



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP FAKÜLTESİ

TEPECİK EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

KLİNİğİ

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA UZUN
SÜRELİ POTENT ANTİVİRAL KULLANIMININ
SİROZ VE HEPATOSELLÜLER KARSİNOM
RİSKİNE ETKİSİ**

Dr. Kamil Mert

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR, 2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP FAKÜLTESİ

TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

KLİNİĞİ

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA UZUN
SÜRELİ POTENT ANTİVİRAL KULLANIMININ
SİROZ VE HEPATOSELLÜLER KARSİNOM
RİSKİNE ETKİSİ**

Dr. Kamil Mert

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bengü Gireniz Tatar

İZMİR, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....
KISALTMALAR.....
TABLO LİSTESİ.....
ŞEKİL LİSTESİ.....
ÖZET.....
ABSTRACT.....
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....
2.GENEL BİLGİLER.....
2.1.HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU.....
2.2.TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER.....
2.3.KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU.....
2.4.SİROZ.....
2.5.HEPATOSELLÜLER KARSİNOM.....
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....
3.1.ÇALIŞMA POPULASYONU.....
3.2.ÇALIŞMA TASARIMI.....
3.3.ETİK KURUL ONAYI.....
3.4.LABORATUVAR TESTLERİ.....
3.5.SİROZ VE HEPATOSELLÜLER KARSİNOM SÜRVEYANSI.....

3.6.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....
3.7.VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....
4.BULGULAR.....
4.1.HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ.....
4.2.LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞİŞİMİ.....
4.3.APRI VE FIB-4 SKORLARININ İLİŞKİ VE DEĞİŞİMLERİ.....
4.4.HEPATOSELLÜLER KARSİNOM İNSİDANSINDAKİ DEĞİŞİM.....
5.TARTIŞMA.....
6.SONUÇ.....
7.KAYNAKLAR.....

TEŞEKKÜR

İyi dileklerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde payı büyük olan kıymetli aileme,

Tez konusunun seçilmesinde de katkısı olan, asistanlığım boyunca bilgi ve birikiminden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Süheyla Serin Senger'e,

Tez hazırlama sürecinde büyük katkısı olan tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Bengü Gireniz Tatar'a,

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini aktardığı için müteşekkir olduğum, aynı zamanda birer abi ve abla olarak gördüğüm değerli hocalarım başta Doç. Dr. Gürsel Ersan, Doç. Dr. Sabri Atalay, Doç. Dr. Melda Türken, Doç. Dr. İlker Ödemiş, Uzm. Dr. Sevgül İşeri ve Uzm. Dr. Selim Topaloğlu olmak üzere beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman büyüklerime,

Pandemi sürecinde de beraber mesai yaptığımız başta Uzm. Dr. İlkay Akbulut, Uzm. Dr. Nadide Ergün, Uzm. Dr. Hividar Altan, Uzm. Dr. Eren Arkalı, Dr. Hilal Abakay, Dr. Sarp Singil, Dr. Esra Uğur, Dr. Esra Duru Öz ve Dr. Emel Eroğul olmak üzere asistanlık sürecini paylaştığımız ve bu süreçte desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma,

Rotasyon süreçlerinde farklı kliniklerde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca servisimizde beraber görev yaptığımız tüm hemşire ve personelimize,

Her zaman beraber olduğumuzu bildiğim değerli dostlarıma,

En samimi duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Kamil Mert, 2023

KISALTMALAR

AASLD: Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği

AFP: Alfa-fetoprotein

AHB: Akut hepatit B

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti-HBc: Hepatit B kor antikor

Anti-HBc IgG: Hepatit B kor antikor İmmünglobulin G

Anti-HBc IgM: Hepatit B kor antikor İmmünglobulin M

Anti-HBe: Hepatit B e antikor

Anti-HBs: Hepatit B yüzey antikor

APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği

APRI: Aspartat aminotransferaz platelet oran indeksi

ARFI: Akustik Radyasyon Güç İmpulsu

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

cccDNA: Kovalent kapalı sirküler deoksiribonükleik asit

CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

F: Fibrozis

FDA: Gıda ve İlaç Dairesi

FIB-4: Dört faktöre dayalı fibrozis indeksi

HAİ: Histolojik aktivite indeksi

HBcAg: Hepatit B kor antijeni

HBeAg: Hepatit B e antijeni
HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni
HBV: Hepatit B virüsü
HCV: Hepatit C virüsü
HDV: Hepatit D virüsü
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
HSK: Hepatosellüler karsinom
INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
ISI: Uluslararası duyarlılık indeksi
IU: İnternasyonal ünite
KHB: Kronik hepatit B
M: Medyan
max: Maksimum
MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
MRE: Manyetik rezonans elastografi
Ort: Ortalama
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PT: Protrombin zamanı
RNA: Ribonükleik asit
SIR: Standartize insidans oranı
SPSS: Sosyal bilimler istatistik programı
SS: Standart sapma
TAF: Tenofovir adefenamid fumarat
TDF: Tenofovir disoproksil fumarat
TIMP: Metalloproteinaz doku inhibitörü
USG: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hepatit B enfeksiyonunda serolojik tanı

Tablo 2. Kronik hepatit B klinik evreleri

Tablo 3. REACH-B skor parametreleri

Tablo 4. REACH B skoruna göre sırasıyla üç, beş ve on yıl içerisinde HSK gelişim riski

Tablo 5. Hastaların demografik ve temel özellikleri

Tablo 6. Tedavi deneyimi ile HBeAg serolojisi arasındaki ilişki

Tablo 7. Hastaların temel özellikleri ile tedavi grupları arasındaki ilişki

Tablo 8. HBeAg serolojisi ile tedavi grupları arasındaki ilişki

Tablo 9. Laboratuvar parametrelerinin tedavi zamanı ile değişimi

Tablo 10. Laboratuvar parametrelerinin tedavi zamanı ile değişiminin tedavi gruplarında karşılaştırılması

Tablo 11. APRI ve FIB-4 skorlarının bağımsız laboratuvar değişkenleri ve Histolojik Aktivite İndeksi ile ilişkisi

Tablo 12. APRI ve FIB-4 skorlarının tedavi zamanı ile değişimi

Tablo 13. APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin naif ve tedavi deneyimli iki farklı grupta karşılaştırılması

Tablo 14. APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin entekavir ve tenofovir gruplarında karşılaştırılması

Tablo 15. APRI ve FIB-4 skorlarının, farklı zaman dilimlerinde entekavir ve tenofovir gruplarında başlangıç ölçümleri ile karşılaştırılması

Tablo 16. APRI ve FIB-4 skorlarının fibrozis gruplarında karşılaştırılması

Tablo 17. APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin fibrozis gruplarında karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HBV maruziyeti sonrası serobelirteç gelişimi

Şekil 2. APRI skor ölçümlerinin tedavi zamanı ile değişimi

Şekil 3. FIB-4 skor ölçümlerinin tedavi zamanı ile değişimi

Şekil 4. APRI skor ölçümlerinin zamanla değişiminin tedavi deneyimli ve naif gruplarda karşılaştırılması

Şekil 5. FIB-4 skor ölçümlerinin zamanla değişiminin tedavi deneyimli ve naif gruplarda karşılaştırılması

Şekil 6. APRI skor ölçümlerinin zamanla değişiminin farklı tedavi gruplarında karşılaştırılması

Şekil 7. FIB-4 skor ölçümlerinin zamanla değişiminin farklı tedavi gruplarında karşılaştırılması

Şekil 8. APRI skor ölçümlerinin zamanla değişiminin farklı fibrozis gruplarında karşılaştırılması

Şekil 9. FIB-4 skor ölçümlerinin zamanla değişiminin farklı fibrozis gruplarında karşılaştırılması

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hepatit B (KHB) hastalarında görülen nekroinflamasyon, uzun dönemde fibroziste progresyona dolayısıyla siroza neden olabilir. Yüksek viral yük ve siroz varlığı, hepatosellüler karsinom (HSK) gelişimi açısından risk faktörleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, potent antiviral tedavi ile fibroziste gerileme ve HSK riskinde azalma sağlanabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada uzun süreli potent antiviral tedavinin, karaciğer fibrozisi ve HSK gelişim riskine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde takipli, en az beş yıl boyunca potent antiviral tedavi altında olan, 18 yaş üstü toplam 218 KHB hastası dahil edildi. Koenfeksiyonu olan, antiviral tedavi başlangıcında HSK tanısı olan veya karaciğer fibrozis skorları 5-6 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma, retrospektif şekilde yürütüldü. Laboratuvar, görüntüleme ve histopatoloji sonuçlarına hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla ulaşıldı. Takip sürecinde düzenli aralıklarla siroz ve HSK sürveyansı yapıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS 27.0 programı kullanıldı, potent antiviral tedavi etkisiyle APRI VE FIB-4 skorlarındaki değişim analiz edildi; ayrıca tedavi öncesindeki REACH-B skorları aracılığıyla antiviral tedavi başlanmaması halinde uzun dönemde beklenen HSK riski hesaplandı ve bu değerler ile uzun süreli antiviral tedaviye rağmen görülen HSK insidansı karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 132'si (%60.6) erkek, yaş ortalaması 49.95/yıl, ortalama takip süresi 10.18/yıl idi. Fibrozis evrelerine göre hasta sayıları F0 10 (%4.5); F1 67 (%30.7); F2 78 (%35.7); F3 51 (%23.3); F4 12 (%5.5) şeklindeydi. Takip sürecinde iki hastaya siroz, bir hastaya HSK tanısı kondu. APRI ve FIB-4 skorlarının potent antiviral tedavinin beşinci yılına kadar anlamlı şekilde düştüğü görüldü (p:0.000). Entekavir ve tenofovir grupları arasında, APRI ve FIB-4

skorlarındaki tedavi ilişkili değişim açısından anlamlı fark görülmedi. Tüm fibrozis gruplarında fibrozis derecesinden bağımsız şekilde potent antiviral tedavinin birinci yılında APRI ve FIB-4 skorlarında belirgin düşüş görüldü. REACH-B skorları kullanılarak yapılan hesaplama sonucu 15.04 olguda HSK gelişmesi beklenmesine rağmen sadece bir olguda gelişmiştir (SIR=0.06) .

SONUÇ

Sonuç olarak potent antiviral tedavi ile karaciğer fibrozisinde gerileme sağlanmakta ve HSK gelişim riski azaltılabilmekte ancak; siroz ve HSK riski tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Karaciğer hastalığının şiddetinin en önemli göstergesi olan fibrozisin potent antiviral tedavi ile değişimi, karaciğer biyopsisinin yanı sıra APRI ve FIB-4 gibi noninvaziv fibrozis skorları ile takip edilebilir. İnvaziv olmayan ve maliyeti düşük olan bu skorlar sayesinde siroz ve dolayısıyla HSK sürveyansı yapmak daha kolay olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, karaciğer fibrozisi, kronik hepatit B, potent antiviral tedavi

THE EFFECT OF LONG TERM POTENT ANTIVIRAL THERAPY ON RISK OF DEVELOPING CIRRHOSIS AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVE

The necroinflammation observed in patients with chronic hepatitis B (CHB) can lead to progression to fibrosis and consequently to cirrhosis in the long term. High viral load and the presence of cirrhosis are risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Recent studies have shown that potent antiviral therapy can result in regression of fibrosis and a decrease in the risk of HCC. The aim of this study was to investigate the effect of long-term potent antiviral therapy on liver fibrosis and the risk of developing HCC.

MATERIALS AND METHODS

A total of 218 CHB patients over 18 years of age who have been on long-term potent antiviral therapy for at least five years were included in the study, conducted at the Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic. Patients with co-infections, those diagnosed with HCC at the beginning of antiviral therapy, or those with liver fibrosis scores of 5-6 were excluded from the study. The study was conducted retrospectively. Laboratory, imaging, and histopathology results were accessed through the hospital information management system. During the follow-up period, cirrhosis and HCC surveillance were performed at regular intervals. Statistical analysis was performed using SPSS 27.0. Changes in APRI and FIB-4 scores due to long-term potent antiviral therapy were analyzed; furthermore, the long-term expected HCC risk without antiviral therapy was calculated using pre-treatment

REACH-B scores and compared to the HCC incidence seen despite long-term antiviral therapy.

RESULTS

Of the patients included in the study, 132 (60.6%) were male, the mean age was 49.95 years, and the mean follow-up period was 10.18 years. Patient numbers according to fibrosis stages were F0 10 (4.5%); F1 67 (30.7%); F2 78 (35.7%); F3 51 (23.3%); F4 12 (5.5%). At the end of the follow-up period, cirrhosis was diagnosed in two patients, and HCC in one patient. Both APRI and FIB-4 scores significantly decreased until the fifth year of potent antiviral therapy ($p:0.000$). No significant difference was observed between the entecavir and tenofovir groups in terms of treatment-related changes in APRI and FIB-4 scores. A significant decrease in APRI and FIB-4 scores was observed in the first year of potent antiviral therapy, irrespective of the degree of fibrosis. According to calculations using REACH-B scores, one case was observed compared to the predicted 15.04 HCC cases ($SIR=0.06$).

CONCLUSION

As a result, potent antiviral therapy leads to a regression in liver fibrosis and reduces the risk of developing HCC; however, the risk of cirrhosis and HCC is not completely eliminated. The change of fibrosis, the most important indicator of the severity of liver disease, with potent antiviral therapy can be followed by noninvasive fibrosis scores.. This non-invasive and low-cost method will make it easier to conduct surveillance for cirrhosis and consequently HCC.

Keywords: Chronic hepatitis B, hepatocellular carcinoma, liver fibrosis, potent antiviral therapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B enfeksiyonu, aşısı ve etkin bir tedavisi olmasına rağmen hem ülkemizde hem de dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tüm kronik karaciğer hastalıklarının %10'unun nedeni olan hepatit B virüsü (HBV) ile infekte hastaların %15-40'ında karaciğer yetmezliği, siroz ve HSK gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Günümüzde KHB enfeksiyonunda nükleozid veya nükleotid yapıdaki potent antivirallerin etkisi ile serumdaki viral DNA yükü baskılanabilir. Serumdaki viral yükün baskılanması ile hepatit B ilişkili gelişebilecek siroz ve HSK gibi komplikasyonların önüne geçilebilir. HBV, kendine özgü genomik yapısı sayesinde hepatosit genomuna entegre olur (1). Maalesef günümüzde kullanılan potent antiviraller ile virüsün hepatositlerden tamamen arındırılması mümkün olmamaktadır; bu nedenle tedavi altındaki KHB hastalarındaki siroz ve HSK riski azalmasına rağmen devam etmektedir (2).

Karaciğer fibrozisi, KHB enfeksiyonu kaynaklı gelişen hepatosellüler hasara verilen rejeneratif yanıt ile karakterizedir. Fibrozis derecesinin tespiti, KHB hastalarında tedavi kararına yol göstermektedir. Fibrozis derecesinin tespitinde altın standart yöntem karaciğer biyopsidir ancak muhtemel komplikasyonlar nedeniyle biyopsiye alternatif bazı noninvaziv yöntemler de kullanılmaktadır. APRI ve FIB-4, KHB hastalarında karaciğer fibrozunu değerlendirme amacıyla yaygın olarak kullanılan panel testlerdir (3).

KHB enfeksiyonuna sekonder HSK gelişen hastaların büyük çoğunluğu sirotiktir. Potent antiviral tedavi ile karaciğer fibrozisinde gerileme sağlamak, dolayısıyla HSK riskini azaltmak mümkün olabilir. KHB hastalarında HSK gelişme riskini öngörme amacı ile bazı skorlamalar geliştirilmiştir. REACH-B, tedavi naif KHB hastalarında

beş ve on yıl içerisindeki HSK riskini tahmin etmek amacı ile geliştirilmiş bir skorlama yöntemidir (4).

Bu çalışma, KHB hastalarında uzun süreli potent antiviral tedavinin karaciğer fibrozisi ve HSK riski üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Uzun süreli potent antiviral tedavi altında noninvaziv fibrozis testleri olan APRI ve FIB-4 skorlarının yıllar içerisinde değişimi incelenmiş ayrıca; tedavi öncesi REACH-B skoru ile öngörülen uzun süreli HSK riski ve takip sonunda tedaviye rağmen görülen HSK insidansı karşılaştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU

2.1.1.Epidemiyoloji

Hepatit B, HBV'nin neden olduğu potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir karaciğer enfeksiyonudur. Önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. Kronik enfeksiyona, siroz ve karaciğer kanseri gibi hayatı tehdit edici sonuçlara neden olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 yılı itibariyle yaklaşık 296 milyon kişinin KHB enfeksiyonu ile yaşadığını ve her yıl 1.5 milyon yeni vakanın bu sayıya eklendiğini tahmin etmektedir (5). DSÖ verilerine göre 2019 yılında çoğu siroz ve HSK kaynaklı olmak üzere 820.000 KHB nedenli ölüm tespit edildi (5).

Ülkemizde erişkin yaş grubunda iki milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir. Bu kişilerin ancak yaklaşık %12'sinin durumdan haberdar olduğu saptanmıştır (6). 2009'da 18 yaş üstü kişilerde yapılan bir çalışmada, ülkemizde HBsAg pozitifliği %4 ve anti-HBc pozitifliği %30.6 saptanmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre; 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısını (%40-50) HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri oluşturmaktadır (7).

Türkiye’de 1999-2009 arasında yayınlanmış olan HBsAg prevalansı ile ilgili 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucu Türkiye’de toplumda HBsAg prevalansı %4.57 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 3.3 milyon KHB hastası olduğu tahmin edilmiştir (8). Bölgelere göre yapılan tahminlerde de ülkemizin batı bölgesinde tahmin edilen yaklaşık olgu sayısı 1.005.908 (%3.47); İç Anadolu’da tahmin edilen yaklaşık olgu sayısı 1.366.314 (%4.86); Doğu ve Güneydoğu’da tahmin edilen yaklaşık olgu sayısı 871.854 (%6.72) olarak hesaplanmıştır (8).

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışma sonucunda toplumdaki HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği %30.6, anti-HBs pozitifliği ise %32 olarak saptanmıştır (9). HBsAg pozitifliğinin batı bölgelerinde daha düşük olduğu ama İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu’da belirgin olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (9). Aynı çalışmada HBsAg pozitifliğinin yaşla artış gösterdiği belirlenmiş olup 18-29 yaş arasında %2.7, 30-39 yaş arasında %3.9, 40-49 yaş arasında %4.6, 50-59 yaş arasında %5.3, 60-69 yaş arasında %4.4, 70 yaş üzerinde yine %4.4 olarak bildirilmiştir.

Beş yaşından küçük çocuklar arasında KHB hastalığı prevalansı %1’den azdır (5). Beş yaşından küçük çocuklardaki daha düşük yaygınlık, küresel aşılama programının hepatit B’ye karşı etkinliğini yansıtır.

2.1.2.Bulaş Yolları

Temel bulaşma yolları; kan yoluyla, seksüel temas ile ve anneden bebeğine vertikal yol ile bulaştır. Kontrol edilmemiş kan ya da kan ürünlerinin replasmanı, sterilize edilmemiş araçlarla tıbbi müdahalelerin yapılması, kullanılmış enjektör paylaşımı, tıraş bıçağı, diş fırçası gibi kişisel bakım eşyalarının paylaşımı, sterilize edilmemiş araçlarla dövme ya da vücut takılarının uygulanması da yaygın bulaş yollarıdır (6).

HBV, enfeksiyöz kan ve vücut sıvılarının bütünlüğü bozulmuş deri ve mukoza ile teması sonucu bulaşır. Amerika Birleşik Devletleri’nde HBV bulaşı çoğunlukla

kontamine olmuş iğne ve şırıngalar yolu ile kişilerin kan teması ve multipl cinsel partner nedeni ile olmaktadır. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) verileri, en yüksek risk faktörünün damar içi madde kullanımının ardından cinsel temas olduğuna işaret etmektedir (10). Kan transfüzyonu ve hemodiyaliz, olguların %3'ünden azında etken olarak görülmektedir.

Enfekte anneden bebeğine bulaş oranı %40-50'dir. Anneden bebeğe bulaşma, doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçerken anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanı ile temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle oluşur (11). Emzirme ile bulaş olmadığı düşünülmektedir.

Homoseksüeller arasındaki cinsel temas, HBV için en yüksek riskli seksüel bulaş yoludur. Genital sekresyonlarda kandan daha az konsantrasyonlarda virüs bulunmasına rağmen bu sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Multipl partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda bu risk artmaktadır (11).

2.1.3.Viroloji

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinden RNA aracılığı ile replike olan ve konak genomuna integre olabilen, retrovirüslere benzer özellikleri bulunan bir DNA virüsüdür. HBV replikasyonunun özgün tarafı virüsün hepatositlerde kalıcılık gösterebilmesidir (12). Son olarak Vietnam ve Japonya'da tespit edilen I ve J genotiplerinin eklenmesi ile beraber toplam genotip sayısı 10'a yükselmiştir (13). HBV genotipleri serokonversiyon, klinik seyir, prognoz, tedavi yanıtı ve HSK riski gibi faktörler konusunda farklılık göstermektedir (13). Akut enfeksiyon sonrası kronikleşme riski A ve D genotiplerinde daha yüksektir. Kronik enfeksiyon sonrası siroz ve HSK gelişimi açısından C ve D genotiplerinde risk daha yüksektir. Türkiye'de genotip D baskındır.

HBV ile infekte hastanın serumunda Dane partikülü ile beraber küresel ve tübüler yapıda partiküller bulunur (12). Her üç partikül de HBsAg yüzey antijenine sahiptir. Dane partikülünün aksine diğer partiküller genom içermez (8). Zarf zarı üzerinde S, M ve L olmak üzere üç tip yüzey glikoproteini bulunmaktadır.

HBV, çift sarmallı sirküler DNA içeren iközedral yapıda nükleokapsid yapısına sahiptir (14). Virüs genomu S, C, P ve X açık gen okuma bölgelerine sahiptir (8). Prekor/kor geni (C), HBcAg ve HBeAg proteinlerini kodlarken; polimeraz (P) geni revers transkriptaz enzimini kodlar. PreS1/S geni zarf glikoproteinlerini kodlarken; X geni regülatör X proteinini kodlar. HBV'ye özgü çift sarmallı DNA yapısı cccDNA (kovalent kapalı sirküler DNA) şeklinde tanımlanır. Protein üretimi için gerekli viral RNA'ların sentezi cccDNA sayesinde gerçekleştirilir. Kronik enfeksiyonda tedavi başarısızlığındaki temel etken cccDNA'nın hücre içerisindeki stabilizasyonudur (14). Günümüzde kullanılan onaylı antivirallerin hiçbirisi ile hepatosit genomundaki cccDNA'nın eliminasyonu sağlanamamıştır (15).

2.2.TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER

2.2.1.Laboratuvar Testleri

1.Aminotransferazlar:

Transaminaz olarak da adlandırılan aminotransferazlar, hepatosellüler hasarı gösteren duyarlılığı yüksek biyobelirteçlerdir. En yaygın olarak kullanılan iki transaminaz, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazdır (AST).

AST, karaciğer, kardiyak kas, kas ve iskelet sistemi, böbrek, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrosit gibi farklı hücre ve dokularda bulunurken; ALT karaciğer dokusuna daha spesifiktir. Yetişkinlerde normal ALT seviyeleri erkekler için 29 ile 33 IU/L ve kadınlar için 19 ile 25 IU/L arasındadır (16). Bu değerlerin üzerindeki seviyeler, altta yatan karaciğer hastalığı açısından değerlendirilmelidir. Serum

transaminaz düzeyleri tüm karaciğer kaynaklı hastalıklarda yükselebilir. Normalin sekiz katından fazla olan transaminaz yüksekliklerinde viral hepatit, akut kalp yetmezliği ve toksik hepatit gibi ciddi durumlar düşünülmelidir. Transaminaz düzeyi ve hepatosellüler hasar arasında doğrudan bir kolerasyon bulunmamaktadır. Yüksek transaminaz düzeyindeki gerileme, hepatosellüler hasar miktarındaki azalmayı gösterebileceği gibi fulminan hepatite işaret ediyor da olabilir.

Transaminaz düzeyleri, viral hepatit klinik takibinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Akut viral hepatitin erken döneminde görülen transaminaz yüksekliği, hastaların erken dönemde tespit edilmesine olanak sağlar. Devam eden transaminaz yüksekliği, kronik hepatitin aktif dönemine işaret ediyor olabilir.

2.Serolojik testler:

Hepatit B yüzey antijen (HBsAg) ve antikoru (Anti-HBs):

HBsAg, HBV maruziyetinden 1-10 hafta sonra serumda saptanabilir. Akut hepatite ait klinik bulgular ve ALT progresyonunundan önce HBsAg pozitifliği görülür. Akut enfeksiyondan 4-6 ay sonra HBsAg saptanamaz hale gelir. HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun sürmesi kronik enfeksiyon göstergesidir.

HBsAg kaybını Anti-HBs pozitifliği (serokonversiyon) takip eder. Anti-HBs genellikle ömür boyu pozitif kalır ancak; bazı durumlarda antikor titreleri düşebilir veya negatifleşebilir. Pencere dönemi olarak adlandırılan periyotta birkaç hafta ile aylık süreçte hem HBsAg hem Anti-HBs negatif görülebilir.

Hepatit B kor antijen (HBcAg) ve antikoru (Anti-HBc):

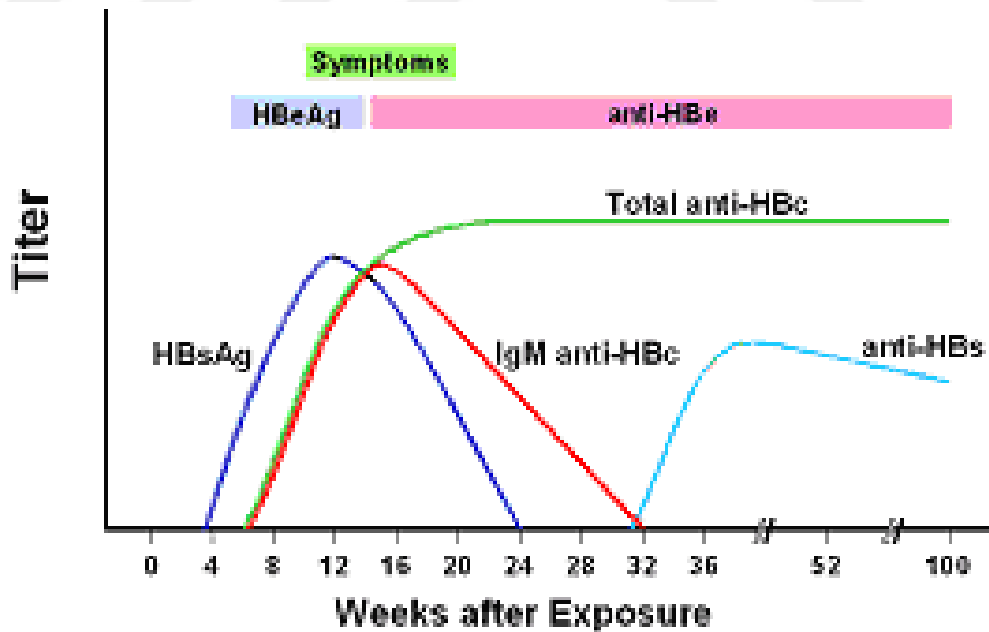
HBcAg, hücre içi çekirdek antijeni olup mevcut ticari kitler ile serumda tespit edilemez. Anti-HBc ömür boyu pozitif görülebilir. Anti-HBc IgM akut enfeksiyon ve kronik enfeksiyon alevlenmesinde pozitif görülür (17). Pencere döneminde tespit edilebilen tek serobelirteç olan Anti-HBc IgM, akut enfeksiyondan iki yıl sonrasına

kadar tespit edilebilir düzeyde olabilir. Anti-HBc IgG, akut enfeksiyon sonrasında veya kronik enfeksiyonda Anti-HBs ile birlikte pozitifliğini devam ettirir.

İzole Anti-HBc pozitifliği (HBsAg ve Anti-HBs negatif) görülen durumlar: Akut enfeksiyondan yıllar sonra Anti-HBs'nin negatifleştiği durumlar, pencere dönemi, kronik enfeksiyonda HBsAg'nin saptanabilir düzeyin altına düştüğü durumlar, HBsAg mutasyonları, okült (gizli) hepatit ve yanlış pozitiflik.

Hepatit B e antijeni (HBeAg) ve antikoru (Anti-HBe):

HBeAg, prekor gen bölgesinden kodlanan bir salgı proteindir. Replikasyon ve infektivite göstergesi olarak görülür. Akut enfeksiyonda HBeAg'den Anti-HBe'ye serokonversiyon erken dönemde Anti-HBs pozitifliğinden önce görülür. Kronik enfeksiyonda HBeAg serokonversiyonu yıllar sonra görülebilir. HBeAg serokonversiyonu sıklıkla düşük viral yük ve karaciğer hastalığında gerileme ile ilişkilidir (18). Kronik enfeksiyonun klinik evrelendirilmesinde de HBeAg ve Anti-HBe önemli rol oynar.



Şekil 1. HBV maruziyeti sonrası serobelirteç gelişimi (19)

Tablo 1. Hepatit B enfeksiyonunda serolojik tanı (20)

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 İÜ/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 İÜ/ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B.

3.Moleküler testler:

HBV enfeksiyonunun farklı dönemlerinde PCR, real time PCR ve DNA dizi analizi gibi moleküler yöntemlere başvurulmaktadır. DNA'nın HBsAg'den yaklaşık üç hafta önce saptanabilir olması enfeksiyon tanısının erken dönemde konulmasına olanak sağlar. Mutant suş tespiti, genotip tespiti, kronik enfeksiyonda viral yük takibi ve ilaç direncinin saptanmasında moleküler testler kullanılabilir (21).

Moleküler testler yüksek duyarlılık, geniş dinamik aralık, tekrarlanabilirlik, genotipler arası ölçüm farklılığı olmaması gibi özelliklere sahip olmalıdır.

2.2.2.Görüntüleme Yöntemleri

1. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans:

İleri düzeyde fibrozis ve portal hipertansiyon tespitinde duyarlılık ve özgüllüğü yüksek yöntemlerdir. Hafif ve orta düzeydeki fibrozis tespitinde yeterince duyarlı

değildirler. Siroz tespitinde ultrasonografi (USG), diğer yöntemlere kıyasla daha duyarlıdır. Yapılan çalışmalarda USG’de karaciğer kapsül kalınlığı, portal ven akım hızı, dalak büyüklüğü, safra kesesi duvar kalınlığı, sağ lob oblik çapı ve portal ven çapı fibrozis derecesi ile ilişkili bulunmuştur (22).

2. Transient elastografi:

Fibroscan olarak da adlandırılan bu yöntem, karaciğer doku sertliğini ölçerek fibrozis durumunu belirleyebilir. Hasta başında uygulanabilen ve hızlı sonuç olanağı sağlayan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde karaciğer içine düşük frekans ve amplitüdde titreşim gönderilir. Titreşim karaciğer dokusunda elastik kayma şeklinde yayılır. Ultrasonografik olarak dalganın hızı ölçülür. Dalga hızı ile doku sertliği koreledir. Fibroscan biyopsiye göre daha yüksek bir hacim hakkında bilgi verebilir (23).

3. Acoustic radiation force impulse (ARFI):

USG ile Fibroscanin beraber kullanıldığı görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde USG ile daha önce değerlendirilen ve büyük anatomik bariyerlerin görülmediği bölgelere Fibroscan uygulanır. ARFI ile diğer noninvaziv biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırıldığı çalışmada ARFI’nın tanısal değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (24).

4. Manyetik rezonans elastografi (MRE):

MRE ile karaciğer dokusundaki sertlik ve elastisite ölçülebilir. Daha geniş bir karaciğer dokusunu gösterebilmesi, asit varlığı ve obezitede de efektif olabilmesi ve üç boyutlu görüntü sağlayabilmesi gibi nedenlerle Fibroscan’e kıyasla daha avantajlıdır. Fibroscan’e kıyasla fibrozisin erken evrelerinde daha duyarlıdır. Yüksek maliyeti nedeniyle Fibroscan tamamlayıcı bir rolde uygun olacağı düşünülmektedir (25).

2.2.3.Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer iğne biyopsisi, fibrozis durumu hakkında histopatolojik inceleme olanağı sağlar (26). İşlem mutlak kontrendikasyonları protrombin zamanında dört saniyeden fazla uzama, platelet sayısının 600.000/mm³'den az olması, kanama zamanının 10 dakikadan yüksek olması, son yedi gün içinde nonsteroid antienflamatuvar kullanımı, hemanjiyom varlığı, gebelik ve kronik böbrek yetmezliği olarak sıralanabilir. Biyopsi işlemi perkutan, transjuguler veya laparoskopik/cerrahi yöntemle uygulanabilir.

2.3.KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

2.3.1.Histopatoloji

Bağ doku artışı (fibrozis) dışındaki doku değişimleri hem akut hem de kronik hepatitlerde görülebilir. KHB enfeksiyonunda görülen histopatolojik değişimler hepatosit hasarı, portal inflamasyon ve fibrozis başlıkları altında toplanabilir. KHB'de görülebilen hepatosit hasarı temelli doku değişimleri şişme/balonlaşma, fokal nekroz, konfluent nekroz, köprüleşme nekrozu, panasiner/multiasiner nekroz, periportal hepatit (güve yeniği nekrozu) ve hepatosit rejenerasyonu olarak sıralanabilir (27). KHB enfeksiyonunda görülen portal inflamasyonda lenfositler ön plandadır ancak plazma hücreleri, makrofajlar, eozinofil ve nötrofiller de rol alabilir. Bağ dokusu, yenilenmesi mümkün olmayan hepatositlerin yerini alarak artar. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile fibrozisin uygun tedavi ile belli oranlarda geri döndürülebileceği görülmüştür (27).

Knodell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar sonrası 1990'lı yıllarda kronik hepatit histopatolojisinde sayısal değerlendirmeler yapılmaya başlandı. Günümüzde dünyada ve ülkemizde bu amaçla en sık kullanılan skorlama sistemi İshak ve arkadaşlarının bulduğu Modifiye Knodell sistemidir. Modifiye Knodell sisteminde periportal hepatit, konfluent nekroz, fokal nekroz ve portal inflamasyon dereceleri skorlanarak histolojik aktivite indeksi (HAI) oluşturulur. Bağ dokusu boyaları ile gözlenen bağ dokusu artışı da fibrozis evresi açısından derecelendirilir.

2.3.2.Klinik Evreler

KHB enfeksiyonu, 2017'de Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) tarafından yayımlanan Hepatit B virüs enfeksiyonu yönetim kılavuzuna göre beş farklı klinik evreye ayrılmıştır (28). Klinik evreler HBeAg pozitif kronik enfeksiyon, HBeAg pozitif kronik hepatit, HBeAg negatif kronik enfeksiyon, HBeAg negatif kronik hepatit ve HBsAg negatif evre olarak sıralanabilir.

1.HBeAg pozitif kronik enfeksiyon:

İmmüntoleran dönem olarak da adlandırılır. Özellikle perinatal yolla bulaş sonrasında görülür. Serumda yüksek düzeyde DNA ve normal düzeyde ALT görülür (29). Nekroinflamatuvar aktivite minimal düzeydedir veya yoktur. Yüksek viral yüke karşı histolojik aktivitenin olmaması, tipik olarak anneden geçen HBeAg'ye karşı gelişen immüntoleransa veya immün maturasyon eksikliğine bağlıdır. Bu evrede HBeAg spontan kaybı nadir görülür. Yüksek düzeyde viremi nedeniyle bulaştırıcılık yüksektir.

2.HBeAg pozitif kronik hepatit:

İmmünliren dönem olarak da adlandırılır. İmmün sistem maturasyonu ile beraber hepatosellüler hasar oluşmaya başlar. Perinatal yolla bulaşın olduğu hastalarda bu faza geçiş sıklıkla ikinci veya üçüncü dekatta gerçekleşir. Viral yükte bir miktar düşüş, yüksek ALT düzeyleri ve orta veya yüksek düzeyde nekroinflamatuvar aktivite ile karakterizedir (28). Asemptomatik olabileceği gibi akut hepatit kliniğine

de sahip olabilir. Bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonu ile hepatik aktivite remisyona uğrarken, bazı hastalar serokonversiyon olmaksızın tekrarlayan ataklar yaşar ve bu nedenle siroz ve HSK riski artar (30).

3.HBeAg negatif kronik enfeksiyon:

İnaktif taşıyıcılık olarak da adlandırılır. İmmünliren dönemin bitişiyle enfekte hepatosit sayısı ile viral replikasyon düzeyi azalır ve Anti-HBe pozitif bu evreye girilir. KHB hastalarında en geniş grubu inaktif taşıyıcı grubu oluşturur. DNA düzeyi 2.000 IU/ml'nin altındadır, normal ALT düzeyine sahiptir ve nekroinflamatuvar aktivite minimaldir veya yoktur (29). Prognosu iyidir.

4.HBeAg negatif kronik hepatit:

Kronik enfeksiyonun doğal seyrinde geç dönem immün aktivite ile karakterizedir. DNA ve ALT düzeylerinde dalgalanmalar gösteren dönemsel bir reaktivasyon söz konusudur. Viral yük genellikle 2.000 IU/ml'den yüksektir ancak HBeAg pozitif dönemden düşüktür. Orta veya yüksek düzeyde nekroinflamatuvar aktivite görülür. Vahşi tip virüse veya prekor/kor genetik varyasyonuna sahiptir (31). Siroz veya HSK riski HBeAg pozitif döneme göre daha yüksektir.

5. HBsAg negatif evre:

Anti-HBs pozitif görülebilir. Serum ALT düzeyleri normaldir, DNA düzeyleri genellikle negatiftir. Bu dönem okült hepatit B enfeksiyonu olarak da adlandırılır (29). İmmünsüpresyon halinde reaktivasyon görülebilir.

Tablo 2. Kronik hepatit B klinik evreleri (32)

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Yüksek	Yüksek/Orta	Düşük	Orta
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 hasarı	Yok/Minimal	İlımlı/Ağır	Yok	İlımlı/Ağır
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

2.3.3.Tedavi

KHB enfeksiyonu tedavisinin amacı siroz ve HSK gelişimini önlemektir. Günümüzde kronik karaciğer hastalığının önlenmesinde ana etken viral yükün kalıcı olarak baskılanması olarak görülmektedir, bu nedenle tedavinin primer hedefi viral yükün kalıcı olarak baskılanmasıdır. Diğer primer tedavi hedefleri biyokimyasal yanıt (ALT'nin normal düzeye inmesi), serolojik yanıt (HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı) ve histolojik yanıt (nekroinflamasyon skorunda iki puan gerileme olması ve fibroziste progresyon görülmemesi) olarak sıralanabilir. Primer tedavi hedeflerinden sonraki nihai hedef olan HBsAg kaybı, mevcut antivirallerle nadiren sağlanmaktadır.

Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD,2018) ve Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL,2016) kılavuzlarına göre HBeAg pozitif hastalarda DNA>20.000 IU/ ml ve ALT >2x (normal üst sınırı) durumunda tedavi endikasyonu vardır (33,34). Aynı kılavuzlara göre HBeAg negatif hastalarda DNA >2.000 IU/ml ve ALT >2x (normal üst sınırı) durumunda tedavi endikasyonu vardır.

EASL kılavuzuna göre DNA>2.000 IU/ml, ALT yüksekliği ve en az orta derecede nekroinflamasyon veya fibrozis durumunda tedavi endikasyonu vardır (24). Aynı kılavuza göre DNA>20.000 IU/ml ve ALT>2x (normal üst sınırı) durumunda nekroinflamasyon veya fibrozis durumundan bağımsız olarak tedavi endikasyonu vardır. EASL kılavuzu, 30 yaştan büyük HBeAg pozitif hastalarda DNA yüksekliği var ise tedavi başlanmasını önerir (29).

EASL, AASLD ve APASL kılavuzlarına göre dekompanse sirozda ölçülebilir düzeyde DNA var ise; EASL kılavuzuna göre kompanse sirozda ölçülebilir düzeyde DNA var ise; AASLD ve APASL kılavuzlarına göre kompanse sirozda DNA>2.000 IU/ml veya ölçülebilir düzeyde DNA ve ALT yüksekliği var ise tedavi endikasyonu vardır (29,33,34).

KHB tedavisinde günümüzde tercih edilen ajanlar direnç bariyeri yüksek olan tenofovir disoproksil fumarat (TDF), entekavir ve tenofovir afeenamid fumarattır (TAF). Lamivudin, telbivudin ve adefovir tedavileri önerilmemektedir (29).

Tedavi öncesinde ölçülebilir düzeyde DNA yüksekliği varken tedavi ile viral yükün ölçülebilir düzeyin altına düşmesi durumu virolojik yanıt olarak adlandırılır, bir yıllık tedavi sonucunda primer DNA düzeyinde 10 kattan fazla düşüş olması ancak hala ölçülebilir düzeyde olması durumu kısmi virolojik yanıt olarak adlandırılır, tedavi öncesinde ALT yüksekliği varken tedavi ile ALT değerlerinin normale dönmesi durumu ise biyokimyasal yanıt olarak adlandırılır (29).

EASL kılavuzuna göre HBsAg klirensi, HbeAg serokonversiyonu ile birlikte DNA'nın 6-12 ay boyunca saptanamaz düzeyde olması ve HBeAg negatif hastada üç yıl süre ile virolojik baskılanma olması hallerinde KHB tedavisi sonlandırılabilir (29). AASLD kılavuzuna göre HBsAg kaybı halinde tedavi sonlandırılabilir (34). APASL kılavuzuna göre HBeAg serokonversiyonu ile beraber tedavinin 1-3. yıllarında ALT normal düzeyde olması ve DNA saptanamaz düzeyde olması, HBeAg negatif hastalarda Anti-HBs serokonversiyonu ile birlikte HBsAg klirensi veya en az iki yıllık tedavi sonrası altı ay ara ile üç kez görülen DNA negatifliği hallerinde tedavi sonlandırılabilir (33). Her üç kılavuz, sirotik hastalarda ömür boyu tedavi önermektedir.

2.4.SİROZ

Siroz, parankim hücrelerinde nekroz, diffüz bağ dokusu artışı, nodüler yapıda parankim rejenerasyonu, lobül yapısında bozulma ve lobül içi dolaşım yapısının

bozulması gibi morfolojik değişimlerle seyreder. Genellikle uzun süreli doku hasarı ve inflamasyon sonrasında gelişir. Değişik hastalıklarda siroza gidiş için geçen süre oldukça farklı olabilir. Karaciğer sirozu kompanse ve dekompanse olmak üzere iki evreye ayrılmaktadır. Asit, varis kanaması, ensefalopati ve ikter bulgularından bir veya birkaçının varlığı halinde dekompanse siroz söz konusudur.

Tedavisiz KHB hastalarında 100 hasta yılı başına siroz insidansı 2-10, karaciğer yetmezliği insidansı ise 3-4'tür (35). KHB etyolojisine sahip sirozda ileri yaş, alkol kullanımı, HIV veya HCV koenfeksiyonu, yüksek viral replikasyon, obezite, insülin direnci, C genotip ve konak polimorfizmi dekompanse klinik riskini arttırabilir.

Kompanse sirozlu hastalarda dekompanse evreye gidişini önlemek, dekompanse sirozda karaciğer nakline gidiş sürecini uzatmak amacı ile en kısa sürede uygun antiviral tedavinin başlanması gerekir (29). HBV replikasyonunun kalıcı şekilde baskılanması sayesinde hepatit aktivitesi gerileyebilir ve komplikasyonlar önlenir.

Kompanse sirozda dekompanzasyon riski nedeniyle ön planda pegile interferonun tercih edilmemesi önerilir. Dekompanse sirozda ise interferon kullanımı kontrendikedir (36). Kompanse ve dekompanse sirotik hastalarda yüksek direnç bariyeri nedeniyle tenofovir ve entekavir moleküllerinin kullanılması önerilir.

Karaciğer hasarını yansıtan en önemli parametre fibrozistir. Fibrozis, tedavi kararının alınmasında ve tedavi yanıtının takibinde rol alır. Fibrozisin derecelendirilmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir ancak komplikasyon riski nedeniyle fibrozis teşhisinde kullanılacak bir takım noninvaziv parametre geliştirilmiştir. Fibrozis teşhisi amaçlı kullanılabilen direkt serum göstergeleri başlıca prokollajen peptitler, tip bir ve dört kollajen, hyalüronik asit, laminin, YKL-40, matriks metalloproteinaz ve TIMP (metalloproteinaz doku inhibitörü) olarak sıralanabilir. Fibrozis derecesini göstermede biyokimyasal parametrelerin tek başına anlamlı olmaması nedeniyle panel testlerin kullanımı gündeme gelmiştir, bu amaçla kullanılan başlıca testler APRI, FIB-4, Hepascore, PGA Index, Bonacini indeksi, AP indeksi, Forns indeksi, Steato test, Fibro Q, King's skoru ve fibrotest olarak sıralanabilir.

Wai CT ve ark. tarafından 2003 yılında geliştirilen APRI skoru, AST ve platelet değerlerini kullanarak karaciğer fibrozis derecesini öngörmeyi amaçlar (37). Sterling ve ark. tarafından 2006 yılında geliştirilen FIB-4 skoru ise yaş, ALT, AST ve platelet değerlerini kullanarak karaciğer fibrozis derecesini öngörmeyi amaçlar (38). Her iki noninvaziv fibrozis skoru da ilk olarak hepatit C hastalarında geliştirilse de KHB hastalarında da kullanılabileceğine dair literatür bilgisi vardır.

2.5.HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

Dünya genelinde en sık görülen kanserlerden birisi olan HSK, primer karaciğer kanserlerinin %80-90'ını oluşturmaktadır. Asya ve Afrika'da en önemli risk faktörü KHB enfeksiyonudur. Hastaların büyük çoğunluğunda sirotik zemin vardır. HBV'ye sekonder karaciğer sirozunda yıllık HSK insidansı %2-6.6 oranındadır. Tanı ve tarama metodlarındaki gelişmeler nedeniyle önümüzdeki yıllarda HSK insidansının artacağı öngörülmektedir. Son yıllarda moleküler patogenezdaki gelişmeler umut vericidir.

HSK, KHB enfeksiyonunun en önemli komplikasyonlarından birisidir. KHB enfeksiyonunda HSK gelişim riskine etki eden faktörler siroz, ileri yaş, kronik nekroinflamasyon, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HIV ve HCV koenfeksiyonu, metabolik sendrom, aile öyküsü, genotip C ve yüksek viral yük olarak sıralanabilir (29).

KHB hastalarında HSK taraması USG ve/veya alfa fetoprotein (AFP) ile yapılabilir. KHB enfeksiyonunda HSK taramasına yönelik farklı görüşler vardır. DSÖ, 40 yaş üzerindeki hastalarda DNA>2.000 IU/ml halinde HSK taraması önermektedir. AASLD kılavuzu ise sirotik, aile öyküsü olan, 40 yaşını geçmiş Asya ve Afrika'lı erkekler ve 50 yaşını geçmiş Asya'lı kadınlara tarama yapılmasını önermektedir (34).

Antiviral tedavi ile HSK riski azalmakta ancak devam etmektedir. Ülkemizdeki KHB hastalarının yer aldığı bir çalışmaya göre sirotik hastalarda yıllık HSK riski tedavinin ilk beş yılında %3.22 iken ikinci 5 yılında %1.57'ye düşmüştür (39).

KHB hastalarında HSK riskini öngörme amacı ile bazı skorlamalar geliştirilmiştir. Bu skorlar başlıca GAG-HCC, CU-HCC, REACH-B ve PAGE-B olarak sıralanabilir. REACH-B, ilk olarak tedavi naif KHB hastalarında HSK riskini tahmin etmek amacı ile hesaplanmıştır. Sonrasında antiviral tedavi altındaki hastalarda validasyonunun yapıldığı çalışmalar da olmuştur, bu çalışmalardan birinde Hong Kong'ta en az bir yıl boyunca entekavir tedavisi almış toplam 1.531 hasta ortalama 42 ay boyunca takip edilmiştir (40). Takip sonunda 47 (%2.9) hastada HSK geliştiği görülmüştür. Bu çalışmada başlangıç REACH-B skorlarının %95.2 sensitivite ile HSK riskini tahmin ettiği analiz edilmiştir.

Antiviral tedavi etkisiyle HBV DNA'nın baskılanması sayesinde HSK riski azalır ancak bu risk tamamen ortadan kaldırılamaz. Tedaviden önce viral genom fragmanları, hepatosit genomuna entegre olur ve kromozomal instabilite ve genom bozukluğuna yol açar. Bu mekanizma nedeniyle, antiviral tedavi altında ve virolojik baskılanmanın sağlandığı hastalarda da HSK gelişebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPULASYONU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takipli, uzun süreli potent antiviral tedavi (TDF veya entekavir) altındaki KHB hastaları çalışmaya dahil edildi. Ocak 2008-Ocak 2018 tarihleri arasında tedaviye başlanmış olup en az beş yıl boyunca klinik takibi yapılan ve önceden belirlenmiş olan diğer dahil edilme koşullarına uyan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI

Klinik takip süresi boyunca antiviral tedavi devamlılığının olması ve klinik takip boyunca düzenli aralıklarla siroz ve HSK sürveyansının yapılması, laboratuvar parametrelerinde eksiklik olmaması ve tedavi öncesinde karaciğer biyopsi ile elde edilmiş histopatolojik inceleme sonucunun olması dahil edilme kriterleri olarak belirlendi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara ait laboratuvar verileri, karaciğer biyopsi ve abdomen görüntüleme sonuçları hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak tarandı. 18 yaş altındaki hastalar, tedavi başlangıcında Modifiye Knodell skorlamasına göre fibrozis skoru 5-6 olan veya HSK tanısı olan hastalar, HIV, HCV veya HDV koenfeksiyonu olan hastalar ve beş yıldan kısa süre ile klinik takibi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma tasarımı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 11.01.2023 tarihli ve 2022 / 12-01 nolu kararı ile onaylandı. Çalışma protokolü, ilgili yönetmelik ve yönergelere uygun olarak yürütüldü.

3.4. LABORATUVAR TESTLERİ

Kan biyokimyasal ve moleküler parametrelerinin, antiviral tedavi ile değişimi analiz edildi. Biyokimyasal parametrelerden ALT (U/L), AST (U/L), total bilirubin (mg/dl), direkt bilirubin (mg/dl) ve albümin (g/dL) AU5800 oto-analizörü (Beckman Coulter Inc., CA, ABD) ile hesaplanmış olup AFP (ng/mL) DxI 800 oto-analizörü (Beckman Coulter Inc., CA, ABD) ile hesaplanmıştır. Protrombin zamanı (PT) Sysmex CS-2500 sistemi (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) ile hesaplanmış olup Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR), (hasta PT/kontrol PT)^{ISI} formülü ile hesaplanmıştır.

Hematolojik parametrelerden platelet ($10^9/L$) tam kan sayımı analizörü Beckman Coulter LH 780 (Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue, Galway, İrlanda) ile hesaplanmıştır.

Serolojik testlerden HBsAg, HBeAg ve Anti-HBe ELISA (Liaison, Diasonin, İtalya) yöntemi ile çalışılmıştır. Moleküler testlerden HBV DNA gerçek zamanlı PCR (COBAS Ampli Prep/COBAS, TaqMan) ile çalışılmıştır.

3.5. SİROZ VE HEPATOSELLÜLER KARSİNOM SÜRVEYANSI

Hastalar antiviral tedavi başlangıcından sonra birer yıllık aralıklar ile abdominal görüntülemeye (USG veya BT veya MR) tabi tutulmuştur. HSK şüpheli görülen lezyonlar karaciğer iğne biyopsisi ile histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Birer yıllık aralıklar ile AFP izlemi yapılmıştır.

Tedavinin karaciğer fibrozis derecesine etkisini tespit etmek amacı ile kontrol karaciğer iğne biyopsisi yerine noninvaziv fibrozis skorları kullanılmıştır. APRI ve FIB-4, çalışmada kullanılan noninvaziv fibrozis skorlarıdır. APRI, $[\text{AST}/\text{AST} (\text{Normalin üst sınırı})] / [\text{Platelet düzeyi} (10^9/L)/100]$ formülü ile hesaplanmış olup FIB-4, $[\text{AST} \times \text{Yaş}] / [\text{Platelet düzeyi} (10^9/L) \times \text{ALT}^{1/2}]$ formülü ile hesaplanmıştır. Arslan F D ve ark. tarafından yapılan çalışmada APRI, %95.8 oranı ile spesifitede öne çıkarken; FIB-4, %87.1 oranı ile sensitivitede öne çıkmıştır (41). Tedavi başlangıcındaki parametreler göz önüne alınarak REACH-B skorları hesaplanmıştır; bu skorlar ile antiviral tedavi başlanmaması halinde on yıl içerisindeki HSK gelişim riski tespit edilmiştir.

Tablo 3. REACH-B skor parametreleri

		Puan
Yaş	30-34	0
	35-39	1
	40-44	2
	45-49	3
	50-54	4
	55-59	5
Cinsiyet	60-65	6
	Erkek	2
ALT	Kadın	0
	<15	0
HBV DNA	15-44	1
	>45	2
HBeAg	<300	0
	300-9.999	0
	10.000-99.999	3
	100.000-999.999	5
	>1.000.000	4
HBeAg	Pozitif	2
	Negatif	0

Tablo 4. REACH B skoruna göre sırasıyla üç, beş ve on yıl içerisinde HSK gelişim riski

0	0.0%	0.0%	0.0%
1	0.0%	0.0%	0.1%
2	0.0%	0.0%	0.1%
3	0.0%	0.1%	0.2%
4	0.0%	0.1%	0.3%
5	0.1%	0.2%	0.5%
6	0.1%	0.3%	0.7%
7	0.2%	0.5%	1.2%
8	0.3%	0.8%	2.0%
9	0.5%	1.2%	3.2%
10	0.9%	2.0%	5.2%
11	1.4%	3.3%	8.4%
12	2.3%	5.3%	13.4%
13	3.7%	8.5%	21.0%
14	6.0%	13.6%	32.0%
15	9.6%	21.3%	46.8%
16	15.2%	32.4%	64.4%
17	23.6%	47.4%	81.6%









3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Uzun süreli potent antiviral tedavi etkisiyle APRI VE FIB-4 skorlarındaki değişim analiz edildi; ayrıca tedavi öncesindeki REACH-B skorları aracılığıyla antiviral tedavi başlanmaması halinde uzun dönemde beklenen HSK riski hesaplandı ve bu değerler ile uzun süreli antiviral tedaviye rağmen görülen HSK insidansı karşılaştırıldı.

3.7. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Ölçümler için ortalama (Ort), standart sapma (SS), minimum (min), maksimum (max), medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Nicel değişkenlerden (sayısal veriler) elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir. Sonuçlara göre ölçümlerden çoğunun normal dağılımı sağlamadığı tespit edilmiştir (Çarpıklık/Basıklık katsayıları sınırlar dışında). Bazı ölçümlerin ise normal dağılımı sağladığı görülmüştür. Bu nedenle analizlerde parametrik (normal dağılım sağlanma) ve parametrik olmayan (normal dağılım sağlanmama) yöntemler kullanılmıştır. Çalışmada ölçümlerin belirlenen gruplara göre karşılaştırılmasında iki grup için Mann Whitney ve bağımsız gruplar t, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis ve Tek yönlü ANOVA, gruplu değişkenlerin ilişkisinde Ki-kare testi, ölçümler arası ilişkilerde Spearman korelasyon testi, tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Tekrarlı ANOVA ve Friedman testi, tekrarlı ölçümlerin başlangıca göre ikili karşılaştırılmasında bağımlı gruplar t ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Normal dağılım sonuçlarına göre normal dağılımı sağlayan ölçümlerde t ve ANOVA; sağlamayan ölçümlerde Mann Whitney, Kruskal Wallis, Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olması, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya en az beş yıl boyunca potent antiviral tedavi alan toplam 218 KHB hastası dahil edilmiştir. Hastaların 86'sı (%39.4) kadın, 132'si (%60.6) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 49.95 ± 10.91 /yıl (min-max:25-80, M:50) idi. Potent antiviral tedaviden önce üç (%1.3) hasta adefovir dipivoksil, 14 (6.4) hasta telbuvudin, 30 (%13.7) hasta lamivudin deneyimliken; 171 (%78.4) hasta tedavi naifti. Ortalama klinik takip ve potent antiviral tedavi süresi 10.18 ± 2.73 /yıl (min-max:6-15, M:10) idi. Hastaların 76'sı (%34.8) sadece TDF, 73'ü (%33.4) sadece entekavir tedavisi alıyorken dokuz (%4.1) hasta ikili (TDF+entekavir) tedavi almıştı. Hastaların 37'sinde (%16.9) TDF'ten entekavire, 14'ünde (%6.4) TDF'ten TAF'a, dokuzunda (%4.1) ise entekavirden TDF'e geçiş yapılmıştı.

Hastaların 157'si (%72) potent antiviral tedavi öncesinde Anti-HBe pozitif iken, 61 (%27.9) hasta HBeAg pozitifiti. Tedavi öncesinde HBeAg pozitif olan hastaların tedavi takip sürecinde 30'unda (%49.1) HBeAg kaybı gözlenirken, dokuzunda (%14.7) Anti-HBe serokonversiyonu gözlemlendi.

Hastalar, antiviral tedavi öncesindeki Modifiye Knodell skorlaması fibrozis skorlarına göre sınıflandırıldığında 10 (%4.5) hasta F0, 67 (%30.7) hasta F1, 78 (%35.7) hasta F2, 51 (%23.3) hasta F3, 12 (%5.5) hasta F4 olarak görüldü. Fibrozis skorları ile eş zamanlı olarak ölçülen HAI'lerinin ortalaması 6.5 ± 2.5 (min-max:2-15, M:6) görüldü.

Tablo 5. Hastaların demografik ve temel özellikleri

		n (%)
Yaş	<40	39(17.9)
	40-49	68 (31.2)
	50-59	69 (31.7)

	>59	42 (19.3)
Cinsiyet	Erkek	132 (60.6)
	Kadın	86 (39.4)
Tedavi deneyim	Naif	171 (78.4)
	Lamivudin	30 (13.7)
	Telbivudin	14 (6.4)
	Adefovir	3 (1.3)
Fibrozis skoru	F0	10 (4.5)
	F1	67 (30.7)
	F2	78 (35.7)
	F3	51 (23.3)
	F4	12 (5.5)
Tedavi rejimi	TDF	76 (34.8)
	Entekavir	73 (33.4)
	TDF/Entekavir	37 (16.9)
	TDF/TAF	14 (6.4)
	Entekavir/TDF	9 (4.1)
	TDF+Entekavir	9 (4.1)
HBeAg pozitif		61 (27.9)
Anti-HBe pozitif		157 (72)

Tablo 6. Tedavi deneyimi ile HBeAg serolojisi arasındaki ilişki

		Naif	Tedavi deneyimli	P
HbeAg	-	118 (68.6)	39 (84.8)	0.047*
	+	54 (31.4)	7 (15.2)	
HbeAg kaybı	-	28 (52.8)	2 (28.6)	0.424
	+	25 (47.2)	5 (71.4)	
Anti-Hbe serokonversiyon	-	48 (88.9)	4 (57.1)	0.059
	+	6 (11.1)	3 (42.9)	

*p<0.05 anlamlı ilişki var, p>0.05 anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların tedavi deneyimi ile HBeAg pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0.05). Naif hastalarda HBeAg pozitifliği daha yüksek oranda görülmüştür (%31.4). Naif ve tedavi deneyimli grup arasında HBeAg kaybı ve Anti-HBe serokonversiyonu açısından anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Tablo 7. Hastaların temel özellikleri ile tedavi grupları arasındaki ilişki

		Tedavi Entekavir	Tenofovir	P
--	--	------------------	-----------	---

Yaş	40<	19 (14.8)	20 (22.2)	0.030*
	40-49	42 (32.8)	26 (28.9)	
	50-59	35 (27.3)	34 (37.8)	
	59>	32 (25)	10 (11.1)	
Cinsiyet	Erkek	75 (58.6)	57 (63.3)	0.481
	Kadın	53 (41.4)	33 (36.7)	
Tedavi deneyim	Naif	107 (83.6)	65 (72.2)	0.063
	Tedavi deneyimli	21 (16.4)	25 (27.8)	
Fibrozis	F1	39 (32.5)	28 (31.8)	0.974
	F2	46 (38.3)	32 (36.4)	
	F3	28 (23.3)	23 (26.1)	
	F4	7 (5.8)	5 (5.7)	

*p<0.05 anlamlı ilişki var, p>0.05 anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi uygulanmıştır.

Tablo 8. HBeAg serolojisi ile tedavi grupları arasındaki ilişki

		Tedavi		P
		Entekavir	Tenofovir	
HbeAg	-	90 (70.3)	67 (74.4)	0.503
	+	38 (29.7)	23 (25.6)	
HbeAg kaybı	-	21 (55.3)	9 (40.9)	0.422
	+	17 (44.7)	13 (59.1)	
AntiHbe serokonversiyon	-	30 (78.9)	22 (95.7)	0.134
	+	8 (21.1)	1 (4.3)	

*p<0.05 anlamlı ilişki var, p>0.05 anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların tedavi rejimi ile yaşı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0.05). Entekavir rejimi seçilen hastalarda 59> yaş oranı daha yüksek iken (%25.0), tenofovir rejimi seçilen hastalarda 40< yaş oranı daha yüksektir (%22.2). Diğer demografik ve tanı özelliklerinde ilişki anlamlı değildir (p>0.05). HBeAg serolojisine bakıldığında iki grup arasında HBeAg pozitifliği, HBeAg kaybı ve Anti-HBe serokonversiyonu açısından anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05).

4.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞİŞİMİ

Potent antiviral tedavi ile biyokimyasal ve moleküler parametrelerin değişimi farklı zaman dilimlerinde gösterilmiştir.

Tablo 9. Laboratuvar parametrelerinin tedavi zamanı ile değişimi

		Min-Max(M)	Ort±SS	P	Başlangıç p
HBV DNA	Başlangıç	1-120.000.000 (232.500)	23.122.679,82±39.820.268,77		x
	1.yıl	0-524.000 (0)	4.632,19±4.5585.78	0.000*	0.000*
	5.yıl	0-830 (0)	7,77±61,28		0.000*
	10.yıl	0-383 (0)	2.65±26.64		0.000*
Başlangıç	40-434 (210,5)	214.66±60.35	x		
PLATELET (X 10 ³)	1.yıl	85-487 (227,5)	231.16±60.94	0.000*	0.000*
	5.yıl	100-615 (235)	241.66±69.27		0.000*
	10.yıl	23-442 (232)	240.63±63.90		0.000*
	Başlangıç	10-1409 (43)	78.71±121.15		X
ALT	1.yıl	7-133 (25)	30.28±18.91	0.000*	0.000*
	5.yıl	8-138 (22)	25.2±14.67		0.000*
	10.yıl	6-113 (21)	23.44±12.98		0.000*
	Başlangıç	13-769 (34)	53.62±70.67		x
AST	1.yıl	13-76 (25)	27.43±9.53	0.000*	0.000*
	5.yıl	11-65 (23)	24.27±7.15		0.000*
	10.yıl	12-94 (21)	23.44±9.53		0.000*
	Başlangıç	3-5 (4)	4.33±0.33		x
ALBUMİN	1.yıl	4-5 (4)	4.46±0.28	0.000*	0.000*
	5.yıl	3-5 (4)	4.41±0.26		0.001*
	10.yıl	2-5 (4)	4.36±0.34		0.131
	Başlangıç	1-2 (1)	1.01±0.1		0.006*

	1.yıl	1-1 (1)	1.02±0.09	0.098
	5.yıl	1-1 (1)	1.03±0.08	0.002*
	10.yıl	1-1 (1)	1.02±0.08	0.210
	Başlangıç	9-18 (12)	12.33±1.4	x
PT	1.yıl	9-17 (13)	12.4±1.53	0.330
	5.yıl	10-17 (13)	12.57±1.16	0.000*
	10.yıl	10-15 (12)	12.06±0.83	0.012*
	Başlangıç	1-76 (2)	3.18±5.46	
	1.yıl	1-329 (2)	4.17±22.49	0.010*
AFP	5.yıl	0-12 (2)	2.66±16	0.000*
	10.yıl	1-90.204 (2)	424.4±616602	0.046*
	Başlangıç	0-2 (1)	0.78±0.35	x
BİLİRUBİN (TOTAL)	1.yıl	0-2 (1)	0.75±0.36	X
	5.yıl	0-2 (1)	0.72±0.3	0.164
	10.yıl	0-2 (1)	0.73±0.31	X
	Başlangıç	0-3 (0)	0.18±0.23	x
BİLİRUBİN (DİREKT)	1.yıl	0-1 (0)	0.15±0.09	0.014*
	5.yıl	0-0 (0)	0.12±0.05	0.000*
	10.yıl	0-1 (0)	0.13±0.08	0.000*

*p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok. Tekrarlı ANOVA / Friedman, t / Wilcoxon testleri uygulanmıştır.

Bu tabloda laboratuvar parametrelerinin tedavi zamanı ile değişimi gösterilmiş olup p değeri anlamlı görülen parametreler için başlangıç p aracılığıyla bu parametrelerin başlangıç değerleri ile diğer zaman değerleri tek tek karşılaştırılmıştır.

Hastalarda HBV DNA, ALT, AST, AFP, PT, INR, albumin, direkt bilirubin ve platelet değerlerinde tedavi zamanına göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmektedir. Yalnızca total bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0.05).

HBV DNA ölçümleri tedavi zamanına göre azalma göstermiş, 10. yılda en düşük ölçüm alınmıştır (2.65). Çalışmamızda tedavinin birinci yılındaki HBV DNA negatifliği oranı %72.4 iken; beşinci yıldaki oran %93.5 olarak görülmüştür. Platelet ölçümleri tedavi zamanına göre artış göstermiş, beşinci yılda en yüksek ölçüm alınmıştır (241.66). ALT ölçümleri tedavi zamanına göre azalma göstermiş, 10. yılda en düşük ölçüm alınmıştır (23.44). Çalışmamızda ALT normalizasyonu başlangıçta %46.7, birinci yılda %82.1, beşinci yılda %89.4, 10. yılda ise %92.6 oranlarında görülmüştür. AST ölçümleri tedavi zamanına göre azalma göstermiş, 10. yılda en düşük ölçüm alınmıştır (23.44). Çalışmamızda AST normalizasyonu başlangıçta %59.1, birinci yılda %94, beşinci yılda %96.7, 10. yılda ise %95.4 oranlarında görülmüştür. Albumin ölçümlerinde birinci yılda en yüksek ölçüm alınmıştır (4.46), 10. yıl albumin ölçümü ile başlangıç albumin ölçümü arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (başlangıç p 0.131). INR ölçümlerinde, başlangıç ölçümü ile birinci yıl ve 10. yıl ölçümleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (başlangıç p 0.098 ve 0.210). PT ölçümlerinde 10 .yılda en düşük ölçüm alınmıştır (12.06). Başlangıç PT ölçümü ile birinci yıl ölçümü arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (başlangıç p 0.33). AFP ölçümlerinde 10. yılda en yüksek ölçüm alınmıştır (424.4), başlangıç ölçümü ile beşinci yıl ölçümü arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (başlangıç p 0.822). AFP ölçümlerinde 10. yıldaki dramatik artışın HSK hastasına ait 10. yıldaki max değeri kaynaklı olduğu düşünüldü. Direkt bilirubin ölçümleri tedavi zamanına göre azalma göstermiş, beşinci yılda en düşük ölçüm alınmıştır (0.12).

Tablo 10. Laboratuvar parametrelerinin tedavi zamanı ile değişiminin tedavi gruplarında karşılaştırılması

		Entekavir (p)	Tenofovir (p)	Entekavir (Başlangıç p)	Tenofovir (Başlangıç p)
HBV DNA	Başlangıç			x	x
	1.yıl	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
	5.yıl			0,000*	0,000*
	10.yıl			0,000*	0,000*
PLATELET	Başlangıç			x	x
	1.yıl	0,000*	0,000*	0,000*	0,001*
	5.yıl			0,000*	0,000*
	10.yıl			0,000*	0,000*
ALT	Başlangıç	0,000*	0,000*	x	x
	1.yıl			0,000*	0,000*

	5.yıl			0,000*	0,000*
	10.yıl			0,000*	0,000*
AST	Başlangıç			x	x
	1.yıl	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
	5.yıl			0,000*	0,000*
	10.yıl			0,000*	0,000*
ALBUMİN	Başlangıç			x	x
	1.yıl	0,007*	0,016*	0,000*	0,021*
	5.yıl			0,022*	0,021*
	10.yıl			0,118	0,653
INR	Başlangıç			x	x
	1.yıl			0,801	0,018*
	5.yıl	0,034*	0,024*	0,030*	0,020*
	10.yıl			0,609	0,198
PT	Başlangıç			x	x
	1.yıl	0,001*	0,001*	0,761	0,049*
	5.yıl			0,017*	0,586
	10.yıl			0,075	0,080
AFP	Başlangıç			x	x
	1.yıl	0,001*	0,009*	0,001*	0,938
	5.yıl			0,091	0,100
	10.yıl			0,768	0,005*
BİLİRUBİN (TOTAL)	Başlangıç			x	x
	1.yıl	0,635	0,261	x	x
	5.yıl			x	x
	10.yıl			x	x
BİLİRUBİN (DİREKT)	Başlangıç			x	x
	1.yıl	0,001*	0,012*	0,060	0,115
	5.yıl			0,000*	0,000*
	10.yıl			0,000*	0,004*

*p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; Tekrarlı ANOVA/Friedman , t/Wilcoxon testleri uygulanmıştır.

Bu tabloda laboratuvar parametrelerinin tedavi zamanı ile değişimi farklı tedavi gruplarında karşılaştırılmış olup p değeri anlamlı görülen parametreler için başlangıç p aracılığıyla bu parametrelerin başlangıç değerleri ile diğer zaman değerleri tek tek karşılaştırılmıştır.

Total bilirubin harici tüm parametrelerde her iki tedavi grubunda zamanla anlamlı değişim gözlenmiş olup iki grup arasında bu açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Albumin ölçümlerinde her iki grupta en yüksek ölçüm birinci yıl zamanında görülmüş olup, 10. yıl ölçümleri ile başlangıç ölçümleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (başlangıç p 0.118 ve 0.653). INR ve PT ölçümlerinde, her iki grupta 10. yıl ölçümleri ile başlangıç ölçümleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. AFP ölçümlerinde entekavir grubunda 10. yıl ölçümleri ile başlangıç ölçümleri arasında anlamlı fark görülmemiştir, tenofovir grubunda 10. yıldaki dramatik artışın HSK hastasına ait max değer kaynaklı olduğu düşünüldü. Direkt bilirubin ölçümlerinde her iki grupta en düşük ölçüm beşinci yılda görülmüş olup, başlangıç ölçümlerine kıyasla birinci yıl ölçümlerinde anlamlı değişim görülmemiştir (başlangıç p 0.060 ve 0.115). HBV DNA, ALT ve AST ölçümlerinde her iki grupta zamanla düşme gözlenmiş olup 10. yılda en düşük ölçümler gözlenmiştir. Platelet ölçümlerinde her iki grupta zamanla artış gözlenmiş olup entekavir grubunda 10. yılda, tenofovir grubunda ise beşinci yılda en yüksek ölçüm gözlenmiştir.

4.3. APRI ve FIB-4 SKORLARININ İLİŞKİ VE DEĞİŞİMLERİ

Tablo 11. APRI ve FIB-4 skorlarının bağımsız laboratuvar değişkenleri ve HAİ ile ilişkisi

		FİB-4 SKORU	APRI SKORU
HAİ	r	,213**	,178**
	p	0,002	0,009
HBV DNA	r	,212**	,510**
	p	0,002	0,000
ALBUMİN	r	-0,100	-0,122
	p	0,144	0,075
INR	r	0,042	0,050
	p	0,555	0,480
PT	r	0,009	-0,033
	p	0,903	0,645
AFP	r	,298**	,192**
	p	0,000	0,005
BİLİRUBİN (TOTAL)	r	,213**	,286**
	p	0,002	0,000
BİLİRUBİN (DİREKT)	r	,226**	,295**
	p	0,001	0,000

**p<0.01 , *p<0.05 anlamlı ilişki var , p>0.05 anlamlı ilişki yok , $0 \leq r \leq 0.25$ çok zayıf, $0.26 \leq r \leq 0.49$ zayıf, $0.50 \leq r \leq 0.69$ orta, $0.70 \leq r \leq 0.89$ güçlü, $0.90 \leq r \leq 1$ çok güçlü; Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Hastaların tedavi başlangıcı FIB-4 Skoru ile HAI (r=0.213), HBV DNA (r=0.212), AFP (r=0.298), bilirubin (total) (r=0.213) ve bilirubin (direkt) (r=0.226) ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0.05).

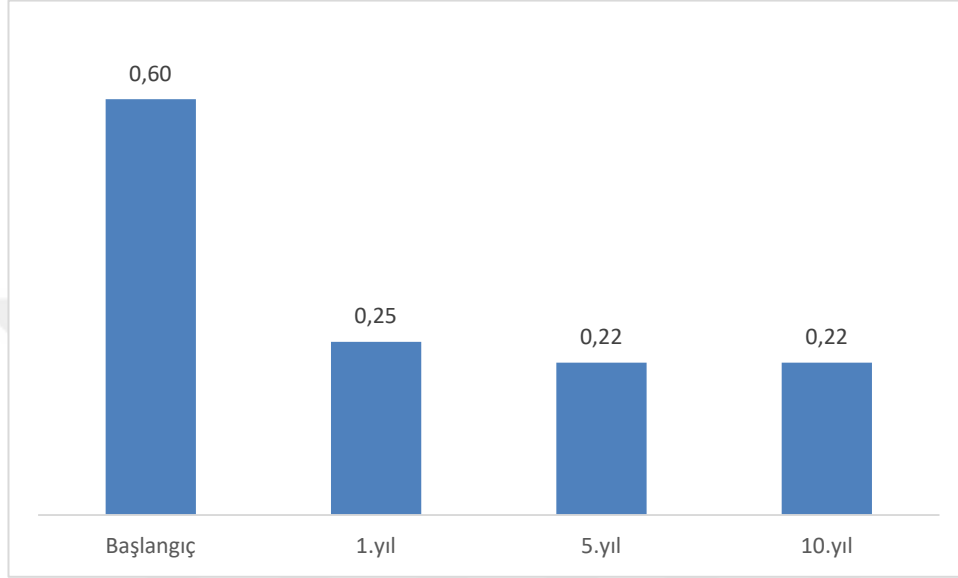
Hastaların tedavi başlangıcı APRI Skoru ile HAI (r=0.178), HBV DNA (r=0.510), AFP (r=0.192), bilirubin (total) (r=0.286) ve bilirubin (direkt) (r=0.295) ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0.05). Diğer ölçümler arası ilişkiler anlamlı değildir (p>0.05).

Tablo 12. APRI ve FIB-4 skorlarının tedavi zamanı ile değişimi

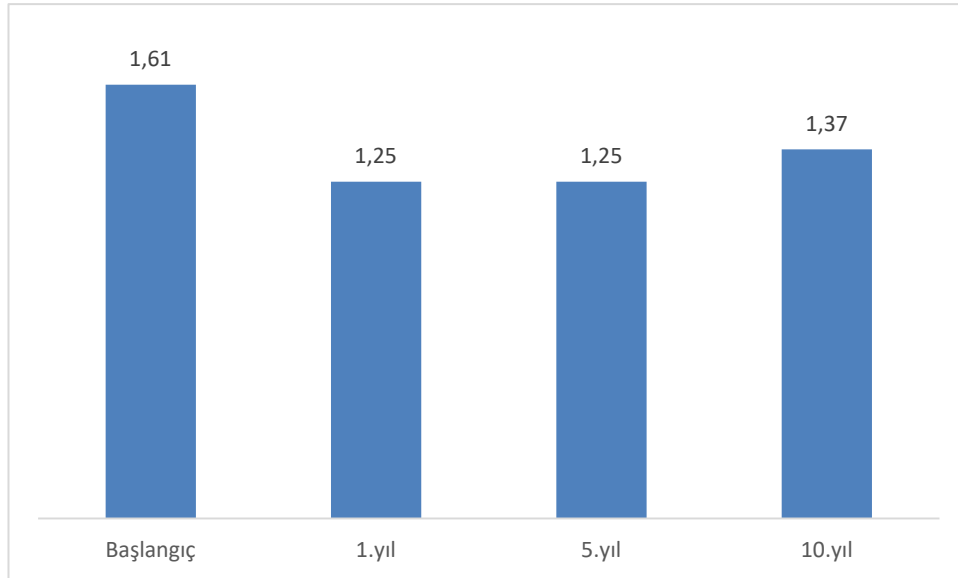
				p	Başlangıç p
		Min-Max(M)	Ort±SS		
FİB-4 SKORU	Başlangıç	0-8 (1)	1,61±1,2		x
	1.yıl	0-4 (1)	1,25±0,58	0,000*	0,000*
	5.yıl	0-4 (1)	1,25±0,55		0,000*
	10.yıl	0-10 (1)	1,37±0,87		0,074
APRI SKORU	Başlangıç	0-9 (0)	0,6±0,92		x
	1.yıl	0-1 (0)	0,25±0,12	0,000*	0,000*
	5.yıl	0-1 (0)	0,22±0,09		0,000*
	10.yıl	0-2 (0)	0,22±0,19		0,000*

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Tekrarlı ANOVA / Friedman , t / Wilcoxon testleri uygulanmıştır.

Bu tabloda APRI ve FIB-4 skorlarının tedavi zamanı ile değişimi gösterilmiş olup p değeri anlamlı görülen skorlar için başlangıç p aracılığıyla bu skorların başlangıç değerleri ile diğer zaman değerleri tek tek karşılaştırılmıştır.



Şekil 2. APRI skor ölçümlerinin tedavi zamanı ile değişimi



Şekil 3. FIB-4 skor ölçümlerinin tedavi zamanı ile değişimi

FIB-4 skor ölçümleri tedavi zamanına göre azalma göstermiş, beşinci yılda en düşük ölçüm alınmıştır (1.25). APRI skor ölçümleri tedavi zamanına göre azalma göstermiş, beşinci yılda en düşük ölçüm alınmıştır (0.22). Her iki noninvaziv fibrozis skoru tedavinin beşinci yılına kadar gerilemiştir ancak; beşinci ve 10. yıllar arasında benzer değişim gözlenmemiştir. APRI skorlarının birinci, beşinci ve 10. yıllardaki ölçümleri, başlangıç ölçümlerinden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı gözlenmiştir. FIB-4 skorlarının birinci ve beşinci yıllardaki ölçümleri, başlangıç ölçümlerinden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı gözlenmiştir ancak; 10. yıl ölçümü ile başlangıç ölçümü arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (başlangıç p 0.074). FIB-4 skor ölçümü 10. yıl değeri başlangıç değerinden daha düşüktür ancak; bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

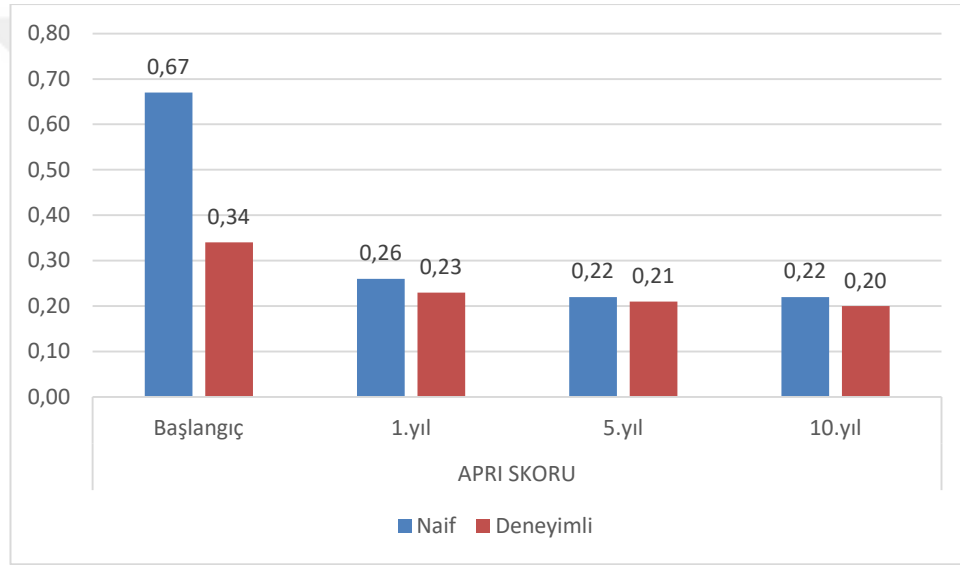
Tablo 13. APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin naif ve tedavi deneyimli iki farklı grupta karşılaştırılması

	Naif (p)	Deneyimli (p)	Naif (Başlangıç p)	Deneyimli (Başlangıç p)
Başlangıç			x	x
1.yıl			0,000*	x
FİB-4 SKORU	0,000*	0,092		
5.yıl			0,000*	x
10.yıl			0,017*	x
Başlangıç			x	x
APRI SKORU	0,000*	0,001*		
1.yıl			0,000*	0,005*

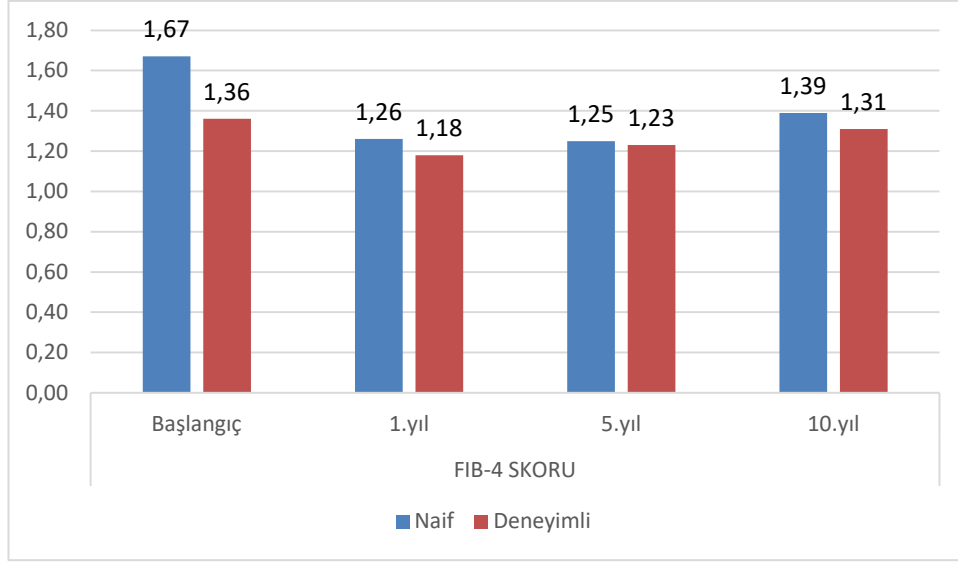
5.yıl	0,000*	0,000*
10.yıl	0,000*	0,000*

*p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; Tekrarlı ANOVA / Friedman , t / Wilcoxon testleri uygulanmıştır.

Bu tabloda, APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin naif ve tedavi deneyimli iki farklı grupta karşılaştırması gösterilmiş olup p değeri anlamlı görülen skorlar için başlangıç p aracılığıyla bu skorların başlangıç değerleri ile diğer zaman değerleri tek tek karşılaştırılmıştır.



Şekil 4. APRI skor ölçümlerinin zamanla değişiminin tedavi deneyimli ve naif gruplarda karşılaştırılması



Şekil 5. FIB-4 skor ölçümlerinin zamanla değişiminin tedavi deneyimli ve naif gruplarda karşılaştırılması

APRI skor ölçümleri her iki grupta anlamlı değişim göstermiş olup iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Naif grupta en düşük ölçüm beşinci yılda alınırken; deneyimli grupta en düşük ölçüm 10. yılda alınmıştır. FIB-4 skor ölçümü naif grupta anlamlı değişim gösterirken, tedavi deneyimli grupta anlamlı değişim göstermemiştir. (p 0.092). Naif grupta en düşük FIB-4 skor ölçümü beşinci yılda alınmıştır.

Tablo 14. APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin entekavir ve tenofovir gruplarında karşılaştırılması

		Entekavir		Tenofovir	
		Min-Max(M)	Ort±SS	Min-Max(M)	Ort±SS
FİB-4 SKORU	Başlangıç	0-7 (1)	1,69±1,22	0-8 (1)	1,48±1,17
	1.yıl	0-4 (1)	1,29±0,58	0-4 (1)	1,19±0,57
	5.yıl	0-4 (1)	1,29±0,58	0-4 (1)	1,19±0,51

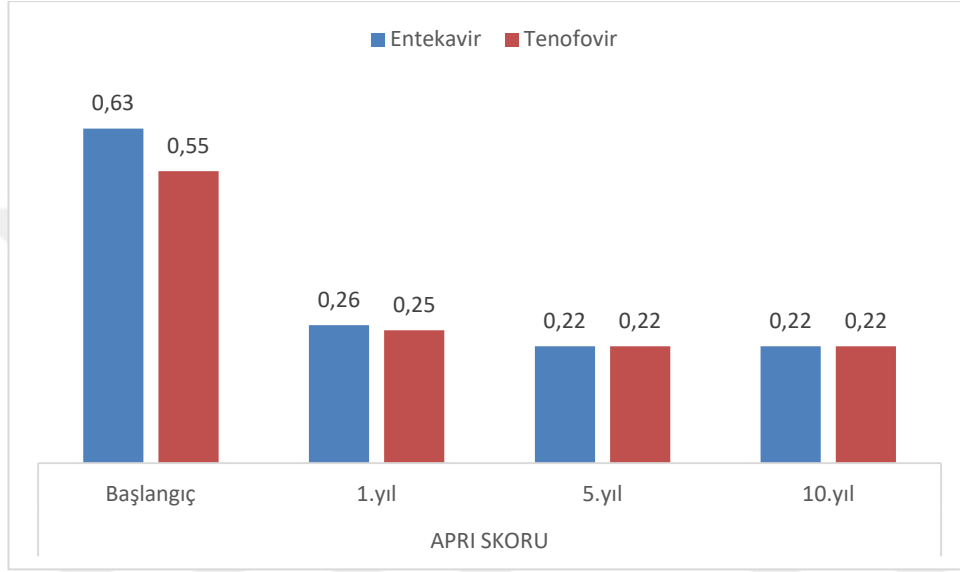
	10.yıl	0-10 (1)	1,41±0,98	0-5 (1)	1,32±0,68
	Başlangıç	0-7 (0)	0,63±0,84	0-9 (0)	0,55±1,01
APRI SKORU	1.yıl	0-1 (0)	0,26±0,12	0-1 (0)	0,25±0,11
	5.yıl	0-1 (0)	0,22±0,09	0-1 (0)	0,22±0,09
	10.yıl	0-2 (0)	0,22±0,22	0-1 (0)	0,22±0,15

Tablo 15. APRI ve FIB-4 skorlarının, entekavir ve tenofovir gruplarında farklı zaman dilimlerinde başlangıç ölçümleri ile karşılaştırılması

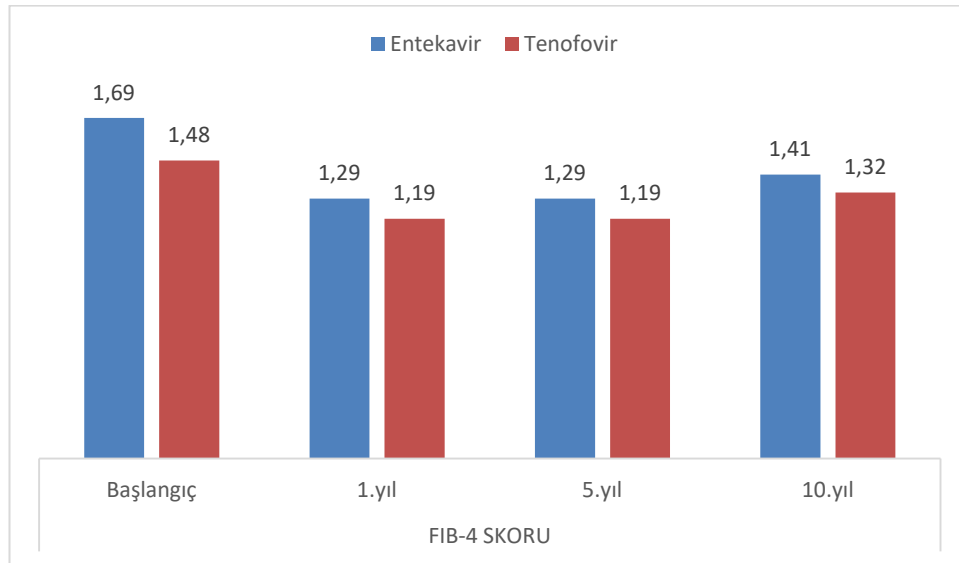
	Entekavir (p)	Tenofovir (p)	Entekavir (Başlangıç p)	Tenofovir (Başlangıç p)
			x	x
FİB-4 SKORU			0,000*	0,049*
		0,000*	0,014*	0,096
			0,000*	0,639
			0,009*	
			x	x
APRI SKORU			0,000*	0,000*
		0,000*	0,000*	0,000*
			0,000*	0,000*
			0,000*	0,000*

*p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; Tekrarlı ANOVA / Friedman , t / Wilcoxon testleri uygulanmıştır.

Bu tabloda, APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin entekavir ve tenofovir tedavisi alan iki farklı grupta karşılaştırması gösterilmiş olup p değeri anlamlı görülen skorlar için başlangıç p aracılığıyla bu skorların başlangıç değerleri ile diğer zaman değerleri tek tek karşılaştırılmıştır.



Şekil 6. APRI skor ölçümlerinin zamanla değişiminin farklı tedavi gruplarında karşılaştırılması



Şekil 7. FIB-4 skor ölçümlerinin zamanla değişiminin farklı tedavi gruplarında karşılaştırılması

APRI ve FIB-4 skor ölçümleri her iki grupta anlamlı değişim göstermiş olup iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. FIB-4 skor ölçümleri entekavir grubunda tüm zaman dilimlerinde başlangıç ölçümlerine kıyasla anlamlı değişim göstermiştir. FIB-4 skor ölçümleri, tenofovir grubunda başlangıç ölçümlerine kıyasla birinci yılda anlamlı değişim gözlenirken, beşinci ve 10. yıllarda anlamlı değişim gözlenmemiştir (başlangıç p 0.096 ve 0.639). Her iki grupta FIB-4 ve APRI skor ölçümleri zamanla gerilemiş, en düşük ölçümler beşinci yılda alınmıştır.

Tablo 16. APRI ve FIB-4 skorlarının fibrozis gruplarında karşılaştırılması

		F1 (n=67)		F2 (n=78)		F3 (n=51)		F4 (n=12)	
		Min- Max(M)	Ort±SS	Min- Max(M)	Ort±SS	Min- Max(M)	Ort±SS	Min- Max(M)	Ort±SS
FİB-4 SKORU	Başlangıç	0-5 (1)	1,49±0,85	1-8 (1)	1,58±1,41	0-7 (1)	1,56±1,07	1-6 (2)	2,44±1,64
	1.yıl	0-3 (1)	1,23±0,55	0-4 (1)	1,2±0,58	0-4 (1)	1,26±0,64	1-3 (1)	1,47±0,6
	5.yıl	0-3 (1)	1,23±0,54	0-4 (1)	1,19±0,55	1-3 (1)	1,27±0,53	1-4 (1)	1,45±0,76
	10.yıl	1-10 (1)	1,48±1,27	0-4 (1)	1,26±0,55	1-3 (1)	1,33±0,48	1-5 (1)	1,74±1,26
APRI SKORU	Başlangıç	0-2 (0)	0,52±0,49	0-9 (0)	0,66±1,3	0-5 (0)	0,56±0,75	0-3 (1)	0,82±0,67
	1.yıl	0-1 (0)	0,25±0,1	0-1 (0)	0,25±0,12	0-1 (0)	0,27±0,15	0-0 (0)	0,28±0,05
	5.yıl	0-0 (0)	0,21±0,07	0-1 (0)	0,21±0,1	0-1 (0)	0,22±0,11	0-0 (0)	0,23±0,06

10.yıl 0-2 (0) 0,24±0,29 0-1 (0) 0,2±0,11 0-0 (0) 0,2±0,07 0-1 (0) 0,29±0,31

*p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; Tekrarlı ANOVA / Friedman , t / Wilcoxon testleri uygulanmıştır.

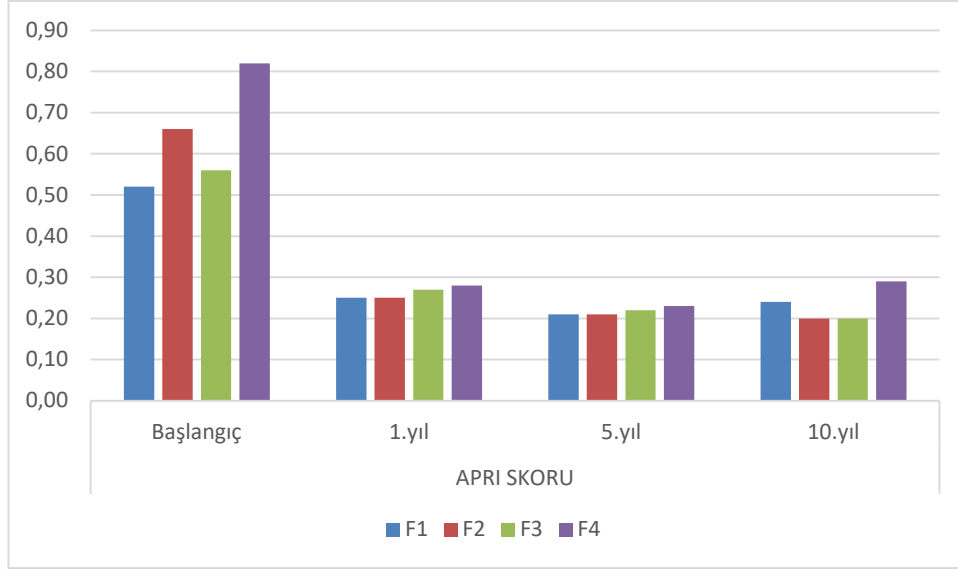
Başlangıç APRI ve FIB-4 skorlarında farklı fibrozis grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktadır (p 0.031 ve 0.037). En yüksek skorlar F4 grubunda, en düşük skorlar ise F1 grubunda gözlenmiştir. birinci, beşinci ve 10. yıllardaki APRI ve FIB-4 skorlarında farklı fibrozis grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 17. APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin fibrozis gruplarında karşılaştırılması

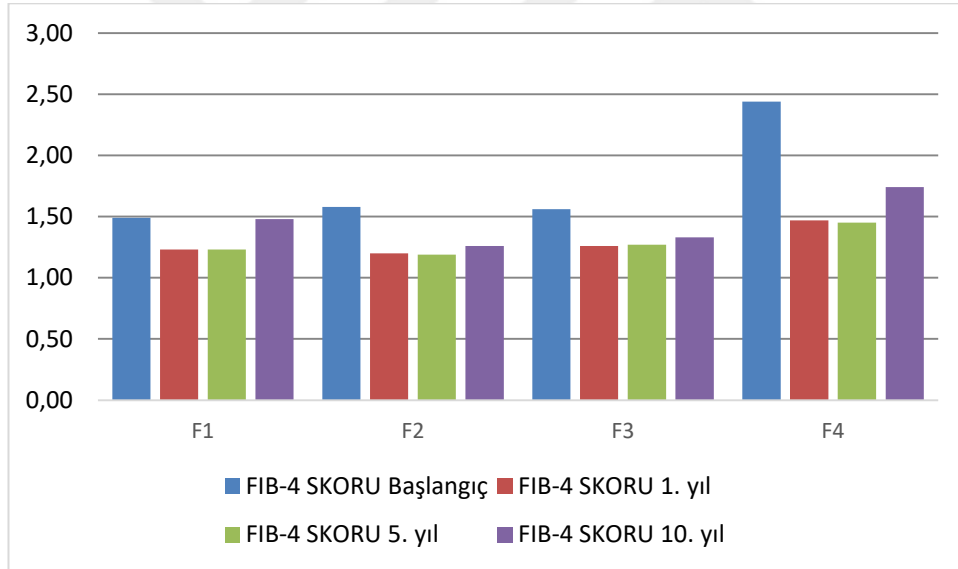
	F1 (p)	F2 (p)	F3 (p)	F4 (p)	F1 (Başlangıç p)	F2 (Başlangıç p)	F3 (Başlangıç p)	F4 (Başlangıç p)
FİB-4 SKORU	Başlangıç				x	x	x	x
	1.yıl	0,013*	0,082	0,099	0,000*	x	x	0,003*
	5.yıl				0,001*	x	x	0,005*
	10.yıl				0,256	x	x	0,004*
APRI SKORU	Başlangıç				x	x	x	x
	1.yıl	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,004*
	5.yıl				0,000*	0,000*	0,000*	0,002*
	10.yıl				0,000*	0,000*	0,000*	0,002*

*p<0.05 anlamlı fark var, p>0.05 anlamlı fark yok; Tekrarlı ANOVA / Friedman , t / Wilcoxon testleri uygulanmıştır.

Bu tabloda, APRI ve FIB-4 skorlarındaki tedavi zamanı ilişkili değişimin fibrozis gruplarında karşılaştırması gösterilmiş olup p değeri anlamlı görülen skorlar için başlangıç p aracılığıyla bu skorların başlangıç değerleri ile diğer zaman değerleri tek tek karşılaştırılmıştır.



Şekil 8. APRI skor ölçümlerinin zamanla değişiminin farklı fibrozis gruplarında karşılaştırılması



Şekil 9. FIB-4 skor ölçümlerinin zamanla değişiminin farklı fibrozis gruplarında karşılaştırılması

FIB-4 skor ölçümü F1 ve F4 gruplarında anlamlı değişim gösterirken; F2 ve F3 gruplarında anlamlı değişim göstermemiştir (p 0.082 ve 0.099). F1 grubunda FIB-4

skor ölçümleri zamanla gerilemiş, en düşük ölçüm beşinci yılda alınmıştır ancak; 10. yıl ölçümü başlangıç ölçümüne kıyasla anlamlı değişim göstermemiştir (başlangıç p 0.256). F4 grubunda FIB-4 skor ölçümleri zamanla gerilemiş, en düşük ölçüm beşinci yılda alınmıştır.

APRI skor ölçümleri tüm fibrozis gruplarında anlamlı değişim göstermiştir. F1 ve F4 gruplarında APRI skor ölçümleri zamanla gerilemiş, en düşük ölçüm beşinci yılda alınmışken; F2 ve F3 gruplarında APRI skor ölçümleri zamanla gerilemiş ve en düşük ölçüm 10. yılda alınmıştır.

4.4. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM İNSİDANSINDAKİ DEĞİŞİM

En az 10 yıl boyunca potent antiviral tedavi alan 122 hastanın başlangıç REACH-B skorları (10 yıl içerisinde HSK gelişim riski) hesaplandı. Minimum skor %0.2, maksimum skor %81.6 olarak hesaplandı. Ortalama skor %12.33 hesaplandı. Bu sonuçlara göre 122 hastadan 15.04'ünde 10 yıl içerisinde HSK gelişmesi beklenmekte olup bu süreçte yalnızca bir hastada HSK gelişmiştir. Beklenen 15.04 vakaya karşılık görülen bir vaka sonucuna göre SIR (Standartize insidans ratio) =0.06 hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

KHB enfeksiyonu; kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK'nın önde gelen nedenidir. Siroz varlığı ve yüksek HBV DNA düzeyleri HSK gelişimi açısından risk teşkil eder. Yapılan çalışmalarda antiviral tedavinin HBV DNA baskılanması, karaciğer fibrozisinde gerileme ve HSK riskinde azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamız, potent antiviral tedavinin karaciğer fibrozisine ve HSK insidansına uzun dönemdeki etkisini göstermesi açısından önem teşkil etmektedir.

Çalışmamızda, potent antiviral tedavi öncesinde hastaların 157'sinin (%72) Anti-HBe pozitif, 61'inin (%27.9) HBeAg pozitif olduğu görüldü. HBeAg pozitif 61

hastanın 30'unda (%49.1) potent antiviral tedavi altında HBeAg kaybı görüldü. Ayaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada 96 hafta boyunca TDF kullanmış 31 hastada HBeAg kaybı oranı % 6.7 görülmüş olup bizim çalışmamızdaki oranın daha yüksek olması tedavi süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir (42). Çin'de yapılan başka bir çalışmada üç yıllık entekavir tedavisi sonrası HBeAg kaybı oranı çalışmamıza benzer şekilde %50 görülmüştür (43). Çalışmamızda naif hasta grubundaki HBeAg pozitifliği oranının daha yüksek olduğu görülmüş olup bu durumun antiviral tedavi deneyimi kaynaklı HBeAg kaybına bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Hastaların tedavi rejimi ile yaşı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunurken; diğer demografik ve tanı özelliklerinde anlamlı ilişki bulunmamıştır. Entekavir rejimi seçilen hastalarda 59> yaş oranı daha yüksek iken (%25.0), tenofovir rejimi seçilen hastalarda 40< yaş oranı daha yüksektir (%22.2). Okan ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan benzer bir çalışmada entekavir ve tenofovir grupları arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (44). Çalışmamızdaki yaş dağılım farkı, yaşlı ve yaygın komorbiditesi olan hastalarda nefropati ve osteoporoz endişesi ile TDF'in tercih edilmemesi nedenli olabilir.

Çalışmamızda tedavinin birinci yılındaki HBV DNA negatifliği oranı %72.4 iken; beşinci yıldaki oran %93.5 olarak görülmüştür. Liu R ve ark. tarafından yapılan ve 303 hastanın beş yıl boyunca entekavir tedavisi ile izlendiği çalışmada HBV DNA negatifliği, birinci yılda %75.5, beşinci yılda %98.5 oranlarında görülmüş olup bu oranlar çalışmamızla benzerdir (45). Çalışmamızda ALT normalizasyonu başlangıçta %46.7, birinci yılda %82.1, beşinci yılda %89.4, 10. yılda ise %92.6 oranlarında görülmüştür. Liu R ve ark. tarafından yapılan çalışmada ALT normalizasyonu başlangıçta %65.3, birinci yılda %80.1, beşinci yılda %94.4 oranlarında görülmüştür (45). Liu R ve ark. tarafından yapılan çalışmada tedavi sırasındaki ALT normalizasyon oranları çalışmamızla benzerdir ancak başlangıçtaki ALT normalizasyonu oranı bizim çalışmamızda daha düşüktür, Liu R ve ark. tarafından yapılan çalışmada sadece HBeAg negatif hastalar kullanılmış dolayısıyla immünliren dönemde tedaviye başlanan hasta olmamıştır, aradaki farklılığın bu durum kaynaklı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda AST normalizasyonu

başlangıçta %59.1, birinci yılda %94, beşinci yılda %96.7, 10. yılda ise %95.4 oranlarında görülmüştür. Benzer çalışmada AST normalizasyonu başlangıçta %75, birinci yılda %85.7, beşinci yılda %99 oranlarında görülmüştür (45). Çalışmamızda, platelet sayısının tedavi ile istatistiksel açıdan anlamlı şekilde beşinci yıla kadar artış gösterdiği görüldü. Bazı çalışmalarda, çalışmamızla benzer şekilde takip süresinin sonunda platelet sayısında anlamlı artış gözlenmiştir (46, 47). Antiviral tedavi ile görülen platelet artışının; splenomegali sonrası gelişen sekestrasyon ve hepatositer trombopoietin sentezinin azalması durumlarının geri çevrilmesine bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü (48). Li Q ve ark. tarafından yapılan, hastaların üç yıl boyunca entekavir tedavisi ile izlendiği başka bir çalışmada, takip süresinin sonunda çalışmamız sonuçlarının aksine platelet sayısında anlamlı değişim gözlenmemiştir, bu çalışmada başlangıçta Metavir F4 hesaplanan ve siroz kabul edilen 26 (%25) hasta çalışmaya dahil edilmiştir, çalışmamızdaki platelet değişimi sonuçlarının farklı olmasının bu durum kaynaklı olabileceği düşünüldü (43). Çalışmamızda takip sürecinin sonunda albumin ve total bilirubin değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemiş olup Li Q ve ark. tarafından yapılan çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (43).

Çalışmamızda tedavi öncesindeki APRI ve FIB-4 skorlarının; HAİ, HBV DNA düzeyi, total, direkt bilirubin ve AFP düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Albumin ve koagülasyon parametreleri ile anlamlı ilişki bulunamadı. En güçlü korelasyon APRI ve HBV DNA arasında bulunmuş olup ($r=0.510$), bu durumun viral yükü nekroinflamasyon ve fibrozisin korele olduğu yönündeki literatür bilgisi ile uyumlu olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda, APRI (0.60→0.22) ve FIB-4 (1.61→1.25) skor ölçümleri tedavi zamanına göre azalma göstermiş; her iki skorda beşinci yılda en düşük ölçüm alınmıştır. Her iki noninvaziv fibrozis skoru tedavinin beşinci yılına kadar anlamlı şekilde gerilemiştir ancak; beşinci ve 10. yıllar arasında benzer değişim gözlenmemiştir. Her iki noninvaziv fibrozis skoru, tedavinin birinci yılında belirgin şekilde gerilemiş, birinci ve beşinci yıllar arasında düşüş devam etmiş ancak hızı kırılmış, beşinci ve 10. yıllar arasında ise düşüş görülmemiştir. Beşinci ve 10. yıllar arasında APRI skorunda stabilizasyon görülürken; FIB-4 skorunda yükselme

görülmüş olup bu durumun FIB-4 skorunda kullanılan parametrelerden birinin yaş olması nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünüldü. Çin’de yapılan benzer bir çalışmada üç yıl boyunca entekavir tedavisi alan 104 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve üçüncü yıl sonunda APRI (0.45→0.24) ve FIB-4 (1.05→0.78) skorlarında anlamlı şekilde düşme gözlenmiştir (43). Bu çalışmada noninvaziv fibrozis skorları, başlangıç HBeAg durumu ve virolojik yanıt durumundan bağımsız şekilde gerilemiştir. Tenggara ve ark. tarafından yapılan çalışmada bir yıl boyunca entekavir tedavisi alan 41 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve birinci yıl sonunda APRI skorunda anlamlı şekilde düşüş gözlenmiştir (1.13→0.43). APRI skorundaki gerileme bu çalışmada da HBeAg durumundan bağımsız şekilde gelişmiştir (49). Başar ve ark. tarafından Türkiye’de yapılan çalışmada lamivudin, entekavir ve TDF rejimleri kullanan 76 hasta ortalama 15.8 ay boyunca takip edilmiş ve takip sonunda APRI (0.86→0.72) ve FIB-4 (1.53→1.25) skorlarında anlamlı şekilde düşüş gözlenmiştir (47). Chon YE ve ark. tarafından Güney Kore’de yapılan bir başka çalışmada tedavi naif toplam 3.277 hasta entekavir ve TDF rejimleri altında altı yıl boyunca takip edilmiş, nonsirotik hasta grubunda altıncı yıl sonunda APRI (1.46→0.50) ve FIB-4 (3.25→2.21) skorlarında anlamlı şekilde düşüş gözlenmiştir (50). Bu çalışmada her iki skordaki değişim, başlangıç ve birinci yıllar arasında istatistiksel açıdan anlamlı görülmüş ancak; birinci ve altıncı yıllar arasında anlamlı görülmemiştir. Çalışmamızda bu durumdan farklı olarak birinci ve beşinci yıllar arasında her iki skorda anlamlı şekilde düşüş görülmüştür. Okan ve ark. tarafından yapılan çalışmada entekavir, TDF ve lamivudin tedavisi altındaki 199 hastanın yıllık periyotlarla APRI ve FIB-4 skorları hesaplanmış olup her iki skoru birinci yılda anlamlı şekilde düştüğü, APRI ve FIB-4’ün sırasıyla birinci ve ikinci yıllardan sonra plato çizdiği ve stabilizasyona ulaştığı görülmüştür (44). Çalışmamızdaki ve noninvaziv fibrozis skorlarının kullanıldığı benzer diğer çalışmalardaki sonuçların, antiviral tedavinin birinci yılında viral yük başta olmak üzere inflamasyon belirteçlerinin belirgin şekilde gerilemesi ve bu duruma bağlı olarak karaciğer fibrozisinde gerileme olması ancak; ilerleyen yıllarda bu parametrelerde benzer dramatik değişimin olmaması durumuna bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda noninvaziv fibrozis skorlarındaki potent antiviral tedavi (entekavir, TDF) ilişkili değişim, naif ve tedavi deneyimli iki grupta karşılaştırılmıştır. APRI,

her iki grupta zamanla anlamlı değişim gösterirken; FIB-4, naif grupta anlamlı değişim göstermiş ancak deneyimli grupta anlamlı değişim göstermemiştir. Çalışmamız sonucuna göre potent antiviral tedavi altındaki hastalara tedavi deneyiminden bağımsız, APRI aracılığıyla fibrozis takibi yapılabileceği; tedavi deneyimli hastalarda ise FIB-4'ün benzer performansı vermeyebileceği ya da deneyimli hastalarda potent antiviral tedavi ile fibroziste belirgin gerileme olmayabileceği düşünöldü. Potent antiviral tedavinin noninvaziv fibrozis skorlarına etkisinin araştırıldığı benzer diğer çalışmalarda naif ve deneyimli gruplar arasında karşılaştırma yapılmamış olup, çalışmamız bulgularıyla kıyaslanamamıştır.

Çalışmamızda noninvaziv fibrozis skorlarındaki zaman ilişkili değişim farklı tedavi gruplarında (entekavir ve tenofovir) karşılaştırılmıştır. APRI ve FIB-4 skor ölçümleri her iki grupta zamanla anlamlı değişim göstermiş olup iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Her iki grupta FIB-4 ve APRI skor ölçümleri zamanla gerilemiş, en düşük ölçümler beşinci yılda alınmıştır. Her iki grupta APRI skoru beşinci yıla kadar belirgin şekilde gerilemiş, 10. yılda benzer değişim görölmemiştir. Her iki grupta FIB-4 skoru birinci yılda belirgin şekilde gerilemiş, beşinci ve 10. yılda benzer değişim görölmemiştir. Tenofovir grubunda FIB-4 skoru beşinci yıl değeri, başlangıç değerinden anlamlı şekilde farklı bulunmamıştır. Chon ve YE ve ark. tarafından yapılan çalışmada APRI, çalışmamızla benzer şekilde tenofovir ve entekavir gruplarında beşinci yıla kadar belirgin düşüş göstermiştir (50). FIB-4, entekavir grubunda çalışmamızdan farklı şekilde beşinci yıla kadar belirgin düşüş gösterirken; tenofovir grubunda çalışmamızla benzer şekilde birinci yılda belirgin düşüş göstermiş, birinci ve beşinci yıllar arasında benzer değişimi göstermemiştir. Bu çalışmada entekavir grubunda tenofovir grubuna kıyasla başlangıç APRI ve FIB-4 skorları anlamlı şekilde daha yüksekken; tedavi ile aradaki fark kaybolmuştur. Chon YE ve ark. tarafından yapılan çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde tenofovir ve entekavir grupları arasında skorlardaki zaman ilişkili değişim açısından anlamlı fark görölmemiştir. Köksal ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada bir yıllık tedavi sonunda APRI skorundaki gerileme, entekavir grubunda TDF grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha üstün görölmüştür (51). Yalaki ve ark. tarafından yapılan çalışmada 103 hasta beş yıl boyunca TDF ve entekavir tedavileri altında izlenmiş, APRI her iki grupta zamanla anlamlı şekilde gerilerken; FIB-4 çalışmamızın aksine

her iki grupta zamanla anlamlı değişim göstermemiştir (46). Okan ve ark. tarafından yapılan çalışmada APRI ve FIB-4, entekavir ve TDF gruplarında birinci yıl sonunda belirgin şekilde gerilerken; birinci yıl sonunda FIB-4 skorundaki değişim entekavir grubunda TDF grubuna kıyasla daha üstün görülmüştür (44). Antiviral tedavinin birinci yılında APRI ve FIB-4 skorlarında görülen iyileşmenin tenofovire kıyasla entekavir alan hastalarda daha üstün olduğuna yönelik çalışmalar olmasına rağmen; çalışmamızda bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (44,51).

Çalışmamızda, başlangıç APRI ve FIB-4 skorları, fibrozis grupları ile pozitif korelasyon göstermektedir. En yüksek skorlar F4 grubunda, en düşük skorlar ise F1 grubunda gözlenmiştir. Tedavi sırasında bakılan APRI ve FIB-4 skorları, farklı fibrozis grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda, noninvaziv fibrozis skorlarındaki zaman ilişkili değişim farklı fibrozis gruplarında karşılaştırılmıştır. APRI skoru, tüm fibrozis gruplarında zamanla anlamlı değişim göstermişken; FIB-4, F1 ve F4 gruplarında anlamlı değişim göstermiş, F2 ve F3 gruplarında anlamlı değişim göstermemiştir. APRI ve FIB-4 skorları, tüm fibrozis gruplarında birinci yılda belirgin düşüş göstermiştir. Liu R. ve ark. tarafından yapılan çalışmada tedavi naif HBeAg negatif 303 hasta beş yıl boyunca entekavir tedavisi altında takip edilmiş, APRI ve FIB-4 skorlarındaki zaman ilişkili değişim farklı Metavir fibrozis grupları arasında değerlendirilmiştir (45). Bu çalışmada APRI, F2 ve F3 gruplarında birinci yıldan sonra anlamlı şekilde düşmeye başlarken; F4 grubunda üçüncü yıldan sonra anlamlı şekilde düşmeye başlamıştır. Aynı çalışmada FIB-4, F2 grubunda birinci yıldan sonra, F3 grubunda üçüncü yıldan sonra, F4 grubunda ise beşinci yıldan sonra anlamlı şekilde düşmeye başlamıştır. Li Q ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada 104 hasta üç yıl boyunca entekavir tedavisi altında takip edilmiş, APRI ve FIB-4 skorlarındaki zaman ilişkili değişim farklı Metavir fibrozis grupları arasında değerlendirilmiştir (43). Bu çalışmada APRI, F0-1, F2-4 ve F4 gruplarında üç yıl sonunda anlamlı şekilde düşme göstermiş; FIB-4, F2-4 ve F4 gruplarında anlamlı düşüş göstermişken, F0-1 gruplarında anlamlı düşüş göstermemiştir. Fibrozis derecesi arttıkça, APRI ve FIB-4 skorlarındaki zaman ilişkili değişimin geciktiği yönündeki çalışma sonuçlarının aksine; çalışmamızda, tüm fibrozis gruplarında birinci yılda APRI ve FIB-4 skorlarında belirgin düşüş gözlenmiştir (45).

Çalışmamızda en az 10 yıl boyunca potent antiviral tedavi alan 122 hastanın başlangıç REACH-B skorları (10 yıl içerisinde HSK gelişim riski) hesaplandı. Hesaplanan ortalama skor %12.33 görülmüş olup; bu sonuçlara göre 122 hastadan 15.04'ünde 10 yıl içerisinde HSK gelişmesi beklenmektedir. Beklenen 15.04 vakaya karşılık görülen bir vaka sonucuna göre SIR (Standartize insidans ratio) =0.06 hesaplanmıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada, toplam 322 hasta ortalama 3.2 yıl boyunca antiviral tedavi (%39 entekavir, %41 TDF) altında takip edilmiştir (52). Takip sonunda 11 hastada HSK geliştiği görülmüştür. İleri yaş ve siroz, HSK ilişkili faktörler olarak görülürken; erkek cinsiyet, HBeAg durumu, ALT ve HBV DNA düzeyleri HSK ilişkili görülmemiştir. HSK tanısından önceki ortalama tedavi süresi 3.4 yıl görülmüştür. Çalışma sonucunda, dokuz yıllık takip sonunda başlangıç REACH-B skorları ile beklenen 24 olguya karşılık 11 olgunun tespit edildiği görülmüştür (SIR:0.46, istatistiksel anlamlı). Kim WR ve ark. tarafından yapılan benzer başka bir çalışmada, toplam 634 hasta (152 hasta sirotik) 384 hafta boyunca TDF tedavisi altında takip edilmiş ve takip sonunda 14 HSK olgusu tespit edilmiştir (53). İleri yaş, siroz ve genotip C, HSK ilişkili faktörler olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda, takip sonunda nonsirotik hasta grubunda başlangıç REACH-B skorları ile beklenen 20.11 olguya karşılık sekiz olgu tespit edilirken (SIR:0.40, istatistiksel anlamlı); sirotik hasta grubunda başlangıç REACH-B skorları ile beklenen 11.67 olguya karşılık altı olgu tespit edilmiştir (SIR:0.51, istatistiksel açıdan anlamlı değil). REACH-B skoru, ilk olarak nonsirotik hastalarda geliştirilmiştir; her ne kadar sonrasında sirotik hastaları da içeren harici bir kohortta doğrulandıysa da sirotik hasta grubunda doğrulandığı çalışma sayısı sınırlıdır. Kim WR ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonuçları da bu durumu doğrular niteliktedir. Çalışmamıza başlangıçta sirotik olan hastalar dahil edilmemiştir; bu açıdan kısıtlılık söz konusu değildir. REACH-B skorları ve SIR kullanılan iki çalışma sonucunda çalışmamızla benzer şekilde beklenen HSK insidansından daha az sayıda HSK olgusu geliştiği görülmüştür (52,53) . İki çalışmadaki SIR oranlarının çalışmamızla farklılık göstermesinin, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ve takip sürelerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamız sonucunda 218 KHB hastasından yalnızca bir tanesinde uzun süreli potent antiviral tedaviye rağmen HSK geliştiği görüldü. Patoloji sonucu az

diferansiye HSK olarak raporlanmıştı. HSK tanısı konan hasta, 57 yaşında erkek olup 10 yıl boyunca TDF tedavisi almıştı. Hastanın TDF başlangıcı öncesinde bakılan fibrozis skoru dört görülmüştü. TDF başlangıcından bir yıl sonra bakılan değerlere göre tedaviye virolojik ve biyokimyasal yanıt alınmış olduğu görüldü. HSK tanısından hemen önce bakılan AFP değeri 90.204 ng/mL görülürken, tedavi başlangıcındaki AFP değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Hastanın başlangıç REACH-B skoruna göre 10 yıl içinde HSK gelişim riski %32 olarak hesaplanmıştı. Hasta, antiviral tedavinin 10. yılında exitus oldu. Çalışmamız sonucunda 218 KHB hastasından yalnızca iki tanesinin uzun süreli potent antiviral tedaviye rağmen siroz kabul edildiği görüldü. Bu hastaların tedavi öncesindeki fibrozis skorları üç ve dört idi.

Çalışmamız sonuçlarına dayanarak APRI ve FIB-4 skorlarının her ikisinin potent antiviral tedavinin beşinci yılına kadar anlamlı şekilde gerilediği, belirgin düşüşün her iki skorda birinci yılda gerçekleştiği ve birinci yıldan sonra düşüş hızının kırıldığı gösterildi. APRI skorunun hem naif hem de tedavi deneyimli hastalarda potent antiviral tedavi başlangıcından sonra anlamlı şekilde değiştiği gösterildi. FIB-4 skorunun naif hastalarda potent antiviral tedavi başlangıcından sonra anlamlı şekilde değiştiği ancak; tedavi deneyimli hastalarda anlamlı değişim göstermediği gösterildi. Bu sonuçlara dayanarak antiviral tedavi deneyimi olan hastalara potent antiviral tedavi başlanması halinde fibrozis takibinde FIB-4 yerine APRI'nin tercih edilebileceği düşünüldü. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan gruplar karşılaştırıldığında, her iki grupta APRI ve FIB-4 skorlarının zamanla anlamlı şekilde değiştiği, her iki grupta en düşük ölçümlerin beşinci yılda alındığı ve iki grup arasında zaman ilişkili değişim açısından anlamlı fark olmadığı gösterildi. APRI VE FIB-4 skorlarındaki değişim farklı fibrozis grupları arasında karşılaştırıldığında, fibrozis derecesinden bağımsız olarak her iki skorda birinci yılda belirgin düşüşün olduğu gösterildi. APRI skorunda tüm fibrozis gruplarında zamanla anlamlı değişim olduğu ancak; FIB-4 skorunda F1 ve F4 gruplarında zamanla anlamlı değişimin olmadığı gösterildi. Çalışmamızda uzun süreli potent antiviral tedavinin fibrozis sürecine etkisinin yanı sıra HSK gelişimine etkisi de araştırıldı ve potent antiviral tedavi başlangıcındaki REACH-B skorları kullanılarak, uzun süreli potent antiviral tedavi ile beklenen HSK insidansının azaltılabileceği gösterildi. Çalışmamız

sonuçlarının, potent antiviral tedavi ile karaciğer fibrozisinde gerileme ve HSK riskinde azalma sağlanabileceği ancak; siroz ve HSK riskinin tamamen ortadan kaldırılamayacağı yönündeki literatür bilgisi ile uyumlu olduğu görüldü.

Uluslararası literatürde potent antiviral tedaviye rağmen gelişmesi muhtemel HSK riskini ve karaciğer fibrozisindeki gerilemeyi araştıran uzun ömürlü çalışma sayısı azdır. Türkiye’de de yaklaşık 15 yıldır klinik deneyimi olan bu ilaçların uzun vadede karaciğer fibrozisi ve HSK riskine etkisini görmeyi amaçlayan çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızın 10.18/yıl ortalama klinik takip ve tedavi süresi ile literatüre katkıda bulunması amaçlanmıştır. Uzun süreli klinik takibin yapıldığı ve tedavi almayan kontrol grubunun yer aldığı bir çalışma tasarımı ile ideal olarak antiviral tedavinin HSK riski ve karaciğer fibrozisi üzerine etkisi belirlenebilir. Antiviral tedavinin faydalarının yadsınamaz olduğu güncel durumda özellikle güncel kılavuzlara göre tedavi adayı olan hastaları tedavisiz takip etmek etik açıdan bir zorluk yaratmaktadır; bu nedenle bazı çalışmalar, antiviral tedavi altında olmayan hastalar için geliştirilen HSK risk skorlarını kullanarak retrospektif şekilde tasarlanmıştır. Bu amaçla kullanılan skorlardan biri olan, Yang HI ve ark. tarafından 2011 yılında geliştirilen REACH-B skoru, çalışmamızda da kullanılmıştır (4). Çalışmamız sonucunda, uzun süreli potent antiviral tedavi sayesinde tedavi öncesinde beklenen HSK insidansından daha az sayıda HSK olgusu geliştiğini ve APRI ve FIB-4 skorlarında zamanla gerileme olduğunu gördük.

Entekavir ve tenofovir rejimlerinin karaciğer fibrozisi ve HSK riski üzerine etkisinin araştırıldığı birçok çalışma vardır ancak; çalışmamız uzun takip ve tedavi süresi ile dikkat çekmektedir. Potent antiviral tedavinin karaciğer fibrozisi üzerine etkisini araştıran çalışmalar genellikle karaciğer biyopsi gibi invaziv işlemleri ya da Transient Elastografi gibi maliyeti yüksek ve temini zor olan yöntemleri kullanmaktadır. Çalışmamızda bu amaçla noninvaziv fibrozis skorları (APRI ve FIB-4) kullanılmıştır. Çalışmamızı farklı kılan başka bir özellik de risk skoru kullanılması sayesinde HSK risk değişiminin araştırılmasında tedavi almayan bir kontrol grubuna ihtiyaç duyulmamasıdır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da vardır; bunlardan ilki çalışmanın retrospektif tasarımı ve tek merkezde yürütülmesidir. İkinci olarak tedavi başlanmaması halinde gelişmesi muhtemel HSK riskini tahmin etmek amacı ile

kullanılan REACH-B skorunun ilk olarak Asya populasyonunda ve 30-65 arası yaş grubunda kullanılması nedeniyle bizim toplumumuzda ve farklı yaş gruplarında kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasıdır. Üçüncü kısıtlayıcı nokta, çalışmamızda kullanılan noninvaziv fibrozis skorlarının ilk olarak hepatit C hastalarında kullanılmasıdır ancak; her iki skor farklı çalışmalarda KHB hastalarında da doğrulanmıştır. Dördüncü kısıtlayıcı nokta farklı zaman dilimlerinde hesaplanan noninvaziv fibrozis skorlarının histopatolojik olarak doğrulanmamasıdır. Beşinci kısıtlayıcı nokta ise çalışmanın farklı ırkları kapsamaması ve populasyonun genotip dağılımının belirsiz olmasıdır. Bu kısıtlılıklar da göz önüne alınarak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

KHB enfeksiyonundaki nekroinflamatuvar aktivite, hepatosit hasarı ile sonuçlanır. Uzun süreli hepatosit hasarı karaciğerde bir takım morfolojik değişikliklere neden olarak siroz ile sonuçlanabilir. Karaciğer hasarını yansıtan en önemli parametre fibrozistir. Fibrozis derecesinin tespiti, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi kararı alınmasında rol oynar. Fibrozis derecesinin belirlenmesinde altın standart hala karaciğer biyopsidir. Karaciğer biyopsinin muhtemel komplikasyonlara neden olabilecek invaziv bir işlem olması, alternatif yöntem arayışına neden olmuştur. Noninvaziv fibrozis skorları, Transient Elastografi ile birlikte başta gelen alternatif yöntemlerdendir.

KHB enfeksiyonu kaynaklı gelişen fibrozis, her ne kadar önceleri geri dönüşümsüz bir süreç olarak nitelendirilse de; yapılan çalışmalar fibrozisin uygun antiviral tedavi ile belli bir ölçüde geri çevirilebileceğini göstermiştir (46). KHB enfeksiyonunda antiviral tedavinin amacı, uzun süreli ve kalıcı şekilde viral yükü baskılamak ve bu sayede karaciğer hastalığının progresyonunu önlemektir. Uluslararası kılavuzlara göre günümüzde entekavir ve TDF, yüksek genetik bariyerleri ve potensleri nedeniyle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (29). Çalışmamız sonuçları ile de uygun şekilde, potent antiviral tedavi ile karaciğer fibrozisi geriletilebilmekte

ancak; siroz riski tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. HSK gelişiminde en önemli risk faktörleri siroz varlığı ve yüksek viral yüküdür. Viral genom fragmanları, tedavi öncesinde hepatosit genomuna entegre olur ve kromozomal instabilite gelişir. Potent antiviral tedavi ile nekroinflamasyon baskılanır, dolayısıyla siroz ve HSK gelişim riski azalır ancak; tedavi öncesindeki genom entegrasyonu nedeniyle bu riskleri tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir.

Entekavir ve tenofovir, nonsirotik hastalarda siroza gidişin önlenmesinde, sirotik hastalarda ise dekompanzasyona gidişin önlenmesinde rol oynar. Karaciğer hastalığının şiddetinin en önemli göstergesi olan fibrozisin potens antiviral tedavi ile değişimi, noninvaziv fibrozis skorları ile takip edilebilir. İnvaziv olmayan ve maliyeti düşük olan bu yöntem sayesinde siroz ve dolayısıyla HSK sürveyansı yapmak daha kolay olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5):13-21.
2. Grimm D, Thimme R, Blum HE. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatology Int*. 2011;5(2):644-53.
3. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int*. 2010;30(4):546-53.
4. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al; REACH-B Working Group. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):568-74.
5. The World Health Organization. Hepatitis B. 2023 Aug. [Cited 2023 Jul]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
6. KLİMİK Hepatit Akademisi Özet Kitabı. 2023 Aug. [Cited 2022 May]. Available from: https://www.klimik.org.tr/wpcontent/uploads/2022/05/KLMİK_Hepatit_Akademisi_2022_Ozet_Kitabi.pdf#page=17.
7. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2023 Aug. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar/db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf.
8. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region- specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;12:337- 49.
9. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk Factors in Turkey: a Fieldwork TURHEP Study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-6.
10. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57(2):1-24.
11. Taşyaran MA, HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatit, 1. Baskı, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003;121-8.
12. Ueda, Keiji; Tsurimoto, Toshiki, Matsubara, Kenichi. Three envelope proteins of hepatitis B virus: large S, middle S, and major S proteins needed for the formation of Dane particles. *Journal of virology*. 1991; 65(7): 3521-29.
13. Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma: HBV properties and hepatocarcinogenesis. *Hepat Mon*. 2011;11(2):86-91.

14. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis.* 2007;11(4):685-706.
15. Wei Lei, Ploss Alexander. Mechanism of hepatitis B virus cccDNA formation. *Viruses.* 2021;(13)8: 1463.
16. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18-35.
17. Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1994;106(4):1006-15.
18. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med.* 1981;94(6):744-8.
19. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 Aug. [Cited 2021 Sep]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/surveillanceguidance/HepatitisB.htm>.
20. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T ve ark. Kronik Hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma grubu Uzlaşma raporu . *Klinik Derg.* 2014;27 (Özel sayı 1):2-18.
21. Uz T. Hepatitlerde tanı. 35. TMC kongresi Kongre kitabı, 2012.
22. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol.* 2003;9(11):2574-8.
23. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41(1):48-54.
24. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis.* 2011;43(6):491-7.
25. Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;135(1):32-40.
26. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344(7):495-500.
27. Özbay G. Kronik Viral Hepatitlerde Histopatoloji. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit 2013.* İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.; 2013. p. 191-8.
28. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.

29. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology*. 1988;8(2):374-7.
30. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virology*. 2005;2:82.
31. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*. 1989;2(8663):588-91.
32. Tuyji Tok Y, Şener AG, Aksoy Gökmen A, Demirdal T, Kaya S. Hepatit B hastalarında regülatör T hücre ve salınan immünmodülör sitokin IL-10 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(2):266-78.
33. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98.
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. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
35. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23(1):47-58.
36. Guan R, Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011;2011:918017.
37. 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.
38. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
39. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017;66(5):1444-53.
40. Wong GL, Chan HL, Chan HY, Tse PC, Tse YK, Mak CW, et al. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology*. 2013;144(5):933-44.
41. Arslan F D, Karakoyun I, Tatar B, Pala E E, Yıldırım M, Ulaşoğlu C, et al. "SHFI: A novel noninvasive predictive model for significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B. " 5th EFLM-UEMS European Joint Congress in Laboratory Medicine Laboratory Medicine at the Clinical Interface' . 2018;56: 242-3.
42. Ayaz C, Çelen MK, Dal T, Deveci Ö, Bayan K, Mert D, et al. Tenofovir disoproxil fumarate treatment in HbeAg-positive patients. *Infez Med*. 2015;23(1):31-5.

43. 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. *Clin Exp Med*. 2018;18(2):273-82.
44. Okan HD, Karabay O, Guclu E, Inci MB, Ogutlu A. Comparison of patients using lamivudine, entecavir, and tenofovir according to liver fibrosis markers fibrosis-4 and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index scores. *Indian J Pharmacol*. 2023;55(1):14-20.
45. 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. *Clin Exp Med*. 2019 ;19(3):309-20.
46. Yalaki S, Yalçın M. Tenofovir ve entekavirin noninvaziv biyobelirteçler üzerindeki 5 yıllık değişimlerinin karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2020;19(3):116-22.
47. Başar O, Yılmaz 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. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(2):152-8.
48. Çelik D, Tatar B, Köse Ş, Ödemiş İ. Evaluation of the diagnostic validity of noninvasive tests for predicting liver fibrosis stage in chronic hepatitis B patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(3):419-25.
49. Tenggara IR, Lesmana CR, Gani RA. Treatment Response Monitoring of Chronic Hepatitis B Patients using Transient Elastography and Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI). *Acta Med Indones*. 2017;49(3):220-6.
50. Chon YE, Kim SU, Seo YS, Lee HW, Lee HA, Kim MN, et al. Long-term effects of entecavir and tenofovir treatment on the fibrotic burden in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(1):200-7.
51. Koksal AR, Alkim H, Boga S, Ergun M, Bayram M, Ozguven BY, et al. Effect of Entecavir and Tenofovir Treatment on Noninvasive Fibrosis Scores: Which One Is Better? *Am J Ther*. 2016;23(2):429-38.
52. Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12):1262-9.
53. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 2015;121(20):3631-8.



