



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIKUYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

SBÜ HASEKİ SUAM ENFEKSİYON HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN TENOFVİR VE ENTEKAVİR
TEDAVİSİ ALAN HEPATİT B HASTALARINDA KARACİĞER
FİBROZİSİNİN NON İNVAZİV YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Dr.Merve Kurt

İSTANBUL/2020



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

SBÜ HASEKİ SUAM ENFEKSİYON HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE
TAKİP EDİLEN TENOFVİR VE ENTEKAVİR TEDAVİSİ ALAN HEPATİT
B HASTALARINDA KARACİĞER FİBROZİSİNİN NON İNVAZİV
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Dr.Merve Kurt

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Filiz Pehlivanoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

İhtisasımı yaptığım SBÜ Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde bilgi, deneyim ve dostluklarından faydalandığım Prof. Dr. Mustafa Yıldırım, Doç. Dr. Filiz Pehlivanoglu ve Doç. Dr. Gönül Őengöz başta olmak üzere, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

İhtisasımın 6 ayını geçirdiğim SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde klinik deneyimlerinden ve bilgilerinden faydalandığım başta Prof. Dr. İlyas Dökmetaş olmak üzere tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve hayat mücadelemde destekleri ile güç kazandığım annem, babam ve ablama,

Bu zorlu süreçte her daim desteğini hissettiğim, hep yanımda olan canım eşim Özkan'a,

İçten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. VİRUSUN ÖZELLİKLERİ.....	2
2.1.1. Viroloji.....	2
2.1.2. Genomun Yapısı.....	3
2.1.3. Virusun Replikasyonu.....	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.3. BULAŞ YOLLARI.....	6
2.4. İMMUNOPATOGENEZ.....	6
2.5. KRONİK HEPATİT B'DE HİSTOPATOLOJİ	7
2.6. HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA DOĞAL SEYİR VE KLİNİK.....	8
2.6.1. Sınıflama.....	9
2.6.2. Klinik.....	11
2.7. KRONİK HEPATİT B'NİN TANISI.....	11
2.8. KRONİK HEPATİT B'NİN TEDAVİSİ.....	14

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. ÖZGEÇMİŞ.....	54
9. EKLER.....	56
EK 1 TUEK ONAY FORMU.....	56
EK 2 ETİK KURUL ONAY FORMU.....	57

KISALTMALAR

ALT:Alanine Aminotransferase

ALP:Alkaline Phosphatase

AST:Aspartate Aminotransferase

AASLD:American Association for the Study of Liver Diseases

APASL:The Asian Pacific Association for the Study of the Liver

AUC:Area Under Curve

APRI:AST to Platelet Ratio Index

AG: Antigen

ANTI: Anticore

CD4:Cluster of Differentiation 4

CccDNA:Covalently Closed Circular DNA

DNA: Deoksiribonükleik Asid

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EASL:European Association for the Study of the Liver

FIB-4:Fibrosis-4 Index

GGT:γ- Glutamyl transferase

HBV: Hepatit B Virüs

HCV: Hepatit C Virüs

HCC:Hepatocellular Carcinoma

IFN:Interferon

INR/PT:International Normalised Ratio / Prothrombin Time

IU/ml:International Units per Millilitre

IgM: Immunglobulin M

IgG: Immunglobulin G

NK:Natural killer

PCR:Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RNA: Ribonükleik Asid

RTE: Real-time Transient Elastography

TE:Transient Elastography

TGF:Transforming Growth Factor

TDF:Tenofovir Disoproxil Fumarate

TAF:Tenofovir Alafenamide

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Modifiye Knodell Sistemi.....8

Tablo 2:Kronik Hepatit B virus enfeksiyonunun doğal seyrinin fazları.....9

Tablo 3: Demografik özellikler23

Tablo 4: Tedavi öncesi skorların ortalama ve median değerleri.....	24
Tablo 5: Tedavi öncesi skorlar ile fibrozis arasındaki korelasyon.....	24
Tablo 6: Tedavi öncesi skorların biyopsi fibrozis varlığını öngörmeye kesim değerleri için ROC Curve Analizi	25
Tablo 7: Olguların tedavi öncesi, tedavinin 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl ölçüm sonuçları ortanca ve p değerleri dağılımı.....	26
Tablo 8: Skorların ‘cut-off’ değerlerine göre grup dağılımları.....	27
Tablo9: Olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl skorları değişimleri, alt grup analizleri	29
Tablo 10: Olgularda fibrozis derecesine göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.yıl, tedavi sonrası 3.yıl, tedavi sonrası 5.yıl skorları dağılımı	30
Tablo 11: Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi Faktör*Fibrozis	31
Tablo 12: Olgularda tedavi şekline göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.yıl, tedavi sonrası 3.yıl, tedavi sonrası 5.yıl skorları dağılımı.....	32
Tablo 13: Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi Faktör*Tedavi.....	32
Tablo 14: Olgularda yaşa göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.yıl, tedavi sonrası 3.yıl, tedavi sonrası 5.yıl skorları dağılımı	38
Tablo 15: Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi Faktör*Yaş	38
Tablo 16: Olgularda HbeAg’e göre tedavi öncesi , tedavi sonrası 1.yıl, tedavi sonrası 3.yıl, tedavi sonrası 5.yıl skorları dağılımı	39
Tablo 17: Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi Faktör*HbeAg	40



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Hepatit B virusu genomu.....	4
Şekil 2: Hepatit B virus replikasyonu.....	5
Şekil 3: Fibrozise göre çizilen ROC eğrisi.....	25
Şekil 4: Tedavi grubunda Forns indeks ortalaması.....	33

Şekil 5: APRI'nin yıllar içindeki değişimi.....	34
Şekil 6: FIB-4'ün yıllar içindeki değişimi.....	35
Şekil 7: Fibro Q'nun yıllar içindeki değişimi.....	36
Şekil 8: Forns İndeks'in yıllar içindeki değişimi.....	37



ÖZET

SBÜ HASEKİ SUAM ENFEKSİYON HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN TENOFVİR VE ENTEKAVİR TEDAVİSİ ALAN HEPATİT B HASTALARINDA KARACİĞER FİBROZİSİNİN NON İNVAZİV YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Dr. Merve KURT

Amaç: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan direkt etkili antiviraller ile virolojik

yanıt oranları yüksektir. Tedavi sonrası histolojik ve virolojik yanıt takibinin yapılması gerekmektedir. Biyopsinin invazif bir yöntem olması nedeniyle takiplerde kullanmak üzere noninvazif yöntemlere gereksinim vardır. Çalışmamızda antiviraltedavi sonrası fibrozda gerilemenin noninvazif yöntem olan serum indeksleriyle belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. 2009-2020 arasında polikliniğimizde beş yıl boyunca düzenli takibe gelen, dosya kaydı bulunan kronik hepatit B ile takipli antiviral tedavisi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Polikliniğimizde kayıtlı olan 263 hasta dosyası taranarak; tedavi naif ileri derece fibrozu olan ya da olmayan 62 hastaretrospektif olarak incelendi. Tedavi başlanmış olan hastaların serumdan rutin bakılan tetkiklerle hesaplanan fibroz skorlarının (APRI, FIB-4, Fibro Q, Forns indeks), tedavi öncesinde ve tedavinin 1.yılı, 3.yılı ve 5.yılında bakılan değerleri kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya 62 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $44,2 \pm 11,8$ idi, %24,2'ü (n=15) kadındı. Entekavir alanların sayısı 21 (%33,9) idi. Hastalar tedavi öncesi biyopsi sonuçlarına göre ileri fibrozisi olan (3 ve üstü), ileri fibrozisi olmayan olarak ayrıldı ve 33'ünde fibrozis skoru 3 ve üstü idi (%53,2). Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1.yılı , tedavinin 3.yılı ve tedavin 5.yılında bakılan serum tetkiklerinden hesaplanan APRI, FIB-4, Fibro Q, Forns indeks skorlarından APRI, FIB 4 ve FORNS index skorda tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Serum fibroz skorlarından APRI, FIB 4, Forns indeks; antiviral tedavi sonrası histolojik iyileşmenin takibinde kullanılabilir değerli parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: Fibrozis, Kronik Hepatit B, Noninvaziv testler



ABSTRACT

Aim: In the treatment of chronic hepatitis B, antivirals have high rates of sustained virologic response. Post-treatment histological and virological response follow-up is required. Since biopsy is an invasive method, noninvasive methods are needed for use in follow-up. In our study, it was aimed to determine the regression of fibrosis after treatment with antivirals by serum scores which are noninvasive method.

Materials and Methods:The research was carried out at the Health Sciences University, Haseki Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic. Patients with chronic hepatitis B who were followed up regularly for 5 years in our outpatient clinic between 2009 and 2020, who had file records, and who were followed up with antiviral treatment were included in the study. 263 patient files registered in our outpatient clinic were recorded; 62 patients who had not received treatment before, with or without advanced fibrosis were

retrospectively evaluated. The values of the fibrosis scores (APRI, FIB-4, Fibro Q, Forns index) calculated by routine examinations of the patients who were started antiviral treatment were compared before and during the 1st, 3rd and 5th years of treatment.

Results: Sixty-two patients were included in the study. The mean age was 44.2 ± 11.8 , 24.2% of the patients (n = 15) were women. The number of entecavir users was 21 (33.9%). According to the results of the biopsy before the treatment, the patients were separated with advanced fibrosis (3 and above), without advanced fibrosis, and 33 patients had fibrosis score of 3 and above (53.2%). There was a statistically significant regression in APRI, FIB 4 and Forns index scores, which were calculated before the treatment, the 1st year, the 3rd year and the 5th year of treatment.

Conclusion: Serum fibrosis scores APRI, FIB 4, Forns index; They are valuable parameters that can be used in the follow-up of histological recovery after antiviral treatment.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Fibrosis, Non-invasive tests

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virusu (HBV) akut ve kronik enflamasyona sebep olarak hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünya nüfusunun %3,5' i, yaklaşık 257 milyon birey hepatit B virusunu taşımaktadır. Bu hastaların %68'i Afrika ve Batı Pasifik'te bulunan ülkelerde yaşamaktadır(1).

Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre ise ülkemizde, 18 yaşın üzerindeki her 3 kişiden birinin hepatit B virusu ile karşılaştığı, yaklaşık 2milyon bireyin ise HbsAg taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir.

Akut ve kronik seyirli olabilen hepatit B enfeksiyonunun, akut seyrinde erişkinde kronikleşme oranı %5-10 iken, çocuklarda %90'ı geçmektedir. Kronik seyrinde ise özellikle, perinatal bulaş sonrası takiplerde erkeklerin %40'ında kadınların %15'inde karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom geliştiği görülmüştür(2).

Karaciğer sirozu karaciğer parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile seyretmektedir. Sirozda izlenen fibrozisin evrelendirilmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Biyopsi sonucunda karaciğer hasarı histopatolojik olarak evrelendirilebilir. Ancak bu işlemin invaziv, pahalı ve uygulama zorlukları olması sebebiyle tedavi sonrası fibrozisin takibinde kullanılmasını neredeyse imkansız kılmaktadır. Bu sebeple daha kolay uygulanabilir, ucuz, hızlı, noninvaziv yöntemlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda polikliniğimizde takipli tenofovir ve entekavir kullanan hastaların tedavi başlangıcında ve birinci, üçüncü, beşinci yıllarındaki biyokimyasal değerleri kullanılarak APRI, FIB-4, FİBRO Qve Forns indeks sonuçları karşılaştırılmıştır. Kullanılan bu formüllerin tedavi sonrası fibrozisindeki değişiklikleri değerlendirmede hızlı ve poliklinik şartlarında uygulanabilir olması en önemli avantajı olup, hastalığın seyri konusunda yol gösterici olduğu düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİRUSUN ÖZELLİKLERİ

Hepatit B enfeksiyonu global bir halk sağlığı problemidir. Dünya üzerinde 250 milyon HBV taşıyıcısı bulunmaktadır ve her yıl 600 bin hasta HBV ilişkili karaciğer hastalığından kaybedilmektedir.

2.1.1. Viroloji:

Hepatit B virusu; küçük DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) virusları olan *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepednavirus* genusunda yer alır. HBV, 42 nm çapında, zarflı bir virustur. Kısmen çift, kısmen tek ipliklidir. Hepatositlere tropizmi sayesinde karaciğerde replike olur ve hepatite sebep olur. HBV virionları glikolipid zarfın içinde yer alan nükleokapsid çekirdekten oluşmaktadırlar. Lipid zarfın üzerinde büyük, orta, küçük formda yüzey antijeni (HBsAg) bulunur. 27nm çapında olan virus kapsidi ise çekirdek antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz- ters transkriptaz enzimini içerir(3).

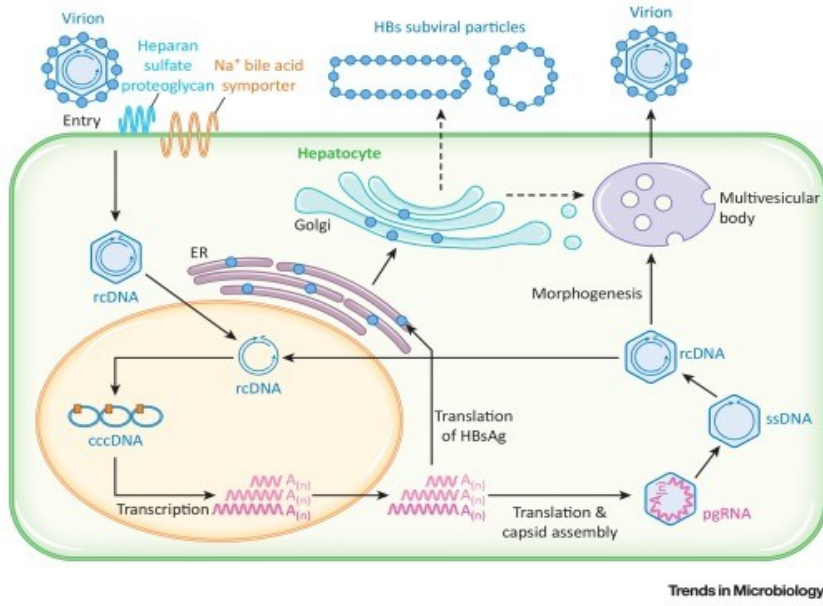
Enfeksiyöz serum incelendiğinde üç farklı viral partikül görülmektedir. Bunlar enfeksiyöz virionlar (Dane partikülü), filamentler veya küre şeklinde görülen, zarf preoteini ve lipidlerden oluşan enfeksiyöz olmayan subviral partiküller (SVP) 'dir. SVP'lerin görevi henüz anlaşılacakla beraber konağın oluşturduğu antiHBs'leri absorbe ederek immun yanıtı bozduğu ve immuntoleransı artırarak virusun sebat etmesine neden olduğu düşünülmektedir (4).

HBV'nin 10 farklı (A-J) genotipi bulunmaktadır. Genotip A, Kuzey Amerika ve Afrika'da, Genotip B ve C Doğu Asya'da, Genotip D Avrupa ve Hindistan'da, Genotip E, Sahraaltı Afrika'da, genotip F ve H Güney Amerika'da sık görülmektedir. Genotip G ise nadir görülüp, özellikle homoseksüel bireylerde ve HIV enfeksiyonuna eşlik etmektedir(5). Türkiye'de ise en sık genotip D görülmektedir.

Şekil 1: Hepatit B virusu genomu (5)

2.1.3. Virüsün Replikasyonu:

Hepatit B virusu *Hepednaviridae* ailesine ait küçük, zarflı ve sitopatik olmayan bir DNA virusudur. HBV, preS1 bölgesi ile hepatositte bulunan sodyum taurokolat kotransporter polipeptit (NTCP) reseptörüne tutunur, zarf ve hücre membranı arasında füzyon gerçekleşerek nükleokapsid sitoplazmaya salınır (6). Sitoplazmadaki nükleokapsid nükleer por kompleks yolu ile hücrenin çekirdeğine taşınır. Böylelikle replikasyon başlar. Viral polimeraz aktivitesi ile kısmi çift sarmallı HBV DNA' dan tam sarmallı DNA'ya yani cccDNA'ya dönüştürülür. CccDNA, virusun karaciğer hücresi içinde kalıcı olmasından ve reaktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca diğer viral proteinlere translate edilecek tüm viral transkriptler için transkripsiyon şablonu olarak hizmet eder. CccDNA histonlara ve kromatinize proteinlere bağlanarak minikromozoma dönüşür. CccDNA minikromozam şablonundan konak RNA polimeraz enzimi ile 5 farklı mRNA (messenger RNA) sentezlenir (4, 7). Bu mRNA'ların en büyüğü pregenomik RNA'dır. Pregenomik RNA, revers transkriptaz enzimine kalıp olarak HBV DNA sentezinde rol alır. Ayrıca HBcAg ve polimeraz enzimini kodlar. Diğer mRNA'lardan PreS1, PreS2, S ve X proteinlerinin translasyonu olur. Eş zamanlı viral kapsid sentezlenerek, içinde viral DNA ile sırası ile endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğine taşınır. Yüzey proteinlerini taşıyan zarf ile kaplanır. Olgunlaşması biten virusler hücre yüzeyine taşınarak dolaşıma salınır.



Şekil 2: Hepatit B virus replikasyonu(8)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya nüfusunun %5'i HBV ile enfekte olup her yıl 600000 kişi HBV nedeniyle ölmektedir. Kronik hepatit B prevalansı ise dünya genelinde şu oranlarda dağılım göstermektedir;

%0,1-2 düşük prevalans ile Amerika, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda'da, %2-7 orta prevalans ile Orta Asya, Japonya, İsrail, Doğu Avrupa'da, > %8 yüksek prevalans ile Güney Asya, Çin, Orta Doğu, Haiti, Dominik Cumhuriyeti, Afrika'da görülmektedir (9). Ülkemiz orta prevalans grubuna girmektedir.

Kronik enfeksiyon riski enfeksiyon edinme yaşı ile ters orantılıdır. Yüksek prevalans görülen yerlerde HBV perinatal bulaşı sık olup, bu dönemde gerçekleşen bulaşlarda kronikleşme %90 oranında görülmektedir. Daha büyük çocuklarda (1-5yaş) kronikleşme oranı %10-20, yetişkinlerde ise %5 olarak görülmektedir (9).

Hepatit B hala hepatosellüler karsinomun en sık ve önemli sebeplerinden biridir. Hepatosellüler kanserin sebeplerine bakıldığında %50'sini HBV oluşturmaktadır. Kronik hepatit B taşıyıcılarında ömür boyu kanser gelişme riski %20- %40 arasındadır. Özellikle de HBV'nin endemik olarak görüldüğü yerlerde siktir (Sahraaltı Afrika, Güneydoğu Asya)(9).

2.3. BULAŞ YOLLARI

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır:(9, 10)

1. Perkütan Bulaş: Enfekte kan, vücut sıvısı ile mukozal ya da bütünlüğü bozulmuş deri teması, damar içi ilaç kullanımı, dövme yaptırma, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz bu gruba girmektedir.

1. Cinsel Temas (Semen, vajinal sekresyonlar)

2. Vertikal Bulaş (Enfekte anneden yenidoğana bulaş)

3. Horizontal Bulaş (Enfekte kişilerle yakın, ev içi temas)

2.4. İMMUNOPATOGENEZ

HBV hepatotrop bir virustur ancak sitopatik etkili değildir. Doğal ve adaptif immun yanıtları tetikler. Bu sebeple HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde viral faktörlerden çok konak immun yanıtının önemi vardır (11). İmmun sistemi yeterli olan bireylerde enfeksiyon genellikle eradike edilir. Virusun temizlenmesinde başarısız olanlarda kronik enfeksiyona ilerleme görülebilir. Kronik form çocuklarda ve immun yetmezlikli bireylerde gelişir (12).

Yapılan çalışmalarda hem virusun temizlenmesi hem de enfekte karaciğer hücresi harabiyetinin özgün immunolojik yanıtta, sitotoksik lenfositlere ve inflamatuvar sitokinlere bağlı olduğu gösterilmiştir (13). Başlangıçta HBV'ye özel sitotoksik T-lenfositler enfekte hücrelerin ölümünü tetikler. Tam eradikasyonun sağlanamadığı durumlarda T hücreleri, NK (natural killer) hücreleri, nötrofillerin hepatosite göçü olur. Tüm bu olaylar hepatit B'nin immunopatogenezini açıklamaya yardımcı olmaktadır (12).

Sitokinler hem viral replikasyonu baskırlarlar hem de baskın immun yanıtın tipini belirlerler. İlk olarak plasmositoid ve dendritik hücrelerden IFN- α/β (interferon) salgılanır. Interferon sayesinde doğal öldürücü hücreler karaciğere göç ederek, IFN γ salgılar. IFN γ sayesinde karaciğer sinüzoidlerinden kemokinler salgılanır. Bu yolak ile aktive T hücreleri de karaciğere göç eder. Sitotoksik T hücreleri enfekte hepatositleri temizler, bu döneme ALT (Alanin Trans Aminaz)

yükselmesi eşlik eder. Aynı zamanda HBV proteinlerine karşı antikor sentezlenmeye başlamıştır. Akut enfeksiyonda HBcAg, HBeAg ve HBsAg'e karşı güçlü CD4+ (cluster of differentiation) T hücre yanıtı gelişir. Antikor ve gelişen bellek hücreleri ile reenfeksiyon önlenir (13).

2.5. KRONİK HEPATİT B'DE HİSTOPATOLOJİ

Kronik viral hepatit nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının semptomatik ve laboratuvar bulgularının altı aydan uzun sürmesi ya da tekrarlamasıdır. Tanı için klinik, serolojik, laboratuvar bulguları gerekmektedir. Biyopsi ise varsa başka etyolojilerin ortaya çıkarılması ya da tanının doğrulanması için gereklidir. Histolojik incelemede ise bazı bulgulara göre evreleme yapılarak gerektiğinde tedavi başlanır. 1981 yılında Knodell ve arkadaşlarının önerdiği, 1995'te İshak ve arkadaşları tarafından modifiye edilen evreleme sistemi en sık kullanılan sistemdir (11).

Kronik hepatitlerde histolojik aktivite (grade), portal-lobüler inflamasyon, nekroz ile portal alan-lobül arasındaki sınır hepatitinin toplamından oluşan bir değerdir. Yapısal değişiklikleri (stage) ise fibrozisin derecesi belirler (14). Bu değerlendirme için genellikle 11-15 portal alan yeterli gelmektedir (11).

Tablo 1: Modifiye Knodell Sistemi

2.6. HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA DOĞAL SEYİR VE KLİNİK

Kronik hepatit B enfeksiyonu konak immunitesi ve HBV replikasyonu arasında etkileşim sonucunda gelişmekte olup, tüm hastalarda kronik hepatit meydana gelmez. Kronik hepatit B' nin doğal seyri, HBeAg, HBVDNA ve ALT testlerinin durumua göre 5'e ayrılır. Yeni isimlendirme de kronik iki duruma göre yapılmış olup, hepatit ve enfeksiyon olarak sınıflandırılmıştır (tablo2). Ancak bu

sınıflamaya rağmen bazı hastaların hangi fazda olduğu anlaşılabilir. Hasta bazında değerlendirme bu durumlarda daha uygun olmaktadır. Ayrıca HBV enfeksiyonunun fazları ardışık olmak zorunda değildir (11).

Tablo 2: Kronik Hepatit B virus enfeksiyonunun doğal seyrinin fazları (11)

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBVDNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2000 IU/ml	>2000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer hastalığı	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	İmmunotoleran	İmmunreaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcılık	HbeAg negatif kronik hepatit

2.6.1. Sınıflama

Faz 1: HBeAg pozitif kronik Hepatit B enfeksiyonu:

Daha önceden immunotoleran faz olarak isimlendirilen bu faz, HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA ve normal ALT düzeyleri ile karakterizedir (15). Karaciğerde fibrozis ve nekroinflamasyon yoktur. Ancak yüksek HBVDNA entegrasyonu ve klonal hepatosit artışı hepatokarsinogenezin başlayabileceğini düşündürmektedir (15, 16). Bu faz perinatal dönemde enfekte olan hastalarda daha uzundur. Ayrıca bu dönemde hastalar HBeAg pozitif ve HBVDNA çok yüksek olduğu için oldukça bulaştırıcıdır (15).

Faz 2: HBeAg pozitif kronik Hepatit B:

Yüksek HBVDNA, HBeAg pozitifliği, yüksek ALT düzeyi ile karakterizedir. Karaciğerde orta veya ciddi derecede karaciğer nekroinflamasyonu ve hızlı ilerleyen fibrozisi vardır(15). Bu fazın sonuçları değişkendir. Hastaların çoğu HBeAg ve HBVDNA negatifliği sağlanarak HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazına geçebilirken, bir kısmı da HBVDNA yı baskılayamaz ve HBeAg negatif kronik hepatit fazında kalabilir (11).

Faz 3: HBeAg negatif kronik Hepatit B enfeksiyonu:

Önceden inaktif taşıyıcı olarak isimlendirilmiş. Anti HBe antikor varlığı, HBVDNA<2000 IU/ml ve normal ALT ile karakterizedir. HBVDNA 2000-20000 IU/ml olanlarda ise normal ALT ile minimal hepatik nekroinflamasyon ve fibrozis görülebilir. Bu fazda siroz ve hepatosellüler karsinoma progresyon riski düşük olsa da kronik hepatit B'ye ilerleyiş görülebilmektedir. Ayrıca yılda %1-3 oranında HBsAg kaybı de görülebilmektedir (15).

Faz 4: HBeAg negatif kronik Hepatit B:

HBeAg yokluğu, sürekli veya dalgalanan HBVDNA ve ALT seviyeleri ile karakterizedir. Nekroinflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Bu hastaların çoğunda HBeAg ekspresyonu yapamayan HBV varyantlar mevcuttur. Bu fazda spontan remisyon oranı düşüktür (15).

Faz 5: HBsAg negatif faz (Okült HBV enfeksiyonu):

Serum HBsAg negatif, Anti HBcIgG pozitifliği ile karakterizedir. AntiHBs pozitif ya da negatif olabilir. Genellikle ALT normal, HBVDNA saptanamayacak düzeydedir.

2.6.2. Klinik:

Akut ve kronik hepatit bulguları farklıdır. Akut hepatit döneminde bulgular subklinik, anikterik veya ikterik hatta fulminan hepatite kadar dağılım gösterebilir. Kronik hepatitte ise asemptomatik taşıyıcılıktan, kronik hepatit, siroz, HCC (Hepato Cellular Carsinoma)'e kadar değişiklik gösterebilir. Her ikisinde de ekstrahepatik

bulgular görülebilir.

Akut hepatit B olan hastalarda 45-120 gün inkübasyon sonrası asemptomatik, kolestatik sarılıklı hepatit nadiren fulminan hepatit olarak seyredebilir. İleri yaşlarda semptom görülme sıklığı artar. Erişkinlerde %25 yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, mylaji, sarılık, hepatomegali, idrar renginde koyulaşma, sklera ve ciltte sararma görülebilir. Fulminan seyreden olgularda ise ensefalopati, kanama diyatezi ve hepatorenal sendrom gelişebilir (3).

Kronik hepatit B olan hastaların %30-50'sinde akut hepatit öyküsü mevcuttur. Ancak geri kalan hastalarda, perinatal bulaşın olduğu yerlerde ise bu öykü yoktur. Fizik muayene normal olabildiği gibi, siroz gelişenlerde sarılık, splenomegali (beraberinde lökopeni, trombositopeni), asit, periferik ödem, ensefalopati, hepatik sentez bozukluğu (hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı, hiperbilirubinemi) görülebilir. Laboratuvar testleri normal görülebildiği gibi minimal AST (Aspartat amino Transferaz) , ALT yüksekliği görülebilir. Alevlenme dönemlerinde karaciğer enzimlerinde 50 kata kadar artış görülebilir (11).

Kronik hepatit B'de %10-20 immunkompleksler nedeniyle ekstrahepatik bulgular görülebilir. İki major komplikasyon; poliarteritis nodoza ve glomeruler hastalıklardır (17).

2.7. KRONİK HEPATİT B'NİN TANISI

Kronik hepatit B tanısı biyokimyasal, serolojik, moleküler testler ve histopatolojik değerlendirme ile koyulabilir.

Biyokimyasal testler içinde ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamil transferaz (GGT), bilirubin, protrombin zamanı (PT) ve albumin yer almaktadır. AST ve ALT değerleri cinsiyete göre değişmekle beraber 35-50 IU/lt'den azdır. ALT karaciğer hücresinde, sitozolde bulunur. Bu sebeple karaciğer hücre hasarında artış görülür, nekroinflamasyon varlığına işaret edebilir. AST ise karaciğer dışında kalp, böbrek, beyin gibi diğer organlarda da bulunduğu için özgüllüğü ALT'e göre daha düşüktür (18). ALP ve GGT de karaciğer dışındaki çeşitli organlarda da bulunduğu için bu iki enzimde birlikte artış görülmesi hastalığın karaciğer kaynaklı olduğunu

düşündürebilir.

Serolojik testler içinde HBsAg, hepatit B kor antijeni (HBcAg), anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe bulunmaktadır. En önemli belirteç HBsAg olup genellikle enzim immunoessay (ELISA) yöntemi ile saptanır. HBcAg infekte hepatositler bulunur, serumda saptanamaz. Kor antikoru ise serumda saptanabilir. AntiHBcIgM akut hepatit B tanısında önemli bir belirteçtir. AntiHBs bağışıklık konusunda bilgi verirken HBeAg infektivite ve replikasyonu gösterir.

Akut hepatit B seyrinde, HBV ile temasyon 1-9 hafta sonra HBsAg pozitifleşir. Pozitiflikten 4-10 hafta sonra klinik belirtilen görülmeye başlanır. İyileşen hastalarda 6 ay içinde negatifleşirken, 6 aydan uzun süre pozitif görülmesi hastalığın kronikleştiğinin göstergesidir. HBeAg, HBsAg ile aynı dönemde pozitifleşir, HBsAg'den önce negatifleşir, devamında antiHBe oluşur. HBsAg'nin negatifleşip, antiHBs'nin henüz oluşmadığı kısa bir pencere döneminde antiHBc IgM pozitifleşir. AntiHBc IgM'nin kronik hepatit B 'nin akut alevlenmelerinde de pozitifleştiği izlenebilir. AntiHBc IgG ise iyileşen olgularda antiHBs ile beraber, kronik olgularda HBsAg ile beraber saptanır (19).

Moleküler testler ise HBV DNA ve genotip tayinini içerir. Ölçümde en sık kullanılan yöntem 'real time PCR' yöntemidir. IU/ml (International Units Per Millilitre) olarak ifade edilmektedir. Tanıda tedavi kararı ve izlenmesinde yol göstericidir (19).

Histopatolojik değerlendirmede ise karaciğer biyopsisi yapılarak nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis derecesi belirlenerek, tedavi kararı verilir. Ayrıca karaciğer hastalığında var ise diğer nedenler de dışlanmış olur. Ancak invaziv bir yöntemdir. Bu sebeple son yıllarda karaciğer fibrozisinin saptanmasında noninvaziv yöntemlere yönelme olmuştur.

Noninvaziv metodlar iki grupta değerlendirilebilir:

Radyolojik göstergeler; Transient Elastografi (Fibroscan), Manyetik Rezonans Elastografi, Gerçek Zamanlı Elastografi (RTE)

Serum biyomarkerları; Serumda ölçülen markerların yalnız ya da kombinasyonları kullanılır. Direkt ya da indirekt olarak iki grupta incelenebilir. Tip 4 kollajen, hyaluronik asit, laminin, prokollajen tip 1 ve 3, metalloproteinaz enzim-1, 2, 9, transforming growth factor (TGF) direkt non invaziv biyomarker grubunda yer almaktadır. ALT, AST/ALT oranı, APRI (AST/trombosit oranı), Forns indeks, Fibro test, FIB-4 skor, FibroQ test, Steato Test indirekt non invaziv biyomarker grubunda yer almaktadır. Fibrometer test, Fibrospect II, Hepascore model, Geliştirilmiş karaciğer fibrozis testi (ELF) gibi testler de direkt ve indirekt testlerin kombinasyonu ile değerlendirilir.

Çalışmamızda kullanacağımız noninvaziv testlerin formülleri şu şekildedir:

$$APRI = \frac{AST / AST \text{ (Normal değerin üst sınırı)}}{Platelet (10^9 / L)}$$

$$FIB-4 = \frac{Yaş (yıl) \times AST (U/L)}{Platelet (10^9 / L) \times \sqrt{ALT (U/L)}}$$

$$FibroQ = \frac{10 \times yaş (yıl) \times AST (U/L) \times PT INR}{ALT (U/L) \times Platelet (10^9 / L)}$$

Kolesterol (mg/dL)

$$Forns index = 7.811 - 3.131 \times \epsilon [Platelet (10^9 / L)] + 0.781 \times \epsilon [GGT (U/L)] + 3.467 \times \epsilon [Yaş (yıl)] - 0.$$

2.8. KRONİK HEPATİT B'NİN TEDAVİSİ

Akut enfeksiyon

Destek tedavisi uygulanır. Karaciğer yetmezliği yönünden yakın izlenir. EASL 2017 klavuzunda INR > 1,5'in üzerinde ise veya 4 haftadan uzun süren aşikar sarılık gibi semptomu olan hastalara antiviral tedavi başlanması önerilir. Fulminan hepatit gelişenlerde ise nakil endikasyonu vardır.

Kronik enfeksiyon

Hepatit B tedavisinde asıl amaç, HBVDNA supresyonunun sağlanması, HBeAg ve HBsAg kaybının sağlanmasıdır. HBeAg, HBsAg antijen kaybı olan hastalarda nekroinflamatuvar aktivitede azalma, fibrozda azalma ve ALT'nin normal sınırlara dönmesi eşlik eder. Ayrıca uzun dönem komplikasyonlarından olan karaciğer yetmezliği, hepatosellüler kanser riski azalır. Bazı hastalarda antiviral tedavi gerekirken bazılarında düzenli kontroller ile takip gerekmektedir.(20) Günümüzde HBV DNA'nın kantitatif ölçülebilmesi, genotip belirlenmesi, antiviral direncin saptanması tedaviyi doğru yönetmek için yardımcı faktörlerdir. Doğru hastanın, doğru zamanda, doğru ilaçla tedavi edilmesi hastanın ve ilaçların geleceği açısından büyük öneme sahiptir.

HBV tedavisinden yarar görebilecek hastaların belirlenmesinde kullanılan kriterler rehberlere göre değişmekle beraber üç ana unsura dayanır: HBV DNA miktarı, ALT düzeyi, karaciğerde saptanan patolojik değişiklikler (3).

Tedavi virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik yanıt açısından izlenmelidir. Virolojik yanıt, HBV DNA'nın saptanamayacak düzeye inmesidir. Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA'da <1log IU/ml azalma olması primer yanıtsızlık olarak tanımlanır. DNA düzeyinde >1log IU/ml azalma olması ancak 12. ayda saptanabilir düzeyde olması ise kısmi virolojik yanıt olarak tanımlanır. Tedaviye uyumlu ve virolojik yanıt gelişen bir hastada HBV DNA'da >1 log₁₀ IU/ml'lik artış görülmesi ya da PCR (Polymerase Chain Reaction) ile negatiflik saptanan HBV DNA'nın tekrar pozitifleşmesi direnç gelişimini düşündürmelidir. Serolojik yanıt HBeAg serokonversiyonunun gelişmesi, biyokimyasal yanıt ALT seviyesinin normal aralığa gelmesi ve histolojik yanıt ise fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puanlık düzelme olmasıdır (21).

Hepatit B tedavisinde yedi farklı ilaç mevcuttur. Bunlar: standart ve pegile interferon, lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir ve tenofovir. (22)

Interferon

Interferon tedavisinin ana rolü, uzun süreli tedavi almak istemeyen genç hastaların tedavi edilebilmesidir. Hem immunomodülatör hem antiviral aktivitesi

mevcuttur.(2) Ancak interferon tedavisi için hastalar seçilmelidir. HBeAg pozitif hastalar arasında HBV genotip A, düşük HBVDNA ($< 2 \times 10^6$ IU/ml) ve yüksek ALT ($> 2 \times$ NÜS) değeri olanlarda yanıt alınabilir. Genotip D’de pegile interferon yanıtı diğer genotiplere göre daha düşük olduğu unutulmamalıdır (21). Nükleoz(t)id analogları ile karşılaştırıldığında tedavi süresi kısıtlı ve direnç gelişme problemi yoktur. Ayrıca HBsAg kaybı da nükleoz(t)id analoglarına göre daha yüksektir. Ancak bir çok hastada yan etkiler oluşturabilir. Grip benzeri semptomlar, halsizlik, kemik iliği baskılanması, depresyon, otoimmün hastalığın baskılanması gibi durumlar görülebilir.(2)

Pegile interferon alfa 2a tercih edilen formülasyon olup subkutan olarak 48 hafta, haftada bir kez 180 µgr olarak uygulanmaktadır.(20) Pegile interferon alfa-2b ise 48hafta, haftada bir kez 1µgr/kg olarak uygulanmaktadır (21).

Nükleoz(t)id Analogları

HBV DNA’nın birinci ve ikinci iplikleirnin sentezi sırasında doğal nükleozidlerle yer değiştirmektedir. Bu ilaçlar DNA polimeraz ve revers transkriptazın kompetitif inhibitörleridir. Immunmodülatör etkileri yoktur, yalnızca virusun çoğalmasını baskırlar (11).

Entekavir

Deoksiguanin nükleozid analogu olup HBV DNA replikasyonunu selektif inhibe eder. Naif hastalarda 0,5 mg kullanılırken, lamivudin deneyimli hastalarda 1 mg önerilmektedir. Entekavir direnci nadir olup, naif hastalarda beş yıllık tedavi sonrasında %1 olarak bulunmuştur. Chang TT ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 50 HBeAg pozitif, 19 HBeAg negatif hastanın ortalama altı yıl entekavir tedavisi sonrası alınan biyopsileri, tedavi öncesi sonuçları ile karşılaştırılmış. Yeterli biyopsi örneği alınan 57 hastanın %96’sında Knodell fibroz skorunda kötüleşme görülmemiş ve ≥ 2 puanlık histolojik iyileşme görülmüş. %88’inde ise ≥ 1 puanlık İshak fibroz skorunda iyileşme görülmüş (23).

Tenofovir Disoproksil Fumarat

HIV ters transkriptaz ve HBV polimerazın asiklik nükleotid inhibitörüdür. 2001 yılında HIV’de, 2008’de ise HBV de kullanılmaya başlamıştır. Henüz primer direnç saptanmamış olması en önemli avantajıdır. Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 201 naif kronik hepatit B hastasına biyopsi ve laboratuvar sonuçlarına göre tenofovir disoproksil fumarat (TDF) başlanmış. Tedavinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastaların %57’sinde, HBeAg negatif hastaların % 69,5’inde, tedavinin 48. haftasında ise HBeAg pozitif hastaların %81,3’ünde, HBeAg negatif hastaların %89’unda HBV DNA düzeyi <400 copy/ml olarak saptanmış (24).

Marcellin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 348 hastaya tedavi başlangıcında ve 5. yıl sonunda biyopsi yapılarak patoloji sonuçları karşılaştırılmış. Hastaların %87’sinde histolojik iyileşme olduğu, %51’inde fibrozisinde gerileme olduğu saptanmış. 334 hastanın 330’unda viral supresyon (HBV DNA <400 copies/ml) belgelenmiş ve çalışma süresinde TDF kullanan naif hastaların hiç birinde direnç tespit edilmemiştir (25).

Tenofovir Alafenamid

Tenofovir alafenamid (TAF) tenofovirin yeni bir alanin ester ön ilacıdır. Hücre içinde metabolize olduğu ve plazmada artmış stabiliteye sahip olduğu için, TDF’e göre daha düşük dozda kullanılır ve böylece TDF’e göre daha az sistemik yan etkiye neden olur (26, 27). İki farklı faz 3 çalışmasında HBeAg pozitif/negatif, tedavi deneyimli/naif 1298 kronik hepatit B tanılı hastada TAF ve TDF’in etkinlikleri karşılaştırıldı. Görüldü ki TAF’ın HBV DNA supresyonu, TDF kadar etkin. Hastaların <50 yaş, >50 yaş, cinsiyet, ırk, bazal HBV DNA düzeylerindeki farklılıklar (<7 log10 IU/ml / ≥ 7 log10 IU/ml) ve tedavi naif ya da deneyimli olmasının tedaviye cevabı etkilemediği görüldü. Ayrıca TAF alan hastalarda daha az renal toksisite ve kemik mineral dansitesinde daha az kayıp izlendi (28, 29).

Adefovir

Adenozin monofosfatın nükleotid analogudur. Yavaş etkili olup, tedavi etkinliği için ikinci yılda değerlendirme yapmak gerekmektedir. Marcellin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 96 hafta boyunca izlenen, adefovir kullanan 65 hastanın %20’sinde rtN236T ya da rtA181V nokta mutasyonları geliştiği

gözlenmiştir (30). Lamivudinden farklı direnç profiline sahiptir. RtN236T direnci saptanırsa lamivudin, telbivudin, entekavir duyarlılığı devam etmektedir. Nefrotoksik yan etkileri de olan adefovir kronik hepatit B tedavisinde ilk seçenekler arasından çıkarılmıştır (11).

Lamivudin

1998'de hepatit B tedavisinde ilk onay alan nükleosid analogudur. Ancak düşük potens nedeniyle kolay direnç geliştirebilmektedir. Lok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmaya başlangıçta lamivudin kullanan 998 hasta dahil edilmiş. Beşinci yıl sonunda 159 hasta çalışmada kalmış. Takiplerde ilk yıl %23 hastada lamivudin-rezistan mutasyon saptanırken, beşinci yılda %65'e kadar yükseldiği görülmüştür. Ayrıca direnç saptanan hastalarda alevlenmeler geliştiği görülmüştür (31).

Telbivudin

Timidin-1 nükleozid analogudur. Liaw ve arkadaşlarının yaptığı lamivudin ve telbivudin tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı 1367 hastanın dahil olduğu çalışmada telbivudinin daha üstün olduğu gösterilmiştir. HBeAg kaybın oranları ve terapötik cevapların (HBV DNA 300 copies/ml ve ALT normalizasyonu) daha yüksek olduğu, direnç gelişimi oranlarının ise daha düşük olduğu görülmüş. Ancak 2 yıl sonunda telbivudin alan 458 hastanın %25'inde, lamivudin alan 263 hastanın %39'unda direnç geliştiği görülmüş. En sık görülen mutasyon M304I iken bazen L80I/V ya da L180M eşlik ettiği görülmüş. Bu direnç lamivudini de etkileyebildiğinden telbivudin direnci gelişen hastalarda lamivudin kullanılmamalıdır (32).

Günümüzde AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), EASL (European Association for the Study of the Liver) ve APASL (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver) güncel tedavi olarak pegile interferon, entekavir ve tenofovir DP/AF'yi önermektedir. Her hasta komorbiditesi, yaş, HBVDNA düzeyi, HBeAg, genotip, biyokimyasal değerlerine göre değerlendirilerek en uygun tedavi seçilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmaya Alınma Kriterleri:

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. 2009-2020 arasında polikliniğimizde beş yıl boyunca düzenli takibe gelen, dosya kaydı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Polikliniğimizde kayıtlı olan 263 hasta dosyası taranarak;

1) Tedavi naif olan,

2) AST, ALT, GGT, platelet, kolesterol, koagülasyon, biyopsi sonuçlarına eksiksiz ulaşılabilen 62 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya başlanılırken SBÜ Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) onayı alınmıştır (21.03.2019). EK1'de sunulmuştur. Sonrasında SBÜ Haseki Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ve kurum onayı alınmıştır. (Onay tarih ve karar numarası:12.02.2020 –2019-33)Etik kurul onayı EK2’de sunulmuştur.

Hariç tutma kriteri:18 yaşından küçük, tedavi deneyimli olan, verilerine ve dosyasına ulaşılamayan, koenfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma tasarımı: Tek merkezli retrospektif dosya taraması şeklindedir.

Kullanılan Gereç ve Yöntem:

Uygun kriterlere sahip kronik hepatit B tanılı hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 1.yılı, 3.yılı ve 5.yılında rutin istenen tetkikler ile fibroz skorları hesaplandı. Hastaların sonuçları kullanılan dosya takip formlarından ve HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) kayıtlı verilerinden elde edilmiştir. Fibroz indeksleri olarak AST/trombosit oranı (APRI), Fibrosis 4 Index (FIB-4), Fibro Q test, Forns Index kullanıldı. Çalışmamızda kullanacağımız noninvaziv testlerin formülleri şu şekildedir:

$$APRI = \frac{AST / AST(\text{Normal değerin üst sınırı})}{Platelet (10^9/L)}$$

$$FIB-4 = \frac{Yaş(yıl) \times AST(U/L)}{Platelet(10^9/L) \times \sqrt{ALT(U/L)}}$$

$$FibroQ = \frac{10 \times yaş(yıl) \times AST(U/L) \times PT INR}{ALT(U/L) \times Platelet(10^9/L)}$$

$$Forns index = 7.811 - 3.131 \times \left[\frac{Kolesterol(mg/dL)}{Platelet(10^9/L)} \right] + 0.781 \times \left[\frac{GGT(U/L)}{Yaş(yıl)} \right] - 0.$$

Tedavi olarak Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Klavuzu 2017 ve EASL 2017 klavuzlarına göre entekavir ve tenofovir başlanmış olan hastaların yaşı, cinsiyeti, AST, ALT, GGT, platelet, koagülasyon, kolesterol değerleri, HBeAg değerleri, viral yükleri, tedavi öncesi biyopsi sonuçları dosyalarından elde edildi. Tetkikler merkezimiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. AST ve

ALT üst limiti erkek hastalarda 50 U/L , kadın hastalarda 35 U/Lolarak skorlamalarda kullanıldı. HBV DNA PCR testi Rotor- Gene Q cihazında, Qiagen kitleriyle çalışılmıştır. Kantitatif ölçüm aralığı 31,6- 20.000.000 IU/ml'dir.Biyopsi sonuçları histolojik aktivite indeksi ve fibroz skoru, İshak skorlama sistemine göre sınıflandırıldı. Tüm hastaların biyopsi sonuçlarına ulaşıldı. Skorlama sistemine göre fibroz ≥ 3 olanlar ileri fibroz olarak tanımlandı. Takibe alınan hastaların tetkikleri tedavi öncesi, tedavinin 1. yılı, 3. yılı ve 5. yılı tekrarlanarak skorlar hesaplandı. Dört farklı zamanda, dört skorun seyri hesaplandı.

İstatistik Metot:

Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)15.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız gruplarda oranlar Ki kare test ile karşılaştırıldı. Gruplarda sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon analizi, parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Polikliniğimizde takipli 263 hasta dosyası tarandı. Dahil edilme kriterlerine uyan toplam 62 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar 27- 77 yaş aralığında olup ortalaması $44,2 \pm 11,8$ olarak hesaplandı. Hastaların 15'i (%24,2) kadın, 47'si (%75,8) erkek idi.

Cinsiyet gruplarının yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,371$).

		Yaş		
		Ort. \pm SD	Median (Min- Maks)	p
Cinsiyet	Erkek	43,4 \pm 11,2	42 (27-77)	0,371
	Kadın	46,6 \pm 13,5	43 (28-64)	

Tüm olguların yaş, cinsiyet, ELISA sonuçları, tedavi öncesi HBVDNA düzeyleri, fibrozis ve histolojik aktiviteindeksi, kullandığı antiviral tedavi, ultrasonografi bulguları tablo 3'de sunulmuştur.

Tedavi öncesi 62 hastanın 62'sinde HBsAg pozitif, anti HBsAg negatif

saptandı. 5.yıl sonunda da 62 hastanın HBsAg pozitifliğinin devam ettiği görüldü. Tedavi öncesi 62 hastanın 9'u (%14,5) HBeAg pozitif, 53'ü (%85,5) HBeAg negatif saptandı.

Hastaların başlangıç HBV DNA düzeyi 2305 IU/ ml- 668250000 IU/ ml arasında, medyan değeri 12274252 IU/ ml olarak saptandı. Tedavinin 1. yılında, entekavir tedavisi alan 21 hastanın 8'inde kısmi virolojik yanıt, 13 (%61,9) 'ünde virolojik yanıt görüldü. Tedavinin 1. yılında, tenofovir tedavisi alan 41 hastanın 13'ünde kısmi virolojik yanıt, 28 (%68,2) 'inde virolojik yanıt görüldü. Her iki gruptaki hastaların 2. yıl HBV DNA saptanamayacak düzeyde idi. Tüm gruplarda %100 kalıcı virolojik yanıt elde edildiği görüldü.

Hastaların 21'i (%33,9) entekavir, 42'si (%66,1) ise tenofovir kullanmaktaydı. Bu hastaların tümü tedavi naifti.

Tedavi öncesinde tüm hastaların biyopsi sonuçları mevcuttu. Biyopsiye göre 33'ünün (%53,2) ileri fibrozu vardı. Ortalama fibroz değerleri $2,47 \pm 1,02$, medyan 3 (0-5) olarak hesaplandı.

Tablo3:Demografik özellikler

Cinsiyetn (%)	Erkek	47 (75,8)
	Kadın	15 (24,2)
Yaş Ort.±SD/Median (Min-Maks)		44,2±11,8 / 42,5 (27-77)
Yaş n (%)	50 yaş ve altı	42 (67,7)
	50 yaş üzeri	20 (32,3)
HbsAg n (%)	Pozitif	62 (100)
AntiHbs n (%)	Negatif	62 (100)
HbeAg n (%)	Pozitif	9 (14,5)
	Negatif	53 (85,5)
AntiHbe n (%)	Pozitif	51 (82,3)
	Negatif	11 (17,7)
HbvDNA Ort.±SD/Median (Min-Maks)		55583821,5±114395391,6 / 12274252 (2305-668250000)
Tedavi Grup n (%)	Entekavir	21 (33,9)
	Tenofovir	41 (66,1)

USG n (%)	Normal	40 (64,5)
	Parankimkabalasmiş	6 (9,7)
	Grade1hepatosteatoz	14 (22,6)
	Grade2 hepatosteatoz	2 (3,2)
HAI Ort.±SD/Median (Min-Maks)		8,02±2,88 / 8 (2-14)
Fibrozis Ort.±SD/Median (Min-Maks)		2,47±1,02 / 3 (0-5)
Fibrozis n (%)	3 ve üstü	33 (53,2)
	<3	29 (46,8)

Hastaların tedavi öncesi APRI, FIB-4, FibroQ, Forns indeks ortalamaları, median, minimum, maksimum değerleri tablo 4’ te özetlendi. Tedavi öncesi skorların medyan değerleri sırasıyla APRI 0,7 (0,21-4,31), FIB 4 1,39 (0,42-7,03), Fibro Q 1,34 (0,38-4,20), Forns index 4,41 (1,22-8,99) olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 4: Tedavi öncesi skorların ortalama ve median değerleri

		Skorlar	
		Ort.±SD	Median (Min-Maks)
Tedavi öncesi	APRI	1,00±0,89	0,70 (0,21-4,31)
	FIB-4	1,72±1,20	1,39 (0,42-7,03)
	FibroQ	1,62±0,95	1,34 (0,38-4,20)
	Forns indeks	4,57±1,60	4,41 (1,22-8,99)

Hastalarda APRI skoru, FIB-4 skoru, FibroQ indeksi ve Forns indeks ile belirgin fibrozis varlığı arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Değerlendirilen skorlardan FibroQ’nun biyopsi fibrozis skoru ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili, korelasyon saptanmıştır (p=0,036) (Tablo5).

Tablo 5: Tedavi öncesi skorların fibrozis arasındaki korelasyon

Tedavi Öncesi Biyopsi (Fibrozis)		
r	p	n

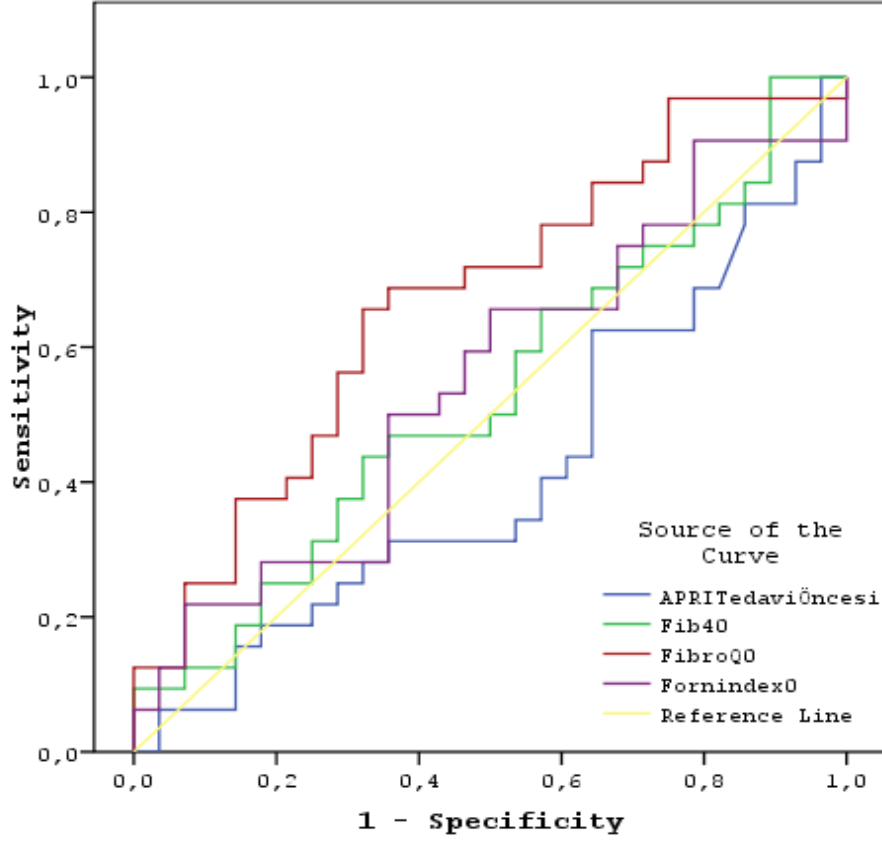
APRI	-0,177	0,170	62
FIB-4	0,006	0,962	62
FibroQ	0,266	0,036	62
Forns indeks	0,110	0,404	62

r: korelasyon katsayısı

Tedavi öncesi biyopsi sonuçları, histolojik fibroz ile skorların korelasyonu ROC (Receiver Operator Characteristics Curve) analizi ile yapıldı. Tedavi öncesi skorların biyopsi fibrozis varlığını öngörmeye kesim değerleri için yapılan ROC Curve Analizinde en yüksek AUC (Area Under Curve) değeri FibroQ skorunda hesaplandı (AUC: 0.669) ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer skorların AUC değerleri sırasıyla Forns indeks (AUC: 0,550), FIB-4 (AUC: 0,531), APRI (AUC: 0,416) idi. Bu skorlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo6, Şekil 3).

Tablo6: Tedavi öncesi skorların biyopsi fibrozis varlığını öngörmeye kesim değerleri için ROC Curve Analizi

	Skorlar	AUC	SE	p	%95 CI	
Tedavi Öncesi	APRI	0,416	0,074	0,263	0,270	0,562
	FIB-4	0,531	0,075	0,678	0,384	0,679
	FibroQ	0,669	0,070	0,025	0,531	0,806
	Forns indeks	0,550	0,075	0,505	0,403	0,698



Şekil3: Fibrozise göre çizilen ROC eğrisi

Tedaviye başlanmadan önce hesaplanan skorların tedavinin 1. yılında, 3. Yılında, 5. yılındaki seyirleri tablo6'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi skorların medyan değerleri sırasıyla APRI 0,7 (0,21-4,31), FIB 4 1,39 (0,42-7,03), Fibro Q 1,34 (0,38-4,20), Forns indeks 4,41 (1,22-8,99) olarak hesaplandı. Hastaların tedavi ile izlemde APRI, FIB-4, FibroQ, Forns indeks düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı. (Tablo 7).

Tetkiklerin medyan değerleri tablo 7'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi medyan değerleri AST 63 U/l (24-323) , ALT 93,5 U/l (18-484), GGT 32 U/l (10-267), Total kolesterol 172 U/l (90-284) olarak hesaplandı. Tedavi bitiminden sonra total kolesterol değeri hariç tüm tetkiklerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu

(Tablo 7).

Tablo 7: Olguların tedavi öncesi, tedavinin 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl ölçüm sonuçları ortanca ve p değerleri dağılımı

	TÖ	TS 1.yıl	TS 3.yıl	TS 5.yıl	
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	p#
AST	63 (24-323)	26 (16-61)	26 (11-68)	24,5 (14-46)	<0,001
ALT	93,5 (18-484)	28,5 (12-102)	25 (6-116)	23,5 (9-114)	<0,001
GGT	32 (10-267)	22 (8-68)	23 (7-110)	20 (8-69)	<0,001
T.kolesterol	172 (90-284)	161 (87-241)	169 (80-290)	162 (85-277)	0,180
PLT	207,5 (84-324)	214 (96-334)	207,5 (89-352)	225 (91-354)	<0,001
INR	0,95 (0,7-1,3)	0,9 (0,8-1,3)	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,1)	0,006
APRI	0,70 (0,21-4,31)	0,28 (0,13-1,05)	0,28 (0,1-0,64)	0,23 (0,11-0,57)	<0,001
FIB-4	1,39 (0,42-7,03)	1,08 (0,39-3,02)	1,09 (0,39-3,37)	1,00 (0,41-3,46)	<0,001
FibroQ	1,34 (0,38-4,20)	1,93 (0,58-7)	1,81 (0,50-9,77)	1,60 (0,45-7,56)	<0,001
Forns indeks	4,41 (1,22-8,99)	4,43 (1,29-7,15)	4,33 (1,32-7,77)	4,01 (-0,17-7,29)	<0,001*

#Friedman Test *RepeatedMeasureAnova

Değerlendirilen skorların grup dağılımları tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Skorların ‘cut-off’ değerlerine göre grup dağılımları

		n	%
APRI Tedavi Öncesi	<0,5	26	41,9
	0,5-1,4	22	35,5
	>1,4	14	22,6
APRI 1.yıl	<0,5	58	93,5
	0,5-1,4	4	6,5
APRI 3.yıl	<0,5	57	91,9
	0,5-1,4	5	8,1
APRI 5.yıl	<0,5	59	95,2
	0,5-1,4	3	4,8
FIB-4 Tedavi Öncesi	<1,45	33	53,2
	1,45-3,25	25	40,3

	>3,25	4	6,5
FIB-4 1.yıl	<1,45	45	72,6
	1,45-3,25	17	27,4
FIB-4 3.yıl	<1,45	41	66,1
	1,45-3,25	20	32,3
FIB-4 5.yıl	>3,25	1	1,6
	<1,45	50	80,6
	1,45-3,25	11	17,7
FibroQ Tedavi Öncesi	>3,25	1	1,6
	<1,6	37	59,7
FibroQ 1.yıl	>1,6	25	40,3
	<1,6	23	37,1
FibroQ 3.yıl	>1,6	39	62,9
	<1,6	27	43,5
FibroQ 5.yıl	>1,6	35	56,5
	<1,6	31	50,0
Forns indeks Tedavi Öncesi	>1,6	31	50,0
	<4,2	27	45,0
Forns indeks 1.yıl	4,2-6,9	30	50,0
	>6,9	3	5,0
	<4,2	28	47,5
Forns indeks 3.yıl	4,2-6,9	30	50,8
	>6,9	1	1,7
	<4,2	25	43,9
Forns indeks 5.yıl	4,2-6,9	31	54,4
	>6,9	1	1,8
	<4,2	34	57,6
	4,2-6,9	23	39,0
	>6,9	2	3,4

Hastaların tedavi ile izlemde AST, ALT, GGT, INR, APRI, FIB-4, FibroQ, Forns indeks düzeyleri 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl düzeyleri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Platelet düzeyleri ise 5.yılda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 9).

APRI, FIB-4, FibroQ, Forns indeksskorlarında; tüm değişkenlerde ölçüm zamanlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Ancak FibroQ skorunda artış yönündeki değişiminin, APRI, FIB-4 ve Forns indeks'in azalma eğilimindeki değişiminin anlamlı olduğu görüldü (Tablo 9).

Farkların hangi zamanlar arasında olduğunu bulmak için yapılan posthoc Bonferroni analizinde; APRI ve FIB-4 skorlarında tedavi öncesine göre, tedavinin 1.yılı, 3.yılı, 5.yılı ölçümlerindeki skorlar arasındaki değişimler; tedavinin 1.yılına

göre tedavinin 5.yıl ölçümlerindeki skorlar arasındaki değişimlerle APRI skorunda tedavinin 3.yılına göre tedavinin 5.yıl ölçümlerindeki skorlar arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 9).

FibroQ ve Forns indeks skorlarında tedavi öncesine göre tedavinin 1.yılı, tedavinin 3.yılı, tedavinin 5.yılı ölçümlerindeki skorlar arasındaki değişimler; ayrıca Forns indeks skorunda tedavinin 1.yılına göre tedavinin 3.yılı ($p=0,048$) ve tedavinin 5.yılıyla ($p < 0,001$) birlikte tedavinin 3.yılına göre tedavinin 5.yılı ($p=0,027$) ölçümlerindeki skorlar arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl skorları değişimleri, alt grup analizleri

	TÖ vs. TS 1.yıl	TÖ vs. TS 3.yıl	TÖ vs. TS 5.yıl	TS 1.yıl vs. TS 3.yıl	TS 1.yıl vs. TS 5.yıl	TS 3.yıl vs. TS 5.yıl
	p	p	p	p	p	p
AST#	<0,001	<0,001	<0,001	0,587	0,056	0,054
ALT#	<0,001	<0,001	<0,001	0,509	0,059	0,003
GGT#	<0,001	<0,001	<0,001	0,555	0,419	0,065
PLT#	0,094	0,016	<0,001	0,104	<0,001	0,001
INR#	0,385	0,019	<0,001	0,099	0,003	0,034
APRI#	<0,001	<0,001	<0,001	0,233	0,002	0,006

FIB-4#	<0,00 1	<0,001	<0,001	0,418	0,002	0,056
FibroQ*	<0,00 1	<0,001	<0,001	0,947	0,485	0,339
Forns indeks*	0,008	0,001	<0,001	0,048	<0,001	0,027

#Wilcoxon Analizi Bonferroni Düzeltmesi *Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi

Başlangıç biyopsilerine göre ileri fibrozu olan(3 ve üstü) ve ileri fibrozisi olmayan(<3) hastaların skor ortalaması, ileri fibrozis olan hastalardan sadece FibroQ tedavi öncesi hastalarda ileri fibrozisi olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,030) (Tablo 10).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 10).

Gruplarda 5.yıl skor ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (ileri fibrozisi olmayan grupta FibroQ p=0,002, ileri fibrozis olan grupta p=0,001, diğer tüm karşılaştırmalarda p<0,001). Gruplarda FibroQ hariç, 5.yıl skor ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Olgularda fibrozis derecesine göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.yıl, tedavi sonrası 3.yıl, tedavi sonrası 5.yıl skorları dağılımı

	Fibrozis		p
	3 ve üstü	<3	
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
APRI Tedavi Öncesi	0,55 (0,24-4,24)	0,89 (0,21-4,31)	0,180
APRI 1.yıl	0,30 (0,18-0,75)	0,27 (0,13-1,05)	0,313
APRI 3.yıl	0,28 (0,10-0,59)	0,28 (0,15-0,64)	0,719
APRI 5.yıl	0,23 (0,13-0,57)	0,25 (0,11-0,51)	0,606

	p*	<0,001	<0,001	
FIB-4 Tedavi Öncesi		1,35 (0,67-7,03)	1,44 (0,42-3,69)	0,905
FIB-4 1.yıl		1,17 (0,47-3,02)	0,99 (0,39-2,06)	0,459
FIB-4 3.yıl		1,14 (0,39-3,37)	0,99 (0,49-2,02)	0,334
FIB-4 5.yıl		1,04 (0,55-3,46)	0,92 (0,41-1,99)	0,348
	p*	<0,001	<0,001	
FibroQ Tedavi Öncesi		1,57 (0,38-4,20)	1,12 (0,45-2,99)	0,030
FibroQ 1.yıl		2,04 (0,58-7,00)	1,88 (0,67-4,58)	0,587
FibroQ 3.yıl		1,95 (0,50-9,77)	1,72 (0,60-4,84)	0,133
FibroQ 5.yıl		1,91 (0,45-7,56)	1,39 (0,57-5,67)	0,061
	p*	0,001	0,002	
Forns indeks Tedavi Öncesi		4,72 (1,22-8,99)	4,10 (2,27-7,26)	0,462
Forns indeks 1.yıl		4,79 (1,29-7,15)	3,82 (2,04-6,48)	0,135
Forns indeks 3.yıl		4,49 (1,32-7,77)	3,71 (1,49-6,16)	0,278
Forns indeks 5.yıl		4,07 (-0,17-7,29)	3,71 (1,20-6,31)	0,252
	p#	<0,001	<0,001	

Tedavi Öncesi vs. 5.yıl *Wilcoxon Test#Paired t Test

Grupların izlemde skor değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta, tedavi öncesi, 1. yıl, 3. yıl ve 5. yıl skorların birbirine benzer şekilde değiştiği görüldü (Tablo 11).

Tablo 11:Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi Faktör*Fibrozis

	APRİ	FIB-4	FibroQ	Forns indeks
	p	p	p	p
Fibrozis	0,373	0,975	0,198	0,391

Greenhouse-Geisser

Tedavi öncesi, tedavinin 1.yılı, tedavinin 3.yılı, tedavinin 5.yılındaki tüm ölçümlerde tedavi gruplarında hastaların skor ortalamalarında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmadı (Tablo12).

Bütün gruplarda 5. yıl skor ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (FibroQ skoru, entekavir alanlarda $p=0,005$, tenofovir alanlarda $p=0,001$ diğer tüm karşılaştırmalar $p<0,001$). Gruplarda FibroQ skoru hariç 5.yıl skor ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 12).

Grupların izlemde APRI, FIB-4, FibroQskor değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (APRI $p=0.906$, FIB-4 $p=0.852$, FibroQ $p=0.625$) (Tablo 13).

Grupların izlemdeForns indeks skor değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,008$) (Tablo 13). Bu fark; Forns indeks ölçümlerinin, entekavir alan grupta, tedavi öncesine göre tedavinin 1.yılıhile, tedavi öncesine göre tedavinin 3.yılı değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasından kaynaklandı ($p=0,016$ $p=0,006$). Tenofovir ve entekavir alan gruplarda tedavi öncesine göre tedavinin 5.yılı değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,051$) (Şekil 4).

Tablo 12: Olgularda tedavi şekline göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.yıl, tedavi sonrası 3.yıl, tedavi sonrası 5.yıl skorları dağılımı

Tedavi			
	Entekavir	Tenofovir	
	Median (Min- Maks)	Median (Min- Maks)	p
APRI Tedavi Öncesi	0,77 (0,24- 2,99)	0,50 (0,21- 4,31)	0,426
APRI 1.yıl	0,27 (0,13- 0,72)	0,29 (0,18- 1,05)	0,911
APRI 3.yıl	0,27 (0,15- 0,61)	0,28 (0,10- 0,64)	0,479
APRI 5.yıl	0,23 (0,11- 0,47)	0,24 (0,13- 0,57)	0,566

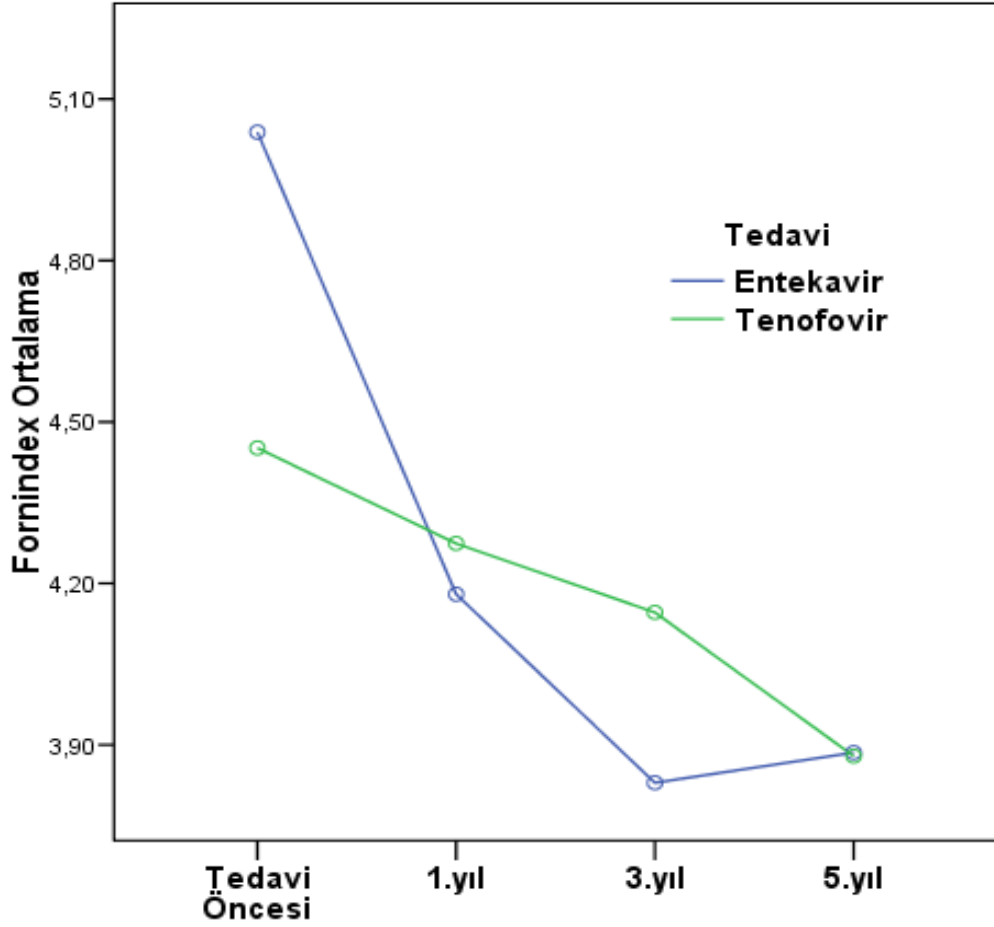
	p	<0,001*	<0,001*	
FIB-4 Tedavi Öncesi		1,60 (0,61-5,91)	1,37 (0,42-7,03)	0,699
FIB-4 1.yıl		1,06 (0,39-3,02)	1,09 (0,47-2,48)	0,789
FIB-4 3.yıl		1,15 (0,49-2,66)	1,03 (0,39-3,37)	0,527
FIB-4 5.yıl		1,04 (0,41-2,55)	0,95 (0,45-3,46)	0,917
	p	<0,001*	<0,001*	
FibroQ Tedavi Öncesi		1,39 (0,46-4,15)	1,29 (0,38-4,20)	0,858
FibroQ 1.yıl		2,07 (0,58-7,00)	1,86 (0,76-4,53)	0,522
FibroQ 3.yıl		1,89 (0,50-9,77)	1,73 (0,52-7,72)	0,608
FibroQ 5.yıl		1,59 (0,45-7,38)	1,60 (0,60-7,56)	0,970
	p	0,005#	0,001*	
Forns indeks Tedavi Öncesi		4,78 (2,27-8,99)	4,30 (1,22-8,12)	0,410
Forns indeks 1.yıl		4,62 (1,94-7,15)	4,40 (1,29-6,76)	0,793
Forns indeks 3.yıl		4,38 (1,88-6,50)	4,33 (1,32-7,77)	0,645
Forns indeks 5.yıl		4,02 (1,67-6,95)	3,98 (-0,17-7,29)	0,438
	p	<0,001#	<0,001#	

Tedavi Öncesi vs. 5.yıl *Wilcoxon Test#Paired t Test

Tablo: 13:Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi Faktör*Tedavi

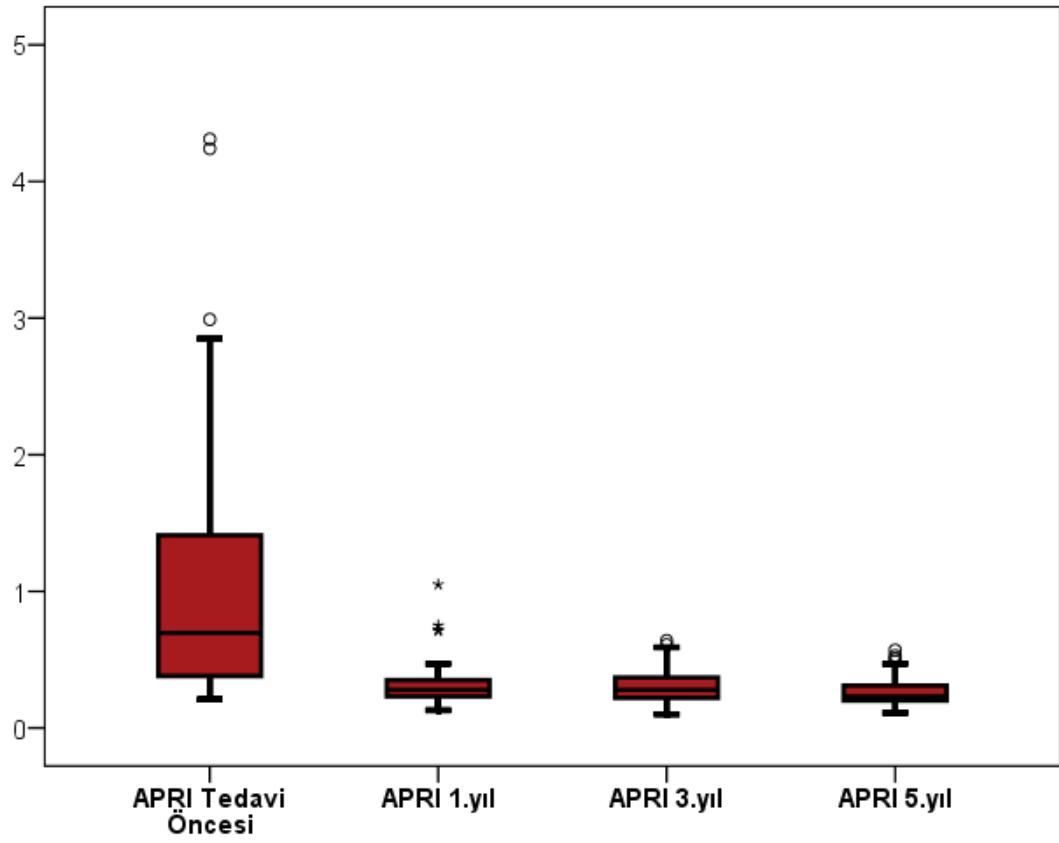
	APRİ	FIB-4	FibroQ	Forns indeks
	p	p	p	p
Tedavi	0,906	0,852	0,625	0,008

Greenhouse-Geisser

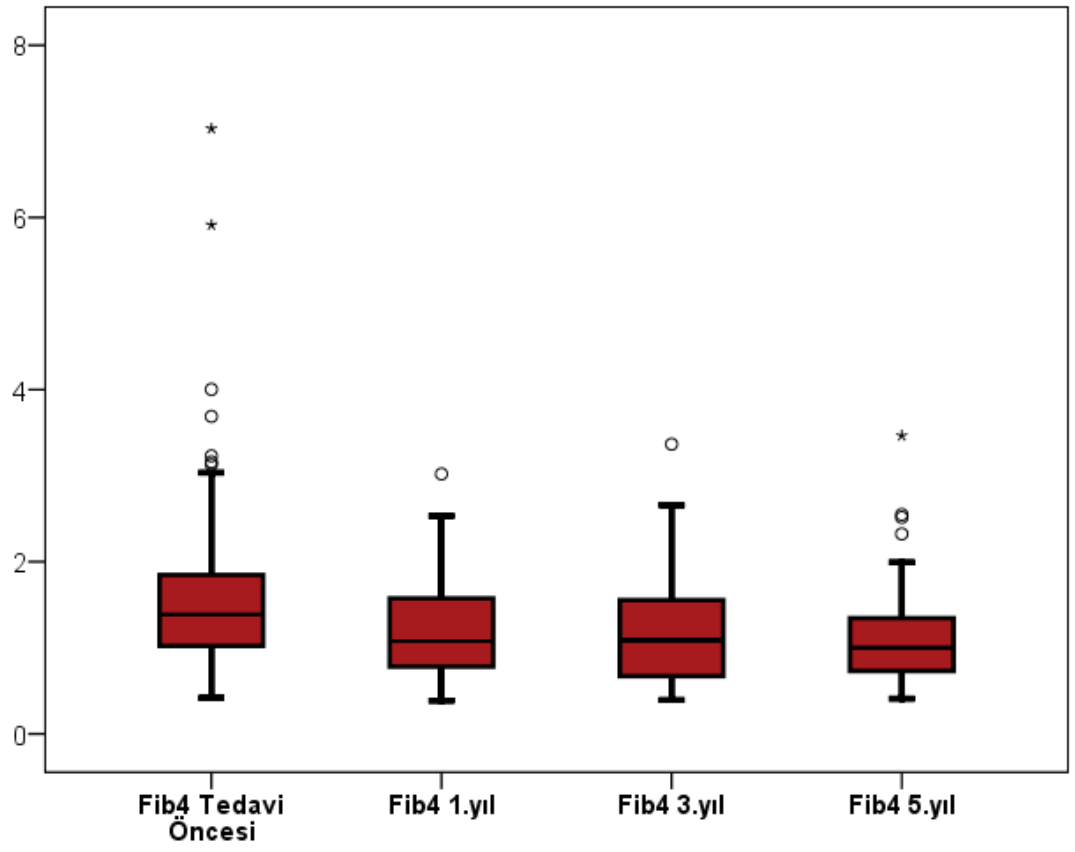


Şekil 4: Tedavi grubunda Forns indeks ortalaması

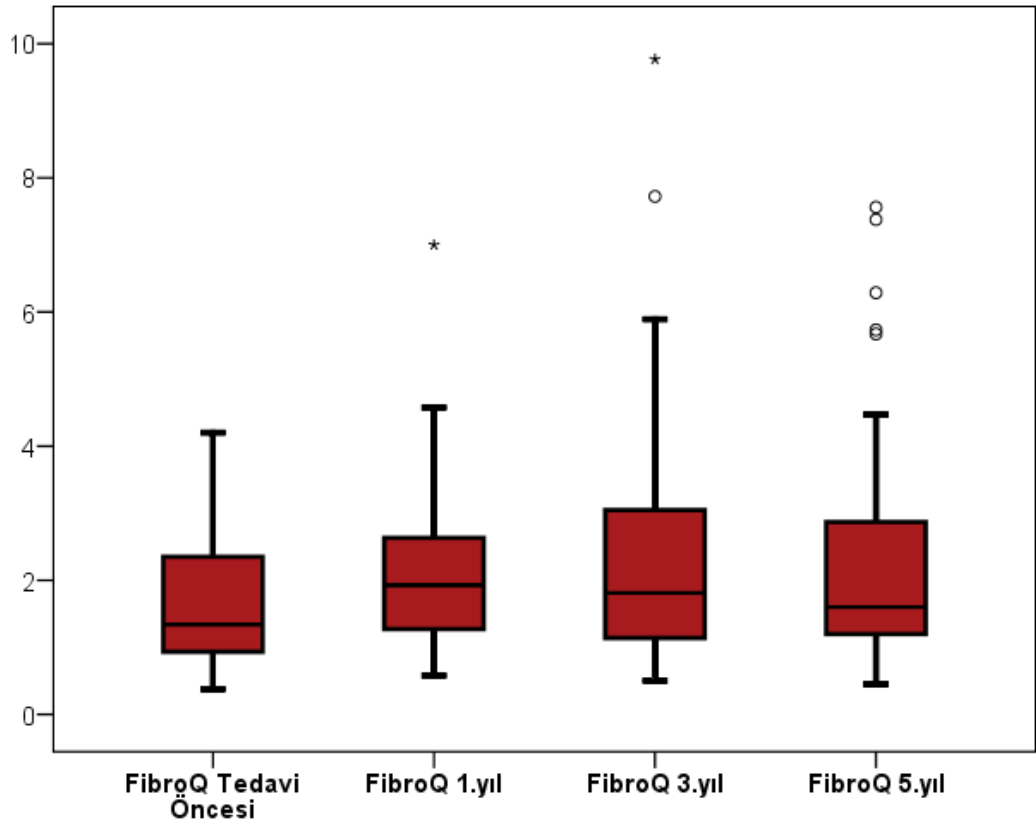
Grafiklerde skorların değişimleri tedavi öncesi, tedavinin 1.yılı, tedavinin 3.yılı ve tedavinin 5.yılına göre verilmiştir. APRI, FIB-4 ve Forns indeks skorlarında tedavi öncesi ile tedavinin 1.yılı arasında gerileme olduğu ancak tedavinin 3.yılında artış eğilimine girdiği, tedavinin 5.yılında tekrar gerilediği görüldü. FibroQ'da ise tedavi öncesi zamana göre tedavinin 1.yılı ve tedavinin 3.yılı zaman dilimlerinde skorun artmış olduğu, tedavinin 5.yılı zaman diliminde skorun azaldığı görüldü(Şekil 5,6,7,8).



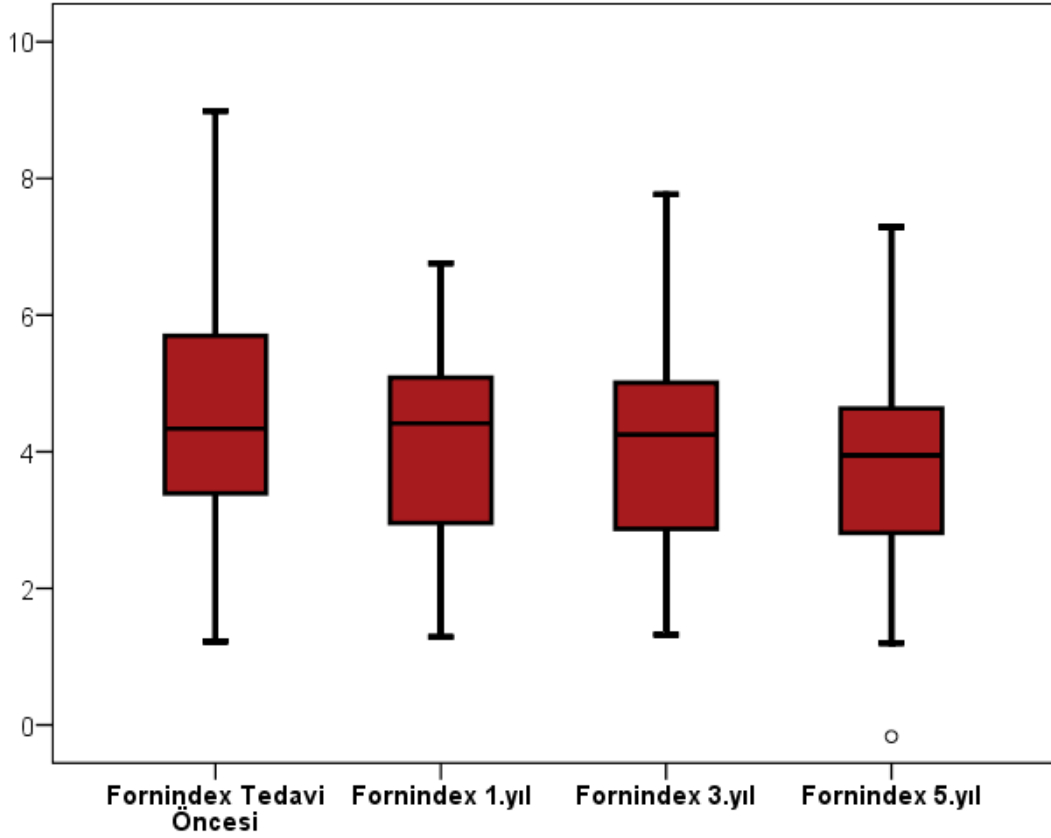
Şekil 5: APRI 'nin yıllar içindeki değişimi



Şekil 6:FIB-4'ün yıllar içindeki değişimi



Şekil 7: FibroQ'nun yıllar içindeki değişimi



Şekil 8:Forns indeks'in yıllar içindeki değişimi

Yaş gruplarının(50 yaş ve altı ile 50 yaş üzeri) tedavi öncesi, tedavinin 1., 3., 5.yılı APRI skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 50 yaş üzeri hasta grubunda tedavi öncesi, tedavinin 1., 3., 5.yılıFIB-4, FibroQ, Forns indeks ortalamaları 50 yaş ve altı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ($p<0.001$ FibroQ 3.yıl $p=0.05$, FibroQ 5.yıl $p=0.002$) (Tablo 14).

Gruplarda 5.yıl skor ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (50 yaş üzeri FibroQ $p=0,026$ 50 yaş ve altı Forns indeks $p=0,001$ diğer tüm karşılaştırmalar $p<0,001$). Gruplarda FibroQ hariç 5. yıl skor ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 14).

Tablo14: Olgularda yaşa göre tedavi öncesi ,tedavi sonrası 1.yıl, tedavi sonrası 3.yıl,

tedavi sonrası 5.yıl skorları dağılımı

	Yaş		p
	50 yaş ve altı	50 yaş üzeri	
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
APRI Tedavi Öncesi	0,64 (0,21-4,31)	0,74 (0,29-2,99)	0,474
APRI 1.yıl	0,27 (0,13-1,05)	0,31 (0,22-0,72)	0,053
APRI 3.yıl	0,28 (0,10-0,64)	0,27 (0,13-0,49)	0,815
APRI 5.yıl	0,23 (0,11-0,57)	0,25 (0,13-0,47)	0,886
p	<0,001*	<0,001*	
FIB-4 Tedavi Öncesi	1,16 (0,42-7,03)	1,83 (0,71-5,91)	<0,001
FIB-4 1.yıl	0,85 (0,39-2,48)	1,69 (0,65-3,02)	<0,001
FIB-4 3.yıl	0,92 (0,39-3,37)	1,50 (0,65-2,66)	0,001
FIB-4 5.yıl	0,83 (0,41-3,46)	1,39 (0,60-2,55)	<0,001
p	<0,001*	<0,001*	
FibroQ Tedavi Öncesi	1,13 (0,38-4,20)	2,52 (0,61-4,15)	<0,001
FibroQ 1.yıl	1,60 (0,67-3,89)	2,91 (0,58-7)	<0,001
FibroQ 3.yıl	1,46 (0,52-7,72)	2,88 (0,50-9,77)	0,005
FibroQ 5.yıl	1,35 (0,57-7,56)	2,56 (0,45-7,38)	0,002
p	<0,001*	0,026#	
Forns indeks Tedavi Öncesi	3,72 (1,22-8,12)	5,71 (2,90-8,99)	<0,001
Forns indeks 1.yıl	3,76 (1,29-6,76)	5,24 (2,83-7,15)	<0,001
Forns indeks 3.yıl	3,75 (1,32-7,77)	4,98 (2,35-6,90)	0,002
Forns indeks 5.yıl	3,48 (-0,17-7,29)	4,88 (2,60-6,95)	0,001
p	0,001#	<0,001#	

Tedavi Öncesi vs. 5.yıl *Wilcoxon Test#Paired t Test

Grupların izlemde skor değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi Faktör*Yaş

	APRI	FIB-4	FibroQ	Forns indeks
	p	p	p	p
Yaş	0,802	0,064	0,368	0,095

Greenhouse-Geisser

HbeAg pozitif hastaların APRI 1.yıl skor ortalaması(p=0.012), FIB-4 tedavi öncesi (p=0.08), FIB-4 1.yıl (p=0,018)-3.yıl (p=0,045).-5.yıl (p=0,015); FİbroQ tedavi öncesi (p=0,003),FibroQ 1.yıl(p=0,027)-3.yıl (p=0,008)-5.yıl(p=0,002) skor ortalamalar ile Forn indeks Tedavi Öncesi skor ortalaması(p=0,044) HbeAg negatif

hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (Tablo 16).

HbeAg pozitif grupta Forns indeks ($p=0,359$) dışında 5.yıl skor ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı.HbeAg pozitif ve negatif grupta APRI ve FIB-4 skorlarının tedavi öncesine göre 5.yıl skor ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu, Fibro Q skorunun ise anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 16:Olgularda HbeAg'e göre tedavi öncesi , tedavi sonrası 1.yıl, tedavi sonrası 3.yıl, tedavi sonrası 5.yıl skorları dağılımı

	HbeAg		p
	Pozitif	Negatif	
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
APRI Tedavi Öncesi	0,46 (0,25-1,33)	0,75 (0,21-4,31)	0,219
APRI 1.yıl	0,23 (0,19-0,30)	0,30 (0,13-1,05)	0,012
APRI 3.yıl	0,27 (0,10-0,61)	0,28 (0,14-0,64)	0,548
APRI 5.yıl	0,23 (0,13-0,51)	0,23 (0,11-0,57)	0,711
p	0,015*	<0,001*	
FIB-4 Tedavi Öncesi	0,80 (0,61-1,80)	1,60 (0,42-7,03)	0,008
FIB-4 1.yıl	0,78 (0,48-1,17)	1,21 (0,39-3,02)	0,018
FIB-4 3.yıl	0,73 (0,39-2,02)	1,21 (0,51-3,37)	0,045
FIB-4 5.yıl	0,77 (0,51-0,99)	1,05 (0,41-3,46)	0,015
p	0,038#	<0,001*	
FibroQ Tedavi Öncesi	0,74 (0,47-1,17)	1,57 (0,38-4,20)	0,003
FibroQ 1.yıl	1,44 (0,79-2,30)	2,03 (0,58-7,00)	0,027
FibroQ 3.yıl	1,09 (0,52-2,68)	2,02 (0,50-9,77)	0,008
FibroQ 5.yıl	1,14 (0,57-1,59)	1,85 (0,45-7,56)	0,002
p	0,008#	<0,001*	
Forns indeks Tedavi Öncesi	3,56 (2,27-4,95)	4,69 (1,22-8,99)	0,044
Forns indeks 1.yıl	3,47 (1,94-4,91)	4,56 (1,29-7,15)	0,073
Forns indeks 3.yıl	3,78 (1,88-4,86)	4,41 (1,32-7,77)	0,244
Forns indeks 5.yıl	3,30 (2,15-4,56)	4,05 (-0,17-7,29)	0,227
p	0,351#	<0,001#	

Tedavi Öncesi vs. 5.yıl *Wilcoxon Test#Paired t Test

Grupların izlemde skor değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17:Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi Faktör*HbeAg

	APRI	FIB-4	FibroQ	Forns indeks
	p	p	p	P
HbeAg	0,182	0,21	0,457	0,372

Greenhouse- Geisser



TARTIŞMA

HBV akut ve kronik enflamasyona sebep olarak çeşitli komplikasyonlara yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hepatit B enfeksiyonunun en önemli

sonuçlarından biri hepatosellüler karsinom olup, dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında erkeklerde 5. sırada , kadınlarda 9. sırada yer almaktadır. Mortalite oranlarına bakıldığında ise erkeklerde 2. sırada, kadınlarda 6. sırada yer almaktadır (33).

Sıklığı ve mortalitesi yüksek olan hepatit B enfeksiyonunun, kronik seyrinde, perinatal bulaş sonrası takiplerde erkeklerin %40'ında kadınların %15'inde karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom geliştiği görülmüştür(2).Sirozda izlenen fibrozisin evrelendirilmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak bu işlemin invaziv, pahalı ve uygulama zorlukları olması sebebiyle tedavi sonrası fibrozisin takibinde kullanılmasını neredeyse imkansız kılmaktadır. Bu sebeple daha kolay uygulanabilir, ucuz, hızlı, noninvaziv yöntemlere ihtiyaç vardır.Bunlar serum biyomarkerları ve karaciğerin sertliğini değerlendiren radyolojik görüntüleme yöntemlerini içermektedir.Bu yöntemler kronik hepatit B hastalarında anlamlı fibrozis, siroz tanısı koymada ya da hangi hastalara tedavi vermede öncelik göstereceğimizde yardımcı olabilirler(34). Bununla birlikte hastaların tedavi yanıtını izlemede ya da uzun dönem antiviral tedavi altında hastalıkla progresyon olup olmadığını noninvaziv yöntemler kullanarak araştıran sınırlı araştırma vardır.

Nükleot(z)id analogları ile uzun dönem viral supresyon sağlanan hastalarda karaciğer fibrozisinin iyileştiği gösteren bir çok çalışma vardır(25, 35). Li ve arkadaşları tarafından yapılan 104 kronik hepatit B hastasının dahil edildiği çalışmada entekavir tedavi öncesi ve entekavir kullanımının 3. yılında FibroScan, APRI ve FIB-4 skorlarındaki değişime bakılması amaçlanmıştır. İki farklı zamandaki değerler karşılaştırıldığında karaciğer sertliği derecesinde, APRI ve FIB-4 skorlarında istatistiksel anlamlı azalma izlenmiştir. FibroScan, APRI ve FIB-4'ün uzun süreli entekavir kullanımında; tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve fibrozisin seyrini gözlemlenmede kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır(35).

Bizim çalışmamızda ise hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takipli tenofovir ve entekavir kullanan 62 hastada biyopsi ile elde edilen skorlar ile 4 farklı non-invaziv fibrozis skorlama sistemini karşılaştırdık. Tedavi başlangıcında ve birinci, üçüncü, beşinci yıllarındaki biyokimyasal değerleri, demografik verileri kullanılarak APRI, FIB-4, FİBRO Q test ve FORNS index skorlarının klinikte

kullanılabilir olup olmadığını araştırdık.

APRI ve FIB-4 en sık kullanılan noninvaziv skorlama yöntemleri olup, APRI ilk kez kronik hepatit C hastalarında, FIB-4 ise ilk kez kronik hepatit C, HIV koenfeksiyonunda çalışılmış ve doğrulanmıştır (36, 37). Bu iki skor, yayınlandıktan sonra karaciğer fibrozisinin etyolojisindeki viral hepatitler dışındaki sebepler de dahil olmak üzere bir çok çalışmada kullanılmıştır (38). Xiao ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalize, 16'sında APRI, 2'sinde FIB-4, geri kalanlarda her iki skorun karşılaştırıldığı 39 çalışma dahil edilmiş. Tüm çalışmalarda hepatit B hastalarının dahil edilmesi ve en az 30 hasta verisinin olması, en az iki farklı noninvaziv testin kullanılması ve fibrozis değerlerinin biyopsi ile elde edilmiş olması şartları aranmış. Tüm çalışmalar iki farklı araştırmacı tarafından değerlendirilerek sonuç verileri çıkarılmış. Farklı fibrozis skorlama sistemleri kullanan çalışmalarda sonuçlar anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve siroz olarak isimlendirilmiş. APRI ve FIB-4 farklı 'cut off' değerlerine göre; anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve siroz için tanısal doğruluğu araştırılmış. APRI ve FIB-4'ün anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve siroz için eğri altı alanlarına bakıldığında ise 0.7407 ve 0.7844, 0.7347 ve 0.8165, 0.7268 ve 0.8448 olarak hesaplanmış. AUROC değerlerine göre HBV ilişkili fibrozisi saptamada APRI, FIB-4'e göre daha az doğruluğa sahip olduğu görülmüş. Özetle APRI ve FIB-4'ün anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve siroz saptamada orta derecede tanısal doğruluğu olduğu görülmüştür (38).

Bulut ve arkadaşlarının yaptığı 114 hastanın dahil olduğu, hastaların 34'ünde belirgin fibrozis ($F \geq 2$) saptanan çalışmada APRI, yaş platelet indeksi, FIB-4 skoru ve AST/ALT oranları karşılaştırılmış. Hastalarda FIB-4, AP indeks, APRI ve AST/ALT oranı için eğri altı alanları sırasıyla 0,827, 0,788, 0,729 ve 0,580 olduğu görülmüştür. Skorların belirgin fibrozisi saptamada doğrulukları karşılaştırıldığında en iyi sonuçlar FIB-4 ve AP indeks ile hesaplanmıştır (39).

Chrysanthos ve arkadaşlarının APRI'nin anlamlı fibrozis ve siroz tanısı koymadaki doğruluğu üzerine yaptığı çalışmada AUC 0,65 ve 0,70 olarak hesaplanmıştır. Literatüre göre düşük bulunmasının sebebinin APRI hesaplanırken kullanılan AST, ALT değerlerinin dalgalı seyretmesi ve siroz olan hastada dahi aralıklı olsa da normal sınırlara dönebilmesi olarak düşünülmüştür (40).

Xiao-Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise APRI, FIB-4 ve FibroQ'nun dahil olduğu 30 farklı noninvaziv test, tedavi naif 576 hasta ve entekavir tedavisi alan 236 hastada kullanılmış. Anlamli fibrozis ($F \geq 3$), ileri fibrozis ($F \geq 4$), siroz ($F \geq 5$) olan hastalar ile tedavi naif ve tedavi deneyimli hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiş. Tedavi alan 164 hastaya, 78hafta sonra ikinci biyopsi uygulanarak, noninvaziv testlerdeki değişimler biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmış. Tedavi naif olan grupta anlamli fibrozis, ileri fibrozis ve siroz olan hastalarda sırası ile APRI için (AUC: 0,682, 0,698, 0,721) , FIB-4 için (AUC: 0,733, 0,761, 0,806) , FibroQ için (AUC: 0,720, 0,752, 0,810) olarak saptanmıştır. Tedavi deneyimli olan grupta ise sırası ile APRI için (AUC: 0,670, 0,750, 0,810), FIB-4 için (AUC: 0,630, 0,700, 0,72), Fibro Q için (AUC: 0,580, 0,630, 0,640) olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası biyopsi ve skorlar karşılaştırıldığında ise; skor değerlerindeki değişiklikler ile fibrozis skorlarındaki değişiklikler arasında anlamli bir ilişki bulunmamıştır. Ancak farklı olarak APRI, GUCI ve King's skorunun histolojik aktivite indeksi skorlarındaki değişiklikler arasında güçlü korelasyon olduğu saptanmış. Özetle bazı noninvaziv modellerin sirozu saptamada kullanılabileceği ancak anlamli ve ileri fibrozis saptamada kullanılamayacağı, ayrıca noninvaziv testlerde saptanan değişikliklerin karaciğer inflamasyonundaki azalmaya bağlı olabileceği ve fibrozisi saptamada güvenilir olmayacağı sonucuna varılmıştır(41).

Çalışmamızda tedavi öncesi en yüksek AUC (Area Under Curve) değeri FibroQ skorunda hesaplandı (AUC: 0.669) ve istatistiksel olarak anlamli saptandı. Diğer skorların AUC değerleri sırasıyla Forns indeks (AUC: 0,550), FIB-4 (AUC: 0,531), APRI (AUC: 0,416) idi. Bu skorlar istatistiksel olarak anlamli değildi. Literatürden farklı ve düşük sonuçlar çalışmaya dahil edilen popülasyondaki farklılıklara, skorlarda kullanılan ALT, AST değerlerinin zaman zaman dalgalanmasına ve alınan 'cut off' değerlerine bağlı olabilir. Çalışmamızda testler spesifite ve sensitivite yönünden incelenmemiş olup, çalışmamıza ait 'cut off' değerleri de belirlenmemiştir. Çalışmamıza özel 'cut-off' değerleri oluşturulursa literatüre benzer sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü.

Çalışmamıza benzer şekilde Hsieh ve arkadaşlarının 237 tedavi naif hepatit C hastası ile, APRI, FIB-4, Fibro Q skorlarının dahil olduğu sekiz farklı noninvaziv test

kullanılan çalışmada; FibroQ'nun tedavi öncesi hastalarda anlamlı fibrozisi saptamada daha üstün olduğu saptanmıştır(42).

Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APRI, FIB-4, Fibro Q ve Forns indeksin dahil olduğu 13 farklı noninvaziv metod 221 tedavi naif hasta için kullanılmış. FIB-4, APRI, Fibro Q ve Forns indeks için eğri altında kalan alan sırası ile 0,701, 0,670, 0,588 ve 0,680 olarak saptanmıştır. Çalışmada en iyi sonuç FIB-4 ile elde edilmiş ancak APRI, Fibro Q ve Forns indeks de belirgin fibrozisin tanısında önemli göstergeler olduğu belirtilmiştir(43).

Bulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirgin fibrozisi olan 34 hasta ile belirgin fibrozisi olmayan 80 hastada APRI skoru, FIB-4 indeksi, yaş/platelet ve AST/ALT oranları karşılaştırılmış. AST/ALT oranı hariç tüm skorlarda, belirgin fibrozisli hastalarda, belirgin fibrozisi olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı bulunmuş(39).

Liu ve arkadaşlarının yaptığı entekavir alan HBeAg negatif 196 kronik hepatit B hastasının dahil olduğu çalışmada APRI ve FIB-4 skorlarının 5 yıl boyunca değişikliği gözlemlenmiş. Tedavi öncesi ileri fibrozisi olan hastalarda, ileri fibrozisi olmayanlara göre APRI ve FIB-4 skoru anlamlı yüksek saptanmıştır. Tedavi öncesi eğri altı alanlar ise APRI ve FIB-4 için sırası ile 0,77 ve 0,76 olarak saptanmıştır. 5 yıl süren tedavi süresinde AST ve ALT'nin anlamlı olarak düştüğü ($p < 0,05$), platelet düzeylerinde ise anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Beş yıl boyunca izlenen APRI skorunda, F2 ve F3 olan hasta gruplarında her yıl anlamlı düşüş izlenirken F4 olan hasta grubunda her yıl düşüş izlense de 4. yıldan itibaren anlamlı düşüş saptanmıştır. Ayrıca 'cut off' $< 0,5$ olan hastaların sayısı her yıl artarken, $> 1,30$ olanların sayısının azaldığı görülmüştür. FIB-4 skorunda, F2 olan hasta grubunda 1. yıldan itibaren, F3 olan hasta grubunda 3. yıldan itibaren, F4 olan hasta grubunda ise 5. yıldan itibaren anlamlı düşüş izlenmiştir. Ayrıca 'cut off' $< 1,33$ olanların sayısı izlemde artarken, $> 2,04$ olanların sayısının azaldığı izlenmiştir(44).

APRI, FIB-4, Fibro Q ve Forns indeks oranlarını karşılaştırdığımız çalışmamızda ise, tedavi öncesi ileri fibrozis olan hastalardan sadece FibroQ ileri fibrozisi olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı

(p=0,030). Çalışmamızda ek olarak 1. yıl, 3. yıl, 5. Yılda da fibrozis derecesine göre sınıflandırılan her iki grupta skorlamalar karşılaştırıldı ancak anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde FibroQ hariç tüm skorlarda 5.yıl skoru, tedavi öncesi skoruna göre anlamlı düşük saptandı.Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde, hastalarımızın tedavi ile izlemde AST, ALT, GGT, INR, APRI, FIB-4, FibroQ, Forns indeks düzeyleri 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl düzeyleri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FibroQ hariç diğer ölçekler anlamlı düşük olduğu görüldü.Plateletdüzeyleri ise 5.yılda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. APRI skorunda tedavinin 1.yılında ve 3.,5. yılları arasındaki değişimler, FIB-4 ve FibroQ için tedavinin 1.yılındaki değişimler, Forns indeks için ise tüm yıllardaki değişimler anlamlı saptandı (Tablo 9).

Yalaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya tenofovir alan 54, entakavir alan 40 hasta dahil edilmiş. APRI ve FIB-4'ün içinde olduğu dört farklı noninvaziv test tedavi öncesi, 3.yılda ve 5.yılda hesaplanmış. APRI, FIB-4 'ün çalışmamız ile benzer şekilde 3. ve 5.yılda başlangıç düzeylerine göre anlamlı azaldığı, platelet düzeylerinin çalışmamıza benzer şekilde arttığı görülmüştür(45).

Başar ve arkadaşlarının yaptığı 76 hastanın dahil olduğu çalışmada APRI, FIB-4 ve Forns indeksin içinde olduğu 6 farklı noninvaziv metod karşılaştırılmış. Tedavi almayan hastalarda anlamlı fibrozisi olan grupta APRI, FIB-4 ve Forns indeksin anlamlı fibrozis olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüş. 76 hastanın 48'ine tenofovir, entekavir, lamivudin tedavileri başlanmış olup bu hastalarda tedavi sonrası APRI, FIB-4 ve Forns indeksin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür(46). Çalışmamız ile benzer sonuçlar olduğu görüldü.

Birçok çalışmada ileri yaşta olan hastaların biyopsi sonuçlarına bakıldığında, ileri yaşta olmayanlara göre fibrozis oranlarının yüksek olduğu, ayrıca AST, ALT gibi biyokimyasal tetkiklerin daha yüksek, plateletin daha düşük olduğu gösterilmiştir(46). Ancak antiviral tedavi ile histolojik iyileşmede yaşın etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda >50 yaş olan hastalardaFIB-4, FibroQ ve Forns indeksin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Buna rağmen ileri

yaş hasta grubunda diğer grupla benzer oranda FibroQ hariç tüm skorlarda anlamlı gerileme olduğu görüldü. Tahtasakal'ın yaptığı çalışmada da çalışmamız ile benzer şekilde kronik hepatit C hastalarında yaşın fibroz evresini etkilediği ve ileri yaşlı hastaların skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür(47).

Rastgeldi'nin yaptığı çalışmada tenofovir ve entekavir alan 171 hastanın 60 ay süre boyunca takipleri yapılmış. Bu süreçte değerlendirilen APRI, FIB-4 ve Forns indeks skorlarında tenofovir ve entekavir alan iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(48). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Antiviral tedavi altındaki kronik hepatit B tanılı hastalarda HbeAg durumuna göre sınıflandırılarak, noninvaziv test skorlamaları karşılaştırıldığı yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda HbeAg negatif olan grupta APRI ve Fibro Q'nun HbeAg pozitif olan gruba oranla anlamlı yüksek olduğu görüldü.

Uzun yıllar kronik hepatit C'de görülen fibrozisi değerlendirilen noninvaziv testler ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu testlerin kronik hepatit B ilişkili fibrozis için de kullanıldığı bir çok çalışma vardır. Noninvaziv testlerin değerlendirildiği bu çalışmalar genellikle tedavi almayan hastalar ile yapılmıştır. Tedavi alan hastalarda yapılanlar çalışmalarda ise uzun dönem antiviral tedavi ile karaciğer fibrozisinin gerilediğini biyopsi ve noninvaziv testler birlikte kullanılarak gösterilmiştir.(23, 25). Ancak KBH hastalarında antiviral tedavi sırasında ikinci kez biyopsi sonuçları olmadan, fibrozun prognozunu ele alan invazif olmayan modeller için uzun süreli veriler sınırlıdır. Çalışmamızın da bu yönde katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızın sadece tedavi öncesi biyopsi yapılması gibi bazı kısıtlılıkları vardı. Beşinci yıl sonunda biyopsi sonucu olmadığı için İSHAK skorundaki değişiklikler karşılaştırılamadı. Bir çok çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde görüldü ki ikinci biyopsi yapılması hem maliyet etkin değil hem de çeşitli komplikasyonlara sebep olabilir. Her ne kadar uygulaması güç olsa da noninvaziv testlerin güvenilirliğini saptamak için iyi tasarlanmış, tedavi sonrası biyopsi ile karşılaştırmanın yapıldığı randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda APRI, FIB-4 ve Forns indeks değerlerinde; belirgin fibrozisi olan, olmayan; HbeAg pozitif, negatif; 50 yaş üzeri olan, olmayan; tenofovir ya da entekavir alan tüm hasta gruplarında anlamlı derecede azalma görüldü. Noninvaziv testlerin tedavi altında kronik hepatit B hastalarında fibrozisin gerilemesini göstermede yeterli doğruluğa sahip olmadığı bilirse de prognoz takibinde, tedavi yanıtın takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür.



SONUÇ

Kronik hepatit B, günümüzde antiviral tedavi rejimleri ile komplikasyonları önlenebilen, durdurulabilen bir hastalık olmuştur. Bu tedavilerin prognoz üzerine etkileri, fibrotik süreç üzerine etkileri yeni çalışmalar yapılmasını tetiklemiştir.

Fibrozis derecesinin ölçülmesinde altın standart yöntemin biyopsi olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak invaziv olması, ölüm dahil birçok komplikasyona sebep olması sebebiyle alternatif yöntemler üzerine gidilmiştir. Rehberlerde kullanımı uygun görülen APRI, FIB-4 ve Transient Elastografidir. Bunlar haricinde bir çok serum sonuçları ile çalışılan skor bulunmaktadır. Ancak bu skorların tedavi sonrası değişimi üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda antiviral tedavi sonrası prognoz ve fibrozis takibi yapılırken bu skorların yol gösterici olduğu

görülmüştür.

Çalışmamız, antiviral tedavi sonrası 1.yıl, 3.yıl, 5.yılda dört farklı skor ile takip edilen hastalarda ve APRI, FIB-4 ve Forns indeks skorlarında anlamlı gerileme saptayarak invaziv olmayan yöntemlerin de takipte kullanılabileceğini gösteren bir çalışma olmuştur.

APRI, FIB-4 ve Forns indeksin fibrozis derecesi fark etmeden, aldığı tedavi rejiminden bağımsız olarak anlamlı regresyon olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası histolojik iyileşmenin takibinde rehberlerce kabul edilen FIB-4 ve APRI dışında Forns indeksin de kullanılabileceği görülmüştür. Ancak literatürde görüldüğü üzere bu gerilemenin inflamasyonda gerileme nedeniyle mi fibroziste gerileme nedeniyle mi olduğunu anlamak için uzun süreçte, kontrol biyopsi ile karşılaştırmaların yapıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Fibro Q'da görülen artış istatistiksel olarak anlamlı görülse de, klinik olarak azalma beklendiğinden takipte kullanılamayacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

Metavir, Batts
and Ludwig, or Scheuer
stages F2-F4, F3-
F4, and F4
or Ishak stag

1. World Health Organization , Global Hepatitis Report [Internet]. 2017.
2. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* (London, England). 2014;384(9959):2053-63.
3. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi2017.
4. Valaydon Z LS. The Virological Aspects of Hepatitis B. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017:P257-64.
5. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of hepatology*. 2016;64(1 Suppl):S4-s16.
6. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479:672-86.
7. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(1):48.
8. Shih C YC, Chojilsuren G, Chang C, Liou A Hepatitis B Virus. *Trends in Microbiology*. 2018;26(4):P386-7.
9. Mandell D, Bennett. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus2015. p. P1815-39.
10. Güçlü E GM. Hepatit B enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012;4:P54-8.
11. Güner R, Tabak F. *Viral Hepatit 2018*. P101-8 p.
12. Tülek N. Hepatit B İnfeksiyonlarının İmmünopatogenezi. *Flora Dergisi*. 2019;24:P1-10.
13. Wilke Topçu A SG, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi2008. P1882-901 p.
14. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5.
15. Liver EAfSot. *Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. 2017.
16. Mason WS GU, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, Hong ML, Naik S, Quaglia A, Bertolotti A, Kennedy PT. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte

- Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology*. 2016;151(5):P986-98.
17. Tiftikçi A VN. Kronik Viral Hepatitlerin Ekstrahepatik Tutulumlarında Genel Tedavi Prensipleri. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;2.
 18. Akhan S AA, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, Kuruüzüm Z, Sayan M, Tunca B, Tülek N, Üçkardeş H, Yavuz A, Yıldız O, Yılmaz N, Yüksel E. Kronik Hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşısı raporu. *Klinik Dergisi*. 2014;27:P2-18.
 19. İnan D. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı. Kandemir Ö, Danalıoğlu A, editor2015.
 20. Y F Liaw NL, R Guan, GKK Lau, I Merican, G McCaughan, E Gane, J H Kao M Omata. Asian-Pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B. *Liver International*. 2005;25:P472-89.
 21. VHSD. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. 2017:P24.
 22. Lok A MB, Brown Jr R, Wong J, Ahmed A, Farah W, Almasri J, Alahdab F. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults. *Hepatology*. 2015;63(1):P284-306.
 23. Chang TT LY, Wu SS, Schiff E, Han KH, LAi CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:P886-93.
 24. Demir N KS, Demir L, Sümer Ş, Dikici N, Özçimen S, İnkaya A. Naif kronik hepatit B hastalarının bir yıllık 245mg/gün tenofovir disoproksil fumarat tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Nobel Medicus*. 2013;2(9).
 25. Marcellin P GE, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson I, Washington M, Germanidis G, Flaherty J, Schall R, Bornstein J, Kitrinis K, Subramanian G, McHutchison J, Heathcote E. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5 year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013;381(9865):P468-75.
 26. Ogawa E FN, Nguyen MH. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic

- hepatitis B: design, development, and place in therapy. Dovepress. 2017;11:P3197-204.
27. Byrne R CI, Agarwal K. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018;11:P1-12.
 28. Buti M GE, Seto WK. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016:P196-206.
 29. Chan HL FS, Seto WK. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg- positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016:P185-95.
 30. Marcellin P CT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008.
 31. Lok A LC, Leung N, Yao GB, Cui AY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths D, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:P1714-22.
 32. Liaw YF GE, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote J, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong M, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown N, Albanis E, Galil K, Naoumov N. 2-year GLOBE Trial Results: Telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136:P486-95.
 33. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
 34. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clinical liver disease*. 2018;12(1):33-4.
 35. Li Q, Chen L, Zhou Y. Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic

- hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy. *Clinical and experimental medicine*. 2018;18(2):273-82.
36. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
 37. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
 38. Xiao G YJ, Yan L. Comparison of Diagnostic Accuracy of APRI and FIB-4 for Detecting Liver Fibrosis in Adult Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2015:P292-302.
 39. Bulut C YMA, Çaydere M, Erdinç F Ş, Kınıklı S, Tülek N, Üstün H, Demiröz A. Kronik Viral Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Saptamada Noninvaziv Yöntemlerin Değerlendirilmesi. *Flora Dergisi*. 2007;12(3).
 40. Chrysanthosa N V PG, Savvasa S, Kafirib G, Petrakia K, Manesisa E K, Archimandritis A J. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2006:P389-96.
 41. Xiao-Qin D ZW, Hong Z, Gui-Qiang W. Evaluation and Comparison of Thirty Non-invasive Models for Diagnosing Liver Fibrosis in Chinese Hepatitis B Patients. *Journal of Viral Hepatitis*. 2019;26(2):P297-307.
 42. Hsieh YY, Tung SY, Lee K, Wu CS, Wei KL, Shen CH, et al. Routine blood tests to predict liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(8):746-53.
 43. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2013;73(4):300-8.
 44. Liu R, Guo J, Lu Y, Zhang L, Shen G, Wu S, et al. Changes in APRI and FIB-4 in HBeAg-negative treatment-naive chronic hepatitis B patients with significant liver histological lesions receiving 5-year entecavir therapy. *Clinical and experimental medicine*. 2019;19(3):309-20.

45. Yalaki S, Yalcin MS. Does regression in treatment-induced liver fibrosis reflect noninvasive tests? Assessing treatment results of hepatitis B patients who took potent antiviral drugs for 5 years. Nigerian journal of clinical practice. 2020;23(2):226-31.
46. Başar O, Yimaz B, Ekiz F, Giniş Z, Altınbaş A, Aktaş B, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2013;37(2):152-8.
47. C TA. Kronik Hepatit C Hastalarında Direkt Etkili Antivirallerle Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Fibroz Skorlarının Karşılaştırılması: S.B.U Şişli Hamidiye Etfal E.A.H; 2018.
48. A R. Kronik Hepatit B Hastalarında Tenofovir ve Entekavir'in Etkinlik ve Güvenirliğinin Non-invaziv Yöntemlerle Değerlendirilmesi: Mersin Üniversitesi; 2017.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Merve Kurt

Doğum yeri ve tarihi: Eskişehir/ 07.04.1990

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Molla Gürani Mah. Dedepaşa Sok. Nakşiler Apt. No:10
Daire:5 Fındıkzade/İSTANBUL

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

S.B.Ü Haseki SUAM Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (2015)

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008)

Eskişehir Anadolu Lisesi (2004)

III- Ünvanları: Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi: 6 yıllık hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

ESCMID, EKMUD, KLİMİK

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastada Listeria monocytogenes'e Bağlı Menenjit KLİMİK
2018- Poster

Bir Yıllık Dönemde Anti-HIV ve Western-Blot Doğrulama Sonuçlarının İrdelenmesi
EKMUD 2017- Poster

VII- Bilimsel Etkinlikleri

EKMUD 2017, KLİMİK 2018'de katılımcı olarak bulundum.

ESCMİD aracılığı ile Eylül 2019'da Lozan Üniversite Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları Kliniği'nde gözlem için bulundum.

VIII- Diğer Bilgiler

Ulusal Diyabetik Ayak Sempozyumu İstanbul 2016 Katılımcı

KLİMİK Viral Hepatit Akademisi 2019 Katılımcı

KLİMİK Okulu Ankara 2019 Katılımcı

