BİYOPSİSİ VE SKORLAMA SİSTEMLERİ

Kronik karaciğer hastalığı için karaciğer biyopsisi ve kullanılan skorlama sistemleri hastalığın ilerlemesini karakterize etmek ve tahmin etmek, prognozu belirlemek, tedavi stratejilerini yönlendirmek ve klinik çalışmalarda standartlar sağlamak için kullanılır (54).

Karaciğer biyopsisi ile karaciğer hastalığının derecesinin değerlendirmenin bazı kısıtlamaları vardır. Karaciğer biyopsi örneklerinin kalitesi değişken olabilmekte, 2 cm'den kısa örneklerin yorumlanması zor olabilir. Büyük kalibreli iğneler, ince iğne biyopsilerinden daha iyi örnekler verebilmektedir. Küçük örnekler viral hepatitli hastalarda fibrozis derecesini gösteremeyebilir (55). Karaciğer histolojisinin değerlendirmesi genellikle karaciğerin çok küçük bir kısmını (1/50.000) örnekleyen perkütan bir biyopsiye dayanmakta olup bu örnekleme karaciğerdeki hastalığın homojen tutulumu olmaması durumunda yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. En sık sirotik karaciğerde karşılaşılan bir sorun olarak sayılabilir (56). Dalgalanma gösteren hastalık aktivitesi olduğu durumlarda herhangi bir zamanda yapılan karaciğer biyopsisi hastalık aktivitesinin net olarak yansıtmayabilir, bununla birlikte karaciğer biyopsisini yorumlayan gözlemciler arası değişkenlik objektifliği etkileyebilmektedir (57). Çoğu hasta için perkütan karaciğer biyopsisi tercih edilen yaklaşımdır. Çünkü diğer yaklaşımlarla (örneğin, transjugüler karaciğer biyopsisi) karşılaştırıldığında daha az invaziv ve daha az maliyetlidir. Koagülopatisi, büyük hacimli asiti veya şüpheli bir vasküler tümörü olan hastalarda transjugüler karaciğer biyopsisi tercih edilebilir (58).

Karaciğer biyopsisinin tüm girişimsel işlemlerde olduğu gibi kesin ve rölatif kontrendikasyonları vardır. Bu kontrendikasyonlar Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları (59).

Kesin / Mutlak	Rölatif
• Hastanın prosedürle iş birliği yapmaması • Önemli koagüopati veya trombositopeni (karaciğer biyopsisinden önce düzeltilmediği sürece) • Son 7 ile 10 gün içinde NSAİD kullanımı (aspirin dahil) • Hasta kan transfüzyonu desteğini kabul etmiyor veya kan transfüzyonu yapılamıyor • Şüpheli hemanjiom, vasküler tümör veya ekinokok kisti • Perküsyon ve/veya ultrason biyopsi bölgesinin belirleyememe • Ekstrahepatik biliyer tıkanma	➤ Morbid obezite ➤ Assit ➤ Hemofili ➤ Sağ plevral boşlukta enfeksiyon ➤ Sağ hemidiyafram altındaki enfeksiyon ➤ Amiloidoz

2.8.1. Skorlama Sistemleri

Kronik hepatit B tedavisinde hastalık aktivitesi ve derecesinin belirlemek için karaciğer biyopsisi önemli bir yere sahiptir. Skorlama sistemleri tipik olarak hem nekroinflamatuvar aktivitenin hem de fibroz derecesinin açıklamalarını içerir. Puanlama sistemleri arasında önemli bir fark fibrozisin evrelenmesindedir. Fibrozun tanımlanması için daha fazla aşama içeren skorlama sistemleri zaman içinde fibrozisdeki küçük değişiklikleri belgelemek için daha iyidir (60,61).

Karaciğerdeki fibrozis düzeyini belirlemek için sıklıkla kullanılan skorlama sistemleri, Knodell, Metavir, İshak (modifiye knodell); daha az sıklıkta kullanılan skorlama sistemleri ise Scheuer sistemi, Batts-Ludwig sistemi (modifiye Scheuer sistemi) şeklinde sıralanabilir (54).

Metavir skoru bir aktivite skorundan ve bir fibroz skorundan oluşan bir yarı niceliksel sınıflandırma sistemidir. Kronik hepatit için genel bir skorlama sistemi olarak tasarlanan Knodell skorunun aksine, METAVIR skoru HCV’li hastalar için özel olarak tasarlanmış ve doğrulanmıştır (62). Etkinlik skoru, nekroinflamatuvar lezyonların yoğunluğuna göre derecelendirilir (A0 = aktivite yok, A1 = hafif aktivite, A2 = orta aktivite, A3 = şiddetli aktivite). Fibroz skoru beş puanlık bir ölçekte

değerlendirilir (F0 = fibroz yok, F1 = septa içermeyen portal fibroz, F2 = birkaç septa, F3 = siroz olmadan sayısız septa, F4 = siroz) (62).

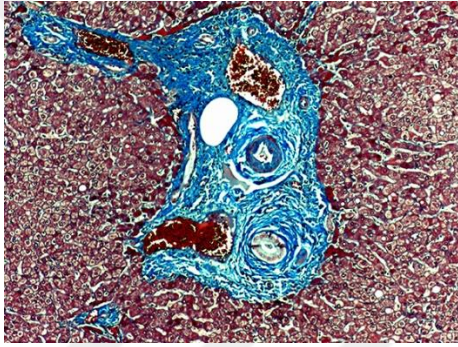
Knodell Skoru, histolojik aktivite indeksi olarak da bilinen Knodell skoru, periportal ve/veya köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyonu ve fibrozisin histolojik değerlendirmesine dayanan bileşik bir skordur. Orjinal Knodell sınıflaması modifiye edilerek günümüzde Modifiye Knodell (İshak) sınıflaması olarak kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi, fibrozisteki hafif değişiklikleri saptaması nedeniyle klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (54).

Tablo-2: Modifiye Knodell (İshak) Skorlaması, Aktivite İndeksi (63).

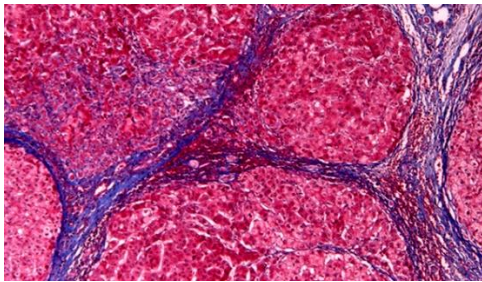
A. Periportal veya Periseptal İnterface Hepatit	SKOR
Yok	0
Hafif (Fokal Birkaç Potal Alanda)	1
Hafif / orta derecede (Fokal, Portal Alanların Çoğunda)	2
Orta derecede (Portal Traktin veya Septanın %50'sinden Az ve Devamlı)	3
Ciddi (Portal Traktin veya Septanın %50'sinden Çok ve Devamlı)	4
B. Konfülent Nekroz	
Yok	0
Fokal konfülent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal Litik Lezyon, Apoptozis ve Fokal İnflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal İnflamasyon	
Yok	0
Hafif portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4

Tablo-3: İSHAK Fibrozis Skoru (Stage) (54).

Fibrozis	
Yok	0
Bazı portal alanlarda genişleme ince fibroz septa var/yok	1
Portal alanların çoğunda genişleme, ince fibröz septa var/yok	2
Portal alanların çoğunda genişleme, tek tük porto-portal fibrozis	3
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis	4
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis, tek tük pseudolobüller	5
Belirgin siroz	6



Şekil-6: Ishak Skor 1: Bir Portal Yolu Fibröz Genişlemesi (54).



Şekil-7: Ishak Fibrozis Skoru 6: Her Bir Nodülün Yoğun Fibrokonnektif Doku ile Tamamen Kaplandığı Yerleşik Siroz Örneği (54).

Scheuer sistemi, nekroinflamasyonu fibrozisten ayıran basit bir skarlama sistemidir. Portal inflamasyon, interface hepatit ve lobüler inflamasyonun histolojik bulgularının her birine 0 ila 4 arasında puan verilmiştir. Fibroz evresine ayrıca bir skor (0-4) belirlenmiştir (63).

Batts-Ludwig sistemi (modifiye Scheuer sistemi), orijinal tarifnamede, kronik hepatitin farklı dereceleri ve aşamaları şemaları tasvir edilmiştir. Yerel tercihlere bağlı olarak ya bir yarı niceliksel sayısal değer ya da tanımlayıcı bir terim kullanılabilmektedir. Bu derecelendirme sistemi hem kronik viral hepatit hem de otoimmün hepatit için geçerlidir (54).

Tablo-4: Scheuer Sınıflaması (63).

Grade	Skor
A. Portal İltihap ve Interface Hepatitis	
Yok veya minimal	0
Yalnızca portal inflamasyon	1
Hafif veya lokalize interface hepatitis	2
Orta derece veya daha yaygın interface hepatitis	3
Şiddetli ve yaygın interface hepatitis	4
B. Lobüler Aktivite	
Yok	0
İnflamatuvar hücreler var fakat hepatosit hasarı yok	1
Fokal nekroz veya apopitoz	2
Şiddetli hepatosit hasarı	3
Konfülent nekroz köprüleşmelerini de içeren yaygın hasar	4
Evre	
Fibrosis izlenmedi	0
Fibröz doku artımı yalnızca portal alanlarda	1
Periportal veya porto-porta septalar var fakat damarla ilişkisi izlenmiyor	2
Bozulmuş yapıya eşlik eden fibrosiz var fakat açıkça siroz değil	3
Siroz	4

2.9. KARACİĞER FİBROZİSİNİ SAPTAMADA KULLANILAN NONİNVAZİF BELİRTEÇLER

Hepatik fibroz, kronik karaciğer hasarına cevap olarak ortaya çıkar. Sebep ne olursa olsun karaciğer hasarına verilen cevap hepatik lobüllerin çökmesini, fibröz septa oluşumunu ve nodül oluşumu ile hepatosit rejenerasyonunu içerir.

Konvansiyonel biyokimyasal ve serolojik testler, tek başlarına incelendiğinde, fibrozis değerlendirmesi için çok az değere sahiptir bu nedenle karaciğer biyopsi numunesinin histopatolojik incelemesi şu anda hepatik fibrozisin evrelemesinde altın standarttır (64).

Fibrozis için iki genel non-invaziv test kategorisi vardır: serolojik test panelleri ve radyolojik testler. Serolojik testler daha yaygın olarak yapılmaktadır. Bununla birlikte, hepatik fibrozun serum belirteçlerinin doğruluğunu arttırmada büyük ilerleme kaydedilmesine rağmen, bunlar henüz doğrudan histolojik analizleri destekleyemez. Elastisitenin radyolojik ölçümü yalnız başına veya serolojik testlerle birlikte kullanılabilir (65).

2.9.1. Görüntüleme Yöntemleri

Elastografi ve konvansiyonel morfolojik kesitsel çalışmalar (ultrason, bilgisayarlı tomografi [BT] veya manyetik rezonans görüntüleme [MRI]), karaciğer fibrozisini ölçmek için kullanılan görüntüleme yöntemleridir (66).

Elastografi, mekanik dalgalar uygulayarak ve görüntüleme kullanarak dalgaların dokuda ilerleme hızlarını ölçerek karaciğer sertliğini tahmin eder. Modalite seçenekleri arasında ultrason (transient elastografi [TE]), akustik radyasyon kuvveti impuls görüntüleme [ARFI], iki boyutlu kayma dalgası elastografisi [SWE]) ve MRI (yani manyetik rezonans elastografi [MRE]) bulunur (66).

Transient elastografi en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemin avantajları şunlardır: hızlı, invazif olmayan ve tekrarlanabilir olması karaciğer biyopsisine kıyasla dokunun çok daha büyük bir bölümünden bilgi edinilebilmesi ve bu nedenle örnekleme hatası riskinin çok düşük olması; farklı karaciğer hastalıklarında kullanılabilir olmasıdır. Bununla birlikte, TE'nin bazı sınırlamaları vardır. Dar interkostal boşlukları ve morbid obezitesi olan bireylerde başarısız olduğu kanıtlanmıştır. Karaciğer sertliği her zaman fibrozisin bir göstergesi değildir. Bu kısıtlamalara rağmen teşhis doğruluğu, anlamlı fibrozun tanımlanmasında özellikle altta yatan hastalık hesaba katıldığında yeterince iyidir (67).

2.9.2. Fibrozisin Serolojik Belirteçleri

Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisinin yerini alacak biyobelirteçler mevcut değildir. En sık kullanılan, fibrozis biyobelirteçleri iki ayrı şekilde sınıflandırılır. Sınıf I fibroz belirteçleri, fibrotik işlemin aktivitesini

yansıtan ECM turnoverı sırasında türetilen moleküller olan doğrudan serum belirteçleridir ve bağ doku birikmesinin derecesini gösterdikleri düşünülmektedir. Sınıf II biyobelirteçler, klinik uygulamada kullanılan ve geriye dönük çalışmalardan tanımlanmış dolaylı serum fibroz biyobelirteçleridir. Matematiksel algoritmalar ile hesaplanırlar ve ECM turnoverını ve/veya fibrojenik hücre değişikliklerini tam anlamıyla yansıtmazlar (68).

Sınıf 1 (Direk) serum belirteçleri: Karaciğer fibrozu, ECM markerlarında hem niteliksel hem de niceliksel değişikliklerle sonuçlanır. Fibrozun potansiyel markerları, kolajen sentezi veya yıkımı, matris biyosentezi veya yıkımı, ekstraselüler matris glikoproteinleri ve proteoglikanlar/glikozaminoglikanlardaki enzimleri içerir. Direkt fibroz belirteçleri; matris birikimi ile ilgili belirteçler, matris bozulması ile ilgili işaretler, fibrojeniz ile ilişkili sitokinler ve kemokinler şeklinde sınıflandırılabilir (66).

Matris birikimi ile belirteçlerin çoğu prokollajen tip I karboksi-terminal peptidi, prokollajen tip III amino-terminal peptidi, tip I ve tip IV kollajen, laminin, hiyalüronik asit ve YKL-40 (kondeks) dahil olmak üzere çeşitli prokollajen peptitlerin tespitine dayanmaktadır (66).

Matris bozulması ile ilişkili işaretleyicileri, esas olarak matris metaloproteinazlar (MMP'ler) olarak bilinen bir enzim ailesinin etkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu enzimler hücre içi olarak sentezlenir ve fonksiyonel aktivite için hücre yüzeyi mekanizmaları ile bölünme gerektiren pro-enzim formunda salgılanır. Bunlar, metaloproteinazların (TIMP'ler) doku inhibitörleri tarafından inhibe edilir (68).

Hepatik fibrozis ile ilişkili sitokin ve kemokinler; hepatik fibrojenizde rol oynayan bazı sitokinler tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları hepatik fibrojenizin yararlı klinik belirteçleri olabilir. Bunlar arasında dönüşüm büyüme faktörü (TGF)-alfa, TGF-beta ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) bulunmaktadır (68).

Sınıf 2 (İndirek) serum belirteçleri: Hepatik fibroz markerleri, hepatik fonksiyondaki değişiklikleri yansıtan ancak hücre dışı matriks metabolizmasını doğrudan yansıtmayan serolojik biyokimyasal testleri içerir. Bireysel belirteçler arasında serum aminotransferaz seviyeleri, trombosit sayısı, pıhtılaşma parametreleri, gama-glutamil transferaz (GGT), toplam bilirubin, alfa-2-makroglobulin ve alfa-2-

globülin (haptoglobin) bulunur. Bu bireysel belirteçler hepatik fibrozisin varlığını öngörmek için serolojik panellerde birleştirilmiştir.

Sınıf 2 fibrozis belirteçlerini; APRI, FibroTest, FibroSure, ActiTest, Hepascore, AST/ALT oranı, FIB-4 endeksi, NAFLD fibrozis skoru, PGA endeksi, BARD skoru, Forns endeksi şeklinde sıralayabiliriz (66).

AST/Trombosit Oran İndeksi (APRI): AST değerinin laboratuardaki AST üst sınırına bölünmesi ve trombosit sayımından yararlanılarak hesaplanır.

$$APRI = ((AST/AST \text{ normal üst sınırı}) / \text{trombosit sayısı (109 /L)}) \times 100$$

Bu endeks ilk önce kullanarak Wai ve iş ark.'ları tarafından ortaya atılmıştır. Kronik Hepatit C hastalarında belirgin fibrozis ve siroz bulunan hastaları yüksek doğrulukta tanımladığı gösterilmiştir (68).

FİB-4 İndeksi: AST, ALT, platelet, yaş kullanarak hesaplanan bir yöntem olup ilk olarak HIV+HCV koinfeksiyonlu hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. HIV+HCV koinfeksiyonlu hastalarda Sterling ve arkadaşlarının çalışmasında AUROC değeri ciddi hepatik fibroziste 0,85, sirozlu olgularda ise 0,91 olarak bulunmuş, böylece yöntemin özellikle bu hasta grubunda kullanımının uygun olduğu görülmüştür (69).

AP (Yaş/Trombosit) İndeksi: Yaş ve trombosit sayısı kullanılarak elde edilen bir belirteçtir. Yaş 30 ve altı 0 puan, 31 ve 40 arası 1 puan, 41 ve 50 arası 2 puan, 51 ve 60 arası 3 puan, 61 ve 70 arası 4 puan ve 71 yaş ve üzeri 5 puan olarak, trombosit sayısı 225 bin üzeri 0 puan, 200-224 bin arası 1 puan, 175-199 bin arası 2 puan, 150-174 bin arası 3 puan, 125-149 bin arası 4 puan ve 124 bin ve altı değerler 5 puan olarak kabul edilir, saptanan 2 puan toplanır ve AP skoru hesaplanır (70).

NAFLD Fibrozis Skoru: NAFLD fibrozis skoru, NAFLD'li hastalarda fibrozis olasılığını değerlendirmek için kullanılan başka bir skordur. Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi (BKİ), kan şekeri düzeyleri, aminotransferaz düzeyleri, trombosit sayısı ve albümini hesaba katar (71).

PGA Endeksi: PGA endeksi, protrombin indeksi, GGT seviyesi ve apolipoprotein A1 seviyesinin (PGA) ölçümünü birleştirir. Başlangıçta alkolik karaciğer hastalığının tespiti için basit bir biyolojik indeks olarak tasarlanmıştır (72).

FibroIndex: FibroIndex, trombosit sayısı, AST ve gama globulin ölçümlerinden elde edilir. Kronik HCV'de anlamlı fibrozisin bir belirteci olarak önerilmiştir (73).

Hepascore: Hepascore; bilirubin, GGT, hyaluronik asit, alfa-2-makroglobulin, yaş ve cinsiyet kombinasyonunu içerir (66).

AST/ALT Oranı: Normal konularda AST/ALT oranı yaklaşık 0,8'dir. Bazı çalışmalar, > 1 oranının siroz varlığını öne sürdüğünü göstermiştir (74).

FibroTest, FibroSure ve ActiTest: FibroTest ve FibroSure, sırasıyla Avrupa ve Amerika'da farklı isimler altında pazarlanan aynı tescilli testlerdir. ActiTest, FibroTest'in bir modifikasyonudur. Fibrotest 5 biyokimyasal testi birleştirmektedir; alpha 2-makroglobulin, haptoglobina polipoprotein A1, gamma-GT (gamma glutamyl transpeptidase), total bilirubin; actitest bu parametrelere ALT'nin eklendiği bir hesaplama yöntemidir. Testler öncelikle hepatit B ve C hastalarında çalışılmıştır (66).

Tüm bu belirtmiş olduğumuz indirek ve direk serum belirteçlerine ek olarak MPV (Ortalama Trombosit Hacmi), Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR), RDW (Eritrosit Dağılım Genişliği) gibi inflamasyon belirteci olarak sayılabilen parametreleri KHB'de fibrozis belirteci olarak kullanılmasına yönelik kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Nötrofil/Lenfosit oranının, akut veya kronik viral hepatitlerde karaciğer yetersizliği tablosu olduğunda mortalitenin öngörülmesinde ve karaciğer nakli sonrası HSK nüksünün belirlenmesinde yol gösterici olabileceği ifade edilmektedir (75). Trombosit hacmi (MPV) trombosit fonksiyonunu belirlemekte ve artmış trombosit aktivasyonunu yansıtmaktadır. MPV aynı zamanda inflamasyonun ve ciddiyetinin bir işaretidir. Bazı çalışmalarda RDW değerlerinin farklılığı yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (76).

3. MATERYAL METOT

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniğine 01.01.2010–31.12.2018 tarihleri arasında başvurmuş olan, KHB tanılı hastalar içerisinde belirlenen kriterler doğrultusunda uygun olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya katılım kriterleri;

1. KHB nedeni ile herhangi bir tedavi almayan KHB tanılı, HBeAg pozitif veya Anti-HBe pozitif olan,
2. ALT düzeyleri son bir yıl içerisinde bakılan tüm ölçümlerde normal sınırlarda olan (Normal ALT düzeyini 40 U/L olarak belirlenmiştir),
3. HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml olan,
4. Karaciğer biyopsisi yapılmış ve Modifiye knodell ve Ishak skorlama sistemine göre HAI ve fibrozis skorları belirlenmiş olan,
5. Belirlemiş olduğumuz non invaziv fibrozis belirteçlerinin hesaplanabilmesi için biyopsi yapıldığı tarihteki ALT, AST, MPV, RDW, nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri sistem üzerinde kayıtlı olan, hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hariç tutma kriterlerimiz;

1. Kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek ek hastalığı olan,
2. Klinik ve biyokimyasal olarak siroz tanısı almış olan,
3. HCV, HIV, HDV gibi koinfeksiyon geçiren hastalar,
4. Daha önce KHB nedeni ile tedavi almış olan hastalar, çalışmamızın dışında bırakılmıştır.

Yukarıda belirtmiş olduğumuz hasta seçimi kriterler doğrultusunda; KHB tanılı ve 01.01.2010-31.12.2018 tarihleri arasında karaciğer biyopsisi yapılan toplam 1225 hasta taranmış ve kriterlere uygun olan HBeAg pozitif 29 hasta ve Anti-HBe pozitif 93 hasta olmak üzere toplam 122 hasta çalışmamıza alınmıştır.

Hastaların karaciğer biyopsileri Radyoloji Kliniğinin Girişimsel Radyoloji bölümünde yapılmıştır. Patoloji örnekleri patoloji laboratuvarında sorumlu uzman doktorlar tarafından değerlendirilmiş olup HAI ve fibrozis skorları belirlenmiştir.

Hastaların biyopsi yapıldığı tarihteki HBV DNA, ALT, AST, hemogram sonuçlarına hastanemizde kullanılmakta olan sistem üzerinden ulaşılmıştır.

Çalışmamızda kullanılmak üzere hastaların;

APRI (AST/Trombosit oranı): ((AST/AST normalin üst limit değeri)/Plt $10^9/L$)*100 formülü ile APRI skoru hesaplanmıştır.

FİB-4 skoru: (yaş*AST) / (Plt* $\sqrt{ALT}$) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

AP indeksi: Yaş 30 ve altı 0 puan, 31 ve 40 arası 1 puan, 41 ve 50 arası 2 puan, 51 ve 60 arası 3 puan, 61 ve 70 arası 4 puan ve 71 yaş ve üzeri 5 puan olarak, trombosit sayısı 225 bin üzeri 0 puan, 200-224 bin arası 1 puan, 175-199 bin arası 2 puan, 150-174 bin arası 3 puan, 125-149 bin arası 4 puan ve 124 bin ve altı değerler 5 puan olarak kabul edildi, saptanan puanlar toplanarak AP indeksi hesaplanmıştır.

Nötrofil/Lenfosit oranı: Hastaların nötrofil sayılarının lenfosit sayılarına bölünmesi ile bulunmuştur.

3.2. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız student's t-testi uygulanmıştır. HBeAg (+) AntiHBe (-) ve HBeAg (-) AntiHBe (+) grupları, Fibrozis oranı düşük ve yüksek olan gruplara ait niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ile Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Çalışmada yer alan hastaların Nötrofil/lenfosit, MPV, RDW, APRI, AP İndex ve FiB4 skorları ile fibrozis ilişkisinin belirlenmesinde ROC analizi uygulanmıştır. ROC analizinde elde edilen veriler HbeAg (+) ve AntiHbe (+) olan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere fibrozis skoru 2'den büyük olan hastalara ilişkin cut off, spesitive, sensitive, pozitif prediktiv ve negatif prediktiv değerleri saptanmış ve tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam hasta sayısı 122 olup bunların %44,3'ü (n:54) kadın %55,7'si (n:68) erkektir. Hastaların yaşları ortalaması $44,79 \pm 10,95$ olup yaşları 30 ile 72 yaş aralığındadır (Tablo-5).

Çalışmaya alınan tüm hastaların İshak fibrozis skorları ortalaması $2,02 \pm 1,13$ 'tür. İshak skoru HbeAg (+) grupta ortalama $2,0 \pm 1,03$ iken AntiHbe (+) grupta $2,03 \pm 1,16$ 'dır. Tüm hastaların HAI ortalaması $6,04 \pm 2,53$ iken bu değer HbeAg (+) grupta $6,34 \pm 2,24$ AntiHbe (+) grupta $5,94 \pm 2,62$ 'dir (Tablo-5).

HbeAg (+) grupta, fibrozis skoru 0 olan 3 hasta, 1 olan 4 hasta, 2 olan 14 hasta, 3 olan 6 hasta ve 4 olan 2 hasta vardır. Fibrozis skoru 5 ve 6 olan hasta sayısı bu grupta sıfırdır.

AntiHbe (+) grupta fibrozis skoru 0 olan 6, 1 olan 23, 2 olan 40, 3 olan 15, 4 olan 5, 5 olan 3 ve 6 olan 1 hasta vardır (Tablo-5).

Çalışmaya alınan hastaların ALT düzeyleri ortalaması $24,71 \pm 8,46$ olarak saptanmış, bu değer HbeAg (+) hastalarda $29,50 \pm 7,59$, AntiHbe (+) hastalarda $23,21 \pm 8,19$ olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmuştur. ($p < 0,05$).

Hastaların AST değerleri ortalaması $23,31 \pm 6,71$ olarak bulunmuş ve bu değer HbeAg (+) hastalarda $27,04 \pm 6,45$, AntiHbe (+) hastalarda $22,15 \pm 6,39$ 'dur. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0,05$) (Tablo-5).

Çalışmaya katılan hastaların ortalama trombosit sayısı $243,2 \pm 64,49$ 'dur. Lenfosit sayısı ortalama $2,33 \pm 0,68$ olarak bulunmuş olup, HbeAg (+) grupta bu değer $2,67 \pm 0,82$, AntiHbe (+) grupta $2,22 \pm 0,59$ 'dur. Bu iki grup arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0,05$) (Tablo-5)

Hastaların MPV değerleri ortalaması $9,32 \pm 1,56$ idi, HbeAg (+) hastalarda ortalama MPV değeri $9,37 \pm 1,71$ iken AntiHbe (+) hastalarda ortalama MPV değeri $9,31 \pm 1,53$ 'tür. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo-5).

Çalışmaya alınan tüm hastaların RDW değeri ortalama $14,16 \pm 1,61$ olarak hesaplanmış, HbeAg (+) hastalarda ortalama RDW değeri $14,39 \pm 1,37$ iken AntiHbe

(+) hastalarda ortalama RDW değeri $14,09 \pm 1,68$ olarak hesaplanmıştır. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo-5).

Hastaların hesaplanmış olan APRI skorları ortalaması $0,25 \pm 0,11$ 'dir, APRI HbeAg (+) hastalarda ortalama $0,30 \pm 0,12$ iken AntiHbe (+) hastalarda $0,24 \pm 0,11$ 'dir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo-5).

Fib4 skoru tüm hastalar için ortalama $0,96 \pm 0,52$ olarak bulunmuştur. HbeAg (+) hastalarda $0,96 \pm 0,48$, AntiHbe (+) hastalarda $0,96 \pm 0,53$ 'tür. Ancak iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo-5).

Nötrofil/Lenfosit oranı bütün hastalar için ortalama $1,91 \pm 0,77$ olarak hesaplanmış, HbeAg (+) hastalar için $1,79 \pm 0,63$ ve AntiHbe (+) hastalar için $1,95 \pm 0,80$ olarak bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

AP indeksi ortalama $2,72 \pm 1,80$ olarak hesaplanmıştır. HbeAg (+) hastalar için bu değer $2,48 \pm 1,70$ iken AntiHbe (+) hastalar için $2,80 \pm 1,83$ 'tür. Dolayısıyla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo-5).

Tablo-5: Tüm Hastaların Demografik Verilerinin İncelenmesi (n:122)

		Hbeag+ (n:29)	AntiHbe+ (n:93)	Toplam (n:122)	P
		n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kadın	14 (48,3)	40 (43,0)	54 (44,3)	0,38
	Erkek	15 (51,7)	53 (57,0)	68 (55,7)	
Fibrozis	0	3 (10,3)	6 (6,5)	9 (7,4)	0,75
	1	4 (13,8)	23 (24,7)	27 (22,1)	
	2	14 (48,3)	40 (43,0)	54 (44,3)	
	3	6 (20,7)	15 (16,1)	21 (17,2)	
	4	2 (6,9)	5 (5,4)	7 (5,7)	
	5	0 (0,0)	3 (3,2)	3 (2,5)	
	6	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	
HAİ	3	1 (3,4)	17 (18,3)	18 (14,8)	0,17
	4	6 (20,7)	16 (17,2)	22 (18,0)	
	5	4 (13,8)	11 (11,8)	15 (12,3)	
	6	8 (27,6)	15 (16,1)	23 (18,9)	
	7	2 (6,9)	15 (16,1)	17 (13,9)	
	8	3 (10,3)	7 (7,5)	10 (8,2)	
	9	1 (3,4)	5 (5,4)	6 (4,9)	
	10	3 (10,3)	2 (2,2)	5 (4,1)	
	11	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	
	12	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (0,8)	
	13	0 (0,0)	2 (2,2)	2 (1,6)	
	15	0 (0,0)	2 (2,2)	2 (1,6)	
		(Ort±ss) (Mean) (Min-Maks)	(Ort±ss) (Mean) (Min-Maks)	(Ort±ss) (Mean) (Min-Maks)	
Yaş		42,0±10,66 40(30-72)	45,66±10,95 45(30-72)	44,79±10,95 43,5(30-72)	0,11
Alt		29,50±7,59 30(9-39)	23,21±8,19 22(9-40)	24,71±8,46 23,5(9-40)	0,00
Ast		27,04±6,45 26(14-40)	22,15±6,39 21(10-37)	23,31±6,71 23(10-40)	0,00
Plt		244,0±71,69 236(131-423)	242,95±62,49 237(132-533)	243,2±64,49 237(131-533)	0,93
Lenfosit		2,67±0,82 2,50(1,4-5,6)	2,22±0,59 2,2(1-4,2)	2,33±0,68 2,25(1-5,6)	0,00
Nötrofil		4,45±1,19 4,5(2,5-7,2)	4,08±1,23 3,9(1,6-9)	4,17±1,23 4,06(1,6-9)	0,15
MPV		9,37±1,71 9,4(6,2-12,2)	9,31±1,53 9,4(5,3-13)	9,32±1,56 9,4(5,3-13)	0,85
RDW		14,39±1,37 14,7(12-17)	14,09±1,68 13,5(11,5-20,5)	14,16±1,61 13,7(11,5-20,5)	0,38
APRİ		0,30±0,12 0,29(0,09-0,62)	0,24±0,11 0,22(0,08-0,66)	0,25±0,11 0,23(0,08-0,66)	0,01
Fb4		0,96±0,48 0,90(0,39-1,94)	0,96±0,53 0,81(0,25-3,10)	0,96±0,52 0,81(0,25-3,10)	0,99
Nötrofil/Lenfosit		1,79±0,63 1,68(0,57-3,53)	1,95±0,80 1,88(0,65-5,90)	1,91±0,77 1,79(0,57-5,90)	0,30
AP İndex		2,48±1,70 2(0-6)	2,80±1,83 2(0-9)	2,72±1,80 2(0-9)	0,41
Fibrosiz		2,0±1,03 2(0-4)	2,03±1,16 2(0-6)	2,02±1,13 2(0-6)	0,89
HAİ		6,34±2,24 6(3-12)	5,94±2,62 6(3-15)	6,04±2,53 6(3-15)	0,46

Çalışmamıza alınan hastalar HbeAg durumlarına göre iki gruba ayrılmadan Alt normal olan 122 KHB'li hastanın fibrozis <2 ve fibrozis ≥ 2 olduğu durumlarda belirlediğimiz parametrelerle ilişkisi incelenmiştir (Tablo-6).

Fibrozis ≥ 2 olan 86 hasta ve fibrozis <2 36 hasta çalışmamıza alınmış olup bu iki hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-6).

Fibrozis ≥ 2 olan hastaların Alt değeri ortalama $25,71 \pm 8,45$ iken fibrozis <2 olan hastaların ortalaması $22,30 \pm 8,12$ olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$) (Tablo-6)

Hastaların Ast, Plt, Lenfosit, Nötrofil, düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo-6).

Fibrozis düzeyleri ile ilişkilendirilen parametreler karşılaştırıldığında; Fibrozis skoru ve üzeri olan hastaların MPV değeri ortalama $9,22 \pm 1,66$ iken fibrozis 2'nin altında olan hastalarda bu değer $9,57 \pm 1,30$ olmakta olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. RDW değeri ortalama fibrozis ≥ 2 olan grupta $14,36 \pm 1,68$ olarak hesaplanmış, fibrozis <2 olan grupta ortalama RDW değeri $13,69 \pm 1,35$ olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmuştur ($p < 0,05$) (Tablo-6).

APRI skorları hesaplanmış olan hastaların fibrozis ≥ 2 olan grupta ortalama APRI skoru $0,26 \pm 0,11$; fibrozis <2 olan grupta ise $0,24 \pm 0,11$ olarak hesaplanmış fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. FIB4 skorları hesaplandığında fibrozis ≥ 2 olan grupla <2 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Nötrofil/Lenfosit oranı, AP indexleri hastaların fibrozis düzeyleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların HAI'leri karşılaştırıldığında fibrozis 2 ve üzerinde olan grupta ortalama HAI $6,72 \pm 2,60$ iken fibrozis 2'nin altında $4,41 \pm 1,36$ 'dır. Dolayısıyla bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların Fibrozis ile İlişkili Parametreler Açısından İncelenmesi (n:122)

	Fibrozis			P
	<2 (n: 36)	≥2 (n: 86)	Toplam(n:122)	
	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	
Yaş	42,11±9,73 41 (30-68)	45,91±11,28 45 (30-72)	44,79±10,95 43,5 (30-72)	0,081
Alt	22,30±8,12 21,5 (11-39)	25,71±8,45 25,3 (9-40)	24,71±8,46 23,5 (9-40)	0,042
Ast	21,52±6,34 21 (11-37)	24,06±6,76 24 (10-40)	23,31±6,71 23 (10-40)	0,057
Plt	239,28±52,45 236,5 (131-387)	244,84±69,13 239,5 (132-533)	243,2±64,49 237 (131-533)	0,666
Lenfosit	2,23±0,67 2,10 (1-4,1)	2,37±0,68 2,40 (1-5,6)	2,33±0,68 2,25 (1-5,6)	0,292
Nötrofil	4,34±1,30 4,40 (2-7,2)	4,09±1,20 3,90 (1,6-9)	4,17±1,23 4,06 (1,6-9)	0,313
MPV	9,57±1,30 9,55 (7,2-12,2)	9,22±1,66 9,25 (5,3-13)	9,32±1,56 9,4 (5,3-13)	0,264
RDW	13,69±1,35 13,4 (12-18,1)	14,36±1,68 14,05 (11,5-20,5)	14,16±1,61 13,7 (11,5-20,5)	0,036
APRİ	0,24±0,11 0,21 (0,10-0,66)	0,26±0,11 0,24 (0,08-0,62)	0,25±0,11 0,23 (0,08-0,66)	0,250
Fb4	0,88±0,42 0,80 (0,25-1,94)	1,00±0,55 0,83 (0,25-3,10)	0,96±0,52 0,81 (0,25-3,10)	0,259
Nötrofil/Lenfosit	2,07±0,72 1,94 (0,96-3,53)	1,85±0,78 1,72 (0,57-5,90)	1,91±0,77 1,79 (0,57-5,90)	0,165
AP İndex	2,47±1,55 2 (0-6)	2,83±1,89 2,50 (0-9)	2,72±1,80 2 (0-9)	0,325
HAİ	4,41±1,36 4 (3-7)	6,72±2,60 6 (3-15)	6,04±2,53 6 (3-15)	0,000

Çalışmamıza alınmış olan iki hasta grubu ayrı ayrı incelenmiş; HbeAg (+) AntiHbe (-) hasta grubunda, fibrozis düzeyleri ile ilişkili olabilecek parametreler karşılaştırılmıştır (Tablo-7).

HbeAg (+) grupta fibrozis düzeyi 2 ve üzerinde olan 22 hasta ve 2'nin altında olan 7 hasta vardır. Fibrozis skorları ile Yaş, Alt, Ast, Plt, MPV, RDW, APRİ, Fib4, Ap index ve Nötrofil/Lenfosit oranı karşılaştırılmıştır. Fibrozis skoru ≥2 olan hastalar ile <2 olan hastalar karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo-7).

Hastaların fibrozis düzeyleri ile Alt, Ast, Plt, Lenfosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan hasta grubunda nötrofil sayısı ortalama $4,10 \pm 0,88$; 2'nin altındaki grupta $5,55 \pm 1,43$ 'tür. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo-7).

Fibrozis düzeyleri ile ilişkilendirilen parametreler karşılaştırıldığında; Fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan hastaların MPV değeri ortalama $9,17 \pm 1,77$ iken fibrozis 2'nin altında olan hastalarda bu değer $10 \pm 1,42$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. RDW değeri ortalama fibrozis ≥ 2 olan grupta $14,76 \pm 1,21$ olarak hesaplanmış, fibrozis < 2 olan grupta ortalama RDW değeri $13,21 \pm 1,2$ olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmuştur ($p < 0,05$) (Tablo-7).

APRI skorları hesaplanmış olan hastaların fibrozis ≥ 2 olan grupta ortalama APRI skoru $0,31 \pm 0,12$; fibrozis < 2 olan grupta $0,26 \pm 0,12$ olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. FIB4 skorları hesaplandığında fibrozis ≥ 2 olan grupla < 2 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Nötrofil/Lenfosit oranı, AP indexleri hastaların fibrozis düzeyleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların HAI'leri karşılaştırıldığında fibrozis 2 ve üzerinde olan grupta ortalama HAI $6,95 \pm 2,23$ iken fibrozis 2'nin altında $4,42 \pm 0,53$ 'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo-7).

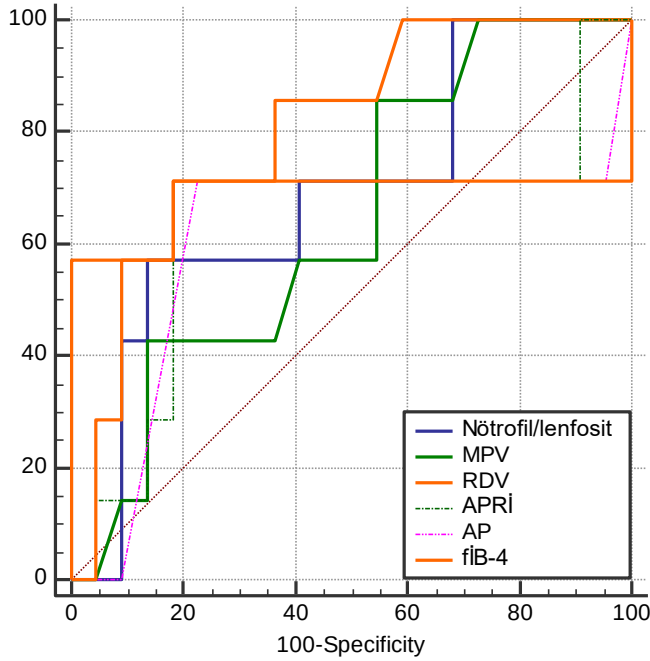
Tablo-7: Hbeag (+) Olan Hastaların Fibrozis ile İlişkili Parametreler Açısından İncelenmesi (n:29)

	<2 FİBROZİS (n: 7)	≥2 FİBROZİS (n: 22)	TOPLAM (n:29)	P
	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	
Yaş	40,57±13,50 35 (31-68)	42,45±9,93 43,5 (30-72)	42±10,66 40 (30-72)	0,692
Alt	29,14±6,74 30 (21-39)	29,61±7,99 29,5 (9-39)	29,5±7,59 30 (9-39)	0,888
Ast	24,28±4,75 24 (17-33)	27,92±6,76 27 (14-40)	27,04±6,45 26 (14-40)	0,199
Plt	255,57±83,04 254 (131-387)	240,32±69,45 228,5 (135-423)	244±71,69 236 (131-423)	0,633
Lenfosit	2,70±0,67 2,8 (1,4-3,4)	2,66±0,88 2,5 (1,5-5,6)	2,67±0,82 2,5 (1,4-5,6)	0,907
Nötrofil	5,55±1,43 5,9 (2,9-7,2)	4,10±0,88 4,02 (2,5-5,6)	4,45±1,19 4,5 (2,5-7,2)	0,003
MPV	10±1,42 9,9 (8,3-12)	9,17±1,77 9,15 (6,2-12,2)	9,37±1,71 9,4 (6,2-12,2)	0,273
RDW	13,21±1,2 12,6 (12-15,1)	14,76±1,21 14,95 (12,8-17,0)	14,39±1,37 14,7 (12-17)	0,007
APRİ	0,26±0,12 0,23 (0,15-0,44)	0,31±0,12 0,30 (0,09-0,62)	0,30±0,12 0,29 (0,09-0,62)	0,368
FiB4	0,89±0,69 0,48 (0,39-1,94)	0,99±0,41 0,94 (0,39-1,81)	0,96±0,48 0,9 (0,39-1,94)	0,662
Nötrofil/Lenfosit	2,09±0,48 2,07 (1,57-2,72)	1,69±0,65 1,63 (0,57-3,53)	1,79±0,63 1,68 (0,57-3,53)	0,144
AP İndex	2,43±2,44 1 (1-6)	2,5±1,47 2,5 (0-6)	2,48±1,70 2 (0-6)	0,925
HAİ	4,42±0,53 4 (4-5)	6,95±2,23 6 (3-12)	6,34±2,24 6 (3-12)	0,007

HbeAg (+) grupta fibrozis ≥2 olan hastaları belirlemek için kullanılabilecek parametreler ROC analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo-8).

Tablo-8: Hbeag (+) Olan Fibrozis ≥ 2 Hastaların Belirlenmesi

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI %)	Sensitive (95%-CI %)	PPV NPV	/	P
MPV	0,640	>8,7	45,45 (24,4-67,8)	85,71 (42,1-99,6)	33,3 90,9	/	0,234
RDW	0,841	$\leq 12,6$	100,0(84,6- 100,0)	57,14 (18,4-90,1)	100,0 88,0	/	0,001
APRİ	0,636	$\leq 0,23$	81,82 (59,7-94,8)	71,43 (29,0-96,3)	55,6 90,0	/	0,370
AP İndex	0,607	≤ 1	77,27 (54,6-92,2)	71,43 (29,0-96,3)	50,0 0,37	/	0,501
FiB4	0,649	$\leq 0,64$	81,82 (59,7-94,8)	71,43 (29-96,3)	55,6 90,0	/	0,387
Nötrofil/lenfosit	0,688	>2	86,36 (65,1-97,1)	57,1 (18,4-90,1)	57,1 86,4	/	0,122

**Şekil-8:** HbeAg (+) Hastalar için ROC eğrisi

HbeAg (-) AntiHbe (+) olan hasta grubunda, fibrozis düzeyleri ile ilişkili olabilecek parametreler karşılaştırılmıştır (Tablo-9).

Çalışmaya alınan AntiHbe (+) hasta grubunda fibrozis ≥ 2 olan 64 hasta, fibrozis < 2 olan 29 hasta bulunmaktadır. Bu iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların Alt ortalamaları fibrozis ≥ 2 olan hasta

grubunda $24,37 \pm 8,23$ iken fibrozis <2 olan hasta grubunda $20,65 \pm 7,63$ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Hastaların AST, PLT, Lenfosit ve Nötrofil düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-9).

Hastaların ortalama RDW değeri fibrozis ≥ 2 olan grupta $14,22 \pm 1,80$ iken fibrozis <2 olan grupta $13,80 \pm 1,38$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. MPV ortalaması fibrozis ≥ 2 grupta $9,24 \pm 1,63$; fibrozis <2 olan grupta $9,46 \pm 1,28$ olarak hesaplanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Tablo-9).

APRİ skorları hesaplanmış olan hastaların fibrozis ≥ 2 olan grupta ortalama APRİ skoru $0,25 \pm 0,11$; fibrozis <2 olan grupta $0,23 \pm 0,10$ olarak hesaplanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. FİB4 skorları hesaplandığında fibrozis ≥ 2 olan grupla <2 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Nötrofil/Lenfosit oranı, AP indexleri hastaların fibrozis düzeyleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların HAI'leri karşılaştırıldığında fibrozis 2 ve üzerinde olan grupta ortalama HAI $6,64 \pm 2,73$ iken fibrozis 2'nin altında $4,41 \pm 1,50$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo-9).

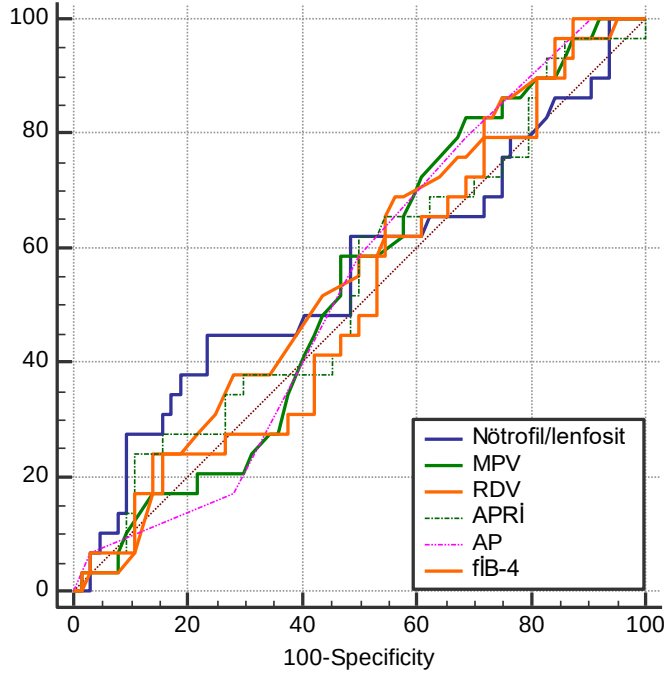
Tablo-9: HbeAg (-) AntiHbe (+) Olan Hastaların Fibrozis ile İlişkili Parametreler Açısından İncelenmesi (n:93)

	<2 FİBROZİS (n: 29)	≥2 FİBROZİS (n: 64)	TOPLAM (n:93)	P
	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	(Ort±ss) (Median) (Min-Maks)	
Yaş	42,48±8,87 43 (30-66)	47,09±11,54 45,5 (30-72)	45,66±10,95 45 (30-72)	0,060
Alt	20,65±7,63 18 (11-39)	24,37±8,23 22 (9-40)	23,21±8,19 22 (9-40)	0,042
Ast	20,86±6,56 20 (11-37)	22,73±6,28 22 (10-37)	22,15±6,39 21 (10-37)	0,193
Plt	235,34±43,34 236 (140-316)	246,39±69,50 243,5 (132-533)	242,95±62,49 237 (132-533)	0,433
Lenfosit	2,11±0,62 2 (1-4,1)	2,27±0,58 2,25 (1-4,2)	2,22±0,59 2,2 (1-4,2)	0,236
Nötrofil	4,05±1,10 3,9 (2-6,2)	4,09±1,3 3,85 (1,6-9)	4,08±1,23 3,9 (1,6-9)	0,884
MPV	9,46±1,28 9,5 (7,2-12,2)	9,24±1,63 9,25 (5,3-13)	9,31±1,53 9,4 (5,3-13)	0,508
RDW	13,80±1,38 13,4 (12,1-18,1)	14,22±1,80 13,6 (11,5-20,5)	14,09±1,68 13,5 (11,5-20,5)	0,274
APRİ	0,23±0,10 0,21 (0,10-0,66)	0,25±0,11 0,22 (0,08-0,62)	0,24±0,11 0,22 (0,08-0,66)	0,571
FiB4	0,88±0,35 0,82 (0,25-1,71)	1,00±0,59 0,80 (0,25-3,10)	0,96±0,53 0,81 (0,25-3,10)	0,303
Nötrofil/Lenfosit	2,06±0,78 1,89 (0,96-3,53)	1,91±0,82 1,79 (0,65-5,90)	1,95±0,80 1,88 (0,65-5,90)	0,410
AP İndex	2,48±1,32 2 (0-5)	2,94±2,01 2,50 (0-9)	2,80±1,83 2 (0-9)	0,270
HAİ	4,41±1,50 4 (3-7)	6,64±2,73 6 (3-15)	5,94±2,62 6 (3-15)	0,000

HbeAg (-) AntiHbe (+) grupta fibrozis ≥2 olan hastaları belirlemek için kullanılabilecek parametreler ROC analizi ile değerlendirilmiştir. (Tablo-10)

Tablo-10: HbeAg (-) AntiHbe (+) olan Fibrozis ≥ 2 Hastaların Belirlenmesi

Ölçümler	AUC	Cutoff	Spesitive (95%-CI)	Sensitive (95%-CI)	PPV / NPV	P
MPV	0,535	>8,2	31,25 (20,2-44,1)	82,76 (64,2-94,2)	35,3 / 80,0	0,571
RDW	0,558	<14	43,75(31,4- 56,7)	68,97(49,2- 84,7)	35,7 / 75,7	0,358
APRİ	0,536	<0,15	89,06 (78,8-95,5)	24,14 (10,3-43,5)	50,0 / 72,2	0,581
AP İndex	0,533	<1	71,87 (59,2-82,4)	17,24 (5,8-35,8)	21,7 / 65,7	0,580
FiB4	0,514	<1,71	12,5 (5,6-23,2)	100,0 (88,1-100,0)	34,1 / 100	0,827
Nötrofil/Lenfosit	0,557	>2,15	76,56 (64,3-86,2)	44,83 (26,4-64,3)	46,4 / 75,4	0,411



Şekil-9: Hbeag (-) AntiHbe (+) Hastalar için ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ALT düzeyi sürekli normal olan HbeAg (+) AntiHbe (-) hastalar ile HbeAg (-) AntiHbe (+) olan hastalar birlikte değerlendirildiğinde noninvaziv fibrozis belirteci olabilecek parametrelerden RDW ile fibrozis ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bununla beraber her iki hasta grubu ayrı ayrı ele alındığında HbeAg (+) hasta grubunda da RDW ile fibrozis ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. AntiHbe (+) hasta grubunda bu ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada fibrozis belirteci olarak kullanılabileceği öngörülen MPV, Nötrofil/Lenfosit oranı, APRI, AP indeksi, FİB4 skoru parametrelerinin fibrozis ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

RDW, eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliğini göstermektedir. Eritrositlerin hacim farklılığının kantitatif ölçüsüdür. Anizositozun objektif bir göstergesidir (77). RDW, anemi ayırıcı tanısında rutin olarak kullanılan hematolojik bir parametredir (78). Ancak son yıllarda, RDW'nin çeşitli bozukluklarda prognostik bir belirteç olduğunu öne süren bir dizi rapor yayınlanmıştır. Bu raporlar RDW'nin kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda (örneğin kalp yetmezliği, stabil koroner hastalıklar, akut miyokard infarktüsü (79,80,81)) yeni ve bağımsız bir prognoz tahmincisi olarak hizmet edebileceğini göstermiştir. Artan RDW değerlerinin de genel popülasyonda mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82).

Mengjie Zhu ve ark.'larının yapmış olduğu vaka kontrol çalışmasında, 156 HbeAg (-) hasta, 132 HbeAg (+) hasta ve 160 sağlıklı yetişkin hasta grubu ile yapılan analizde HbeAg (+) hasta grubunda RDW değerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde diğer gruplardan yüksek olduğu belirlenmiştir (83). Yine aynı çalışmaya 272 HBV ilişkili siroz hastası alınmış olup bu hastalar diğer hasta grupları ile karşılaştırılarak RDW için AUC değerleri hesaplanmıştır. HBV ilişkili siroz hasta grubu KHB ve inaktif taşıyıcılar kontrol grubu olarak seçildiğinde AUC değeri 0,66, cut off değeri 13.05, sensitivite %66,91 ve spesifite %64,69 olarak hesaplanmıştır (83). Junjun Cai ve ark.'larının 203 kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği olan hasta, 79 hepatit B ilişkili child pugh A sirozu olan hasta, 63 KHB tanılı hasta ve 81 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada RDW değerinin kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği olan vakalarda diğer gruplara göre anlamlı derecede yükseldiği

görülmüştür (84). Huang ve ark.'ları Hepatit B ilişkili siroz hastaları ile KHB ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar. Hepatit B ilişkili siroz hastalarında RDW değerinin anlamlı şekilde diğer gruplardan yüksek olduğunu, aynı zamanda RDW değeri ile Child Pugh sınıflaması ve MELD skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlar ve RDW'nin HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarının ciddiyetini değerlendirmek için yeni bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir (85). Kai ve ark.'ları RDW ölçümünün KHB'de karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için yeni bir indeks görevi görebileceğini ve hepatit B ile ilişkili dekompanse siroz hastalarında mortalite hakkında fikir vereceğini belirtmişlerdir (86). Fan X. ve ark.'larının yapmış olduğu hepatit B ilişkili karaciğer hastalıkları ile RDW ilişkisi metanaliz çalışmasında KHB hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, RDW değerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği olanlar ile karaciğer sirozu hastalarında KHB ye göre RDW'nin anlamlı şekilde yüksek olduğu, ancak kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği ile siroz hastaları arasında RDW açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (87). Smirne ve ark.'ları, HSK'li hastaların medyan sağ kalımları ile RDW ilişkisinin karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada RDW düzeyi arttıkça medyan sağ kalım süresinin azaldığını göstermişlerdir. Doğrulama kohortunda, medyan sağ kalım RDW $<14,6$ olan hastalarda 868 gün iken, RDW $>14,6$ olan hastalarda 340 gündür. Eğitim kohortunda, RDW $<14,6$ olan hastalarda sağ kalım oranları %79, %29 ve %18 iken, RDW $<14,6$ olan hastalarda %79, %57 ve %42'dir. Hem eğitim hem de doğrulama kohortlarında, artmış RDW, sırasıyla %1.13'lük bir artış başına 1.13 ve 1.39'luk bir Hazard Ratio (HR) ile bağımsız olarak yüksek mortalite ile ilişkilendirmişlerdir (88).

Bizim çalışmamızda kronik hepatit B tanılı ALT düzeyleri normal olan hastaların HbeAg durumlarından bağımsız olarak, fibrozis düzeyleri ile RDW arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda ortalama RDW değeri $14,36 \pm 1,68$, fibrozis skoru 2'nin altında olan hastalarda ortalama RDW değeri $13,69 \pm 1,35$ olarak hesaplanmıştır. ($p < 0,05$) HbeAg (+) KHB'li hastalar ayrı bir grup olarak incelendiğinde bu grupta fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan hastalar için RDW $14,76 \pm 1,21$; fibrozis 2'nin altında olan hastalar için RDW $13,21 \pm 1,2$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0,05$) HbeAg (+) grupta

fibrozis 2 ve üzerindeki hastaları belirlemek için uygulanan ROC analizinde RDW'nin AUC değeri 0,841, cut of 12, spesifite 100,0 (84,6-100,0), sensitivite 57,14 (18,4-90,1), PPV/ NPV 100,0 / 88,0 olarak bulunmuştur. HbeAg (-) AntiHbe (+) hasta grubunda fibrozis skorları ile RDW değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamız RDW açısından değerlendirildiğinde Mengjie Zhu ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir. RDW'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği ve inflamasyonun bir göstergesi olduğu bir dizi çalışmada gösterilmiştir. Kronik Hepatit B de kronik bir inflamasyon olduğu ve bu inflamasyonun demir metabolizması ve kemik iliği üzerine etkileri sonucu eritrosit ömrünü etkileyerek RDW düzeylerinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (89). Ancak RDW ile AntiHbe (+) olan ve fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan hastalar arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması bu mekanizma ile açıklanamamaktadır. Bu konuda daha kapsamlı analizlere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Fibrozis düzeyinin göstermek amacıyla çalışmamızda incelenen diğer bir parametre olan AST/Trombosit oranı (APRI)'nin dünya sağlık örgütü tarafından (WHO) karaciğer fibrozisini tahmin etmekte kullanılabileceği belirtilmiştir (90). APRI skoru Wai ve ark.'ları tarafından kronik hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisinin anlaşılması için kullanılmıştır. Wai ve ark.'larının çalışmasında anlamlı fibrozis ve sirozu öngörmek için APRI'nin AUC değerleri sırasıyla 0.80 ve 0.89'dur (91). Xiao G. ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada APRI'nin KHB de fibrozisi öngörmekteki duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirildiğinde cut of değeri 0,5 olarak alındığında, APRI'nin %70,0 duyarlılığa ve %60,0 özgüllüğe sahip olduğu; 1.5 eşik değerinde, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %34,1 ve %89,5 olduğu gösterilmiştir (92). Huang D ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada APRI skorunun Metavir skora göre 92 tane KHB'li hastada fibrozis düzeylerini belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü LFI (liver fibrozis index) ve Fib4 skoru ile karşılaştırılmıştır. APRI'nin fibrozis 2 ve üzeri grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. AUC değeri 0.73 (0.63, 0.76), sensitivite 62.38, spesifite 71.29 ve cut of 0,58 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada LFI'nin sensitivite ve spesifitesinin APRI ve FIB4 ten yüksek olduğu gösterilmiştir (93). Tan YW. ve ark.'larının KHB tanılı 245 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların 95 tanesi ALT'si sürekli normal olan grup, 86 tanesi

aralıklı ALT yüksekliği olan ama 2 katından az yükselme olan grup, 64 tanesi aralıklı ALT yüksekliği olup 2 katından daha fazla yükselme olan grup olarak sınıflandırılmıştır. Bu gruplar arasında fibrozis düzeyi ile APRI ilişkisi incelendiğinde, ALT sürekli normal olan grupta AUC değeri 0.518, spesifite 43.1%, sensitivite, 69.6%, cut off değeri 0.202, $P = 0.7852$ olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada ALT aralıklı yüksek olan iki hasta grubunda APRI'nin fibrozis ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ALT aralıklı olarak 2 katından fazla yükselen grupta AUC değeri 0.735, spesifite 83.7%, sensitivite 85.7%, cut off değeri 1,26 olarak hesaplanmıştır (94).

Bizim çalışmamızda APRI skoru HbeAg (+) grupta ortalama $0,30 \pm 0,12$ HbeAg (-) grupta ortalama $0,24 \pm 0,11$ olarak hesaplanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$). Ancak fibrozis ile APRI ilişkisi incelendiğinde HbeAg (+) ve HbeAg (-) hasta gruplarının ikisinde ayrı ayrı ve HbeAg durumlarına bakılmaksızın yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HbeAg (+) hastalar için APRI'nin AUC değeri 0,636 spesifite %81,82 sensitivite %71,43 $p=0,370$ olarak hesaplanmıştır. HbeAg (-) AntiHbe (+) hastalar için APRI'nin AUC 0,536, spesifite %89,06, sensitivite 24,14, $p=0,581$ olarak hesaplanmıştır. Tüm bu veriler ALT düzeyi sürekli normal olan hastalarda fibrozisi öngörmede APRI'nin yeterli duyarlılık ve özgüllükte olmadığını göstermektedir.

Noninvaziv fibrozis göstergesi olarak çalışılan bir diğer parametremiz FİB4 skoru ile ilgili X.Z. Yang ve ark.'larının yapmış oldukları, 68'i KHB tanılı 27'si diğer karaciğer hastalıkları (16 otoimmün hepatit ve 9 tane yağlı karaciğer 2 tane alkolik karaciğer hastalığı) tanısı olan toplam 95 hastanın fibrozis düzeyleri ile noninvaziv metotların karşılaştırıldığı çalışmada FİB4 skoru fibrozis evresi 2 ve üzerinde olduğu durumlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve AUC 0.78, sensitivite % 83.33, spesifite %66.04 ve $p=0,001$ olarak hesaplanmıştır (95). Taneja S ve ark.'larının 330 kronik hepatit C tanılı hastanın tedavi yanıtlarının ve fibrozis düzeyinin noninvaziv yöntemlerle tahmini için yaptıkları çalışmada FİB4 değerinin siroz tanısına duyarlılığının %57,9, özgüllüğün %95,7 ve AUC değerinin 0,90 olduğunu; anlamlı fibrozis için FİB4'ün duyarlılığı ve özgüllüğünün sırasıyla %73,6 ve %68,3, AUC değerinin 0.79 olduğunu göstermişlerdir (96).

Bizim çalışmamızda FİB4 değerinin fibrozis ile ilişkisi gösterilememiştir. HbeAg (+) ve HbeAg (-) iki hasta grubunda ve HbeAg durumundan bağımsız tüm hastalarda fibrozis ile FİB4 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Bu durum çalışmamızda ALT düzeyi normal hasta grubunun çalışılması ile fibrozis skorları ortalamasının $2,02 \pm 1,13$ olması ile açıklanabilir ancak FİB4 skorunun KHB de fibrozis belirteci olarak kullanılabilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

AP indeksi hastaların yaş ve platelet değerleri ile hesaplanan bir parametre olup Poynard ve Bedossa'nın yapmış olduğu çalışmada yaş ve platelet düzeyinin fibrozis ve histolojik aktivite indeksi ile korelasyon gösteren bağımsız değişkenler olduğu gösterilmiş ve cut off değeri 6.0, sensitivite 52% ve spesifite 93% olarak hesaplanmıştır (97). Chrostek L. ve ark.'larının yapmış olduğu 142 kronik alkolizmi olan hastada karaciğer fibrozisinin noninvaziv göstergelerle karşılaştırılması çalışmasında AP indeksi için cut off değeri 4.0, sensitivite 61.3% ve spesifite 93.9% olarak hesaplanmış ve kronik alkoliklerde AP indeksinin fibrozisi göstermede zayıf bir belirteç olduğu gösterilmiştir (98).

AP indeksi bizim çalışmamızda HbeAg (+) ve HbeAg (-) iki grupta da fibrozis ile ilişkili bulunmamıştır. HbeAg (+) hastalar için cut off değeri 0,60 sensitivite %71,43, spesifite %77,2 ve $p = 0,501$ olarak hesaplanmıştır. HbeAg (-) AntiHbe (+) hastalar için cut off değeri 0,533, spesifite %71,87, sensitivite %17,24, $p = 0,580$ olarak hesaplanmıştır. Her iki grupta da istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. KHB tanılı ALT normal hasta grubunda AP indeksi fibrozis belirteci olarak anlamlı bulunmamıştır.

Trombosit boyutunu tanımlayan MPV, sadece trombosit fonksiyonu ve aktivitesinin belirteci olmayıp yeni bir inflamasyon indeksi olarak da kabul edilmektedir (99). MPV'nin çeşitli klinik problemlerde prognoz ile yüksek derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (100). Ceylan ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada KHB'li hastalarda MPV'nin karaciğer fibrozisinin göstermekten ziyade inflamasyonun şiddetinin gösteren bağımsız bir değişken olduğunu belirtmişlerdir (101). Qi ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada karaciğer sirozu olan hastalar ile sağlıklı kontroller ve nonsirotik hastalar karşılaştırıldığında, MPV değerinin siroz hastalarında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (102). Bizim çalışmamızda

MPV'nin karaciğer fibrozisi ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. HbeAg (+) ve HbeAg (-) iki hasta grubu ayrı ayrı ve tüm hastalar incelendiğinde MPV'nin karaciğer hasarını göstermekte kullanılabilecek bir parametre olmadığı sonucuna varılmıştır.

Nötrofil/Lenfosit oranının (NLR) çeşitli hastalıklarda prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (103). Kekili ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada 129 KHB tanılı hasta fibrozis düzeylerine göre fibrozis <2 ve fibrozis >2 olmak üzere iki grupta incelenmiş ve NLR'nin, KHB tanısı olan hastalarda fibrozis düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (104). Chen ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği hastalarında NLR düzeyinin sağlıklı kontrollere ve KHB hastalarına göre anlamlı derece yüksek olduğu gösterilmiştir (105). Zhang ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada NLR'nin MELD skoru ile benzer şekilde 1 aylık mortaliteyi göstermede ek bir gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (106). Park HS ve ark.'larının akut pankreatitli hastalarla yaptıkları çalışmada, 672 akut pankreatit tanılı hastayı, Atlanta kriterlerine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırmışlardır. NLR'nın şiddetli pankreatitli hastalar için cut off değeri 8.59, AUC değeri 0.821, sensitivite %82,7, spesifite %70,0, $p < 0,005$ olarak hesaplanmıştır (107). Çelikkalek M. ve ark.'larının, 89 KHB tanılı karaciğer biyopsisi yapılmış ve hasta ile 43 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada iki grup arasında NLR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada HAI ile NLR arasında negatif korelasyon olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (108).

Bizim çalışmamızda NLR ile fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HbeAg (+) ve HbeAg (-) iki grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde HbeAg (+) grupta AUC değeri 0,688, spesifite %86,36, sensitivite %57,1, $p=0,122$ olarak HbeAg (-) AntiHbe (+) grupta ise AUC değeri 0,55, spesifite %76,56, sensitivite %44,83, $p=0,411$ olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla iki grupta da fibrozis düzeyini belirlemede NLR istatistiksel olarak anlamlı değildir.

6. SONUÇ

Çalışmamıza alınmış ALT düzeyleri normal olan KHB tanılı 122 hasta, HbeAg (+) ve HbeAg (-) iki hasta grubu ayrı ayrı noninvaziv fibrozis belirteçleri açısından incelenmiştir. RDW değerinin HbeAg (+) ALT normal KHB'li hastalarda fibrozisi göstermede yüksek özgüllük orta derecede duyarlılıkta olduğu ve cut off değerinin 12 olduğu gösterilmiştir. RDW'nin AntiHbe (+) hasta grubunda fibrozis ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HbeAg durumlarından bağımsız olarak incelendiğinde RDW ile fibrozis ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması iki grup arasındaki farkın nedenini anlamak için daha fazla veriye gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

APRI, FİB4, MPV, AP indeks, NLR parametrelerinin fibrozis ile ilişkisi gösterilememiştir. Çalışmamızda APRI ve FİB4 gibi transaminazların kullanıldığı parametrelerin yeterli duyarlılıkta olmamalarını ALT düzeyi normal hasta grubunun incelenmesi ve ortalama fibrozis düzeyinin düşük olması ile açıklayabiliriz.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır, bunlar; tek merkezli bir çalışma olması, küçük bir örnekleme analiz yapılmış olması ve biyopsi sonuçlarının tek bir kişi tarafından yorumlanmamış olması, şeklindedir.

Sonuç olarak çalışmamızda KHB tanılı ALT'si normal HbeAg (+) hasta grubunda noninvaziv fibrozis belirteci olarak RDW değerinin fibrozis tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Nassal, M., Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res*, 2008. 134(1-2): p. 235-49.
2. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infectionq European Association for the Study of the Liver.
3. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Available from: <https://www.vhsd.org/tr/news/desc/5782/turkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>.
4. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. *Lancet* 1970; 7649: 695-703.
5. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis type B MS-2 strain: studies on active immunization. *JAMA* 1971; 217(1): 41-46.
6. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.
7. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:1020-1026.
8. Nakil Sayıları-TTDis KARAR DESTEK SİSTEMİ. Organ,Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı, Available from: <https://organkds.saglik.gov.tr/KamuyaAcikRapor.aspx?q=ORGANNAKLI>.
9. Nassal, M., Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res*, 2008. 134(1-2): p. 235-49.
10. Dryden KA, Wieland SF, Whitten-Bauer C et al. Native hepatitis B virions and capsids visualized by electron cryomicroscopy. *Mol Cell* 2006; 22: 843–850.
11. Seeger C1, Mason WS2.Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015 May;479-480:672-86. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.031. Epub 2015 Mar 7.
12. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology* 2009; 49(Suppl 5): 13-21.
13. Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon*. 2011;11(2):86-91.
14. Kao, JH.Chen PJ,Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2000. 118(3): p. 554-559.
15. Anna SF Lok, MD Clinical significance of hepatitis B virus genotypes, Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-significance-of-hepatitis-b-virus-genotypes?search=hepatitis%20b%20genotype&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Jan 03, 2019.
16. Ferrari C *Liver Int*. HBV and the immune response. 2015 Jan;35 Suppl 1:121-8.
17. Chang JJ Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and Cell Biology* 2007; 85:16–23.

18. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2004; 24:3-10.
19. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2003;38(5):1075-86.
20. Özacar T. Hepatit B Virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). *enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1882-1904.
21. Anna SF Lok, MD Hepatitis B virus: Screening and diagnosis. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis?search=hepatitis%20b%20natural%20history&source=search_result&selectedTitle=11~150&usage_type=default&display_rank=11#H2. Aug 22, 2018.
22. Nguyen, T., P. Desmond, and S. Locarnini, The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B. *Hepatology international.*
23. Hoofnagle, J.H. schaffer, D.F. Serologic markers of hepatitis B Virüs infection. *Seminars in liver disease,* 1986; 6(1): 1–10.
24. Shintaro Nagashima, Chikako Yamamoto, Ko Ko, et al. Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination. *Vaccine,* 2019-01-03, Volume 37, Issue 1, Pages 145-151, Copyright © 2018 The Authors
25. Huzly, D., et al., Comparison of nine commercially available assays for quantification of antibody response to hepatitis B virus surface antigen. *Journal of clinical microbiology,* 2008. 46(4): p. 1298-1306.
26. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007.* ss: 124-34.
27. Rihwa Choi, Yejin Oh, Seungman Park, Sang Gon Lee, Eun Hee Lee. Understanding the patient population and test utilization for hepatitis B virus testing First published: 30 September 2019, Available from: <https://doi.org/10.1002/jcla.22987>.
28. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(3): 426-39.
29. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
30. April W Armstrong, MD, MPH. Treatment selection for moderate to severe plaque psoriasis in special populations. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-selection-for-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-in-special-populations?search=graphics%20hepatitis%20b&source=graphics_search&graphicRef=69344#graphicRef69344. May 29, 2018.
31. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:13293–13305.
32. Anna SF Lok, MD. Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history, Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-clinical-manifestations-and-natural->

history?search=chronic%20hepatitis%20b&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H8. Apr 02, 2018.

33. Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. Hong Kong Liver Fibrosis Study Group Hepatology. 2007;46(2):395.
34. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, et al. Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. Hepatology. 1992;15(5):770.
35. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology. 1987;92(6):1839.
36. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. J Med Virol. 1984;13(4):385.
37. Hsu HC, Su IJ, Lai MY, Chen DS, Chang MH, Chuang SM, Sung JL. Biologic and prognostic significance of hepatocyte hepatitis B core antigen expressions in the natural course of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 1987;5(1):45. Jeng WJ, Sheen IS, Liaw YF Hepatitis B virus DNA level predicts hepatic decompensation in patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(6):541. Epub 2010 Mar 16.
38. Jeng WJ, Sheen IS, Liaw YF Hepatitis B virus DNA level predicts hepatic decompensation in patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(6):541. Epub 2010 Mar 16.
39. Lok AS, Lai CL. Alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1989;9(1):110.
40. Hsu, Y.S, Chien RN, Yeh CT, et al., Long-term outcome after spontaneous HBcAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology, 2002. 35(6): p. 1522-1527.
41. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet. 1989;2(8663):588.
42. Hadziyannis, S.J. and D. Vassilopoulos, Hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. Hepatology, 2001. 34(4): p. 617-624.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57 167–185.
44. Caroline Charrea, Massimo Levreroa, Fabien Zoulima, Caroline Scholtès. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management. Antiviral Research 169 (2019) 104553.
45. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. J Hepatol 2015;62:956–967.
46. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. Virology Journal 2005; 2 : 82.

47. MacSween RNM, Burt Ad, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP. Acute and chronic viral hepatitis. In: Ferrell LD, Theise ND, Scheuer PJ, eds. *Pathology of The Liver*, 4th edn, Philadelphia: Elsevier Science, 2003; pp: 313-362.
48. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2001;21(3):351.
49. Gressner AM. The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res*. 1998;292(3):447.
50. McGuire RF, Bissell DM, Boyles J, Roll FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology*. 1992;15(6):989.
51. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(7):397. Epub 2017 May 10.
52. George J, Wang SS, Sevcik AM, et al. Transforming growth factor-beta initiates wound repair in rat liver through induction of the EIIIA-fibronectin splice isoform. *Am J Pathol*. 2000;156(1):115.
53. Perepelyuk M, Terajima M, Wang AY, et al. Hepatic stellate cells and portal fibroblasts are the major cellular sources of collagens and lysyl oxidases in normal liver and early after injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Mar;304(6):G605-14. Epub 2013 Jan 17.
54. Maria Isabel Fiel, MD, FAASLD. Histologic scoring systems for chronic liver disease. Available from: https://www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease?source=history_widget.
55. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696.
56. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):475.
57. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, et al. Hepatitis Network 49 Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):257.
58. Felipe B Collares, MD, Stephan Anderson, MD. Transjugular liver biopsy. Available from: https://www.uptodate.com/contents/transjugular-liver-biopsy?search=liver%20biopsy%20complications&topicRef=3587&source=see_link.
59. Contraindications to a percutaneous liver biopsy. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F78374&topicKey=GAST%2F3587&search=liver%20biopsy%20complications&rank=1~150&source=see_link.
60. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431.
61. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. Classification of chronic hepatitis. *Lancet*. 1968;2(7568):626.
62. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):15.

63. Samir Abdullazade, Taylan Kay, Özey Gököz, Sevgen Önder, Cenk Sökmensüer. The Relationship between Treatment Response and Histological Scoring Systems Applied in Chronic Hepatitis B. 2017;7 (1): 19-25.
64. Sherman KE, Goodman ZD, Sullivan SD, Faris-Young S. Liver biopsy in cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2007;102:1-5.
65. Lu LG, Zeng MD, Wan MB et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. World J.
66. Michael P Curry, MDNezam H Afdhal, MD, FRCP. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Overview of serologic and radiographic tests. Available from: https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-overview-of-serologic-and-radiographic-tests?source=history_widget. Nov 20, 2018.
67. Martínez SM1, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology. 2011 Jan;53(1):325-35. doi: 10.1002/hep.24013. Epub 2010 Nov 29.
68. Tianhui Liu, Xiaoming Wang, Morten A. et al. Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis. Biomark Insights. 2012; 7: 105–117.
69. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, 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.
70. Cemal BULUT, M. Arzu YETKİN, Muzaffer ÇAYDERE, et al. Kronik Viral Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Saptamada Noninvaziv Yöntemlerin Değerlendirilmesi. FLORA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi.
71. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846.
72. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. Gastroenterology. 1991;100(5 Pt 1):1397.
73. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;45(2):297.
74. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 1998;93(1):44.
75. Liu H, Zhang H, Wan G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis liver failure. J Viral Hepat 2014; 21:499-507.
76. Kazım KIRATLI, Erdem ÇEVİK. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Bulunan Kişilerde Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit Dağılım Genişliğinin ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin Araştırılması. Viral Hepatitis Journal 2017;23(2):60-63.
77. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. Division of Emergency Medicine, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania 15212, J Emerg Med. 1991;9 Suppl 1:71-4.

78. Aulakh R, Sohi I, Singh T, Kakkar N Indian J. Red cell distribution width (RDW) in the diagnosis of iron deficiency with microcytic hypochromic anemia. *Pediatr.* 2009 Mar; 76(3):265-8.
79. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 3; 50(1):40-7.
80. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation.* 2008 Jan 15; 117(2):163-168.
81. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010 Feb 1; 105(3):312-7.
82. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23; 169(6):588-94.
83. Mengjie Zhu, Man Han, Xiaoyu Xiao, et al. Dynamic Differences Of Red Cell Distribution Width Levels Contribute To The Differential Diagnosis Of Hepatitis B Virus-related Chronic Liver Diseases: A Case-control Study. *Int J Med Sci.* 2019; 16(5): 720–728.
84. Junjun Cai, Kai Wang, Tao Han, Huiqing Jiang. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov; 97(46): e13324.
85. R. Huang, Yang C, Wu K, et al. Red cell distribution width as a potential index to assess the severity of hepatitis B virus-related liver diseases, *Hepatol. Res.* 44 (2014) e464–470.
86. Y. Kai, G. Zishu, G. Shihe, G. Yufeng, Z. Qiang, Changes in red blood cell distribution width is associated with liver function parameters and prognosis in patients with chronic HBV liver disease, *Clin. Lab.* 62 (2016) 2197–2202.
87. Fan X, Deng H, Wang X et al. Association of red blood cell distribution width with severity of hepatitis B virus-related liver diseases. *Clin Chim Acta.* 2018 Jul; 482:155-160.
88. Smirne C, Grossi G, Pinato DJ, et al. Evaluation of the red cell distribution width as a biomarker of early mortality in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2015; 47:488-94. 10.1016/j.dld.2015.03.011.
89. E. Cetinkaya, K. Senol, B. Saylam, M. Tez, Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis, *World. J. Gastroenterol.* 20 (2014) 14450–14454.
90. World Health Organization . Geneva: World Health Organization; 2015. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.
91. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-526.

92. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61:292–302.
93. Huang D, Lin T, Wang S, et al. The liver fibrosis index is superior to the APRI and FIB-4 for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in China. *BMC Infect Dis*. 2019 Oct 22;19(1):878. doi: 10.1186/s12879-019-4459-4.
94. Tan Y, Zhou XB, Ye Y, He C, Ge GH. Diagnostic value of FIB-4, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and liver stiffness measurement in hepatitis B virus-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 21;23(31):5746-5754. doi: 10.3748/wjg.v23.i31.5746.
95. X.-Z. Yang, A.-W. Gen, J.-C. Xian, L. Xiao. Diagnostic value of various noninvasive indexes in the diagnosis of chronic hepatic fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22 (2): 479-485.
96. Taneja S, Tohra S, Duseja A, Dhiman RK, Chawla YK. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis By Transient Elastography and FIB4/APRI for Prediction of Treatment Response in Chronic Hepatitis C-An Experience from a Tertiary Care Hospital. *J Clin Exp Hepatol*. 2016 Dec;6(4):282-290. doi: 10.1016/j.jceh.2016.08.001. Epub 2016 Aug 18.
97. T. Poynard and P. Bedossa, “Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitisC virus,” *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 4, no. 3, pp. 199–208, 1997.
98. Chorstek L, Przekop D, Gruszevska E, Gudowska-Sawczuk M, Cylwik B. Noninvasive Indirect Markers of Liver Fibrosis in Alcoholics. *Hindawi BioMed Research International* Volume 2019, Article ID 3646975, 9 pages.
99. A. Abdel-Razik, W. Eldars, E. Rizk, Platelet indices and inflammatory markers as diagnostic predictors for ascitic fluid infection, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 26 (2014) 1342–1347.
100. W.J. Shen, Fu S, Li N, et al. Decreased mean platelet volume is associated with cervical cancer development, *Asian, Pac. J. Cancer Prev*. 18 (2017) 1769–1772.
101. B. Ceylan Fincanci M, Yardimci C, et al. Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 25 (2013) 606–612.
102. X.T. Qi, F. Wan, Y. Lou, B. Ye, D. Wu, The mean platelet volume is a potential biomarker for cirrhosis in chronic hepatitis B virus infected patients, *Hepatogastroenterology* 61 (2014) 456–459.
103. T. Bhat, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review, *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther*. 11 (2013) 55–59.
104. M. Kekilli, A. Tanoglu, Y.S. Sakin, M. Kurt, S. Ocal, S. Bagci, Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World. J. Gastroenterol*. 21 (2015) 5575–5581.
105. L. Chen, Y. Lou, Y. Chen, J. Yang, Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure, *Int. J. Clin. Pract*. 68 (2014) 1034–1040.

- 106.** H. Zhang, Q. Sun, W. Mao, J. Fan, B. Ye, Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts early mortality in patients with HBV-related decompensated cirrhosis, *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016 (2016) 4394650.
- 107.** Park HS, In SG, Yoon HJ, Lee WJ, Woo SH, Kim D. Predictive values of neutrophil-lymphocyte ratio as an early indicator for severe acute pancreatitis in the emergency department patients. *J Lab Physicians.* 2019 Jul-Sep;11(3):259-264. doi: 10.4103/JLP.JLP_82_19.
- 108.** M. Celikbilek, S. Dogan, Ş.Gürsoy et al. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B, *World. J. Hepatol.* 5 (2013) 439–445.

