



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

HEPATİT B VİRÜSÜ İLE İNFEKTE HASTALARDAKİ
BİYOBELİRTEÇLERİN İRDELENMESİ

Dr. Murat ERGÜN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Onur ÜNAL

ISPARTA – 2025

BEYAN

“*Hepatit B Virüsü ile İnfekte Hastalardaki Biyobelirteçlerin İrdelenmesi*” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Murat ERGÜN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Onur ÜNAL

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren, tez çalışmam süresince değerli vaktini ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Onur ÜNAL hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bugünlere gelmemde emeği olan, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterici olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Onur KAYA hocama teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, sayın Prof. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM, Prof. Dr. Gülruhsar YILMAZ ve Doç. Dr. Esra Nurlu TEMEL hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde görevli tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İyi günde kötü günde her zaman yanımda olan, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim sevgili eşim Bensu'ya ve hayatımıza girdiğinden beri en büyük neşe kaynağım olan bal kızım Alin'ime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Murat ERGÜN

Isparta, 2025

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BEYAN	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Bulaşma Yolları	4
2.4. Viroloji.....	5
2.5. HBV Genetik Çeşitliliği.....	6
2.6. İmmünpatogenez	7
2.7. Sınıflandırma.....	7
2.8. Tanı	10
2.9. Klinik.....	11
2.9.1. Siroz ve HCC Risk Faktörleri	11
2.10. Tedavi.....	12
2.10.1. Tedavi Hedefleri	12
2.10.2. Tedavi Endikasyonları	12
2.10.3. Tedavi Stratejileri.....	14
2.10.4. Tedaviye Yanıt Kriterleri	15
2.10.4.1. Virolojik Yanıt	16
2.10.4.2. Serolojik Yanıt	16
2.10.4.3. Biyokimyasal Yanıt.....	17
2.10.4.4. Histolojik Yanıt.....	17
2.10.5. Tedavi Sonlanım Noktaları	17
2.11. Biyobelirteçler.....	17
2.11.1. Pan-immün İnflamasyon Değeri	18
2.11.2. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi	18
2.11.3. Plateletcrit (PCT)	18

2.11.4. Platelet Lenfosit Oranı (PLR)	19
2.11.5. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR).....	19
2.11.6. Monosit Lenfosit Oranı (MOLR).....	19
2.11.7. Aspartat Aminotransferaz Platelet Oranı İndeksi	19
2.11.8. Fibrozis 4 İndeksi.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Etik Kurul Onayı	21
3.2. Çalışma Planı	21
3.3. Hastaların Seçimi	21
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	23
4. BULGULAR.....	25
4.1. Kronik Hepatitli Grup ile Biyopsi Sonucunda Kronik Enfeksiyon Saptanan Grubun Biyopsi Öncesi Değerlerinin Karşılaştırılması	26
4.2. Kronik Hepatitli Grup ile Biyopsi Sonucunda Kronik Enfeksiyon Saptanan Grubun Biyopsi Sonrası Altıncı Ay Değerlerinin Karşılaştırılması	30
4.3. Kronik Hepatitli Grup ile Kronik Enfeksiyon (Biyopsili ve Biyopsisiz) Grubunun Karşılaştırılması.....	32
4.4. Biyopsi Sonucunda Kronik Enfeksiyon Olan Grup ile Biyopsi Yapılmadan Kronik Enfeksiyon ile Takip Edilen Grubun Karşılaştırılması.....	35
4.5. Kronik Hepatitli Grup ile Kronik Enfeksiyon (Biyopsisiz) Grubunun Karşılaştırılması	38
4.6. Kronik Hepatitli Grubun Biyopsi Öncesi Dönem ve Biyopsi Sonrası Altıncı Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılması	40
4.7. Biyopsi Yapılan Hastaların Düşük ve Yüksek Fibrozis Skoruna Göre Karşılaştırılması	42
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ.....	60
ÖZET.....	61
ABSTRACT	62
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek 1. Etik Kurul Kararı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Alfa-feto protein
AHB	: Akut hepatit B
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-HBc	: Hepatit B kor antikoru
Anti-HBe	: Hepatit B virüsü e antijenine karşı gelişen antikor
Anti-HBs	: Hepatit B virüsü yüzey antikoru
APRI	: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi
AST	: Aspartat aminotransferaz
cccDNA	: Covalently closed circular DNA
CD4	: Yardımcı T hücresi
CD8	: Sitotoksik T hücresi
CP	: Child-Pugh
DM	: Diyabet mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ETV	: Entekavir
FİB-4	: Fibrosiz 4 indeksi
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAI	: Histolojik aktivite indeksi
HBcAg	: Hepatit B virüsü kor antijeni
HBeAg	: Hepatit B virüsü zarf antijeni
HBsAg	: Hepatit B virüsü yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HT	: Hipertansiyon
INR	: International normalized ratio

ISI	: Uluslararası duyarlılık indeksi
IL-6	: İnterlökin-6
KHB	: Kronik hepatit B
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MELD	: Model for End-stage Liver Disease
MOLR	: Monosit lenfosit oranı
MPV	: Mean platelet volume
MR	: Manyetik rezonans
mRNA	: Messenger RNA
NA	: Nükleot(z)id analogları
NAFLD	: Non-alcoholic fatty liver disease
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
NPD	: Negatif prediktif değer
NÜS	: Normalin üst sınırı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT	: Plateletcrit
PegIFN	: Pegile-interferon
PIV	: Pan-immün inflamasyon değeri
PLR	: Platelet lenfosit oranı
Pol/RT	: Polimeraz, revers transkriptaz aktivitesi
PPD	: Pozitif prediktif değer
RNA	: Ribonükleik asit
ROC	: Receiver operating characteristic
Sİİ	: Sistemik immün-inflamasyon indeksi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
SVO	: Serebro-vasküler olay
TAF	: Tenofovir alafenamid fumarat
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
USG	: Ultrasonografi

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve fazları.....	9
Tablo 2.2. HCC geliştirme risk faktörleri.....	12
Tablo 2.3. PegIFN ve NA tedavilerinin karşılaştırılması.....	15
Tablo 2.4. Nükleot(z)id analogu tedavisi alan hastalarda virolojik yanıt kriterleri ..	16
Tablo 2.5. PegIFN tedavisi alan hastalarda virolojik yanıt kriterleri	16
Tablo 4.1. Hepatit B virüsü ile infekte hastalardaki demografik özellikler	26
Tablo 4.2. Hepatit B virüsü ile infekte hastalardaki komorbiditeler	26
Tablo 4.3. Hepatit B virüsü ile infekte hastalardaki HBeAg ve anti-HBe serolojileri	26
Tablo 4.4. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması	27
Tablo 4.5. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRI, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.6. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların FİB-4, APRI ve ALT değerlerine göre 02.11.2024 tarihli SUT'a uygunluğu	30
Tablo 4.7. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların biyopsi sonrası altıncı ay hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması	30
Tablo 4.8. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların biyopsi sonrası altıncı ay biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRI, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.9. Kronik hepatit ve kronik enfeksiyon (biyopsili ve biyopsisiz) cinsiyet dağılımı	33
Tablo 4.10. Kronik hepatit saptanan grup ile kronik enfeksiyon (biyopsili ve biyopsisiz) ile takip edilenlerin hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.11. Kronik hepatit saptanan grup ile kronik enfeksiyon (biyopsili ve biyopsisiz) ile takip edilenlerin biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRI, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.12. Biyopsi sonucunda kronik enfeksiyon saptanan grup ile biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen grubun hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması.....	36

Tablo 4.13. Biyopsi sonucunda kronik enfeksiyon saptanan grup ile biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen grubun biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRİ, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.14. Kronik hepatit ve kronik enfeksiyon (biyopsisiz) ile takip edilen grupların hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması	38
Tablo 4.15. Kronik hepatit ve kronik enfeksiyon (biyopsisiz) ile takip edilen grupların biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRİ, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.16. Kronik hepatitli hastaların biyopsi öncesi dönemde ve biyopsi sonrası altıncı aydaki biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRİ, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.17. Kronik hepatitli hastaların biyopsi öncesi dönemde ve biyopsi sonrası altıncı aydaki hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorlarının karşılaştırılması	42
Tablo 4.18. Düşük ve yüksek fibrozis grubunda laboratuvar parametrelerinin, PLR, PIV, Sİİ, PCT, HBV DNA, FİB-4 ve APRİ skorlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 5.1. DSÖ, KHB hastalarında karaciğer fibrozisi ve siroz için cut-off değerler	55

1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Etkili ve güvenli aşının 1981 yılında bulunması ve bebeklerde evrensel aşılanmanın uygulanması sonucu görülme sıklığında keskin bir düşüş olmuştur; fakat son yıllarda dünya coğrafyasında yaşanan göçler nedeniyle hala önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 yılında 254 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığını, her yıl yaklaşık 1,2 milyon kişinin yeni tanı aldığını ve çoğunluğu siroz ve hepatosellüler karsinomdan (HCC) oluşan 1,1 milyon kişinin kronik hepatit B ve komplikasyonlarından hayatını kaybettiğini tahmin etmektedir. Hastalıktan korunma ve bulaşma yolları ile ilgili eğitimlerin verilmesi, farkındalığın artırılması, aşılama faaliyetlerinin yaygınlaştırılması ve özellikle anne ile bebek arasındaki bulaşı önlemek için gerekli tedbirlerin alınması önem taşımaktadır.

Hastalığın erken tanınması ve tedavi edilmesi siroz ve HCC gibi oluşabilecek komplikasyonları azaltır. Karaciğer biyopsisi fibroz değerlendirilmesinde kullanılan altın standart yöntemdir (1). Biyopsinin invaziv bir işlem olması, komplikasyonları ve maliyeti nedeniyle klinisyenler alternatif tanı yöntemi araştırmaya yönelmiştir (2). Ayrıca karaciğer biyopsisi örneklem hataları nedeniyle karaciğerin bütünü temsil edememektedir (3).

Noninvaziv yöntemlerin kolay uygulanabilmesi, düşük maliyetli ve tekrarlanabilir olması avantajlarıdır. Karaciğer fibrozisinin dinamik bir süreç olması, fibrozis takibinde noninvaziv yöntemleri öne çıkarmıştır (2). Son yıllarda yapılan çalışmalar panimmün inflamasyon değerinin (PIV), sistemik inflamasyonu göstermede faydalı olabileceğini vurgulamaktadır (4). Nötrofil-lenfosit oranı, monosit-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı gibi diğer biyobelirteçlerin aksine PIV skorlamasının daha kapsamlı olması, inflamasyonun daha güçlü bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (5). Pan-immün inflamasyon değeri formülü, (Nötrofil x Monosit x Platelet) / Lenfosit olarak hesaplanır.

Son dönemde sık kullanılan biyobelirteçlerden, aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi (APRI) ve fibrosiz-4 indeksi de (FIB-4) yakın tarihte ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) yer almıştır.

Çalışmamızda PIV, sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ), APRI, FIB-4 ve plateletcrit gibi biyobelirteçlerin karaciğerdeki inflamasyonu öngörmedeki başarısı irdelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Hepatit B virüsünün evrimsel tarihi belirsizliğini korumaktadır ve bu konu hakkında çok sayıda teori üretilmiştir. Bu teoriler ağırlıklı olarak moleküler filogenetik çalışmalardan elde edilmiştir. Bu teorilerden biri olan Yeni Dünya teorisi, virüsün Amerika topraklarında ortaya çıktığı, Avrupalı'larla temasın ardından son 400 yılda Eski Dünya topraklarına geldiğini savunmaktadır (6). Fakat 16. yüzyıla ait bir Kore mumyasında antik HBV deoksiribonükleik asit (DNA) saptanması bu teoriyi çürütmüştür.

İnsan suşlarının günümüzden yaklaşık 7.000-10.000 yıl önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (7). Hipokrat ilk defa fulminan hepatit geçiren ve 11 gün içerisinde ölen bir hastada epidemik sarılığın klinik özelliklerini tanımlamıştır (8). Tarihte kayıtlara geçen ilk sarılık epidemisi Napoleon'un Mısır'a düzenlediği seferde görülmüştür (9). Bremen'de 1883 yılında çiçek hastalığı salgınında kullanılan, insanların lenf sıvısından elde edilen aşılar 1291 tersane işçisinden 191'inde sarılık gelişmesine sebep olmuş ve bu olay kan ürünleri ile hepatit salgınına sebep olan en eski olay olarak kayıtlara geçmiştir (10). Bu dönemlerde kan ürünleri ile bulaşan olguları tanımlamak için serum hepatiti tabiri kullanılırken, hepatit B terimini ilk defa 1947 yılında MacCallum kullanmıştır (9).

Virüs ilk kez 1966 yılında Baruch Blumberg tarafından insan serum proteinlerindeki pleomorfizm incelenirken, hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) saptanması ile keşfedilmiştir (10). Bu keşif Baruch Blumberg'e 1976 yılında 'Nobel Tıp ve Fizyoloji' ödülünü kazandırmış ve 2011 yılındaki vefatından sonra doğum günü olan 28 Temmuz tarihi 'Dünya Hepatit Günü' olarak kutlanmaya başlanmıştır. David Dane ve diğer araştırmacılar 1970 yılında elektron mikroskobu ile virüsü tespit etmiştir. Araştırmacının adına ithafen viral DNA genomunu içeren 42 nm çapındaki enfeksiyöz küresel yapıya Dane partikülü ismi verilmiştir. 1979 yılında ise hasta serumundan HBV DNA sekans analizi yapılmıştır ve böylece moleküler yapı ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

2.2. Epidemiyoloji

Hepatit B virüsü enfeksiyonu dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Siroz ve karaciğer kanseri geliştirebilme riski nedeniyle önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Antiviral tedavi küratif olmasa da siroz ve kanser riskini azaltmakta faydalıdır. Ayrıca hastalığın önlenmesi açısından etkili aşılarla mevcuttur. Hepatit B virüsü enfeksiyonuna karşı aşılama 2011 yılının sonuna kadar 180 ülkede rutin çocukluk aşılamalarına dahil edilmiştir (11). Ülkemizde ise 1998 yılında rutin aşılama programına alınmıştır. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi inatçı enfeksiyon, siroz ve HCC nedeniyle hayatını kaybetmektedir (12). Hepatit B virüsüne bağlı siroz ve HCC nedeniyle ölüm 1990-2013 yılları arasında %33 oranında artış göstermiştir (13).

Kronik hepatit B (KHB) prevalansı ülkeler arası farklılık göstermektedir. Vaka sayısı \geq %8 olan ülkeler yüksek prevalanslı, %2-7 olan ülkeler orta prevalanslı, $<$ %2 olan ülkeler düşük prevalanslı ülke olarak tanımlanmıştır (14). Dünya nüfusunun yaklaşık %45 kadarının yüksek prevalans bölgesinde yaşadığı düşünülmektedir (15). Ülkemizde 18 yaş üstü her üç kişiden biri HBV ile enfekte veya enfeksiyonu geçirmiş durumdadır (16). Ülkemizde 2011 yılında yapılan bir çalışmada tahmini KHB vaka sayısı 3.3 milyon olarak bildirilmiştir (17). Erişkin yaş grubunda 2014 yılında yapılan bir çalışmada ise ülkemizde KHB prevalansı %4 olarak bulunmuştur ve ülkemiz orta prevalanslı ülkeler arasında yer almaktadır (18). Ülkemizdeki 2012-2016 yılları arasında karaciğer nakli sebeplerinin yarısından fazlası viral hepatit nedeniyledir (19). Yüksek endemik ülkelerdeki prevalans; sosyo-ekonomik düzeydeki iyileşmeler, aşılama programları, etkili antiviral tedaviler ile gerilemektedir (20). Ancak Avrupa'daki düşük endemik ülkelerdeki prevalans son yıllarda yaşanan göç ve nüfus hareketleri nedeniyle değişiklik göstermektedir (21).

2.3. Bulaşma Yolları

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun kuluçka süresi 30-180 gün arasındadır. Hepatit B virüsü; perinatal, perkutanöz, cinsel temas ve yakın temas (muhtemelen hiperendemik bölgelerde açık kesi ve yaralardan) ile bulaşabilir (22). Endemik bölgelerde perinatal bulaş kronik enfeksiyonun en önemli nedeni olarak görülmektedir. Prevalansı düşük olan bölgelerde cinsel temas ve intravenöz madde

kullanımı yoluyla bulaş önemli paya sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından transfüzyonlarda HBsAg ve hepatit B virüsü kor antikoru (Anti-HBc) taraması önerilmektedir (23). Bu uygulama tranfüzyon ile HBV bulaşma riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Akut maruziyet sonrası kronikleşme riski hepatit B virüsü zarf antijeni (HBeAg) pozitif anneden doğan çocuklarda %90'larda iken, bebekler ve 5 yaş altı çocuklarda %25-30, yetişkinlerde ise %5'in altındadır (24).

2.4. Viroloji

Hepatit B virüsü, *Hepadnaviridae* ailesine ait *Orthohepadnavirüs* genusunda yer alan yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan küçük, zarflı, primer hepatotropik DNA virüsüdür. Virüs konakçıda hepatositlerde çoğalır ve virionlar hücre salı yoluyla sitopatik etki yapmadan salınır. Viral genom son derece kompakt organizasyon göstermektedir. Küçük, gevşek, çift sarmallı, sirküler DNA yedi proteini kodlayan dört okuma çerçevesine sahiptir:

1. HBeAg
2. Hepatit B kor antijeni (HBcAg)
3. HBV polimeraz, revers transkriptaz aktivitesi (Pol/RT)
4. PreS1/ PreS2/ HBsAg (yüzey zarf glikoproteinleri)
5. HBx (x antijen, transkripsiyon düzenleyicisi)

Virüs, hepatositlerde safra asidi transportunda rol alan sodyum taurokolat reseptörü ile hücre yüzeyine tutunur (25). Virüsün daha sonra endositoz ve hücre membranına füzyon yoluyla olmak üzere 2 farklı şekilde hücre içine girdiği düşünülmektedir (26). Hepatositlere girdikten sonra gevşek sirküler DNA nükleus içine taşınır. Çekirdek içinde negatif iplikçikli DNA molekülünün 5' ucuna kovalent olarak bağlı viral DNA polimeraz ile pozitif iplikçikli DNA molekülünün 5' ucundaki ribonükleik asit (RNA) oligomerinin uzaklaştırılması, pozitif iplikçiğin tamamlanması ve DNA iplikçiklerinin uçlarının ligasyonu ile kovalent, kapalı, sirküler DNA (cccDNA) oluşmaktadır. Bu süreçte endonükleazlar ve ligazlar ile konak DNA tamir mekanizmasında yer alan hücre salı enzimlerin görev aldığı düşünülmektedir (27). Kovalent, kapalı, sirküler DNA molekülü oluştuktan sonra

konak kromatinine katılır ve viral messenger RNA (mRNA) transkripsiyonu ile replikasyon için şablon görevi görür (28). Viral genomun konakçı genomuna entegrasyonu rastgele gerçekleşmektedir (29). İmmün sistem ve mevcut antiviraller, cccDNA yapısına etki edememektedir. Fakat immün sistem enfekte hepatositleri parçalayarak cccDNA yükünü önemli ölçüde azaltabilmektedir. Ayrıca enfekte hepatositlerden salınan interferon a/b, çok sayıda indüklenebilir *interferon* genlerinin ekspresyonunu arttırarak, viral replikasyonu engellemek amacıyla çeşitli antiviral mekanizmaları devreye sokmaktadır (30, 31).

Hepatit B virüsü replikasyonunda reverse transkriptaz enziminin rolü önemlidir. Bu enzim hataya açıktır ve mutasyon oranı yüksektir (32). En sık görülen HBV mutasyonları arasında prekor bölgesindeki 1896. pozisyondaki tek nükleotid değişimi ve bazal kor bölgesindeki 1762. ve 1764. pozisyonlardaki çift nükleotid değişimi yer almaktadır. Bu mutasyonlar virüsün replikasyon kapasitesini etkilemeden HBeAg üretimini ortadan kaldırmakta veya azaltmaktadır. Bu da HBeAg negatif kronik enfeksiyon tablosuna sebep olmaktadır (33).

Kantitatif HBsAg düzeyi genotip (A'da en yüksek) ve PreS1/ PreS2 mutasyonların varlığına göre değişkenlik göstermektedir. HBeAg pozitif hastalarda, negatiflere göre daha yüksektir (34). Yüksek kantitatif HBsAg değerleri siroza ve HCC'ye ilerleme açısından risk teşkil etmektedir (34).

2.5. HBV Genetik Çeşitliliği

Hepatit B virüsü yaklaşık 3200 baz çiftinden oluşan dairesel DNA genomuna sahiptir (35). Revers transkriptaz enziminin düzeltme aktivitesinin eksikliği viral genomda çeşitli mutasyonlara neden olmaktadır. Bu da enfekte bireylerde genetik olarak farklı türlerin bir arada bulunmasına sebep olmaktadır. Virüs, hepatosit, immün cevap ve antiviral tedavi arasındaki etkileşim farklı türlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. On farklı genotip mevcuttur (A-J) (36). Genotiplerin prevalansı coğrafik olarak değişmektedir. Genotip A; Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Afrika'da yaygın iken, genotip B ve C; Asya'da, genotip D ise çoğunlukla Akdeniz ülkeleri ve Hindistan'da görülmektedir (32). Ülkemizde genotip D ve subtip *ayw* baskındır. Genotip tipleri tedaviye yanıtta önemli olup prognozu etkileyebilmektedir.

Örneğin, genotip A ve B'nin, genotip C ve D'ye kıyasla interferon tedavisine daha iyi yanıt verdiği görülmüştür (37).

2.6. İmmünpatogenez

Akut enfeksiyon sonrası güçlü adaptif T hücre yanıtını takiben sitotoksik ve sitotoksik olmayan yollarla antiviral sitokinlerin salınımı ile, ayrıca B hücrelerinin ürettiği nötralizan antikorların etkisi ile virüsün yayılımı engellenmektedir (38, 39). Akut hepatit B (AHB) tablosunda güçlü yardımcı T hücre (CD4) ve sitotoksik T hücre (CD8) yanıtı görülürken, KHB'de ise bu yanıtın zayıfladığı, mevcut durumun da hastalığın kronikleşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (40).

Akut enfeksiyon kronikleştiğinde HBV'ye özgü T hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma olmaktadır. Li ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı çalışmada *INTS10* geninin enfeksiyonun kronikleşmesi açısından önemli olduğu; *IRF3* geninden üretilen anti-virüs interferonlarının ise viral klirensi sağlamada önemli olduğu belirtilmektedir (41).

Hastalığın kronikleşmesinde konakçı immün sisteminin yanı sıra viral antijenlerin fazla miktarda üretilmesinin de etkisi vardır. T regülatuar hücreler, HBeAg ve HBsAg tarafından uyarılarak T lenfositleri süprese etmekte ve hastalığın kronikleşmesine sebep olmaktadır. Ayrıca hepatositlerin yarılanma ömrü uzundur ve ortalama 6-12 ay olarak tahmin edilmekte bu da mevcut enfeksiyonun kalıcılığını arttırmaktadır (42). Akut hepatit B enfeksiyonundan serolojik olarak iyileşen kişiler HBV genomunun bazı epitoplarına karşı güçlü T hücre yanıtı geliştirirler (32).

2.7. Sınıflandırma

HBsAg'nin altı aydan uzun süre sebat etmesi hastalığın kronikleştiğini gösterir. Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçının immün cevabı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir. Hepatit B virüsü direk sitopatik etki göstermez; virüs ile infekte hepatositlere konağın gösterdiği immün cevabın karaciğer hasarında rol oynadığı düşünülmektedir (43). Kronik HBV enfeksiyonu, HBeAg, HBV DNA düzeyleri, karaciğerde inflamasyon varlığı ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerine göre 5 faza ayrılmıştır (Tablo 2.1).

Kronik HBV enfeksiyonu 5 kategori altında sınıflandırılır (44).

1. HBeAg pozitif kronik enfeksiyon
2. HBeAg pozitif kronik hepatit
3. HBeAg negatif kronik enfeksiyon
4. HBeAg negatif kronik hepatit
5. HBsAg negatif faz

1. Faz 1 HBeAg pozitif kronik enfeksiyon: Geçmiş rehberlerde immün toleran faz olarak adlandırılırdı. HBeAg'nin pozitif, HBV DNA düzeylerinin yüksek, ALT'nin normal olduğu, karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrosizin olmadığı veya çok az düzeyde olduğu fazdır. Korunmuş spesifik T hücre fonksiyonu nedeniyle bu faz perinatal enfeksiyon geçiren kişilerde daha sık ve uzun sürelidir (45). Spontan HBeAg kaybı oranları bu aşamada çok düşüktür. Bu dönemde bulaşıcılık yüksektir. Hastalar üç-altı ay aralıklarla takip edilmeli, eğer ALT seviyeleri yükselirse daha sık takip edilmelidir (46). Genel olarak tedavi önerilmemekle birlikte özellikle 40 yaşın üzerinde, küçük yaşlarda enfekte olan ve devamlı bir şekilde ALT yüksekliği olan hastalarda karaciğer biyopsisi düşünülebilir (47).

2. Faz 2 HBeAg pozitif kronik hepatit: İmmün yanıtın devreye girmesi ile karaciğerde hasar görülmeye başlanır (48). HBeAg pozitif, HBV DNA ve ALT değerleri yüksek, karaciğerde orta veya ciddi nekroinflamasyon ve ilerlemiş fibrosiz mevcuttur (44). İlk aşamadan birkaç yıl sonra meydana gelir. Çoğu hasta HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA süpresyonu ile HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazına girer. Diğer hasta grubu HBV'yi kontrol etmede başarısız olabilir ve HBeAg negatif kronik hepatit fazına ilerleyebilir. Yıllık spontan HBeAg kaybı %3-12 oranında beklenmektedir (49).

3. Faz 3 HBeAg negatif kronik enfeksiyon: Geçmiş rehberlerde inaktif taşıyıcı olarak adlandırılırdı. Hepatit B virüsü e antijenine karşı gelişen antikor (Anti-HBe) pozitifliği, düşük HBV DNA düzeyleri (<2000 IU/mL), normal ALT değerleri ile karakterizedir. Bazı hastalarda HBV DNA düzeyleri 2000-20000 IU/mL arasında olup, minimal hepatik nekroinflamasyon ve fibrozis bulunabilir (44). Bu hasta grubunda siroz ve HCC'ye ilerleme ihtimali düşüktür. HBsAg düzeyleri genellikle

<1000 IU/mL olarak seyreder. Spontan HBsAg kaybı ve serokonversiyonu yıllık yaklaşık %1-3'tür (44).

4. Faz 4 HBeAg negatif kronik hepatit: Orta veya yüksek derecede HBV DNA düzeyleri, aralıklı veya sürekli yüksek ALT değerleri ve genellikle saptanabilir anti-HBe pozitifliği ile karakterize fazdır. Prekor veya bazal promoter bölgelerdeki HBeAg ekspresyonunu bozan varyantlardan kaynaklanır (44). Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrosiz görülebilir (44). Çoğu hasta bu faza HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazından geçerken, HBeAg pozitif kronik hepatit fazından geçen hastalarda mevcuttur (50). Spontan hastalık remisyon oranı düşüktür.

5. Faz 5 HBsAg negatif faz: Negatif HBsAg, pozitif anti-HBc ile karakterize fazdır. Hepatit B virüsü yüzey antikoru (Anti-HBs) negatif veya pozitif olabilir. Okkült faz olarak da bilinir. Bazı durumlarda yapılan testin duyarlılığı ile alakalı HBsAg negatifliği görülebilir (51). Serum ALT değerleri normaldir, HBV DNA serumda genellikle saptanmaz. HBV DNA (cccDNA) sıklıkla karaciğerde tespit edilir. Siroz başlangıcından önce HBsAg kaybı siroz, HCC riskini azaltır fakat eğer siroz gelişmiş ise hastalar HCC riski açısından takip edilmelidir. İmmünsüpresyon bu hasta gruplarında reaktivasyona neden olabilir (44).

Tablo 2.1. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve fazları (44).

HBV ile İnfekte Hastaların Sınıflandırılması	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg titresi	Yüksek	Yüksek/ Orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	<2000 IU/mL*	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek (aralıklı veya sürekli)
Karaciğer hasarı	Yok/ Minimal	Orta/ Ciddi	Yok	Orta / Ciddi
Eski adlandırma	İmmün toleran	İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	

*HBV DNA düzeyleri hepatit belirtileri olmadan 2000-20000 IU/mL düzeylerinde olabilir. ALT: alanin aminotransferaz, HBeAg: hepatit B virüsü zarf antijeni, HBsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit

2.8. Tanı

HBsAg'nin altı aydan uzun süre pozitif kalması ile kronik hepatit B tanısı konulur. Karaciğer hastalığının ciddiyetinin belirlenmesi için tam bir anamnez, fizik muayane ve HBV enfeksiyonlarının belirteçlerini değerlendirmek gerekir. HBsAg pozitif her hastada HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeyleri istenmelidir. İlk değerlendirmede tam kan sayımı, aspartat aminotransferaz (AST), ALT, gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz, bilirubin, serum albümin, gama globülin ve protrombin zamanı istenmelidir. Hepatobiliyer ultrason bütün hastalara önerilir (44). Biyokimyasal testler ve HBV belirteçlerinin hastalık aktivitesini saptamada yetersiz kaldığı durumlarda karaciğer biyopsisi veya invaziv olmayan testlere başvurulmalıdır (52). Non-invaziv testler arasında transient elastografi, shear wave elastografi, manyetik rezonans (MR) elastografi, APRİ, FİB-4 skorları kullanılabilir.

Karaciğer biyopsisi hepatik fibrozu değerlendirmek için altın standarttır. Ancak biyopsinin invaziv bir işlem olması, işlem sonrası oluşabilecek komplikasyonlar, biyopsi materyalinin histolojik tanı için yetersiz olması, uzman patolog görüşüne ihtiyaç olması, tekrarlanmasının güçlüğü ve maliyetinin yüksek olması gibi nedenlerle klinisyenler non-invaziv testlere yönelmiştir. Bu nedenle klinisyenler transient elastografi gibi görüntüleme teknikleri ve APRİ, FİB-4 gibi serum belirteçlerini karaciğer hasarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanmaktadır. Fibrozis 4 indeksi ve APRİ skorları, sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde fibrozis evresini belirlemek için DSÖ kılavuzları dahil birçok kılavuzda önerilmektedir.

HBV DNA düzeylerinin ölçümü tanı, evre, tedavi kararı ve hastalık izlemi konusunda önemlidir. İnterferon alfa ile tedavi edilen HBeAg negatif KHB tanılı hastalarda kantitatif HBsAg ölçümü önemlidir. Genotip tayini başlangıç değerlendirilmesinde gerekli olmasa da interferon alfa ile tedavi edilecek hasta grubu için prognostik bilgi sunabilmektedir. Alkol, otoimmün hastalıklar, metabolik karaciğer hastalıkları, steatoz, hepatit D, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ko-enfeksiyon dışlanmalıdır. Hepatit A için serolojik test yapılmalı negatif saptanırsa aşılmalıdır (22). Kronik hepatit B hastalarında diyet, hastalığın

progresyonunu önlemez; fakat yağlı karaciğer ve metabolik sendrom ile ilişkili olup komorbiditeleri arttırabilir (53).

2.9. Klinik

Kronik hepatit B hiçbir semptom göstermeden seyredildiği gibi nonspesifik semptomlardan, hayatı tehdit edici siroz ve HCC gibi tablolara sebep olabilir. Halsizlik, yorgunluk, sağ üst kadranda dolgunluk ve rahatsızlık hissi, sarılık, kilo kaybı gibi belirtiler görülebilir. Dekompanse sirozlarda asit, ödem, koagülopati, gastrointestinal sistem kanamaları, hepatik ensefalopati görülebilir.

Viral antijenlerin indüklediği ve depoladığı immün kompleksler aracılığı ile ekstra-hepatik deri, kas, eklem, böbrek tutulumları görülebilir. Glomerulonefrit, kutanöz vaskülit, poliarteritis nodoza, kriyoglobulinemi, artrit, Guillian-Barre sendromu bunlara örnek olarak verilebilir.

2.9.1. Siroz ve HCC Risk Faktörleri

Siroz ve HCC'ye ilerleme riski değişkendir ve konağın immün cevabından etkilenir. Tedavi edilmemiş KHB hastalarında 5 yıllık kümülatif siroz gelişme riski %8-20 arasındadır. Sirozlu hastalarda ise 5 yıllık kümülatif hepatik dekompanseasyon gelişme riski %20'dir (44). Sirozlu hastalarda HCC gelişme riski ise yıllık %2-5 olarak bulunmuştur (54). Birçok çalışma antiviral tedavi gören hastalarda, özellikle virolojik remisyonda olanlarda, tedavi görmeyenlere göre daha az HCC geliştiğini göstermiştir. Ancak HCC gelişme riski ortadan kaldırılamaz (55). Ultrasonografi (USG) ve alfa-feto protein (AFP) testi, HCC taraması açısından en çok kullanılan iki testtir. Ultrasonografi görüntülemesinin sensitivite ve spesifikliğı, AFP testinden daha yüksektir (56). Hepatit B virüsü ve konakçı ilişkili HCC geliştirme risk faktörleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. HCC geliştirme risk faktörleri (57).

Konakçı ile ilgili risk faktörleri	HBV ilişkili risk faktörleri
Siroz	Yüksek HBV DNA düzeyi
Hepatik nekroinflamasyon	Yüksek HBsAg düzeyi
İleri yaş	Genotip C > B
Erkek cinsiyet	Spesifik mutasyonlar
Afrikan köken	
Alkol tüketimi	
Diğer hepatit virüsleri ile ko-enfeksiyon	
HIV, Diyabetes Mellitus, Metabolik sendrom, Sigara	
Aile öyküsü	

HBsAg: hepatit B yüzey antijeni, HBV: hepatit B virüsü, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, HCC: hepatosellüler kanser, HIV: insan immün yetmezlik virüsü

2.10. Tedavi

2.10.1. Tedavi Hedefleri

Tedavinin temel amacı hastalık progresyonu ve HCC gelişimini engelleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Ayrıca anneden bebeğe bulaşmayı engellemek ve ekstra-hepatik bulguları önlemek de önemli tedavi hedefleridir. Fibrozis ve sirozun gerilemesi de tedavi hedefi olarak kabul edilebilir. Nükleot(z)id analoglarının asıl amacı HBV süpresyonu sağlayarak karaciğer hasarının ilerlemesini önlemek ve küratif HCC tedavisinden sonra nüks gelişimini engellemektir. Akut hepatit B hastalarında ise tedavi ile akut ve subakut karaciğer yetmezliğinin engellenmesi amaçlanmaktadır.

2.10.2. Tedavi Endikasyonları

HBeAg pozitif ve negatif hastalarda tedavi endikasyonları benzerdir ve 3 ana başlıkta toplanır:

1. Serum HBV DNA seviyesi
2. Serum ALT değeri
3. Karaciğer hastalığının ciddiyeti

Rehberlerde KHB tedavi endikasyonları açısından farklı görüşler olup, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (EASL) 2017 yılında yayınladığı rehberde tedavi önerileri aşağıdaki gibidir (44):

1. HBeAg pozitif veya negatif KHB tanılı hastalar HBV DNA>2000 IU/mL, ALT normal sınırının üstünde ve/veya en az orta derecede karaciğerde nekroinflamasyon veya fibrozis varsa tedavi edilmelidir.
2. Sirozlu hastalar ALT değerlerinden bağımsız olarak tespit edilebilir HBV DNA değerleri mevcutsa tedavi edilmelidir.
3. HBV DNA> 20.000 IU/mL ve üç ay ara ile ALT> 2x Normalin üst sınırı (NÜS) ise fibrozis derecesinden bağımsız olarak tedavi başlanmalıdır.
4. HBeAg pozitif, 30 yaş üstü hastalar normal ALT değerlerine sahip olsalar bile yüksek HBV DNA varlığında karaciğerdeki histolojik hasardan bağımsız olarak tedavi edilmelidir.
5. HBeAg pozitif veya negatif, ailede siroz veya HCC öyküsü olan ve ekstrahepatik bulguları olan KHB tanılı hastalar tedavi edilmelidir.

Tedaviye yönelik rehberler ve sosyal güvenlik kurumlarının ödeme koşulları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Türkiye'de erişkinlerde KHB tedavisinin kurum tarafından karşılanabilmesi için, SUT'ta aşağıda belirtilen koşulların sağlanması gerekmektedir (58):

a) HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/mL (2.000 IU/mL) veya üzerinde olan hastalarda, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına göre;

1. Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olanlar ile 2-18 yaş grubu hastalarda; "ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek ve karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 4 " veya "ALT düzeyine bakılmaksızın fibrozis ≥ 2 " olması veya,
2. Erişkin hastalarda; en az üç ay ara ile tekrarlanan testlerde ALT normalin üst sınırının üzerinde ve FİB-4 skoru $>1,45$ veya APRİ $> 0,5$ üzerinde olması,

b) 40 yaş üzerinde ve HBV DNA 20.000 IU/mL veya üzerinde olan hastalarda biyopsi yapılmadan oral antiviraller ile tedaviye başlanabilir.

Sağlık Uygulama Tebliği'nde yukarıda belirtilen a bendinin 2. maddesindeki FİB-4 ve APRİ skorunun değerlendirilmesini öneren koşul ile b bendindeki koşul önceki SUT'larda olmayıp 02.11.2024 tarihinde eklenmiştir.

2.10.3. Tedavi Stratejileri

İki ana tedavi seçeneği mevcut: Pegile-interferon (PegIFN) ve nükleot(z)id analogları (NA) (Tablo 2.3). Lamivudin, adefovir ve telbivudin düşük direnç bariyerine sahip ajanlar; tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid fumarat ve entekavir (ETV) ise yüksek direnç bariyerine sahip ilaçlardır (44). Direnç bariyeri yüksek olan grubun temel avantajı HBV DNA'yı uzun süreli baskılayan antiviral etkinlik ve güvenlik profilidir (44). Nükleot(z)id analogları esas olarak pregenomik RNA'nın ters transkripsiyonunu inhibe ederek etki eder ve cccDNA üzerine doğrudan bir etkisi yoktur. Bu da tedavinin kesilmesinden sonra relaps oranlarının niçin yüksek seyrettiğini açıklar (32). Nükleot(z)id analogları; dekompanse siroz, karaciğer transplantı, ekstrahepatik tutulumlar ve AHB tedavisinde kullanılabilen yegane ilaçlardır (59). İmmünsüpresyon altında olan hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek için de kullanılırlar.

Pegile-interferon tedavisi sınırlı süre tedavi ile uzun dönem immün kontrol sağlamayı amaçlar. Tedavi yanıtının değişken olması ve yan etkilerinin fazla olması önemli dezavantajlarıdır. Hastalık aktivitesi, HBV genotipi, hastalığın evresi, HBV DNA düzeyleri ve HBeAg serolojisi tedaviye yanıtı tahmin etmede fayda sağlar (60). HBeAg pozitif, başlangıç HBV DNA değeri düşük, biyopside histolojik aktivite indeksi yüksek ve başlangıç serum ALT düzeyleri 3 katından yüksek olan kişilerde, PegIFN tedavisine daha iyi yanıt alındığı görülmüştür. Standart tedavi süresi 48 haftadır. Grip benzeri sendrom, myalji, baş ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, depresyon, saç dökülmesi ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar gibi önemli yan etkileri mevcuttur.

Tablo 2.3. PegIFN ve NA tedavilerinin karşılaştırılması

Tedavi Seçenekleri	PegIFN	ETV, TDF, TAF
Uygulanma yöntemi	Subkutan enjeksiyon	Oral
Tedavi süresi	48 hafta	HBsAg kaybı olana kadar uzun dönem tedavi, (tedaviye birkaç yıl daha devam edilebilir)
Tolerans	Düşük	Yüksek
Güvenlik profili	Nadir psikiyatrik, endokrinolojik, nörolojik yan etkiler	Böbrek fonksiyon bozukluğu, kemik hastalıkları
Kontrendikasyon	Dekompanse hastalık, komorbiditeler	Yok
Etki yolu	Uzun dönem immün kontrol	Viral replikasyonun baskılanması ile hastalığın ilerlemesinin engellenmesi
Viral süpresyon derecesi	Orta	Yüksek
HBeAg kaybı	Orta	İlk yıl düşük, uzun vadede orta
HBsAg kaybı	Değişken, NA ile karşılaştırıldığında daha yüksek	HBeAg pozitif hastalarda uzun dönemde düşükten ortaya doğru artış, HBeAg negatif hastalarda çok düşük
Tedavi kesildikten sonra relaps	Düşük	HBeAg serokonversiyonu sağlanmışsa orta, HBeAg negatif hasta grubunda yüksek
Tedaviyi erken durdurma	Evet	Hayır
Direnç gelişimi	Yok	Minimal

ETV: entekavir, HBeAg: hepatit B virüsü zarf antijeni, HBsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, NA: nükleot(z)id analogları, PegIFN: pegile-interferon, TAF: tenofovir alafenamid fumarat, TDF: tenofovir disoproksil fumarat

2.10.4. Tedaviye Yanıt Kriterleri

Tedaviye yanıt virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak değerlendirilebilir (Tablo 2.4, 2.5).

2.10.4.1. Virolojik Yanıt

Tablo 2.4. Nükleot(z)id analogu tedavisi alan hastalarda virolojik yanıt kriterleri

Nükleot(z)id Analogu Tedavisi	
Yanıt	Tanım
Virolojik yanıt	10 IU/ mL saptama değeri olan hassas PCR testi ile HBV DNA saptanamaması
Kısmi virolojik yanıt	HBV DNA düzeyinde $> 1 \log_{10}$ IU/mL azalma olması fakat 12. ayda tedaviye uyumlu hastada HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde kalması
Primer yanıtsızlık	NA tedavisinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde $< 1 \log_{10}$ IU/mL azalma olması
Virolojik kırılma	Saptanan en düşük değerden $>1 \log_{10}$ IU/mL'den fazla artış
Persistan viremi	ETV, TDF veya TAF tedavisi altında HBV DNA'nın gittikçe azalmayıp bir plato çizmesi veya 96. haftada HBV DNA'nın saptanabilir olması
Persistan düşük düzey viremi	ETV, TDF veya TAF tedavisi altında HBV DNA'nın <2000 IU/mL olması

ETV: entekavir, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, NA: nükleot(z)id analogları, PCR: polimeraz zincir reaksiyonu, TAF: tenofovir alafenamid fumarat, TDF: tenofovir disoproksil fumarat

Tablo 2.5. PegIFN tedavisi alan hastalarda virolojik yanıt kriterleri

PegIFN Tedavisi	
Yanıt	Tanım
Virolojik yanıt	Tedavinin altıncı ayında ve tedavi bitiminde HBV DNA'nın <2000 IU/mL olması
Kalıcı virolojik yanıt	Tedavi bittikten en az 12 ay sonra HBV DNA düzeyinin <2000 IU/mL olması

HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, PegIFN: pegile-interferon

2.10.4.2. Serolojik Yanıt

HBeAg pozitif olgularda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu ile anti-HBe oluşmasıdır.

HBsAg kaybı ve serokonversiyonu ile anti-HBs oluşmasıdır (44).

2.10.4.3. Biyokimyasal Yanıt

Serum ALT değerlerinin normal aralığa gerilemesidir. ALT değerinin tedaviden sonra en az bir yıl boyunca üç ay aralıklarla ölçülmesi gereklidir (44).

2.10.4.4. Histolojik Yanıt

Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puan düzelme olmasıdır (44).

2.10.5. Tedavi Sonlanım Noktaları

HBsAg kaybı, anti-HBs serokonversiyonu olsun veya olmasın tedavinin optimal sonlanım noktasıdır. Spontan HBsAg kaybı yıllık %1 olarak bildirilmiştir (61). Ayrıca HBsAg kaybı olsa bile yıllık %0.55 oranında HCC riskinin devam ettiği akılda tutulmalıdır (62). HBsAg kaybı genç yaşta ve fibrozis oluşmadan sağlanırsa bu risk daha düşüktür (44). Anti-HBs serokonversiyonu olsun veya olmasın HBsAg kaybı olan hastalarda tedaviye devam edilmeyebilir (63).

Tüm tedavilerin ana sonlanım noktası HBV DNA değerlerinin uzun süreli baskılanmasıdır. En az 12 aylık tedavisini tamamlayan HBeAg pozitif, sirotik olmayan KHB hastalarında, HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA negatifleşmesi saptanırsa tedavi kesilebilir (44). En az üç yıl virolojik süpresyon sağlanan, sirozlu olmayan HBeAg negatif KHB hastalarında, yakın takip yapılabilmesi halinde tedavi kesilebilir (44). Sirozlu hastalarda hayatı tehdit edici hepatit alevlenmeleri nedeniyle şu anda tedavi kesilmesi önerilmemektedir.

2.11. Biyobelirteçler

Kronik hepatit B yönetiminde non-invaziv tanı yöntemlerinin kullanımı giderek artmaktadır. Karaciğer biyopsisinin invaziv bir işlem olması, olası komplikasyonları ve maliyeti sebebiyle klinisyenler, transient elastografi ve MR elastografi gibi non-invaziv görüntüleme yöntemlerini daha çok kullanmaya başlamıştır. Ayrıca son yıllarda APRİ ve FİB-4 gibi biyobelirteçler KHB hastalarında fibrozisi tahmin etmede başarılı sonuçlar vermiş ve DSÖ tarafından kaynakları sınırlı ülkelerde kullanımı tavsiye edilmiştir. Ülkemizde de 02.11.2024 tarihli güncel

SUT'ta tedavi kriterlerine eklenmiş olup, biyopsiye olan ihtiyacı azaltabileceği düşünülmüştür. Pan-immün inflamasyon değeri, Sİİ ve plateletcrit gibi biyobelirteçler de son dönemlerde çeşitli hastalıklarda inflamasyonu ve prognozu tahmin etmede kullanılmış olup başarılı sonuçlar elde edilmiştir (64, 65). Çalışmamızda biyobelirteçlerin hepatit B hastalarında karaciğer inflamasyonunu öngörmedeki başarısının, biyopsi ihtiyacını azaltmaya etkisinin ve tedaviye başlanabilmesine katkısının araştırılması hedeflenmiştir.

2.11.1. Panimmün İnflamasyon Değeri

Formül (Nötrofil x Monosit x Platelet) / Lenfosit olarak hesaplanır (64).

Son yıllarda periferik nötrofil, platelet, monosit ve lenfositleri birleştiren yeni bir biyobelirteç olan panimmün inflamasyon değeri özellikle maligniteli hastalarda mevcut inflamasyon durumunu göstermede önemli bir indeks olarak görülmektedir. Yakın dönemde yapılan bir meta-analiz çalışmasında yüksek PIV skorunun, kanser hastalarında kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir (64). Kolay ulaşılabilen ve ucuz bir yöntemdir. Enfeksiyon hastalıklarının tanı ve takibine katkısıyla ilgili yakın dönemde yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Hepatit B'deki karaciğer hasarının tahmini ve biyopsi zamanlamasına katkısına yönelik literatürde veri bulunmayıp çalışmamızda katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.11.2. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Formül (Nötrofil x Platelet) / Lenfosit olarak hesaplanır. İlk olarak HCC prognozunu değerlendirmek için önerilen Sİİ, son yıllarda çeşitli kardiyovasküler hastalıklar da dahil geniş kullanım alanına sahip olmuştur (65).

2.11.3. Plateletcrit (PCT)

Plateletcrit kanda trombositlerin kapladığı hacim yüzdesi olarak ifade edilebilir. Formül Platelet x Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)/10.000 olarak hesaplanır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, PCT değerinin inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüş olup özellikle kanser hastalarında daha yüksek PCT değerleri görülmüştür (66).

2.11.4. Platelet Lenfosit Oranı (PLR)

Trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. Kolayca uygulanabilen düşük maliyetli biyobelirteçtir.

2.11.5. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda NLR değerinin ateroskleroz, diyabetes mellitus ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda inflamatuvar yanıtın bir belirteci olduğu görülmüştür (67). Ucuz ve kolayca uygulanabilen bir yöntemdir.

2.11.6. Monosit Lenfosit Oranı (MOLR)

Monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. Kolayca uygulanabilen düşük maliyetli biyobelirteçtir.

2.11.7. Aspartat Aminotransferaz Platelet Oranı İndeksi

Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksinin karaciğer fibrozisini öngörmeye yararlı olabileceği düşünülmektedir. İlk olarak kronik hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisi ve sirozun basit, non-invaziv göstergesi olarak kullanılmıştır (68). Daha sonrasında kronik hepatit B, HCC, kolanjiyosellüler kanser hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (69). Kolay uygulanabilen, düşük maliyetli biyobelirteçtir.

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

2.11.8. Fibrozis 4 İndeksi

Karaciğer fibrozisini öngörmeye kullanılan ucuz, pratik bir skorlamadır. Başlangıçta HIV ve hepatit C virüsü koenfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozisini tahmin etmek için invaziv olmayan bir test olarak geliştirilmiştir (70). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği, karaciğer fibrozis riski taşıyan popülasyonda non-invaziv FİB-4 testinin kullanılmasını önermektedir (2). Fibrozis 4

indeksinin sadece karaciğer hastalıkları için kullanılmadığı, depresyon gibi komorbiditelerde de kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (71).

$$\text{FİB-4 Skoru} = \text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{PLT (} 10^9 \text{/L)} \times \text{ALT}^{1/2} \text{(U/L)}]$$



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik onayı için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurulmuş, 29.12.2023 tarihli 321 sayılı etik kurul kararı alınmış ve eklerde sunulmuştur.

3.2. Çalışma Planı

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde, 01.01.2012 - 01.01.2024 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran, kronik hepatit B ön tanısı olan 18 yaş ve üstü hastalar, hastane bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak taranmıştır.

3.3. Hastaların Seçimi

Çalışmamızda hepatit B tanısıyla takip edilerek karaciğer biyopsisi yapılan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar tespit edilmiştir. Daha sonra karaciğer biyopsisi yapılan grup kendi içerisinde, 29.12.2023 tarihli SUT tedavi verilme kriterlerini karşılayanlar kronik hepatit, karşılamayanlar ise kronik enfeksiyon olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

29.12.2023 tarihli SUT kriterleri (72):

1. HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/mL (2.000 IU/mL) veya üzerinde olan hastalarda, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına göre;

- a. Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2
- b. 2-18 yaş grubu hastalarda; "ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek ve karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 4 " veya "ALT düzeyine bakılmaksızın fibrozis ≥ 2 " olması

Biyopsi yapılan hasta sayısı kadar, SUT tedavi koşullarını sağlamayan biyopsi yapılmadan kronik hepatit B enfeksiyonu ile takip edilen hastalar randomize

seçilerek, biyopsisiz kronik hepatit B enfeksiyonu grubu oluşturulmuştur. Biyopsi sonucunda kronik hepatit ve kronik enfeksiyon görülen hastalarda biyopsi öncesi ve altı ay sonraki laboratuvar değerleri çalışmaya alınırken, biyopsi yapılmadan takip edilen hastalarda son hastane başvurularındaki sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ayrıca biyopsi yapılan hastalar ISHAK fibrozis skorlarına göre düşük (F:0-2) ve yüksek (F:3-6) fibrozis olarak iki gruba ayrılmıştır.

Öncelikle ek hastalıklar, bitkisel ilaç ve alkol kullanımı, biyopsi sonuçlarına göre siroz tanısı olup olmadığı verileri kaydedilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, HBeAg ve anti-HBe serolojileri, HBV DNA sonuçları karşılaştırılmıştır. Ayrıca non-invaziv skorlardan PIV, Sİİ, PCT, APRİ, FİB-4, NLR, MOLR ve PLR hesaplanarak karşılaştırılmıştır. Daha sonra hemogram parametreleri, MPV, AST, ALT, GGT, AFP, uluslararası normalizasyon oranı (INR), direkt bilirubin (DBİL) ve albümin değerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 01.01.2012 - 01.01.2024 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvurmak
2. 18 yaş ve üstü olmak
3. En az altı aydır HBsAg pozitifliği olan KHB ön tanılı olmak

Dışlama Kriterleri

1. 18 yaş altı olmak
2. Hematolojik malignitesi olmak
3. Hepatit C, HDV ve HIV ko-enfeksiyonu olmak
4. Romatolojik hastalığı olmak
5. Transplantasyon hastası olmak
6. Otoimmün hastalığı olmak
7. Metabolik karaciğer hastalığı olmak
8. Verileri eksik olmak

Pan-immün inflamasyon değeri formülü: (Nötrofil x Monosit x Platelet) / Lenfosit olarak hesaplanmıştır.

Sistemik immün inflamasyon değeri formülü: (Nötrofil x Platelet) / Lenfosit olarak hesaplanmıştır.

Plateletcrit formülü: Platelet x MPV /10.000 olarak hesaplanmıştır.

Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi: [AST (U/L) / (AST (Normalin Üst Sınırı) (U/L))] / Trombosit Sayısı (10^9 /L) \times 100 olarak hesaplanmıştır.

Fibrozis 4 indeksi: Yaş (yıl) \times AST (U/L) / [PLT (10^9 /L) \times ALT $^{1/2}$ (U/L)] olarak hesaplanmıştır.

Nötrofil lenfosit oranı: Nötrofil / Lenfosit olarak hesaplanmıştır.

Monosit lenfosit oranı: Monosit / Lenfosit olarak hesaplanmıştır.

Platelet lenfosit oranı: Platelet / Lenfosit olarak hesaplanmıştır.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Hasta verileri ‘Statistical Package for the Social Sciences 27.0.1.0 (SPSS)’ yazılım programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde oranı, sürekli değişkenler için ortalama \pm SD (standart deviasyon) ve dağılımın çarpık olduğu durumlarda medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov Testi uygulanmıştır. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U Testi, normal dağılıma uyan verilerde ise Student’s t Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi uygulanmış ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bağımlı iki grup arasında farklı zamanlardaki sonuçları karşılaştırmada normal dağılıma uymayanlar için Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, normal dağılıma uyanlar için ise Paired Samples t Testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman Korelasyon Testi uygulanmıştır.

İstatistiksel anlamlılık gösteren değerlerde receiver operating characteristic (ROC) analizi ile eşik değerler (cut-off), duyarlılık ve özgülük değerleri ve eğri altında kalan alanlar (area under the curve, AUC) hesaplanmıştır. Eşik değerin optimum noktası Youden İndeksi ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Kronik hepatit B ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan ve verileri eksiksiz olan 314 hasta tespit edilmiştir. Romatoid artriti olan yedi, karaciğer nakli yapılan iki, hepatit C ko-enfeksiyonu olan iki, ankilozan spondiliti olan iki hasta çalışma dışı bırakılmıştır ve 301 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Karşılaştırma grubu olarak biyopsi yapılmadan kronik hepatit B enfeksiyonu ile takip edilen, dahil edilme kriterlerini karşılayan 301 hasta randomize olarak seçilmiştir.

Sağlık Uygulama Tebliği'nde tedavi verilme kriterlerine uyan ve biyopsi sonucu kronik hepatit ile uyumlu olan 175 hasta, biyopsi sonucunda SUT tedavi verilme kriterlerine uymadığı belirlenen ve kronik enfeksiyon ile uyumlu olan 126 hasta ve biyopsi yapılmadan takip edilen 301 hasta olmak üzere toplam 602 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan 602 hastanın 294'ü (%48,8) kadın, 308'i (%51,2) erkek idi. Ortalama yaş $51,7 \pm 13$ olarak bulunmuştur. Biyopsi yapılmadan takip edilen hastaların yaş ortalaması, biyopsi yapıp kronik enfeksiyon ile takip edilenlere göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 4.1). Diyabetes mellitus tanısı olan hasta oranı %9,9 (n=60), hipertansiyon tanısı olan hasta oranı %29,6 (n=178), kardiyovasküler hastalık (KVH) tanısı olan hasta oranı %11,1 (n=167), serebrovasküler olay (SVO) tanısı olan hasta oranı %1,2 (n=7) ve HCC tanısı olan hasta oranı %0,99 (n=6) olarak bulunmuştur (Tablo 4.2). Hepatosellüler karsinom tanısı olan hastaların hepsi biyopside kronik hepatit olan gruptaki hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %1,8'i (n=11) bitkisel ilaç kullanırken, alkol kullanımı olan hastaların oranı %0,8 (n=5) olarak saptanmıştır. Hastaların %3'lük bölümünde (n=18) biyopsi sonucuna göre siroz tanısı koyulmuştur.

Tablo 4.1. Hepatit B virüsü ile infekte hastalardaki demografik özellikler

Demografik Özellikler	Kronik Hepatit (n=175)	Kronik Enfeksiyon (Biyopsili) (n=126)	Kronik Enfeksiyon (Biyopsisiz) (n=301)	p
Yaş (ortalama ±SD) (medyan, min-max)	51,1 ± 14 51 (21-92)	48,4 ± 11 † 48 (25-71)	53,5 ± 12 † 53 (24-85)	<0,001*
Cinsiyet				
Kadın	66 (%37,7)	58 (%46)	170 (%56,5)	<0,001‡
Erkek	109 (%62,3)	68 (%54)	131 (%43,5)	

*: Kruskal Wallis testi, †: Biyopsi yapılan ve yapılmayan kronik enfeksiyon ile takip edilen grupların karşılaştırılması, p=0,001 (Bonferroni düzeltmesi), ‡: Ki kare testi. SD: standart deviasyon

Tablo 4.2. Hepatit B virüsü ile infekte hastalardaki komorbiditeler

Komorbiditeler	Sayı (n)	Yüzde
Hipertansiyon	178	29,6
Kardiyovasküler Hastalık	67	11,1
Diyabetes Mellitus	60	9,9
Serebrovasküler Olay	7	1,2

HBeAg pozitif hasta sayısı %6,6 (n=40), anti-HBe pozitif hasta sayısı %92,2 (n=555) olarak bulunmuştur. Kronik hepatit saptanan grubun içinde HBeAg pozitifliği %17,1 (n=30), anti-HBe pozitifliği %85,1 (n=149) olarak bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hepatit B virüsü ile infekte hastalardaki HBeAg ve anti-HBe serolojileri

HBeAg ve Anti-HBe Serolojileri	Kronik Hepatit (n=175)		Kronik Enfeksiyon (Biyopsili) (n=126)		Kronik Enfeksiyon (Biyopsisiz) (n=301)		p
	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde	
HBeAg (+)	30	17,1	10	7,9	0	0	<0,001*
HBeAg (-)	145	82,9	116	92,1	301	100	
Anti-HBe (+)	149	85,1	117	92,9	289	96	<0,001*
Anti-HBe (-)	26	14,9	9	7,1	12	4	

*: Ki-kare testi. Anti-HBe: hepatit B virüsü e antijenine karşı gelişen antikor, HBeAg: hepatit B virüsü zarf antijeni

4.1. Kronik Hepatitli Grup ile Biyopsi Sonucunda Kronik Enfeksiyon Saptanan Grubun Biyopsi Öncesi Değerlerinin Karşılaştırılması

Panimmün inflamasyon değeri ve Sİİ biyopsi yapılp kronik enfeksiyon saptanan grupta daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. İki grup arasında PIV karşılaştırılmasında kronik hepatit olan grupta ortanca değer 193 bulunurken, biyopsi sonucunda kronik

enfeksiyon olan grupta ortanca değer 202 olarak bulunmuştur ($p=0,428$). Ortalama trombosit hacmi ortanca değeri kronik hepatit saptanan grupta 8,9 fL saptanırken, biyopside kronik enfeksiyonu olan grupta 8,52 fL olarak bulunmuştur ($p=0,006$). Plateletcrit değeri kronik hepatit olan grupta ortalama $0,175 \pm 0,04$ bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta $0,188 \pm 0,04$ olarak saptanmıştır ($p=0,022$). Biyopside kronik enfeksiyon saptanan grupta platelet sayısı daha yüksek görülmüştür. Platelet sayısı kronik hepatit olan grupta ortalama $200 \pm 62 \times 10^3/uL$ iken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta ortalama $222 \pm 55 \times 10^3/uL$ olarak bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort \pm SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (n=126) Ort \pm SD Medyan (min-max)	P
Lökosit ($10^3/uL$)	$6,81 \pm 1,8$ 6,7 (3,2-12,6)	$7,01 \pm 2,06$ 6,8 (3,2-18)	0,58*
Nötrofil ($10^3/uL$)	$3,9 \pm 1,5$ 3,9 (0,5-9,8)	$4,1 \pm 1,8$ 4,1 (1,5-16)	0,59*
Monosit ($10^3/uL$)	$0,54 \pm 0,19$ 0,5 (0,2-1,3)	$0,54 \pm 0,18$ 0,5 (0,3-1,3)	0,98*
Lenfosit ($10^3/uL$)	$2,05 \pm 0,75$ 1,9 (0,7-4,8)	$2,14 \pm 0,68$ 2,1 (0,7-4,5)	0,12*
MPV(fL)	10 ± 16 8,9 (6-23)	$8,5 \pm 1,02$ 8,52 (6,4-11,4)	0,006*
Platelet ($10^3/uL$)	200 ± 62 197 (8-429)	222 ± 55 215 (89-424)	0,001[†]
NLR	$2,2 \pm 1,5$ 1,8 (0,29-11,5)	$2,2 \pm 1,9$ 1,81 (0,57-17,7)	0,608*
PLR	108 ± 48 97,7 (22-318)	113 ± 43 105 (46-316)	0,272*
MOLR	$0,28 \pm 0,13$ 0,26 (0,09-1)	$0,27 \pm 0,14$ 0,24 (0,09-1,44)	0,326*
PCT	$0,175 \pm 0,04$ 0,17 (0,03-0,41)	$0,188 \pm 0,04$ 0,18 (0,08-0,32)	0,022[†]
Sİİ	451 ± 363 378 (53-2897)	467 ± 301 397 (111-2400)	0,142*
PIV	252 ± 219 193 (17-1672)	270 ± 307 202 (54-3120)	0,428*

*: Mann-Whitney U testi, †: Student t testi. MOLR: monosit lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, Ort: ortalama, PCT: plateletcrit, PIV: panimmün inflamasyon değeri, PLR: platelet lenfosit oranı, SD: standart deviasyon, Sİİ: sistemik immün inflamasyon indeksi

Kronik hepatit saptanan grupta HBV DNA, AST, ALT, AFP, INR, FİB-4 ve APRİ değerleri daha yüksek olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (Tablo 4.5). Kronik hepatit saptanan hastaların HBV DNA ortanca değeri 3×10^5 IU/mL iken, biyopside kronik enfeksiyon olanların ortanca HBV DNA değeri 8420 IU/mL olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Kronik hepatit olan hastalarda ortanca AST değeri 40 U/L olarak bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta ortanca AST değeri 25 U/L olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Alanin aminotransferaz ortanca değerleri de sırasıyla 56 U/L ve 24 U/L olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Alfa-feto protein değeri kronik hepatit olan grupta ortanca 2,74 ng/mL olarak bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta ortanca 2,3 ng/mL olarak bulunmuştur ($p = 0,001$). Kronik hepatit olan grupta ortanca INR değeri 1,03 olarak bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta 0,97 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Kronik hepatit olan grupta GGT ortanca değeri 27,5 U/L olarak bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta 19 U/L olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Fibrozis-4 indeksi ortanca değeri kronik hepatit olan grupta 1,18 olarak bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta 0,89 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Fibrozis-4 indeksinin ROC analizi ile cut-off değeri $> 1,28$ alındığında kronik hepatit olan hastaları saptamada sensitivitesi %46, spesifitesi %80 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$, AUC:0,632, %95 GA:0,569-0,694). Kronik hepatit olan grupta ortanca APRİ skoru 0,6 olarak bulunurken, diğer grupta 0,4 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Receiver operating characteristic analizinde APRİ skorunun cut-off değeri $> 0,55$ alındığında, kronik hepatit olan hastaları saptamada sensitivitesi %56, spesifitesi %76 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$, AUC:0,710, %95 GA:0,652-0,768). Albümin değeri kronik hepatit olan grupta ortanca 4,3 g/dL bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta 4,4 g/dL olarak bulunmuştur ($p = 0,004$).

Tablo 4.5. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRİ, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (n=126) Ort ± SD Medyan (min-max)	P
HBV DNA (IU/mL)	9x10 ⁷ ± 3x10 ⁸ 3x10 ⁵ (20-2x10 ⁹)	3x10 ⁷ ± 1x10 ⁸ 8420 (20-1x10 ⁹)	<0,001*
AST (U/L)	59 ± 62 40 (13-603)	33 ± 36 25 (12-352)	<0,001*
ALT (U/L)	84 ± 91 56 (6-659)	40 ± 51 24 (11-401)	<0,001*
Albümin (g/dL)	4,22 ± 0,43 4,3 (2,3-5,3)	4,39 ± 0,33 4,4 (3,5-5,2)	0,004*
DBİL (mg/dL)	0,19 ± 0,17 0,16 (0,06-1,77)	0,16 ± 0,09 0,15 (0,01-0,6)	0,39*
AFP (ng/mL)	10,9 ± 64 2,74 (0,84-657)	2,7 ± 1,8 2,3 (0,3-11,3)	<0,001*
INR	1,04 ± 0,16 1,03 (0,86-2,7)	0,98 ± 0,08 0,97 (0,8-1,2)	<0,001*
GGT (U/L)	47 ± 55 27,5 (8-311)	25 ± 24 19 (7-203)	<0,001*
FİB-4	1,67 ± 1,47 1,18 (0,2-9)	1,12 ± 1,07 0,89 (0,27-8,9)	<0,001*
APRİ	0,99 ± 1,08 0,6 (0,1-9)	0,51 ± 0,78 0,4 (0,1-8,4)	<0,001*

*: Mann-Whitney U testi. AFP: alfa-feto protein, ALT: alanin aminotransferaz, APRİ: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, DBİL: direkt bilirubin, FİB-4: fibrozis 4 indeksi, GGT: gama glutamil transferaz, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, INR: uluslararası normalizasyon oranı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

Sağlık Uygulama Tebliği'ndeki FİB-4, APRİ ve ALT değerlerini içeren geri ödeme koşulları göz önüne alındığında kronik hepatit saptanan hastaların %34,9'unun (n=61) biyopsiye gerek kalmadan tedavi alabileceği görülmüştür. Hastaların %65,1'inin (n=114) biyopsi sonucunda kronik hepatit saptanmasına rağmen SUT'ta yer alan bu kriteri karşılamadığı görülmüştür. Biyopsi sonucunda kronik enfeksiyon saptanan hastaların ise %15,9'unun (n=20) tedavi alabileceği görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların FİB-4, APRİ ve ALT değerlerine göre 02.11.2024 tarihli SUT'a uygunluğu

FİB-4, APRİ ve ALT Değerlerine Göre SUT'a Uygunluk	Kronik Hepatit (n=175)		Kronik Enfeksiyon (n=126)	
	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde
SUT koşullarını sağlayan	61	34,9	20	15,9
SUT koşullarını sağlamayan	114	65,1	106	85,1
Toplam	175	100	126	100

ALT: alanin aminotransferaz, APRİ: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, FİB-4: fibrozis 4 indeksi, SUT: Sağlık uygulama tebliği

4.2. Kronik Hepatitli Grup ile Biyopsi Sonucunda Kronik Enfeksiyon Saptanan Grubun Biyopsi Sonrası Altıncı Ay Değerlerinin Karşılaştırılması

Biyopsi sonucunda kronik enfeksiyon olan grupta Sİİ, PIV daha yüksek saptanırken istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Kronik hepatit olan grupta PIV skorunun ortanca değeri 190 olarak bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta ortanca değer 213 olarak bulunmuştur ($p=0,053$). Kronik hepatiti olan grupta platelet ortalama değeri $199 \pm 63 \times 10^3/uL$ iken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta $226 \pm 59 \times 10^3/uL$ olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Ortalama trombosit hacmi değeri kronik hepatit olan grupta $8,7 \pm 1$ fL olarak bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta $8,3 \pm 0,9$ fL olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların biyopsi sonrası altıncı ay hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort \pm SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (n=126) Ort \pm SD Medyan (min-max)	P
Lökosit ($10^3/uL$)	$6,6 \pm 1,8$ 6,6 (2,3-11)	$7 \pm 2,04$ 6,8 (2,9-15,8)	0,143*
Nötrofil ($10^3/uL$)	$3,88 \pm 1,3$ 3,8 (0,7-8,3)	$4,21 \pm 1,7$ 4,05 (1,5-12,4)	0,256*
Monosit ($10^3/uL$)	$0,53 \pm 0,17$ 0,5 (0,2-1,4)	$0,55 \pm 0,18$ 0,5 (0,1-1,3)	0,311*
Lenfosit ($10^3/uL$)	$2,04 \pm 0,77$ 2 (0,4-5,6)	$2,13 \pm 0,63$ 2,1 (0,5-4,5)	0,175*
Platelet ($10^3/uL$)	199 ± 63 200 (20-362)	226 ± 59 216 (79-469)	$<0,001^\dagger$

Tablo 4.7. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların biyopsi sonrası altıncı ay hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması (Devamı)

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (n=126) Ort ± SD Medyan (min-max)	P
MPV (fL)	8,7 ± 1 8,8 (6,6-12,2)	8,3 ± 0,9 8,3 (6,7-11,5)	<0,001 [†]
NLR	2,17 ± 1,2 1,8 (0,37-7,6)	2,17 ± 1,5 1,9 (0,58-14)	0,906*
PLR	109,5 ± 49 99 (17-354)	118,2 ± 57 106 (34-394)	0,28*
MOLR	0,29 ± 0,18 0,25 (0,09-1,55)	0,27 ± 0,11 0,25 (0,11-0,83)	0,68*
PCT	0,173 ± 0,05 0,17 (0,03-0,31)	0,188 ± 0,04 0,18 (0,07-0,36)	0,019[†]
Sİİ	418 ± 240 375 (0,7-1730)	488 ± 331 430 (118-2915)	0,065*
PIV	230 ± 174 190 (1-1152)	272 ± 193 213 (50-1258)	0,053*

*: Mann-Whitney U testi, †: Student t testi. MOLR: monosit lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, Ort: ortalama, PCT: plateletcrit, PIV: panimmün inflamasyon değeri, PLR: platelet lenfosit oranı, SD: standart deviasyon, Sİİ: sistemik immün inflamasyon indeksi

Kronik hepatit olan grupta HBV DNA değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Ortanca değeri ilk grupta 20 IU/mL bulunurken, biyopside kronik enfeksiyon olan grupta 2325 IU/mL olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Kronik hepatit olan grupta AST, ALT, FİB-4 ve APRİ değerleri daha yüksek saptanmıştır. İlk grupta AST ortanca değeri 27 U/L iken, ikinci grupta 24 U/L olarak bulunmuştur ($p=0,002$). İlk grupta ALT ortanca değeri 28 U/L olarak bulunurken, ikinci grupta 23 U/L olarak saptanmıştır ($p=0,037$). Kronik hepatitli grupta APRİ skoru ortanca değeri 0,4 bulunurken, diğer grupta ortanca değer 0,3 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Kronik hepatitli grupta FİB-4 skoru ortanca değeri 1,07 olarak bulunurken, diğer grupta 0,88 olarak bulunmuştur ($p<0,003$). Albümin ortanca değeri kronik hepatitli grupta, 4,3 g/dL olarak bulunurken, diğer grupta 4,4 g/dL olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,026$). Kronik hepatitli grupta INR ortanca değeri 1,02 bulunurken, diğer grupta 0,98 olarak bulunmuştur ($p=0,015$). İlk grupta GGT ortanca değeri 22 U/L olarak bulunurken, ikinci grupta 19 U/L olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,011$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Karaciğer biyopsisi yapılan grupların biyopsi sonrası altıncı ay biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRI, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (n=126) Ort ± SD Medyan (min-max)	P
HBV DNA (IU/mL)	2x10 ⁶ ± 1x10 ⁷ 20 (0-1x10 ⁸)	1x10 ⁷ ± 4x10 ⁷ 2325 (0-2x10 ⁸)	<0,001*
AST (U/L)	38 ± 54 27 (14-587)	28 ± 19 24 (9-189)	0,002*
ALT (U/L)	39 ± 46 28 (9-478)	32 ± 31 23 (10-275)	0,037*
Albümin (g/dL)	4,27 ± 0,46 4,3 (1,8-5,05)	4,41 ± 0,3 4,4 (3,6-5,1)	0,026*
DBİL (mg/dL)	0,29 ± 1,5 0,12 (0,04-17)	0,13 ± 0,06 0,12 (0,01-0,36)	0,28*
AFP (ng/mL)	81 ± 675 2,69 (0,5-7723)	2,8 ± 1,9 2,35 (0,7-12)	0,079*
INR	1,03 ± 0,13 1,02 (0,81-1,88)	1,00 ± 0,09 0,98 (0,85-1,33)	0,015*
GGT (U/L)	45 ± 97 22 (9-738)	23 ± 15 19 (7-89)	0,011*
FİB-4	1,8 ± 4,1 1,07 (0,19-50)	0,99 ± 0,57 0,88 (0,2-4,8)	0,003*
APRI	0,85 ± 2,7 0,4 (0,2-33)	0,41 ± 0,34 0,3 (0,1-3)	<0,001*

*: Mann-Whitney U testi. AFP: alfa-feto protein, ALT: alanin aminotransferaz, APRI: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, DBİL: direkt bilirubin, FİB-4: fibrozis 4 indeksi, GGT: gama glutamil transferaz, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, INR: uluslararası normalizasyon oranı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

4.3. Kronik Hepatitli Grup ile Kronik Enfeksiyon (Biyopsili ve Biyopsisiz) Grubunun Karşılaştırılması

Kronik hepatit saptanan grup ilk grup olarak ele alınıp, biyopside kronik enfeksiyonu olan ve biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilenler ikinci grup olarak ele alınmıştır. Kadın hastaların oranı ilk grupta %37,7 (n=66) iken, ikinci grupta %53,4 (n=228) olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kronik hepatit ve kronik enfeksiyon (biyopsili ve biyopsisiz) cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Kronik Hepatit (n=175)		Kronik Enfeksiyon (Biyopsili ve biyopsisiz) (n=427)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kadın	66	37,7	228	53,4	<0,001*
Erkek	109	62,3	199	46,6	
Toplam	175	100	427	100	

*: Ki-kare testi

Platelet sayısı, PLR, Sİİ, PIV ve PCT ikinci grupta daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. İlk grupta platelet ortanca değeri $197 \times 10^3/uL$ bulunurken, ikinci grupta $227 \times 10^3/uL$ bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta PLR ortanca değeri 97,7 bulunurken, ikinci grupta 112 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta PCT ortanca değeri 0,17 bulunurken ikinci grupta 0,19 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Sistemik immün inflamasyon indeksi ortanca değeri ilk grupta 378 iken, ikinci grupta 425 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta PIV ortanca değeri 193 bulunurken, ikinci grupta 230 olarak bulunmuştur ($p=0,014$). Panimmün inflamasyon değerinin, ROC analizi ile cut-off değeri <235 alındığında, biyopsi sonucunda kronik hepatit saptanan hastaların tespit edilmesindeki sensitivitesi %48 bulunurken, spesifitesi %64 olarak bulunmuştur ($p=0,014$, AUC:0,564, %95 GA:0,514-0,614). İlk grupta MPV'nin ortanca değeri 8,9 fL iken, ikinci grupta bu değer 8,5 fL olarak saptanmıştır ($p=0,003$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kronik hepatit saptanan grup ile kronik enfeksiyon (biyopsili ve biyopsisiz) ile takip edilenlerin hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorlarının karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (Biyopsili ve Biyopsisiz) (n=427) Ort ± SD Medyan (min-max)	p
Lökosit (10 ³ /uL)	6,81 ± 1,8 6,7 (3,2-12,6)	7,1 ± 2,1 6,7 (2,6-19)	0,35*
Nötrofil (10 ³ /uL)	3,9 ± 1,5 3,9 (0,5-9,8)	4,8 ± 10,5 3,9 (1,2-21)	0,204*
Monosit (10 ³ /uL)	0,54 ± 0,19 0,5 (0,2-1,3)	0,54 ± 0,19 0,5 (0,1-1,3)	0,919*
Lenfosit (10 ³ /uL)	2,05 ± 0,751 9 (0,7-4,8)	2,05 ± 0,73 2 (0,2-6,5)	0,696*
MPV (fL)	10 ± 16 8,9 (6-23)	10,4 ± 19 8,5 (6-22)	0,003*
Platelet (10 ³ /uL)	200 ± 62 197 (8-429)	235 ± 81 227 (58-1050)	<0,001*
NLR	2,2 ± 1,5 1,8 (0,29-11,5)	2,5 ± 2,5 1,9 (0,51-33)	0,42*
PLR	108 ± 48 97,7 (22-318)	137,07 ± 144 112 (38-2180)	<0,001*
MOLR	0,28 ± 0,13 0,26 (0,09-1)	0,30 ± 0,21 0,25 (0,05-2,7)	0,844*
PCT	0,17 ± 0,04 0,17 (0,03-0,41)	0,2 ± 0,05 0,19 (0,08-0,69)	<0,001*
Sİİ	451 ± 363 378 (53-2897)	620 ± 1006 425 (77-17193)	<0,001*
PIV	252 ± 219 193 (17-1672)	410 ± 1151 230 (15-18912)	0,014*

*: Mann-Whitney U testi. MOLR: monosit lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, Ort: ortalama, PCT: plateletcrit, PIV: panimmün inflamasyon değeri, PLR: platelet lenfosit oranı, SD: standart deviasyon, Sİİ: sistemik immün inflamasyon indeksi

Kronik hepatit olan grupta HBV DNA, AST, ALT, INR, FİB-4, APRİ, direkt bilirubin ve GGT değerleri daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İlk grupta HBV DNA ortanca değeri 3x10⁵ IU/mL olarak bulunurken, ikinci grupta 308 IU/mL olarak bulunmuştur (**p<0,001**). İlk grupta AST ortanca değeri 40 U/L bulunurken, ikinci grupta 21 U/L olarak bulunmuştur (**p<0,001**). İlk grupta ALT ortanca değeri 56 U/L olarak bulunurken, ikinci grupta 21 U/L olarak bulunmuştur (**p<0,001**). İlk grupta INR ortanca değeri 1,03 olarak bulunurken, ikinci grupta 0,99 olarak saptanmıştır (**p<0,001**). İlk grupta FİB-4

ortanca değeri 1,18 olarak bulunurken, ikinci grupta 0,92 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta APRİ skoru ortanca değeri 0,6 olarak bulunurken, ikinci grupta 0,3 olarak saptanmıştır ($p<0,001$). İlk grupta direkt bilirubin ortanca değeri 0,16 mg/dL bulunurken, ikinci grupta 0,13 mg/dL olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta GGT ortanca değeri 27 U/L iken, ikinci grupta 19 U/L olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kronik hepatit saptanan grup ile kronik enfeksiyon (biyopsili ve biyopsisiz) ile takip edilenlerin biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRİ, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (Biyopsili ve biyopsisiz) (n=427) Ort ± SD Medyan (min-max)	p
HBV DNA (IU/mL)	$9 \times 10^7 \pm 3 \times 10^8$ 3x10 ⁵ (20-2x10 ⁹)	$9 \times 10^6 \pm 8 \times 10^7$ 308 (0-1x10 ⁹)	<0,001*
AST (U/L)	59 ± 62 40 (13-603)	25 ± 21 21 (7-352)	<0,001*
ALT (U/L)	84 ± 91 56 (6-659)	27 ± 30 21 (5-401)	<0,001*
Albümin (g/dL)	4,22 ± 0,43 4,3 (2,3-5,3)	4,28 ± 0,5 4,4 (2,1-5,3)	0,01*
DBİL (mg/dL)	0,19 ± 0,17 0,16 (0,06-1,7)	0,15 ± 0,17 0,13 (0-2,6)	<0,001*
AFP (ng/mL)	10 ± 64 2,74 (0,84-657)	4,6 ± 15 2,44 (0,3-200)	0,28*
INR	1,04 ± 0,16 1,03 (0,86-2,7)	1,005 ± 0,12 0,99 (0,8-2,4)	<0,001*
GGT (U/L)	47 ± 55 27,5 (8-311)	31 ± 56 19 (6-776)	<0,001*
FİB-4	1,67 ± 1,47 1,18 (0,2-9)	1,02 ± 0,65 0,92 (0,18-8,9)	<0,001*
APRİ	0,99 ± 1,08 0,6 (0,1-9)	0,37 ± 0,45 0,3 (0-8,4)	<0,001*

*: Mann-Whitney U testi. AFP: alfa-feto protein, ALT: alanin aminotransferaz, APRİ: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, DBİL: direkt bilirubin, FİB-4: fibrozis 4 indeksi, GGT: gama glutamil transferaz, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, INR: uluslararası normalizasyon oranı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

4.4. Biyopsi Sonucunda Kronik Enfeksiyon Olan Grup ile Biyopsi Yapılmadan Kronik Enfeksiyon ile Takip Edilen Grubun Karşılaştırılması

Biyopsi yapıp kronik enfeksiyon saptanan ve biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen hastalarda kendi aralarında karşılaştırıldı. Biyopsi yapılmadan takip edilen grupta, platelet, PCT, Sİİ ve PLR değerleri daha yüksek

saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4.12). Platelet değeri ilk grupta $215 \times 10^3/uL$ bulunurken, ikinci grupta $231 \times 10^3/uL$ olarak bulunmuştur ($p=0,042$). Plateletcrit değeri ilk grupta 0,18 bulunurken, diğer grupta 0,19 bulunmuştur ($p=0,012$). İlk grupta PLR ortanca değeri 105,3 olarak bulunurken, ikinci grupta 116 olarak bulunmuştur ($p=0,003$). İlk grupta Sİİ ortanca değeri 397 olarak bulunurken, ikinci grupta 440 olarak bulunmuştur ($p=0,013$). İlk grupta PIV skoru ortanca değeri 202 olarak saptanırken, ikinci grupta 236 olarak saptanmıştır ($p=0,062$).

Tablo 4.12. Biyopsi sonucunda kronik enfeksiyon saptanan grup ile biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen grubun hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Enfeksiyon (Biyopsili) (n=126) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (Biyopsisiz) (n=301) Ort ± SD Medyan (min-max)	P
Lökosit ($10^3/uL$)	7,01 ± 2,06 6,8 (3,2-18,2)	7,14 ± 2,22 6,7 (2,6-19)	0,759*
Nötrofil ($10^3/uL$)	4,1 ± 1,8 4 (1,5-16)	5,08 ± 12 3,9 (1,2-21)	0,435*
Monosit ($10^3/uL$)	0,54 ± 0,18 0,5 (0,3-1,3)	0,55 ± 0,2 0,5 (0,1-1,3)	0,876*
Lenfosit ($10^3/uL$)	2,14 ± 0,68 2,1 (0,7-4,5)	2,01 ± 0,74 1,9 (0,2-6,5)	0,043*
MPV (fL)	8,5 ± 1,02 8,52 (6,4-11,4)	11,1 ± 2,2 8,6 (6,1-22)	0,317*
Platelet ($10^3/uL$)	222 ± 55 215 (89-424)	240 ± 89 231 (58-1050)	0,042*
NLR	2,2 ± 1,9 1,81 (0,57-17,7)	2,6 ± 2,7 1,95 (0,51-33)	0,061*
PLR	113 ± 43 105 (46-316)	147 ± 168 116 (38-2180)	0,003*
MOLR	0,27 ± 0,14 0,24 (0,09-1,44)	0,31 ± 0,24 0,26 (0,05-2,7)	0,189*
PCT	0,188 ± 0,04 0,18 (0,08-0,32)	0,205 ± 0,06 0,19 (0,09-0,69)	0,012*
Sİİ	467 ± 301 397 (111-2400)	684 ± 1178 440 (77-17193)	0,013*
PIV	270 ± 307 202 (54-3120)	469 ± 1353 236 (15-18912)	0,062*

*: Mann-Whitney U testi. MOLR: monosit lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, Ort: ortalama, PCT: plateletcrit PIV: panimmün inflamasyon değeri, PLR: platelet lenfosit oranı, SD: standart deviasyon, Sİİ: sistemik immün inflamasyon indeksi

HBV DNA, AST, ALT, APRİ, direkt bilirubin değerleri biyopside kronik enfeksiyon saptanan grupta, biyopsi yapılmayan gruba göre daha yüksek olarak görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4.13). İlk grupta HBV DNA ortanca değeri 8420 IU/mL bulunurken, ikinci grupta 107 IU/mL olarak saptanmıştır ($p<0,001$). İlk grupta AST ortanca değeri 25 U/L iken, ikinci grupta 20 U/L olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta ALT ortanca değeri 24 U/L iken, ikinci grupta 19 U/L olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta APRİ skoru ortanca değeri 0,4 iken, ikinci grupta 0,3 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta direkt bilirubin ortanca değeri 0,15 mg/dL iken, ikinci grupta 0,12 mg/dL olarak bulunmuştur ($p=0,004$). İlk grupta FİB-4 ortanca değeri 0,89 iken, ikinci grupta 0,93 olarak bulunmuştur ($p=0,583$).

Tablo 4.13. Biyopsi sonucunda kronik enfeksiyon saptanan grup ile biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen grubun biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRİ, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik enfeksiyon (Biyopsili) (n=126) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik enfeksiyon (Biyopsisiz) (n=301) Ort ± SD Medyan (min-max)	p
HBV DNA (IU/mL)	$3 \times 10^7 \pm 1 \times 10^8$ 8420 (20- 1×10^9)	365 ± 520 107 (0-2210)	<0,001*
AST (U/L)	33 ± 36 25 (12-352)	22 ± 9 20 (7-79)	<0,001*
ALT (U/L)	40 ± 51 24 (11-401)	21 ± 11 19 (5-99)	<0,001*
Albümin (g/dL)	$4,39 \pm 0,33$ 4,4 (3,5-5,2)	$4,25 \pm 0,54$ 4,39 (2,1-5,3)	0,229*
DBİL (mg/dL)	$0,16 \pm 0,09$ 0,15 (0,01-0,6)	$0,15 \pm 0,19$ 0,12 (0,05-2,6)	0,004*
AFP (ng/mL)	$2,71 \pm 1,8$ 2,3 (0,3-11,3)	$5,4 \pm 18$ 2,52 (0,4-200)	0,021*
INR	$0,98 \pm 0,08$ 0,97 (0,8-1,2)	$1,01 \pm 0,13$ 0,99 (0,81-2,4)	0,053*
GGT (U/L)	25 ± 24 19 (7-203)	33 ± 63 19 (6-776)	0,971*
FİB-4	$1,12 \pm 1,07$ 0,89 (0,27-8,9)	$0,97 \pm 0,35$ 0,93 (0,18-2,2)	0,583*
APRİ	$0,51 \pm 0,78$ 0,4 (0,1-8,4)	$0,31 \pm 0,16$ 0,3 (0-1,6)	<0,001*

*: Mann-Whitney U testi. AFP: alfa-feto protein, ALT: alanin aminotransferaz, APRİ: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, DBİL: direkt bilirubin, FİB-4: fibrosiz 4 indeksi, GGT: gama glutamil transferaz, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, INR: uluslararası normalizasyon oranı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

4.5. Kronik Hepatitli Grup ile Kronik Enfeksiyon (Biyopsisiz) Grubunun Karşılaştırılması

Kronik hepatit saptanan grup ile biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen gruplar karşılaştırıldığında, ikinci grupta, platelet, PCT, Sİİ, PIV, PLR değerleri daha yüksek olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Platelet değerleri ilk grupta $197 \times 10^3/uL$ bulunurken, ikinci grupta $231 \times 10^3/uL$ bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta PLR ortanca değeri 108,8 olarak saptanırken, ikinci grupta 116 olarak saptanmıştır ($p<0,001$). İlk grupta PCT ortanca değeri 0,17 bulunurken, ikinci grupta 0,19 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk grupta Sİİ ortanca değeri 378 saptanırken, ikinci grupta 440 olarak saptanmıştır ($p<0,001$). İlk grupta PIV ortanca değeri 193 saptanırken, ikinci grupta 236 olarak saptanmıştır ($p=0,004$). Panimmün inflamasyon değerinin ROC analizinde cut-off değeri $<237,2$ alındığında kronik hepatit hastalarını saptamada sensitivitesi %49 bulunurken, spesifitesi %64 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, %95 GA:0,527-0,632, AUC:0,58). Kronik hepatitli grupta MPV ortanca değeri daha yüksek bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kronik hepatit ve kronik enfeksiyon (biyopsisiz) ile takip edilen grupların hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort \pm SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (Biyopsisiz) (n=301) Ort \pm SD Medyan (min-max)	p
Lökosit ($10^3/uL$)	6,81 \pm 1,8 6,7 (3,2-12)	7,14 \pm 2,22 6,7 (2,6-19)	0,33*
Nötrofil ($10^3/uL$)	3,9 \pm 1,5 3,9 (0,5-9,8)	5,08 \pm 12 3,9 (1,2-21)	0,15*
Monosit ($10^3/uL$)	0,54 \pm 0,19 0,5 (0,2-1,3)	0,55 \pm 0,2 0,5 (0,1-1,3)	0,88*
Lenfosit ($10^3/uL$)	2,05 \pm 0,75 1,9 (0,7-4,8)	2,01 \pm 0,74 1,9 (0,2-6,5)	0,78*
MPV (fL)	10 \pm 16 8,9 (6-23)	11,1 \pm 22 8,6 (6,1-22)	0,01*
Platelet ($10^3/uL$)	200 \pm 62 197 (8-429)	240 \pm 89 231 (58-1050)	<0,001*
NLR	2,2 \pm 1,5 1,8 (0,29-11,5)	2,6 \pm 2,7 1,95 (0,51-33)	0,179*

Tablo 4.14. Kronik hepatit ve kronik enfeksiyon (biyopsisiz) ile takip edilen grupların hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorunun karşılaştırılması (**Devamı**)

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (Biyopsisiz) (n=301) Ort ± SD Medyan (min-max)	p
PLR	108 ± 48 97,7 (22-318)	147 ± 168 116 (38-2180)	<0,001*
MOLR	0,28 ± 0,13 0,26 (0,09-1)	0,31 ± 0,24 0,26 (0,05-2,7)	0,85*
PCT	0,17 ± 0,04 0,17 (0,03-0,41)	0,205 ± 0,06 0,19 (0,09-0,69)	<0,001*
Sİİ	451 ± 363 378 (53-2897)	684 ± 1178 440 (77-17193)	<0,001*
PIV	252 ± 219 193 (17-1672)	469 ± 1353 236 (15-18912)	0,004*

*: Mann-Whitney U testi. MOLR: monosit lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, Ort: ortalama, PCT: plateleterit, PIV: panimmün inflamasyon değeri, PLR: platelet lenfosit oranı, SD: standart deviasyon, Sİİ: sistemik immün inflamasyon indeksi

Kronik hepatitli grupta HBV DNA, AST, ALT, INR, GGT, FİB-4, APRİ değerleri daha yüksek saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür (Tablo 4.15). İlk grupta HBV ortanca değeri 3×10^5 IU/mL olarak bulunurken, ikinci grupta 107 IU/mL olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). İlk grupta AST ortanca değeri 40 U/L iken, ikinci grupta 20 U/L olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). İlk grupta ALT ortanca değeri 56 U/L iken, ikinci grupta 19 U/L olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). İlk grupta GGT ortanca değeri 27,5 U/L iken, ikinci grupta 19 U/L olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). İlk grupta INR ortanca değeri 1,03 saptanırken, ikinci grupta 0,99 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). İlk grupta FİB-4 ortanca değeri 1,18 iken, ikinci grupta 0,93 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). İlk grupta APRİ ortanca değeri 0,6 iken, ikinci grupta 0,3 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Biyopsi yapılmadan takip edilen kronik enfeksiyon grubunda albümin değeri, kronik hepatit saptanan gruba göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p = 0,044$).

Tablo 4.15. Kronik hepatit ve kronik enfeksiyon (biyopsisiz) ile takip edilen grupların biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRI, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Enfeksiyon (Biyopsisiz) (n=301) Ort ± SD Medyan (min-max)	p
HBV DNA (IU/mL)	$9 \times 10^7 \pm 3 \times 10^8$ 3×10^5 ($20-2 \times 10^9$)	365 ± 520 107 (0-2210)	<0,001*
AST (U/L)	59 ± 62 40 (13-603)	22 ± 9 20 (7-79)	<0,001*
ALT (U/L)	84 ± 91 56 (6-659)	21 ± 11 19 (5-99)	<0,001*
Albümin (g/dL)	$4,22 \pm 0,43$ 4,3 (2,3-5,3)	$4,25 \pm 0,54$ 4,39 (2,1-5,3)	0,044*
DBİL (mg/dL)	$0,19 \pm 0,17$ 0,16 (0,06-1,7)	$0,15 \pm 0,19$ 0,12 (0,05-2,6)	<0,001*
AFP (ng/mL)	10 ± 64 2,74 (0,84-657)	$5,4 \pm 18$ 2,52 (0,4-200)	0,216*
INR	$1,04 \pm 0,16$ 1,03 (0,86-2,7)	$1,01 \pm 0,13$ 0,99 (0,81-2,4)	<0,001*
GGT (U/L)	47 ± 55 27,5 (8-311)	33 ± 63 19 (6-776)	<0,001*
FİB-4	$1,67 \pm 1,47$ 1,18 (0,2-9)	$0,97 \pm 0,35$ 0,93 (0,18-2,2)	<0,001*
APRI	$0,99 \pm 1,08$ 0,6 (0,1-9)	$0,31 \pm 0,16$ 0,3 (0-1,6)	<0,001*

*: Mann-Whitney U testi. AFP: alfa-feto protein, ALT: alanin aminotransferaz, APRI: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, DBİL: direkt bilirubin, FİB-4: fibrozis 4 indeksi, GGT: gama glutamil transferaz, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, INR: uluslararası normalizasyon oranı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

4.6. Kronik Hepatitli Grubun Biyopsi Öncesi Dönem ve Biyopsi Sonrası Altıncı Aydaki Değerlerinin Karşılaştırılması

Kronik hepatitli hastalarda biyopsi öncesi dönemdeki ve biyopsi sonrası altıncı aydaki değerler karşılaştırılmıştır. HBV DNA değeri, altıncı ayda olan hasta grubunda belirgin olarak düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Aspartat aminotransferaz ve ALT değerlerinin, altıncı ayda olan kronik hepatit ile takip edilen grupta belirgin olarak gerilediği görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Fibrozis 4 indeksi ve APRI skorları da altıncı ayda daha düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Sırasıyla; $p = 0,005$, $p < 0,001$) (Tablo 4.16). Başlangıç ve altıncı

aydaki platelet, PCT, Sİİ ve PIV skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.16. Kronik hepatitli hastaların biyopsi öncesi dönemde ve biyopsi sonrası altıncı aydaki biyokimya parametreleri, HBV DNA, FİB-4, APRI, INR ve AFP değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit Biyopsi Öncesi (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Hepatit Biyopsi Sonrası Altıncı Ay (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	p
HBV DNA (IU/mL)	9x10 ⁷ ± 3x10 ⁸ 3x10 ⁵ (20-2x10 ⁹)	2x10 ⁶ ± 1x10 ⁷ 20 (0-1x10 ⁸)	<0,001*
AST (U/L)	59 ± 62 40 (13-603)	38 ± 54 27 (14-587)	<0,001*
ALT (U/L)	84 ± 91 56 (6-659)	39 ± 46 28 (9-478)	<0,001*
Albümin (g/dL)	4,22 ± 0,43 4,3 (2,3-5,3)	4,27 ± 0,46 4,3 (1,8-5,05)	0,11*
DBİL (mg/dL)	0,19 ± 0,17 0,16 (0,06-1,7)	0,29 ± 1,5 0,12 (0,04-17)	<0,001*
AFP (ng/mL)	10 ± 64 2,74 (0,84-657)	81 ± 675 2,69 (0,5-7723)	0,49*
INR	1,04 ± 0,16 1,03 (0,86-2,7)	1,03 ± 0,13 1,02 (0,81-1,88)	0,66*
GGT (U/L)	47 ± 55 27,5 (8-311)	45 ± 97 22 (9-738)	<0,001*
FİB-4	1,67 ± 1,47 1,18 (0,2-9)	1,8 ± 4,1 1,07 (0,19-50)	0,005*
APRI	0,99 ± 1,08 0,6 (0,1-9)	0,85 ± 2,7 0,4 (0,2-33)	<0,001*

*: Wilcoxon işaretli sıralar testi. AFP: alfa-feto protein, ALT: alanin aminotransferaz, APRI: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, DBİL: direkt bilirubin, FİB-4: fibrozis 4 indeksi, GGT: gama glutamil transferaz, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, INR: uluslararası normalizasyon oranı, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

Tablo 4.17. Kronik hepatitli hastaların biyopsi öncesi dönemde ve biyopsi sonrası altıncı aydaki hemogram parametreleri, NLR, PLR, MOLR, PCT, PIV ve Sİİ skorlarının karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kronik Hepatit Biyopsi Öncesi (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	Kronik Hepatit Biyopsi Sonrası Altıncı Ay (n=175) Ort ± SD Medyan (min-max)	p
Lökosit (10 ³ /uL)	6,81 ± 1,8 6,7 (3,2-12,6)	6,65 ± 1,8 6,6 (2,3-11)	0,42*
Nötrofil (10 ³ /uL)	3,9 ± 1,5 3,9 (0,5-9,8)	3,88 ± 1,3 3,8 (0,7-8,3)	0,93*
Monosit (10 ³ /uL)	0,54 ± 0,19 0,5 (0,2-1,3)	0,53 ± 0,17 0,5 (0,2-1,4)	0,53*
Lenfosit (10 ³ /uL)	2,05 ± 0,75 1,9 (0,7-4,8)	2,04 ± 0,77 2 (0,4-5,6)	0,71*
Platelet (10 ³ /uL)	200 ± 62 197 (8-429)	199 ± 63 200 (20-362)	0,88†
NLR	2,2 ± 1,5 1,8 (0,29-11,5)	2,17 ± 1,2 1,8 (0,37-7,6)	0,65*
PLR	108 ± 48 97,7 (22-318)	109,5 ± 49 99 (17-354)	0,77*
MOLR	0,28 ± 0,13 0,26 (0,09-1)	0,29 ± 0,18 0,25 (0,09-1,55)	0,82*
PCT	0,17 ± 0,04 0,17 (0,03-0,41)	0,173 ± 0,05 0,17 (0,03-0,31)	0,75†
MPV (fL)	10 ± 16 8,9 (6-23)	8,79 ± 1 8,8 (6,6-12,2)	0,36*
Sİİ	451 ± 363 378 (53-2897)	418 ± 240 375 (0,7-1730)	0,59*
PIV	252 ± 219 193 (17-1672)	230 ± 174 190 (1-1152)	0,77*

*: Wilcoxon işaretli sıralar testi, †: Paired Samples t testi. MOLR: monosit lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, Ort: ortalama, PCT: plateletcrit, PIV: panimmün inflamasyon değeri, PLR: platelet lenfosit oranı, SD: standart deviasyon, Sİİ: sistemik immün inflamasyon indeksi

4.7. Biyopsi Yapılan Hastaların Düşük ve Yüksek Fibrozis Skoruna Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda biyopsi yapılan hastalar ISHAK fibrozis skorlamasına göre düşük fibrozis (F0-F2) ve yüksek fibrozis (F3-F6) olarak iki gruba ayrılmıştır. Yüksek fibrozis grubunda HBV DNA, AST, ALT, FİB-4 ve APRİ değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.18). Platelet, PCT,

PIV, Sii ve PLR değerleri ise düşük fibrozis grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.18).

Platelet cut-off değeri $<192 \times 10^3/uL$ alındığında yüksek fibrozisi olanları saptamada sensitivitesi %65, spesifitesi %57 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, AUC:0,663, %95 GA: 0,594-0,731).

Panimmün inflamasyon değeri cut-off değeri <226 alındığında yüksek fibrozisi olan hastaları saptamada sensitivite %48, spesifite %73 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, AUC:0,624, %95 GA:0,555-0,694). Fibrozis derecesi ve PIV arasındaki korelasyon incelendiğinde, negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0,125$, $p=0,03$).

Sistemik immün inflamasyon indeksi cut-off değeri <243 alındığında yüksek fibrozisli hastaları tespit etmede sensitivitesi %88, spesifitesi %33 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, AUC:0,635, %95 GA:0,564-0,705).

Plateletcrit cut-off değeri $<0,14$ alındığında yüksek fibrozisli hastaları saptamada sensitivite %86, spesifite %36 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, AUC: 0,652, %95 GA: 0,582-0,722).

Platelet lenfosit oranı cut-off değeri <72 olarak alındığında yüksek fibrozisli hastaları saptamada sensitivite %88, spesifite %36 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, AUC:0,642, %95 GA:0,569-0,715).

Tablo 4.18. Düşük ve yüksek fibrozis grubunda laboratuvar parametrelerinin, PLR, PIV, Sii, PCT, HBV DNA, FİB-4 ve APRİ skorlarının karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri	Düşük Fibrozis (F0-F2) (n=221) Ort \pm SD Medyan (min-max)	Yüksek Fibrozis (F3-6) (n=80) Ort \pm SD Medyan (min-max)	P
Platelet ($10^3/uL$)	218 \pm 58 211 (8-429)	183 \pm 56 186 (34-326)	$<0,001^*$
PLR	121 \pm 53 104 (32-318)	94,6 \pm 38 88 (22-197)	$<0,001^\dagger$
PCT	0,18 \pm 0,04 0,18 (0,06-0,41)	0,16 \pm 0,04 0,16 (0,03-0,28)	$<0,001^*$
PIV	304 \pm 270 215 (21-1672)	191 \pm 115 166 (17-605)	$<0,001^\dagger$
Sii	537 \pm 453 408 (53-2897)	352 \pm 172 321 (65-865)	$<0,001^\dagger$

Tablo 4.18. Düşük ve yüksek fibrozis grubunda laboratuvar parametrelerinin, PLR, PIV, Sİİ, PCT, HBV DNA, FİB-4 ve APRİ skorlarının karşılaştırılması (Devamı)

Laboratuvar parametreleri	Düşük Fibrozis (F0-F2) (n=221) Ort ± SD Medyan (min-max)	Yüksek Fibrozis (F3-6) (n=80) Ort ± SD Medyan (min-max)	p
HBV DNA (IU/mL)	$9 \times 10^7 \pm 2 \times 10^8$ 8×10^4 (20- 2×10^9)	$9 \times 10^7 \pm 3 \times 10^8$ 1×10^6 (36- 2×10^9)	<0,001 [†]
AST (U/L)	$53,3 \pm 56$ 32 (13-436)	$66,6 \pm 69$ 49 (14-603)	<0,001 [†]
ALT (U/L)	77 ± 87 38 (6-484)	$92,6 \pm 96$ 64 (13-659)	<0,001 [†]
FİB-4	$1,33 \pm 1,2$ 0,88 (0,2-7,5)	$2,08 \pm 1,6$ 1,55 (0,35-9,09)	<0,001 [†]
APRİ	$0,78 \pm 0,87$ 0,5 (0,2-5,8)	$1,25 \pm 1,25$ 0,9 (0,1-9)	<0,001 [†]

*: Student t testi, †: Mann-Whitney U testi. ALT: alanin aminotransferaz, APRİ: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, FİB-4: fibrozis 4 indeksi, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, Ort: ortalama, PCT: plateletcrit, PIV: panimmün inflamasyon değeri, PLR: platelet lenfosit oranı, SD: standart deviasyon, Sİİ: sistemik immün inflamasyon indeksi

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü enfeksiyonu, etkili aşı sayesinde son yıllarda görülme sıklığı azalsa da hala önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun mevcut veya geçirilmiş enfeksiyona dair serolojik kanıtları vardır (32). Kronik hepatit B hastalarında siroz, karaciğer yetmezliği, HCC dahil olmak üzere ileri karaciğer yetmezliği gelişme riski %15-40'tur (75). Karaciğer kanseri kaynaklı toplam ölüm oranının yaklaşık yarısı 2010 yılında HBV enfeksiyonuna atfedilmiştir (74). Erken teşhis ve uygun zamanda tedaviye başlanması KHB ilişkili komplikasyonları azaltmakta önemlidir.

Hastalığın tanısında biyokimyasal, serolojik, moleküler testler ve görüntüleme yöntemleri gibi noninvazif yöntemlerin yanında karaciğer biyopsisine de sıklıkla başvurulmaktadır. Karaciğer biyopsisi fibrozis tanısında hala altın standart olarak görülse de, biyopsinin olası komplikasyonları ve örneklem hataları nedeniyle kolay uygulanabilen, pratik, noninvazif yöntemlere ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Son yıllarda FİB-4, APRİ, fibroscan, shear wave, MR elastografi gibi noninvazif yöntemler karaciğer fibrozisini değerlendirmede sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda SUT'ta belirtilen koşulları sağlayabilecek kronik hepatit B şüphesi yüksek 301 hastaya invaziv bir yöntem olan karaciğer biyopsisi yapılmış; fakat hastaların 126'sının (%42) karaciğer inflamasyon skorları düşük gelmiş olup kronik enfeksiyon ile takip edilmiş ve tedavi başlanmamıştır. Bu grup, histolojik inceleme sonucunda fibrozisi düşük olsa da biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen gruba göre HBV DNA, AST, ALT değerleri daha yüksek hastalardan oluşmakta ve her ne kadar histolojik olarak karşılaştırılamasa da karaciğer hasarının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bu gruptaki hastaların takibinde, gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılması ve uygun tedavi zamanının belirlenmesinde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek noninvazif yöntemlerin belirlenmesi son derece önemlidir. Çalışmamızda SUT'da yeni yer alan FİB-4 ve APRİ skorlarının yanı sıra karaciğer hasarının değerlendirilmesinde ve uygun zamanda tedaviye başlanmasına katkı sağlayacak PIV, Sİİ, PCT gibi biyobelirteçlerin rolü değerlendirilmiştir.

Kronik hepatit B'nin demografik özellikleri incelendiğinde, 2016 yılında Polonya'da yapılan bir çalışmada erkeklerde görülme sıklığının kadınlara oranla 1,3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (76). Çalışmamızda da hastaların %48,8'i (n=294) kadın, %51,2'si (n=308) erkekti.

Meng ve arkadaşlarının 11083 KHB tanısı olan hastaları incelediği çalışmada, ortalama yaş 46 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada KVH tanılı hasta oranı %18,9, HT tanılı hasta oranı %15, DM tanılı hasta oranı %8,1 ve SVO tanılı hasta oranı %6,5 olarak bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş $51,7 \pm 13$ olarak bulunmuştur. Ayrıca HT tanısı olan hasta oranı %29,6, KVH tanısı olan hasta oranı %11,1, DM tanısı olan hasta oranı %10, SVO tanısı olan hasta oranı %1,2 olarak bulunmuştur.

Aktif replikasyonun göstergesi olarak kullanılan HBeAg, prekor bölgesinden kodlanan aksesuar bir proteindir. Zarski ve arkadaşlarının 865 kronik hepatit B tanılı hastayı dahil ettiği çalışmada HBeAg negatifliği oranı %72 olarak bulunmuştur (78). Gaeta ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı çalışmada ise HBeAg negatifliği oranlarının %90'lara yükseldiği belirtilmektedir (79). Çalışmamızda HBeAg negatifliği oranı tüm gruplarda %93,4 olarak bulunmuştur. Biyopsi sonucunda kronik hepatit saptananlar içinde HBeAg negatifliği oranı ise %82,9 olarak bulunmuştur.

Ding ve arkadaşlarının yaptığı 457 KHB tanılı hastaların incelendiği çalışmada, biyopsi sonucuna göre fibrozis derecesi arttıkça lökosit, monosit ve lenfosit değerlerinde anlamlı değişiklik görülmezken, nötrofil sayısının ise azaldığı görülmüştür (80). Bizim çalışmamızda ise kronik hepatit ile takip edilen grupta diğer gruplara göre lökosit, monosit, lenfosit ve nötrofil değerlerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Plateletler, kemik iliğinde bulunun platelet öncülleri olan megakaryositlerden salınan küçük, çekirdeksiz hücresel parçalardır. İmmünolojik fonksiyonlarını membranlarında bulunan çeşitli adezyon molekülleri ve immün reseptörler aracılığıyla endotel ve lökositlerle etkileşime girerek sağlarlar (81). Plateletler, AHB ve KHB hastalarında virüse özgü CD8 T hücrelerinin ve nonspesifik inflamatuvar hücrelerin karaciğer parankiminde birikmesine yardımcı olarak karaciğerde inflamasyon ve fibrozise katkıda bulunabilirler (81). Ancak plateletlerin

salgıladıkları hepatosit growth faktör ile fibrotik süreci yavaşlattığı da gösterilmiştir (82). Zhong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ileri karaciğer fibrozisinin azalmış platelet sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Biyopsi yapılan 158 KHB hastasının sonuçları incelendiğinde F0 grubunda ortalama platelet $221 \times 10^9/L$, F1 grubunda $210 \times 10^9/L$, F2 grubunda $188 \times 10^9/L$, F3 grubunda $171 \times 10^9/L$, F4 grubunda $155 \times 10^9/L$ bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,001$). Aynı çalışmada hepatik fibrozisi öngörmeye platelet cut-off değeri 196,5 alındığında, $F \geq 2$ olan hastaları saptamada sensitivitesi %71, spesifitesi %67 olarak bulunmuştur (AUC:0,70, %95 GA:0,61-0,79, PPD:%85, NPD:%45) (82). Huang ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde artan karaciğer fibrozisi ile platelet değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (83). Ye pan ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı retrospektif bir kohort çalışmasında, 677 KHB tanılı ve biyopsi yapılmış hastaların fibrozis dereceleri ile platelet sayıları arasında negatif bir ilişki bulunduğu saptanmıştır ($p < 0,001$, AUC:0,662, %95 GA:0,621-0,703). Aynı çalışmada yüksek fibrozise sahip hastalarda platelet sayılarının azalmasının sebepleri, HBV enfeksiyonunun kemik iliğinde megakaryositleri etkileyip trombositopeniye neden olabileceği ve ayrıca karaciğer fibrozisinin, tromboprotein üretimini azaltabileceği olarak vurgulanmıştır. Sirozlu hastalarda ise portal hipertansiyonun hipersplenizme yol açabileceği ve sonucunda trombosit antikorları ve immünglobulinleri oluşabileceği belirtilmiştir. Ayrıca sirozlu hastalarda platelet depolama alanının artmasının da dolaşımdaki platelet sayılarının azalmasına yol açabileceği belirtilmiştir (84).

Çalışmamızda da önceki literatür verileri ile uyumlu olarak kronik hepatitli grupta, biyopsi yapıp kronik enfeksiyon saptanan gruba göre platelet değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür ($p = 0,001$). Biyopsi yapıp kronik enfeksiyon saptanan grubun platelet değerleri de, biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takipli gruba göre daha düşük bulunmuştur ($p = 0,042$). Ayrıca çalışmamızda biyopsi yapılan hasta grubu düşük fibrozis (F0-F2) ve yüksek fibrozis (F3-F6) olarak ikiye ayrıldığında yüksek fibrozis grubunda daha düşük platelet değerlerinin olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Platelet cut-off değeri < 192 alındığında yüksek fibrozisi saptamada sensitivitesi %65, spesifitesi %57 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$, AUC:0,663, %95 GA: 0,594-0,731).

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibrozis 2-4 grubundaki hastalarda platelet sayısı, antiviral tedavi süresi ile birlikte azalan bir eğilim göstermiş, fakat istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (85). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kronik hepatitli grupta biyopsi öncesi ve altı ay sonraki platelet değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür ($p=0,27$).

Ortalama trombosit hacmi, trombositlerin ortalama boyutunu gösterir ve trombosit üretim hızını yansıtır. Son yıllarda MPV, ateroskleroz ile ilişkili hastalıklarda inflamasyonu yansıtmaya gibi çok çeşitli hastalıklarda klinik belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (86). Kosekli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHB tanılı hastaların, sağlıklı kontrol grubuna göre MPV değerlerinin daha yüksek olduğu belirtilmiş olup, ayrıca yüksek MPV değerlerinin ileri fibrozisli hastaları ayırt etmede yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (87). Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AHB, KHB ve ilerlemiş KHB tanılı hastalar MPV değerleri açısından karşılaştırılmış ve ilerlemiş KHB tanısı olan hastalarda MPV değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (88). Çalışmamızda da benzer şekilde kronik hepatitli olan grupta, biyopside kronik enfeksiyon saptanan gruba göre MPV değerleri daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$). Kronik hepatit saptanan grupta biyopsi öncesi ve biyopsi sonrası altıncı ay değerleri karşılaştırıldığında MPV değerlerinin antiviral tedavi ile gerilediği düşünülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla MPV değerleri; 8,9 fL, 8,8 fL ve $p=0,36$). Kronik hepatit B hastalarında, hacim olarak eski trombositlerden daha büyük olan yeni trombositlerin dolaşıma girmesindeki artış nedeniyle MPV değerlerinde artış olduğu düşünülmektedir. Dalaktaki trombositlerin parçalanması ve karaciğerdeki inflamasyona bağlı olarak IL-6 düzeylerinin artışı, kemik iliğinde trombosit üretimindeki artışa sebep olmaktadır (89).

Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 111 KHB hastası, ISHAK skorlama sistemine göre 0-2 ve 3-6 fibrozis skorları olarak iki gruba ayrılmış ve bu gruplarda MPV değerleri karşılaştırılmıştır. Fibrozis skoru düşük olan grupta ortalama MPV değeri 10,66 fL olarak bulunurken, yüksek olan grupta 10,25 fL olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,097$)

(89). Literatürlerde MPV ve karaciğer fibrozisini karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Platelet lenfosit oranı, basit laboratuvar koşullarında bile kolayca hesaplanabilen düşük maliyetli bir biyobelirteçtir. Kösekli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğerde şiddetli fibrozisi olan hastalarda, daha düşük PLR değerleri görülmüştür (87). Ding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PLR değeri ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişki incelenmiş olup, F0-2 evresinde PLR ortanca değeri 97,4 olarak bulunurken, F3-4 evresinde 71,4 olarak hesaplanmıştır ve fibrozis evresi düşük olan grupta PLR değeri istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı çalışmada PLR değerinin karaciğerdeki F3-4 fibrozisi ayırt etmede cut-off değeri 79,6 alındığında, sensitivitesi %56, spesifitesi %78 olarak bulunmuştur (AUC:0,723, PPD:%53, NPD:%81, $p<0,0001$) (80). Zhao ve arkadaşlarının Ocak 2012 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Çin’de hastaneye yatırılan 172 kronik HBV enfeksiyonu tanımlı hastayı incelediği çalışmada hastalar altı gruba ayrılmıştır. Faz 1 ve Faz 3 tedavi görmeyen KHB, kronik aktif hepatit B, kompanse siroz, dekompanse siroz ve HCC gruplarına ayrılan hastalara ayrıca 40 hastayı içeren sağlıklı kontrol grubu eklenmiştir. Gruplar içerisinde en düşük PLR oranına sahip olanlar kompanse sirozlular olurken, en yüksek PLR oranı sağlıklı kontrol grubunda görülmüştür (Sırasıyla; 56, 108, $p<0,001$) (90).

Çalışmamızda da önceki literatür verilerine benzer olarak kronik hepatitli grupta, biyopsi yapıp kronik enfeksiyon saptanan ve biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyonla takip edilen gruba göre PLR düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca biyopsi yapılan hasta grubunda düşük fibrozise sahip olanlarda, daha yüksek PLR değerleri görülmüştür ($p<0,001$). Platelet lenfosit oranı cut-off değeri <72 olarak alındığında, yüksek fibrozisli hastaları saptamada sensitivitesi %88, spesifitesi %36 olarak bulunmuştur (AUC:0,642, %95 GA:0,569-0,715). Biyopsi sonucunda kronik enfeksiyon ile uyumlu olan ve biyopsi yapılmadan kronik HBV enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda PLR oranının daha yüksek bulunmasının sebebinin, kronik hepatitle takip edilen gruptaki hastaların platelet değerlerinin düşmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Nötrofil lenfosit oranı ve MLR, son yıllarda inflamasyonu tahmin etmede kullanılmaya başlanan, düşük maliyetli biyobelirteçlerdir. Ding ve arkadaşlarının KHB ile takip edilen hastalarda yaptığı çalışmada, fibrozis derecesi arttıkça NLR değerinin azaldığı, MLR değerinde ise anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür (80). Çalışmamızda NLR ve MOLR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

İmmün inflamatuvar yanıtın yeni bir göstergesi olan PIV, son yıllarda özellikle kanser hastalarında prognoz belirlemede sıklıkla kullanılan bir gösterge olmuştur (91). Fuca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, metastatik kolorektal kanser ile takip edilen hastalarda yüksek PIV skoru olan grupta progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın daha düşük olduğu görülmüştür (92). Gambichler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Merkel hücreli karsinomu olan hastalarda PIV skoru, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,0002$) (93). Coste ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığının PIV skoru ile ilişkisi incelenmiş olup hastalar hafif, orta ve ciddi steatoz olarak gruplara ayrılmıştır. Hafif steatoz olgularında ortalama PIV değeri 236, orta şiddetlilerde 323, şiddetli steatozu olan olgularda ise 310 olarak bulunmuştur. Steatoz derecesi ile PIV skorlaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,199$). Aynı çalışmada FİB-4 skoru cut-off değeri $<1,3$ olan hastalar düşük fibrozis riski olarak gruplandırılmış ve bu hastalarda ortalama PIV skoru 336 olarak görülmüştür. Fibrozis 4 indeksi cut-off değeri $>1,3$ olan hastalar, orta-yüksek risk karaciğer fibrozisi olarak sınıflandırılmış ve bu grupta ortalama PIV değeri 228 olarak bulunmuştur. Fibrozis risk skoru yüksek olan grupta PIV düzeyi daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p=0,01$) (94).

Çalışmamızda da benzer şekilde kronik hepatitli grupta PIV ortanca değeri, biyopsi yapılarak veya yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla; 193, 230, $p=0,014$). Panimmün inflamasyon değerinin ROC analizi sonucunda cut-off değeri <235 alındığında, kronik hepatitli hastaların tespitinde sensitivitesi %48 bulunurken, spesifitesi %64 olarak bulunmuştur ($p=0,014$, AUC:0,564, %95 GA:0,514-0,614). Ayrıca çalışmamızda biyopsi yapılan hasta grubunda, düşük fibrozisi olanlarda PIV değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Panimmün inflamasyon

değerinin cut-off değeri <226 alındığında yüksek fibrozisi olan hastaları saptamada sensitivite %48, spesifite %73 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, AUC:0,624, %95 GA:0,555-0,694).

Jiang ve arkadaşlarının 5026 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada non-alkolik yağlı karaciğeri olan hastaların, kontrol grubu ile PIV skorlaması karşılaştırılmış olup ilk grupta ortalama PIV değeri daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Sırasıyla; 343 ve 298, $p<0,001$). Non-alkolik yağlı karaciğeri olan hastaların içerisinde 421 hastada hepatik fibrozis görülmüş olup bu gruptaki PIV skorlaması daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Fibrozis grubunda alt grup analizi yapıldığında, erkeklerde PIV skorlamasında istatistiksel fark görülmemiştir ($p=0,3$) (95).

Literatürde daha önce KHB hastalarında karaciğerde inflamasyon ve fibrozis derecesini öngörme amacıyla PIV değeri ile ilgili herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Daha önceki literatür çalışmalarında PIV skorlamasının, özellikle solid organ kanserlerinde prognoz tayini açısından önemli olduğu ve mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında, karaciğerde yüksek fibrozisi bulunan hasta grubunda PIV skorlamasının daha düşük olduğu ve negatif yönde zayıf korelasyon gösterdiği görülmüştür. Mevcut duruma KHB'ye bağlı karaciğer hasarı sonucu platelet seviyelerinin düşmesinin sebep olabileceği düşünülmüştür.

Sistemik immün inflamasyon indeksi, insan vücudundaki lokal bağışıklık tepkisini ve sistemik inflamasyonu yansıtabilen yeni bir inflamatuvar belirteçtir. Mide, özefagus, pankreas kanseri ve çeşitli solid tümörlerin prognozunu belirlemedeki rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (96). Son yıllarda Sİİ'nin uygulama alanı sürekli olarak genişlemektedir ve hastalıkların şiddetini tahmin etmek, tedaviye yanıtı izlemek için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Xie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Sİİ düzeyleri ile karaciğer yağlanması pozitif bir korelasyon gösterdiği; fakat Sİİ düzeyleri ile karaciğerdeki fibrozis derecesinin arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (96). Köroğlu ve arkadaşlarının Ocak 2015 ile Şubat 2020 arasında 372 karaciğer biyopsisi yapılmış KHB hastasını incelediği çalışmada, hastalar EASL kriterlerine göre 4 gruba ayrılmış

olup, HBeAg pozitif kronik enfeksiyonu olanlarda Sİİ ortalama değeri 496 olarak bulunurken, HBeAg pozitif kronik hepatit olan grupta 371 olarak bulunmuştur ve ikinci grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük görülmüştür ($p=0,002$). HBeAg negatif kronik enfeksiyonu olan grupta Sİİ ortalama değeri 469 olarak bulunurken, HBeAg negatif kronik hepatit olanlarda Sİİ değeri 408 olarak bulunmuştur ($p=0,025$). HBeAg pozitif kronik hepatit grubunda, ROC analizinde Sİİ cut-off değeri 348,15 olarak alındığında sensitivite %73, spesifite %54 olarak saptanmıştır (AUC:0,341, %95 GA:0,254-0,429, PPD:%42, NPD:%81). HBeAg negatif kronik hepatit grubunda Sİİ cut-off değeri 352,87 olarak alındığında sensitivite %64, spesifite %49 olarak bulunmuştur (AUC:0,412, %95 GA:0,512-0,663, PPD:%57, NPD:%56). Biyopside kronik hepatit saptanan gruplarda, biyopside kronik enfeksiyon saptanan gruplara göre Sİİ değerleri daha düşük görülmüştür. Aynı çalışmada AST, ALT, FİB-4 ve APRİ değerleri HBeAg pozitif ve negatif kronik hepatit grubunda daha yüksek bulunurken, platelet değerleri ise daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (97). Tiuca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, psöriasis vulgaris tanılı ve şiddetli karaciğer fibrozisi olan hastalarda, Sİİ değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hafif fibrozisi olan hasta grubunda Sİİ ortanca değeri 526 olarak bulunurken, şiddetli fibrozisi olan grupta 431 olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (98). Coste ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, karaciğer fibrozis riski FİB-4 skoruna göre belirlenmiş olup, Sİİ skorları fibrozis riski düşük olan grupta ortalama 585 olarak bulunurken, fibrozis riski yüksek olan grupta ise 438 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p=0,02$) (94). Zhao ve arkadaşlarının yaptığı 1197 kişiyi içeren Sİİ ile non-alkolik yağlı karaciğer (NAFLD) hastalarını değerlendiren çalışmada hastalar Sİİ değerlerine göre 4 gruba ayrılmıştır (Grup 1 Sİİ: 50-292, Grup 2 Sİİ: 293-423, Grup 3 Sİİ: 424-602, Grup 4 Sİİ: 603-3250). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile Sİİ arasında U şeklinde bir ilişki bulunmuş olup, başlangıçta Sİİ değeri arttıkça NAFLD prevalansının azaldığı görülmüştür. Sistemik immün inflamasyon indeksi değeri 422'ye ulaştığında NAFLD riski en düşük saptanmış ve ardından eğri yukarı yönlü değişim göstermiştir. Aynı çalışmada ayrıca Sİİ değerlerinin, NAFLD fibrozis skoru ile negatif bir korelasyon içerisinde olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$) (99).

Çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak kronik hepatitli grup ile biyopsi yapıp kronik enfeksiyon saptanan ve biyopsi yapılmadan takip edilen grup karşılaştırıldığında, Sİİ değerinin kronik hepatitli grupta daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla; 378, 425 ve $p<0,001$). Biyopside kronik enfeksiyon saptanan grubun Sİİ değeri, biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen gruba göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; 397, 440 ve $p=0,013$). Ayrıca çalışmamızda biyopsi yapılan hasta grubunda, düşük fibrozisi (F0-2) olanlarda Sİİ değeri daha yüksek görülmüştür ($p<0,001$). Sistemik immün inflamasyon indeksi cut-off değeri <243 alındığında yüksek fibrozisli hastaları tespit etmede sensitivitesi %88, spesifitesi %33 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, AUC:0,635, %95 GA:0,564-0,705). Sistemik immün inflamasyon indeksinin çeşitli solid tümörler ve inflamatuvar hastalıklarda arttığı gözlenirken, karaciğerde fibrozis ile seyreden hastalıklarda azaldığı tespit edilmiştir (65, 97). Mevcut durumun karaciğer hasarı nedeniyle platelet sayısındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda da önceki literatür sonuçlarına benzer şekilde hepatik fibrozis derecesi arttığında, PIV ve Sİİ değerlerinin azaldığı görülmüştür.

Plateletcrit, kanda trombositlerin kapladığı hacim yüzdesi olarak ifade edilir. Plateletcrit için normal aralık 0,22-0,24'tür. Jian Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCT değeri, henüz tedavi almamış 567 karaciğer biyopsisi yapılan KHB hastalarında araştırılmıştır. İleri fibrozis ve sirozu olan hastalarda PCT daha düşük saptanmış olup, fibrozisin bağımsız bir öngörücüsü olarak bulunmuştur (100). Wang ve arkadaşlarının 140 hastayı dahil ettiği çalışmada tek değişkenli analizde F0-1 evrelerinde ortalama PCT değeri 0,20 olarak bulunurken, F4 evresinde 0,12 olarak bulunmuştur ve ilk grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede belirgin yükseklik saptanmıştır ($p<0,001$). Aynı çalışmanın çok değişkenli regresyon analizinde PCT değeri, karaciğer fibrozis dereceleri F2-3-4 için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (101).

Çalışmamızda da önceki literatür verileri ile uyumlu olarak kronik hepatitli grupta, biyopside kronik enfeksiyon saptanan gruba göre PCT değeri daha düşük bulunmuştur ($p=0,022$). Biyopsi yapılan hasta grubunda, düşük fibrozise (F0-2) sahip olanlarda PCT değerleri daha yüksek görülmüştür ($p<0,001$). Plateletcrit cut-off

değeri $< 0,14$ alındığında, yüksek fibrozisli hastaları saptamada sensitivite %86, spesifite %36 olarak bulunmuştur ($p<0,001$, AUC: 0,652, %95 GA: 0,582-0,722).

Karaciğer fibrozisini değerlendirmek için invazif olmayan testlerin ortaya çıkışı, şiddetli fibrozisli hastalar için karaciğer biyopsisi gerekliliğini azaltmıştır (102). Düşük maliyet, yorumlama kolaylığı ve sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde erişim kolaylığı gibi avantajları olmasına rağmen, APRİ ve FİB-4 gibi basit belirteçler KHB hastalarında sınırlı tanısal doğruluğa sahiptir (102). Çalışmamızda kronik hepatitli grupta beklenildiği üzere APRİ ve FİB-4 skorları daha yüksek saptanmış olup, literatürdeki önceki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Moosavy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğerde fibrozisi yüksek olan hasta grubunda, AST, ALT, FİB-4 ve APRİ skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (73). Altunay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FİB-4 skorunun fibrozisi tahmin etmede ne kadar başarılı olduğu araştırılmış ve cut-off değeri $>0,77$ alındığında şiddetli fibrozisi olan hastaları, fibrozisi olmayan ve hafif fibrozisi olan hastalardan ayırma sensitivitesi %75, spesifitesi %47 (AUC:0,64) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada APRİ skorlamasının cut-off değeri $>0,34$ alındığında şiddetli fibrozisi olan hastaları ayırmada sensitivitesi %63, spesifitesi ise %64 olarak bildirilmiştir (AUC:0,58) (103). Tokmak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FİB-4 cut-off değeri $<1,45$ alındığında şiddetli fibrozisi dışlamada (Metavir skorlamasına göre fibrozis 3 ve 4) sensitivitesi %71, spesifitesi %73 olarak bulunmuştur (AUC:0,81, %95 GA:0,74-0,88, PPD:0,86, NPD:0,52). Aynı çalışmada APRİ skorlamasının cut-off değeri $<0,5$ alındığında şiddetli fibrozisi dışlamada sensitivitesi %47, spesifitesi %85 olarak saptanmıştır (AUC:0,73, %95 GA:0,64-0,81) (104). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FİB-4 ve APRİ skorlamalarının karaciğer biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında, şiddetli fibrozisli (Metavir F3-F4) hastaları öngörmede başarılı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksinin cut-off değeri $<0,544$ alındığında şiddetli fibrozisli hastaları dışlamada sensitivitesi %72,9, spesifitesi %71,7 olarak bulunmuş ve negatif prediktif değeri %90,5 olarak saptanmıştır. Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksinin cut-off değeri $\geq 1,30$ olarak alındığında şiddetli fibrozisi (F3-F4) öngörmede sensitivitesi %22,9, spesifitesi %94,3 olarak görülmüş olup pozitif prediktif değeri %94,4 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada FİB-4 indeksi cut-off değeri $<1,33$ alındığında şiddetli

fibrozisi dışlamada sensitivitesi %70, spesifitesi %70,1, negatif prediktif değeri %89,3 olarak bulunmuştur. Fibrozis 4 indeksinin cut off değeri $\geq 2,04$ olarak alındığında şiddetli fibrozisi saptama sensitivitesi %31,4, spesifitesi %91,3 olarak bulunurken, pozitif prediktif değeri %91,3 olarak saptanmıştır (85). Tablo 5.1’de, DSÖ’nün KHB hastalarında FİB-4 ve APRİ için belirlediği cut-off değerler verilmiştir (105).

Tablo 5.1. DSÖ, KHB hastalarında karaciğer fibrozisi ve siroz için cut-off değerler

Fibrozis Skoru	APRİ düşük cut-off	APRİ yüksek cut-off	FİB-4 düşük cut-off	FİB-4 yüksek cut-off
METAVİR \geq F2	0,5	1,5	1,45	3,25
METAVİR = F4	1	2	-	-

APRİ: aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, FİB-4: fibrozis 4 indeksi, KHB: kronik hepatit B

Çalışmamızda FİB-4 skoru, önceki literatür verileri ile uyumlu olarak kronik hepatitli hastalarda, biyopsi sonucu kronik enfeksiyon tanısı alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Cut-off değeri $>1,28$ alındığında kronik hepatiti olanlarda sensitivitesi %46, spesifitesi %80 olarak saptanmıştır ($p<0,001$, AUC:0,632, %95 GA:0,569-0,694). Kronik hepatitli grupta APRİ değeri, biyopside kronik enfeksiyon olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda bu grupta ayrıca APRİ skorunun cut-off değeri $>0,55$ alındığında, biyopside kronik hepatit olanları ayırmada sensitivitesi %56, spesifitesi %76 olarak saptanmıştır ($p<0,001$, AUC:0,710, %95 GA:0,652-0,768). Kronik hepatitli hasta grubunun biyopsi sonrası altıncı aydaki FİB-4 ve APRİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p=0,005$, $p<0,001$). Bu durumun antiviral tedavi sonrası gerçekleştiği düşünülmüştür. Ayrıca önceki literatürlere benzer olarak biyopsi yapılan hasta grubunda yüksek fibrozis değerleri olanların, daha yüksek FİB-4 ve APRİ skorlarına sahip olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$).

Sağlık Uygulama Tebliği’ne yeni eklenen FİB-4, APRİ ve ALT değerlerini içeren geri ödeme koşulları dikkate alındığında, çalışmamızda biyopsi sonucunda kronik hepatit saptanan hastaların %34,9’unun (n=61) biyopsiye ihtiyaç duymadan mevcut kriter ile tedavi alabileceği görülmüştür. Her ne kadar biyopsiye olan ihtiyacı

azaltma konusunda yararlı olsa da, biyopsi sonucu kronik hepatit ile uyumlu olan hastaların %65,1'inin (n=114) bu koşulları karşılamadığı unutulmamalıdır. Bu durum KHB hastalarında, biyopsiye duyulan ihtiyacın hala önemini koruduğunu göstermektedir. Ayrıca biyopsi sonucu kronik enfeksiyon ile uyumlu olup tedavi başlanmayan gruptaki hastaların %15,9'unun (n=20) SUT'a yeni eklenen bu koşullara göre tedavi alabileceği görülmüştür. Bu hastaların, karaciğer biyopisinde örneklem hataları nedeniyle karaciğerin bütününe temsil edilememiş olabileceği de akla gelmektedir.

Gama glutamil transferaz, vücutta karaciğer, böbrek, beyin, dalak gibi organlarda bulunan glutatyonun hücre dışı katabolizmasından sorumlu enzimdir. Aynı zamanda önemli bir antioksidan özelliği mevcuttur. Eminler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHB tanılı karaciğer biyopsisi yapılan hasta grubunda, yüksek fibrozis derecesine sahip olanlarda GGT değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (106). Huang R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBeAg negatif ve pozitif kronik hepatit grubunda, kronik enfeksiyon ve sağlıklı kontrol grubuna göre GGT değerlerinin 2-4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Ayrıca GGT düzeyinin 48 haftalık NA tedavisi sonrası, HBeAg serokonversiyonunu öngörmede başarılı olduğu bulunmuştur. Gama glutamil transferaz cut-off değeri $0,78 \times \text{NÜS}$ alındığında serokonversiyonu tahmin etmede sensitivitesi %85, spesifitesi %61 olarak bildirilmiştir (AUC:0,78, %95 GA:0,612-0,911, $p=0,006$) (107). Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tedavi alan KHB tanılı hastalarda, tedavinin altıncı ayında görülen serum GGT yüksekliğinin HCC gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (108). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KHB hastalarında GGT değerlerinin, sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların fibrozis derecesi arttıkça, GGT değerlerinin de yükseldiği saptanmıştır (109).

Çalışmamızda da önceki literatür verilerine uyumlu olarak kronik hepatitli grupta GGT değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Biyopsi sonrası altıncı ayda ise kronik hepatit ile takip edilen grupta GGT değerleri gerilemiş, fakat kronik enfeksiyon grubuna göre daha yüksek saptanmaya devam etmiştir ($p=0,011$).

Bir tümör belirteci olan AFP, embriyonik endoderm hücrelerinden üretilir ve doğumdan sonra serumdaki düzeyi kademeli olarak azalır. Hepatosellüler karsinom ve diğer gastrointestinal tümörlerin çoğunda artmıştır. Wang ve arkadaşlarının KHB hastalarının AFP düzeylerinin, fibroscan ile karaciğer sertliği arasındaki ilişkiyi incelediği bir çalışmaya 283 hasta dahil edilmiş ve fibrozis ölçümü ≤ 7 kPa olan 71 hasta ile >7 kPa olan 212 hasta AFP düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Tek değişkenli analizde düşük fibrozisli grupta AFP ortalama değeri 3,3 ng/mL olarak bulunurken, yüksek fibrozisli grupta 36,4 ng/mL olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çok değişkenli analizde ise AFP düzeyi, karaciğer fibrozisi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (OR:1,35, %95 GA:1,16-1,57, $p<0,001$) (110). Çalışmamızda da benzer şekilde kronik hepatitli olan grupta AFP düzeyleri, biyopside kronik enfeksiyon saptanan gruba göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ($p<0,001$). Biyopsi sonrası altıncı ayda ise kronik hepatit olan grupta yükseklik devam etmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,07$). Mevcut durum antiviral tedavi ile AFP değerlerinin gerilediğini düşündürmektedir.

Albümin, karaciğer sentez fonksiyonunun göstergelerinden biridir. Erdal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HBV enfeksiyonunun histopatolojik evreleri ile albümin değerleri arasında ilişki incelenmiş olup, yüksek fibrozisi olan grupta albümin değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (111). Çalışmamızda da benzer şekilde kronik hepatit ile takip edilen grupta albümin değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,004$).

Bilirubin düzeyleri, karaciğer hasarının bir belirteci olarak kanıtlanmış olup Child-Pugh (CP) ve MELD gibi çeşitli prognostik puanlama modellerine dahil edilmiştir (112). Min Du ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KHB enfeksiyonu olan hastalarda, serum direkt bilirubin düzeyleri ile non-invaziv yöntemlerle saptanan karaciğer fibrozis derecesi arasından sağlam bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, KHB hastalarında ortalama direkt bilirubin değeri 0,31 mg/dL olarak bulunurken, kontrol grubunda 0,26 mg/dL olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (112). Jie Wang ve arkadaşlarının yaptığı KHB tanılı 1347 hasta ile 200 sağlıklı katılımcıyı içeren çalışmada, direkt bilirubin düzeyi KHB grubunda 197 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı grupta 5,7

$\mu\text{mol/L}$ bulunurken, total bilirubin düzeyi KHB grubunda $263 \mu\text{mol/L}$, sağlıklı grupta $8,8 \mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Aynı çalışmada KHB tanılı hastalar fibrotouch cihaz indekslerinin fibrozis şiddetine göre beş gruba ayrılmış olup, şiddetli fibrozisi (F:4) olan grupta ALT ve total bilirubin değerleri daha yüksek, platelet ise daha düşük bulunmuştur (109). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kronik hepatiti olan grubun direkt bilirubin değerleri, biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon ile takip edilen gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmamızda biyopsi yapılan hasta grubunda, yüksek fibrozise sahip olanlarda HBV DNA, AST, ALT değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Biyopsi sonrası altıncı ayda HBV DNA, AST, ALT değerlerinin gerilediği görülmüş olup, mevcut durumun antiviral tedavi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür ($p<0,001$). Liyu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 196 HBeAg negatif KHB hastasının beş yıllık ETV tedavisi altında HBV DNA, AST, ALT, FİB-4 ve APRİ değerlerinin değişimi incelenmiş olup, tedavinin birinci yılından itibaren bu değerlerde önemli ölçüde düşüş olduğu görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Entekavir tedavisinin birinci yılında hastaların %75,5'inde HBV DNA seviyesi tespit edilemezken, beşinci yılında bu oran %98,5'e yükselmiştir. ALT normalizasyon oranları birinci yılda %80,1 iken, beş yıl sonunda %94,4 olarak saptanmıştır. AST normalizasyon oranları birinci yılda %85,7 iken, beşinci yılda %99 olarak bulunmuştur (85).

Koagülasyon parametrelerinin ana sentez yeri karaciğerdir. Uluslararası normalizasyon oranı, hastanın protrombin zamanının kontrol protrombin zamanına bölünerek, ISI değer kuvvetine yükseltilmesi ile bulunur. ISI, uluslararası duyarlılık indeksi olarak bilinir. Protrombin zamanı, ekstremsel pıhtılaşma yolağının aktivitesini gösterir ve karaciğer hasarı olan kişilerde uzayabilir. Uluslararası normalizasyon oranı karaciğer hastalığının şiddetini öngörmede kullanılan CP ve MELD gibi skorlama sistemlerinde kullanılmaktadır. Shun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KHB hastalarında INR değerlerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (113). Tu ve arkadaşlarının yaptığı sistematik meta-analiz çalışmasında 22 vaka kontrol ve kohort çalışması incelenmiş, INR düzeyinin, HBV enfeksiyonuna bağlı kronik aktif karaciğer yetmezliği nedenli ölümlerde önemli bir

risk faktörü olduğu gösterilmiştir (OR: 1,92, %95 GA:1,66-2,22, $p<0,001$) (114). Bu hastalarda karaciğer protein sentezleme yeteneğindeki azalma nedeniyle plazminojen seviyelerinin düşmesi, INR değerinde artışa yol açmakta ve bu da beraberinde getirdiği kanama riski nedeniyle mortalitede artışa sebep olmaktadır (114).

Çalışmamızda da benzer şekilde kronik hepatitli grupta INR değeri, biyopside kronik enfeksiyon saptanan gruba göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızın sınırlı yönleri, tek merkezli olması ve hasta popülasyonunun kısıtlı olmasıdır. Mevcut sonuçlarımız, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile desteklenebilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda karaciğer fibrozis derecesi yüksek hastalarda, daha düşük PIV, Sİİ ve PCT değerleri tespit edilmiş olup, bu biyobelirteçlerin karaciğerde inflamasyon ve fibrozisi öngörmeye yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Bulgularımız KHB hastalarında fibrozisi öngörmeye başarısı uzun süredir araştırılmakta olan, yakın tarihte ülkemizde de SUT'ta kendisine yer bulan FİB-4 ve APRİ skorlamalarının, karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltabileceğini; fakat aynı zamanda kronik hepatit B şüphesi devam eden hastalarda biyopsinin hala önemini koruduğunu da göstermektedir.

Pan-immün inflamasyon değeri, Sİİ, PCT, FİB-4 ve APRİ skorlamaları gibi biyobelirteçler ile karaciğer biyopsisinin, birbirlerinin tamamlayıcıları olarak kullanılmaları, daha fazla hastanın tedaviye ulaşımını sağlayabilir.

Pan-immün inflamasyon değeri ve diğer biyobelirteçlerin, KHB hastalarında inflamasyon ve fibrozisi öngörmedeki başarılarını değerlendiren randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Hepatit B Virüsü ile İnfekte Hastalardaki Biyobelirteçlerin İrdelenmesi

Bu çalışma PIV, Sİİ, APRİ, FİB-4 ve PCT skorlamalarının, KHB hastalarında karaciğer inflamasyonu ve fibrozisini öngörmedeki başarılarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada 01.01.2012 - 01.01.2024 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş üstü ve en az altı aydır HBsAg pozitifliği devam eden 602 KHB ön tanılı hasta incelenmiştir. Biyopsi sonucunda SUT tedavi verilme kriterlerine uyan ve kronik hepatit ile uyumlu 175 hasta, biyopsi sonucunda SUT tedavi verilme kriterlerine uymadığı belirlenen ve kronik enfeksiyon ile uyumlu 126 hasta, ayrıca biyopsi yapılmadan kronik enfeksiyon tanısıyla takip edilen 301 hasta olmak üzere hastalar üç gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında PIV, Sİİ, APRİ, FİB-4 ve PCT skorlamaları karşılaştırılmıştır.

Biyopsi sonucunda kronik hepatit ile uyumlu olan hasta grubunda PIV skorlaması, kronik enfeksiyon (biyopsili ve biyopsisiz) grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca biyopsi yapılan hasta grubu düşük fibrozis ve yüksek fibrozis olarak iki gruba ayrıldığında, yüksek fibrozis grubunda PIV skorlaması daha düşük bulunmuştur. Biyopsi sonucunda kronik hepatit saptananlarda FİB-4 ve APRİ skorlarının daha yüksek, Sİİ ve PCT değerlerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür.

Güncel SUT kriterlerinde yer alan FİB-4, APRİ ve ALT değerlerini içeren geri ödeme koşulları göz önüne alındığında, kronik hepatit ile takip edilen hastaların %65,1'inin bu koşulları karşılamamasına rağmen biyopsi sonucu kronik hepatit ile uyumlu gelmiştir. Ayrıca biyopsi sonucu kronik enfeksiyon ile uyumlu olup tedavi başlanmayan gruptaki hastaların %15,9'unun SUT'a yeni eklenen bu koşullara göre tedavi alabileceği görülmüştür.

Çalışmamızda, karaciğerde fibrozis ve inflamasyonun yüksek olduğu grupta, PIV, Sİİ ve PCT değerlerinin daha düşük olmasının sebebinin, platelet değerlerindeki azalma olduğu düşünülmüştür. Fibrozis 4 indeksi ve APRİ skorlamaları, karaciğerde inflamasyon ve fibrozisi öngörmede başarılı olsa da biyopsiye duyulan ihtiyacın devam ettiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteçler, karaciğer fibrozisi, kronik hepatit B, panimmün inflamasyon değeri, platelet

ABSTRACT

Analysis of Biomarkers in Patients Infected with Hepatitis B Virus

This study aims to evaluate the success of PIV, SII, APRI, FIB-4, and PCT scoring systems in predicting liver inflammation and fibrosis in CHB patients.

The study examined 602 patients with a pre-diagnosis of CHB, aged 18 and older, who had been HBsAg positive for at least six months, and who applied to the Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic between 01.01.2012 and 01.01.2024. Based on biopsy results, 175 patients who complying with the Health Practice Communique (HPC) treatment criteria and were compatible with chronic hepatitis, 126 patients who did not meet the HPC treatment criteria and were compatible with chronic infection, and 301 patients who were followed up with a diagnosis of chronic infection without a biopsy, were divided into three groups. The PIV, SII, APRI, FIB-4 and PCT scores were compared among the groups.

In the group compatible with chronic hepatitis based on biopsy, PIV scoring was found to be lower compared to the chronic infection group (biopsied and non-biopsied). Furthermore, when the biopsy group was divided into two groups based on low and high fibrosis, the PIV score was found to be lower in the high fibrosis group. In those diagnosed with chronic hepatitis according to biopsy results, FIB-4 and APRI scores were higher, while SII and PCT values were lower.

Considering the current reimbursement criteria that include FIB-4, APRI and ALT values, it was found that 65,1% of patients followed up with a chronic hepatitis diagnosis did not meet these criteria, despite having biopsy results compatible with chronic hepatitis. Furthermore, it was observed that 15,9% of patients in the group who did not start treatment and whose biopsy results were consistent with chronic infection, could receive treatment according to the newly added conditions in the HPC.

In our study, it is thought that the lower PIV, SII, and PCT values in the group with high liver fibrosis and inflammation might be due to a decrease in platelet levels. While the FIB-4 and APRI scores are successful in predicting liver inflammation and fibrosis, it should be noted that there is still a need for biopsy.

Keywords: Biomarkers, liver fibrosis, chronic hepatitis B, pan-immun inflammation value, platelet

KAYNAKLAR

1. Wu SD, Wang JY, Li L. Staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with a composite predictive model: a comparative study. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(4):501-7.
2. Panel CPG, Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis–2021 update. 2021;75(3):659-89.
3. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(3):249-59.
4. Yang XC, Liu H, Liu DC, Tong C, Liang XW, Chen RH. Prognostic value of pan-immune-inflammation value in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2022;12:1036890.
5. Jin C, Li X, Luo Y, Zhang C, Zuo D. Associations between pan-immune-inflammation value and abdominal aortic calcification: a cross-sectional study. *Frontiers in immunology*. 2024;15:1370516.
6. Simmonds P. Reconstructing the origins of human hepatitis viruses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2001;356(1411):1013-26.
7. Zhou Y, Holmes EC. Bayesian estimates of the evolutionary rate and age of hepatitis B virus. *Journal of molecular evolution*. 2007;65(2):197-205.
8. Oon GC. Viral hepatitis--the silent killer. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2012;41(7):279-80.
9. Dündar İ, İnal S. Geçmişten günümüze viral hepatitler. *Viral Hepatit* 2005:10-20.
10. Alter HJ, Blumberg BS. Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen). *Blood*. 1966;27(3):297-309.
11. Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut*. 2015;64(8):1289-95.
12. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4:18035.
13. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081-8.
14. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(2):97-107.
15. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(2):351-66.
16. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6.
17. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2011;11:337.
18. Tosun SD. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi. *Viral Hepatit*. 2018;1:13-32.
19. Zeytinli M, Uğuz A, Ünalp Ö, Ergün O, Karasu Z, Günşar F, et al. Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege University experience. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2018;29(6):664-8.

20. Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, Bai CH, You SL, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *Journal of hepatology*. 2015;63(2):354-63.
21. Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015;20(35):30009.
22. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2006;55(Rr-16):1-33; quiz CE1-4.
23. Organization World Health. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation: World Health Organization; 2012.
24. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *The Journal of infectious diseases*. 1983;147(2):185-90.
25. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*. 2012;1:e00049.
26. Li W, Urban S. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications. *Journal of hepatology*. 2016;64(1 Suppl):S32-s40.
27. Baltayiannis G, Karayiannis P. Treatment options beyond IFN α and NUCs for chronic HBV infection: expectations for tomorrow. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21(11):753-61.
28. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus research*. 2008;134(1-2):235-49.
29. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2016;64(1 Suppl):S84-s101.
30. Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. *Journal of virology*. 2005;79(15):9369-80.
31. Samuel CE. Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities. *Virology*. 1991;183(1):1-11.
32. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
33. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *Journal of virology*. 1994;68(12):8102-10.
34. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *Journal of hepatology*. 2017;66(2):398-411.
35. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(1):48-64.
36. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2017;31(3):249-55.
37. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology international*. 2009;3(2):334-42.
38. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *Journal of hepatology*. 2016;64(1 Suppl):S71-s83.
39. Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *Journal of hepatology*. 2016;64(1):S60-S70.

40. Ferrari C, Penna A, Bertoletti A, Valli A, Antoni AD, Giuberti T, et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 1990;145(10):3442-9.
41. Li Y, Si L, Zhai Y, Hu Y, Hu Z, Bei JX, et al. Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese. *Nature communications*. 2016;7:11664.
42. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR. 2000;64(1):51-68.
43. Tan A, Koh S, Bertoletti A. Immune response in hepatitis B virus infection. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(8):a021428.
44. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370-98.
45. Kennedy PTF, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiro-Lumb I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;143(3):637-45.
46. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*. 1983;84(2):216-9.
47. Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *Journal of viral hepatitis*. 2007;14(3):147-52.
48. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(30):10395-404.
49. Demirturk N, Kose A, Ural O, Asan A, Barut S, Sumer S, et al. Management of Chronic Hepatitis B Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update/Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Yonetimi: Turk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastaliklari Dernegi Viral Hepatit Calisma Grubu Uzlası Raporu-2023 Guncellemesi. 2023;36(S1):1-23.
50. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gonen I, Gunal O, Kaynar T, et al. Management of chronic hepatitis B virus infection: a consensus report of the study group for viral hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014.
51. Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *Journal of virological methods*. 2016;228:39-47.
52. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(4):458-69.
53. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan AW, Choi PC, Chim AM, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B--a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(8):883-93.
54. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36(9):1239-51.
55. Rapti I, Hadziyannis S. Risk for hepatocellular carcinoma in the course of chronic hepatitis B virus infection and the protective effect of therapy with nucleos(t)ide analogues. *World journal of hepatology*. 2015;7(8):1064-73.
56. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2018;67(1):358-80.

57. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22(3):319-26.
58. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. 2024 [Erişim tarihi: 05 Kasım 2024] Erişim adresi: <https://www.sgk.gov.tr/Duyuru/Detay/02112024-SUT-Degisiklik-Teblici-Islenmis-Guncel-2013-SUT-2024-11-05-10-04-39>
59. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;63(1):284-306.
60. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;63(1):261-83.
61. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1991;13(4):627-31.
62. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2014;63(10):1648-57.
63. Tout I, Lampertico P, Berg T, Asselah T. Perspectives on stopping nucleos(t)ide analogues therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antiviral research*. 2021;185:104992.
64. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2022;14(11).
65. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. 2014;20(23):6212-22.
66. Zhu X, Cao Y, Lu P, Kang Y, Lin Z, Hao T, et al. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *Scientific reports*. 2018;8(1):11814.
67. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(5):405-11.
68. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;38(2):518-26.
69. Zhang F, Hu KS, Lu SX, Li M, Chen RX, Ren ZG, et al. Prognostic significance of preoperative systemic immune-inflammation index in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*. 2021;31(3):211-25.
70. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(6):1317-25.
71. Schöler D, Kostev K, Demir M, Luedde M, Konrad M, Luedde T, et al. An elevated FIB-4 score is associated with an increased incidence of depression among outpatients in Germany. 2022;11(8):2214.
72. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. 2023 [Erişim tarihi: 30 Aralık 2023] Erişim adresi: <https://www.sgk.gov.tr/Duyuru/Detay/29122023-SUT-Degisiklik-Teblici-Islenmis-Guncel-2013-SUT-2024-01-03-03-56-08>
73. Moosavy SH, Eftekhari E, Davoodian P, Nejatizadeh A, Shadman M, Zare S, et al. AST/ALT ratio, APRI, and FIB-4 compared to FibroScan for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in Bandar Abbas, Hormozgan, Iran. *BMC gastroenterology*. 2023;23(1):145.

74. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
75. Sanai F, Alkhatry M, Alzanbaji A, Kumar S. Hepatitis B virus infection in Saudi Arabia and the UAE: Public health challenges and their remedial measures. *Journal of infection and public health*. 2023;16(9):1410-7.
76. Stępień M, Czarkowski MP. Hepatitis B in Poland in 2016. *Przegląd epidemiologiczny*. 2018;72(4):441-51.
77. Meng X, Gillespie IA, Dong J, Ning Y, Kendrick S. Characteristics of patients with chronic hepatitis B infection in China: A retrospective claims database study. *Medicine*. 2024;103(7):e36645.
78. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *Journal of hepatology*. 2006;45(3):355-60.
79. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiamonte M, Stroffolini T, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *Journal of hepatology*. 2003;39(6):1036-41.
80. Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, et al. Predictive Performances of Blood Parameter Ratios for Liver Inflammation and Advanced Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infection. *BioMed research international*. 2021;2021:6644855.
81. Aiolfi R, Sitia G. Chronic hepatitis B: role of anti-platelet therapy in inflammation control. *Cellular & molecular immunology*. 2015;12(3):264-8.
82. Zhong LK, Zhang G, Luo SY, Yin W, Song HY. The value of platelet count in evaluating the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34(7):e23270.
83. Huang D, Lin T, Wang S, Cheng L, Xie L, Lu Y, 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 infectious diseases*. 2019;19(1):878.
84. Pan Y, Muheremu A, Wu X, Liu J. Relationship between platelet parameters and hepatic pathology in patients with chronic hepatitis B infection - a retrospective cohort study of 677 patients. *The Journal of international medical research*. 2016;44(4):779-86.
85. Liu R, Guo J, Lu Y, Zhang L, Shen G, Wu S, et al. Changes in APRI and FIB-4 in HBeAg-negative treatment-naive chronic hepatitis B patients with significant liver histological lesions receiving 5-year entecavir therapy. *Clinical and experimental medicine*. 2019;19(3):309-20.
86. Ekmen MO, Uzman M. The Relationship between Mean Platelet Volume and Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023;59(7).
87. Kosekli MA. Mean platelet volume and platelet to lymphocyte count ratio are associated with hepatitis B-related liver fibrosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2022;34(3):324-7.
88. Hu Y, Lou Y, Chen Y, Mao W. Evaluation of mean platelet volume in patients with hepatitis B virus infection. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(11):4207-13.
89. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgüneş N, et al. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2013;125(15-16):453-60.
90. Zhao Z, Liu J, Wang J, Xie T, Zhang Q, Feng S, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *International immunopharmacology*. 2017;51:1-8.

91. Kuang T, Qiu Z, Wang K, Zhang L, Dong K, Wang W. Pan-immune inflammation value as a prognostic biomarker for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Frontiers in immunology*. 2024;15:1326083.
92. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *British journal of cancer*. 2020;123(3):403-9.
93. Gambichler T, Said S, Abu Rached N, Scheel CH, Susok L, Stranzenbach R, et al. Pan-immune-inflammation value independently predicts disease recurrence in patients with Merkel cell carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2022;148(11):3183-9.
94. Coste SC, Orășan OH, Cozma A, Negrean V, Sitar-Tăut AV, Filip GA, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: The Associations between Inflammatory Markers, TLR4, and Cytokines IL-17A/F, and Their Connections to the Degree of Steatosis and the Risk of Fibrosis. *Biomedicines*. 2024;12(9).
95. Jiang R, Hua Y, Hu X, Hong Z. The pan immune inflammatory value in relation to non-alcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2024;48(7):102393.
96. Xie R, Xiao M, Li L, Ma N, Liu M, Huang X, et al. Association between SII and hepatic steatosis and liver fibrosis: A population-based study. *Frontiers in immunology*. 2022;13:925690.
97. Koroglu M, Ayvaz MA, Bakan SB, Sirin A, Akyuz U. Can quantitative surface antigen levels and systemic immune-inflammation index be predictive as a new indicator for the initiation of treatment in chronic hepatitis b? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2024;36(4):489-97.
98. Tiucă OM, Morariu SH, Mariean CR, Tiucă RA, Nicolescu AC, Cotoi OS. Predictive Performances of Blood-Count-Derived Inflammatory Markers for Liver Fibrosis Severity in Psoriasis Vulgaris. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(23).
99. Zhao B, Liu Y, Yang Y, He J. Association of Systemic Immune-Inflammation Index with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Risk management and healthcare policy*. 2023;16:1581-92.
100. Wang J, Xia J, Yan X, Yang Y, Wei J, Xiong Y, et al. Plateletcrit as a potential index for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2020;27(6):602-9.
101. Wang B, Li Y, Xiao L, Xu HT, Xian JC. [Analysis of the predictive value of plateletcrit for the degree of liver fibrosis in patients with chronic HBV infection with ALT less than two times the upper limit of normal]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*. 2023;31(8):862-8.
102. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2020;2(2):100067.
103. Gür-Altunay D, Yürük-Atasoy P. How Successful Are APRI and FIB-4 Scores in Predicting Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients? *Infectious diseases & clinical microbiology*. 2023;5(4):332-40.
104. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(4):409-15.
105. Organization World Health. Training modules on Hepatitis B and C screening, diagnosis and treatment. 2020.
106. Eminler AT, Irak K, Ayyildiz T, Keskin M, Kiyici M, Gurel S, et al. The relation between liver histopathology and GGT levels in viral hepatitis: more important in hepatitis B. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2014;25(4):411-5.

107. Huang R, Yang CC, Liu Y, Xia J, Su R, Xiong YL, et al. Association of serum gamma-glutamyl transferase with treatment outcome in chronic hepatitis B patients. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(34):9957-65.
108. Huang CF, Jang TY, Jun DW, Ahn SB, An J, Enomoto M, et al. On-treatment gamma-glutamyl transferase predicts the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2022;42(1):59-68.
109. Wang J, Pu Y, Gong Y, Li Z, Zhu X. A statistical analysis of the correlations among various types of clinical indexes for patients with chronic hepatitis B: A hospital-based study. *Medicine*. 2020;99(8):e19201.
110. Wang J, Zhang P, Liao J, Zhu Y, Liu X, Tang H. Association of α -fetoprotein levels with liver stiffness measurement in outpatients with chronic hepatitis B. *Bioscience reports*. 2021;41(1).
111. Erdal H, Bakır A, Güney M, Günal A, Gülşen MJDMJ. Relationship between Histopathological Stages of Liver and Albumin-Bilirubin Score in Hepatitis B Infection. 2022;24(1):60-6.
112. Du M, Zhang S, Xiao L, Xu Y, Liu P, Tang Y, et al. The Relationship between Serum Bilirubin and Elevated Fibrotic Indices among HBV Carriers: A Cross-Sectional Study of a Chinese Population. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(12).
113. Shun L, Meng Q, Shao-Qian T. [Analysis of coagulation related parameters between patients with advanced schistosomiasis cirrhosis and hepatitis B cirrhosis]. *Zhongguo xue xi chong bing fang zhi za zhi = Chinese journal of schistosomiasis control*. 2016;29(1):68-71.
114. Tu H, Liu R, Zhang A, Yang S, Liu C. Risk factors for the mortality of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2023;23(1):342.