



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HASTANEMİZDE KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
YAPILAN KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN FİBROZİS VE
HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ SONUÇLARININ, NON-İNVAZİV
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ (NÖTROFİL/LENFOSİT,
TROMBOSİT/LENFOSİT, ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ) İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Hakan Demiröz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**HASTANEMİZDE KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
YAPILAN KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN FİBROZİS VE
HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ SONUÇLARININ NON-İNVAZİV
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ (NÖTROFİL/LENFOSİT,
TROMBOSİT/LENFOSİT, ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ) İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Hakan Demiröz

Tez Danışmanları:

Prof. Dr. Abdalbaki Kumbasar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2020

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdalbaki Kumbasar, Doç. Dr. Ömür Tabak ve Doç. Dr. Nilüfer Bulut hocalarıma;

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen, titizlikle her konuda yardımcı olan tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Abdalbaki Kumbasar ve Uz. Dr. Mehmet Bayram abime;

Asistanlığım süresince destekleriyle her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Uz. Dr. İskender Ekinci, Uz. Dr. İrem Kıraç Utku, Uz. Dr. Güntuğ Güngör, Uz. Dr. Yılmaz Önal, Uz. Dr. Hanişe Özkan, Uz. Dr. Mitat Büyükkaba, Uz. Dr. Ahmet Çınar başta olmak üzere tüm İç hastalıkları uzmanlarıma;

Eğitimimde emekleri olan, kendilerinden çok şey öğrendiğim yandal uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, sekreteter ve diğer çalışma arkadaşlarıma;

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinin en iyi kalpli insanı ve aynı dili konuştuğumuz kardeşim Melda Yalçınkaya' ya; hayatta birçok konuda yol gösteren ebedi dostum Cihan Sevim' e;

Bu süreçte yanımda olan güzel ruhlu, ince düşünceli, biricik eşim Melike Gizem Demiröz'e; manevi desteği ve tekmeleri ile kendini hissettiren oğlum Menderes Demiröz'e;

Hayatımın her döneminde her zaman sevgi ve sabırla yanımda olan, eğitimim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime;

Sonsuz Teşekkür Ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Hepatit B Tarama ve Tanı	4
2.3. Bulaş Yolları	6
2.3.1. Perkütan bulaşma	6
2.3.2. Cinsel temasla bulaşma	6
2.3.3. Vertikal (perinatal) bulaşma	6
2.3.4. Horizontal (yatay) bulaşma	6
2.4. Kronik Hepatit B' nin Doğal Seyri	7
2.4.1. Dönem 1: HBe antijeni-pozitif kronik enfeksiyon	7
2.4.2. Dönem 2: HBe antijeni-pozitif kronik hepatit	7
2.4.3. Dönem 3: HBeAg-negatif kronik enfeksiyon	8
2.4.4. Dönem 4: HBeAg-negatif kronik hepatit.....	8
2.4.5. Dönem 5: HBsAg-negatif dönem	8
2.5. Tanıda Kullanılan Testler	9
2.5.1. Hepatit B yüzey antijeni ve antikoru	9
2.5.2. Hepatit B kor antijen ve antikoru	10
2.5.3. İzole anti-HBc tespiti	12
2.5.4. Hepatit B 'e' antijeni ve antikoru	12
2.5.5. Serum HBV DNA analizleri	13
2.6. Kronik B Hepatitinde Tedavi:	15
2.6.1. Virolojik Yanıt	16
2.6.2. Serolojik yanıt:	16
2.6.3. Biyokimyasal yanıt:	16

2.6.4. Histolojik yanıt	16
2.7. Hepatit B' li Hastalarda Biyopsinin Rolü	17
2.8. Karaciğer Histolojisi	18
2.9. Karaciğer Fibrozisi.....	19
2.10. KBH Non İnvaziv Yöntemlerin Kullanımı	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	34
7. KAYNAKLAR.....	36
8. ÖZGEÇMİŞ	46
9. EKLER	47

KISALTMALAR

ADV	: Adefovir
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
Anti HBc IgG	: Hepatit B Kor Antikoru İmmünglobulin G
Anti HBc IgM	: Hepatit B Kor Antikoru İmmünglobulin M
Anti HBe	: Hepatit B e antikoru
APRI	: Aspartat aminotransferas/ platelet oranı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
ETV	: Entekavir
FIB-4	: Fibrozis İndeks Based on the for Factors Skoru
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBcAg	: Hepatit B 'kor' Antigen
HBeAg	: Hepatit B 'e' Antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüs
HBV DNA	: Hepatit B virüs Deoksiribonükleik Asit

HCV	: Hepatit C Virüsü
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HIV	: Edinsel İmmun Yetmezlik Virüsü
HNE	: 4-Hidroksinonenal
IL-1	: Interlökin-1
IL-8	: Interlökin-8
IU	: İnternasyonal Ünite
KHB	: Kronik Hepatit B
LAM	: Lamivudine
MDA	: Malondialdehit
MPV	: Mean Platelet Volum
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa Beta
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PegIFNa	: Pegylated İnterferon Alfa
PLR	: Platelet/Lenfosit Oranı
PLT	: Trombosit
RPR	: Red cell distributon with the platelet ratio
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
TAF	: Tenofovir Alafenamide

TBV : Telbivudine

TDF : Tenofovir Disoproksil Fumarate

TGF- β : Transforming Growth Factor-Beta



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2-1: Hepatit B antijenleri ve antikorları serolojik testleri ve klinik yanıtları	5
Tablo 2-2: Kronik hepatit B' li hastaların HBV ve karaciğer hastalıkları biyobelirteçlerine göre değerlendirilmesi	9
Tablo 2-3: HBeAg-pozitif KBH'lı hastalarda anti-viral tedavi yanıtı	17
Tablo 2-4: HBeAg-negatif KBH'lı hastalarda anti-viral tedavi yanıtı	17
Tablo 2-5: Modifiye ishak histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skalası	21
Tablo 4-1: Hastalara ait viral yük parametreleri ve enflamatuar parametrelerin değerlendirilmesi	27
Tablo 4-2: Kadın ve Erkeklere göre inflamasyon ve viral yük ortalamaları	27
Tablo 4-3: 50 yaş üstü ve altı Kadın ve Erkeklere göre inflamasyon ve viral yük ortalamaları	28
Tablo 4-4: Enflamatuar parametrelerin biyopsi skorları ile olan ilişkisi	28
Tablo 4-5: Enflamatuar parametrelerin biyopsi skorları ile olan ilişkisinin cinsiyetlere göre incelenmesi	28
Tablo 4-6: HBeAg durumuna göre hastaların enflamatuar parametreler ve biyopsi skorları açısından kıyaslanması	29
Tablo 4-7: HAI skoruna göre hastaların enflamatuar parametrelerinin değerlendirilmesi	29
Tablo 4-8: Fibrozis skoruna göre hastaların enflamatuar parametrelerin değerlendirilmesi	30
Tablo 4-9: HBVDNA düzeyine göre hastaların enflamatuar parametrelerin değerlendirilmesi	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Akut ve kronik hepatit B enfeksiyonlarında serolojik yanıt	10
Şekil 2.2: Akut HBV enfeksiyonun pencere dönemi	11
Şekil 2.3: HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler	11
Şekil 2.4: HBeAg serokonversiyonunda serolojik göstergeler	13
Şekil 2.5: Karaciğer histolojisi	19
Şekil 4.1: Cinsiyete göre hasta dağılımı	26
Şekil 4.2: HBe Ag + ve Anti HBe + olmasına göre hasta dağılımı.....	26

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız hastanemizde kronik hepatit B nedeniyle takip edilen ve daha önce karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalarda; fibrozis, HAI skorları ve viral yük göstergeleri olan parametrelerin; enflamasyon belirteçlerinden olan NLR, PLR ve MPV ile olan ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmanın örneklemini 2016 -2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine ve Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve kronik hepatit B ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan hastalar oluşturmaktadır. Çalışma verileri, hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar taranarak elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya 224 hasta dahil edildi. Hastaların %58,5'i erkek (n= 131) %41,5'i (n=93) kadın olup ortalama yaş $42,36 \pm 12,385$ (20- 79yıl) olarak hesaplandı. Hastaların %18,3'ünde HBsAg pozitif (n=41) saptanırken anti-HBs pozitiflik oranı (n=183) ise %81,7 olarak hesaplandı. Tam kan sayımı aracılığı ile elde edilen ortalama MPV $10,39 \pm 1,114$ fL, NLR: $2,093 \pm 1,048$ ve PLR: $106,228 \pm 37,451$ olarak bulundu. Karaciğer biyopsi skorları incelendiğinde ortalama fibrozis skoru: $1,38 \pm 1,07$ ve ortalama HAI skoru: $5,88 \pm 2,27$ olarak saptandı. Erkeklerde MPV ile fibrozis arasında istatistiksel açıdan ($r=0,244$, $p: 0.005$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine erkek cinsiyette HBVDNA ve HAI arasında ($r=0,296$, $p: 0.001$) ve HBVDNA ve fibrozis ($r=0,278$, $p: 0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. İki grup arasında fibrozis skorları ve enflamatuvar parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Histolojik aktivite indeksi <6 ve histolojik aktivite indeksi ≥ 6 ; Fibrozis <2 ve Fibrozis ≥ 2 ve HBVDNA <20000 ve HBVDNA ≥ 20000 olma durumuna göre oluşturulan gruplar; MPV, NLR ve PLR değişkenleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Yaptığımız çalışma neticesinde MPV'nin KBH lı hastalar da fibrozis düzeyini öngörmeye yardımcı bir biyobelirteç olabileceği fakat karaciğer biyopsisi yerini tutabilmesi için daha fazla çalışmaya gerek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, karaciğer biyopsisi, non-invaziv yöntemler

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to analyze the relation between NLR, PLR and MPV of the reagents of inflammation and the parameters which has fibrosis, HAI scores and viral amounts for the patients who were done biopsy before and have been followed –up because of chronic Hepatitis-B in our hospital.

Materials and Methods: The sample of this retrospective study consists of the patients who applied to Internal Medicine and Gastroenterology Clinic of Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital between 2016-2019 and were carried out liver biopsy due to pre-diagnosis of chronic Hepatitis-B. Parameters of the study, patient folders and electronic logs were done by the way of reviewing.

Results: 224 patients were included in the study. %58,5 of the patients were male (n=131), %41,5 of them were female (n=93) and the average of their ages were calculated 42,36± 12,385 (28-79 years) While %18,3 of the patients were diagnosed HBeAg positive (n=41), %81,7 were calculated anti-HBe positive (n=183). The average that were provided by the means of completing blood cell count parameters were found MPV10,39±1,114 fL, NLR:2,093±1,048 AND PLR:106,228±37,451. When the liver biopsy scores were analyzed, the average of fibrosis score was 1,38±1,07 and the average of HA₁ score was 5,88±227 for male patients. Statistically semantic relation was found between MPV and fibrosis (r=0,278, p:0.001). And also statistically semantic relation was found between HBVDNA and HAI (r=0,296, p=0.001); HBVDNA and fibrosis (r=0,278, p:0,001) for male patients.

Statistically semantic differences weren't observed between two groups in terms of fibrosis scores and inflammation parameters. It was observed it didn't cause a semantic difference in terms of MPV, NLR and PLR versions for the groups which were made according to activity index of histology <6 and activity index of histology 6; Fibrosis <2 and Fibrosis 2 and HBVDNA20000 (p>0,05).

Conclusions: At the end of the study, it was determined that MPV may be a useful biomarker to diagnose the level of fibrosis for the patients who has KBH, but it is necessary to study more to replace liver biopsy.

Key words: Chronic Hepatitis-B, liver biopsy, methods of non-invasive

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepadnavirüs ailesinin bir üyesi olan hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomanın (HCC) en önemli nedenlerinden biridir. HBV tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir. Yaklaşık 2 milyar kişinin bu virüsle karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişide de kronik hepatit B geliştiği bilinmektedir Her yıl 500 000-700 000 kişinin HBV enfeksiyonu ve/veya ilgili komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (1-4). Ülkemizde ise 18 yaş üstü her üç kişiden birinin HBV ile karşılaştığı, 2 milyondan fazla HbsAg pozitifliğinin olduğu fakat bu hastaların yaklaşık %12 sinin bundan haberdar olduğu bildirilmiştir (5). İnaktif HBV taşıyıcılığının prevalansı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte (6,7), ülkemizde değişik örneklemeler sonucunda HBsAg sıklığı %0.8- 5.7 arasında bulunmuştur (8-12).

Hepatit; hepatik inflamasyon ve hücre nekrozu sonucu gelişen karaciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Kronik hepatit ise; karaciğerdeki inflamasyonun 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etiyolojik, klinik ve patolojik açılarından tanımlanan klinik ve patolojik bir durumdur (13). Hepatit B enfeksiyonunun tanısı serolojik, virolojik, biyokimyasal ve karaciğerin histolojik göstergeleri ile değerlendirilir. Perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmekteyken; erişkin dönemde %95'inde doğal bağışıklık, %5'inde kronik enfeksiyon gelişir. İyileşebilir olan kronik hepatitin siroza dönüşüm süreci tam olarak bilinmemekle birlikte bu süre ortalama 10-15 yıl olduğu kabul edilmektedir (14). Kronik hepatit B hastalarının bir kısmında da inaktif taşıyıcılık görülebilir.

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan sistem Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi (HAI) derecelendirme ve evrelendirme sistemidir. Derece karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup diferansiyasyonu gösterir. Evreleme ise; karaciğerde gelişen fibrozisin miktarını (yaygınlık) gösterir (14).

Karaciğer sirozu; karaciğer parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile beraber lobüler ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, diffüz kronik karaciğer hastalığı olup klinik olarak hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır. Karaciğer sirozu, başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çok sayıda faktör rol almaktadır. Karaciğer fibrozisi, herhangi bir nedene bağlı gelişen tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonlanan kronik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisi ve sirozu kronik hepatit B hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Her ne kadar antiviral tedavi; fibrozis ve siroz riskini önemli ölçüde azaltsada, bazı hastalarda ileri düzeyde fibrozis ve siroz gelişebilir (15-18).

Biyopsi, karaciğer hastalıklarında fibrozis ve histolojik aktivite indeksinin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. Genellikle güvenli ve basit bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen invaziv olması, kontrendikasyonlarının varlığı, komplikasyonlara neden olabilmesi, hastanede yatış gerektirmesi, örnekleme hatalarına neden olabilmesi, değerlendiren kişiye göre farklı sonuçların alınabilmesi, tekrarının güç olması ve maliyetinin yüksek olması, karaciğer biyopsisine alternatif çözümler üretmeye zorlamıştır (15-18).

Birçok parametre, fibrozis ve histolojik aktivite indeksine alternatif olarak çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda fibrozis ve HAI'ni direkt ya da indirekt göstergeleri olarak yaş serum aspartat aminotrasferaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), albumin, bilirubin, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), lenfosit, nötrofil gibi pek çok parametre tek başına veya birkaçı bir araya getirilerek skorlama yöntemleri oluşturulmuştur. Bunlara örnek olarak APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio), FIB-4(fibrozis indeks based on the for factors) skoru, Forn indeksi, RPR(red cell distributon with the platelet ratio) verilebilir. APRI: AST değerinin laboratuardaki AST üst sınırına bölünmesi ve trombosit sayımından yararlanılarak hesaplanır. Uçar F ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada APRI, FIB-4, Forn indeksi gibi skorlama sistemlerinin KBH hastalarında karaciğer fibrozisi için tanısal değere sahiptir sonucuna ulaşmışlardır (17). Bir başka çalışmada; APRI ve FIB-4 indeksi, hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda ileri fibrozis ve sirozu belirlemek için iyi bir skorlama sistemi olduğu

gösterilmiştir (18,19). Red cell distributon with the platelet ratio (RPR) kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda ileri ve şiddetli fibrozisin iyi bir göstergesi olduğu bir başka çalışmada gösterilmiştir (20).

Bizim çalışmamızda fibrozis, HAI skorları ve viral yük göstergeleri olan parametrelerin; non-invaziv enflamasyon belirteçlerinden olan NLR, PLR ve MPV ile olan ilişkisini incelemektir. Bunlar içinde NLR, kolay erişilebilir inflamatuvar bir biyobelirteçtir. Kardiyovasküler hastalık, kanser ve postoperatif enfeksiyon gibi çeşitli hastalıkların gidişatı ve tedaviden fayda görüp görmediği konusunda bize yol gösterdiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (21-23). Nötrofil/lenfosit oranının, akut veya kronik viral hepatitlerde karaciğer yetersizliği tablosu olduğunda mortalitenin ön görülmesinde ve karaciğer nakli sonrası HCC nüksünün belirlenmesinde yol gösterici olabileceği ifade edilmektedir (24-26). Dahası, komplike olmayan sirozda, yüksek NLR mortaliteden bağımsız olarak MELD ve Child-Pugh skorları gibi örnek bir modeldir (27). PLR de NLR'ye benzer şekilde kronik inflamasyonu gösteren ucuz, rutin pratikte kolaylıkla ölçülebilen bir sistemik inflamasyon belirtecidir. PLR; inflamatuvar hastalıklar, malignensi, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve otoimmün hastalıkları gibi geniş bir hastalık yelpazesinde çalışmaları mevcuttur (28-32). Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunu belirlemekte ve artmış trombosit aktivasyonunu yansıtmaktadır (33). Trombosit hacmi aynı zamanda inflamasyon ve inflamasyon yoğunluğunun bir işaretidir (34). Özellikle son zamanlarda MPV ile bazı hastalıkların klinik önemi ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır (35-39). Bu çalışmalar da MPV'nin Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile İrritabl Bağırsak Sendromu ayırıcı tanısındaki rolü; koroner arter hastalığı risk faktörleriyle birlikteliği; ülseratif kolitle ilişkisi; Romatoid Artrit (RA) ve Ankilozan spondilite (AS) inflamatuvar marker olarak kullanılabilirliği gibi pek çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalardan Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da MPV değerlendirmesinin AS ve RA'da inflamasyon hakkında ek bilgi sağlayabileceğini ortaya koymuşlardır (38).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık iki milyar insanın HBV ile karşılaştığı ve 248 milyon insanın da kronik taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir (40-42). Kronik hepatit B prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde farklılık göstermektedir. Akut hepatit tablosunun kronikleşme hızının en yüksek olduğu yol perinatal yolla bulaş olup bu oran yaklaşık % 90'dır (43). Pediatrik dönemde geçirilen akut hepatitin kronikleşme oranı (%20-50) erişkin döneme (%5) göre daha yüksektir (44,45). Hepatit B prevalansının düşük olduğu bölgelerde kronik HBV tanısı alan hastaların çoğunun hepatit B prevalansının yüksek olduğu bölgelerde dünyaya geldiği gözlemlenmiştir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES; yaklaşık 20.000 kişiden veri içeren) analizinde Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007'den 2012'ye kadar kronik HBV prevalansının % 0,3 olduğu; ancak aynı dönemde yabancı ülke doğumlu kişilerde bu sıklığın % 2,5 olduğu belirtilmiştir (46). Kronik hepatit B kaynaklı mortalitenin en sık nedeni karaciğer kanseri ve siroz olarak bildirilmiştir. Global olarak, 2013 yılında hepatit B'ye bağlı toplam ölüm sayısının 686.000 olduğu tahmin edilmektedir (47).

2.2. Hepatit B Tarama ve Tanı

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tanısı; şu anda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) adı verilen antijenin Avustralya' da bulunmasıyla konulmaya başlanılmıştır. Takip eden yirmi yıl boyunca, HBsAg ve diğer HBV antijenleri ve antikorları için serolojik deneyler yapılmıştır. Moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmeler, hepatit B virüsü DNA'sının (HBV DNA) doğrudan belirlenmesi için hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizlerinin geliştirilmesi sağlanmıştır. Hepatit B enfeksiyonunun tanısı, karaciğer dokularında HBsAg veya hepatit B kor antijeninin (HBcAg) immünohistokimyasal boyamasıyla ya da HBV DNA'sının Southern hibridizasyonu, in-situ hibridizasyonu veya PCR ile tespiti ile de yapılabilir.

Akut veya kronik enfeksiyonla (örneğin yüksek ALT veya AST) klinik belirti ve semptomları olan hastalar aşılama geçmişine bakılmaksızın HBV için test edilmelidir.

HBV ile enfeksiyon, hepatit B antijenleri ve antikorlarının serum seviyelerinde karakteristik değişikliklerle ilişkilidir. Bu belirteçler farklı klinik durumları tanımlamak için kullanılır (Tablo 2.1)

Tablo 2-1: Hepatit B antijenleri ve antikorları serolojik testleri ve klinik yanıtları

SEROLOJİK TEST	SONUÇ	YORUM
HBsAg Anti HBc total Anti HBs	Negatif Negatif Negatif	Duyarlı
HBsAg Anti HBc total AntiHBs	Negatif Negatif Pozitif	Aşılamaya Karşı Bağışıklık
HBsAg Anti HBc total Anti HBs HBe Ag Anti HBe	Negatif Pozitif Pozitif Negatif Pozitif	Enfeksiyon Geçirilerek Oluşan Bağışıklık
HBsAg Anti HBc total Anti HBc Ig M Anti HBs	Pozitif Pozitif Pozitif Negatif	Akut Enfeksiyon
HBsAg Anti HBc total Anti HBc Ig M HBe Ag Anti HBe Anti HBs	Pozitif Pozitif Negatif Pozitif/Negatif Pozitif/Negatif Negatif	Kronik Enfeksiyon
HBsAg Anti HBc total Anti HBs	Negatif Pozitif Negatif	Yoruma Açık: *Yalancı Pozitiflik *Akut HBV Düzelmeleri *Kronik Hepatit B *Humoral Yanıtta Bozukluk

2.3. Bulaş Yolları

Hepatit B virüsü; Edinsel immün yetmezlik (HIV)'den 100 kez, hepatit C (HCV)' den ise 10 kez daha enfeksiyozdur. Bulaş eşiği çok düşük olup enfekte materyalin 0.0001 ml'si bile duyarlı kişide enfeksiyonu başlatmaya yetmektedir. Görünürde kan olmasa dahi objeler üzerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir. Hepatit B virüsü zarflı bir virüs olmasına rağmen diğer zarflı virüslere göre çevre koşullarına daha dirençlidir. Normal durumlarda fekal oral bulaşım olmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temasıyla gerçekleşebilir. Göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de virüsün geçişinde önemli rol oynar (48). Farklı konsantrasyonlarda da olsa insandaki bütün sıvılarda bulunur.

1-Yüksek konsantrasyon; kan, serum, yara eksudası.

2-Orta düzey konsantrasyon; sperma, vaginal salgı, tükürük.

3-Düşük konsantrasyon; idrar, dışkı, ter, göz yaşı, anne sütü. Hepatit B' nin dört ana bulaşma paterni vardır (49).

2.3.1. Perkütan bulaşma

Enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas sonucu olan bulaşmadır. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, tıbbi aletler, dövme, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası ile bulaş peruktan bulaşa sebep olur.

2.3.2. Cinsel temasla bulaşma

Erkek eş cinseller, HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri, seks işçileri, çok partnerli heteroseksüeller riskli gruptur.

2.3.3. Vertikal (perinatal) bulaşma

Doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vaginal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışmasıyla olur. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (%5-10).

2.3.4. Horizontal (yatay) bulaşma

Parenteral, perinatal veya cinsel temasla bulaşmanın olmadığı durumlarda oluşan bulaşmaya horizontal bulaşma denir. Aile içi, anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapisane gibi kalabalık yaşam şartlarında görülen bulaşmadır. Hepatit B enfeksiyonunu kontrol altına

almanın en etkin ve ekonomik yolu, tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi aşılama değildir. Hepatit B aşısı 1982 yılından beri dünyada etkin kullanılmaya başlanmıştır. Kanser gelişimini önleyen ilk aşı olduğu kabul edilmektedir (50).

2.4. Kronik Hepatit B' nin Doğal Seyri

European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017 Klinik Uygulama Kılavuzu, HBV enfeksiyonunun optimal yönetimi için güncellenmiş öneriler sunmaktadır. Bu kılavuz KBH' 1; HBeAg, HBV DNA seviyeleri, ALT değerleri ve karaciğer iltihabının varlığı veya yokluğu dikkate alınarak beş döneme ayırmıştır (51).

2.4.1. Dönem 1: HBe antijeni-pozitif kronik enfeksiyon

Bu dönem; daha önce immun tolerans dönem olarakta adlandırılır ve HBeAg-pozitifliği, yüksek HBV DNA miktarı, normal ALT değeri ile karakterize dönemdir (Tablo 2.2). Özellikle hastalığın perinatal bulaşma ile başladığı olgularda belirgin şekilde gözlenen bir evredir. Organizmanın virüse karşı gösterdiği immun tolerans viral replikasyonun ve vücuttaki viral yükün oldukça yüksek düzeylerde bulunmasına olanak sağlar, buna karşılık immun yanıt mekanizması üzerinden ortaya çıkacak olan karaciğer hasarı gelişmediğinden hastalığın biyokimyasal bulguları (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisi normal sınırlarda bulunur (52-54).

2.4.2. Dönem 2: HBe antijeni-pozitif kronik hepatit

Önceki evrenin birkaç yıl sonrasında, virüse karşı gösterilen tolerans kırılmaya başlar. Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immun yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu aşamanın sonucu değişkendir. Çoğu hasta HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonunu başarabilir ve HBeAg negatif enfeksiyon fazına girebilir. Diğer hastalar HBV'yi kontrol edemeyebilir. Bu durumda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (51).

2.4.3. Dönem 3: HBeAg-negatif kronik enfeksiyon

Daha önce inaktif dönem olarakta bilinen bu dönem; HBeAg'a (anti-HBe) karşı serum antikorlarının oluştuğu, HBV DNA'nın düşük (<2.000 IU / ml) veya saptanamayacak seviyede ve ALT değerinin normal olduğu evredir. Bununla birlikte bu dönemde bazı hastalar karşımıza; HBV DNA'nın 2000 IU/ml üzerinde olduğu, genellikle 20 000 IU/ml geçmediği, ALT değerinin normal olduğu ve sadece minimal hepatik nekroinflamatuvar aktivite, düşük fibrozisin eşlik ettiği süreçlerde çıkabilir. Bu hastalar bu aşamada kalırlarsa siroz veya HCC'ye ilerleme riski düşüktür. Kronik Hepatit B'ye ilerleme ise genellikle HBeAg negatif hastalarda ortaya çıkar (51). Vakaların %1-3'ünde HBsAg kaybı ve / veya serokonversiyonu kendiliğinden ortaya çıkabilir. Genel olarak, bu tür hastalar düşük serum HBsAg seviyelerine sahip olurlar (55).

2.4.4. Dönem 4: HBeAg-negatif kronik hepatit

İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgularda ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır. HBe Ag negatif kronik B hepatiti gelişmesinde olgularının büyük çoğunluğunda viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (52)

2.4.5. Dönem 5: HBsAg-negatif dönem

Bu dönem; anti-HBs pozitif ya da negatif olsun HBs Ag negatif ve anti-HBc (+) olduğu dönemdir. Bu dönem "occult HBV enfeksiyon" olarakta adlandırılır. Bu durumun nedeni HBV enfeksiyonun tespiti için kullanılan HBs Ag tahlilinin duyarlılığı ile de ilgili olabiliyor (131). Bu dönemde hastaların ALT değeri normal olup, HBV DNA her zaman olmamakla birlikte genellikle saptanamaz seviyede oluyor. HBV DNA sıklıkla karaciğerde saptanabilir. Karaciğer sirozu gelişimi öncesinde kaybolan HBs Ag; siroz, dekompanseasyon, HCC riskini azaltmakta ilişkili olup, yaşam süresine olumlu katkı

sağlamaktadır. Bununla birlikte siroz HBs Ag kaybolmadan önce geliştirse HCC riski artmakta birlikte bu hastalarda immüsupresyon tedavi, HBV enfeksiyonun reaktive olmasına sebep olabilir (52).

Tablo 2-2: Kronik hepatit B' li hastaların HBV ve karaciğer hastalıkları biyobelirteçlerine göre değerlendirilmesi

	HBeAg-Pozitif		HBeAg-Negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Orta veya yüksek	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$> 10^7$ İU/ml	$10^4 - 10^7$ İU/ml	<2000 İU/ml	>2000 İU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
KC HASARI	Yok veya minimal	Orta/şiddetli	Yok	Orta/şiddetli
ESKİ TERMİNOLOJİ	İmmün tolerans dönem	HBe Ag (+) immün reaktif dönem	İnaktif taşıyıcı	HBeAg (-) kronik hepatit

2.5. Tanıda Kullanılan Testler

2.5.1. Hepatit B yüzey antijeni ve antikorları

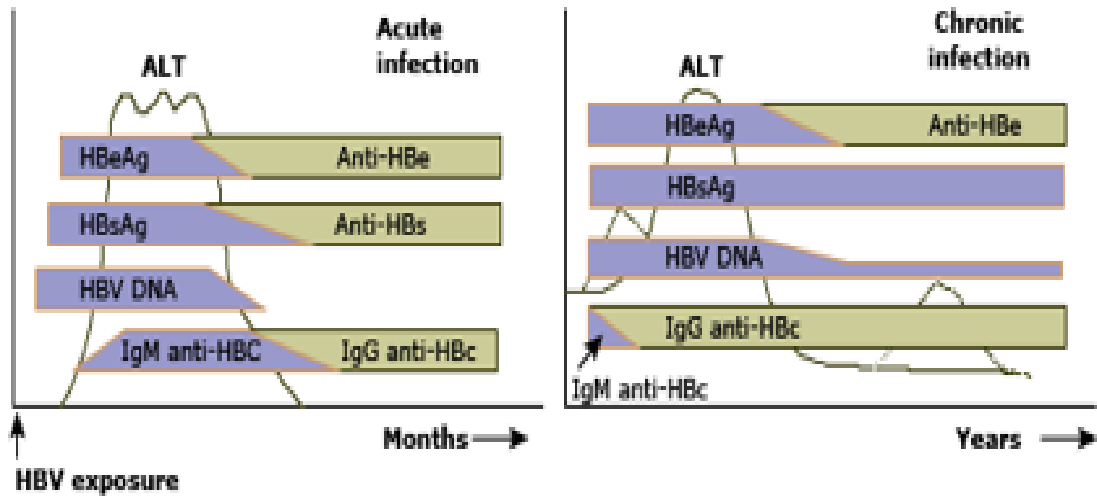
Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), HBV enfeksiyonunun serolojik özelliğidir. Bir enzim immunoassay (EIA) kullanılarak tespit edilebilir. Hepatit B virüsüne maruz kaldıktan 1 ile 10 hafta sonra serumda hepatit B virüsü görülebilir. Bu dönemde hepatik yetmezlik semptomları ve ALT yüksekliği ortaya çıkar. Daha sonra iyileşen hastalarda, HBsAg genellikle dört ile altı aysonra tespit edilemez hale gelir. Hepatit B antijeni'nin serumda altı aydan fazla yüksek kalması kronik enfeksiyon anlamına gelir. Akut hepatit B'li immünokompetan erişkin hastaların yüzde 5'inden daha azının kronik enfeksiyona ilerlediği tahmin edilmektedir (56). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar arasında, HBsAg'nın negatifleşme oranı yılda yaklaşık yüzde 0,5'tir (57).

HBsAg'nın kaybolmasını, hepatit B yüzey antikorunun (anti-HBs) ortaya çıkması izler. Çoğu hastada, anti-HBs yaşam boyu devam eder, böylece uzun süreli bağışıklık kazanılır. Bununla birlikte, bazı hastalarda ne HBsAg ne de anti-HBs tespit edilemeyebilir. HbsAg kaybolduktan sonra anti-HBs'ler birkaç haftadan birkaç aya kadar olan bir pencere periyodundan sonra saptanır. Bu zamanda, serolojik tanı, hepatit B çekirdek antijenine (IgM anti-HBc) karşı IgM antikorlarının tespiti ile yapılabilir (Şekil 2.2).

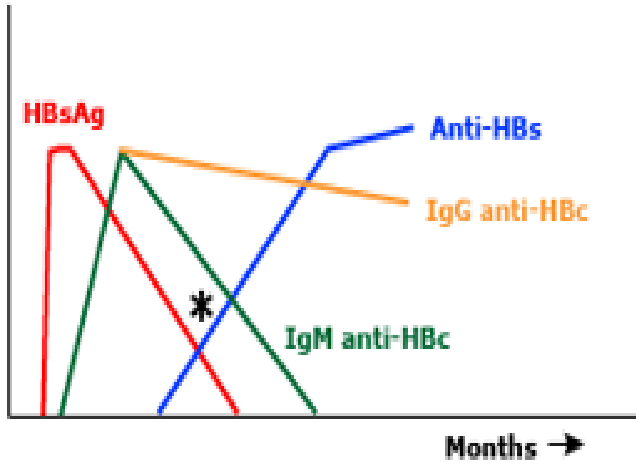
Hepatit B Virüsü en az sekiz genotip ve dört ana serotip olarak sınıflandırılabilir. Tüm HBV serotipleri ortak bir antijenik determinantı paylaşır: "A". Bu serotiplerin epidemiyolojik önemi vardır. "A" determinantına karşı antikorlar, tüm HBV serotiplerine koruma sağlar (58). HBsAg ve anti-HBs birlikteliği HBsAg pozitif bireylerin yüzde 5 ila 30'unda bildirilmiştir.

2.5.2. Hepatit B kor antijen ve antikor

Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), enfekte hepatositlerde eksprese edilen bir hücre içi antijendir. Serumda tespit edilemez. Hepatit B kor antikorunu (anti-HBc), HBV enfeksiyonu boyunca tespit edilebilir. Akut enfeksiyon sırasında, anti-HBc baskın olarak IgM sınıfındadır (Şekil 2.1). Hepatit B kor IgM antikorunu HBsAg'ın ortadan kalkması ile anti-HBs'nin ortaya çıkması arasındaki pencere dönemi boyunca HBV enfeksiyonunun tek belirteçidir (Şekil 2.2). Hepatit B kor IgM antikorunun tespiti genellikle akut HBV enfeksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir (59).

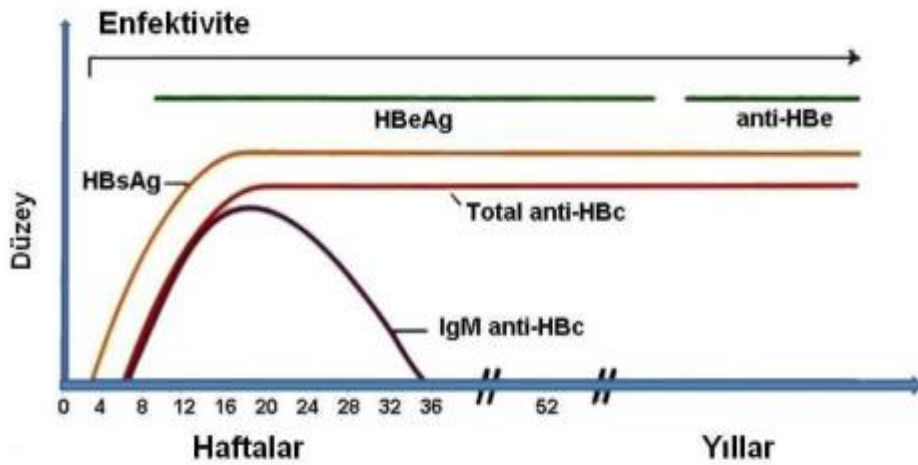


Şekil 2.1: Akut ve kronik hepatit B enfeksiyonlarında serolojik yanıt



Şekil 2.2: Akut HBV enfeksiyonunun pencere dönemi

Bununla birlikte, IgM anti-HBc, akut enfeksiyondan iki yıla kadar serumda tespit edilebilir. Ayrıca, anti-HBc IgM titresi, kronik hepatit B alevlenmeleri sırasında saptanabilir seviyelere yükselebilir (60). Bu durum tanısal bir problem ortaya koyabilir. Akut hepatit B'yi, özellikle endemik bölgelerde akut hepatit ile başvuran birçok HBsAg-pozitif hastanın gerçekte kronik hepatit B'yi alevlendirdiğini anlamak için bakılabilir (61). Kronik hepatit B'nin akut alevlenmesinin diğer yaygın nedenleri, hepatit D virüsü (delta virüsü) veya hepatit C virüsü ile süper enfeksiyondur (61). Akut hepatit B geçirip iyileşen hastalarda serumda, anti-HBs ag ile birlikte IgG anti-HBc görülmeye devam eder (şekil 2.3). Ayrıca kronik HBV enfeksiyonuna ilerleyenlerde HBsAg ile birlikte devam eder.



Şekil 2.3: HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler

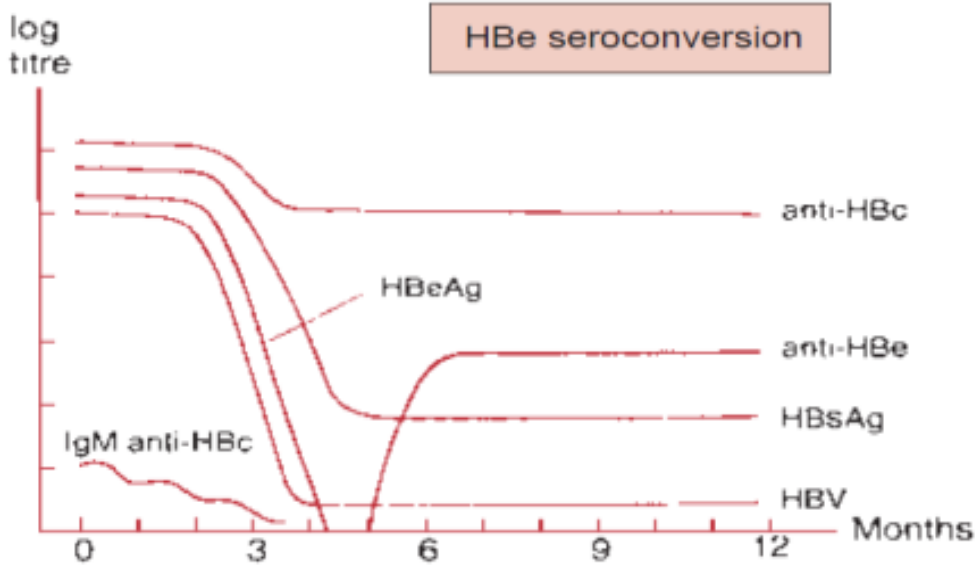
2.5.3. İzole anti-HBc tespiti

Kan bağışı yapmış HBsAg ve anti-HBs negatif kişilerde anti-HBc mevcudiyeti, 0,4 ila 1,7 arasında görülürken ve endemik ülkelerdeki nüfusun yüzde 10 ila 20'sinde görüldüğü bildirilmiştir (62). Anti-HBc'nin izole tespiti, çeşitli durumlarda ortaya çıkabilir. Akut hepatit B' nin pencere döneminde Anti-HBc Ig M pozitif olabilir. Akut hepatit B geçirip iyileşen ve anti-HBs Ag pozitif olan hastanın yıllar sonra serumunda saptanabilir.

HBsAg mutasyonları yanlış negatif HBsAg sonuçlarına neden olur. Bu, HBsAg'nin yakalanması ve / veya saptanması için enzim immünolojik testlerinde poliklonal hepatit B yüzey antikorları yerine monoklonal kullanıldığında meydana gelir (63-66). Bununla birlikte, son on yılda enzim immünolojik testlerinin iyileştirilmesi yanlış pozitif sonuçların oranını azaltmıştır.

2.5.4. Hepatit B 'e' antijeni ve antikorları

Hepatit B antijeni (HBeAg), precore proteinden işlenen bir salgı proteindir. Genellikle HBV replikasyon ve bulaşıcılığının bir belirteci olarak kabul edilir. Hepatit B 'e' antijeni varlığı serumda yüksek HBV DNA olabileceğini ve bulaş açısından HBe antijeni pozitif taşıyıcı annelerden bebeklerine ve hastalardan sağlık çalışanlarına daha yüksek hepatit b bulaş riski olduğu gösterilmiştir (66-69). Hepatit B 'e' antijeni ile anti-HBe serokonversiyonu, akut enfeksiyonu olan hastalarda, HBsAg ile anti-HBs serokonversiyonundan önce oluşur (Şekil 2.4). Bununla birlikte, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBeAg serokonversiyonu yıllar boyunca gecikebilir. Bu gibi hastalarda, HBeAg varlığı genellikle serum ve aktif karaciğer hastalığında yüksek HBV DNA seviyelerinin tespiti ile ilişkilidir. Bununla birlikte, perinatal olarak edinilmiş HBV enfeksiyonu olan HBeAg-pozitif hastalar, karaciğerde normal ALT konsantrasyonlarına ve minimal inflamasyona sahip olabilir.



Şekil 2.4: HBeAg serokonversiyonunda serolojik göstergeler

2.5.5. Serum HBV DNA analizleri

HBV replikasyonunu değerlendirmek için serumdaki HBV DNA için kalitatif ve kantitatif testler geliştirilmiştir. Şu anda, çoğu HBV DNA tahlili gerçek zamanlı PCR tekniklerini kullanır, sonuçları internasyonal ünite / mL olarak rapor edilir.

Akut hepatit B nin iyileşme döneminde serumda HBV DNA'nın kaybolması eşlik eder. Bununla birlikte, HBV DNA, PCR tahlilleri ile test edildiğinde yıllarca serumda saptanabilir (70). Bu gözlem, virüsün "iyileşmeden" sonra devam ettiğini, ancak bağışıklık sistemi tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda benzer bulgular kaydedilmiştir. Spontan veya tedaviye bağlı HBeAg serokonversiyonunu, genellikle HBV-DNA'nın hibridizasyon yöntemleriyle serumdan kaybolması eşlik eder. Ancak HBsAg serokonversiyonu olan hastalar dışında PCR analizleri genellikle pozitif kalır (71). Hepatit B 'e' antijeni ilk tespit edilemediği zaman HBV-DNA seviyelerinde geniş bir aralık bulunmuştur, bu da HBeAg klirensi / serokonversiyon için eşik HBV-DNA seviyesinin olmadığını ima etmektedir (72). Aksine, tedavisi sırasında HBeAg serokonversiyonu geliştiren hastaların çoğunda tespit edilemeyen serum HBV-DNA (<2 log (10) uluslararası birim / mL) vardır. Aslında, antiviral tedavi alan birçok hasta aylar veya yıllar boyunca tespit edilemeyen serum HBV-DNA'sı olmasına rağmen HBeAg pozitif kalır. Bu fenomenin açıklaması, antiviral

ilaçların kapalı dairesel HBV-DNA (ccc DNA) ve viral RNA transkripsiyonu ve viral protein ekspresyonu üzerinde doğrudan etkisinin olmaması ile ilgilidir.

Hepatit B 'e' Antijeni negatif kronik hepatitli hastalarda HBV DNA düzeyleri de saptanabilir, ancak seviyeler genellikle HBeAg-pozitif kronik hepatitli hastalardan daha düşüktür. Hepatit B 'e' Antijeni negatif kronik hepatitli hastaları, inaktif taşıyıcı durumda olanlardan (örn.HBeAg-negatif, sürekli normal ALT) ayırmak için eşik değer olarak 2000'den IU / Ml yüksek serum HBV DNA seviyesi önerilmiştir (73,74). İki çalışma, inaktif taşıyıcı durumdaki hastaların serum HBV-DNA düzeylerinin ısrarla 2000 uluslararası birim / mL'nin altında olduğunu, ancak HBeAg negatif hepatitli hastalar arasında serum HBV-DNA düzeylerinin oldukça değişken olduğu ortaya konmuştur (72-74). Hastalarda HBV DNA seviyelerindeki dalgalanmalar nedeniyle, inaktif taşıyıcı durumdaki hastaları HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarından ayırt etmek için güvenilir olan mutlak bir kesme seviyesi yoktur (64). Bazı çalışmalar kantitatif HBsAg düzeylerinin <1000 uluslararası birim / mL'nin inaktif taşıyıcıların HBeAg-negatif kronik hepatitli olanlardan ayırt edilmesine yardımcı olduğunu göstermektedir (75).

Klinik kullanım: Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda serum HBV-DNA testlerinin önemli klinik rolü, HBV replikasyonunu ve antiviral tedavi adaylığını değerlendirmektir. HBV tedavisi için endikasyonlar, aktif karaciğer hastalığının ve yüksek HBV-DNA seviyelerinin varlığına dayanmaktadır. Hepatit B e antijeni pozitif hastalarda tedaviye başlanması için 20.000 uluslararası birim / mL'lik bir kesim ve HBeAg-negatif hastalar için 2000 uluslararası birim / mL'lik daha düşük bir eşik önerilmiştir.

Birkaç büyük kohort çalışması, kırk yıldan uzun süredir enfekte olmuş hastalarda sürekli olarak yüksek HBV DNA'nın (> 4 log (10) kopya / mL veya ~ 2000 uluslararası birim / mL) bağımsız olarak artmış siroz ve hepatosellüler karsinom riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (76-80). Bu çalışmalardan elde edilen veriler, yıllar boyunca enfekte olan hastalarda, yüksek serum HBV-DNA'nın (tekrar testlerinde) antiviral tedavinin başlatılması için dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Serum HBV-DNA'nın baskılanması, antiviral tedaviye yanıtı ve virüs yükününün azaldığını değerlendirmede kullanılır. Güçlü antiviral ajanların amacı HBV-DNA'nın

PCR ile saptanamayan seviyelere indirmektir. Nadiren, serumdaki HBV-DNA testleri HBV'yi HBsAg-negatif hastalarda karaciğer hastalığının etiyojisi olarak tanımlamaya yardımcı olur (81). Bu özellikle HBsAg'ı ortaya çıktığında temizlemiş olabilen fulminan hepatit B'li hastalarda önemlidir (82).

2.6. Kronik B Hepatitinde Tedavi:

KHB'de tedavinin amacı, hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonların önlenerek hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır. Eğer HBV replikasyonu kalıcı olarak baskılanabilirse bu amaca ulaşılabilir (83). Ancak KHB infekte hepatosit nükleusundaki cccDNA'nın persistansı nedeniyle tam olarak eradike edilememektedir (84). Ayrıca HBV genomu konak genomuna integre olarak onkogenезin sürmesine ve HCC gelişimine yol açabilmektedir (85).

Günümüzde hepatit B tedavisi için ruhsatlandırılmış (FDA onayı almış) 7 ilaç bulunmaktadır. Bunlar İnterferon alfa (İnterferon alfa 2a ve 2b ile bunların pegile formları), lamivudine (LAM), adefovir dipivoxal (ADV), entacavir (ETV), tenofovir disoproksil (TDF), tenofovir alefenamid (TAF) ve telbivudin (TBV)' dir. Tablo 2.3 ve 2.4' te HBeAg pozitif ve negatif hastaların antiviral tedavi yanıtları gösterilmiştir. Bunlardan Lamivudin ve Telbivudin'e yüksek direnç gelişimi nedeni ile günlük tedavi pratiğinde kullanımı yok denecek kadar azalmıştır. Bu ilaçların tamamı ülkemizde mevcuttur. Tedavi konusunun daha iyi anlaşılabilmesi için tedavi ile ilgili bazı kavramların gerçek karşılıklarının bilinmesi yararlı olacaktır. Tedavi yanıtını virolojik, serolojik, biyokimyasal, histolojik yanıt olarak dört gruba ayırabiliriz (51). Bütün tedavi yanıtları tedavi devam ederken veya tedavi sonrası değerlendirilir. Virolojik yanıtların tanımları zamanlamaya göre ve kullanılan tedavi tipine göre değişmektedir.

2.6.1. Virolojik Yanıt

2.6.1.1. Nükleoz (t)id Analöğü (NA) Tedavisi

Nükleoz (t)id analöğü tedavisi ile virolojik yanıt; HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir. Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde $<1 \log \text{İÜ/ml}$ azalma olması primer yanıtı anlamına gelir. Kısmi virolojik yanıt ise en az 12 aylık tedavi tamamlandıktan sonra HBV DNA düzeyinde $>1 \log \text{İÜ/ml}$ azalma olması, fakat HBV DNA'nın PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır (51).

2.6.1.2. Pegile İnterferon Tedavisi

Tedavinin 6. ayında veya tedavi bitiminde HBV DNA $<2000 \text{ İÜ/ml}$ olması virolojik yanıtı gösterir. Kalıcı virolojik yanıt ise tedavi bitiminden en az 12 ay sonra HBV DNA $<2000 \text{ İÜ/ml}$ olması olarak tanımlanır (51).

2.6.2. Serolojik yanıt:

Serolojik yanıt HBe Ag (+) olup tedavi sonrası HBe Ag' ni kaybolup yerini anti-HBe alması olarak kabul edilir (51).

2.6.3. Biyokimyasal yanıt:

Biyokimyasal yanıt diyebilmemiz için yapılan testler neticesinde ALT değerinin normal aralıkta olması gerekir. Alanin amino transferaz dalgalı bir seyir gösterebilir ve biz biyokimyasal yanıtı görebilmemiz için tedavi sonrası en az 1 yıl 3 ayda bir ALT değerini kontrol etmeliyiz. Kronik hepatit B hastaların da tedavi kesildikten sonra uzun süreli biyokimyasal yanıtın oluşumundan önce geçici ALT değerinde yükselmeler görebiliriz. Bu gibi durumlarda tam biyokimyasal yanıtı değerlendirmek için ALT yüksekliğinden itibaren en az 2 yıl ALT değerini yakın takip etmek gerekmektedir (51).

2.6.4. Histolojik yanıt

Fibroziste kötüleşme olmaksızın HAI'nin (Histolojik aktivite indeksi) tedavi öncesine göre 2 veya daha fazla puan azalmasıdır (51).

Tablo 2-3: HBeAg-pozitif KBH'lı hastalarda anti-viral tedavi yanıtı

	PegIFN		Nukleozid Analogları			Nükleotid Analogları		
	PegIFNa2a	PegIFNa2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dozu	180 mikrogram	100 mikrogram	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
Anti-HBe-serokonversiyonu	%32	%29	%16-18	%22	%21	%12-18	%21	%10
HBV DNA \60–80 IU/ml	%14	%7	%36-44	%60	%67	%13-21	%76	%64
ALT normale gelmesi	%41	%32	%41-72	%77	%68	%48-54	%68	%72
HBsAg kaybı	%3	%7	%0-1	%0.5	%2	%0	%3	%1

PegIFNa, pegylated interferon alfa; ETV, entekavir; TDF, tenofovir disoproksil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; TBV, telbivudine; ADV, adefovir

Tablo 2-4: HBeAg-negatif KBH'lı hastalarda anti-viral tedavi yanıtı

	PegIFN	Nukleozid Analogları			Nükleotid Analogları		
	PegIFNa2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dozu	180 mikrogram	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
HBV DNA \60–80 IU/ml	%19	%72-73	%88	%88	%51-63	%93	%94
ALT normale gelmesi	%59	%71-79	%74	%74	%72-77	%76	%83
HBsAg kaybı	%4	%0	%0	%0	%0	%0	%0

PegIFNa, pegylated interferon alfa; ETV, entekavir; TDF, tenofovir disoproksil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; TBV, telbivudine; ADV, adefovir

2.7. Hepatit B' li Hastalarda Biyopsinin Rolü

Hepatit B tamsında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Karaciğer dokusunun histopatolojik incelemesi, hasar görme ve / veya fibrozisin tipi ve derecesi hakkında nitel bilgi sağlamaktadır. Karaciğer fibrozu; kronik karaciğer hasarına yanıt

olarak ortaya çıkar. Karaciğerden perkütan, transjuguler, laparoskopik ve peroperatuvar alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesiyle; nedeni ne olursa olsun, karaciğer hasarına verilen yanıt hepatik lobüllerin çökmesini, fibröz septa oluşumunu ve nodül oluşumu ile hepatosit rejenerasyonunu içerir. Bu yaygın süreç, portal hipertansiyon ve bozulmuş karaciğer fonksiyonunun eşlik ettiği sirozu da gösterir. Ayrıca tekrarlanan biyopsiler ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de söz konusudur. Klinikte perkütan yöntem daha fazla olmak üzere, transjugular, laparoskopik ve peroperatuvar yöntemlerle biyopsi yapılabilmektedir (86). Geleneksel biyokimyasal ve serolojik testler, tek başına incelendiğinde, fibrozisin değerlendirilmesi için çok az değer taşır. Sonuç olarak, karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi, hepatik fibrozisin evrelendirilmesinde altın standarttır (87-91). Bununla birlikte, karaciğer biyopsisinin birçok sınırlaması ve olumsuz tarafları da mevcuttur:

- Karaciğerin sadece biyopsi alınan kısmının örneklenmiş olması,
- Patoloji materyalini inceleyen patologlar arasında farklılıklar olabilmesi,
- Karaciğer fibrozisinin ve nekroenflamatuvar aktivitenin iyi değerlendirilebilmesi için en az 15-20 mm uzunluğunda ve en az 5-11 portal alan içeren doku örneği gerekmektedir (92,93).
- Tek biyopsi örneğinin olması ve subkapsüler bölge, sağ ve sol lobta fibrozis miktarı heterojenite gösterdiğinden %10-30 olguda değerlendirme hatasına yol açabilmesi (94)
- İnvaziv bir işlem olması sebebiyle komplikasyon riski: minör (%13.6) ve major komplikasyonlar (%1.0) (95,96). Bu komplikasyonlar arasında; sıklıkla ağrı (%30), kanama, geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobili, pnömotoraks, pnömoperitoneum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül, sayılabilir.

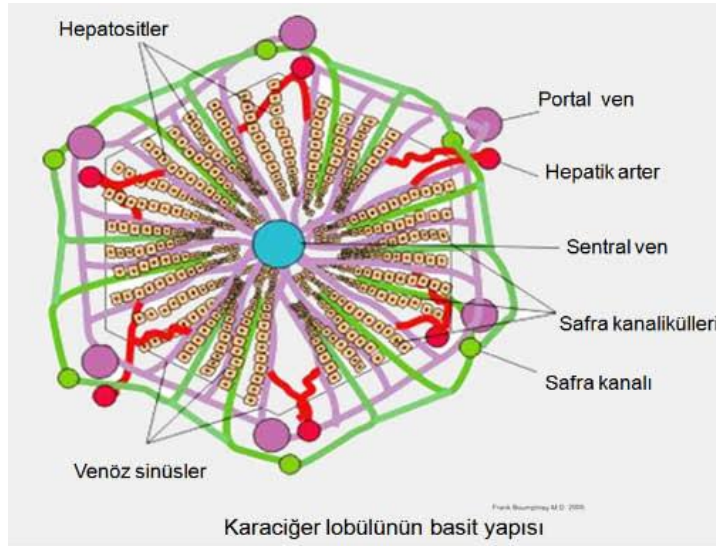
2.8. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer, 'lobül' veya 'asinus' denilen birimlerden oluşur. Köşelerinde portal alanların, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven) bulunduğu poligonal ünitelere karaciğer lobülü denmektedir. Bir portal alanda portal ven ve hepatik arter

dalları ile interlobüler safra kanalı bulunur (Şekil 2.5). Asinus ise bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklinde bir birimdir (97).

Karaciğer parankimini oluşturan hepatositler, biri diğerinin üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanır. Bu kordonların (Remarck kordonları) arasındaki mesafe sinuzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene kan akımı mevcuttur. Sinüzoidler fenestralı bir bazal membrana oturmuş endotelial hücreler ile çevrilidir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında ancak ultrastrüktürel düzeyde görülebilen disse mesafesi bulunur. Bu mesafede, fenestralı bazal membrandan süzülen plazma, özellikle tip I ve tip IV olmak üzere kollajenler, fibronektin ve proteoglikanlar bulunur (98). Disse mesafesindeki kollajen fibriller hepatositlere destek olan retikülün çatıyı oluşturur. Bu çatının korunması da karaciğerin rejenerasyonunun ve bütünlüğünün devamı için gereklidir (99).

Eğer retiküler çatı bozulur ise hepatosit hasarının iyileşmesi fibrozis ile sonuçlanır. Karaciğer fibrozisinin artışı aynı zamanda kan akımını ve karaciğer içi kan dolaşımını etkileyerek, onun yeniden düzenlenmesine ve vasküler çatının bozulmasına, sonuç olarak da siroza yol açmaktadır (99).



Şekil 2.5: Karaciğer histolojisi

2.9. Karaciğer Fibrozisi

Karaciğerin fibrozisi karaciğerde hasar oluşturan tekrarlayıcı veya kronik uyarılara sekonder olarak gelişen, bağ dokusunun progresif birikimiyle sonuçlanan “yara

iyileşmesi benzeri” karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Fibrotik süreçte birçok hücre tipi ve faktörler rol oynamaktadır (100). Karaciğer fibrozisine neden olan faktörler konjenital ve kazanılmış olmak üzere iki ana başlıkta incelenmektedir. α -1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, hemakromatozise bağlı olarak gelişen konjenital fibrozis çok nadir görülmekle birlikte daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Kazanılmış fibrozis ise, bir dizi patojen ve toksik faktöre değişen seviyelerde maruz kalma sonucunda ortaya çıkmaktadır. Örneğin; uzun süreli aşırı alkol tüketimi, hepatit B ve C, kolestaz, demir veya bakır birikimi ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı bunlar arasında sayılabilmektedir (101-103).

Karaciğerin hücresel yapısının yaklaşık %70’ini hepatositler, %30’unu ise parankim dışı hücreler oluşturmaktadır. Parankim dışı hücre topluluğunun büyük kısmı ise endotelial hücreler (%70), Kupffer hücreleri (%20) ve karaciğer yıldız hücrelerinden (%10) meydana gelmektedir. Normalde vitamin A depolayan, bazal membran tipi gözenekli matriks sentezleyen ve ekstrasellüler matriks (ESM)’in başlıca üretim yeri olan karaciğer yıldız hücreleri fibrozisin temel düzenleyicisidir. Bu hücreler arasındaki etkileşim ise dönüştürücü büyüme faktörü [transforming growth factor (TGF)]- β ’nin başlıca rol oynadığı bir takım kimyasal mediyatörler tarafından tetiklenmekte ve kolaylaştırılmaktadır (101).

Fibrozis gelişiminde önemli bir yeri olan lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif stres ile hücre nekrozu ve apoptoz gelişmekte, dev mitokondriler oluşmakta, bazı toksin ve sitokinler açığa çıkmaktadır. Lipid peroksidasyonu ile oluşan 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA), karaciğer yıldız hücrelerini aktive ederek, Mallory cisimciği oluşumuna, nötrofil kemotaksisine, kollajen üretimine ve fibrozise yol açmaktadır. Malondialdehit ayrıca tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-8 gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden nükleer faktör kapp beta (NF κ B)’yı aktive ederek inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Ekstrasellüler matriksin aşırı yapımı, perisinüzoidal bölgede kollajenler (I, III ve IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hyalüronik asit, proteoglikanlar gibi moleküllerin yoğunlaşması ve skar dokusunun oluşma süreci karaciğer fibrozisini oluşturmaktadır (104-108).Kronik Hepatit B ile takip ettiğimiz hastalarımızda biyopsi ile elde ettiğimiz HAI ve fibrozis takip ve tedavi de yardımcı olmaktadır.

Karaciğer fibrozisini değerlendirme birçok skala mevcut olup bunların içinde en çok kullanılanı modifiye ishak aktivite ve fibrozis skalasıdır (Tablo 2.5) (108).

Tablo 2-5: Modifiye ishak histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skalası

A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal nekrozis)	
SKOR	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddeti, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4
Fibrozis Skalası	
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.10.KBH Non İnvaziv Yöntemlerin Kullanımı

Kronik karaciğer hastalığı ve fibrozisin değerlendiren noninvaziv metodlar arasında; ultrasonografi, bilgisayarlı batın tomografisi, manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri ve çeşitli biyokimyasal analizler bulunmaktadır. Fibrozisin ve histolojik aktivite indeksinin direkt ya da indirekt göstergeleri olarak yaş, serum AST, ALT, GGT, ALP, albumin, bilirubin, trombosit, ortalama trombosit hacmi, lenfosit, nötrofil gibi pek çok parametre tek başına veya birkaçı bir araya getirilerek çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda non-invaziv yöntemler içinde NLR, PLR MPV parametreleri kullanıldı. Bunlar içinde NLR, değerlendirme için kolay erişilebilir inflamatuvar bir biyobelirteçtir. Kardiyovasküler hastalık, kanser ve postoperatif enfeksiyon gibi çeşitli hastalıkların gidişatı ve tedaviden fayda görüp görmediği konusunda bize yol gösterdiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (21-23). Nötrofil/lenfosit oranının, akut veya kronik viral hepatitlerde karaciğer yetersizliği tablosu olduğunda mortalitenin ön görülmesinde ve karaciğer nakli sonrası HCC nüksünün belirlenmesinde yol gösterici olabileceği ifade edilmektedir (25-26). Dahası, komplike olmayan sirozda, yüksek NLR mortaliteden bağımsız olarak MELD ve Child-Pugh skorları gibi örnek bir modeldir (27).

PLR de NLR'ye benzer şekilde kronik inflamasyonu gösteren ucuz, rutin pratikte kolaylıkla ölçülebilen bir sistemik inflamasyon belirteçidir. PLR; inflamatuvar hastalıklar, malignensi, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve otoimmün hastalıkları gibi geniş bir hastalık yelpazesinde çalışmaları mevcuttur (28-32).

Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunu belirlemekte ve artmış trombosit aktivasyonunu yansıtmaktadır (33). Trombosit hacmi aynı zamanda inflamasyon ve inflamasyon yoğunluğunun bir işaretidir (34). Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda dalak sekestrasyonunun artmasından dolayı trombositlerin yaşam döngüsü daha kısadır. Artmış dalak boyutu veya portal hipertansiyon trombosit yıkımını artırır. Düşük trombosit değerinin ileri karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (89,109-118). Dolayısıyla kemik iliğinden trombosit üretimini artırır genç trombositlerin kanda artışına neden olur. Genç trombositlerin ortalama platelet hacmi yaşlı eritrositlere göre daha büyüktür. Özellikle son zamanlarda MPV ile bazı hastalıkların klinik önemi ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır (35-39). Bu çalışmalar da MPV'nin Ailevi

Akdeniz Ateşi (FMF) ile İrritabl Bağırsak Sendromu ayırıcı tanısındaki rolü; koroner arter hastalığı risk faktörleriyle birlikteliği; ülseratif kolitle ilişkisi; Romatoid Artrit(RA) ve Ankilozan spondilitte(AS) inflamatuvar marker olarak kullanılabilirliği gibi pek çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalardan Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da MPV değerlendirmesinin AS ve RA'da inflamasyon hakkında ek bilgi sağlayabileceğini ortaya koymuşlardır (117).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmanın örneklemini 2016 -2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine ve Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve kronik hepatit B ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan hastalar oluşturmaktadır. Çalışma verileri hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar taranarak elde edildi.

Hastanın yaş ve cinsiyeti ile birlikte hastane bilgi işlem sisteminden aşağıdaki parametrelerin sonucu elde edildi ve kaydedildi:

- Fibrozis ve HAI indeks skorları
- Tam kan sayımından elde edilen NLR, PLR ve MPV
- HBsAg, HBeAg, Anti HBe
- HBV DNA

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- 18 yaş üzeri olmak.
- 2- Hepatit B hastası olup karaciğer biyopsisi yapılmış olmak
- 3- Çalışma verilerinin tümünün ulaşılabilir olması

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1-Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar.
- 2-Herhangi bir malignite tanısı ve öyküsü olan hastalar.
- 3-Hepatit B taşıyıcılığı yanında başka viral hepatit tanısı, otoimmün hepatiti, primer biliyer kolanjiti olanlar
- 4-Geriye dönük taranan dosyalarda ve bakılan laboratuvar tetkiklerinde yeterli veriye sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma verileri elde edildikten sonra hastalar yaş, cinsiyet, fibrozis skoru, HAI indeks skoru, HBeAg pozitifliği durumu ve HBV DNA düzeyine göre gruplandırılarak enflamasyon parametreleri açısından karşılaştırıldı.

1-Fibrozis skoru <2 ve fibrozis skoru 2 veya daha fazla olan.

2-Histolojik aktive indeksi<6 ve histolojik aktivite indeksi 6 dan büyük olanlar

3-HBe Ag+ ve HBe Ag – olanlar.

4-HBV DNA miktarı 20 binin üzerinde ve altında olanlar.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Parametre dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve parametrik-nonparametrik olarak yorumlandı. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi, sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

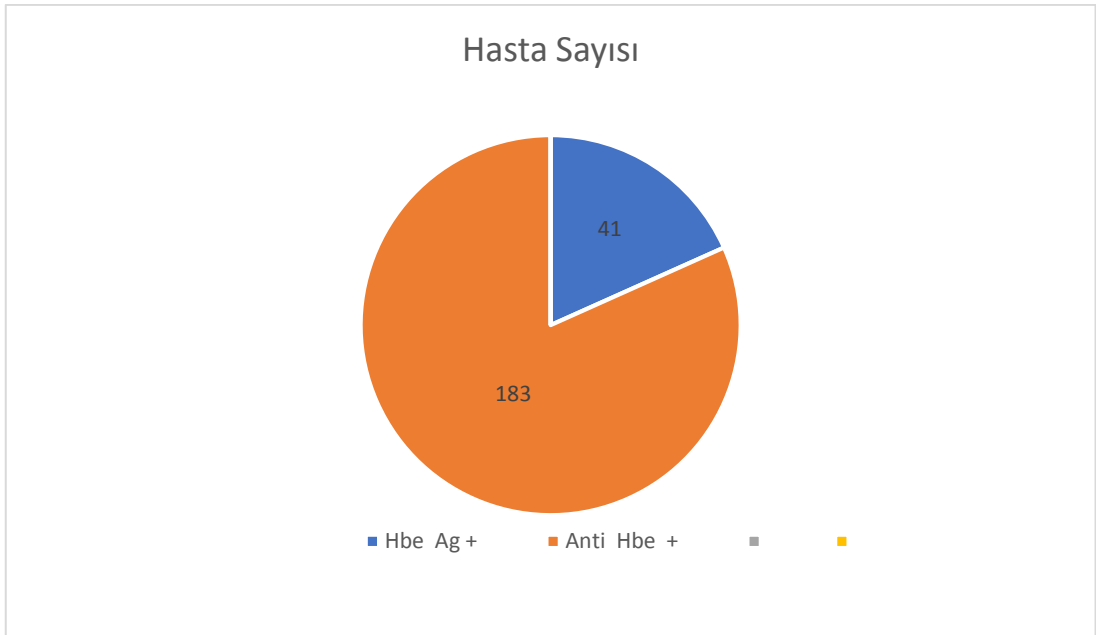
4. BULGULAR

Çalışmaya 224 hasta dahil edildi. Hastaların %58,5'i erkek (n= 131) %41,5'i kadın (n= 93) olup ortalama yaş $42,36 \pm 12,385$ (20- 79yıl) olarak hesaplandı (Şekil 6.1)



Şekil 4.1: Cinsiyete göre hasta dağılımı

Hastaların %18,3'ünde HBeAg pozitif (n=41) saptanırken anti-HBe pozitiflik oranı (n=183) ise %81,7 olarak hesaplandı (Şekil 6.2).



Şekil 4.2: HBe Ag + ve Anti HBe + olmasına göre hasta dağılımı

Tam kan sayımı aracılığı ile elde edilen ortalama MPV $10,39 \pm 1,114$ fL.; NLR: $2,093 \pm 1,048$ ve PLR: $106,228 \pm 37,451$ olarak bulundu.

Karaciğer biyopsi skorları incelendiğinde ortalama fibrozis skoru: $1,38 \pm 1,07$ ve ortalama HAI skoru: $5,88 \pm 2,27$ olarak saptandı.

Bahsi geçen veriler aşağıda Tablo 4.1 de sunulmuştur

Tablo 4-1: Hastalara ait viral yük parametreleri ve enflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesi

	N	Min.	Max.	Ortalama	Standart sapma	Medyan
YAŞ	224	20	79	42,36	12,385	42,00
HBVDNA	224	0	20160315109601	90091177951,06	1347011805021,952	21165,00
MPV	224	6,310	15,220	10,390	1,114	10,300
N/L	224	,413	7,455	2,093	1,048	10,300
P/L	224	31,00	254,000	106,228	37,451	101,225
HAI	224	1	14	5,88	2,274	6,00
Fibrozis	224	0	6	1,38	1,073	1,00

Tablo 4-2: Kadın ve Erkekler göre inflamasyon ve viral yük ortalamaları

	Kadın (n=93) Ortalama \pm SS	Erkek (n=131) Ortalama \pm SS
YAŞ	45,43 \pm 12,808	40,18 \pm 11,639
HBVDNA	112792682,47 \pm 772154537,484	153968962912,73 \pm 1761408477762,627
MPV	10,473 \pm 0,960	10,331 \pm 1,212
N/L	2,073 \pm 1,027	2,107 \pm 1,066
P/L	115,682 \pm 40,821	99,516 \pm 33,427
HAI	5,40 \pm 2,112	6,23 \pm 2,329
Fibrozis	1,23 \pm 1,001	1,49 \pm 1,112

Tablo 4-3: 50 yaş üstü ve altı Kadın ve Erkeklere göre inflamasyon ve viral yük ortalamaları

	<50 yaş (n=) Ortalama ± SS	≥50 yaş (n=) Ortalama ± SS
YAŞ	36,40 ± 8,380	57,92 ± 5,921
HBVDNA	124501027608,87 ± 1583939641570,134	181570780,66 ± 1010687870,710
MPV	10,443 ± 1,064	10,251 ± 1,234
N/L	2,114 ± 1,000	2,03858 ± 1,171
P/L	105,068 ± 33,706	109,259 ± 46,000
HAI	5,88 ± 2,168	5,89 ± 2,549
Fibrozis	1,32 ± 0,969	1,53 ± 1,302

Tablo 4-4: Enflamatuar parametrelerin biyopsi skorları ile olan ilişkisi

Parametre	Korelasyon analizleri	HAI	Fibrozis
MPV	r	-,003	,127
	p	,959	,057
NLR	r	,035	,059
	p	,605	,378
PLR	r	-,063	-,112
	p	,347	,096
HBV DNA	r	,246*	,166*
	p	,000	,013

*p<0,05 / Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır.

Tablo 4-5: Enflamatuar parametrelerin biyopsi skorları ile olan ilişkisinin cinsiyetlere göre incelenmesi

Kadın (n=93)				Erkek (n=131)			
Parametre		HAI	Fibrozis	Parametre		HAI	Fibrozis
MPV	r	-,106	-,027	MPV	r	,099	,244*
	p	,314	,798		p	,261	,005
N/L	r	,062	,049	N/L	r	,008	,062
	p	,556	,644		p	,925	,485
P/L	r	,008	-,199	P/L	r	-,038	-,017
	p	,938	,056		p	,667	,850
HBVDNA	r	,121	-,002	HBVDNA	r	,296*	,278*
	p	,247	,984		p	,001	,001

*p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır.

Erkeklerde MPV ile fibrozis arasında pozitif yönlü ($r=0,244$, $p: 0.005$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine erkek cinsiyette HBV DNA ve HAI arasında ($r=0,296$, $p: 0.001$) ve HBV DNA ve fibrozis ($r=0,278$, $p: 0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Hastalar HBeAg durumuna göre gruplandırılıp değerlendirildiğinde sonuçlar Tablo 4.6 da sunulduğu gibidir.

Tablo 4-6: HBeAg durumuna göre hastaların enflamatuar parametreler ve biyopsi skorları açısından kıyaslanması

	HBeAg: Negatif (n=183)	HBeAg: Pozitif (n=43)	<i>p</i>
	medyan	medyan	
MPV	10,30	10,20	,797
NLR	1,82	1,95	,310
PLR	100,48	105,48	,161
HAI	6,00	10,20	,012*
Fibrozis	1,00	1,00	,136

Biyopsi HAI skoru HBeAg pozitif grupta HBeAg negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.012$) (Tablo 4.6). İki grup arasında fibrozis skorları ve enflamatuar parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir.

Hastalar HAI skoru düzeyine durumuna göre gruplandırılıp değerlendirildiğinde sonuçlar Tablo 4.7 sunulduğu gibidir.

Tablo 4-7: HAI skoruna göre hastaların enflamatuar parametrelerinin değerlendirilmesi

	HAI<6 (n=83) (medyan)	HAI≥6 (n=141) (medyan)	<i>p</i>
MPV	10,30	10,30	,834
N/L	1,840	1,833	,610
P/L	105,556	100,000	,218
Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.			

Tablo 4.7' e göre HAI<6 ve HAI≥6 olma durumuna göre oluşturulan gruplar, MPV, N/L ve P/L değişkenleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (p>0,05).

Hastalar fibrozis skoru düzeyine göre gruplandırılıp değerlendirildiğinde sonuçlar Tablo 4.8 sunulduğu gibidir.

Tablo 4-8: Fibrozis skoruna göre hastaların enflamatuar parametrelerin değerlendirilmesi

	Fibrozis<2 (n=135) (medyan)	Fibrozis≥2 (n=89) (medyan)	<i>p</i>
MPV	10,200	10,500	,071
N/L	1,780	1,880	,136
P/L	102,400	100,400	,209
Mann Whitney U Testi kullanılmıştır			

Fibrozis<2 ve Fibrozis≥2 olma durumuna göre oluşturulan grupların MPV, N/L ve P/L değişkenleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (p>0,05).

Hastalar HBV DNA düzeyine göre (<20.000 vs >20.000) gruplandırılıp değerlendirildiğinde sonuçlar Tablo 4.9 sunulduğu gibidir.

Tablo 4-9: HBVDNA düzeyine göre hastaların enflamatuar parametrelerin değerlendirilmesi

	HBVDNA<20000 (n=111) (medyan)	HBVDNA≥20000 (n=113) (medyan)	<i>p</i>
N/L	1,786	1,875	,298*
P/L	102,400	100,400	,628*
MPV	10,367	10,412	,761**
*: Mann Whitney U, **: Student T testi			

Tablo 4.9 incelendiğinde, HBVDNA<20000 ve HBVDNA≥20000 olma durumuna göre oluşturulan grupların, NLR PLR ve MPV değişkenleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Biyopsi, karaciğer hastalıklarında fibrozis ve histolojik aktivite indeksinin değerlendirilmesinde altın standart bir yöntemdir. Genellikle güvenli ve basit bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen invaziv olması, kontrendikasyonlarının varlığı, komplikasyonlara neden olabilmesi, hastanede yatış gerektirmesi, örnekleme hatalarına neden olabilmesi, değerlendiren kişiye göre farklı sonuçların alınabilmesi, tekrarının güç olması ve maliyetinin yüksek olması gibi nedenler, karaciğer biyopsisine alternatif çözümler üretmeye zorlamıştır (15-17).

Bizim çalışmamızda NLR, PLR değerleri ile HAI ve fibrozis arasındaki ilişki hesaplanmıştır. NLR, PLR ile HAI ve fibrozis değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Literatüre bakıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde Uluca ve arkadaşları, hepatit B hastalarında nötrofil/lenfosit oranı ile fibrozis ve histolojik aktivite indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (119). Yine Atay K yapmış olduğu çalışmada hafif ve ileri fibrozis hasta gruplarında NLR düzeyinde fark saptamamıştır (120). Benzer şekilde Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada da kronik hepatit B grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (121). Sarı ve arkadaşlarının KHB li 67 hastada yaptığı çalışmada fibrozis ile NLR arasındaki ilişkiye bakıldığında iki parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (122). Bizim çalışmamızdan farklı olarak literatür de Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da NLR ile fibrozis evresi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (123). Bu çalışmada fibrozis skoru 2 üzerinde olan hasta oranı bizim çalışmamızdan fazla ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı daha azdır. Çalışmamızdan farklı sonuçların olması bunlara bağlı olabilir.

Zhidan Zhao ve arkadaşlarının 172 hepatit B'li hastada yaptığı çalışmada PLR ve NLR nin kronik hepatit B hastalığını etkin bir şekilde yönetmede yeri olduğu ortaya konulmuştur. Nötrofil/Lenfosit düzeyi kronik hepatit B ye bağlı kompanse sirotik hastalar da hastalık progresyonunu saptamada kullanılabileceğini göstermişlerdir (124). Bizim çalışmamıza dekompanse sirotik hasta alınmadı ve kompanse sirotik hastamız çok az olduğu için böyle bir sonuç çıkmamıştır.

Yeşil ve arkadaşlarının 268 hasta da yaptığı çalışmada fibrozis ile NLR arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır (125). Kekilli ve ark. KHB’de NLR fibrozis ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada Yeşil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın tersine fibrozis derecesi arttıkça NLR’nin azaldığı saptanmıştır (126). Başka bir çalışmada Rodak ve arkadaşlarının yaptığı antiviral tedavi almamış Hepatit B hastalarında elastografi ile saptanan fibrozis ile NLR arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (127).

Literatürde KHB’de NLR-Fibrozis ilişkisi değerlendirildiğinde hem pozitif hem negatif korelasyonların hem de bizim çalışmamızda olduğu gibi iki parametre arasında ilişkinin saptanmadığı çalışmalar vardır. Bu değişkenlik NLR nin değişken bir parametre ve birçok faktörden etkilenmesi ile açıklanabilir.

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda kronik hepatitli hastalarda fibrozisle MPV arasında ilişki olduğu saptanmıştır (118,128). Bu çalışmalardan; Purnak T ve arkadaşlarının 59 kronik hepatit B li hastada yaptığı çalışmada karaciğerde fibrozis düzeyi ile MPV değeri arasında korelasyon olduğu ve gelecekte MPV kronik hepatit B li hastada biyobelirteç olabileceği savunulmuştur. Ekiz ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada MPV, KBH hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmış. Ortalam platelet hacmi (MPV), Fibrozisi değerlendirme de yardımcı olabileceği savunulmuştur. Ceylan ve arkadaşları, kronik hepatit B’de MPV’nin değerinin diğer belirteçlerle birlikte yapılan formül ile karaciğer iltihabı derecesini tahmin etmek için yararlı bilgiler sağlayabileceğini bildirmişlerdir (33). Yine Atay K tarafınca yapılan çalışmada KBH hastalarında MPV değeri yüksek bulunmuştur ve ileri fibrozisi değerlendirme de yardımcı olabileceğini saptamışlardır (120). Biz de benzer şekilde çalışmamızda erkek hastalarda MPV ile fibrozis arasında anlamlı ilişki saptadık. Fakat kadın hastalar da bir ilişki saptanmadı. Literatürde erkekler de ve kadınlara göre MPV değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve yine DEA (Demir Eksikliği Anemisi) olanlarda MPV değerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (129). Kadınlarda DEA daha fazla görüldüğü varsayıldığında çalışmamızda ki kadın hastalardaki MPV’ nin istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması bununla açıklanabilir.

Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) KBH lı hastalar da karaciğer biyopsi sonucu HAI \geq 6 olma ve fibrozis \geq 2 tedavi başlama endikasyonu olarak belirlenmiştir (130). Biz de çalışmamızda buna göre yaptığımız değerlendirmede HAI $<$ 6 ve HAI \geq 6 ve

fibrozis <2 ve fibrozis ≥ 2 olan hasta grupları göre MPV, NLR ve PLR değişkenleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı.

Hepatit B e antijeni pozitif olup olmama durumuna göre ikiye ayrılmıştır. Ardından bu gruplara ait MPV, NLR, PLR değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürede bunu değerlendiren başka çalışma yoktur.

Çalışmada elde edilen veriler HBV DNA değerinin 20000'den büyük olup olmama durumuna göre ikiye ayrılmıştır. Ardından bu gruplara ait MPV, NL ve PL değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Özellikle Avrupa kökenli çalışmalarda genellikle HBV-DNA düzeyi 20.000 IU/mL olarak değerlendirilmeye alınmıştır. (131-133). Bizde viral yüke göre yaptığımız değerlendirme de hastaları HBV-DNA <20000 ve HBV-DNA ≥ 20000 olma durumuna göre 2 gruba ayırdık. Buna göre HBV-DNA miktarı ile PLR, NLR ve MPV arasında ilişki saptamadık.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada hastanemizde kronik hepatit B nedeniyle takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 224 hastanın patoloji sonuçları neticesinde elde edilen fibrozisin ve HAI'nin NLR PLR MPV gibi non-invaziv belirteçlerle ile karşılaştırılması ve non-invaziv yöntemlerin invaziv yöntemlerin yerine kullanılabilirliği araştırıldı.

Sekonder amaç olarakta; hepatit B ile takip edilip ve karaciğer biyopsisi yapılan hastaların HBV-DNA yükü ile non invaziv belirteçlerin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

1-Çalışmaya kronik hepatit B tanılı ve biyopsi yapılan 224 olgunun 131'i (%58,5) erkek, 93 ü kadın (%41,5) olup ortalama yaşları $42,36 \pm 12,385$ (20- 79yıl) idi.

2-Tüm hastaların hemogram parametrelerinden elde edilen ortalama platelet hacmi $10,39 \pm 1,114$, NLR oranı $2,093 \pm 1,048$, PLR $106,228 \pm 37,451$ olarak saptandı.

3-Biyopsi sonucu elde edilen ortalama HAI: $5,88 \pm 2,27$ fibrozis $1,38 \pm 1,07$ olarak belirlendi.

4-Tüm olguların 41'i (%18,3) hbe ag+, 183'ünde (%81,7) anti hbe ag + olarak belirlendi.

5-Hastaların hemogram parametrelerinden elde edilen NLR, PLR değerleri karaciğer biyopsi sonucu elde edilen histolojik aktivite indeksi ve fibrozisle karşılaştırıldı. Anlamlı bir ilişki saptanmadı. Erkeklerde MPV değeri ile fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Ortalama trombosit hacminin KBH lı hastalar da fibrozis düzeyini öngörme de yardımcı bir biyobelirteç olacağı ortaya çıktı.

6-Çalışmada elde edilen veriler HBe Ag + ve negatif; HAI değerinin 6'dan büyük olup olmama, fibrozis skoru 2' nin altında ya da 2 ve üzerinde olan; HBV DNA miktarı 20 binin altında ya da üzerinde durumuna göre ikili gruplara ayrılmıştır. Bu ikili gruplar NLR, PLR ve MPV arasındaki ilişki bakıldı. Anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yaptığımız çalışma ve yapılan birçok çalışma gösteriyor ki karaciğer biyopsisi birçok dezavantajına rağmen KBH'lı hastalarda hala takip ve tedavide altın standart olmakla birlikte MPV yi fibrozisi öngörmede yardımcı bir biyobelirteç olarak

kullanılabileceği ve klinikte kullanımı için daha fazla hasta sayısı ile çalışmaya ihtiyaç duyulduğu ortaya çıkmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut*. 2012; 61(1): 1-5.
2. World Health Organization. *Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action*. Geneva: WHO, 2012.
3. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 30(12): 2212-9.
4. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004; 11(2): 97-107
5. 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;21:1020-1026
6. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990; 8(Suppl.): S18-20. [CrossRef]
7. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*. 1990; 263(9): 1218-22.
8. Karaosmanoğlu HK, Aydın OA, Sandıkçı S, Yamanlar ER, Nazlıcan O. Seroprevalence of hepatitis B: do blood donors represent the general population? *J Infect Dev Ctries*. 2012; 6(2): 181-3.
9. Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 337.
10. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi: yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
11. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg*. 2013; 27 (Suppl. 2): 128-134.
12. Ulutürk R. Kan donörlerinde yapılan rutin tarama testlerinin 11 yıllık değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2010; 40(1): 41-7.
13. Thomas CH. Hepatitis B and D. *Medicine* 2007;35(1):39-42.
14. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev* 2007;28:3-10.
15. Mardini H, Record C. Detection of assessment and monitoring of hepatic fibrosis: Biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem* 2005;42(Pt 6):441-7.

16. Lee IC, Huang YH, Chan CC. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Nutr* 2011;30(5):647-52.
17. Ucar F, Sezer S, Ginis Z et al. APRI, the FIB-4 score, and Forns index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patient with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(9):1076-81
18. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.
19. Cheng, C.-H., Chu, C.-Y., Chen, H.-L., Lin, I.-T., Wu, C.-H., Lee, Y.-K., ... Bair, M.-J. (2019). Subgroup analysis of the predictive ability of aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) for assessing hepatic fibrosis among patients with chronic hepatitis C. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*.
20. Gerasimos P. Milas, Vasilios Karageorgiou & Evangelos Cholongitas (2019): Red cell distribution width to platelet ratio for liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatolog*
21. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, El-Shafei H, Hillis GS. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 154(5): 995-1002, 2007.
22. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, LeibowitzAmit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 106(6):dju124, 2014.
23. Forget P, Dinant V, DeKock M. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte ratio more correlated than C-reactive protein with postoperative complications after major abdominal surgery? *PeerJ* 13(3):e713, 2015.
24. Gao F, Li X, Geng M, Ye X, Liu H, Liu Y, Liu Y, Wan G, Wang X. Pretreatment neutrophillymphocyte ratio: an independent predictor of survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 94(11):e639, 2015.
25. Chen L, Lou Y, Chen Y, Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *Int J ClinPract* 68(8):1034-40, 2014.
26. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Ferguson JW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Liver Int* 35(2):502-9, 2015.
27. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, Cakir OO, Ataseven H, Demir A, Turk S, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J GastroenterolHepatol* 25(4):435-41, 2013.
28. Zhao C, Wei Y, Chen D, Jin J, Chen H Prognostic value of an inflammatory biomarker-based clinical algorithm in septic patients in the emergency department: An observational study. 113-117

29. Chen X, Meng Y, Shao M, Zhang T, Han L, Zhang W, Zhang H, Hai H, Li G. Prognostic Value of Pre-Infarction Angina Combined with Mean Platelet Volume to Lymphocyte Count Ratio for No-Reflow and Short-Term Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Med Sci Monit.* 2020 Jan 7
30. Chen SY, Lin YS, Cheng YF, Wang H, Niu XT, Zhang WL. Mean Platelet Volume-To-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Functional Outcomes Among Ischemic Stroke Patients Treated With Intravenous Thrombolysis. *Front Neurol.* 2019 Dec 10
31. Liu X, Zhou K, Hua Y, Wu M, Liu L, Shao S, Wang C. Prospective Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Intravenous Immunoglobulin Resistance in a Large Cohort of Kawasaki Disease Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jan 2
32. de Moreuil C, Herry E, Lacut K, Chauvet J, Moineau MP, Lede F, Tremouilhac C, Merviel P, Petesch BP, Moigne EL, Marcorelles P. Correlation of biological parameters with placental parameters and pregnancy outcomes in pre-eclamptic women. *Pregnancy Hypertens* 2019 Dec 26;19:61-66
33. 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. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125:453–460
34. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17:47–58
35. Topal F, Topal FE, Akbulut S. Ailesel Akdeniz ateşi ve irritabl barsak sendromunun ayırıcı tanısında ortalama platelet hacminin rolü. *Sakarya Medical Journal* 2012;2:186-9.
36. Keskin S, Gürler M, Temeloğlu E, et al. Ortalama trombosit hacminin koroner arter hastalığı risk faktörleriyle ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:380-4.
37. Yüksel O, Helvacı K, Başar O, et al. An over looked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009;20:277-81.
38. Kisacık B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4.
39. Alagözülü H, Sezer N, Yıldırım B. Myokard infarktüs ve iskemik inemeli hastalarda ortalama trombosit hacmi. *CU Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;22:149-52.
40. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30:2212.
41. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386:1546.

42. Zhang Q, Qi W, Wang X, et al. Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Infections and Benefits of Programs for Hepatitis Prevention in Northeastern China: A Cross-Sectional Study. *Clin Infect Dis* 2016; 62:305.
43. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292:771.
44. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92:1844.
45. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57:1.
46. Roberts H, Kruszon-Moran D, Ly KN, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. *Hepatology* 2016; 63:388.
47. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117.
48. Taşyaran M.A. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık i (Eds). *Viral Hepatit 2003*: 121-128.
49. Wasmuth JC. Hepatitis B - Epidemiology, transmission, and natural history 25-36. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (eds), *Hepatology* 2009; 13: 25-36.
50. Lavanchy D. Hepatitis B virüs epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures *J Viral Hepat.* 2004 Mar; 11(2): 97-107.
51. European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection
52. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
53. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986–998.
54. Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiolumb I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:637–645.
55. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398–411

56. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* 1989; 9:452.
57. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, et al. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991; 13:627.
58. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection. *N Engl J Med* 1982; 307:1481.
59. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Dig Dis Sci* 1986; 31:620.
60. Maruyama T, Schödel F, Iino S, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1994; 106:1006.
61. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92:1844.
62. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988; 8:766.
63. Hendrickson B, Kamili S, Timmons T, et al. Notes from the Field: False-Negative Hepatitis B Surface Antigen Test Results in a Hemodialysis Patient - Nebraska, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:311.
64. Servant-Delmas A, Mercier-Darty M, Ly TD, et al. Variable capacity of 13 hepatitis B virus surface antigen assays for the detection of HBsAg mutants in blood samples. *J Clin Virol* 2012; 53:338.
65. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1992; 103:590.
66. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; 294:746.
67. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmunes W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105:94.
68. Hwang LY, Roggendorf M, Beasley RP, Deinhardt F. Perinatal transmission of hepatitis B virus: role of maternal HBeAg and anti-HBc IgM. *J Med Virol* 1985; 15:265.
69. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med* 1976; 295:909.
70. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Akut viral hepatitten iyileşme sonrası hepatit B virüsü kalıcılığı. *J Clin Invest* 1994; 93: 230.

71. Lok A.Ş., Chung HT, Liu VW, Ma OC. İnterferon alfa ile tedavi edilen kronik hepatit B hastalarının uzun süreli takibi. *Gastroenteroloji* 1993; 105: 1833.
72. Chu CJ, Hussain M, Lok A.Ş. Kronik hepatit B enfeksiyonunun farklı aşamalarında kantitatif serum HBV DNA seviyeleri. *Hepatology* 2002; 36: 1408.
73. Lok A.Ş., Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Hepatit B yönetimi: 2000 - bir çalıştay özeti. *Gastroenteroloji* 2001; 120: 1828.
74. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, et al. Aktif olmayan HBsAg taşıyıcılarında serum hepatit B virüsü DNA seviyeleri ve karaciğer histolojisi. *J Hepatol* 2002; 36: 543.
75. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, vd. Kantitatif hepatit B yüzey antijeninin rolü tekrar gözden geçirildi. *J Hepatol* 2017; 66: 398.
76. Chen CJ, Yang HI, Su J, vd. Serum hepatit B virüsü DNA seviyesinin biyolojik bir gradyanında hepatosellüler karsinom riski. *JAMA* 2006; 295: 65.
77. Iloeje UH, Yang HI, Su J, vd. Dolaşımdaki hepatit B viral yük seviyesine bağlı olarak siroz riskini tahmin etmek. *Gastroenteroloji* 2006; 130: 678.
78. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL ve diğ. Kronik hepatit B tedavisi için tek başına ve prednizonun kesilmesinden sonra interferon alfa-2b'nin randomize, kontrollü bir çalışması. Hepatit Girişimsel Terapi Grubu. *N Engl J Med* 1990; 323: 295.
79. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, vd. Hepatit B e antijen pozitif kronik hepatit B hastalarının peginterferon-alfa cevabını öngören faktörler. *Gastroenteroloji* 2009; 137: 2002.
80. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, vd. Hepatit B'nin yönetimi: bir klinik araştırma çalışmasının özeti. *Hepatology* 2007; 45: 1056.
81. Bréchet C, Degos F, Lugassy C, et al. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatit B virüsü DNA'sı ve hepatit B yüzey antijeni için negatif testler. *N Engl J Med* 1985; 312: 270.
82. Wright TL, Mamish D, Combs C, vd. Hepatit B virüsü ve görünür fulminan A olmayan, B olmayan hepatit. *Lancet* 1992; 339: 952.
83. Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. The Lumipulse G HBsAgQuant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *J Virol Methods* 2016;228:39-47
84. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1521-31.
85. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008; 49(4): 652-7.
86. Sherman KE, Goodman ZD, Sullivan SD, Faris-Young S. Liver biopsy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-5

87. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(3):249-59.
88. Arthur MJP. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:245-9.
89. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2574-8.
90. Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, Deydier R, Renou C, Fridlund DB. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005;4(6):1-12.
91. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462-74.
92. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 1999;6:1160-74.
93. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Bismut FI, Bonyhay L et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6(6):1-13.
94. Poynard T, Bismut IF, Munteanu M, Messous D, Thabut D, Ratziu V et al. Biomarkers as non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:236-45.
95. Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2004;24:611-8.
96. Shackel NA, McCaughan GW. Liver biopsy: is it still relevant?. *J Intern Med* 2004;36(11):689-91.
97. McCuskey RS. Anatomy of the liver. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (Eds.). *Zakim and Boyer's hepatology: A Textbook of Liver Disease. Hepatology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2006:3-21.*
98. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Sage PB, Balabaud C et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:135-51.
99. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Liver Physiology and Energy Metabolism. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th ed. Philadelphia. W.B. Saunders;2006;1551-73.*
100. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014;14:181-94.

101. Kayadibi H, Sertoğlu E. Karaciğer fibrozisinin invaziv olmayan dolaylı biyokimyasal belirteçleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2014;23:427-42.
102. Baranova A, Lal P, Bireddinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:91
103. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-18
104. Saka M, Köseleler E, Metin S. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve beslenme tedavisi. In: Emel Tüfekçi Alphan (Ed.), *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Ankara, Hatiboğlu 2014;541-639.
105. Jansen PLM. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1079-85.
106. Combettes L, Dumont M, Berthron B, Erlinger S, Claret M. Release of calcium from endoplasmic reticulum by bile acids in rat liver cells. *J Biol Chem* 1988;263:2299-303.
107. Savaş CM. Hepatik fibrozisin patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:5-10.
108. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696.
109. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B virus related liver. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2537-45.
110. Hui A, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:616-23
111. Pan JJ, Yang CF, Chu CJ, Chang FY, Lee SD. Prediction of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by serum markers. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:1503-6.
112. Schmilovitz-Weiss H, Tovar A, Halpern M, Sulkes J, Braun M, Rotman Y, et al. Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat.* 2006;13:671-7
113. Wai C-T, Cheng CL, Wee A, Dan Y-Y, Chan E, Chua W, et al. Noninvasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2006;26:666-72.
114. Liu WP, Xu DJ, Zhao LR, Lu ZH, Wang YH, Lang ZW, et al. The prediction and validation of liver fibrosis by a noninvasive model and validation in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2008;47:308-12.
115. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007;27:969-76.
116. Chen YP, Hou JL, Dai L, Wang JL, Zhu YF. Ultrasonographic scores combined with blood indexes for screening and predicting compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao.* 2008;28:2157-60

117. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1569–77.
118. Ekiz F, Yüksel O, Koçak E, Yılmaz B, Altunbaş A, Çoban Ş, et al. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Anal.* 2011;25:162–5
119. Uluca U, Sen V, Güneş A, et al. Evaluation of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in inactive hepatitis B carriers. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2015;6:8-13.
120. Kadri ATAY Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and fibrosis level in patients with chronic hepatitis B *akademik gastroenteroloji dergisi* 2019; 18(1): 07-11
121. Chen L, Lou Y, Chen Y, Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on- chronic liver failure. *Int J Clin Prac* 2014;68:1034-40.
122. Sevil Özer Sarı1 Hüseyin Köseoğlu2 Mustafa Akar1 Tevfik Solakoğlu1 Osman Ersoy2 .Can neutrophil / lymphocyte ratio be used as a predictor of the hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2019;58(2):136-139
123. Yılmaz B, Aydın H, Can G, et al. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in inactive hepatitis B carriers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26: 1325–8.
124. Zhidan Zhao, Jianhua Liu, Jiabin Wang, Tinyan Xie, Qihuan Zhang, Sisi Feng, Hui Deng, Baiyun Zhong* Department of Clinical Laboratory, Xiangya Hospital Central South University, No. 87 Xiangya Road, Changsha,
125. Yeşil A, Coşgun S, Erdem E et al. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in chronic HBV patients. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2013;12:66-8.
126. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bağcı S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol* 2015;21(18):5575-81.
127. Pokora Rodak A, Kiciak S, Tomasiewicz K. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume as predictive factors for liver fibrosis and steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Ann Agric Environ Med.* 2018; 25(4): 690–692. doi: 10.26444/aaem/99583
128. Purnak T, Olmez S, Torun S, Efe C, Sayilir A, Ozaslan E, et al. Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37:41–6. doi:10.1016/j.clinre.2012.03035.
129. Abu Syed Mohammed Mujib,1 Abu Sayeed Mohammad Mahmud,1 Milton Halder,1 and Chowdhury Mohammad Monirul Hasan2 Study of Hematological Parameters in Children Suffering

from Iron Deficiency Anaemia in Chattagram Maa-o-Shishu General Hindawi Publishing Corporation Anemia Volume 2014, Article ID 503981, 10 pages

130. 28.12.2018 tarihli SUT Kuralları: 4.2.13.1 - Kronik Hepatit B tedavisi.
131. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M et al. Serum hepatitis B virüs DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543–548
132. Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S et al. The role of serial measurement of serum HBV DNA levels in patients with chronic HBe Ag(+) hepatitis B infection: association with liver disease progression. A prospective cohort study. *J Hepatol* 2008; 49: 884–891.
133. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBe Ag-negative chronic hepatitis B virüs infection? *Hepatology* 2008; 48: 1451–1459.

