



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA
KARACİĞER FİBROZİSİ VE GOLGİ PROTEİN
73 ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Cemil İNCİ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Dr. Öğr. Üyesi Hatice TERZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

2020

SIVAS



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA
KARACİĞER FİBROZİSİ VE GOLGİ PROTEİN
73 ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Cemil İNCİ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Dr. Öğr. Üyesi Hatice TERZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

**Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu Tarafından
T-797 no'lu proje olarak desteklenmiştir**

2020

SIVAS

Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu' nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen ve yürürlüğe giren Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi' ne göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Hatice TERZİ

Üye: Prof. Dr. Naciye Özlem SAYGILI YÖNEM

Üye: Doç. Dr. Şafak ŞAHİN

Bu tez, 14.01.2020 tarih ve 2020/9 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

15.01.2020

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleriyle bana daha iyi bir bakış açısı kazandıran, tez çalışmamda olduğu gibi uzmanlık eğitimi sürecimde de benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, güler yüzlü güzel kişiliğiyle tez danışmanı hocam,

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice TERZİ'ye,

Hoşgörüsü ve nezaketiyle varlığından hep mutluluk duyduğum, bize daha iyi bir çalışma ortamı oluşturan ve tecrübeleri ile eğitim hayatıma birçok katkısı olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız,

Sayın Prof. Dr. Naciye Özlem SAYGILI YÖNEM olmak üzere kliniğimizin çok değerli öğretim üyelerine,

Hem Gastroenteroloji rotasyonum süresince hem de sonraki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan,

Sayın Prof. Dr. Abdulkerim YILMAZ'a,

Çalışmamızda bizden desteğini esirgemeyen Klinik Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, Sayın Doç. Dr. Halef Okan DOĞAN'a,

Tezimin istatistiğinde yardımını benden esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ziyet Çınar'a,

Asistanlık eğitimim süresince fikir alışverişinde bulunduğum, beraber gülüp üzüldüğüm başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Asistan Doktorları olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren, her zaman yanımda olan, emek ve desteklerini benden hiçbir zaman ve hiçbir koşulda esirgemeyen, benim için sonsuz derecede kıymetli,

Sevgili annem Delal İNCİ, babam Abdulrahim İNCİ, kardeşlerim Leyla, Yusuf ve Halilibrahim'e

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Cemil İNCİ

ÖZET

KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA KARACİĞER FİBROZİSİ VE GOLGİ PROTEİN 73 ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Cemil İNCİ

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas/2019

AMAÇ: Kronik Hepatit B (KHB) tüm dünya için önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), küresel olarak 2 milyardan fazla insanın hala Hepatit B Virüsü (HBV) ile enfekte olduğunu tahmin etmekte ve 350 milyondan fazla insanın siroz ve primer Hepatosellüler Karsinom (HCC) gibi kronik hepatit komplikasyonları geliştirme riski altında olduğuna inanmaktadır (1). Karaciğer fibrozisinin başlangıcı genellikle sinsidir ve ilgili morbidite ve mortalitenin çoğu siroz gelişiminden sonra ortaya çıkar. Karaciğer biyopsisi sirozu saptamada altın standarttır (2, 3). Birçok çalışma, karaciğer hastalıklarında viral nedenlere (HBV, HCV) veya viral olmayan nedenlere (alkole bağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit) bağlı olarak serum GP73 seviyelerinde önemli artışlar olduğunu göstermiştir (4). Çalışmamızda ALT'ye alternatif olarak karaciğer hasarını gösterebilecek ve fibrozis oranını öngörebilecek KC biyopsisine göre daha noninvaziv bir biyobelirteç gerekliliği nedeniyle KHB tanılı bireylerde fibrozis derecesiyle sGP73 seviyeleri arasındaki ilişkinin saptanması ve değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM: 09.01.2018 tarih ve 2018-01/04 sayılı karar etik kurul izni alındıktan sonra Nisan 2018 ile Ekim 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran HBV pozitif bireyler alındı. Çalışmaya; 18 yaş üstü, daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış, HBV dışında herhangi bir viral enfeksiyonu olmayan (HCV, HIV, HDV), dekompanse karaciğer sirozu olmayan, immünsüpresif tedavi almayan, malignitesi olmayan 78 HBV pozitif birey dahil edildi. Hastalar KC biyopsisi varlığı ve biyopside fibrozis derecesine göre gruplara ayrıldı. Gruplardan alınan serum örneklerinde Golgi Protein 73 (GP73) ölçümü için SunRed ELISA kiti kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: Gruplar sGP73 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortalama sGP73 düzeyi $11,40 \pm 7,05$ ng/ml bulunurken; HBV pozitif gruptaki bireylerin ortalama sGP73 düzeyi Grup 2’de $16,78 \pm 6,01$ ng/ml, F1’de $43,23 \pm 10,99$ ng/ml ve F2’de $48,75 \pm 10,93$ ng/ml olarak bulundu. F2 ile F1 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p > 0,05$) diğer bütün gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Ortalama sGP73 düzeyi G1’de $43,42 \pm 11,15$ ng/ml, ve G2’de $46,74 \pm 11,11$ ng/ml olarak bulundu. Grup1, Grup2, G1 ve G2’nin ortalama sGP73 düzeyleri ikişerli karşılaştırıldığında G2 ile G1 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p > 0,05$) diğer bütün gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Ortalama sGP73 düzeyi H1’de $16,92 \pm 5,93$ ng/ml ve H2’de $46,08 \pm 9,66$ ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubu, H1 ve H2’nin ortalama sGP73 düzeyleri ikişerli karşılaştırıldığında tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

SONUÇ: sGP73 ile HBV pozitif hastaların karaciğer hasarı arasında ilişki vardır. Fibrozis varlığı ile sGP73 düzeyi ilişkili olmakla ($p < 0,05$) birlikte fibrozis derecesindeki artış ile sGP732 düzeyi arasındaki ilişki pozitif yönlü zayıf ve istatistiksel açıdan anlamsız bir ilişkidir ($p > 0,05$).

Anahtar kelimeler: GP73, HBV, Fibrozis

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN LIVER FIBROSIS AND GOLGI PROTEIN 73 IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

Dr. Cemil İNCİ

OBJECTIVE: Chronic Hepatitis B (CHB) is considered to be an important public health problem for the whole world. The World Health Organization (WHO) estimates that more than 2 billion people globally are still infected with Hepatitis B Virus (HBV) and believes that more than 350 million people are at risk of developing chronic hepatitis complications such as cirrhosis and primary Hepatocellular Carcinoma (HCC) (1). The onset of liver fibrosis is usually insidious, and most of the associated morbidity and mortality occurs after the development of cirrhosis. Liver biopsy is the gold standard for detecting cirrhosis (2, 3). Many studies have shown significant increases in serum GP73 levels in liver diseases due to viral causes (HBV, HCV) or non-viral causes (alcohol-induced liver disease, autoimmune hepatitis) (4). In this study, we aimed to determine and evaluate the relationship between fibrosis grade and sGP73 levels in individuals with CHB because of the necessity of a more noninvasive biomarker than liver biopsy which can show liver damage and predict fibrosis rate as an alternative to ALT.

METHODS: After approval of the ethics committee of the decision dated 09.01.2018 and numbered 2018-01/04, HBV positive individuals who applied to the Gastroenterology Clinic of Sivas Cumhuriyet University Hospital between April 2018 and October 2018 were included. To work; A total of 78 HBV positive individuals over the age of 18 who had no previous antiviral treatment, had no viral infection other than HBV (HCV, HIV, HDV), had no decompensated liver cirrhosis, had not received immunosuppressive therapy and had no malignancy. Patients were divided into groups according to the presence of liver biopsy and the degree of fibrosis in the biopsy. SunRed ELISA kit was used for Golgi Protein 73 (GP73) measurement in serum samples taken from the groups. SPSS 22.0 program was used to evaluate the data.

RESULTS: When the groups were compared in terms of sGP73 levels, the mean sGP73 level of the control group was found to be $11,40 \pm 7,05$ ng/ml. The mean sGP73 level in the HBV positive group was found $16,78 \pm 6,01$ ng / ml in Group 2, $43,23 \pm 10,99$ ng/ml in F1 and $48,75 \pm 10,93$ ng/ml in F2. The difference between F2 and F1 was found to be statistically insignificant ($p>0,05$), while the difference between all other groups was statistically significant ($p<0,05$).

The mean sGP73 level was $43,42 \pm 11,15$ ng/ml in G1 and $46,74 \pm 11,11$ ng/ml in G2. When the mean sGP73 levels of Group1, Group2, G1 and G2 were compared in pairs, the difference between G2 and G1 was found to be statistically insignificant ($p>0,05$).

The mean sGP73 level was $16,92 \pm 5,93$ ng/ml in H1 and $46,08 \pm 9,66$ ng/ml in H2. When the mean sGP73 levels of the control group, H1 and H2 were compared in pairs, the difference between all groups was statistically significant ($p<0,05$).

CONCLUSION: There is a correlation between sGP73 and liver damage in HBV positive patients. Although fibrosis and sGP73 levels are related ($p<0,05$), the relationship between increased fibrosis level and sGP732 level is a weak positive and statistically insignificant relationship ($p>0,05$).

Key Words: GP73, HBV, Fibrosis

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
GRAFİKLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ	3
2.1.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi	3
2.1.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı	4
2.1.3. Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı ve Replikasyonu	5
2.1.4. Hepatit B Virüsünün Genotipleri ve Mutasyonları	7
2.2. HEPATİT B VİRÜSÜ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	9
2.2.1. Dünya Genelinde ve Türkiye’de Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevalansı.....	9
2.2.2.Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Bulaş Yolları	10
2.3. HEPATİT B VİRÜSÜ SEROLOJİSİ	11
2.4. HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ VE EVRELERİ	13
2.5. KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNUN FAZLARI.....	14
2.6. HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNUN TANISI.....	16
2.7. KARACİĞER BİYOPSİSİ VE FİBROZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ	18
2.8. GOLGİ PROTEİN 73 (GP73).....	23
2.8.1. GP73’ün Yapısal Özellikleri	23
2.8.2. GP73 Ekspresyonu ve Hepatik Hastalık ile İlişkisi	25
2.9. ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ-TROMBOSİT ORANI İNDEKSİ (APRI)	25
2.10. DÖRT FAKTÖRE DAYALI FİBROZİS İNDEKSİ (FIB-4).....	26
2.11. SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ (SUT - 04.09.2019)	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. OLGU SEÇİMİ.....	27
3.2. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	27
3.3. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ	28
3.4. DEĞERLENDİRMEYE ALINAN DEĞİŞKENLER.....	28
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI	28
3.6. ÇALIŞMA YÖNTEMİ (GP73)	29
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR	31
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	31
4.2. BİYOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	32
4.3. APRI VE FIB-4 PARAMETRELERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME	33
4.4. SGP73 KONSANTRASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	33
4.5. SGP73 KONSANTRASYONLARININ ANLAMLI FİBROZİS İÇİN SPESİFİTE VE SENSİTİVİTESİ.....	35

4.6. HAİ SKORUNA GÖRE SGP73 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	36
4.7. HBV DNA DÜZEYİNE GÖRE SGP73 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	38
5.TARTIŞMA	40
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7.KAYNAKÇA	54
8.ÖZGEÇMİŞ.....	64



SİMGELER VE KISALTMALAR

AHB	: Akut Hepatit B
AKY	: Akut Karaciğer Yetmezliği
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti HBc	: Hepatit B Kor Antijenine Karşı Antikor
Anti HBe	: Hepatit B e Antijenine Karşı Antikor
Anti HBs	: Hepatit B Virüs Yüzey Antikoru
APRI	: Aspartat Aminotransferaz – Trombosit Oranı İndeksi
AUC	: Eğri Altındaki Alan
cccDNA	: Kapalı, kovalen ve sirküler deoksiribo nükleik asit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECM	: Ekstraselüler matrix
ELİSA	: Enzime bağlı immünosorban yöntem
FIB-4	: Dört Faktöre Dayalı Fibrozis İndeksi
GP73	: Golgi Protein 73
HBV	: Hepatit B virüsü
HBV-DS	: HBV ilişkili Dekompanse Siroz
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik virüsü
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBeAg	: Hepatit B e Antijeni
HBcAg	: Hepatit B Kor Antijeni
IgM	: İmmünglobulin M
IgM	: İmmünglobulin G
IU	: Uluslar Arası Birim
KC	: Karaciğer
KC-S	: Karaciğer Sirozu
KHB	: Kronik Hepatit B
kPa	: Kilo Pascal

LS	: Elastografi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLT	: Platelet
RNA	: Ribo Nükleik Asit
sGP73	: Serum Golgi Protein 73
ULN	: Normalin Üst Sınırı

GRAFİKLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: DOLAŞIMDAKİ HBV PARTİKÜL FORMLARININ ELEKTRON MİKROGRAFİSİ VE DANE PARTİKÜLÜNÜN ŞEMATİK BİR ÇİZİMİ.....	4
ŞEKİL 2: HBV VİRİYONLARI (DANE PARÇACIKLARI) VE FİLAMANLARI..	4
ŞEKİL 3: HBV GENOMUNUN ORGANİZASYONU.....	6
ŞEKİL 4: CCCDNA SENTEZİ	7
ŞEKİL 5: HBV'NİN TAM GENOM SEKANSİNİN 175 KÖKSÜZ FİLOGENETİK AĞACI.....	8
ŞEKİL 6: HEPATİT B'NİN GLOBAL DAĞILIMI.....	10
ŞEKİL 7: FİBROZİS İLERLEDİKÇE KARACİĞER YAPISINDA OLAN DEĞİŞİKLİKLER	19
ŞEKİL 8: KRONİK HEPATİTTE DUCTULAR REAKSİYON VE FİBROZİS	20
ŞEKİL 9: KRONİK HEPATİTTE FİBROZİS PROGRESYONU VE FARKLI EVRELEME ŞEMASINA BAĞLI FİBROZ SKORLARI	21
ŞEKİL 10: HEPATOSİTLERDE GP73 EKSPRESYONU VE GP73 YAPISAL ÖZELLİKLERİ.....	24
Grafi 1: FİBROZİS EVRESİNE GÖRE GRUPLARA İLİŞKİN SGP73 DEĞERLERİNİN DAĞILIMI.....	34
GRAFİ 2: FİBROZİS SKORU 2 VE ÜZERİ OLAN GRUP İÇİN ROC EĞRİSİ...	35
GRAFİ 3: FİBROZİS SKORU 2'NİN ALTINDA OLAN GRUP İÇİN ROC EĞRİSİ	36
GRAFİ 4: HAİ SKORUNA GÖRE GRUPLARA İLİŞKİN SGP73 DEĞERLERİNİN DAĞILIMI	37

GRAFİ 5: HBV DNA DÜZEYİNE GÖRE GRUPLARA İLİŞKİN SGP73 DEĞERLERİNİN DAĞILIMI 39

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1: KRONİK HBV DOĞAL SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.	16
TABLO 2: MODİFİYE KNODELL (ISHAK) SKORLAMA SİSTEMİ - DERECELENDİRME	22
TABLO 3: MODİFİYE KNODELL (ISHAK) SKORLAMA SİSTEMİ - EVRELEME	23
TABLO 4: FİBROZİS EVRESİNE GÖRE BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	31
TABLO 5: FİBROZİS EVRESİNE GÖRE GRUPLARA İLİŞKİN BİYOKİMYASAL BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
TABLO 6: FİBROZİS EVRESİNE GÖRE GRUPLARA İLİŞKİN APRI VE FİB-4 HESAPLAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	33
TABLO 7: FİBROZİS EVRESİNE GÖRE SGP73 ORTALAMA VE ORTANCA DEĞERLERİ	34
TABLO 8: HAİ SKORUNA GÖRE GRUPLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	36
TABLO 9: HAİ SKORUNA GÖRE SGP73 ORTALAMA VE ORTANCA DEĞERLERİ	37
TABLO 10: HBV DNA DÜZEYİNE GÖRE BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	38
TABLO 11: HBV DNA DÜZEYİNE GÖRE SGP73 ORTALAMA VE ORTANCA DEĞERLERİ	39

1.GİRİŞ

Kronik Hepatit B (KHB) tüm dünya için önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), küresel olarak 2 milyardan fazla insanın hala Hepatit B Virüsü (HBV) ile enfekte olduğunu tahmine etmekte ve 350 milyondan fazla insanın siroz ve primer Hepatosellüler Karsinom (HCC) gibi kronik hepatit komplikasyonları geliştirme riski altında olduğuna inanmaktadır. Global Burden of Disease 2010'da, Hepatit B'ye bağlı ölümlerin toplam sayısı 786.000'dir; bunun 132.200'üne (%17) Akut Hepatit B (AHB)'nin, 341.400'üne (%43) karaciğer kanserinin ve 312.400'üne (%40) sirozun neden olduğu tahmin edilmektedir (1).

HBV enfeksiyonunun prevalansı dünya çapında belirgin şekilde değişmektedir. Yaşam boyu enfeksiyon riski açısından; yüksek riskli bölgeler Güneydoğu Asya (Japonya hariç), Çin ve Afrika'nın çoğu. Orta risk bölgeleri, Güney ve Doğu Avrupa, Orta Doğu, Japonya, Hindistan, eski Sovyetler Birliği ve Kuzey Afrika'nın bazı kısımları. Düşük prevalans alanları Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Güney Amerika'nın bazı bölgeleri ve Avustralya'dır (5). Türkiye, DSÖ tarafından HBV için orta yaygınlık bölgesinde kabul edilmiştir. Türkiye'de Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %4-5 arasında bildirilmektedir. 2002 yılında Hepatit B enfeksiyonu insidansı Türkiye'de 100.000 kişi başına 8,26 idi. Bu rakam 2008'de 8,18'e düşerken, 2010'da 100.000 kişi başına 4,26 olan keskin bir düşüşe neden oldu (6).

İnsanlar, HBV için bilinen tek doğal konakçısıdır (7). Hepatit B; perinatal, perkütan, cinsel ve horizontal olarak bulaşır (8, 9).

Kronik HBV enfeksiyonu, 6 aydan uzun süredir HBsAg varlığı, serum HBV DNA>10⁵ kopya/mL ve sürekli veya aralıklı serum ALT veya AST seviyeleri yükselmesi ile teşhis edilir (10).

Karaciğer fibrozisinin başlangıcı genellikle sinsidir ve ilgili morbidite ve mortalitenin çoğu siroz gelişiminden sonra ortaya çıkar. Hastaların çoğunda, sirozun ilerlemesi 15-20 yıl sonra ortaya çıkar. Sirozun başlıca klinik komplikasyonları

arasında asit gelişimi, böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati ve varis kanaması sayılabilir. Dekompanse siroz kısa sağkalım ile ilişkilidir. Siroz aynı zamanda hepatoselüler karsinom gelişimi için bir risk faktörüdür. Genel olarak, sirozun erken teşhisinin ve nedeninin ortadan kaldırılmasının karaciğer hasarını durdurabileceği, başarılı nakil şansını artırabileceği ve ölüm oranını da azaltabileceği kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisi sirozu saptamada altın standarttır (2, 3).

Golgi proteini 73 (GP73), başlangıçta normal karaciğerlerin biliyer epitel hücreleri tarafından eksprese edilen ve karaciğer hastalığında hem viral hem de viral olmayan hastalıklar nedeniyle upregüle edilen, yetişkin dev hücreli hepatitlerde başlangıçta tanımlanan yerleşik Golgi membran proteinidir (11). Birçok çalışma, karaciğer hastalıklarında viral nedenlere (HBV, HCV) veya viral olmayan nedenlere (alkole bağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit) bağlı olarak serum GP73 seviyelerinde önemli artışlar olduğunu göstermiştir (4). İftikhar ve arkadaşları, Western blot, immünohistokimya ve immünofloresans kullanarak otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, akut hepatit ve kronik hepatitli hastalarda GP73 ekspresyon düzeylerini saptadılar. Karaciğer hastalığı olan hastalarda GP73 seviyelerinin arttığını, alkolik karaciğer hastalığında ve kronik hepatitlilerde GP73 seviyelerinin dereceye bakılmaksızın hastalığın evresi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (12).

Bu çalışmamız da Nisan 2018 - Ekim 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen, HBsAg' si pozitif gelen hastalarda fibrozis derecesiyle serum GP73 seviyeleri arasındaki ilişkinin saptanması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

2.1.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi

Hepatit, karaciğerde inflamasyon ve nekrozla karakterize bir durumdur. Sarılık bahsinin ilk geçtiği yer Hipokrat'ın yazıları ve Babil Talmudları'dır (13). Viral hepatit, ilk olarak M.Ö. 5. yüzyılda tarif edilen ve birçok nedeni olan bir hastalıktır. Hipokrat epidemik sarılığı tanımladığında, şüphesiz akut hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş kişilere ve ayrıca karaciğeri enfekte edebilecek diğer maddelere atıfta bulundu (14). 1967 yılında hepatit B virüs antijeni Avusturalyalı bir hastanın kanında saptanmıştır ve Avusturalya antijeni adı verilmiştir (15). Sonraki senelerde bugünkü haliyle bilinen HBsAg olarak tanımlanmıştır. 1970 yılında elektron mikroskopisi kullanılarak virionun tamamının görüntüleri keşfedilir ve 3 farklı partiküle rastlanır. Bunlardan inefektif olanına "Dane Partikülü" ismi verilir. Sonraki senelerde, DNA polimeraz, kor antijeni ve viral DNA tanımlanmıştır (13, 16, 17).

Kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşan hepatit formu ilk defa 1883 senesinde Lurman tarafından tanımlanmıştır. Bremen'de 1.289 tersane işçisine çiçek aşısı yapılmış ve 191 kişide aşı sonrasında 8 ay içinde sarılık geliştiği görülmüş, aşılanmamış bireylerse sağlıklı kalmışlardır (18).

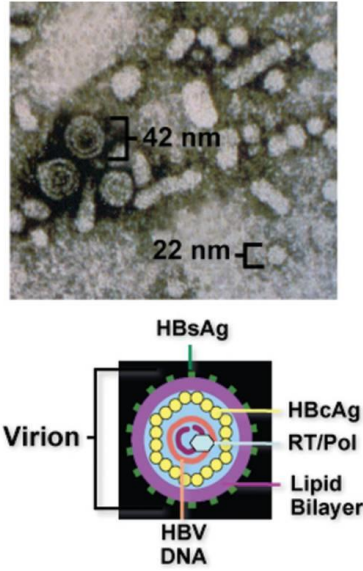
Sarılık salgınları tarih boyunca tanımlanmıştır ve özellikle 19. ve 20. yüzyıllardaki çeşitli savaşlarda yaygındır. Bu salgınların birçoğu hepatit A'ya bağlıyken, hepatit B salgınının kan içeren ürünlerin kullanımının yaygın olduğu ortamlarda da ortaya çıkması olasıdır (14).

Özellikle son yıllardaki gelişmelerle virüsün tanısında, tedavisinde ve virüsten korunmada önemli ilerlemeler katedilmiştir. 1981 yılında HBV profilaksisi amaçlı plazma kökenli aşı kullanıma girmiştir. Rekombinant aşılarsa 1986 yılında kullanıma girmiştir ve plazma kökenli aşıya göre daha güvenlidir (19).

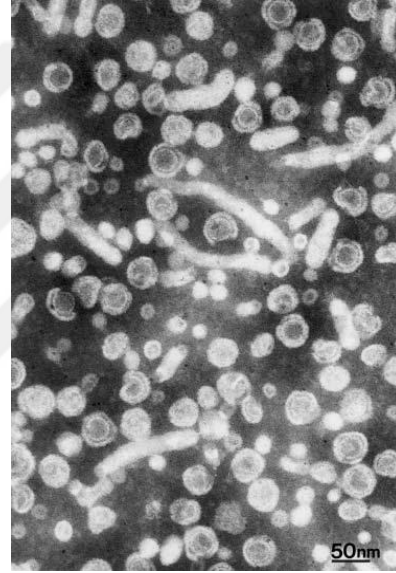
2.1.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı

HBV, Hepadnaviridae familyasının Ortohepadnavirus genusuna ait zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom 27 nm çapında ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. Bu kapsid dışında lipid yapılı bir zarf yer alır ve bu zarf 3 farklı yüzey antijeni (HBsAg) taşır. Büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. M ve S zarf proteinleri, bütün viral ve subviral parçacık formlarında bulunurken, L zarf proteinleri baskın olarak tam virionlarda bulunur (20–22).

1.



2.



Şekil 1: Üstte, dolaşımdaki HBV partikül formlarının elektron mikroskopi görüntüsü. Altta, HBV enfeksiyonuna ait Dane partikülünün çeşitli yapısal özelliklere sahip şematik bir çizimi (23).

Şekil 2: HBV viryonları (Dane parçacıkları) ve filamanları (24).

Elektron mikroskopuyla HBV ile enfekte kişilerde üç farklı viral partikül gösterilmiştir. Enfeksiyöz HBV virion (Dane partikülü), 42 nm çapında, viral olarak kodlanmış polimeraz ve viral DNA genomu ile kompleks hale getirilmiş hepatit B çekirdek antijeninden (HBcAg) oluşan bir iç nükleokapsiti çevreleyen, HBsAg içeren bir lipid zarfından oluşan, küresel, çift sarmal bir yapıya sahiptir. 17-25 nm eninde ve

birkaç yüz nm boyundaki filamentöz partiküller ile 17-25 nm çapındaki sferik yapılar enfeksiyöz değildirler (23, 25, 26).

Zarflı bir virüs olmasına karşın düşük pH, ısı, eter, dondurma ve çözmeye dirençlidir (26).

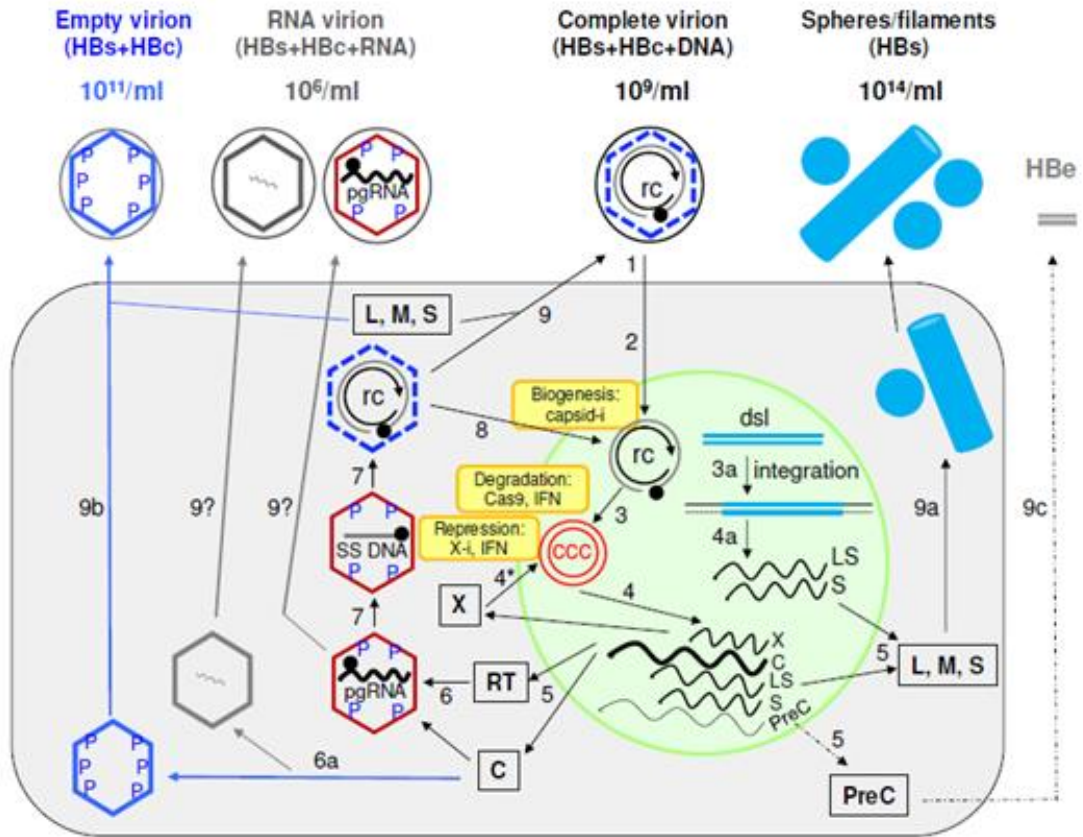
2.1.3. Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı ve Replikasyonu

Viral genom 3200 nükleotidden oluşan, yaklaşık olarak %70'i çift, %30'u tek iplikli sirküler DNA'dan oluşur. İplikçiklerden uzun olanı L veya negatif zincir, kısa olanı ise S veya pozitif zincir olarak isimlendirilir.

Protein sentezinin gerçekleşmesinde etkili, negatif polariteli zincir üzerinde dizili dört tip gene sahiptir. Bunlar:

- 1- **S geni:** Pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşur. Yüzey antijeni sentezinden sorumludur. Bu yüzey proteininin virüsün hücreye girişinde rolü vardır.
- 2- **C geni:** Cor proteini (HBcAg) ve e antijeni (HBeAg) sentezinden sorumludur.
- 3- **X geni:** X proteini sentezlenmesinde rolü vardır. X proteini transkripsiyon aktivatörüdür. HCC gelişiminde kofaktör görevi görür.
- 4- **P geni:** DNA polimerazın sentezinde rolü vardır (27–30).

DNA virüsü olmasına rağmen, replikasyon, aktif bir viral revers transkriptaz / polimeraz enzimi gerektiren bir RNA-replikatif ara üründen geçer (31).



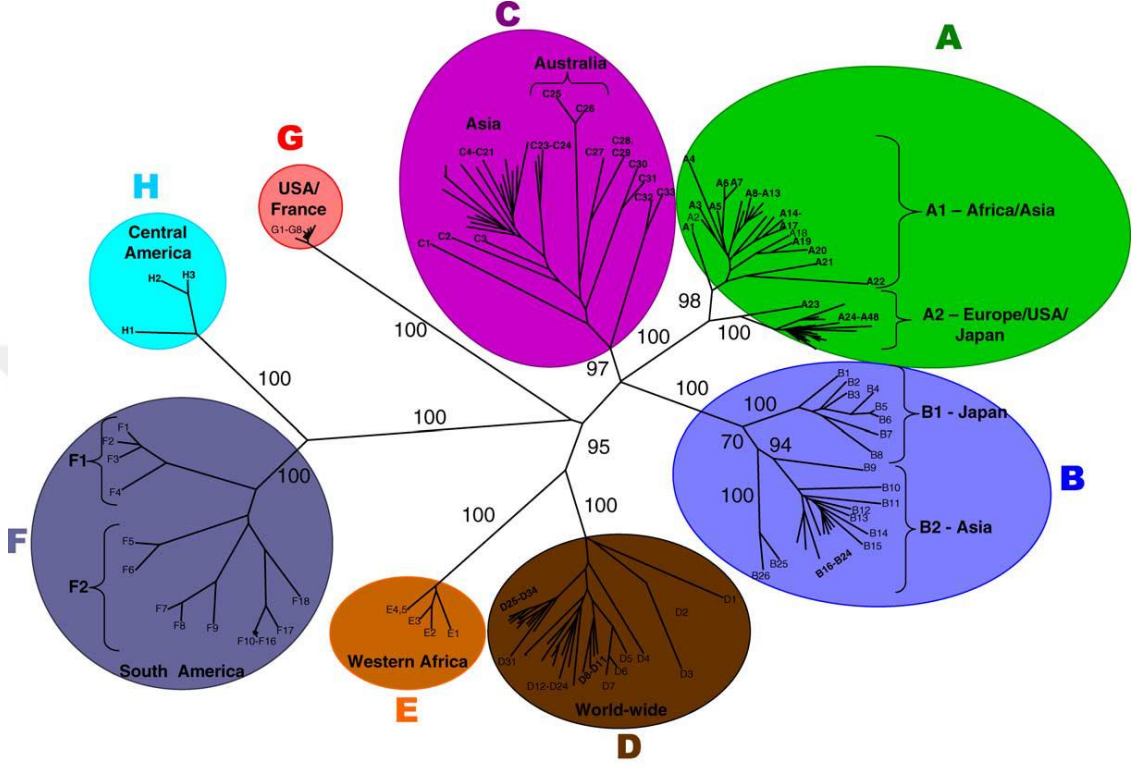
Şekil 4: Çekirdeğe ulaştıktan sonra, HBV genomik rcDNA, bir pregenomik RNA (pgRNA) dahil olmak üzere tüm viral RNA'lar için transkripsiyonel bir şablon olarak hizmet eden ve böylece viral enfeksiyonun kurulması ve sürdürülmesi için moleküler baz olan cccDNA'ya dönüştürülür (33).

2.1.4. Hepatit B Virüsünün Genotipleri ve Mutasyonları

Genotip, bir virüsün genom dizilerindeki %8'den fazla farka göre kategorize edilir. Yeni alt genotipler, dizilerde %4 ila %8 nükleotit mutasyonu ile tanınır. Hepatit B virüsünün, A, B, C, D, E, F, G, H, I ve J alfabe ile temsil edilen 10 genotipi ve dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde eşit şekilde dağılmayan yaklaşık 40 alt genotipi vardır. HBV'nin genotipleri, dünyada çeşitli coğrafi faktörler nedeniyle kabaca dağılmaktadır.

A pandemiktir, B ve C Asya'da, güney Avrupa'da D, Afrika'da E, ABD'de F, ABD ve Fransa'da G bulunur. Yeni keşfedilen bir başka HBV, genotip H ise orta Amerika'da bulundu (34). Genotip D Güney Avrupa'da ve Türkiye, Arnavutluk, Pakistan, İran, Hindistan ve Brezilya'da liderdir (35). Hepatit B virüsü (HBV)

genotip D (HBV/D) genel olarak yaygındır ve bugüne kadar belirgin coğrafi dağılımlar gösteren on tane alt genotip (D1 ila D10) tarif edilmiştir (36).



Şekil 5: Sekiz genotipi temsil eden HBV'nin tam genom sekansının 175 köksüz filogenetik ağacı. Düğümlerdeki sayılar oluşum yüzdesini gösterir. A - H harfleri sekiz genotipi temsil eder ve genotiplerin coğrafi kısıtlaması gösterilir (37).

HBV hızlı replikasyon yeteneğine sahip bir virüs olmasına rağmen revers transkriptazın ilk okuma yeteneğinde zayıflık vardır. Replikasyonun bu aşamasında nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar ortaya çıkmakta ve sonuç olarak genom yapısında küçük mutasyonel değişimler meydana gelmektedir. HBV mutasyonları, HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının ilerlemesini belirleyen preCore ve Core promoter bölgelerinde sıklıkla bulunur. Prekor/kor bölgesi mutasyonları HBV'nin saptanan ilk mutasyonlarıdır. Mutasyonlar HBV hastalığının prognoz, tedavi ve profilaksisinde önem arz etmektedir (38, 39).

2.2. Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi

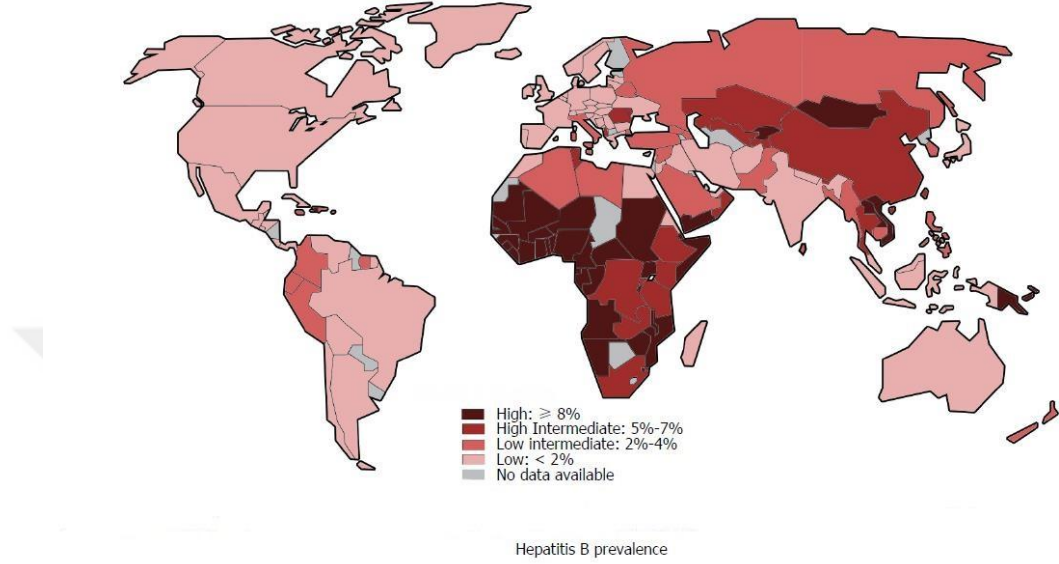
2.2.1. Dünya Geneline ve Türkiye’de Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevalansı

HBV enfeksiyonu, önemli morbidite ve mortalite ile birlikte küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında tahminen 2 milyar insan bugüne kadar HBV ile enfekte olmuştur ve yaklaşık 780.000 hasta her yıl HBV ile ilişkili komplikasyonlardan ölmektedir (40).

HBV enfeksiyonunun prevalansı dünya çapında belirgin şekilde değişmektedir. Güneydoğu Asya (Japonya hariç), Çin ve Afrika'nın çoğu gibi endemik bölgelerde nüfusun %8 veya daha fazlası kronik HBV taşıyıcılarıdır ve yaşam boyu enfeksiyon riski %60 ila %80 arasında değişmektedir. Bu yüksek riskli bölgelerde, çocuklar arasında perinatal geçiş ve yatay geçiş başlıca bulaş yollarıdır. Orta risk bölgeleri, Güney ve Doğu Avrupa, Orta Doğu, Japonya, Hindistan, eski Sovyetler Birliği ve Kuzey Afrika'nın bazı kısımlarını içerir. Bu bölgelerde, yaşam boyu enfeksiyon riski %20 ila %60 arasındadır. Yatay geçiş, geniş bir yaş aralığında meydana gelir, ancak yenidoğan maruziyetinin de yaygın olduğu varsayılmaktadır. Düşük prevalans alanları, yaşam boyu HBV enfeksiyonu riskinin %20'den az olduğu ve bulaşmanın temel olarak genç yetişkinler arasında yatay geçişle olduğu Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Güney Amerika'nın bazı bölgeleri ve Avustralya'dır. Cinsel yolla geçiş Avrupa ve Kuzey Amerika'daki temel geçiş şeklidir, ancak uyuşturucunun enjeksiyon yoluyla kullanımı yeni vakalara da büyük katkı sağlamaya devam etmektedir (5).

Türkiye, DSÖ tarafından HBV için orta yaygınlık bölgesine yerleştirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, Türkiye'de Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin %4 ila 5 arasında bildirildiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, Türkiye'de Hepatit B prevalansında bölgeye özgü farklılıklar vardır. Ancak, Sağlık Bakanlığı, hepatit B enfeksiyonu insidansının zamanla azaldığını belirtti. 2002 yılında Hepatit B enfeksiyonu insidansı Türkiye'de 100.000 kişi başına 8,26 idi. Bu rakam 2008'de 8,18'e düşerken, 2010'da 100,000 kişi başına 4,26 olan keskin bir düşüşe neden oldu (6). Bu hastalığın doğal seyri karmaşıktır; yaşamları boyunca, enfekte olmuş bireyler

enfeksiyonun birkaç evresinden geçebilir ve bu virüsün neden olduğu karaciğer hastalığı, tahmin edilmeden kendiliğinden kötüleşebilir veya iyileşebilir (41).



Şekil 6: Hepatit B'nin global dağılımı (42).

2.2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu Bulaş Yolları

İnsanlar, HBV için bilinen tek doğal konakçısıdır (7). Hepatit B; perinatal, perkütan, cinsel ve horizontal olarak bulaşır. Virüs dışı hariç tüm vücut sıvılarında bulunur ve çevresel yüzeylerde 7 güne kadar dayanabilir, ancak yalnızca tükürük, semen ve serumun bulaşıcı olduğu kanıtlanmıştır. Enfeksiyon için diğer risk faktörleri arasında yüksek riskli cinsel aktivite (örneğin, birden fazla partner veya travmatik temas), enjeksiyon ilacı kullanımı ve erkeklerle seks yapan erkekler bulunur. Yoğun araştırmalardan sonra bile, AHB enfeksiyonu olan hastaların %40 kadarında hiçbir tanımlanabilir risk faktörü yoktur (8, 9).

Perkütan bulaş: HBV iletimi, enfekte olmuş kan veya doğrudan enfekte olmuş kan içeren organik sıvılara maruz kalmayı içerir. 1970'den önce, HBV transfüzyon iletiminin çoklu transfüzyon yapılan hastaların yaklaşık %6'sında gerçekleştiği tahmin edilmektedir. HBV iletimi en sık transfüzyonla bulaşan viral bir enfeksiyondur (43).

Cinsel yolla bulaş: 12 ila 21 yaşları arasındaki ergenlerde, yüksek riskli cinsel aktivite ve enjeksiyon ilacı kullanımı en sık tanımlanan risk faktörleridir (8).

Perinatal - vertikal bulaş: Perinatal transmisyonun yenidoğanlarda önemli bir HBV enfeksiyonu kaynağı olduğu ve bu nedenle HBV pozitif hamile kadınların bebeklerini doğum sırasında ciddi bulaşma riskine maruz bıraktıkları kanıtlanmıştır (44).

Horizontal bulaş: HBV'nin parenteral veya cinsel temas dışındaki diğer yollardan geçişidir. Mekanizması henüz belli değildir. Sağlam olmayan cilt veya mukoza zarından enfekte kan ve tükürük temasıyla bulaştığı düşünülmektedir (45). Özellikle erken çocukluk döneminde, orta prevalans alanlarındaki çoğu kronik HBV enfeksiyonu vakasını oluşturur (9).

2.3. Hepatit B Virüsü Serolojisi

HBV'nin serolojik teşhisi, viral olarak kodlanmış antijenleri ve bunlara karşılık gelen antikorları tanımlayarak gerçekleştirilebilir: HBsAg, HBeAg, anti HBs, anti-HBe ve anti-HBc (HBcAg serumda saptanamaz).

HBsAG: Akut HBV enfeksiyonunun ilk belirtecidir. HBV'ye ilk maruz kaldıktan sonra ve semptomların veya serum aminotransferaz yükselmelerinin başlamasından 1 hafta önce ortaya çıkar (10). Bu belirtecin 6 aydan fazla serumda görülmeye devam etmesi kronik HBV enfeksiyonunu gösterir. Serum HBsAg titreleri, HBeAg-pozitif KHB'li hastalarda HBeAg-negatif KHB'den daha yüksektir (46).

Anti-HBs: HBV'ye karşı bağışıklık ile ilişkili olan antikordur. Bağışıklık ve HBV aşısına verilen yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Anti-HBs genellikle HBsAg kaybını takiben birkaç hafta veya birkaç ay içinde ortaya çıkar. Bununla birlikte, hepatit B'den iyileşen hastaların %10 ila %15'inde serumda anti-HBs saptanamaz ve önceki enfeksiyonun bir belirteci olarak yalnız anti-HBc'ye sahiptir (14, 23).

Anti-HBc: HBcAg serumda saptanamayan bir hücre içi antijendir (9). Anti-HBc testi, HBV ile yapılan önceki enfeksiyonu değerlendirmenin en güvenilir

yoludur (23). Anti-HBc IgM'in tespiti, akut HBV enfeksiyonunun teşhisidir. Akut HBV enfeksiyonu sırasında, anti-HBc IgM HBsAg'den kısa süre sonra ortaya çıkar ve HBsAg'ın ortadan kalkması ile anti-HBs antikorlarının ortaya çıkması arasındaki dönemde tek HBV enfeksiyonu belirteçidir. Anti-HBc IgM enfeksiyonun akut fazı için tanısız olarak kabul edilir, ancak HBV'ye maruz kaldıktan sonra 6-24 ay boyunca devam eder. Anti-HBc IgG, akut hastalığı olan kişilerde HBsAg'den kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve genellikle yaşam boyu devam eder; bu nedenle, anti-HBc total akut hastalığı olan kişiler için iyi bir belirteç değildir. Anti-HBc IgG'nin varlığı, anti-HBc total mevcut olduğu zaman ortaya çıkar, ancak anti-HBc IgM seviyeleri saptanamaz (10, 14, 47).

HBeAg: HBeAg, precore proteinden işlenen ve HBV replikasyonu ve enfektivitesinin bir belirteci olarak kabul edilen bir salgı proteinidir. Hepatit e antijeninin varlığı (HBeAg), akut veya kronik enfeksiyonu olanlarda artmış bulaşıcılığın bir göstergesidir; HBeAg'a karşı antikor (anti-HBe) akut veya kronik enfeksiyondan sonra tespit edilebilir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması, akut bir enfeksiyonun doruğa ulaştığını ve azaldığını gösterir. HBeAg taşıyıcısından anti-HBe antikorlarına serokonversiyon, HBsAg ile anti-HBs serokonversiyonundan önce, akut enfeksiyonu olan hastalarda erken meydana gelir. Bununla birlikte, HBeAg serokonversiyonu kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda yıllar sürebilir (8, 47, 48).

HBV DNA: Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testler ile ölçümü yapılır. Viral DNA'nın kantitatif ölçümü viral replikasyon seviyesinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Serum HBV DNA seviyeleri karaciğer hastalığının siroz ve HCC'ye gidişatını güçlü bir şekilde öngörür. Tedavi kararı, başlıca uluslararası rehberlere göre HBV DNA için belirlenen limitlere dayanmaktadır. HBV DNA, HBsAg'nin ortaya çıkmasından 21 gün öncesine kadar serumda tespit edilebilir. Hassas amplifikasyon analizleriyle yapılan çalışmalar, HBV DNA'nın geçici HBV enfeksiyonundan (HBsAg negatif olan) serolojik iyileşmesi olan kişiler arasında gizli bir HBV enfeksiyonu olarak serum veya karaciğerde devam ettiğini göstermiştir (10, 47, 49, 50).

2.4. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Evreleri

HBV enfeksiyonu, tüm enfekte olmuş hastalarda bir biçimde mevcut olan virüs-konakçı etkileşimine dayanan replikatif ve non-replikatif fazlarla karakterize dinamik bir süreçtir (51). Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun klinik bulguları, hem akut hem de kronik hastalıklarda değişir. Akut evrede, belirtiler subklinik veya anikterik hepatitten ikterik hepatite ve bazı durumlarda fulminan hepatite; Kronik evrede, belirtiler asemptomatik bir taşıyıcı durumdan kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar uzanır. Ekstrahepatik bulgular hem akut hem de kronik enfeksiyonla ortaya çıkabilir (52).

HBV'nin 2 ila 26 hafta arasında uzun bir kuluçka süresi vardır. HBV'nin yeni bulaştığı yetişkinlerin yaklaşık %65'inde hafif semptomlar vardır veya asemptomatik olup anikteriklerdir. Geri kalan %25 hastada anoreksi, ateş, sarılık ve sağ üst kadranda ağrısı gibi spesifik olmayan yapısal semptomlar görülür. Semptomlar ve sarılık genellikle bir ile üç ay sonra kaybolur, ancak bazı hastalarda serum aminotransferaz konsantrasyonlarının normalleşmesinden sonra bile uzun süreli yorgunluk vardır. Neredeyse tüm vakalarda enfeksiyon kendiliğinden sınırlanır ve tedavi olmadan düzelir. Kronik hastalık, enfekte olmuş bireylerin %5-10'unda görülür. Fulminan hepatit (akut hepatik yetmezlik) nadir görülür; akut enfeksiyonlu bireylerin yaklaşık %0,1 ile %0,5'inde görülür (48, 53).

Doğal öldürücü (NK) hücreler, doğal öldürücü T (NKT) hücreler, dendritik hücreler, sitokinler, kemokinler ve toll-like reseptör (TLR), hepatit B virüsüne (HBV) karşı doğal immün tepkiye katkıda bulunur. Ayrıca, NK hücreleri, NKT ve makrofajlar, interlökin (IL) -12 ve nitrik oksit üreterek HBV replikasyonunu inhibe edebilir. Bununla birlikte HBeAg, hepatositler, Kupffer hücreleri ve periferik monositlerde TLR2 ekspresyonunu azaltır. Kronik HBV taşıyıcıları, hatalı bir T hücresi tepkisi verir. CD8(+) T hücreleri, HBV ile enfekte olan hepatositlerin sitolitik ve sitolitik olmayan mekanizmalar yoluyla parçalanmasına neden olur. Sitolitik olmayan mekanizmalara, interferon (IFN) - γ ve tümörlü nekroz faktörü (TNF) -a gibi bazı spesifik sitokinler aracılık eder ve bunlar, enfekte olmuş hücreleri öldürmeden HBV'nin replike edici genomlarını seçici olarak bozar. KHB'de düzenleyici T hücreleri (Tregs), hücresel bağışıklık tepkisini bozan efektör T hücrelerini

baskılar. Programlanmış Ölüm-1 (PD-1) inhibitör reseptörü, virüse özgü CD8 T-hücresi fonksiyonunun bozulmasında rol oynar (54).

2.5. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Fazları

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir ve kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların hepsinde kronik hepatit (KHB) yoktur. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, HBeAg, HBV DNA seviyeleri, alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin ve nihayetinde karaciğer iltihabının varlığı veya yokluğunu hesaba katarak şematik olarak beş faza bölünmüştür. Kronik HBV enfeksiyonunun fazları sıralı ilerlemek zorunda değildir:

Faz 1: Daha önce "immün toleran" fazı olarak adlandırılan HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu; serum HBeAg, geleneksel cut-off değerlerine göre normal aralık içinde çok yüksek düzeyde HBV DNA ve ALT seviyelerinin varlığı ile karakterize edilir (normalin üst sınırı (ULN) yaklaşık 40 IU/L). Karaciğerde, karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozisi azdır veya hiç yoktur. Ancak yüksek düzeyde HBV DNA entegrasyonu ve klonal hepatosit genişlemesi, enfeksiyonun bu erken evresinde hepatokarsinogenezin halihazırda devam edebileceğini düşündürmektedir. Bu faz, perinatal olarak enfekte olmuş deneklerde daha sık ve uzun olmakla birlikte en azından genç erişkinliğe kadar korunmuş HBV spesifik T hücre fonksiyonu ile ilişkilidir. Bu aşamada kendiliğinden HBeAg kaybı oranı çok düşüktür. Bu hastalar yüksek HBV DNA seviyeleri nedeniyle oldukça bulaşıcıdır.

Faz 2: HBeAg-pozitif kronik hepatit B, yüksek HBV DNA seviyeleri, yüksek ALT seviyeleri ve serum HBeAg varlığı ile tanımlanır. Karaciğerde orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu ve fibrozisin ilerlemesini hızlandırır. İlk aşamadan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir ve yetişkinlik döneminde enfekte olmuş kişilerde daha sık ve / veya daha hızlı bir şekilde ulaşılabilir. Bu evrenin sonucu değişkendir. Çoğu hasta HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu yapabilir ve HBeAg negatif enfeksiyon fazına girebilir. Diğer hastalar HBV'yi kontrol altına alamayabilir ve HBeAg-negatif KHB fazına ilerleyebilir.

Faz 3: Önceden 'inaktif taşıyıcı' faz olarak adlandırılan HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu, HBeAg antikorları (anti-HBe), saptanamayan veya düşük (<2.000 IU/ml) HBV DNA seviyeleri ve geleneksel cut-off değerlerine göre normal ALT (ULN 40 IU/L) için serum antikorlarının varlığı ile tanımlanır. Buna ek olarak, bu fazdaki bazı hastalar, persistan normal ALT ile birlikte sadece minimal hepatik nekroinflamatuvar aktivite ve düşük fibrozis eşliğinde 2.000 IU/ml (genellikle <20.000 IU/ml) HBV DNA seviyelerine sahip olabilir. Bu hastalar bu fazda kalırlarsa siroz veya HCC'ye ilerleme riski düşüktür, ancak genellikle HBeAg negatif hastalarda KHB'ye ilerleme meydana gelebilir. HBsAg kaybı ve / veya serokonversiyon, yıllık vakaların %1-3'ünde kendiliğinden ortaya çıkabilir. Tipik olarak, bu tür hastalar düşük seviyede serum HBsAg (<1,000 IU/ml) ihtiva edebilir.

Faz 4: HBeAg-negatif kronik hepatit B, genellikle tespit edilebilir anti-HBe ile serum HBeAg negatifliği ve orta-yüksek seviyelerde serum HBV DNA (genellikle HBeAg-pozitif hastalardan daha düşük) seviyelerinin yanı sıra dalgalı veya sürekli yüksek ALT değerleri ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis görülür. Bu faz, düşük spontan hastalık remisyon oranları ile ilişkilidir.

Faz 5: HBsAg negatif faz, HBsAg'ye karşı (anti-HBs) saptanabilen antikorları olsun veya olmasın HBcAg'ye (anti-HBc) karşı pozitif antikorlar ve serumda negatif HBsAg özelliği ile tanımlanır. Bu faz aynı zamanda "gizli HBV enfeksiyonu" olarak da bilinir. Nadir durumlarda, HBsAg'nin yokluğu, tespit için kullanılan tahlilin duyarlılığı ile ilgili olabilir. Bu fazdaki hastalar normal ALT değerlerine sahiptir ve genellikle, ancak her zaman saptanamayan serum HBV DNA'sı vardır. HBV DNA (cccDNA) karaciğerde sıkça tespit edilebilir. İmmünsüpresyon bu hastalarda HBV reaktivasyonuna neden olabilir (55).

Tablo 1: Kronik HBV doğal seyirinin değerlendirilmesi. *Kalıcı ve ya aralıklı olarak
** HBV DNA seviyeleri, kronik hepatit olmayan bazı hastalarda 2.000 - 20.000 IU/ml arasında olabilir (55)

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/Orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2000 IU/ml**	>2000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek*
Karaciğer hastalığı	Yok/Hafif	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

2.6. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Tanısı

Çeşitli moleküler ve serolojik yöntemlerin yardımıyla HBV enfeksiyonu tanısı konabilir.

Serumda ilk pozitifleşen serolojik belirteç olan HBsAg, enzim immunoassay (EIA) kullanılarak tespit edilebilir. HBV'ye ilk maruz kaldıktan 6 ila 10 hafta sonra ve semptomların veya serum aminotransferaz yükselmelerinin başlamasından 1 hafta önce ortaya çıkar, aşikar hastalık sırasında zirve yapar. HBsAg, Anti-HBs seviyeleri arttıkça bazı kişilerde 24 hafta boyunca devam edebilmesine rağmen, genellikle 12

haftada tespit edilemeyen seviyelere düşer. Sonrasında dolaşımında ortaya çıkacak olan DNA polimeraz aktivitesidir. Artmış serum transaminazları ile gösterilen karaciğer hücrelerine verilen zarar ile ilişkilidir. Polimeraz aktivitesi akut vakalarda günler veya haftalar boyunca ve bazı taşıyıcılarda aylar veya yıllar boyunca devam eder (10, 48, 56).

Anti-HBs, HBsAg'nin kaybolması ile birlikte akut hastalık sona erene kadar yükselmez. Enfeksiyondan sonraki 8 ay gibi erken bir sürede anti-HBs gelişir. İyileşen bağışıklık sistemi yetersiz hastaların çoğunda, anti-HBs yaşam boyu devam eder, böylece uzun süreli bağışıklık kazanır (9). Bununla birlikte, bazı durumlarda, Anti-HBs, HBsAg'nin ortadan kalkmasından sonra birkaç hafta ile birkaç ay arasında kanda tespit edilemez. Bu pencere döneminde, anti-HBc IgM antikorunun tespiti ile serolojik olarak tanı konulabilir. Anti-HBc IgM antikoru, semptomların başlamasından kısa bir süre önce artmış serum aminotransferaz seviyelerinin (hepatosit yıkımının göstergesi) başlamasıyla eşzamanlı olarak serumda saptanabilir hale gelir. Anti-HBc IgM enfeksiyonun akut fazı için tanısal olarak kabul edilir, ancak HBV'ye maruz kaldıktan sonra 6-24 ay boyunca devam eder. Aylar boyunca anti-HBc IgM antikoru, anti-HBc IgG ile değiştirilir. Anti-HBc IgG, akut hastalığı olan kişilerde HBsAg'den kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve genellikle yaşam boyu devam eder; bu nedenle, anti-HBc total akut hastalığı olan kişiler için iyi bir belirteç değildir. Anti-HBc IgG'nin varlığı, anti-HBc total mevcut olduğu zaman ortaya çıkar, ancak anti-HBc IgM seviyeleri saptanamaz (10, 14, 47, 48).

Klinik semptomlar ortaya çıktığında, bulaşmadan yaklaşık 6 hafta sonra, virüs "e" antijeni (HBeAg) serumda tespit edilebilir hale gelir. Kendi kendine sınırlı hastalıkta viremi hızla saptanamayan seviyelere düşer, HBeAg birkaç hafta içinde kaybolur ve yerine homolog antikor (anti-HBe) geçer (57).

HBV DNA, HBsAg'nin ortaya çıkmasından 21 gün öncesine kadar serumda tespit edilebilir (10). Hepatit HBV'nin virolojik teşhisi ve izlenmesi, HBV virion partiküllerinin (HBV-DNA ve çeşitli viral antijenler gibi) bileşenlerini tespit eden, niceleyen ve karakterize eden serolojik testlere dayanmaktadır. Kandaki HBV-DNA'nın varlığı, aktif HBV replikasyonunun bir belirteçidir. HBV-DNA'yı tespit etmek ve ölçmek için kullanılan teknikler moleküler hibridizasyondan sonra ("hibrit

yakalama" ve "dallanmış DNA" yöntemleri dahil) veya hedef amplifikasyonun (polimeraz zincir reaksiyonu, PCR, gerçek zamanlı floresan probu PCR, TaqMan ve transkripsiyon aracılı amplifikasyon, TMA dahil) ardından sinyal amplifikasyonuna dayanır. HBV DNA tespiti ve ölçümü, enfeksiyonun tanısında kilit bir rol oynar ve HBV'nin replike edilip edilmediğini belirlemek için kronik HBsAg taşıyıcılarının izlenmesinde, hastalık şiddetinin ve prognozunun (siroz ve HCC'ye ilerleme) değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde değerli bilgiler sağlar (57).

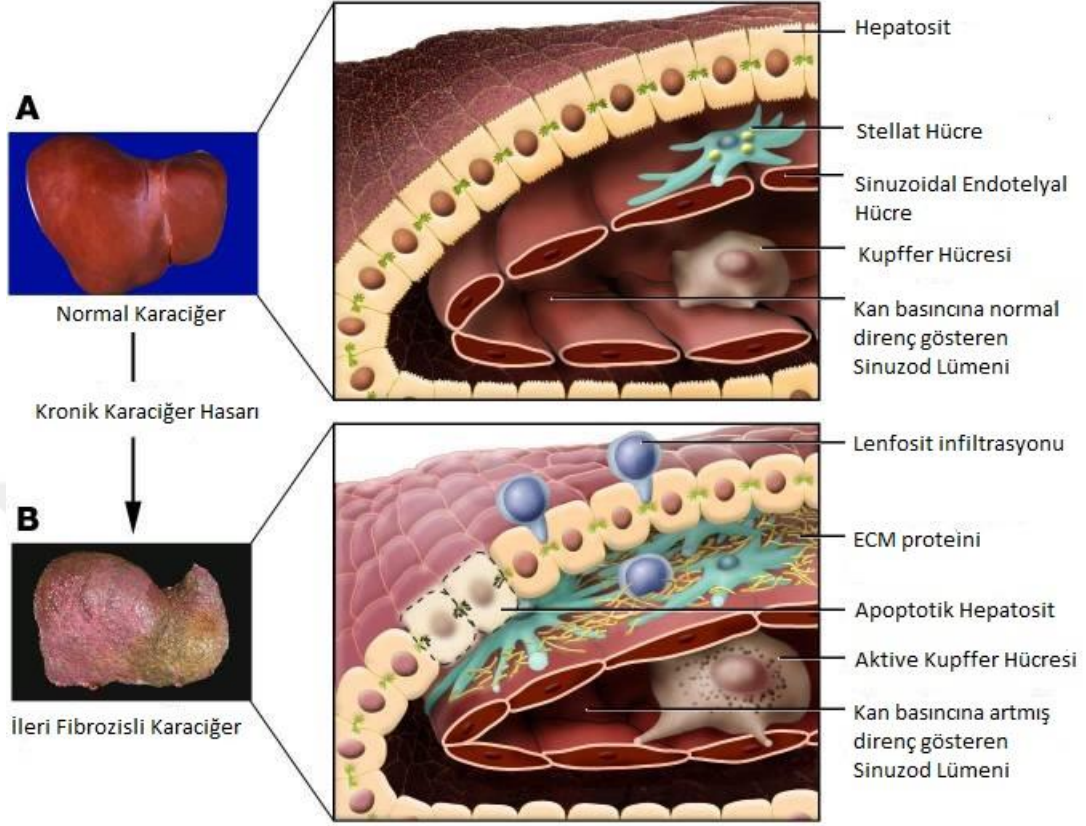
Kronik HBV enfeksiyonu, 6 aydan uzun süredir HBsAg varlığı, serum HBV DNA > 10⁵ kopya/mL ve sürekli veya aralıklı serum ALT veya AST seviyeleri yükselmesi ile teşhis edilir (10).

2.7. Karaciğer Biyopsisi ve Fibrozisin Değerlendirilmesi

Akut viral hepatitin ardından, konakçı bağışıklık sisteminin virüsü ilk haftalar ile birkaç ay boyunca temizlememesi, devam eden enfeksiyon virionlarının ve karaciğerde virüse yönelik proteinlerin üretilmesine yol açar. 6 aylık sürenin ötesinde devam etmekte olan viral enfeksiyonun histopatolojik ekspresyonu, duruma göre değişebilir, fakat esasen üç olası bileşenden oluşur (58):

- 1) İltihaplanma
- 2) Fibrozis (veya siroz)
- 3) Hepatoselüler değişiklikler

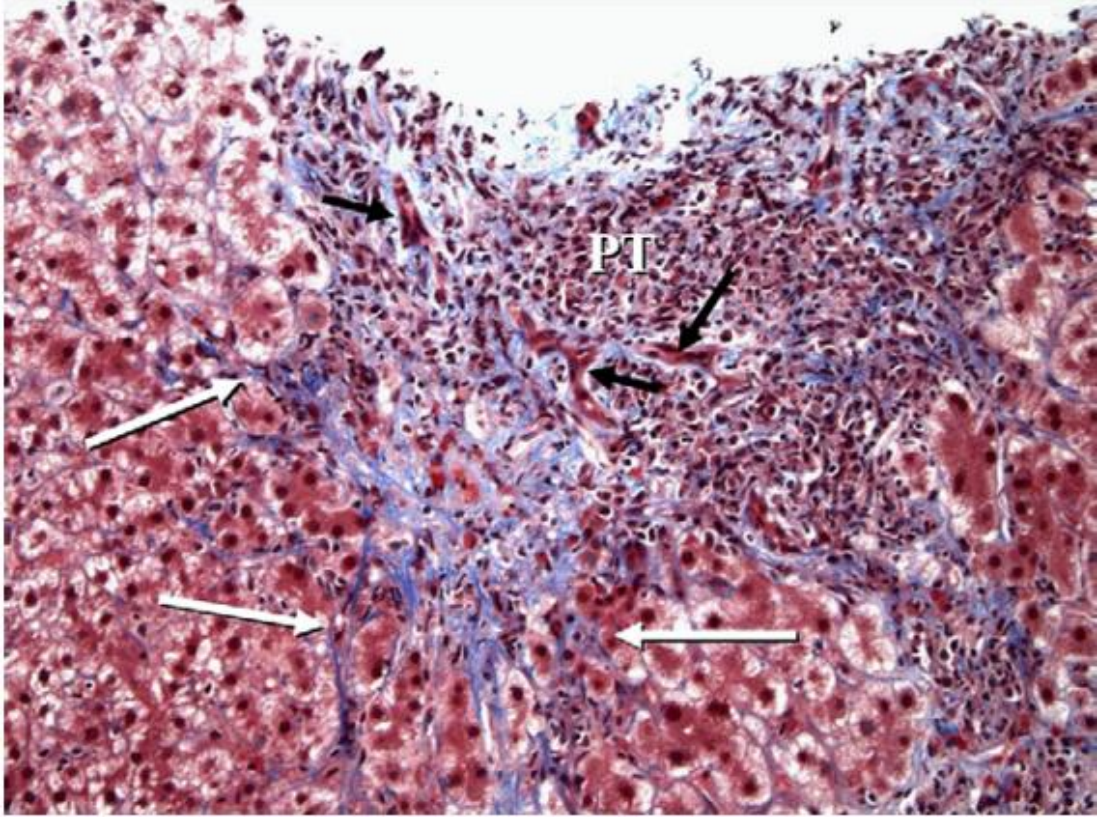
Karaciğer fibrozisi, çoğu kronik karaciğer hastalığı tipinin bir özelliği olan ECM (ekstraselüler matriks) proteinlerinin birikmesi ile birlikte karaciğere kronik hasar vermesinden kaynaklanır. Akut bir karaciğer hasarından sonra (örneğin, viral hepatit) parankimal hücreler yeniden üretilir ve nekrotik veya apoptotik hücreleri değiştirir. Bu süreç, enflamatuvar bir yanıt ve sınırlı bir ECM birikimi ile ilişkilidir. Karaciğer hasarı devam ederse, o zaman nihayetinde karaciğer rejenerasyonu başarısız olur ve hepatositler, fibril kollajen dahil olmak üzere bol miktarda ECM ile yer değiştirir. Bu lifli malzemenin dağılımı karaciğer hasarının kökenine bağlıdır (3).



Şekil 7: Fibrozis ilerledikçe karaciğer yapısında olan değişiklikler (3).

Siroz, hepatik vaskülaritenin distorsiyonu ile karaciğer fibrozisinin ileri evresidir. Karaciğer dokusundaki bu değişiklikler, karaciğerde büzölmeye ve sertleşmeye neden olur ve karaciğerin biyokimyasal fonksiyonunun ilerleyici kaybına yol açar. Karaciğer fibrozisinin başlangıcı genellikle sinsidir ve ilgili morbidite ve mortalitenin çoğu siroz gelişiminden sonra ortaya çıkar. Hastaların çoğunda, sirozun ilerlemesi 15-20 yıl sonra ortaya çıkar. Sirozun başlıca klinik komplikasyonları arasında asitler, böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati ve varis kanaması sayılabilir. Sirozlu hastalar birkaç yıl boyunca önemli komplikasyonlardan uzak kalabilirler (kompanse siroz). Dekompanse siroz kısa sağkalım ile ilişkilidir ve karaciğer transplantasyonu sıklıkla tek etkili tedavidir. Siroz aynı zamanda hepatoselüler karsinom gelişimi için bir risk faktörüdür. Genel olarak, sirozun erken teşhisinin ve nedeninin ortadan kaldırılmasının karaciğer hasarını durdurabileceği, başarılı nakil şansını artırabileceği ve ölüm oranını da azaltabileceği kabul edilmektedir. Siroz için laboratuvar testleri, karaciğer fonksiyon testleri, karaciğerin

ultrason veya BT taraması ile görüntülenmesi ve bazı durumlarda bir karaciğer biyopsisi gibi çeşitli tanı prosedürleri vardır. Karaciğer biyopsisi sirozu saptamada altın standarttır (2, 3).

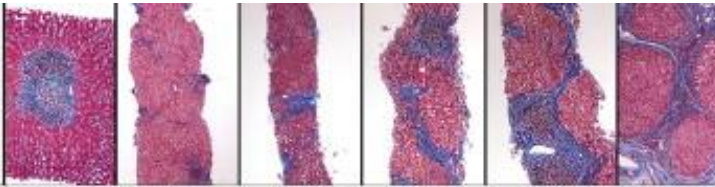


Şekil 8: Kronik hepatitte Ductular reaksiyon ve fibrozis. PT: Portal Yol (58).

Karaciğer biyopsisi, çeşitli karaciğer hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Tanı konmasının yanı sıra, biyopsi sıklıkla hastalığın ciddiyetini hem evre hem de derece açısından değerlendirmek için kullanılır (59). Tatmin edici bir karaciğer biyopsisi uzunluğunun 1 ila 4 cm arasında değiştiği bildirilmiştir ve 1,5 cm uzunluğunda ve / veya 4/6 portal parçaları içeren bir örnek değerlendirilebilir olarak kabul edilmiştir (60).

Hepatit B'nin karaciğerde yarattığı hasarın derecelendirme ve evrelemede kullanılmak için çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Evreleme ve derecelendirmenin amacı, kronik hepatitin ciddiyetini ve ilerlemesini gösterdiği düşünülen ve aynı zamanda prognostik öneme sahip olabilecek histolojik özellikleri

kaydetmektir. Ek olarak, sayısal puanlar hem evreleme hem de derecelendirmeye bağlanabilir, böylece gözlenen histolojik özelliklerin yarı niceliksel bir değerlendirilmesi sağlanır. En yaygın kullanılan puanlama sistemleri Ishak ve arkadaşlarından Scheuer, daha sonra başka bir grup tarafından onaylanan “revize edilmiş Knodell skoru” ve birkaç (fazla sayıda kronik viral hepatit C'li hastalar ile olan çalışmalar) büyük araştırmada uygulanan Metavir skoru'dur (61).



Staging system	1	2	3	4	5	6
Ishak	1	2	3	4	5	6
METAVIR	1	2	2	3	3	4
Scheuer	1	2	2	3	4	4
Batts & Ludwig	1	1	2	3	4	4

Şekil 9: Kronik hepatitte fibrozis progresyonu ve farklı evreleme şemasına bağlı fibroz skorları (62).

Histolojik aktivite indeksi / Knodell skoru, dört parametrenin değerlendirilmesine dayanır. Bunlar periportal nekroz (1-10 puan), parankimal hasar (0-4 puan), portal inflamasyon (0-4 puan) ve fibrozistir (0-6 puan). Bu nedenle kümülatif puan, genel histolojik aktiviteyi tanımlamak için 0 ile 18 arasındadır. Bu skorlama sisteminin sınırlılığı, nekroenflamasyon (derecelendirme) skorlarının fibrozis (evreleme) skorları ile toplanmasıdır. Bu parametreler farklı lezyonları tarif eder ve açıkça farklı prognostik etkilere sahiptir. İshak'ın sistemi, histolojik aktivite endeksinin gözden geçirilmiş bir versiyonudur ve aktivite derecesini ve fibroz evresini iki ayrı madde olarak tanımlar. Karaciğer fibrozisi burada yok (0), hafif (1-2), orta (3-4) ve ağır/siroz (5-6) olarak sınıflandırılır (63).

Tablo 2: Modifiye Knodell (Ishak) Skorlama Sistemi – derecelendirme (64)

Nekroinflamasyon	Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (“piecemeal” nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50’den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50’den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal (“spotty”) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100’lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100’lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100’lük her büyütmede)	3
10’den fazla odak (x100’lük her büyütmede)	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

Tablo 3: Modifiye Knodell (Ishak) Skorlama Sistemi – evreleme (64)

Fibrozis	Skor
Fibrozis yok	0
Bazı portal alanların, septa olsun ya da olmasın fibroz genişlemesi	1
Çoğu portal alanın, septa olsun ya da olmasın fibroz genişlemesi	2
Çoğu portal alanın Porto-Portal (PP) fibroz genişlemesi	3
PP köprüleşme ve Porto-Sentral (PC) köprüleşme ile portal alanların fibroz genişlemesi	4
Nadiren nodüllerle işaretli köprüleşme (PP ve / veya PC) (inkomplet siroz)	5
Siroz, muhtemel veya kesin	6

2.8. Golgi Protein 73 (GP73)

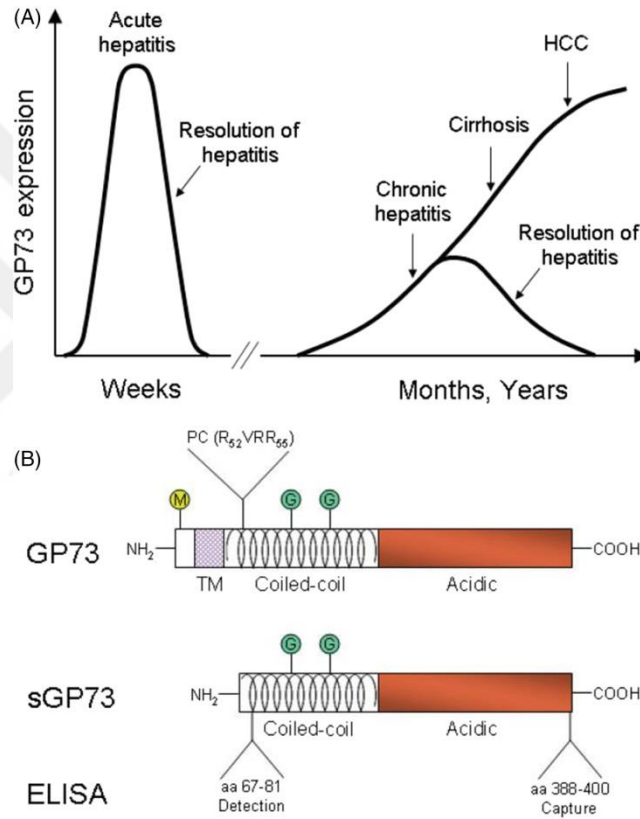
2000 yılında, Kladney ve arkadaşları hepatositlerin Golgi aparatında GP73'ü keşfetti. GP73 normalde Cis - Golgi kompleksi içinde bulunan 400 aminoasitten oluşan 73 kD ağırlığında bir transmembran glikoproteinidir (65).

Golgi proteini 73, başlangıçta normal karaciğerlerin biliyer epitel hücreleri tarafından eksprese edilen ve karaciğer hastalığında hem viral hem de nonviral hastalıklar nedeniyle upregüle edilen, yetişkin dev hücreli hepatitlerde başlangıçta tanımlanan bir yerleşik Golgi membran proteinidir (11).

2.8.1. GP73'ün Yapısal Özellikleri

GP73 geni, kromozom 9'un kısa kolunda 9q21.33 konumunda bulunur. 9 intron ve 10 ekzon içeren toplam uzunluğu 3042 bp'dir. Ayrıca 400 aminoasidi kodlayan benzersiz bir açık okuma çerçevesi (1200-1430 bp) içerir. Çevrilmemiş GP73 geni bölgesi, üç poliadenilasyon bölgesini (3003, 2950 ve 1448 bp) ve bir

durdurma kodonunu (bp 1351) içerir. Kodlanmış protein, aspartik asit ve glutamik asit gibi daha fazla asidik aminoasitler içerir ve aminoasit için izoelektrik nokta, 4,72'dir, tek transmembran bölge ve sinyal peptidaz bölünme bölgesi aa28 a aa29 ve N-terminal hidrofobiktir. C-terminal tarafından kodlanan aminoasit, hücre dışı bölgede bulunur ve 5 glikozilasyon bölgesi ile 14 selüloz asile edilmiş sekans içerir. Transmembran bölgesinin hemen ardından birçok sarmal yumak, proteinler arasındaki etkileşime katılabilir ve özellikleri GP73 proteininin, hücre dışı bölge boyunca diğer proteinlerle etkileşime girebileceğini gösterir (66).



Şekil 10:

- (A) Akut ve kronik karaciğer hastalığı seyri sırasında hepatositlerde GP73 ekspresyonu
- (B) GP73 ve sGP73'ün yapısal özellikleri (66).

2.8.2. GP73 Ekspresyonu ve Hepatik Hastalık ile İlişkisi

GP73'ün aşırı ekspresyonunun viral enfeksiyonlar, Alzheimer hastalığı, Wilson hastalığı ve kanser gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Golgi düzeneğindeki sabit durum lokalizasyonuna rağmen, GP73, bir proprotein konvertaz bölgesinde bölünme yoluyla ekstraselüler alana salgılanabilir ve birkaç hücre çizgisinin kültür ortamında bulunur. GP73, kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda fibrojenze katkıda bulunur ve GP73 rekombinant proteini, LX2 hücrelerinin (hepatik stellat hücre çizgisi) çoğalmasını sağlayabilir (67).

Birçok çalışma, karaciğer hastalıklarında viral nedenlere (HBV, HCV) veya viral olmayan nedenlere (alkole bağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit) bağlı olarak serum GP73 seviyelerinde önemli artışlar olduğunu göstermiştir (4).

Karaciğer hücreleri otoimmün hepatit geliştirdiğinde veya hepatit B virüsü veya hepatit C virüsü ile enfekte olduğunda, GP73'ün hepatositlerdeki ekspresyonu anlamlı şekilde artar ve safra kanalı hücrelerinde değişiklik göstermez; bu, hepatit virüsünün aktif replikasyonunun, hepatositlerde GP73'ün ekspresyonunda önemli bir faktör olabileceğini düşündürür. İftikhar ve arkadaşları, Western blot, immünohistokimya ve immünofloresans kullanarak otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, akut hepatit ve kronik hepatitli hastalarda GP73 ekspresyon düzeylerini saptadılar. Karaciğer hastalığı olan hastalarda GP73 seviyelerinin arttığını, alkolik karaciğer hastalığında ve kronik hepatitlilerde GP73 seviyelerinin dereceye bakılmaksızın hastalığın evresi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (12).

2.9. Aspartat Aminotransferaz-Trombosit Oranı İndeksi (APRI)

APRI, 2 klinik değişkene (AST ve Platelet) dayanan basit bir formüldür. İnterferon bazlı terapi döneminde tedavi kararlarına yardımcı olmak üzere önemli fibrozis veya sirozu öngörmek için geliştirilmiştir (68).

APRI = $[\text{AST} \times (\text{Normalin Üst Değeri}) / \text{PLT}(*10^9/\text{L})] \times 100$ formülü kullanılmaktadır (69).

2.10. Dört Faktöre Dayalı Fibrozis İndeksi (FIB-4)

FIB4 endeksi başlangıçta HCV ve HIV hastalarında önemli karaciğer fibrozunun tahmin edilmesi için Sterling ve arkadaşları tarafından öne sürüldü (70). FIB-4 endeksi, adından da anlaşılacağı gibi 4 değişkene (trombosit sayısı, yaş, AST ve ALT) dayanan bir klinik skorlama sistemidir (68). FIB-4 endeksi, ileri fibrozisli hastaları dışlamak için hem düşük maliyetli hem de çok hassas bir araçtır (71).

FIB4 = $[\text{AST}(\text{IU/mL}) \times \text{Yaş}] / [\text{PLT}(*10^9/\text{L}) \times \text{ALT}(\text{IU/mL})^{1/2}]$ formülü kullanılmaktadır (69).

2.11. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT - 04.09.2019)

Sağlık Uygulama Tebliği ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanmaktadır. Ülkemizde antiviral tedavi bu tebliğ önerilerine uyularak planlanmaktadır. Bu tebliğde yapılan son değişiklikte;

- İlk tedaviye başlamak için; HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalar, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına (HBV DNA sonucu ve karaciğer biyopsi raporu) göre;

a) Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2

b) 2-18 yaş grubu hastalarda; “ALT normalin üst sınırınının 2 katından daha yüksek ve karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 4 ” veya “ALT düzeyine bakılmaksızın fibrozis ≥ 2 ”, olan hastaların tedavisine interferonlar veya pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir (72).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 09.01.2018 tarih ve 2018-01/04 sayılı karar ile izin alınmıştır ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T-797 nolu proje ile desteklenmiştir. Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. Olgu Seçimi

Çalışma grupları, Nisan 2018 ile Ekim 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Kliniği'nde takip edilmekte olan kişiler arasından belirlendi. Toplam 78 HBV ile enfekte birey çalışmaya dahil edildi. Hastalar kendi aralarında 3 gruba ayrıldı. Grup 1 fizik muayenesi normal, herhangi bir kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı olmayan, Hepatit B belirteçleri negatif 46 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Grup 2 "Biyopsisi olmayan taşıyıcı bireyler"den (n:38) oluşturuldu. 3. grup ise kendi içinde SUT'un tedavi başlama kriterlerine göre karaciğer biyopsisinde "Fibrosis skoru 2 ve üzeri olan bireyler" (n:11) ve "Fibrosis skoru 2'nin altında olan bireyler" (n:29) olarak 2 gruba ayrıldı. Kronik HBV tanısı için 6 aydan fazla serumda HBsAg pozitifliği olan hastaların HBV DNA pozitifliği kabul edildi.

3.2. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaş üstü bireyler
- Daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış olması
- En az 6 aydan fazla HBsAg pozitifliği olması
- Sağlıklı gruba alınacak bireylerin herhangi bir hastalığının veya ilaç kullanımının olmaması
- Hasta gruba alınacak bireylerin karaciğer biyopsisi olması
- Çalışmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması

3.3. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Çalışmayı kabul etmeyen ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamayan hastalar
- Herhangi bir viral koenfeksiyonu olan hastalar (HCV, HIV, HDV)
- Otoimmün hepatiti olan hastalar
- Siroz olanlar
- Malignitesi olan hastalar
- İmmünsüpresif kişiler
- Gebeler
- 18 yaş altı hastalar

3.4. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Yaş, cinsiyet, karaciğer biyopsisinde HAI ve fibroz skoru, ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin, albumin, platelet, INR, serum HBV DNA düzeyleri, APRI, FIB-4, serum GP73 değerleri

3.5. Verilerin Toplanması

Kronik HBV ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri ve hastalık tanıları hasta dosyalarından ve hastalar ile görüşülerek temin edildi. Her iki grubun mevcut laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Çalışmamızda sağlıklı olan kişiler Grup 1 olarak tanımlandı. Kronik HBV tanısı olan hasta grubunun karaciğer biyopsileri incelendi. SUT kriterleri doğrultusunda fibrozis değerlerine göre gruplama yapıldığında KC biyopsisi mevcut olan bireylerden “Fibrozis değeri 2 ve üzeri olan bireyler” F2, “Fibrozis değeri 2’nin altında olan bireyler” F1 olarak tanımlandı. Karaciğer biyopsisi olmayan; eski sınıflamaya göre “inaktif taşıyıcı”, yeni sınıflamaya göre “HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu” olarak değerlendirilen bireyler Grup 2 olarak tanımlandı.

Grup 1 (Sağlıklı grup); n: 46

Grup 2 (Biyopsisi olmayan taşıyıcı bireyler); n: 38

F1 (Fibrozis skoru 2'nin altında olan bireyler); n: 29

F2 (Fibrozis skoru 2 ve üzeri olan bireyler); n: 11

Çalışmaya toplamda 124 kişi dahil edildi.

Bu grupta HAI skoruna göre tekrar yapıldığında Grup 1 ve 2 değişmezken "HAI skoru 6'nın altında olan bireyler" G1 (n: 24), "HAI skoru 6 ve üzeri olan bireyler" G2 (n: 16) olarak tanımlandı. Gruplama HBV DNA'ya göre tekrar yapıldı; "HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olan kişiler" H1 (n: 40) ve "HBV DNA düzeyi \geq 2000 IU/ml olan kişiler" H2 (n: 38) olarak tanımlandı. Her iki yeniden gruplamada Grup 1'de değişiklik yapılmadı.

Çalışmaya alınan sağlıklı kişilerden 12 saat açlık sonrasındaki venöz kan örnekleri (vakumlu jelli tüpte), rutin biyokimyasal testler çalışıldı.

KHB tanısı olan kişilerde ise aynı şekilde 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınıp, (vakumlu jelli tüpte), rutin biyokimyasal testler çalışıldı, HBV DNA düzeylerine bakıldı.

KHB tanısı olan hastaların Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda incelenen karaciğer biyopsilerinin fibrozis ve HAI değerleri kayıt altına alındı.

Aspartat aminotransferaz / trombosit oran indeksi (APRI) ve 4 faktöre dayalı fibrozis indeksi (FIB - 4) hesaplandı.

3.6. Çalışma Yöntemi (GP73)

Örneklerde sGP73 ölçümü için SunRed ELISA kiti kullanıldı. ELISA kiti prosedürüne göre sırasıyla şu işlemler yapıldı:

1. Standart çalışma solüsyonları derişimleri sırasıyla 48, 24, 12, 6, 3 ng/mL olacak şekilde 5 EP tüpünde hazırlandı. ELISA plate'e 50 μ L standartlar eklendi. Geri kalan kısımlara 40'ar μ L örnekler eklendi. Örneklerin konulduğu kuyucuklara 10 μ L GP-73-antibody eklendi. Daha sonra bütün

kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Plate 60 dk 37°C'de inkübe edildi.

2. Plate 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. (50 mL konsantre yıkama solüsyonu 950 mL distile su ile sulandırılarak kullanıldı.)
3. 50µL Chromogen solution A, 50µL Chromogen solution B eklendi. 10 dk 37°C de inkübe edildi.
4. 50 µL stop solüsyonu her göze eklendi.
5. 450 nm de absorbans değerleri okundu.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogrov – Simirnov) ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız ikiden fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi analiz sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup ya da grupları bulmak için Tukey testi parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde bağımsız ikiden fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Kruskal Wallis testi analiz sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup ya da grupları bulabilmek için Man Whitney U testi GP73 için kestirim değeri bulmak için ROC analizi, sayımla elde edilmiş niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza Nisan 2018 - Ekim 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen bireyler üzerinde yapılmıştır. 1. Grup HBV enfeksiyonu geçirmemiş olup herhangi bir kronik hastalık öyküsü ve sürekli ilaç kullanımı bulunmayan sağlıklı bireylerden oluşturulan "Kontrol" grubu oldu. Kronik HBV tanılı ve hiç antiviral kullanımı olmamış 78 birey çalışmaya dahil edildi.

Grup 1; 28 kadın, 18 erkek olmak üzere toplam 46 kişiden oluşurken; Grup 2, 17 kadın, 21 erkek toplam 38 kişi; F1 (Fibrozis skoru 2'nin altında olan bireyler), 17 kadın, 12 erkek toplam 29 kişi; F2 (Fibrozis skoru 2 ve üzeri olan bireyler) ise 4 kadın, 7 erkek toplam 11 kişiden oluştu. Cinsiyet açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4: Fibrozis evresine göre bireylerin demografik özellikleri

Değişkenler	Grup 1 (n:46) (Ort±SD)	Grup 2 (n:38) (Ort±SD)	F1 (n:29) (Ort±SD)	F2 (n:11) (Ort±SD)	p değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	28/18	17/21	17/12	4/7	0,287
Yaş	47,65±10,75	45,29±12,65	42,62±12,87	57,18±12,23	0,007*

* $p<0,05$ Önemli, Grup 1: Kontrol, Grup 2: Biyopsisi olmayan taşıyıcı bireyler, F1: Fibrozis skoru 2'nin altında olan bireyler, F2: Fibrozis skoru 2 ve üzeri olan bireyler, Ort: Ortalama, SD: Standart Hata,

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması; Grup 1 için 47.65±10.75 yıl, Grup 2 için 45,29±12,65 yıl, F1 için 42,62±12,87 yıl ve F2 için 57,18±12,23 yıl idi. Yaş yönünden gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ilişkin değerler ikişerli karşılaştırıldığında F2 ile F1 arasında, F2 ile Grup 2

arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). F2 grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre daha yüksek bulundu.

4.2. Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Gruplar arasında ALT, AST ve PLT ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ALT ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında F2'nin; F1, Grup 2 ve Grup 1 ile arasındaki fark anlamlıyken ($p<0,05$), F1 ile sadece Grup 1 arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Grup 1'den F2'ye doğru gidildikçe ALT düzeyleri artma eğilimi gösterdi.

Tablo 5: Fibrozis evresine göre gruplara ilişkin biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Değişkenler	Grup1 (n:46)	Grup2 (n:38)	F1 (n:29)	F2 (n:11)	p değeri
ALT(U/L)	15,02	20,87	33,03	75,36	p=0,001*
AST(U/L)	16,63	18,26	26,03	54,64	p=0,001*
PLT (10^3 /mikrolitre)	243,78	252,50	242,24	182,91	p=0,003*

* $p<0,05$ Önemli

AST ölçümleri açısından gruplar ikişerli karşılaştırıldığında F2'nin; F1, Grup 2 ve Grup 1 ile arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Grup 1'den F2'ye doğru gidildikçe AST düzeyleri artma eğilimi gösterdi.

PLT ölçümleri açısından gruplar ikişerli karşılaştırıldığında F2'nin; F1, Grup 2 ve Grup 1 ile arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). F2'de PLT değeri diğer gruplara kıyasla daha düşük saptandı.

4.3. APRI ve FIB-4 Parametreleri Açısından Değerlendirme

Gruplar arasında APRI ve FIB-4 hesaplamaları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ilişkin APRI hesaplamaları ikişerli karşılaştırıldığında F2'nin; F1, Grup 2 ve Grup 1 ile arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Grup 1'den F2'ye doğru gidildikçe APRI hesaplama sonuçları artma eğilimi gösterdi.

FIB-4 hesaplamaları açısından gruplar ikişerli karşılaştırıldığında F2'nin; F1, Grup 2 ve Grup 1 ile arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Grup 2'den F2'ye doğru gidildikçe FIB-4 hesaplama sonuçları artma eğilimi gösterdi.

Tablo 6: Fibrozis evresine göre gruplara ilişkin APRI ve FIB-4 hesaplamalarının karşılaştırılması

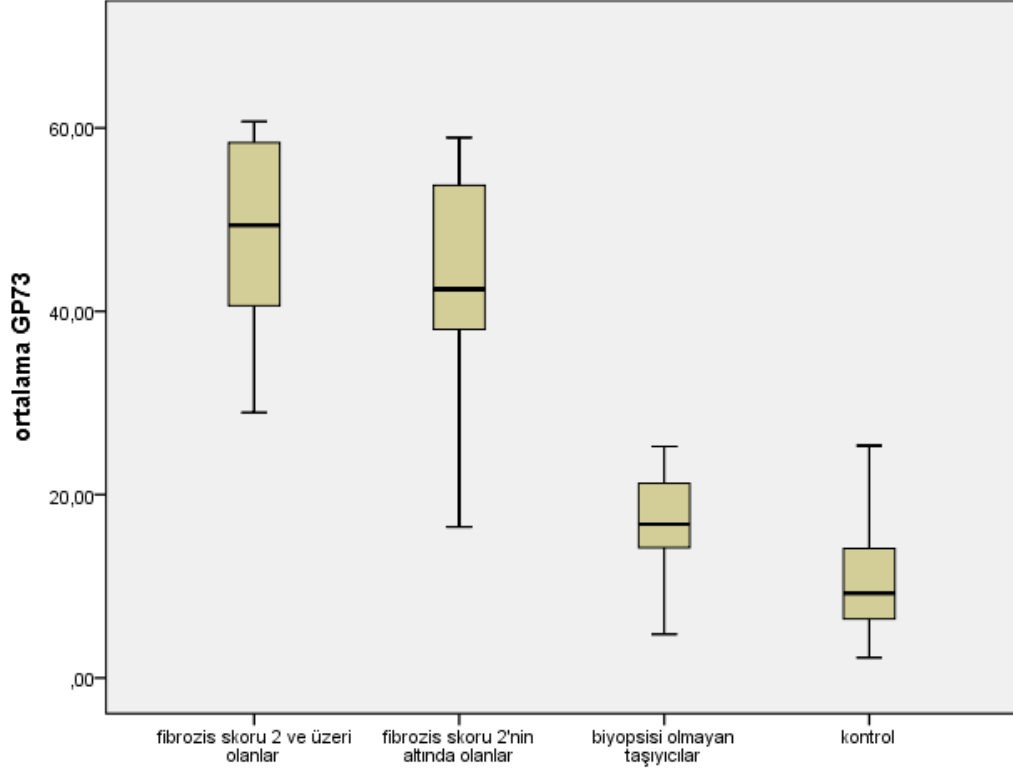
Değişkenler	Grup1 (n:46)	Grup2 (n:38)	F1 (n:29)	F2 (n:11)	p değeri
APRI	0,17	0,18	0,29	0,83	p=0,001*
FIB-4	0,90	0,79	0,85	2,25	p=0,002*

* $p<0,05$ Önemli

4.4. sGP73 Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

sGP73 ortalama değerleri; Grup 1 için 11.40 ± 7.05 ng/ml, Grup 2 için 16.78 ± 6.01 ng/ml, F1 için 43.23 ± 10.99 ng/ml ve F2 için 48.75 ± 10.93 ng/ml olarak saptandı. Gruplara ilişkin sGP73 ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Gruplara ilişkin GP73 ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında F2 ile F1 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p>0,05$) diğer bütün gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Grafi 1: Fibrozis evresine göre gruplara ilişkin sGP73 değerlerinin dağılımı



Tablo 7: Fibrozis evresine göre sGP73 ortalama ve ortanca değerleri

Değişkenler	sGP73 (ng/ml) (Ort±SD)	sGP73 Ortanca (ng/ml)	Sonuç
F2 (n:11)	48,75±10,93	49,38	p=0,001 *
F1 (n:29)	43,23±10,99	42,40	
Grup2 (n:38)	16,78±6,01	16,76	
Grup1 (n:46)	11,40±7,05	8,59	

*p<0,05 önemli

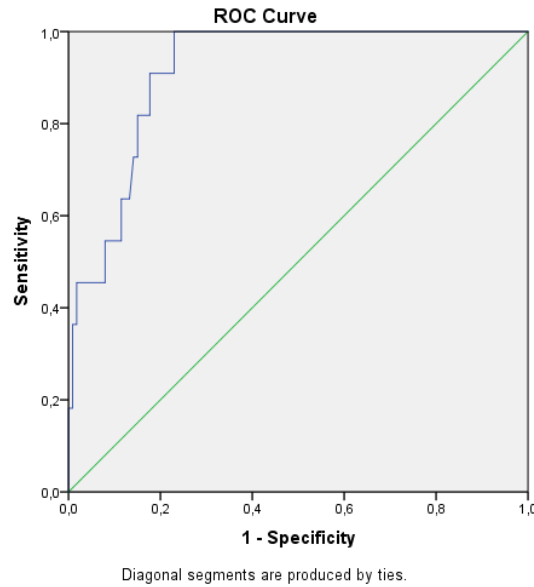
F2 ve F1 grupları için sGP73 düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Grup 1, Grup 2, F1 ve F2 için sGP73 ortanca değerleri sırasıyla 8,59 ng/ml,

16,76 ng/ml, 42,40 ng/ml, 49,38 ng/ml olarak bulundu. F2 ile F1 arasında anlamlı farklılık bulunamamasına rağmen ortancaları arasındaki fark dikkate değerdir.

4.5. sGP73 Konsantrasyonlarının Anlamlı Fibrozis İçin Spesifite ve Sensitivitesi

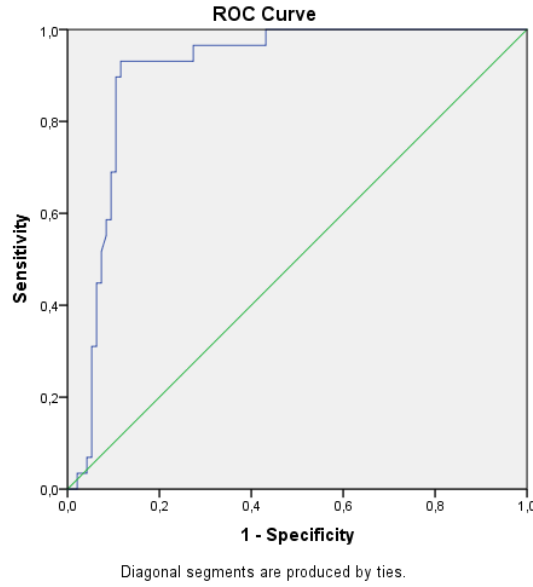
sGP73'ün fibrozis ile ilişkisini değerlendirmek için sGP73 sonuçlarına ROC analizi uygulandı. F2 için kestirim değeri 37,90 ng/ml olarak alındığında eğri altında kalan alanın büyüklüğü area: 0,916 p: 0,001 (%95 CI 0,858 - 0,97) olarak bulundu. Bu kestirim değeri için (Kontrol grubuyla kıyaslandığında) sensitivite: 0,909 (%90,9), spesifite: 0,805 (%80,5) olarak bulundu (Grafı 2).

Grafı 2: Fibrozis skoru 2 ve üzeri olan grup için ROC eğrisi



F1 için kestirim değeri 27,21 ng/ml olarak alındığında eğri altında kalan alanın büyüklüğü area: 0,906 p: 0,001 (%95 CI 0,851 - 0,961) olarak bulundu. Bu kestirim değeri için (Kontrol grubuyla kıyaslandığında) sensitivite: 0,931 (%93,1), spesifite: 0,884 (%88,4) olarak bulundu (Grafı 3).

Grafi 3: Fibrozis skoru 2'nin altında olan grup için ROC eğrisi



4.6. HAİ Skoruna Göre sGP73 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Karaciğer biyopsisi olan bireyler HAİ skoruna göre yeniden gruplandırıldı (Tablo 8). G1 (HAİ skoru 6'nın altında olan bireyler), 13 kadın, 11 erkek toplam 24 kişi; G2 (HAİ skoru 6 ve üzeri olan bireyler) ise 8 kadın, 8 erkek toplam 16 kişiden oluştu. Grupların yaş ortalaması; Grup 1 için $47,65 \pm 10,75$ yıl, Grup 2 için $45,29 \pm 12,65$ yıl, G1 için $42,58 \pm 12,78$ yıl ve G2 için $52,69 \pm 14,34$ yıl idi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 8: HAİ skoruna göre grupların demografik özellikleri

Değişkenler	Grup1 (n:46) (Ort±SD)	Grup2 (n:38) (Ort±SD)	G1 (n:24) (Ort±SD)	G2 (n:16) (Ort±SD)	p değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	28/18	17/21	13/11	8/8	0,525
Yaş	$47,65 \pm 10,75$	$45,29 \pm 12,65$	$42,58 \pm 12,78$	$52,69 \pm 14,34$	0,068

$p > 0,05$ Önemsiz, Grup 1: Kontrol, Grup 2: Biyopsisi olmayan taşıyıcı bireyler, G1: HAİ skoru 6'nın altında olan bireyler, G2: HAİ skoru 6 ve üzeri olan bireyler.

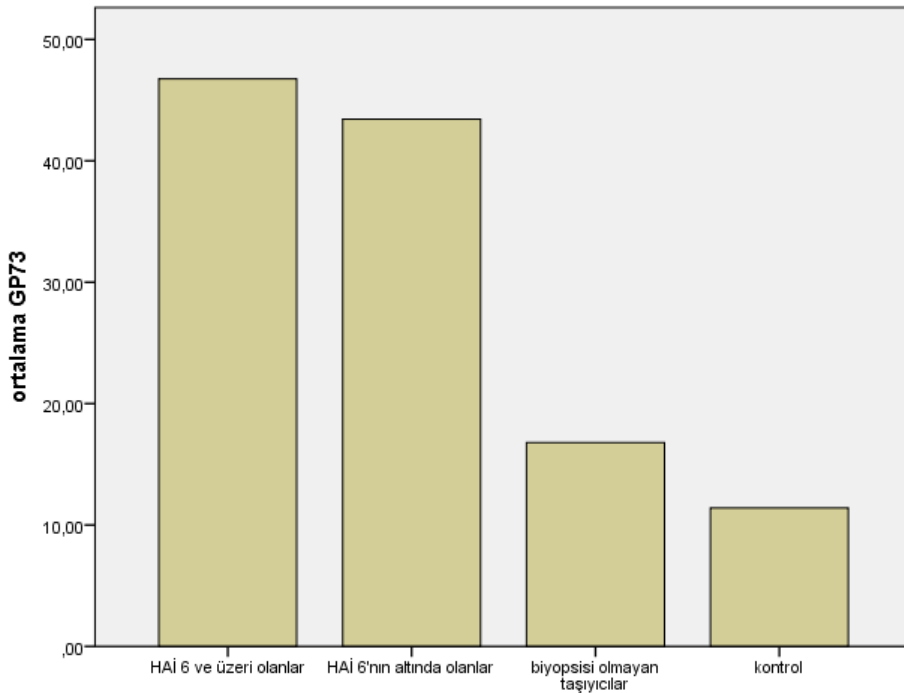
sGP73 ortalama değerleri; Grup 1 için 11,40±7,05 ng/ml, Grup 2 için 16,78±6,01 ng/ml, G1 için 43,42±11,15 ng/ml ve G2 için 46,74±11,11 ng/ml olarak saptandı. Gruplara ilişkin sGP73 ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ilişkin GP73 ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında G2 ile G1 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p>0,05$) diğer bütün gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 9: HAİ skoruna göre sGP73 ortalama ve ortanca değerleri

Değişkenler	sGP73 (ng/ml) (Ort±SD)	sGP73 Ortanca (ng/ml)	Sonuç
G2 (n:16)	46,74±11,11	45,12	p=0,001*
G1 (n:24)	43,42±11,15	43,32	
Grup2 (n:38)	16,78±6,01	16,76	
Grup1 (n:46)	11,40±7,05	8,59	

* $p<0,05$ önemli

Grafi 4: HAİ skoruna göre gruplara ilişkin sGP73 değerlerinin dağılımı



sGP73 değerleri Grup 1'den G2'ye doğru gidildikęe artış gösterdi. G2 ve G1 grupları için sGP73 düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Grup 1, Grup 2, G1 ve G2 için sGP73 ortanca değerleri sırasıyla 8,59 ng/ml, 16,76 ng/ml, 43,32 ng/ml, 45,12 ng/ml olarak bulundu. G2 ile G1 arasında anlamlı farklılık bulunamamasına rağmen ortancaları arasında G2 lehine fark vardır.

4.7. HBV DNA Düzeyine Göre sGP73 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Karaciğer biyopsisi olan bireyler HBV DNA düzeylerine göre yeniden gruplandırıldı (Tablo 10). H1 (HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olan bireyler), 18 kadın, 22 erkek toplam 40 kişi; H2 (HBV DNA düzeyi \geq 2000 IU/ml olan bireyler) ise 20 kadın, 18 erkek toplam 38 kişiden oluştu. Grupların yaş ortalaması; Grup 1 için $47,65 \pm 10,75$ yıl, H1 için $46,30 \pm 13,11$ yıl ve H2 için $45,63 \pm 13,81$ yıl idi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 10: HBV DNA düzeyine göre bireylerin demografik zellikleri

Değişkenler	Grup1 (n:46) (Ort \pm SD)	H1 (n:40) (Ort \pm SD)	H2 (n:38) (Ort \pm SD)	p değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	28/18	18/22	20/18	0,338
Yaş	$47,65 \pm 10,75$	$46,30 \pm 13,11$	$45,63 \pm 13,81$	0,751

$p > 0,05$ nemsiz, Grup 1: Kontrol, H1: HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olan bireyler, H2: HBV DNA düzeyi \geq 2000 IU/ml olan bireyler.

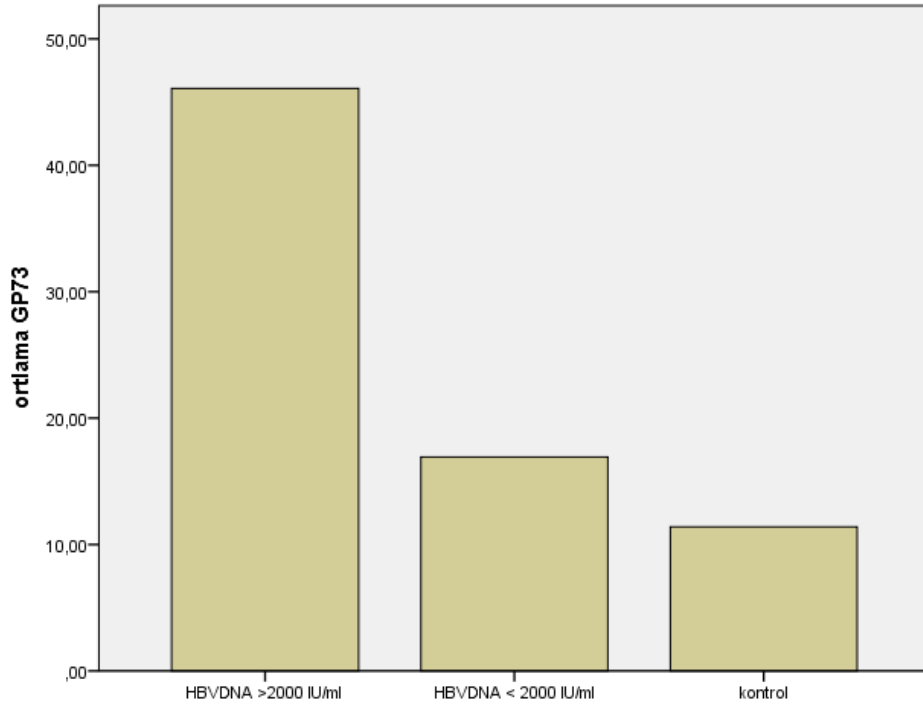
sGP73 ortalama değerleri; Grup 1 için $11,40 \pm 7,05$ ng/ml, H1 için $16,92 \pm 5,93$ ng/ml ve H2 için $46,08 \pm 9,66$ ng/ml olarak saptandı. Gruplara ilişkin sGP73 ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$). Gruplara ilişkin sGP73 ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). sGP73 değerleri Grup 1'den H2'ye doğru gidildikęe anlamlı derecede artış gösterdi.

Tablo 11: HBV DNA düzeyine göre sGP73 ortalama ve ortanca değerleri

Değişkenler	sGP73 (ng/ml) (Ort±SD)	sGP73 Ortanca (ng/ml)	Sonuç
H2 (n:38)	46,08±9,66	44,89	p=0,001*
H1 (n:40)	16,92±5,93	16,76	
Grup1 (n:46)	11,40±7,05	8,59	

*p<0,05 önemli

Grafi 5: HBV DNA düzeyine göre gruplara ilişkin sGP73 değerlerinin dağılımı



5.TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), küresel olarak 2 milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğunu ve 350 milyondan fazla insanın karaciğer sirozu ve primer HCC gibi kronik hepatit komplikasyonları geliştirme riski altında olduğunu tahmin etmektedir (1).

Karaciğer fibrozisinin başlangıcı genellikle sinsidir ve ilgili morbidite ve mortalitenin çoğu siroz gelişiminden sonra ortaya çıkar. Hastaların çoğunda, sirozun ilerlemesi 15-20 yıl sonra ortaya çıkar. Genel olarak, sirozun erken teşhisinin ve nedeninin ortadan kaldırılmasının karaciğer hasarını durdurabileceği, başarılı nakil şansını artırabileceği ve ölüm oranını da azaltabileceği kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisi sirozu saptamada altın standarttır (2, 3).

Golgi proteini 73, başlangıçta normal karaciğerlerin biliyer epitel hücreleri tarafından eksprese edilen ve karaciğer hastalığında hem viral hem de viral olmayan hastalıklar nedeniyle upregüle edilen, yetişkin dev hücreli hepatitlerde başlangıçta tanımlanan yerleşik Golgi membran proteinidir (11). Birçok çalışma, karaciğer hastalıklarında viral nedenlere (HBV, HCV) veya viral olmayan nedenlere (alkole bağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit) bağlı olarak serum GP73 seviyelerinde önemli artışlar olduğunu göstermiştir (4). Bu çalışmalar ışığında KHB tanılı hastalarda sGP73 ile KC fibrozisi arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve karaciğer biyopsisine göre daha noninvaziv bir faktör olarak sGP73'ün kullanılıp kullanılamayacağını göstermeyi amaçladık.

Xu ve arkadaşları 100 HBV taşıyıcısı, 550 KHB hastası, 250 KC-S ve 250 HBV ile ilişkili HCC'li vaka dahil 1150 hasta ve 50 sağlıklı birey ile bir çalışma yaptılar. Serum GP73 seviyeleri HBV taşıyıcılarda $53,15 \pm 22,79$ ng/ml, KHB hastalarında $110,19 \pm 66,91$ ng/ml, HCC'de $195,01 \pm 104,22$ ng/ml ve KC-S'te $225,71 \pm 99,37$ ng/ml bulundu ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,005$). Yapılan analizde KHB'li hastalarda GP73 düzeyleri karaciğer hastalığının şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdi. 100 HBV taşıyıcısı bireye karaciğer biyopsisi yapıldı. Serum GP73 seviyeleri ile patolojik değişikliklerin kapsamı arasındaki korelasyonu incelediler. Ortalama sGP73 konsantrasyonlarının

artan hepatik nekroinflamatuvar dereceleri ve hepatik fibrozis evreleri (Evre 3-4 fibrozis hariç) ile anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. 550 KHB hastası arasında yapılan biyokimyasal değerlendirmede sGP73 seviyeleri ile ALT seviyeleri (r: 0,48, p: 0,001) ve AST düzeyleri (r: 0,51, p<0.001) arasında pozitif korelasyon tespit edildi (73).

Bizim çalışmamızda KC biyopsisi yapılmış olan F1 (Fibrozis skoru 2'nin altında olan bireyler) (43,23±10,99 ng/ml) ve F2 (Fibrozis skoru 2 ve üzeri olan bireyler) (48,75±10,93 ng/ml) gruplarının sGP73 değerleri Grup 1 (Sağlıklı grup) (11,40±7,05 ng/ml) ve Grup 2 (Biyopsisi olmayan taşıyıcı bireyler) (16,78±6,01 ng/ml)'ye göre anlamlı derecede yüksekti (p: 0,001). Bu sonuçlar Xu ve arkadaşlarının KHB ile HBV taşıyıcıları arasında buldukları anlamlı farkı destekler niteliktedir. Ancak F2 ile F1 arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamaması (p>0,05) fibrozis evresinin artmasıyla sGP73'ün ilişkisini ispatlamakta yetersiz kalmasına rağmen Xu ve arkadaşlarının çalışmasında da evre 3-4 fibrozisli grupta benzer şekilde farklılık istatistiksel açıdan önemsiz olarak sonuçlandı. Bizim çalışmamızda F2 grubunun ALT ve AST değerleri açısından F1, Grup 1 ve Grup 2 ile aralarında anlamlı fark bulunmasına rağmen (p: 0,001) diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05). Yine de ALT ve AST değerleri Grup 1'den F2'ye doğru artma eğilimi gösterdi. Bu sonuç Xu ve arkadaşlarının sonuçlarını destekledi.

Wei ve arkadaşları KHB tanılı 2 hasta grubu üzerinde fibrozis ve karaciğer sirozu teşhisi için serum GP73'ü değerlendirme amaçlı bir çalışma yaptılar. Gruplardan biri karaciğer sertliği ölçümü yapılan 761 hastadan, diğeri ise karaciğer biyopsisi yapılan 633 hastadan oluşmaktadır. Elastografi ile karaciğer sertliği ölçülen hastaların tanı eşikleri <F1 (<7,1 kPa), F1 (7,1-8,8 kPa), F2 (8.8-10,7 kPa), F3 (10,7-16,9 kPa) ve F4 (>16.9 kPa) olmak üzere 5 gruba ayırdı. sGP73 konsantrasyonları, F3 grubu hariç, farklı fibrotik gruptaki hastalar arasında anlamlı olarak farklı bulundu. F2 grubundaki (78,46 ± 45,35 ng/ml) sGP73 seviyelerinin, F1 grubundakilere göre (62,54 ± 34,31 ng/ml, p<0,01) anlamlı derecede yüksek olmasının önemli olduğu vurgulandı. Bu sonuç, sGP73 konsantrasyonunun, belirgin fibrozisi (≥F2) hafif fibrozisten (<F2) ayırt etmek için bir belirteç olabileceğini gösterdi. ROC eğrisi analizleri, GP73'ün anlamlı fibrozis (≥F2) tanısı için kestirim değeri 76,6 ng/ml alındığında sensitivitesinin %62,81 (%95 CI: %57,26 - %68,12), spesifitesinin %80,05 (%95 CI: %80,05 - %83,68) ve eğri altında kalan alanın 0,76 olduğunu gösterdi. Karaciğer biyopsisi yapılan hasta grubunda sGP73'ü anlamlı

fibrozisin ($\geq S2$) yeni bir tanısal doku belirteci olarak karakterize etmek için bir ROC analizi yapıldı. ALT'si neredeyse normal olan hastalarda, kestirim değerinin 82 ng/ml olarak ayarlandığı durumlarda sGP73'ün S2 tanısı için sensitivitesi %62,5 (%95 CI: %56,26 – 68,45) ve spesifitesi %80 (%75,9 - 83,68) olarak saptandı. Bu çalışmada HBV DNA sGP73 konsantrasyonu (r: 0,01, p: 0,89) ilişkili olmamasına rağmen, 4log ve üstü HBV DNA'lı hastaların serum GP73 konsantrasyonu 4 log'un altındaki HBV DNA'lı hastalardan anlamlı derecede yüksekti (p: 0,007) (74).

Bizim çalışmamızda sGP73 düzeyleri için F1 (Fibrozis skoru 2'nin altında olan bireyler) ve F2 (Fibrozis skoru 2 ve üzeri olan bireyler) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05). Yine de F2'nin sGP73 ortanca değerinin 49,38 ng/ml olması ve F1'in sGP73 ortanca değerinin 42,40 ng/ml olması bu biyobelirtecin fibrozis ile artış gösterdiği lehinedir. sGP73 düzeyi açısından F2 tanısı için kestirim değeri 37,90 ng/ml olarak alındığında (%95 CI 0,858 - 0,97) sensitivite: %90,9 ve spesifite: %80,5 olarak bulundu. Wei ve arkadaşlarının buldukları sonuca kıyasla çalışmamızda anlamlı fibrozisin ayırımında daha yüksek oranda spesifite ve sensitivite elde edildi. HBV DNA düzeyine göre oluşturulan grupların sGP73 düzeyleri karşılaştırıldığında H2 (HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml olan bireyler) (46,08 \pm 9,66 ng/ml), H1 (HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olan bireyler) (16,92 \pm 5,93 ng/ml) ve Grup 1 (11,40 \pm 7,05 ng/ml) için tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p: 0,001). sGP73 düzeyleri Grup 1'den H2'ye doğru gidildikçe artış gösterdi. Bu sonuç Wei ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemiştir.

Xu ve arkadaşları 109 HBV taşıyıcısı, 250 KHB hastası ve 138 KC-S dahil toplam 497 kişiyi ve 50 sağlıklı bireyi dahil ettikleri bir kohort çalışması yaptı. sGP73 seviyelerini, HBV taşıyıcı grubu için 44,64 ng/ml (32,53 - 61,69 ng/mL), KHB hasta grubu için 72,98 ng/ml (47,31 - 122,50 ng/mL) ve KC-S grubu için 111,90 ng/ml (77,74 - 213,50 ng/mL) saptandı. Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p<0,005). Bu bulgular sGP73 düzeylerinin kronik HBV enfeksiyonunun karaciğer hastalığı progresyonu ile pozitif korelasyon gösterdi (r: 0,507, p<0,001). sGP73 seviyeleri, farklı derecelerde hepatik nekroinflamasyon ve farklı evrelerde karaciğer fibrozisi olan hastalar arasında karşılaştırıldı. sGP73

seviyeleri hepatik nekroinflamasyon aktivite derecesinde (H: 242,5, $p<0,001$) ve karaciğer fibrozisi evresindeki (H: 155,6, $p<0,001$) artışı ile anlamlı olarak yükseldi. Ayrıca, artan sGP73 konsantrasyonlarının, hepatik nekroinflamasyon dereceleri ($r: 0,682$, $p<0,05$) ve karaciğer fibrozis evreleri ($r: 0.539$, $p<0,05$) artışı ile anlamlı derecede paralel olduğu bulundu (75).

Çalışmamızdaki gruplar incelendiğinde Grup 2'deki bireyler KC biyopsisi yapılmamış HBV taşıyıcılarından oluşturuldu. Bu grupta fibrozis olmadığı düşünülmekte çünkü KC'de herhangi bir inflamasyon ve hasar saptanmadığından biyopsiye gerek görülmemiş bireylerden oluşmaktadır. F1 grubu ise inflamasyon saptanıp biyopsi yapılan ancak sonuçta anlamlı fibrozis saptanmayan bireylerden oluşmaktadır. Bu iki grup arasında saptanan istatistiksel açıdan anlamlı farklılık KC biyopsisinin yapılış şeklini düşündürmektedir. Belli bir alandan parça alınarak, alınan bu parçanın incelenmesi ile fibrozis derecesi belirlenmekte ve karaciğerin tamamı değerlendirilememektedir. Bu açıdan bakıldığında aslında KC'de gerçekleşen inflamatuvar olayın bıraktığı hasar tam olarak incelenememektedir. F1 ile Grup 2 arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark yine fibrozis açısından daha ayrıntılı değerlendirmelere açıktır.

Çalışmamızda F2(n:11) ile F1(n:29) grubunda birey sayısının az olması kısıtlayıcı faktör olarak rol oynamıştır. Bu gruplar arasında ortalama sGP73 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Xu ve arkadaşlarının ulaştığı KC hastalığı progresyonu ile sGP73 düzeyleri pozitif korelasyon gösterir sonucuna tamamıyla ulaşılamadı. Örneklem sayısı artırılarak yapılacak yeni çalışmalarla aradaki farkın anlamlı fibrozis lehine açılacağı kanaatindeyiz. Bunun da sebebi ortanca sGP73 değerleri arasındaki farktır. Wei ve arkadaşları gibi biz de hastaları HAI skoruna göre yeniden grupladık. Grup 1 ve Grup 2'de hiçbir değişiklik yapılmadı. Biyopsisi yapılan bireyler için ortalama sGP73 düzeyleri G1'de $43,42\pm 11,15$ ng/ml ve G2'de $46,74\pm 11,11$ ng/ml olarak saptandı. Anlamlı inflamasyon grubunda anlamlı fibrozis grubuna göre sayı 11'den 16'ya yükselmiş olsa da G2 ile G1 arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$) ve diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Sonuçlar fibrozis evresine göre yapılan gruplamadaki sonuçlarla benzer olup HAI skoru ile fibrozis

evresinin sGP73 arasındaki ilişkileri arasında üstünlük saptanamadı. Bu durum örneklem sayısından kaynaklanmış olabileceği için daha fazla hasta sayısı ile yeni çalışmalar yapılabilir.

Wei ve arkadaşları normal veya hafif yükselmiş (<2 ULN) ALT'ye sahip olan HBV hastalarında karaciğer inflamasyonu ve fibrozisin tanısı için invaziv olmayan bir biyobelirteç tanımlamak amaçlı serum GP73'ün tanısıl performansını araştırdılar. Bu çalışmaya 220 hasta dahil edildi. İnflamasyon derecesine göre gruplandırıldığında G0-1(n:142), G2(n:53), G3(n:20), G4(n:5) olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Bu kişilere fibrozis skoruna göre S0-1(n:106), S2(n:41), S3(n:26), S4(n:47) şeklinde ikinci bir gruplama yapıldı. Anlamlı inflamasyon olmayan hastalar (<G2) ve belirgin inflamasyonu olan hastalar (\geq G2) olarak gruplar ikiye ayrılıp grupların sGP73, ALT, AST ve PLT düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında sGP73 [$<$ G2 44,53 (33,03 – 58,60) ng/ml, \geq G2 76.85 (52,60 – 113,30) ng/ml] düzeyleri yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$). Önemli fibrozisi olmayan hastalar (<S2) ve anlamlı fibrozisli hastalar (\geq S2) olarak gruplar tekrar ikiye ayrıldığında; gruplar arasında sGP73 [$<$ S2 43,23 (31,51 – 57,57) ng/ml, \geq S2 62,69 (93,35 – 46,55) ng/ml] AST ve PLT düzeyleri yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken ($p<0,05$), ALT düzeyleri yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0,05$). Karaciğer fibrozisi göz önüne alındığında, ROC analizi, önemli karaciğer fibrozisi olan ve olmayan hastalar arasında ayırım yapmak için 84,49 ng/ml'yi sGP73'ün optimal bir kestirim değeri olarak tanımladı. sGP73'ün 84,49 ng/ml'lik kesme değeri (AUC: 0,742) ile sensitivite %30,70, spesifite %96,23 olarak saptandı (76).

Bizim çalışmamızda Wei ve arkadaşlarının sonuçlarına ters olarak, biz G2 (anlamlı inflamasyonu olan grup) ile G1 (anlamlı inflamasyonu olmayan grup) arasında ortalama sGP73 düzeyleri açısından istatistiksel yönden anlamlı farklılık bulamadık. Bu hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabileceği gibi aynı zamanda bir kısım serum örneğinin yapılan KC biyopsisi ile eş zamanlı değil de poliklinik kontrolü sırasında alınmış olması ile ilişkili olabileceğini düşündük. Fibrozis evresine göre gruplar incelendiğinde ortalama sGP73 düzeyleri için fibrozis varlığı ile yokluğu arasında anlamlı fark saptanabilmişken, anlamlı fibrozis ile

belirgin olmayan fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Bu durum Wei ve arkadaşlarının bulduğu sonuçla çelişmesine rağmen ortancalar arasındaki fark F2’de sGP73 düzeyinin arttığı yönünde olup Wei ve arkadaşlarını destekler niteliktedir. Ayrıca ALT, AST ve PLT düzeyleri karşılaştırıldığında F2 ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunurken ($p<0,05$) diğer grupların kendi arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Bu durum ALT için Wei ve arkadaşları ≥ 2 ULN ALT çalışmaya dahil etmediklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Grup 1’den F2’ye doğru ortalama ALT ve AST düzeylerinde artış gözlemledik. Ortalama PLT değeri için ise ilk 3 grupta normal değerler arasında olmakla birlikte F2 grubunda ($182,91 \cdot 10^3$ /mikrolitre) bu düzey ortalamasında düşüş gözlemlendi ($p: 0,003$). Bu sonuçlar ile AST ve PLT açısından Wei ve arkadaşları ile benzer sonuçlar elde edildi. Yaptığımız ROC analizinde fibrozisi olan ve olmayan bireyleri ayırt etmek için sGP73 düzeyi açısından F1 tanısı için kestirim değeri 27,21 ng/ml olarak alındığında (%95 CI 0,851 - 0,961) sensitivite: %93,1 ve spesifite: %88,4 olarak bulundu. Wei ve arkadaşlarına göre kestirim değeri daha düşük alındığı için duyarlılıkta artış özgülükte düşüş gözlemlendi.

Yao ve arkadaşları antiviral tedavi almamış 367 KHB tanılı hastayı içeren bir çalışma yaptılar ve bu çalışmaya farklı bir merkezden karaciğer fibrozisi olan 82 hastayı (entekavir tedavisi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsisi yapılmış bireyler) dahil ettiler. Ek olarak çalışmada 121 sağlıklı gönüllü kullandılar. sGP73 ve karaciğer nekroinflamatuvar lezyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kronik HBV ile takipli hastalardaki ortalama sGP73 konsantrasyonu [86,40 (61,79 - 123,36) ng/ml], sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti [35,07 (24,97 – 45,37) ng/ml]. Diğer analizler, sGP73 konsantrasyonlarının karaciğer enflamatuvar aktivitesinin kötüleşmesiyle aşamalı [METAVİR skorlama sistemine göre A0 (fibrozis yok)’dan A3’e doğru fibrozis şiddeti artar] bir şekilde arttığını gösterdi [A1, 66,67 (5,42 – 87,27); A2, 105,29 (78,40 – 140,10); A3, 129,53 (107,61 - 178,62) ng/ml]. Bu sonuçlar serum GP73’ün kronik HBV ile enfekte olmuş kişilerde karaciğer hasarının ilerleyişini yansıtmaya potansiyeline sahip olduğunu gösterdi (77).

Bizim çalışmamızda da Yao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi HBV pozitif olan grupların sGP73 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). HBV ile karşılaşmış ve belirli miktarda virüs ihtiva eden (< 20 IU/ml) kişilerde başlamış olan bir karaciğer hasarının göstergesi olarak sGP73 değerli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Fibrozis ile düzeyleri daha fazla arttığından prognostik gösterge olarak da kullanılabilir. Fakat çalışmamızda Yao ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak sGP73 düzeyi fibrozis derecesindeki artışı göstermede istatistiksel açıdan başarısız olmuştur. Yine de sonuçlar daha fazla hasta ile yapılacak yeni çalışmalar için teşvik edici değerdedir.

Cao ve arkadaşları 801 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada mevcut diğer invaziv olmayan yöntemlerle karşılaştırıldığında HBV'de anlamlı fibrozis için sGP73'ün tanısal doğruluğunu belirlemeyi amaçladılar. Çalışmaya 400 KHB tanılı antiviral kullanmamış birey, 92 KHB tanılı antiviral kullanmış birey ve 309 HBV'ye bağlı olmayan kronik karaciğer hastalığı tanılı birey dahil edildi. HBeAg durumu, ALT düzeyi ve önemli inflamasyon veya steatozun varlığına bakılmadan anlamlı fibrozisli (S2-4) hastalarla anlamlı olmayan fibrozisli (S0-1) hastalar karşılaştırıldığında sGP73 yükseldi. Anlamlı fibrozisli hastalarda sGP73'ün anlamlı derecede yükselmesi, antiviral tedavi alan hastalarda değil, tedavi almamış hastalarda gözlemlendi. sGP73'ün tanısal performansı, anlamlı fibrozis (AUROC, 0,75, %95 CI: 0,70 – 0,79), şiddetli fibrozis (AUROC, 0,76, %95 CI: 0,71 - 0,81) veya HBV'ye bağlı siroz (AUROC, 0,72, %95 CI: 0,65 - 0,78) varlığının tahmin edilmesinde iyi olduğu bulundu. Önemli fibrozis tanısında sGP73'ün AUROC'si LS(Elastografi) ile benzer ancak APRI ve FIB-4'dekinden anlamlı derecede daha yüksek olduğunu belirttiler. sGP73'ün APRI ve FIB-4'e üstünlüğü, şiddetli fibrozis tanısında azaldı ve siroz tanısında kayboldu. sGP73'teki her 1 ng/mL'lik artış, tüm hastalarda veya kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda önemli fibrozis varlığında 1,012 (%95 CI: 1,005 - 1,019) veya 1,025 (%95 CI: 1,014 - 1,036) oranında artışa neden oldu. Bu nedenle, bu çalışma popülasyonunda, serum GP73 bağımsız olarak anlamlı fibrozis varlığı ile ilişkilendirildi (78).

Cao ve arkadaşları antiviral kullanmamış HBV hastalarında anlamlı fibrozis için sGP73'ün tanısal doğruluğunu belirlemeyi ve anlamlı fibrozis için tanısal

doğruluğun iyileştirilmesine yönelik sGP73 ve Elastografi'yi(LS) birleştiren yeni bir algoritma oluşturup doğrulamayı amaçladıkları bir çalışma yaptılar. Çalışmaya KC biyopsisi yapılan antiviral kullanmamış HBV'li 400 hasta dahil edildi. Hiç/minör fibrozisli hastalarla (S0-1; Medyan, IQR: 44, 29 – 60,5 ng/mL) anlamlı fibrozisli hastalar (S2-4; Medyan, IQR: 74,5, 49 – 108,3 ng/mL, $p<0.001$) karşılaştırıldığında her iki sette de sGP73 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmanın devamında sGP73, fibrozisin varlığı için bağımsız bir belirleyici olarak tanımlandı (OR, %95 CI: 1,02, 1,01-1,03, 1 ng/mL artış başına, $p<0,001$). sGP73'ün anlamlı fibrozis için tanısal doğruluğu göreceli olarak iyi bulundu (AUROC, %95 CI: 0,76, 0,71 - 0,82) ve HBV DNA yükünden etkilenmedi. sGP73, FIB-4 (AUROC, %95 CI: 0,66, 0,60 – 0,73) ve APRI'den (AUROC, %95 CI: 0,69, 0,63-0,76) daha iyi bir teşhis performansına sahip bulundu (79).

Bizim çalışmamızda her ne kadar Cao ve arkadaşlarının çalışmalarına nazaran ortalama sGP73 düzeyleri, anlamlı fibrozis ile belirgin olmayan fibrozisi ayırmadaki başarısı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeyip ortancalar arasındaki farkla savunulsa da Cao ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da fibrozisli bireylerle fibrozisi olmayan bireyleri ayırt etmede sGP73 iyi bir biyobelirteç olarak kendini ispatladı. Karaciğer biyopsisinin yapılış şekli dolayısıyla karaciğerin bütünü için tümevarımla bilgi vermesi nedeniyle gruplarımıza Elastografi (LS) uygulanması halinde fibrozis derecesi ile sGP73 arasındaki ilişki daha net ortaya konulabilirdi. Nitekim Cao ve arkadaşlarının çalışmalarında LS ile sGP73 düzeylerinde fibrozis ile anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiş. LS ile daha bütüncül yaklaşım yapılacak yeni çalışmalarda KC biyopsisine nazaran hem daha az invaziv işlem hem de daha doğru sonuçlar anlamına gelmektedir.

Çalışmamızda gruplar APRI hesaplamaları açısından karşılaştırıldığında F2'nin; F1, Grup 2 ve Grup 1 ile arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Grup 1'den F2'ye doğru gidildikçe APRI hesaplama sonuçları artma eğilimi gösterdi. Gruplar FIB-4 hesaplamaları açısından karşılaştırıldığında F2'nin; F1, Grup 2 ve Grup 1 ile arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Grup 2'den F2'ye doğru gidildikçe FIB-4 hesaplama

sonuçları artma eğilimi gösterdi. sGP73 F1 ile Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 1 ayrımını iyi yapabilmesine rağmen APRI ve FIB-4 bu konuda başarısız oldu. Anlamlı fibrozis ile belirgin olmayan fibrozis ayrımında ise sGP73, tanı üstünlüğünü kaybetti. Cao ve arkadaşlarının bulgularıyla uyuşan nitelikte sonuçlar olarak kabul edildi.

Wei ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 200 sağlıklı kontrol, 200 KHB hastası, 200 HCC (HBV ilişkili) hastası ve HBV'ye bağlı akut karaciğer yetmezlikli 210 hastada sGP73 düzeylerini değerlendirdiler. sGP73 düzeyleri KHB'li hastalarda $64,65 \pm 44,99$ ng/mL ve sağlıklı kontrollerde $35,37 \pm 12,41$ ng/mL olarak ölçüldü ($p < 0,0001$) (80).

Bizim çalışmamızda da ortalama sGP73 düzeyleri açısından HBV pozitif bütün gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık vardı. Wei ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu sonuçlar olarak kabul edildi.

Xu ve arkadaşları KHB'li 183 hasta, akut karaciğer yetmezliği (AKY) olan 35 hasta ve HBV ile ilişkili dekompanse karaciğer sirozlu (HBV-DS) 35 hasta dahil olmak üzere toplam 253 kronik HBV enfeksiyonlu hastayı dahil ettikleri bir çalışma yaptılar. Yapılan sGP73 ölçümleri sonuçları patolojik derecelendirme ve evrelemeye göre gruplanarak bakıldığında ortalama değerleri G1($70,55 \pm 29,63$), G2($112,08 \pm 57,26$), G3($190,27 \pm 73,19$), G4($250,28 \pm 85,76$), S1($75,31 \pm 35,76$), S2($101,92 \pm 47,67$), S3($192,60 \pm 93,47$), S4($221,38 \pm 83,05$) olarak bulundu. sGP73 seviyeleri ile karaciğer patolojik derecelendirme ve evreleme arasındaki korelasyona bakıldı. sGP73 seviyeleri, artmış karaciğer iltihabı aktivite derecesi (F: 51,50; $p < 0,0001$) ve artmış karaciğer fibrozis evresi (F: 28,85; $p < 0,0001$) ile anlamlı şekilde arttı. sGP73 seviyeleri ile hepatik inflamasyon aktivitesi derecesi (r: 0,737; $p < 0,0001$) ve karaciğer fibrozis evresi (r: 0,692; $p < 0,0001$) arasında pozitif korelasyon gösterildi. Serum HBV DNA içeriğine göre KHB'li 183 hasta dört gruba ayrıldı: $< 1.0E+06$, $1.0E+06 - 1.0E+07$, $1.0E+07 - 1.0E+08$ ve $> 1.0E+08$ kopya/ml. sGP73 seviyeleri ve HBV DNA miktarı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde dört grup arasında sGP73 düzeyinde anlamlı fark yoktu (F: 0,513; $p > 0,05$) (81).

Çalışmamızda hepatik inflamasyon derecesi ve fibrozis evresine göre yapılan gruplamalarda karaciğer hasarıyla sGP73 artışının ilişkili olduğu fakat anlamlı

fibrozis ve enflamasyon ile belirgin olmayan fibrozis ve enflamasyonun ayrı ayrı değerlendirmelerinde ilişki ölçütü zayıf olan bir artış görüldü. Hasta sayısında yapılacak artış ile yeni çalışmalarda daha anlamlı veriler elde edilebilir. HBV DNA düzeyine göre gruplamalar tekrar yapıldığında Grup 1'de değişiklik olmazken, ortalama sGP73 düzeyleri H1'de $16,92 \pm 5,93$ ng/ml ve H2'de $46,08 \pm 9,66$ ng/ml olarak bulundu. Tüm gruplar arası farklılık istatistiksel yönden anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$). Sonuçlarımız Cao ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumsuzdu. HBV DNA yüksekliği patolojik olarak tam oturmuş bulgular yaratmasa da yarattığı enflamatuvar ortamda yükselen sGP73 düzeyleri KC hasarının göstergesi olarak kullanılması gereken bir biyobelirteç olarak sGP73'ün değerli olduğunu gösterdi.

Qiao ve arkadaşları sGP73'ün, kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun ilerlemesini değerlendirmedeki rolünü netleştirmek amaçlı 421 KHB, 944 KC-S (HBV'ye bağlı), 127 HCC (HBV pozitif) ve 958 sağlıklı bireyi dahil ettikleri bir çalışma yaptılar. Yapılan ölçümlerde sGP73 düzeyleri kontrol grubunda $48,46 \pm 27,67$ mg/mL (%95 CI: 46,70 – 50,21 mg/mL), KHB grubunda $65,93 \pm 55,71$ mg/mL (%95 CI: 60,67 – 71,21 mg/mL) olarak ölçüldü. HBV DNA-pozitif grupta sGP73 düzeyi ile HBV DNA kopya sayısı arasında pozitif korelasyon bulundu ($r: 0,25$, $p < 0,01$). HBV DNA-pozitif hastalarda sGP73 seviyeleri, HBV DNA-negatif hastalardakinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,0001$) (82).

HBV DNA artışıyla sGP73 düzey artışı arasındaki ilişki bizim çalışmamızda da mevcuttu. Sonuçlarımız Qiao ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu.

Gu ve arkadaşları sağlıklı bireylerde ve karaciğer hastalığı olan bireylerde sGP73'ü ölçmek ve sGP73'ü karaciğer hastalığının erken teşhisi için bir biyobelirteç olarak doğrulamak amacıyla 155 karaciğer hastalığı [Hepatit(n:57), Siroz(n:69), HCC(n:29)] olan, 36 karaciğer dışı hastalığı olan ve 72 sağlıklı bireyi dahil ettikleri bir çalışma yaptılar. Her bir karaciğer hastalığı kategorisindeki HBV pozitif ve negatif hastalarda sGP73 konsantrasyonları karşılaştırıldı ve anlamlı bir sGP73 farkı gözlenmedi ($p > 0,05$) (83).

Bizim çalışmamızda HCC ve karaciğer dışı hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. HBV DNA ile sGP73 arasında bulduğumuz anlamlı ve pozitif yönlü ilişki

Gu ve arkadaşları tarafından saptanmadı. Bu sadece HBV pozitif olan HCC, siroz ve hepatit tanılı hastaları çalışmaya aldıklarında kişi sayısının azalması ile ilişkili olabileceği gibi yapılan diğer çalışmalarda saptanan HCC ve sirozda sGP73 düzeylerinde anlamlı fibrozisli hastaların sGP73 düzeylerine kıyasla anlamlı artış gözlenememesinin sonuçları etkilemesi ile de ilişkili olabilir.

Liu ve arkadaşları sağlıklı bireylerde ve karaciğer hastalığı olan bireylerde GP73 ekspresyonunu saptamak ve farklı karaciğer hastalığı olan bireylerde GP73 ile diğer serum belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladıkları bir çalışma yaptılar. Bu çalışmaya 478 sağlıklı birey, 80 HBeAg pozitif KHB hastası, 92 HBeAg negatif KHB hastası, 74 karaciğer fibrozis hastası ve 50 HCC hastası dahil toplam 774 bireyi dahil ettiler. Toplam 172 KHB hastası için, kantitatif HBV DNA ve sGP73 arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu, fakat ilişki derecesi çok düşüktür (p: 0,017). sGP73 konsantrasyonları karaciğer fibrozis hastaları grubunda sağlıklı bireylere (p<0,001), HBeAg pozitif KHB grubuna (p<0,001) ve HBeAg negatif KHB grubuna (p<0,001) göre anlamlı olarak arttı (84).

Bizim çalışmamızda gruplar HBV DNA düzeyine göre ayrıldığında bulunan sGP73 düzeyleri arasındaki fark Liu ve arkadaşlarının sonucuyla uyumlu olmakla birlikte ilişki derecesi düşük değildi (p<0,0001). sGP73 düzeyleri Liu ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da fibrozis saptanan bireylerde Grup 2 ve Grup 1'e göre anlamlı farklılık gösterdi (p: 0,001)

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Kronik Hepatit B tanılı bireylerin KC biyopsisindeki fibrozis evresi ile serum GP73 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

46 sağlıklı birey ile HBV pozitif tanısı olup KC biyopsisi varlığına ve fibrozis evresine göre toplamda 3 gruba ayrılan 78 kişi olmak üzere toplam 124 kişi çalışmaya alınmıştır.

Aşağıda verilen sonuçlar bulunmuştur.

- 1) Gruplara ilişkin sGP73 ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ilişkin GP73 ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında F2 (Fibrozis skoru 2 ve üzeri olan bireyler) ile F1 (Fibrozis skoru 2'nin altında olan bireyler) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p>0,05$) diğer bütün gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). F2 ile F1 arasında anlamlı farklılık bulunamamasına rağmen ortancaları arasındaki fark dikkate değerdir.
- 2) F2 için kestirim değeri 37,90 ng/ml olarak alındığında eğri altında kalan alanın büyüklüğü area: 0,916 p: 0,001 (%95 CI 0,858 - 0,97) olarak bulundu. Bu kestirim değeri için sensitivite: 0,909 (%90,9), spesifite: 0,805 (%80,5) olarak bulundu.
- 3) F1 için kestirim değeri 27,21 ng/ml olarak alındığında eğri altında kalan alanın büyüklüğü area: 0,906 p: 0,001 (%95 CI 0,851 - 0,961) olarak bulundu. Bu kestirim değeri için sensitivite: 0,931 (%93,1), spesifite: 0,884 (%88,4) olarak bulundu.
- 4) HAİ skoruna göre gruplar yeniden oluşturuldu. Gruplara ilişkin sGP73 ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ilişkin GP73 ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında G2 (HAİ skoru 6 ve üzeri olan bireyler) ile G1 (HAİ skoru 6'nın altında olan bireyler) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p>0,05$)

diğer bütün gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

- 5) HBV DNA düzeyine göre gruplar yeniden oluşturuldu. Gruplara ilişkin sGP73 ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ilişkin sGP73 ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). sGP73 değerleri Grup 1'den H2'ye (HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml olan bireyler) doğru gidildikçe anlamlı derecede artış gösterdi.

Çalışmamızda da gösterildiği gibi sGP73 KC hasarını ve fibrozisini göstermede değerli bir biyobelirteç olmakla birlikte gelecek vaatetmektedir. Her ne kadar fibrozis derecelerindeki artışı ayırt etmekte başarısız olmuş olsa da bu konuda özellikle hasta sayısının az olması kısıtlayıcı faktör olarak rol oynamıştır. Bu konuda tedavi başlanmamış KC biyopsisi yapılmış birey bulmak kurumumuzda çalışma şartları içerisinde zor olması sebebiyle bu kısıtlayıcı faktör aşılamamıştır.

Diğer kısıtlayıcı faktörlerden biri de KC biyopsisinin yapılaş şeklidir. KC'in yapısıyla ilgili ufak bir alandan yola çıkarak karar verilmekte olup LS gibi daha geniş bilgi ile hareket edilmesi daha anlamlı sonuçlar verebilirdi.

Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise KC-S bireylere KC biyopsisi yapılamamasıdır. Bu tür bireyler belirlendiğinde antiviral tedavi biyopsisiz başlandığında çalışmaya alınan hasta sayısının azalmasına sebep olmuştur.

Başka bir kısıtlayıcı faktör ise HBV taşıyıcı grup ile sağlıklı gruba biyopsi yapılamamış olmasıdır.

Literatürdeki veriler sGP73'ün HCC, karaciğer hasarı ve fibrozis derecesiyle olan ilişkisini kanıtlamaktadır. Bizim çalışmamızdaki veriler de bu yönde olmasına rağmen SUT'ta yer alan ve tedavi kriterlerinden biri olan Fibrozis skoru 2 sınırının altında ve üstünde kalan iki grup arasında sGP73 düzeyi ile ilişki açısından anlamlı fark bulamadık.

sGP73 ile HBV pozitif hastaların karaciğer hasarı arasında ilişki vardır. Fibrozis ile sGP73 düzeyi ilişkili olmakla birlikte fibrozis derecesindeki artış ile sGP73 düzeyi arasındaki ilişki pozitif yönlü zayıf ve istatistiksel açıdan anlamsız bir ilişkidir. Daha fazla hasta sayısı ile daha ileri çalışmalar yapılması önerilir.

7.KAYNAKÇA

1. Eyong EM, Yankam BM, Seraphine E, Ngwa CH, Nkfusai NC, Anye CS, et al. The prevalence of HBsAg, knowledge and practice of hepatitis B prevention among pregnant women in the limbe and Muyuka health districts of the south west region of Cameroon: A three-year retrospective study. *Pan Afr Med J.* 2019;32:1–11.
2. Pournik O, Dorri S, Zabolinezhad H, Alavian SM, Eslami S. A diagnostic model for cirrhosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: An artificial neural network approach. *Med J Islam Repub Iran.* 2014;28(1):1–6.
3. Alépée N, Bataller R, Brenner D a, Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. Reconfigurable microfluidic hanging drop network for multi-tissue interaction and analysis supplement. *Hepatology [Internet].* 2012;1(2):167–75. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051516>
<http://www.mdpi.com/1422-0067/16/3/5517>
<http://link.springer.com/10.1007/s10047-015-0834-0>
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961215007097>
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac502383e>
4. Ba MC, Long H, Tang YQ, Cui SZ. GP73 expression and its significance in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9):874–81.
5. Wells JT, Perrillo R. Chapter 79 – Hepatitis B [Internet]. Tenth Edit. Sleisenger and Fordtran’s *Gastrointestinal and Liver Disease.* Elsevier Inc.; 2016. 1309-1331.e4 p. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978145574692700079X>
6. Tosun S, Aygün O, Özdemir HÖ, Korkmaz E, Özdemir D. The impact of economic and social factors on the prevalence of hepatitis B in Turkey. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1–9.
7. Gao Y, He J. More clinical guideline inconsistency regarding the prevention

- of hepatitis B and C virus transmission. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016;44(10):1190–1. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.03.061>
8. Beeching NJ. Hepatitis B infections [Internet]. Vol. 329, *Bmj*. Elsevier Inc.; 2004. 1059-1060 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0126-5.00015-X>
 9. Thio CL, Hawkins C. 148 - Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus A2 - Bennett, John E. [Internet]. Eighth Edi. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Inc.; 2015. 1815-1839.e7 p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978145574801300148X>
 10. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(1):47–61.
 11. Zhang X, Wang T, Dai X, Zhang Y, Jiang H, Zhang Q, et al. Golgi protein 73 facilitates the interaction of hepatitis C virus NS5A with apolipoprotein E to promote viral particle secretion. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2016;479(4):683–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.152>
 12. Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, Schmitt-Gräff A, Gusmirovic I, Solomon H, et al. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1087–95.
 13. Kıyan M. Hepatit B virusu. Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit 1*. Baskı. İstanbul. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*. 2001;85- 120.
 14. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):351–66.
 15. Blumberg BS, Alter HJ. A “New” Antigen in Leukemia Sera. *JAMA* [Internet]. 1965 Feb 15;191(7):541–6. Available from:
<https://doi.org/10.1001/jama.1965.03080070025007>

16. Purcell H. The Discovery of the Hepatitis Viruses. *Gastroenterology* [Internet]. 1993;104(4):955–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90261-A](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(93)90261-A)
17. Dane DS, Cameron CH ,Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigenassociated hepatitis. *Lancet*. 1970;1(7649):695-8.
18. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (editors). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 3 rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1204-3157.
19. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B : 2000 — Summary of a Workshop. *Gastroenterology* [Internet]. 2001;120(7):1828–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(01\)70190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(01)70190-4)
20. Robinson WS, Clayton DA, Greenman RL. DNA of a Human Hepatitis B Virus Candidate. 1974;14(2):384–91.
21. Jeong GU, Ahn B-Y. Aurora kinase A promotes hepatitis B virus replication and expression. *Antiviral Res* [Internet]. 2019;104572. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354219301871>
22. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(1):S117–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.016>
23. T Jake L. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology*. 2009;49:S13–21.
24. Bartlett JG. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *Infect Dis Clin Pract*. 2004;12(6):388–9.
25. Aşkar E. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. (Uzmanlık Tezi). Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2006.

26. Toyama M, Sakakibara N, Takeda M, Okamoto M, Watashi K, Wakita T, et al. *1 P re of. Virus Res* [Internet]. 2019;197677. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197677>
27. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, et al. Long-Term Outcome of Chronic Type I3 Hepatitis in Patients Who Acquire Hepatitis B Virus Infection in Childhood. 1999;905–10.
28. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B : current epidemiology in the Americas and implications for management. 2006;787–98.
29. Wei Y, Tiollais PK. Molecular biology of hepatitis B virus. *Clin Liver Dis* 1999; 3:189–219.
30. Kato H, Orito E, Gish RG, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, et al. Characteristics of Hepatitis B Virus Isolates of Genotype G and Their Phylogenetic Differences from the Other Six Genotypes (A through F). 2002;76(12):6131–7.
31. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condreay LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology*. 2000;31(5):1037–44.
32. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):48–64.
33. Hu J, Protzer U, Siddiqui A. Revisiting Hepatitis B Virus: Challenges of Curative Therapies. *J Virol*. 2019;93(20).
34. Hepatitis B, Taylor LE. *Viral Hepatitis B*, Taylor. 2013;362:2089–94.
35. Bahar M, Pervez MT, Ali A, Babar ME. In Silico Analysis of Hepatitis B Virus Genotype D Subgenotype D1 Circulating in Pakistan, China, and India. *Evol Bioinforma* [Internet]. 2019;15:1-13. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1176934319861337>
36. Spitz N, Mello FCA, Moreira AS, Gusatti CS, Martins RMB, Gomes SA, et

- al. Reconstruction of the spatial and temporal dynamics of hepatitis B virus genotype D in the Americas. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(7):2. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0220342>
37. Chen XL, Sun DX, Zhang XL. Hepatitis B virus genotypes. *World Chinese J Dig.* 2011;19(4):389–93.
38. Tong H Van, Thomas Bock C, Velavan TP. Genetic insights on host and hepatitis b virus in liver diseases. *Mutat Res - Rev Mutat Res* [Internet]. 2014;762:65–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.06.001>
39. Akcali S, Sanlidag T, Bicmen C, Ozbakkaloglu B, Akduman Alasehir E. Frequency of precore/core mutants in chronic Hepatitis B cases. *J Dr Behcet Uz Child Hosp.* 2013;3(2):110–6.
40. Tong S, Pan J, Tang J. Study on the structure optimization and anti-hepatitis B virus activity of novel human La protein inhibitor HBSC11. *J Med Virol.* 2019;(January):1-12.
41. Kerkar N. Epidemiology and Natural History of Hepatitis C in Children. *Viral Hepat Child.* 2010;55–66.
42. Akoh JA. *World Journal of Transplantation.* 2011;1(1):4–12.
43. Candotti D, Boizeau L, Laperche S. Occult hepatitis B infection and transfusion-transmission risk. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 2017;24(3):189–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2017.06.014>
44. Adjei CA, Asamoah R, Atibila F, Ti-enkawol GN, Ansah-nyarko M. Mother-to-child transmission of hepatitis B : extent of knowledge of physicians and midwives in Eastern region of Ghana. *BMC Public Health* [Internet]. 2016;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3215-6>
45. Değertekin H, Güneş G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health* [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 Nov 2];122(12):1315–

7. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033350608001133>

46. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. 2016;4(18).
47. Orenbuch-Harroch E, Levy L, Ben-Chetrit E. Acute hepatitis B or exacerbation of chronic hepatitis B-that is the question. *World J Gastroenterol*. 2008;14(46):7133–7.
48. Rogers AB, Dintzis RZ. Liver and Gallbladder. *Comparative Anatomy and Histology*. 2012. 193-201 p.
49. Hashem B. El-Serag, MD, MPH. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* . 2012 May ; 142(6): 1264–1273.e1. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.061.
50. Charre C, Levrero M, Zoulim F, Scholtès C. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management. *Antiviral Res* [Internet]. 2019;169(July):104553. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104553>
51. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. 2003;39:50–8.
52. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Hsieh SY, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. Vol. 93, *American Journal of Gastroenterology*. 1998. p. 354–9.
53. Burns GS, Thompson AJ. Characteristics. 2014;1–14.
54. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(37):13293–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25309066> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4188887>
55. Jackson JGL. *European Association for the Study of Diabetes: 1965-1984*.

- Diabetologia. 1985;28(4):185–94.
56. Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7864/>.
 57. Rizzetto M, Ciancio A. Chronic HBV-related liver disease. Mol Aspects Med. 2008;29(1–2):72–84.
 58. Lefkowitz JH. Liver Biopsy Assessment in Chronic Hepatitis. Arch Med Res. 2007;38(6):634–43.
 59. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol. 2007;47(4):598–607.
 60. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: The smaller the sample, the milder the disease. J Hepatol. 2003;39(2):239–44.
 61. Rg K, Kg I, Wc B, Ts C, Craig R, Kaplowitz N. Scoring chronic hepatitis Kiernan TW , Wollman J . Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. 2003;38:382–6.
 62. Fiel MI. Pathology of Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis C. Clin Liver Dis [Internet]. 2010;14(4):555–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2010.07.001>
 63. Sebastiani G, Alberti A. Significance of proximal esophageal biopsy in pediatric patients with respiratory symptoms. Gastroenterology. 1995;108(4):A251.
 64. The FOR. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. 1996;22–6.

65. Kladney RD, Bulla GA, Guo LS, et al. GP73, a novel Golgi- localized protein upregulated by viral infection. *Gene*. 2000;249:53-65.
66. Xia Y, Zhang Y, Shen M, Xu H, Li Z, He N. Golgi protein 73 and its diagnostic value in liver diseases. *Cell Prolif*. 2019;52(2):1–13.
67. Jin D, Tao J, Li D, Wang Y, Li L, Hu Z, et al. Golgi protein 73 activation of MMP-13 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion. *Oncotarget*. 2015;6(32):33523–33.
68. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2019;48(2):281–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.002>
69. De Oliveira AC, El-Bacha I, Vianna M V., Parise ER. Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Ann Hepatol* [Internet]. 2016;15(3):326–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.5604/16652681.1198801>
70. Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018;53(11):1216–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1474-y>
71. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(2):305–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013>
72. Sa K, Tebl LIKU, Hekim SGK. Sosyal Güvenlik Kurumundan : SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ BİRİNCİ BÖLÜM. :1–188.
73. Xu Z, Liu L, Pan X, Wei K, Wei M. Serum Golgi Protein 73 (GP73) is a Diagnostic and Prognostic Marker of Chronic HBV Liver Disease.

2015;94(12):1–9.

74. Wei H, Li B, Zhang R, Hao X, Huang Y, Qiao Y, et al. Serum GP73 , a Marker for Evaluating Progression in Patients with Chronic HBV Infections. 2013;8(2).
75. Xu Z, Shen J, Pan X, Wei M, Liu L, Wei K, et al. Predictive value of serum Golgi protein 73 for prominent hepatic necroinflammation in chronic HBV infection. *J Med Virol*. 2018;90(6):1053–62.
76. Wei M, Xu Z, Pan X, Zhang X, Liu L, Yang B. Serum GP73 - An Additional Biochemical Marker for Liver Inflammation in Chronic HBV Infected Patients with Normal or Slightly Raised ALT. *Sci Rep* [Internet]. 2019;(August 2018):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-36480-3>
77. Yao M, Wang L, You H, Wang J, Liao H, Yang D. Clinica Chimica Acta Serum GP73 combined AST and GGT reflects moderate to severe liver inflammation in chronic hepatitis B. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2019;493(February):92–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.019>
78. Qiu J, Chen W, Zhang Y, Zhou Q, Chen J, Yang L, et al. European Journal of Medicinal Chemistry Assessment of quinazolinone derivatives as novel non-nucleoside hepatitis B virus inhibitors. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2019;176:41–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.014>
79. Cao Z, Li Z, Wang H, Liu Y, Xu Y, Mo R, et al. Algorithm of Golgi protein 73 and liver stiffness accurately diagnoses significant fibrosis in chronic HBV infection. *Liver Int*. 2017;37(11):1612–21.
80. Wei H, Zhang J, Li H, Ren H, Hao X, Huang Y. GP73 , a new marker for diagnosing HBV-ACLF in population with chronic HBV infections ☆. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;79(1):19–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.008>
81. Pathology C. Serum Golgi protein 73 levels and liver pathological grading in

cases of chronic hepatitis B. 2015;2644–52.

82. Qiao Y, Chen J, Li X, Wei H, Xiao F, Chang L, et al. Serum gp73 is also a biomarker for diagnosing cirrhosis in population with chronic HBV infection. *Clin Biochem* [Internet]. 2014;47(16–17):216–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.010>
83. Gu Y, Chen W, Zhao Y, Chen L, Peng T. Original Article Quantitative analysis of elevated serum Golgi protein-73 expression in patients with liver diseases. 2009; 46: 38–43. DOI: 10.1258/acb.2008.008088.
84. Liu X, Wan X, Li Z, Lin C, Zhan Y, Lu X. Golgi protein 73 (GP73), a useful serum marker. 2011;49(8):1311–6.

8.ÖZGEÇMİŞ

1991 İzmir doğumlu olan Cemil İNCİ ilk ve ortaöğretimini İzmir’de tamamladı. 2008 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde lisans eğitimine başladı. 2015 yılında ilk görev yeri olan Afyon/Sandıklı’da çalışmaya başladı. Sandıklı Devlet Hastanesi Acil Servisi’nde pratisyen hekim olarak görev yaptı. 2015 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde İç Hastalıkları A.B.D.’da araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladı. Uzmanlık eğitimi devam etmektedir.

