

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**EGE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ MİKROBİYOLOJİ
LABORATUVARINDA 2013-2018 YILLARI ARASINDA BAKILAN
KAN ÖRNEKLERİNDE HBsAG POZİTİF SAPTANAN HASTALAR
İÇİNDE DELTA POZİTİF VE NEGATİF HASTALARIN
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem EREN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ulus Salih AKARCA

İZMİR

Şubat 2020

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EGE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ MİKROBİYOLOJİ
LABORATUVARINDA 2013-2018 YILLARI ARASINDA BAKILAN
KAN ÖRNEKLERİNDE HBsAG POZİTİF SAPTANAN HASTALAR
İÇİNDE DELTA POZİTİF VE NEGATİF HASTALARIN
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem EREN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ulus Salih AKARCA

İZMİR

Şubat 2020

TEŞEKKÜR

Güler yüzü ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan, deneyimleri ile eğitim hayatıma birçok katkıda bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Selahattin Fehmi Akçiçek olmak üzere kliniğimizin çok değerli öğretim üyelerine,

Engin bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın hazırlık sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleğine olan saygısı ve çalışkanlığını örnek aldığım, değerli bir bilim insanı olan danışman hocam

Sayın Prof. Dr. Ulus Salih Akarca'ya,

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın imkanlarını çalışmamıza sunan Sayın Prof. Dr. İmre Altuğlu'ya ve Sayın Prof. Dr. Ayşın Zeytinoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli arkadaşlarım, Uzm. Dr. Fırat Çağlar Çelik'e, Dr. Cem Balta'ya ve Dr. Erman Mercan'a,

Desteklerini daima yanımda hissettiğim dostlarım Ezgi Karaoğuz'a,

Uzm. Dr. Benay Özbay'a ve Uzm.Dr.Tuğba Çelebi'ye,

Bu hayattaki en büyük şansım olan sevgili kardeşim Aslı Eren'e,

Her zaman yanımda olan, sonsuz sevgileri ile beni destekleyen, bugüne gelmemde emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme ve babama,

Teşekkürlerimle.

Dr. Özlem Eren

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatit B Virüsü.....	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri.....	4
2.4. Viroloji	4
2.5. HBV Replikasyonu	6
2.6. HBV Antijen ve Antikorları.....	8
2.6.1. Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg)	8
2.6.2. Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti HBs).....	9
2.6.3. Hepatit B Core Antijeni (HBcAg).....	9
2.6.4. Hepatit B Core Antikoru (Anti HBc), Anti HBc IgM, Anti HBc IgG	10
2.6.5. HBeAg ve AntiHBe	10
2.6.6. HBV DNA.....	11
2.7. Akut HBV Enfeksiyonu	11
2.8. Kronik HBV Enfeksiyonu	12
2.8.1. HBeAg pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu (İmmun Toleran Faz).....	13
2.8.2. HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B (HBeAg Pozitif İmmun Reaktif Faz-İmmun Klirens Fazı).....	14
2.8.3. HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu (İnaktif Taşıyıcı Fazı).....	15
2.8.4. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B	15
2.8.5. HBsAg Negatif Faz	15
2.9. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler.....	16
2.9.1. Akut Enfeksiyon Görüldüğü Yaş	16
2.9.2. HBeAg Bulunma Durumu ve Serokonversiyon	17
2.9.3. Virüsün Genotipi	17
2.9.4. Virüsün Mutasyonları.....	18
2.9.5. Serum HBV DNA Düzeyi.....	19
2.9.6. HCV, HDV ya da HIV ile koenfeksiyon olması	19
2.10. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tanı	20
2.11. Kronik HBV Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi.....	21
2.12. Hepatit D Virüsü	24
2.13. Viroloji	24
2.14. HDV Replikasyonu	25

2.15. HDV Enfeksiyonu	25
2.15.1. Akut HBV-HDV Koenfeksiyonu..	26
2.15.2. HBV-HDV Süperenfeksiyonu.....	26
2.16. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları	27
2.17. HBV'ye Bağlı Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda Tedavi.....	28
2.17.1. HBeAg Pozitif Kronik HBVli Hastalarda Tedavi.....	28
2.17.2. HBeAg Negatif Kronik HBVli Hastalarda Tedavi.....	29
2.18. Kronik HDV enfeksiyonunda Tedavi	30
2.19. Kronik HBV ve HDV Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar.....	31
2.19.1. İnterferon	31
2.19.2. Nükleosid/Nükleotid Analogları	31
2.20. Noninvaziv Fibrozis Testlerinin Değerlendirilmesi	33
2.20.1. Radyolojik Noninvaziv Testler	33
2.20.2. Serolojik Fibrozis Testleri	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Dışlanma Kriterleri.....	37
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	37
3.3. Mikrobiyolojik Yöntem.....	38
4. BULGULAR	39
4.1. İleri Analizler	48
4.2. İleri Fibrozisle İlişkili Faktörler – Multipl Lojistik Regresyon Analizi.....	50
4.3. Delta Negatif ve Pozitif Hastalarda Farklı Kriterlere Göre Hesaplanan İleri Fibrozis Oranları.....	52
4.4. İleri Fibrozisi Değerlendirmede Kullanılan Parametrelerin (Geliştirilen skor, Fib-4 ve APRI) Birbiriyle Karşılaştırılması.....	54
4.5. İlaç Kullanmayan Hastaların İstatistikleri	56
4.6. İleri Fibrozisli Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	58
4.7. İleri Fibrozisli Hastaların Kategorik Verileri	60
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	67
KAYNAKÇA	68

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. HBV Genotiplerinin Coğrafi Dağılımları	18
Tablo 2. Kronik HBV evreleri ve tanı kriterleri.	21
Tablo 3. Knodell, İshak ve Metavir skorlarındaki parametreler ve sayısal değerleri.	23
Tablo 4. HBV-HDV koenfeksiyonu, süperenfeksiyonu ve kronik HDV Enfeksiyonunun özellikleri.....	26
Tablo 5. EASL 2017 Kılavuzu'na göre HBeAg + Kronik HBVli hastaların izlemi .	28
Tablo 6. AASLD 2018 Kılavuzu'na göre HBeAg+ Kronik HBVli hastaların izlemi.	29
Tablo 7. EASL 2017 Kılavuzu'na Göre HBeAg negatif Kronik HBVli hastaların izlemi	29
Tablo 8. AASLD 2018 Kılavuzu'na göre HBeAg negatif Kronik HBVli hastaların izlemi....	30
Tablo 9. Delta pozitif ve negatif hastaların yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırılması	39
Tablo 10. Delta pozitif ve negatif HBVli hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 11. Delta pozitif ve negatif kronik HBVli hastaların kullandıkları ilaçların (NA analogları ve pegIFN) ayrıntılı karşılaştırılması.	44
Tablo 12. Biyopsi stage'lerine göre delta pozitif ve negatif grubun kıyaslanması.	44
Tablo 13. Erken evre (stage 0-2) ve ileri evre (stage 3-6) hastaların delta pozitif ve negatif hasta dağılımı açısından karşılaştırılması.....	45
Tablo 14. FIB-4 indeksine göre delta pozitif ve negatif hastaların fibrozis düzeyleri.	46
Tablo 15. APRI skoruna göre delta pozitif ve negatif hastaların fibrozis düzeyleri.....	47
Tablo 16. Hastaların histolojik parametrelerinin, Fib-4 ve APRI skorlarının kıyaslanması....	48
Tablo 17. İleri fibrozisle ilişkili parametreler	50
Tablo 18. Çoklu regresyon analizinde ileri fibrozisle ilişkili saptanan parametrelerin median değerleri.....	51
Tablo 19. İleri fibrozisle bağımsız ilişki gösteren parametreler.....	51
Tablo 20. FIB-4, APRI ve İleri Fibrozis Skoru Roc eğrilerinin karşılaştırılması.	56
Tablo 21. İlaç kullanmayan delta negatif ve pozitif hastaların tanımlayıcı istatistikleri	57
Tablo 22. İlaç kullanmayan hastaların tanımlayıcı istatistikleri (sürekli değişkenler).....	58
Tablo 23. Biyopsi ve fibroscan değerlerine göre ileri fibrozis saptanan 103 hastanın özellikleri. Delta pozitif ve negatif hastaların karşılaştırılması.....	59
Tablo 24. FIB-4'e göre ileri fibrozisli olan 158 hastanın özelliklerinin değerlendirilmesi. Delta pozitif ve negatif hastaların karşılaştırılması	60
Tablo 25. Biyopsi+Fibroscan'e göre ileri fibrozisli hastaların özellikleri	60
Tablo 26. FIB-4'e göre ileri fibrozisli hastaların özellikleri	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kronik HBV enfeksiyonuna sahip hastanın 1 ml lik serumunun elektron mikroskopik görüntüleri ve HBV ilişkili partikül sayıları.	2
Şekil 2. HBV Genomunun Yapısı	5
Şekil 3. HBV yaşam döngüsü..	7
Şekil 4. Akut HBV enfeksiyonunun seyri.....	9
Şekil 5. Akut ve kronik HBV enfeksiyonlarında serolojik göstergeler.	11
Şekil 6. Kronik HBV Enfeksiyonu Olan Hastaların HBV ve karaciğer hastalığı markerları ile değerlendirilmesi	14
Şekil 7. Kronik HBV Enfeksiyonunun 5 ana evresi	16
Şekil 8. Deltaların yaşa göre dağılımları.	40
Şekil 9. ALT normal ve yüksek olan grupta deltaların dağılımı.....	42
Şekil 10. Delta pozitif ve negatif kronik HBVli hastaların ilaç kullanımı bakımından karşılaştırılması.	43
Şekil 11. Delta pozitif ve negatif hastalarda FIB-4 ve APRI skorlarına göre fibrozis evrelerinin karşılaştırılması.	47
Şekil 12. Fibroscan ölçümü için, ileri fibrozis cut-off değerinin, hem fibroscanı olan hem de biyopside stage 4-6 olan hastalarla yapılan ROC analizi.	49
Şekil 13. Hastaların biyopsi ve Fibroscan sonuçlarına göre (A), Fib-4 skoruna göre (B) ve APRI skoruna göre (C) ileri fibrozis oranları	53
Şekil 14. FIB-4, APRI ve ileri fibrozis skorlarının ileri fibrozisi gösterme bakımından karşılaştırılması.....	55

KISALTMALAR DİZİNİ

AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
ALP: Alkalen fosfataz
GGT: Gamma glutamil transferaz
PLT: Trombosit
HBV: Hepatit B virüsü
HCV: Hepatit C virüsü
HDV: Hepatit D virüsü
HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü
HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni
HBcAg: Hepatit B kor antijeni
HBxAg: Hepatit B X antijeni
Anti HBs: Hepatit B yüzey antikoru
Anti HBc: Hepatit B kor antikoru
HDAg: Delta virüs antijeni
Anti HDV: Delta virüs antikoru
HCC: Hepatoselüler karsinom
TE: Transient Elastografi
MRE: Manyetik Rezonans Elastografi
NASH: Nonalkolik Steatohepatit
ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
RcDNA: Relaxed circular DNA
ORF: Open reading frame
NTCP: Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide
HSPG: Heparan sülfat proteoglikanları
EIA: Enzim immünassay
AASLD: Amerika Karaciğer Çalışmaları birliği
EASL: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
HAI: Histolojik aktivite indeksi
PegIFN: Pegile interferon
TAF: Tenofovir alafenamid
TDF: Tenofovir disproksil fumarat
NÜS: Normalin üst sınırı
AUC: Eğri altında kalan alan
FIB-4: Fibrosis 4 skoru
APRI: AST to Platelet Ratio Index
D4FS: Delta fibrozis skoru 4

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B dünyada hala ciddi bir sağlık sorunudur. Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta derece endemik ülkelerden biridir. Özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu’da delta ile koenfeksiyon ya da süperenfeksiyon gelişimi fazladır. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar, inaktif taşıyıcıdan, dekompanse siroza dek pek çok farklı klinik tabloyla karşımıza gelebilmektedir. Delta ile koenfeksiyon ya da süperenfeksiyon gelişiminin de hastalık seyrini ağırlaştırdığı bilinmektedir. Bu nedenle HBV ve HDV enfeksiyonlarının tanısının konması ve fibrozis düzeylerinin belirlenmesi, komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Hepatik fibrozisin tanısında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak invaziv ve komplikasyonları olabilen bir işlem olması nedeniyle radyolojik ve biyokimyasal noninvaziv fibrozis testleri geliştirilmiştir. Transient elastografi, FIB-4 ve APRI fibrozis skorları bunlardan bazılarıdır. Bu çalışmada, 2013-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’ndan HBsAg testi istenmiş olan ve pozitif çıkan hastaların serolojik parametreleri, biyokimyasal değerleri, varsa karaciğer biyopsi sonuçları, varsa fibroscan testi sonuçları ve ilaç kullanıp kullanmama durumları retrospektif olarak incelenip kaydedildi. Yeterli verisi olan hastaların FIB-4 ve APRI skorları hesaplandı. Çalışmamızda, Ege Üniversitesi Hastanesi’nde, hem Hepatit B ve delta prevalansının değerlendirilmesi, hem de delta pozitifliğinin HBV seyrinde yaptığı değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2013-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’ndan HBsAg testi istenmiş olan ve pozitif çıkan toplam 993 hasta saptandı. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri doğrultusunda, HCV ve HIV ile enfekte olan hastalar, 18 yaşın altındaki hastalar ve karaciğer nakli sonrası verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 351 kadın (%36.3), 617 erkek (%63.7) toplam 968 hasta analizlere dahil edildi. 902 delta negatif, 66 delta pozitif hasta mevcuttu. Karaciğer biyopsisi ve fibroscan verilerine göre ileri fibrozisli hastalar değerlendirildi. Hastaların ilaç kullanma durumları değerlendirildi. 858 hastanın FIB-4, 859 hastanın APRI skorları hesaplandı. Bu skorlar ile kendi popülasyonumuzda ileri fibrozisle bağımsız ilişki gösteren parametrelerle elde ettiğimiz ileri fibrozis skorunun, ileri fibrozisi değerlendirmedeki gücü kıyaslandı.

Bulgular: Hastanede HBsAg ve anti-HDV isteği yapılan hastalar içinde delta pozitifliği oranı %6.8 olarak saptanmıştır. Delta pozitif hastaların Fib-4, APRI ve kendi skorumuza göre daha ileri fibroze sahip oldukları ve daha genç oldukları görüldü.

Noninvaziv testler içerisinde geliştirdiğimiz ileri fibrozis skorunun bizim popölasyonumuzda fibrozisi göstermede en başarılı olduğu görüldü. FIB-4'ün de APRI'ye göre fibrozisi göstermede daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu hesaplandı.

Sonuç: Delta pozitif hastalar tüm fibrozis göstergelerine göre daha ileri fibrozise sahiptir. FIB-4 ve APRI skorlarının bizim popölasyonumuzda da ileri fibrozisi göstermede geçerli yöntemler olduğu, FIB-4'ün bu konuda daha başarılı olduğu görölmüştür. Kendi hasta grubumuzda ileri fibrozisi göstermede daha başarılı bir skor oluşturulmuşsa da valide edilmemiştir ve FIB-4'e göre daha az pratiktir.



ABSTRACT

Background and Aims: Hepatitis B is still a serious health problem in the world. Our country is classified as one of the moderately endemic countries for HBV infection. Especially in Eastern and Southeastern Anatolia, development of coinfection or superinfection with delta is high. Patients with chronic HBV infection may have many different clinical conditions, from inactive carrier to decompensated cirrhosis. It is known that development of coinfection or superinfection with delta aggravates the course of the disease. Therefore, the diagnosis of HBV and HDV infections and determination of fibrosis levels are very important to prevent complications. Liver biopsy is considered the gold-standard for diagnosis of hepatic fibrosis. However, since it is an invasive and complicated procedure, radiological and biochemical noninvasive fibrosis tests have been developed. Transient elastography, FIB-4 and APRI fibrosis scores are some of them. In this study, serological parameters, biochemical values, liver biopsy results, if any, fibroscan test results, and whether or not using antiviral treatment were evaluated retrospectively in the patients who were tested for HBsAg and found positive between 2013-2018, in Ege University Faculty of Medicine, Medical Microbiology Laboratory. FIB-4 and APRI scores of patients with sufficient data were calculated. In our study, it was aimed to estimate both the prevalence of hepatitis B and delta in Ege University Hospital and to investigate the changes in the HBV course of delta positivity.

Material and Method: A total of 993 patients who were tested for HBsAg from Ege University Faculty of Medicine Medical Microbiology Laboratory between 2013 and 2018 were found positive. According to the exclusion criteria, patients infected with HCV and HIV, patients under 18 years of age, and patients with data after liver transplantation were excluded from the study. A total of 968 patients, 351 women (36.3%) and 617 men (63.7%), were included in the analysis. There were 902 delta negative and 66 delta positive patients. Patients with advanced fibrosis were evaluated according to liver biopsy and fibroscan data. Patients' use of antiviral therapy was evaluated, separately. FIB-4 scores of 858 patients and APRI scores of 859 patients were calculated. The advanced fibrosis score obtained in our own population with parameters that show an independent relationship with advanced fibrosis was compared with FIB-4 and APRI in terms of their strength in assessing advanced fibrosis.

Results: The rate of delta positivity was found 6.8% in patients who were tested for HBsAg and anti-HDV in the hospital. Delta positive patients were younger and found to have more advanced fibrosis according to FIB-4, APRI and our own advanced fibrosis score. Among noninvasive tests, advanced fibrosis score was found to be the most successful in

showing fibrosis in our population. It was also calculated that FIB-4 has higher sensitivity in showing fibrosis than APRI.

Conclusion: Delta positive patients have more advanced fibrosis according to noninvasive fibrosis tests and biopsy. It was seen that FIB-4 and APRI scores are valid methods for showing advanced fibrosis in our population, and FIB-4 is more successful in this regard. Although a more successful score has been established in our patient group in demonstrating advanced fibrosis, it has not been validated and is less practical than FIB-4.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Hepatit B enfeksiyonu, son dönem karaciğer hastalığının ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedenlerinden biridir. Dünyada yaklaşık 587 milyon insanın kronik Hepatit B virüsü (HBV) ile, 62-72 milyon insanın ise kronik hepatit D virüsü (HDV) ile enfekte olduğu bilinmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü, Türkiye'yi HBV enfeksiyonu için orta derece endemik ülkelerden biri olarak tanımlamıştır. HBsAg pozitifliği prevalansının Türkiye'de %4-5 arasında olduğu bildirilmiştir (2). Ancak Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da HBV sıklığı daha fazladır. Bu bölgelerde HBsAg pozitifliğini %8.3-13 olarak gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3). Doğu Akdeniz Bölgesi ülkeleri ile kıyaslandığında, Türkiye'de delta hepatiti sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (4). Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda delta hepatit sıklığı % 16-45 oranında bildirilmiştir (5).

HDV, satellit bir RNA virüsüdür, replikasyon ve enfeksiyon oluşturmak için HBV yüzey antijenine (HBsAg) ihtiyaç duyar (6). HBV-HDV koenfeksiyonu olan hastalarda, HBV monoenfeksiyonu olan hastalarla kıyaslandığında; siroz, hepatik dekompanseasyon ve hepatosellüler karsinom gelişme riski artmıştır (7). Bu nedenle delta hepatiti tanısının konması, bu komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır (8).

Karaciğer biyopsisi, hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde altın standardı tanı yöntemidir. Ancak yüksek maliyetli, invaziv, komplikasyonları olabilen bir işlemdir. Karaciğerin yalnızca küçük bir parçasının örneklenmesi, örnekleme varyasyonuna ve tanıda değişkenliğe yol açabilmektedir. İnvaziv bir işlem olması, hastalar tarafından da tercih edilmeme nedeni olabilmektedir.

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için son yıllarda, radyolojik ve serolojik noninvaziv testler geliştirilmiştir. Transient elastografi, Manyetik rezonans elastografi (MRE) ve Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) radyolojik olarak karaciğer sertliğini değerlendiren tetkiklerdir. Bunlar içerisinde en yaygın kullanılan transient elastografi ile fibrozis değerlendirilmesidir. Radyolojik incelemelerin yanı sıra, kronik karaciğer hastalıklarında fibrozisi değerlendiren biyokimyasal skorlama sistemleri de geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinin avantajı, kronik karaciğer hastalıklarının rutin takibinde kullanılan, albümin, trombosit, INR, transaminazlar gibi basit biyokimyasal tetkiklerle karaciğer fibrozisinin derecesini öngörebilmeleridir. Literatürde, özellikle kronik hepatit C (HCV) ve kronik HBVli hastalarda farklı biyokimyasal skorlamalar ile fibrozis derecesini değerlendiren

çok sayıda çalışma mevcuttur (9-16). Kronik HDV hastalarının, fibrozis derecesinin noninvaziv yöntemlerle değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır (8), (17), (18).

Çalışmamızda, delta pozitif ve negatif kronik HBVli hastaların serolojik ve biyokimyasal değerleri, fibrozis düzeyleri ve bunlarla ilişkili parametreler incelendi. Bu çalışmayla, Ege Üniversitesi Hastanesi'nde, hem Hepatit B ve delta prevalansının değerlendirilmesi, hem de delta pozitifliğinin HBV seyrinde yaptığı değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

Hepatit B virüsü (HBV) varlığına ait ilk bulgu, Blumberg ve arkadaşları tarafından, 1965 yılında "Au antijeni" adıyla tanımlanan antijendir (19). Bir Avustralya yerlisinin serumunda, sık kan transfüzyonu almış hemofili hastalarının serumuna karşı geliştiği tanımlanan bu antijenin, ilerleyen yıllarda önemli bir hepatit nedeni olduğu anlaşılmıştır ve Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) adını almıştır (20).

1970 yılında, David Dane tarafından virionun elektron mikroskobu görüntüsü saptanmış ve araştırmacının adına ithafen Dane partikülü adını almıştır. HBV taşıyıcılarının serumlarında, 42 nm çaplı, nükleik asit içeren Dane partikülleri ve çapları 17- 25 nm arasında değişen non enfeksiyöz çok sayıda partikül bulunmaktadır. Dane partiküllerinin dış protein kılıfı, HBs proteininden oluşmaktadır. Kapsid ya da kor partikülü olarak adlandırılan viral DNA'yı saran iç kılıf, HBc proteinlerinden oluşmaktadır (21). Non enfeksiyöz partiküller ise sadece HBs proteinlerini içermekte ve serumda küresel ya da filamentli yapıda



bulunmaktadır.

a. Dane partikülleri
10⁹

b. Filamentler
10¹⁰

c. Küresel yapılar
10¹³

Şekil 1. Kronik HBV enfeksiyonuna sahip hastanın 1 ml lik serumunun elektron mikroskopik görüntüleri ve HBV ilişkili partikül sayıları (22).

2.2. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 587 milyon insanın kronik Hepatit B virüsü (HBV) ile, 62-72 milyon insanın ise kronik hepatit D virüsü (HDV) ile enfekte olduğu bilinmektedir (1), (6). Dünya Sağlık Örgütü, Türkiye'yi HBV enfeksiyonu için orta derece endemik ülkelerden biri olarak tanımlamıştır. HBsAg pozitifliğinin Türkiye'de %4-5 civarında olduğu bildirilmiştir. Ancak Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da yayınlanan çalışmalarda, HBV seroprevalansının %8.3-13 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3). 2005-2012 yılları arasında Diyarbakır'da yapılan bir seroprevalans çalışmasında 8 yıllık izlemde HBsAg pozitifliği prevalansının %15.9'dan %9'a düştüğü gösterilmiştir (23).

Doğu Akdeniz Bölgesi ülkeleri ile kıyaslandığında, Türkiye'de delta hepatiti sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (4). Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda delta hepatit sıklığı % 16-45 oranında bildirilmiştir (5). 2008'de, Değertekin ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir metaanalizde (24), 1980-2005 yılları arasında Türkiye'de Kronik HBV enfeksiyonu ve karaciğer sirozu olan hastalarda delta pozitifliği prevalansı incelenmiştir. 1995 öncesi dönemle kıyaslandığında, kronik HBVli olgularda delta hepatiti prevalansının Türkiye'nin orta ve güneydoğusunda sırayla %29'dan %12'ye ve %38'den %27'ye düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olanlarda delta pozitifliği prevalansının da, 1995'ten önceki ve sonraki dönem kıyaslandığında batı ve güneydoğu bölgelerinde sırasıyla, %38'den %20'ye ve %66'dan %46'ya düştüğü gösterilmiştir.

2011'de yayınlanan, İstanbul'da kronik HBVli hastalarda delta pozitifliğinin değerlendirildiği bir seroprevalans çalışmasında, 8 aylık izlemde anti HDV pozitifliği %7 olarak saptanmıştır (25).

2009-2012 yılları arasında Ağrı'da yapılan bir çalışmada da, kronik HBVli hastalarda delta hepatiti prevalansı %9.7 olarak bulunmuştur (26).

2017-2019 yılları arasında Elazığ'da yapılan 455 kronik HBVli hastanın incelendiği çalışmada, delta pozitifliği prevalansı %8.8 saptanmıştır. HDV pozitifliği önceki yıllara göre azalmakla birlikte, ülkemizde hala önemini korumaktadır, özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da delta prevalansı ülke ortalamasının üzerinde devam etmektedir (27).

2.3. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

HBV, perinatal yolla, perkütan yolla ya da cinsel yolla bulaşabilmektedir. Özellikle enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde ana bulaş yolu anneden bebeğe bulaştır.

Perinatal bulaş; transplasental, doğumda perinatal ya da postnatal olabilmektedir. Perkütan yolla bulaş, intravenöz ilaç bağımlıları, transfüzyon, hemodiyaliz, dövme, manikür-pedikür gibi işlemler sırasında olabilmektedir. Cinsel yolla bulaş da birden fazla cinsel partneri olan hastalarda, erkeklerle seks yapan aşılammamış erkeklerde görülebilmektedir.

HBV enfeksiyonu için yüksek riskli grupların serolojik değerlendirilmesinin yapılması, korunma ve tanı açısından önemlidir. Bu hastalar:

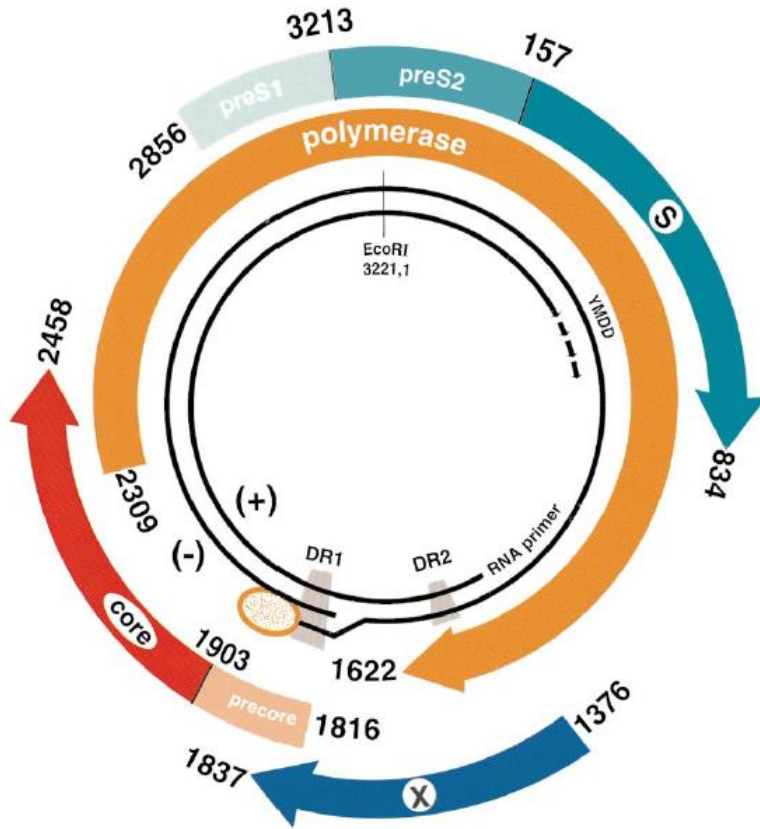
1. HBV'nin orta-yüksek düzeyde endemik olduğu bölgelerde yaşayanlar
2. İntravenöz ilaç kullanımı olan kişiler
3. Erkeklerle seks yapan aşılammamış erkekler, birden fazla cinsel partneri olan bireyler
4. İmmünespresif tedavi, kemoterapi alacak olan, doku-organ transplantasyonu adayı olan hastalar
5. Kan, doku, organ verici adayları
6. HBsAg pozitif anneden doğan bebekler
7. Kronik karaciğer hastalığı olanlar
8. HIV ya da HCV ile enfekte hastalar
9. Tüm gebeler
10. HBsAg pozitif kişilerle iğne paylaşımı ya da cinsel birlikteliği olanlar
11. Sağlık çalışanları
12. Hemodiyaliz hastaları
13. Nedeni bilinmeyen ALT-AST yüksekliği olan hastalar
14. Mahkumlar olarak sıralanabilir (28).

2.4.Viroloji

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesinde yer alan, zarflı, kısmen çift sarmallı yapıda, sirküler ancak kovalent olarak kapalı olmayan bir DNA virüsüdür. HBV A'dan J'ye on genotip olarak sınıflandırılır. Her genotipin ayrı bir coğrafi dağılımı vardır.

Enfekte hastaların serumlarında, üç tip viral partikül elektron mikroskopuyla gösterilmiştir. Bunların ikisi, 20 nm çapında küçük küresel yapılar ve yaklaşık 22 nm

çapındaki değişik uzunluklardaki filamentlerdir. Bu küresel ve filamenter yapılar; HBsAg ve hepatositlerden elde edilen konak kökenli lipidlerden oluşmaktadır, viral nükleik asit içermezler ve dolayısıyla nonenfeksiyöz yapılardır. Enfeksiyöz olan Dane partikülü ise, 42 nm çapında, küresel, çift kılıflı yapıdadır. Dane partikülü, HBsAg içeren bir lipid zarfla sarılmış olan; HBcAg ve viral DNA genomuna sahip bir nükleokapsiti içermektedir (29). HBV genomu, yaklaşık 3200 nükleotid uzunluğunda olup, relaxed circular (rcDNA) olarak adlandırılmaktadır. Viral DNA polimeraz, negatif iplikçiğin 5' ucuna kovalent olarak bağlıdır.



Şekil 2. HBV Genomunun Yapısı (30)

Viral genomda dört adet açık okuma alanı (ORF: open reading frame) bulunmaktadır (S, C, P ve X).

S geni, viral yüzey zarf proteinlerini (HBsAg'yi) kodlar ve yapısal ve fonksiyonel olarak pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerine ayrılır.

C geni, core ve precore olarak, iki başlangıç kodunu içermektedir. Translasyonun core ya da precore bölgelerinden başlamasına bağlı olarak, sırasıyla HBcAg ya da HBeAg sentezi gerçekleşmektedir (29). Precore, translasyon sonucunda oluşan proteini, endoplazmik retikuluma yönlendiren bir sinyal peptidi kodlar. Endoplazmik retikuluma, bu translasyon

ürünü konak proteazları ile işlenerek, HBeAg oluşur. HBeAg'nin fonksiyonu net değildir; ancak konakta immuntoleransın gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. HBeAg hepatositlerden salınarak, kanda çözünebilir bir antijen olarak saptanır. Aktif viral replikasyonu göstermesine rağmen, replikasyon için gerekli değildir.

P geni, yaklaşık 800 aminoasitten oluşan polimeraz proteinini kodlar. Bu protein fonksiyonel olarak 3 kısımdan oluşmaktadır: negatif iplikçiğin sentezinden sorumlu terminal protein, viral genom sentezinden sorumlu revers transkriptaz ve pregenomik RNA'yı parçalayan ve replikasyonu kolaylaştıran ribonükleaz H.

X geni, sinyal iletimi, transkripsiyonel aktivasyon, DNA onarımı ve protein yıkımının inhibisyonu gibi çok sayıda özelliğe sahip, 16.5 kd ağırlığındaki protein olan hepatit B X antijenini (HBxAg) kodlar. HBx proteininin, HBV enfeksiyonundaki rolü henüz tam aydınlatılamamış olsa da, virüsün replikasyonunu başlatmada ve viral transkripsiyonda yer aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (31), (32). Ayrıca, HBxAg'nin hepatoselüler karsinogenezde rol aldığı da gösterilmiştir (33), (34).

2.5. HBV Replikasyonu

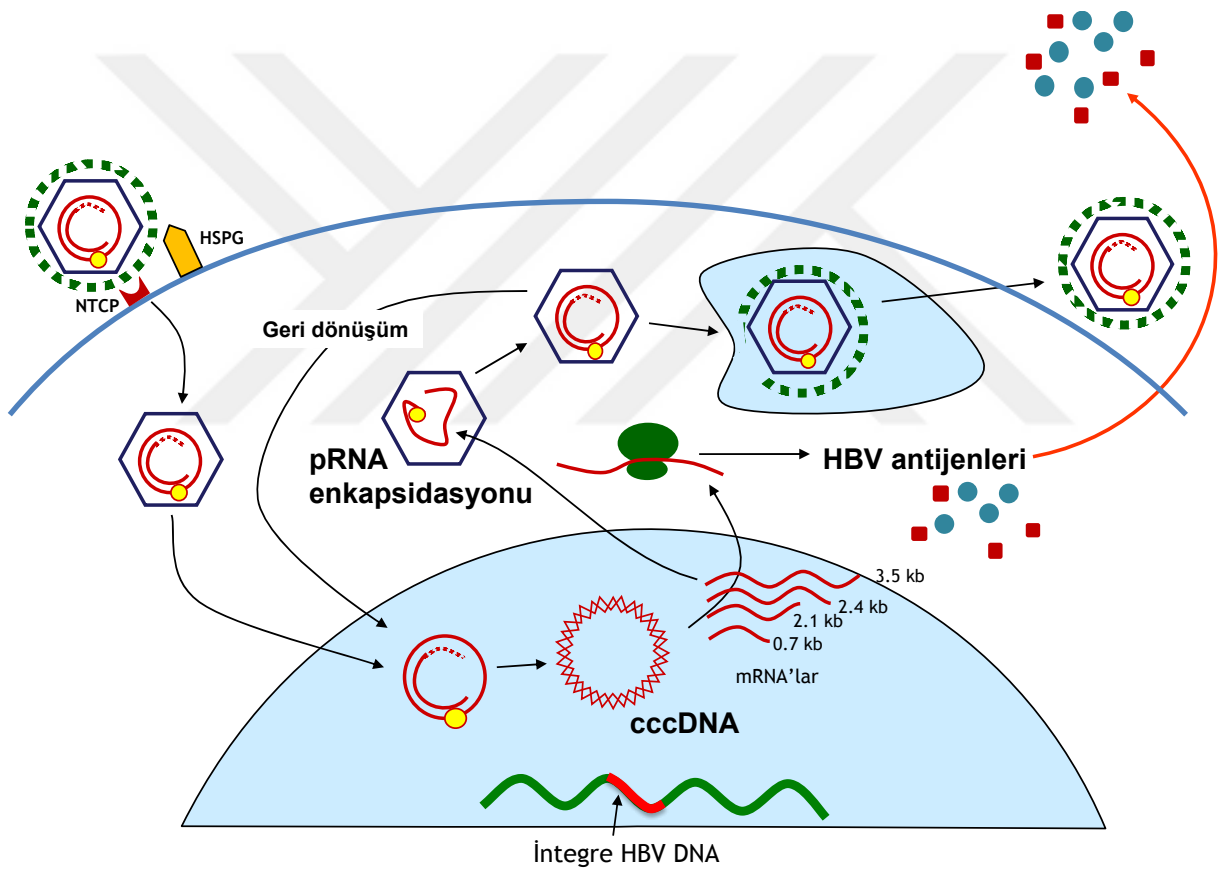
HBV, bir DNA virüsü olmasında rağmen, diğer Hepadnavirüsler gibi revers transkripsiyon ile replike olmaktadır.

HBV enfeksiyonunda ilk basamak, virüsün konakçı hücre membranına bağlanmasıyla başlar. Yapılan çalışmalarda hepatosit membranında bulunan transmembran bir protein olan, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) reseptörüne virüsün bağlandığı gösterilmiştir (35). Heparan sülfat proteoglikanlarının (HSPG) da yardımıyla hücre içine virüsün girişi sağlanır (36). Hepatositlerdeki NTCP reseptörüne bağlanmanın, HBV'nin geniş zarf proteini olan pre-S1'in N terminal bölgesi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (37). Hepatit B virüsü reseptörlere bağlanıp endositozla hücre içine alındıktan sonra, endositik vezikülden nükleokapsidin sitozole salındığı ya da viral zarfın hepatosit membranına füzyonu ile HBV'nin hücreye girdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38).

Viral genomun çekirdeğe hücre içi taşınma mekanizmaları tam anlaşılamamıştır. Viral nükleokapsidin hücre içinde mikrotübüller aracılığı ile taşındığı ve nükleus içine çekirdek-por kompleksi aracılığı ile girdiği düşünülmektedir (39). Viral genom nükleus içine girdikten sonra, kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest halde olan DNA'nın kısa sarmalının eksik olan kısmı endojen DNA polimeraz tarafından tamamlanır. Ayrıca uzun sarmalın 5' ve 3'

uçları arasındaki açıklık onarılır. Sonuç olarak viral DNA; çift sarmallı, kıvrımlı sirküler yapıdaki cccDNA formuna dönüştürülür. CccDNA'dan RNA polimeraz ile, viral RNA (genomik ve pregenomik transkriptler) sentezlenir (40).

HBV'de, fonksiyonu bilinen 4 mRNA tanımlanmıştır. 3.5 kb'lık transkript, farklı 5' uçları olan, pregenomik ve precore RNA'dan oluşmaktadır. Pregenomik RNA revers transkripsiyondan, core proteinin ve polimerazın sentezinden sorumludur. Precore RNA, precore proteininin transkripsiyonundan sorumludur. 2.4 kb'lık transkript, pre-S1, pre-S2 ve S proteinlerini kodlar. 2.1 kb'lık transkript pre-S1 dışındaki diğer yüzey proteinlerini kodlar. En küçük mRNA olan, 0.7 kb'lık transkript ise, X proteininin transkripsiyonunu sağlar.



Şekil 3. HBV yaşam döngüsü. (Ulus Salih Akarca ders slide'larından alınmıştır).

Viral RNA transkriptleri sitoplazmaya taşınır. Translasyon sonucunda, core, pre-core, zarf ve X proteinleri ile viral DNA polimeraz oluşur.

HBV'nin replikasyonu, genomun enkapsidasyonu (kapsül içine paketlenmesi) ile başlar. Enkapsidasyon için, precore bölgesinde bulunan, stem-loop yapısındaki epsilon

sekansının regülatuar fonksiyonuna ihtiyaç vardır (40). Epsilon sekansı, polimeraz ve nükleokapsid arasındaki etkileşim, ribonükleoprotein kompleksinin oluşumuna yol açar. Negatif DNA sarmalının sentezi, pregenomik (pg) RNA'nın 3' ucundaki DR1 bölgesinden, DNA polimeraz tarafından başlatılır. Negatif DNA sarmalının sentezi ile eşzamanlı olarak RNase H tarafından pgRNA parçalanır. Ancak, pgRNA'nın 5' ucundaki DR1 sekansını içeren 15-18 nükleotidlik RNA oligomeri parçalanamaz. Bu parçalanmayan nükleotidler, pozitif DNA sarmalının sentezini başlatmak için primer görevi görür. Pozitif iplikçiğin sentezinin ardından rcDNA oluşur. rcDNA oluştuğunda, viral nükleokapsitler matüre olur ve zarflanıp hücreden salınacak hale gelir (41).

Viral replikasyonun tamamlanmasının ardından, viral core, hücrenin nükleusuna geri taşınabilir ve cccDNA molekül havuzunu arttırabilir ya da golgi ve/veya endoplazmik retikulumu giderek zarf proteinleriyle (S, L, M) çevrelenir ve veziküler transport ile hücre dışına çıkarak yeni hepatositlere bağlanıp girer.

Klasik retrovirüslerden farklı olarak, HBV DNA'sının viral RNA sentezi için konakçı hücre genomuna integrasyonu şart değildir. HBV DNA integrasyonu kronik enfeksiyonda olur. cccDNA molekülleri, hepatosit hücre bölünmesiyle yayılırken, nükleokapsit korları ile de diğer hücrelere horizontal yayılım gösterir.

2.6. HBV Antijen ve Antikorları

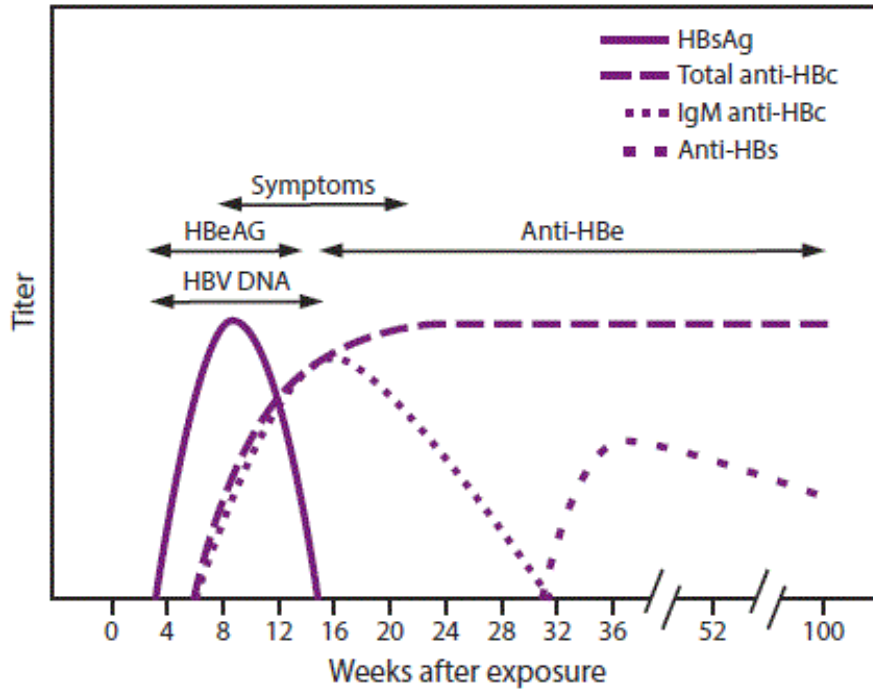
2.6.1. Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg)

Hepatit B virüsü yüzeyinde bulunan protein yapıdaki zarf antijenidir. HBsAg, hepatit B enfeksiyonunun serolojik bir göstergesidir ve akut hepatit B enfeksiyonunda serumda saptanan ilk viral belirteçtir. Enzim immünassay (EIA) yöntemiyle dolaşımda gösterilebilmektedir. HBV ile karşılaşıldıktan sonra, 1-10 hafta içerisinde serumda HBsAg pozitifliği saptanır. Hastaların çoğu, akut hepatit B enfeksiyonunun başlangıcından itibaren yaklaşık 4-6 ayda HBsAg kaybı sağlar. Serumda 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği kronik HBV enfeksiyonunun göstergesidir (42).

Akut HBV enfeksiyonu olan immünkompetan erişkin hastaların %5'inin kronikleştiği tahmin edilmektedir (43). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, yıllık serum HBsAg kaybı oranı yaklaşık %0.5 civarındadır (44).

2.6.2. Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti HBs)

HBsAg'ye karşı gelişen nötralizan antikordur. Akut enfeksiyon sonrası, serumda HBsAg kaybının ardından anti HBs antikoru saptanır. Çoğu hastada yaşam boyu pozitif kalarak, HBV'ye karşı bağışıklığı sağlar. Akut HBV enfeksiyonu olan bazı hastalarda, anti HBs, birkaç hafta ila birkaç ay sürebilen pencere döneminde tespit edilemeyebilir. Bu dönemde serumda ne HBsAg ne de Anti HBs saptanabilmektedir. Hasta serumunda anti HBc IgM varlığının gösterilmesi, akut HBV pencere dönemi tanısına yardımcı olmaktadır.



Şekil 4. Akut HBV enfeksiyonunun seyri

HBsAg pozitif bireylerin %5-30'unda HBsAg ve AntiHBs pozitifliği birlikte gösterilmiştir (45). Bu durumda, çoğunlukla, antikorlar dolaşan virionları nötralize edemez. Bu nedenle bu bireyler, HBV taşıyıcısı olarak kabul edilmelidir.

Hepatit B'ye karşı aşılanan bireylerde de, bağışıklık göstergesi olarak serumda anti HBs saptanır.

2.6.3. Hepatit B Core Antijeni (HBcAg)

HBcAg, core geni tarafından kodlanan, virüsün kapsidini oluşturan ve HBV ile enfekte hepatositlerde intrasellüler olarak eksprese edilen bir antijendir. Enfekte karaciğer

dokusunda saptanabilmektedir. HBcAg, anti HBc antikorundan ayrılması sağlandığında, kanda da saptanabilir ancak rutin tanı testlerinden biri değildir (46).

2.6.4. Hepatit B Core Antikoru (Anti HBc), Anti HBc IgM, Anti HBc IgG

Anti HBc, HBcAg'ye karşı gelişen, HBV enfeksiyonu ile karşılaşmayı gösteren bir antikordur. Enfeksiyonun tüm dönemlerinde pozitif saptanır.

Anti HBc IgM ise, akut enfeksiyon seyrinde ortaya çıkan ilk antikordur. ALT değişiklikleri ile aynı zamanda saptanmaya başlar ve miktarı giderek artar. İzlemde ise titresi düşerek yerini hemen tamamen anti HBc IgG antikorlarına bırakır (46). Anti HBc IgM, bazen kronik HBVli hastalarda da düşük titrede pozitif saptanabilmektedir.

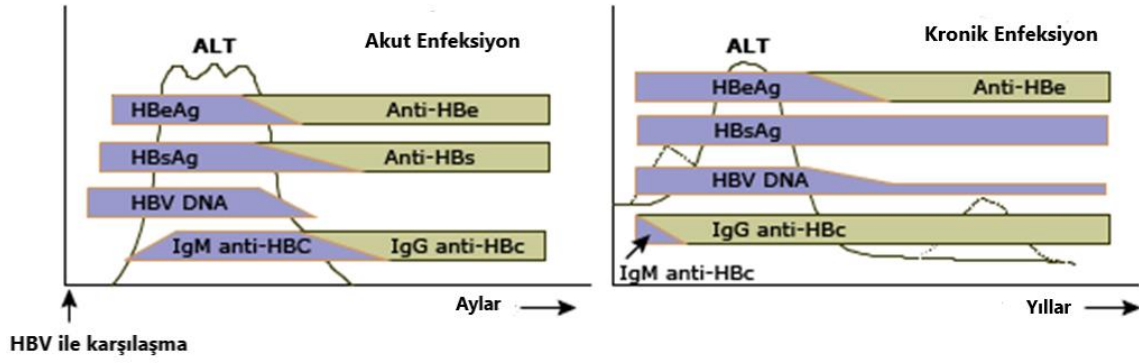
Anti HBc IgM pozitifliğinin gösterilmesi, akut HBV enfeksiyonu pencere döneminin (HBsAg kaybı ile Anti HBs oluşması arasındaki dönem) tanısında da önemli rol oynar.

Anti HBc IgG, akut HBV enfeksiyonu geçirip iyileşen hastalarda, Anti HBs ile birlikte pozitif saptanır. Akut HBV enfeksiyonunun ardından, kronik HBV enfeksiyonuna ilerleyen hastalarda da HBsAg ve Anti HBc IgG birlikte pozitif saptanmaktadır.

2.6.5. HBeAg ve AntiHBe

HBeAg, precore proteininden köken alan, enfekte hepatositte sekrete edilen bir antijendir. Serumda HBeAg pozitifliği, HBV replikasyonunun ve enfektivitenin göstergesi olarak kabul edilir. HBeAg (+) saptanan hastalarda yüksek HBV DNA düzeyleri ve yüksek bulaştırmacılık olduğu gösterilmiştir.

HBeAg'nin, anti HBe'ye serokonversiyonu, akut HBVli hastalarda erken dönemde -HBsAg negatifleşmesi ve Anti HBs oluşumundan önce- görülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda ise, HBe serokonversiyonu yıllar sonraya dek gecikebilmektedir. Bu hastalarda HBeAg pozitifliği, genellikle yüksek HBV DNA düzeyi ve aktif karaciğer hastalığıyla ilişkilidir. Ancak perinatal dönemde enfekte olan HBeAg (+) hastalarda, yüksek HBV DNA düzeyleri bulunmasına rağmen, normal ALT düzeyleri ve minimal karaciğer hasarı görülebilmektedir (immün toleran faz).



Şekil 5. Akut ve kronik HBV enfeksiyonlarında serolojik göstergeler.

Şekil. 5a. Akut HBV enfeksiyonunda; HBsAg, HBeAg ve HBV DNA pozitifliği ile erken dönemde Anti HBc IgM oluşumunu izleyen HBV DNA negatifleşmesi, HBeAg serokonversiyonu ve AntiHBs oluşumu görülmektedir.

5b. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin uzun süre sebat etmesi, HBsAg pozitifliği, geç dönemde HBeAg serokonversiyonu olması. HBV DNA ve ALT'nin dalgalı seyri görülmektedir (47).

HBeAg serokonversiyonu, çoğunlukla serum HBV DNA düzeyinde azalma ve karaciğer hastalığında remisyona ilişkilidir (48). Bununla birlikte, bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra da aktif hastalık devam etmektedir (49). Bu bireylerde, HBeAg sentezini engelleyen ya da azaltan, precore ya da core promoter mutasyonlarını bulunabilir. Bu durumda, HBeAg negatif olmasına rağmen, HBV DNA düzeyi yüksek saptanabilir. Bu hastalarda virüs replikasyonu için HBeAg yerine, HBV DNA düzeylerinin değerlendirilmesi daha doğru olur.

2.6.6. HBV DNA

Serumda HBV DNA'nın saptanması, HBV viremisinin gösterilmesinde optimal yöntemdir. Serum HBV DNA düzeylerini standardize edilmiş kantitatif yöntemlerle ölçerek takip etmek ise; karaciğer hastalığının aktivitesini değerlendirmek, HCC gelişim riskini öngörmek, tedavi kararı vermek ve tedavi izlemi yapmak, ilaç rezistansı olasılığını öngörmek açısından önemlidir (42). Günümüzde, HBV DNA düzeyini değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem, real time PCR (polymerase chain reaction) yöntemidir.

2.7. Akut HBV Enfeksiyonu

HBV'nin enkübasyon periyodu 6 hafta-6 ay arasında olup, ortalama 12-14 haftadır (50). Bu sürenin sonunda hastaların %70'inde HBV enfeksiyonu subklinik ya da anikterik bir

seyir gösterirken, %30 hastada ikterik hepatit gelişmektedir. HBV sitopatik olmayan bir virüstür ve immünolojik mekanizmalarla karaciğer hasarı oluşturmaktadır (51).

Akut HBV enfeksiyonu tanısı, hastanın serumunda HBsAg ve anti HBc IgM varlığının gösterilmesine dayanır. HBV ile temastan, yaklaşık 1-12 hafta sonra HBsAg varlığı gösterilebilmektedir. Bu dönemde HBeAg ve HBV DNA pozitifliği de saptanabilmektedir.

Klinik tablo 3-10 günlük bir prodromal dönemle başlar. Hastalarda; halsizlik, bulantı-kusma, iştahsızlık, eklem ağrıları, döküntü görülebilmektedir. Bu aşamada, serumda ALT düzeyi yükselmeye başlar, HBsAg ve HBV DNA saptanabilir düzeylere gelir. Prodromal dönemin ardından hastalar genellikle skleralarda ve vücutta ikter, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma ve sağ üst kadranda ağrısı gibi yakınmalarla hastaneye başvurmaktadır. İkterik dönem, 1-2 hafta sürer ve bu dönemde serum HBV DNA düzeyleri düşmeye başlar. Ancak konstitusyonel semptomlar haftalarca hatta aylarca devam edebilmektedir (29). HBsAg konsantrasyonu hastalığın akut döneminde pik yaptıktan sonra, genellikle 4-6 ayda saptanamayacak düzeylere iner.

Akut karaciğer yetmezliği, akut HBV enfeksiyonu ve sarılık olan hastaların %1'inde görülür. Fulminan hepatit, oldukça nadirdir ve yaklaşık %0.1-0.5 hastada görülebilmektedir. Fulminan hepatitin enfekte hepatositlerin, immün aracılı masif lizisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar; ani başlayan ateş, karın ağrısı, kusma, oryantasyon kaybı, konfüzyon ve koma gibi klinik semptomlarla başvurur. HBsAg ve HBV DNA seviyeleri genellikle karaciğer yetmezliği ilerledikçe düşer. Akut karaciğer yetmezlikli hastaların, fulminan hepatit açısından yakın izlemi oldukça önemlidir ve bu hastalar büyük merkezlerde karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir.

2.8. Kronik HBV Enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonu tanısı, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin 6 aydan uzun süre sebat etmesi ile konmaktadır.

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konağın immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir ve kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların hepsinde kronik hepatit yoktur. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri beş aşamaya ayrılmıştır. HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, ALT değerleri ve karaciğerde inflamasyonun varlığı ya da yokluğuna göre bu aşamalar tanımlanmıştır (52).

2.8.1. HBeAg pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu (İmmün Toleran Faz)

Genelde perinatal dönemde ya da erken çocukluk döneminde enfekte olan hastalarda görülmektedir. Enfeksiyon, immün aktif faza geçmeden, aylarca hatta yıllarca bu evrede kalabilmektedir. Serumda HBeAg pozitifliği, çok yüksek HBV DNA düzeyleri ve ALT düzeyinin devamlı normal aralıkta seyretmesi ile karakterizedir. Bu evrede, karaciğerde minimal veya sıfır nekroinflamasyon ve fibrozis vardır. Hastada immün sistemin henüz yeterli olgunluğa sahip olmaması ya da intrauterin dönemde anneden alınan Hepatit B antijenlerine karşı gelişen immuntolerans nedeniyle, HBV virüsü replike olmasına rağmen yeterli immün yanıt oluşturmaz. Bu nedenle de bu dönemde karaciğerde inflamasyon ya da fibrozis gelişmemektedir. Ancak yapılan bir çalışmada, bu hastalarda yüksek HBV DNA integrasyonu ve klonal hepatosit genişlemesi olduğu, hepatokarsinogenezin bu erken evre kronik hepatit B enfeksiyonunda bile olabileceği gösterilmiştir (53).

HBV' ye karşı bir immün yanıt oluşmadığı için bu evrede HBeAg serokonversiyonu ihtimali azdır. Yüksek HBV DNA düzeyleri nedeniyle hastaların bulaştırıcılığı fazladır.

Kronik HBV Enfeksiyonu Olan Hastaların Değerlendirilmesi

HBV Markerları

HBsAg
HBeAg / Anti Hbe
HBV DNA

Karaciğer Hastalığı

Biyokimyasal parametreler: ALT
Fibrozis markerları: noninvaziv
fibrozis markerları (elastografi ya
da biyomarkerlar) ya da seçili
hastalarda karaciğer biyopsisi

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Orta/Yüksek	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer Hastalığı	Yok/minimal	Orta/Ciddi	Yok	Orta/Ciddi
Eski terminoloji	İmmün toleran	HBeAg pozitif İmmün Reaktif	İnaktif Taşıyıcı	HBeAg negatif Kronik Hepatit

Şekil 6. Kronik HBV Enfeksiyonu Olan Hastaların HBV ve karaciğer hastalığı markerları ile değerlendirilmesi (52).

2.8.2. HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B (HBeAg Pozitif İmmün Reaktif Faz-İmmün Klirens Fazı)

Serumda HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri ve yüksek ALT düzeyleri ile karakterize evredir. Karaciğerde orta veya yüksek şiddetli nekroinflamasyon ve fibrozise doğru hızlı bir ilerleme söz konusudur (54). İmmün toleran evreden yıllar sonra gelişebilir ya da erişkin dönemde enfekte olan hastalarda daha hızlı ortaya çıkabilir. Bu evredeki hastaların sonlanımları değişkendir. Çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması gerçekleşir; bu hastalar HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu (inaktif taşıyıcı) fazına girer. Bazı hastalar ise, HBV DNA'yı kontrol altına alamaz ve HBeAg negatif kronik hepatit B fazına ilerler.

2.8.3. HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu (İnaktif Taşıyıcı Fazı)

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu, eski adıyla inaktif taşıyıcı fazı, serumda anti-HBe pozitifliği, saptanamayan ya da düşük (<2000 IU/L) HBV DNA düzeyleri ve normal ALT düzeyleri ile karakterizedir. Bazı hastalar ise, bu evrede, HBV DNA düzeyleri > 2000 IU/L (ve genellikle <20000 IU/L) ve eşlik eden normal ALT düzeyleri ile karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük fibroze sahiptir. Bu hastalarda siroz ve HCC gelişme riski düşüktür, ancak HBeAg negatif kronik hepatite ilerleyebilirler. Yılda %1-3 hastada spontan HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyonu görülebilmektedir. Bu hastalar genellikle serum HBV DNA düzeyleri düşük olan (genellikle <1000 IU/L) hastalardır.

2.8.4. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B

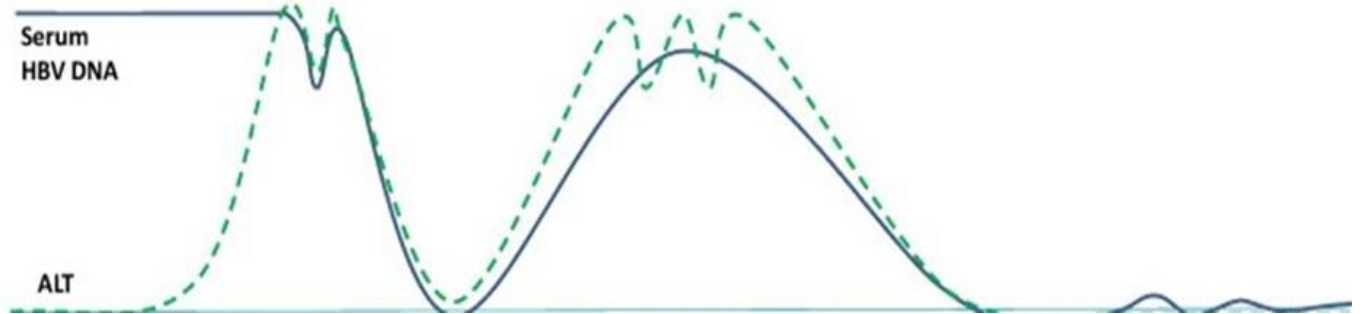
Serumda HBeAg kaybı ve anti HBe pozitifliği, orta/yüksek seviyelerde HBV DNA düzeyleri (sıklıkla HBeAg pozitif hastalara göre daha düşük düzeyler), dalgalı seyir gösteren ve çoğunlukla yüksek ALT seviyeleri karakterizedir. Karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Bu hastaların çoğunda, precore ve/veya bazal core bölgelerinde mutasyon gelişmiş HBV DNA varyantları bulunmaktadır ve HBeAg sentezlenmesi bozulmuştur. Bu evrede spontan hastalık remisyonu nadirdir. Bu hastaların karaciğer biyopsilerinde, minimal hepatitten ileri evre siroza kadar değişiklikler görülebilmektedir. Bu hastalar, karaciğer sirozu ve HCC ile prezente olabilmektedir; bu nedenle tedavi başlanması açısından değerlendirilmelidir.

2.8.5. HBsAg Negatif Faz

Serumda HBsAg negatifliği, anti HBc pozitifliği ile karakterizedir. Bu evrede Anti HBs antikorları pozitif ya da negatif saptanabilmektedir. Okkült HBV enfeksiyonu fazı olarak da bilinir. Hastalarda normal ALT düzeyleri ve her zaman olmasa da genellikle saptanamayan HBV DNA düzeyleri mevcuttur. Karaciğerde ise sıklıkla HBV DNA saptanabilir. Siroz gelişmeden önce HBsAg kaybı olan hastalarda siroz, dekompanseasyon ve HCC riski minimaldir. Bu hastaların sağkalımı daha iyidir. HBsAg kaybindan önce siroz gelişimi söz

konusu ise, HCC gelişme riski mevcuttur ve bu hastalar HCC açısından takip edilmelidir. Bu hastalarda, kemoterapi gibi immunsupresif tedavilerin verilmesi HBV aktivasyonuna yol açabilmektedir.

Yüksek replikasyon/düşük inflamasyon	İmmün Klirens	HBeAg (-) Kronik Hepatit B	Nonreplikatif Faz	HBsAg Kaybı/Okült Hepatit B
*Yüksek HBV DNA *Normal ya da düşük ALT *HBeAg (+) *Yüksek HBsAg ve HBeAg düzeyleri *İlımlı ya da sıfır inflamasyon *Fibrozise progresyon yok *Azalmış IL-6, IL-8, TNF-alfa, IL-10 düzeyleri *HBV DNA mutasyonu yok.	*Yüksek HBV DNA ve ALT değerlerinden düşük ya da saptanamayan HBV DNA ve ALT düzeylerine değişim. *Akut ya da intermittant hepatit *Azalan HBeAg ve HBsAg değerleri *HBeAg nin kaybı *Orta/yüksek inflamasyon *Kor ve prekor mutasyonları	*Orta/yüksek HBV DNA *Yüksek ancak dalgalı ALT seviyeleri *Persistan hepatit *Nekroinflamasyon *Progresif karaciğer hastalığı	*Düşük ya da saptanamayan HBV DNA düzeyi *HBeAg (-) *Çok düşük HBsAg düzeyleri *Normal ALT	*Serumda HBV DNA negatif ya da çok düşük seviyelerde *Karaciğerde HBV DNA pozitif *Karaciğerde HBV cccDNA varlığı



Şekil 7. Kronik HBV Enfeksiyonunun 5 ana evresi (55).

2.9. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler

2.9.1. Akut Enfeksiyon Görüldüğü Yaş

Çocukluk çağında enfekte olan bir bireyle, enfeksiyonu 30lu yaşlarda almış bir bireyin seyri farklı olmaktadır. Çocukluk çağında enfekte olan hastalarda kronikleşme oranı daha fazla, siroz ve HCC gelişme ihtimali daha yüksektir (56).

2.9.2. HBeAg Bulunma Durumu ve Serokonversiyon

HBeAg pozitif hastalar, uzun bir replikasyon fazı nedeniyle, siroz ve HCC gelişimi için daha yüksek risklidir. HBeAg pozitif kompanse sirozlu hastalar ile negatif kompanse sirozlu hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, HBeAg pozitif olanların 5 yıllık yaşam sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (%72 vs. %97) (57).

Tayvan'da yapılan 11893 hastanın incelendiği bir kohort çalışmasında, yalnız HBsAg pozitif olan erkek hastalar ile HBsAg ve HBeAg pozitif hastalar, HCC gelişme riski bakımından HBsAg ve HBeAg negatif hastalarla kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonucunda, HBsAg ve HBeAg negatif olanlarla kıyaslandığında, rölatif HCC gelişme riski yalnız HBsAg pozitif hastalarda %9.6, HBsAg ve HBeAg pozitif hastalarda %60.2 bulunmuştur (58).

Literatürde, HBeAg serokonversiyonu olmayanlarda ya da immunklirens dönemi uzun sürenlerde, karaciğer ilişkili komplikasyon ve ölüm oranlarının 25 yıllık izlemde %40'lara vardığı bildirilmiştir (59). Niederau ve arkadaşlarının yaptığı 6 yıllık bir prospektif kohort çalışmasında, interferon tedavisi verilerek HBeAg serokonversiyonu sağlanan kronik HBVli hastalarda, HBeAg pozitif gruba göre komplikasyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir (60).

2.9.3. Virüsün Genotipi

HBV'nin, tüm nükleotid sekansları üzerindeki dizilim farklılığı derecesine bağlı olarak A'dan J'ye 10 genotipi (%8'lik dizilim farkı) ve bazı subtipleri (%4-8'lik dizilim farkı) tanımlanmıştır (61). Bu genotiplerin; hastalık prognozunu, HBeAg serokonversiyonu hızını, precore-core promoter bölge mutasyonlarını ve tedavi yanıtını etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (62), (63), (64), (65).

Çin'de yapılan bir çalışmada, HBV genotip B ve genotip C ile enfekte hastalar karşılaştırılmıştır. Genotip C ile enfekte hastalarda, serum HBV DNA ve ALT seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (66).

Japonya'da yapılan bir çalışmada, Genotip B ile enfekte hastalarda HBeAg serokonversiyonunun daha erken dönemde olduğu, siroz ve HCC gelişiminin daha yavaş olduğu; ancak yaşam süresince siroz ve HCC gelişimi bakımından her iki grupta anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (67).

HBV genotipleri coğrafi olarak dağılım farklılıkları göstermektedir (tablo 5). Ülkemizde baskın olarak görülen tip, Genotip D'dir (68). Genotip D'li hastalarda precore mutasyonlarının sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (69), (70) .

Tablo 1. HBV Genotiplerinin Coğrafi Dağılımları (71), (72)

Genotipler	Coğrafi Dağılım
Genotip A	Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan, Afrika
Genotip B	Endonezya, Çin, Vietnam
Genotip C	Çin, Kore, Japonya, Tayvan, Vietnam
Genotip D	Güney Avrupa, Ortadoğu, Hindistan
Genotip E	Batı Afrika
Genotip F	Orta ve Güney Amerika
Genotip G	Fransa, Almanya, ABD
Genotip H	Orta Amerika
Genotip I	Vietnam, Laos
Genotip J	Japonya'daki Ryukyu Adaları

2.9.4. Virüsün Mutasyonları

HBV revers transkriptaz enziminin hata düzeltme yeteneği olmadığından, nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar olabilmekte ve genom yapısında mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Mutasyonlar tanı karışıklıklarına, aşı çalışmalarında başarısızlığa, kansere ve ilaç direncine yol açabilmektedir (40). Genomda, pre S/S geni mutasyonları, core-precore bölge mutasyonları, polimeraz gen mutasyonları ve X geni mutasyonları görülebilmektedir.

S geni mutasyonları, HBsAg immunitisini değiştirerek, okkült HBV enfeksiyonuna (HBsAg negatif, HBV DNA pozitif HBV enfeksiyonu) neden olabilmektedir (73). Ayrıca, HBV S geni mutantlarının, HBV taşıyıcısı bir anneden doğan ancak HBIG ve HBV aşısı uygulanarak anti HBs oluşturmuş olan infantlarda da enfeksiyona yol açabildiği gösterilmiştir (74).

Genomun core promoter ve precore bölgelerinde, HBV DNA'nın çoğalma yeteneğini baskılamadan, HBeAg sentezini azaltan ya da engelleyen mutasyonlar saptanmıştır. Bu mutasyonlar çoğunlukla, karaciğer hastalığının en aktif olduğu HBeAg immünlirensi evresinde ortaya çıkmaktadır (75). Precore/core mutant HBV ile enfekte olan hastalarda fulminan hepatit gelişimin daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (76). Bazal core

promoter mutasyonuna sahip kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, siroz ve HCC gelişim riskinin de artabileceği gösterilmiştir (77), (78), (79).

Antiviral ilaç direnciyle ilişkili polimeraz gen mutasyonları, spontan olarak ortaya çıkabilir, ancak oral nükleosid ya da nükleotid analogları kullanılmadıkça nadiren saptanır. Lamivudin direnci ve adefovir direnci ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (80), (81), (82). Lamivudin direnci olan hastalarda adefovir direncinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (83).

X gen bölgesi, HBV replikasyonu ve ekspresyonu için çok önemlidir. X proteini viral ve hücrel genleri aktive ederek ve düzenleyerek, HBV replikasyonunda rol alır. X geni mutasyonlarının, hepatik karsinogenezle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (84). Ayrıca, serolojik olarak sessiz non B non C hepatitli olgulardan da HBx mutantlarının sorumlu olabileceği düşünülmektedir (85).

2.9.5. Serum HBV DNA Düzeyi

Kronik HBVli hastalarda, serum HBV DNA düzeyi arttıkça, siroz ve HCC gelişimi riski artmaktadır. Tayvan'da yapılan bir prospektif kohort çalışması olan REVEAL çalışmasında, HBV DNA yüksekliğinin (>10000 kopya/mL); HBeAg, serum ALT düzeyi ve siroz varlığından bağımsız olarak, HCC gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (86). Bu nedenle hastalığın tedavi kararında ve izleminde HBV DNA düzeylerinin takibi önem taşımaktadır.

2.9.6. HCV, HDV ya da HIV ile koenfeksiyon olması

Akut HBV-HCV koenfeksiyonu ya da kronik HBVli bir hastada, akut ya da kronik HCV enfeksiyonu gelişimi, hepatit B prognozunu olumsuz etkiler (87), (88). Bu hastalarda daha erken dönemde siroz ve HCC gelişimi görülmüştür (89).

Akut HBV-HDV koenfeksiyonunun seyri, akut HBV monoenfeksiyonuna göre daha kötüdür. Bu hastalarda da fulminan hepatit gelişimi, siroz ve HCC sıklığı daha fazladır (56).

Kronik HBVli bir hastada, Hepatit D ile süperenfeksiyon gelişmesi, altta yatan karaciğer hastalığının daha hızlı ilerlemesine yol açar (90). Önceki yıllarda, kronik HDVli hastalarda, 5-10 yıllık izlemde siroz gelişim oranının %50-60'larda olduğu yapılan

Çalışmalarda gösterilmiştir (91), (92). Özellikle hastanın HDV RNA düzeyi arttıkk, siroz ve HCC gelişme olasılığı artmaktadır (93).

2.10. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tanı

Kronik HBV için hastaları değerlendirirken, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin yanısıra, HBV viral parametreleri (HBsAg, HBeAg, Anti HBe, HBV DNA) ve serum ALT değerlerinin incelenmesi gereklidir.

HBV direkt sitopatik etkili bir virüs olmadığından, konağın virüsle enfekte hepatositlere verdiği immün yanıtın; hepatosit hasarına, uzun süreli kronik karaciğer inflamasyonuna ve yeterli viral immunklirens sağlanamazsa da siroz ve HCC gelişimine neden olabileceği bilinmektedir (28). Kronik HBV enfeksiyonu dinamik bir süreçtir ve Kronik HBVli hastalar, farklı serum HBV DNA ve ALT düzeylerinin bulunduğu, viral antijenlerin değişkenlik gösterdiği evrelerde bulunabilmektedir. Tekrarlayan ALT ve HBV DNA lmleri tedavi kararı ve izleminde önem taşımaktadır.

Fibrozisin değerlendirilmesinde, elastografi ve noninvaziv fibrozis skorlamalarından yararlanılabileceği gibi, seçili hastalarda karaciğer biyopsisi ile değerlendirme yapmak gereklidir.

Kronik HBV enfeksiyonunda serumda 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliğinin gösterilmesi gerekir. AASLD 2018 kılavuzuna göre, kronik HBV enfeksiyonu evreleri ve tanı kriterleri tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kronik HBV evreleri ve tanı kriterleri (28).

Kronik Hepatit B	1. Serum HBsAg $\geq$ 6 ay pozitifdir. 2. Serum HBV DNA düzeyleri saptanamayan düzey ile birkaç milyon IU/L arasında değişebilir. 3. HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA düzeyleri tipik olarak 20000 IU/mL'nin üzerindedir. HBeAg negatif hastalarda ise HBV DNA düzeyleri genelde 2000-20000 IU/mL arasındadır. 4. Normal ya da artmış ALT ve/veya AST seviyeleri görülebilir. 5. Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit ile birlikte değişken seviyelerde nekroinflamasyon veya fibrozis görülebilir.
İmmün Toleran Kronik Hepatit B	1. Serum HBsAg $\geq$ 6 ay pozitifdir. 2. HBeAg pozitifdir. 3. HBV DNA seviyeleri çok yüksektir (çoğunlukla > 1 milyon IU/mL) 4. Normal ya da minimal yüksek ALT ve/veya AST seviyeleri bulunur. 5. Karaciğer biyopsisi ya da noninvaziv testlerde minimal inflamasyon vardır, fibrozis görülmez.
İmmün Aktif Kronik Hepatit B	1. Serum HBsAg $\geq$ 6 ay pozitifdir. 2. HBeAg pozitif ise HBV DNA >20000 IU/mL, HBeAg negatif ise HBV DNA >2000 IU/mL olarak görülür. 3. Aralıklı veya sürekli yüksek ALT ve/veya AST seviyeleri mevcuttur. 4. Karaciğer biyopsisi ya da noninvaziv testlerde, orta veya şiddetli nekroinflamasyon ve kronik hepatit vardır (Bazı hastalarda fibrozis de mevcuttur, bazılarında görülmez).
İnaktif Kronik Hepatit B	1. Serum HBsAg $\geq$ 6 ay pozitifdir. 2. HBeAg negatif, AntiHBe pozitifdir. 3. Serum HBV DNA < 2000 IU/mL'dir. 4. AST ve ALT seviyeleri daima normaldir. 5. Karaciğer biyopsisinde anlamlı seviyede nekroinflamasyon yoktur. Biyopsi ya da noninvaziv testlerde değişken derecelerde fibrozis seviyeleri gösterilebilir.

2.11. Kronik HBV Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi

Kronik hepatit, 6 ay ve daha uzun süre devam eden karaciğer inflamasyonu olarak tanımlanır. Bu döneme sıklıkla artmış aminotransferaz düzeyleri de eşlik eder. Kronik viral hepatitten sorumlu hepatotropik virüsler, HBV, HCV ve HDV'dir. Günümüzde karaciğer hasarının belirlenmesi için altın standart yöntem, biyopsi ile karaciğer nekroinflamasyonunun ve fibrozisinin değerlendirilmesidir (94).

Kronik viral hepatitlerde karaciğer biyopsisi yapılması,

1. Kronik hepatit tanısının ve etiyolojisinin tanımlanmasını,
2. Eşlik eden diğer lezyonların tanımlanmasını (steatoz, steatohepatit gibi),
3. Tedavi ve izlem sırasında ortaya çıkan akut alevlenmelerin belirlenmesini,

4. Hastalık aktivitesinin derecesinin (Grade) belirlenmesini,
5. Fibrozisin yaygınlığının, yapısal düzensizlik ve nodüleritenin (Stage) evrelendirilmesini sağlar (95).

Kronik viral hepatitlerde histopatolojik olarak; portal inflamasyon, interface hepatit, lobül içinde nekroinflamasyon ve fibrozis görülebilmektedir. Kronik HBV'ye özgü olarak bunlar dışında, buzlu cam hepatositler ve HBV viral antijenleri de dokuda gösterilebilmektedir.

Portal İnflamasyon: Kronik hepatitte, portal alanlarda lenfositlerin egemen olduğu ancak plazma hücreleri ve histiyositleri de içeren mononükleer bir infiltrasyon vardır. İnfiltrasyonun derecesine göre, portal alanlarda germinal merkezler ve lenfoid kümeler oluşabilir (95).

İnterface Hepatit: Portal bölgedeki lenfoplazmositik infiltrasyonun, portal-parankimal yüzeyi geçip hepatositlere ilerleyerek burada apoptozu tetiklemesi ile interface hepatit ortaya çıkar. İnterface hepatit, tüm portal alanları içermeyebilir, etkilediği portal alanları da kısmen ya da tamamen sarabilir (96).

Lobüler İnflamasyon ve Konfluent Nekroz: Lobül içinde viral partikülleri barındıran hepatositler, lenfositler tarafından infiltre edilir. Tek bir hepatositin apoptoz ya da litik nekrozu ile fokal (spotty) nekroz, birden fazla komşu hepatosit grubunun litik nekrozu ile konfluent nekroz alanları görülebilmektedir (95). Konfluent nekroz alanlarının, iki santral ven arasında ya da santral ven-portal alan arasında birleşmesiyle de köprüleşme (bridging) nekrozları görülebilmektedir (97).

Fibrozis: Kronik hepatitin ilerlemesiyle, portal alanlarda fibröz genişlemeler, portal-portal ve portal-sentral köprüleşme fibrozisleri ve nodül formasyonunun gelişimi izlenebilmektedir.

Yıllar içerisinde, kronik hepatit şiddetinin ortaya konması için çeşitli derecelendirme ve evreleme skorlamaları geliştirilmiştir. Bu skorlamalar, hastalık prognozunun değerlendirilmesi ve tedavi kararının verilmesi için yol gösterici olması bakımından önemlidir.

Tablo 3. Knodell, İshak ve Metavir skorlarındaki parametreler ve sayısal değerleri (95).

Knodell Skoru	İshak Skoru	Metavir Skoru
Periportal+/- Köprüleşme nekrozu Yok=0 Hafif =1, Orta (portal alanların çevresinin %50'sinden azı)= 3 Belirgin (portal alanların çevresinin %50'sinden fazlası)=4 Orta derece piecemeal + köprüleşme nekrozu= 5 Belirgin piecemeal + köprüleşme nekrozu= 6 Multilobüler nekroz= 10	Periportal veya periseptal interface hepatit Yok=0 Hafif (fokal, az sayıda portal alan)=1 Hafif/orta (fokal, çoğu portal alanda)=2 Orta (portal alan veya septaların %50'den azı)= 3 Şiddetli (portal alan veya septaların %50'den çoğu)=4	Piecemeal nekrozu Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Ağır=3
	Konfluent Nekroz Yok=0 Fokal konfluent nekroz=1 Bazı alanlarda zon 3 nekroz=2 Çoğu alanlarda zon 3 nekroz=3 Zon 3 nekroz+ nadir P-S köprüleşme=4 Zon 3 nekroz+ multipl P-S köprüleşme=5 Panasiner veya multiasiner nekroz= 6	
Lobül içi dejenerasyon ve fokal nekroz Yok= 0 Hafif (asidofil cisimler, balon dejeneresans ve/veya lobül yada nodüllerin 1/3'ünden azında dağınık hepatosellüler nekroz)= 1 Orta (1/3-2/3)= 3 Belirgin (2/3'ten fazla)= 4	Fokal nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon Yok=0 10xBB'de 1 veya daha az=1 10xBB'de 2-4=2 10xBB'de 5-10=3 10xBB'de 10'dan fazla= 4	Lobüler nekroz Yok/hafif=0 Orta=1 Ağır=2
Portal Yangı Yok=0, Hafif (portal alanların 1/3'ünden azında serpilmiş yangısal hücreler)= 1 Orta (1/3-2/3 artmış yangısal infiltrasyon)=3 Belirgin (2/3'ten fazlasında yoğun yangı hücreleri)= 4	Portal İnflamasyon Yok=0 Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda=1 Orta, bazı veya tüm portal alanlarda=2 Orta/belirgin, tüm portal alanlarda=3 Belirgin, tüm portal alanlarda=4	
Fibrozis Yok=0 Fibröz portal genişleme=1 Köprüleşme fibrozisi= 3 Siroz=4	Yapısal değişiklik, fibrozis ve siroz Yok=0 Bazı portal alanlarda fibröz genişleme (kısa fibröz septa var veya yok)=1 Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme (kısa fibröz septa var veya yok)= 2 Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme+ nadir portal-portal köprüleşme= 3 Portal fibröz ekspansiyon+ belirgin P-P veya P-S köprüleşme=4 Belirgin köprüleşme (P-P ve P-s) nadir nodül (inkomplet siroz)=5 Siroz(muhtemelen veya kısmen)=6	Fibrozis Yok=0 Yıldızimsı genişleme septa yok=1 Portal alan genişlemesi+seyrek septa=2 Çok septa, siroz yok=3 Siroz=4

Knodell ve arkadaşları (98), 1981'de ilk kez, asemptomatik kronik aktif hepatitli hastaların biyopsi örneklerini inceleyerek, histolojik aktivite indeksi (HAI) skorlamasını

geliştirmiştir. Bu skorlamada hastaların biyopsileri, periportal nekroz, intralobüler nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis açısından değerlendirilmiştir. 1991’de Scheuer tarafından, nekroinflamasyon ve fibrozisin ayrı ayrı değerlendirildiği bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (99). 1995’te Batts ve Ludwig (100) tarafından modifiye Scheuer sistemi geliştirilmiştir. Aynı yıl, Ishak ve arkadaşları (101) tarafından modifiye Knodell (ISHAK) skorlamasını içeren bir çalışma yayınlamıştır. Bu skorlamada, histolojik aktivite derecesinin (interface hepatit, fokal nekroz, konfluent nekroz, portal inflamasyon) değerlendirilmesinin yanı sıra, fibrozis evresi de ayrıca 0-6 puan arasında değerlendirilmiştir. Bu sayede hastalığın nekroinflamatuvar aktivitesi ile ilgili parametreler “Grade” ve fibrozis düzeyi de “Stage” olarak hesaplanabilmiş ve hastalık evresinin daha doğru değerlendirilmesi mümkün olmuştur. 1996’da, Fransa’da METAVIR çalışma grubu tarafından, kronik HCVli hastaların biyopsileri incelenerek, METAVIR skorlama sistemi ortaya konmuştur (102), (103). Bu sistemde de nekroinflamasyon ve fibrozis ayrı ayrı değerlendirilmiş olup, fibrozis evresi ISHAK skorundan farklı olarak F0-F4 olarak belirtilmiştir.

Günümüzde ISHAK (Modifiye Knodell), Knodell ve METAVIR skorları daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.12. Hepatit D Virüsü

Hepatit D virüsü, 1977’de Rizzetto tarafından, HBVli hastaların serumlarında tanımlanmış olan defektif bir RNA virüsüdür (104). Delta virüs ya da delta ajanı olarak da isimlendirilmektedir.

Enfekte hücrelerde, HDV genom replikasyonu ve nükleokapsid benzeri RNP oluşumu, HBV’den bağımsızdır. Ancak RNP’nin hücreden çıkabilmesi için, HBV zarf proteinlerine ihtiyacı vardır. HBV’nin yokluğunda paketlenme gerçekleşemez ve HDV hücre dışına yayılım gösteremez. Bu nedenle HDV, HBV’nin satellit virüsüdür. Delta enfeksiyonu HBV ile aynı anda ya da daha önce HBV ile enfekte olmuş bireylerde görülmektedir (105). Mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, HDV ile enfekte bireylerin çoğunda HBV replikasyonunun baskılandığı bilinmektedir.

2.13. Viroloji

Hepatit D virüsü; RNA genomu, delta antijeni ve HBV tarafından oluşturulmuş lipoprotein bir zarfı içermektedir.

HDV, insan hepatit virüsleri içerisinde en küçük genoma sahip olan virüstür. Yaklaşık 1700 nükleotitten oluşan, tek sarmallı, negatif polariteli, sirküler bir RNA virüsüdür (106). G+C (guanin+sitozin) oranı yüksektir, yoğun baz çiftleşmesi olur ve çomak görünümündedir. 8 HDV genotipi tanımlanmıştır (107).

Hepatit D antijeni, HDV'nin kodladığı tek proteindir ve virüsün yapısal bir bileşenidir. 27 kd ve 24 kd ağırlığında iki HDAg formu tanımlanmıştır.

HDV'nin lipoprotein zarfı, HBV tarafından sağlanır ve HBV ile aynı zarf proteinlerini (S, L, M) içerir.

2.14. HDV Replikasyonu

HDV yalnızca karaciğer hücrelerinde replike olabilmektedir (108). Zarfında bulunan HBsAg nedeniyle hücreye HBV'ye benzer şekilde girer (109). Virüsün kendi RNA polimeraz enzimi yoktur, hücresel RNA polimeraz II ile replike olur.

Küçük HDAg molekülü (S-HDAg), HDV replikasyonu için gereklidir ve virüsün nükleusa yönlendirilmesinde rol alır. Nükleusta HDV RNA'nın antigenomik RNA'ya transkripsiyonu gerçekleşir. İki çeşit antigenomik RNA bulunmaktadır, bunlar: 0.8 kb uzunluktaki, HDAg translasyonunda rol alan mRNA ve 1.7 kb uzunluktaki, HDV genomuna transkripsiyonu sağlayan komplementer RNA'dır. Konak RNA polimeraz II enzimi, HDAg ile bağlanıp aktive olur ve 0.8 kb'lık RNA sentezinde rol alır. Ayrıca, genomik ve transgenomik RNA transkripsiyonu da RNA polimeraz II tarafından gerçekleştirilir (110).

Büyük HDAg molekülü (L-HDAg), HDV RNA replikasyonunu baskılar. Ayrıca, virionun oluşum aşamasında HDV RNA ile HBsAg etkileşimini sağlayarak, paketlenmede görev alır. Delta virionunun tamamlanması ve oluşan virüsün hücreden salınımı, hücrede HBV varlığına bağlıdır.

2.15. HDV Enfeksiyonu

Delta virüsü, enfeksiyon oluşturmak için HBV'ye ihtiyaç duyar. HDV'nin kodladığı tek protein olan HDAg, enfekte konakta Anti HDV IgM veya Anti HDV IgG oluşumuna neden olan spesifik bir immün yanıtı yol açabilmektedir.

HDV ile enfekte bireylerde; serumda HDV RNA, HDAg ve Anti HDV'nin düzeyleri ve görülme zamanlarına göre, HDV ilişkili 3 farklı klinik tablodan söz edilebilmektedir:

1. Akut HBV-HDV Koenfeksiyonu

2. Kronik HBV taşıyıcısında HDV Süperenfeksiyonu

3. Kronik HDV Enfeksiyonu.

2.15.1. Akut HBV-HDV Koenfeksiyonu: Hastanın eş zamanlı HBV ve HDV virüsleriyle enfekte olmasıyla ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak sıklıkla, akut HBV enfeksiyonundan ayırt edilemez ve kendini sınırlar. Önce HBV'ye bağlı daha sonra da delta virüsüne bağlı transaminazlarda iki kez pik görülür. Klinik seyri genelde benignedir ve hastaların %90'ında akut HBV'ye benzer şekilde iyileşme görülür, %2-8 oranında kronikleşme de gösterilmiştir (111). İntravenöz ilaç bağımlılarında, HBV-HDV koenfeksiyonu ile karaciğer yetmezliği gelişim sıklığının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (112).

2.15.2. HBV-HDV Süperenfeksiyonu: Kronik HBV taşıyıcısında akut HDV enfeksiyonu; daha önce tanınmayan bir HBV taşıyıcısında ciddi bir akut hepatit veya önceden var olduğu bilinen kronik HBV'nin akut alevlenmesi olarak ortaya çıkabilir. Hastaların hemen hemen tamamında kronik HDV enfeksiyonuna ilerleme görülmektedir (113). HBV replikasyonu genellikle HDV tarafından baskılanır.

Tabloda, HBV-HDV koenfeksiyonu, HBV-HDV süperenfeksiyonu ve kronik HDV enfeksiyonu ile ilgili viral belirteçlerin özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 4. HBV-HDV koenfeksiyonu, süperenfeksiyonu ve kronik HDV Enfeksiyonunun özellikleri.

Viral Belirteçler	Akut HBV/HDV Koenfeksiyonu	Akut HDV Süperenfeksiyonu	Kronik HDV Enfeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti HBc IgM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDAg	Erken dönemde kısa süreli, sıklıkla saptanamaz	Erken dönemde ve geçici, sıklıkla saptanamaz	Saptanamaz
Serum HDV RNA	Erken dönemde, geçici, HDAg'den daha uzun süre pozitif	Erken dönemde ve uzun süreli pozitif	Pozitif
Total Anti HDV	Geç, düşük titrede pozitif	Hızla artan titlerde pozitif	Yüksek titrede pozitif
Anti HDV IgM	Geçici süreyle pozitif	Hızla artan titlerde kalıcı pozitif	Değişken, genellikle yüksek titlerde pozitif
Karaciğer dokusunda HDAg	Negatif	Pozitif	Çoğunlukla pozitif, ilerleyen evrelerde negatifleşebilir.

Kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda siroz gelişme sıklığı artmıştır. 2009'da yayınlanan Kronik HDVli hastaların 28 yıl izlendiği bir kohort çalışmasında; izlemde %30 hastada siroz geliştiği, %15'ten azının karaciğer ilişkili komplikasyonlar nedeniyle öldüğü ve bu durumun persistan HDV replikasyonunun bir sonucu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda yıllık siroz gelişme insidansı %4 ve HCC gelişme insidansı %2.8 olarak bulunmuştur (114).

HDV'nin özellikle, HBV'nin endemik olduğu bölgelerde taranması önemlidir. Daha önceden bilinen kronik HBVli bireyde akut alevlenme durumunda süperenfeksiyonun akla gelmesi gerekir. Bulaş yolları ve HDV açısından taranması gereken durumlar HBV ile benzerdir.

2.16. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları

HBVli hastalarda antiviral tedavinin amacı, kronik karaciğer hastalığıyla ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. HBV replikasyonunun baskılanması; ALT'nin normal değerlere gelmesi, HBeAg kaybı ve karaciğer histolojisinde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (115). HBsAg'nin spontan ya da antiviral tedaviyle kaybının hepatik dekompanse riskini azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.

HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda tedavi kararı verirken, HBV DNA düzeyleri, ALT değerleri ve karaciğer hastalığının şiddeti değerlendirilmelidir. HBV DNA düzeyi >2000 IU/mL olan hastalarda, HBV DNA düzeyi arttıkça siroz ve HCC gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (86).

Tüm kılavuzlarda, akut karaciğer yetmezliği, dekompanse siroz, ciddi kronik HBV alevlenmesi gibi hayatı tehdit eden karaciğer hastalığı olanlarda tedaviye mümkün olduğunca erken başlanması önerilmektedir (116).

Kronik HBV tedavisinde, pegile interferon, nükleosid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analogları (tenofovir, adefovir) kullanılabilir. Lamivudin, telbivudin ve adefovire direnç gelişimi yüksek olduğundan, günümüzde öncelikle entekavir, tenofovir disproksil fumarat ya da tenofovir alafenamid tercih edilmektedir. Dekompanse sirozu olan hastalarda IFN tedavisi kontraendikedir. Kronik HBV'de IFN tedavisi yerine NA analogları öncelikle kullanılmaktadır. PegIFN tedavisi ise, NA tedavisi kesilmiş olan hastalarda denenebilir. PegIFN'nin esas kullanım alanı kronik HDVli hastalardır.

2.17. HBV'ye Bağlı Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda Tedavi

EASL 2017 Kılavuzu'na göre (52), kronik HBV'ye bağlı kompanse ya da dekompanse sirozu olan tüm hastalar HBV DNA ve ALT düzeylerinden bağımsız olarak antiviral ilaçlarla tedavi edilmelidir.

AASLD 2018 Kılavuzu'na göre (28), kompanse sirozu olan ve HBV DNA düzeyi >2000 IU/mL olan hastalar ile dekompanse siroz gelişmiş olan hastalar, HBV DNA ve ALT değerlerinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir. Kompanse sirozu olup HBV DNA<2000 IU/mL olan hastalar için de dekompanseasyonun önlenmesi açısından, ALT seviyesinden bağımsız olarak antiviral tedavi önerilmektedir.

2.17.1. HBeAg Pozitif Kronik HBVli Hastalarda Tedavi

HBeAg pozitif kronik HBVli hastaların tedavi kararını verirken ALT ve HBV DNA düzeyleri ile karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon/fibrozis varlığı ya da noninvaziv testlerle fibrozis değerlendirilmesi önemlidir. EASL ve AASLD kılavuzlarına göre tedavi endikasyonları tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 5. EASL 2017 Kılavuzu'na göre HBeAg + Kronik HBVli hastaların izlemi (52)
*(NÜS: Normalin üst sınırı)

HBeAg Pozitif Kronik HBVli Hastalarda EASL'a Göre Takip ve Tedavi Önerileri	
HBV DNA<2000 IU/mL ve ALT normal	Takip
HBeAg pozitif ve HBV DNA 2000-20000 IU/mL, ALT>NÜS*	3-6 ayda bir takip edilir. Karaciğer biyopsisinde orta dereceli inflamasyon /fibrozis varsa tedavi verilmelidir
HBeAg pozitif ve HBV DNA>20000 IU/mL, ALT: 1-2xNÜS*	3-6 ayda bir takip edilir. ALT sürekli yüksekse, yaş>40 ve ailede HCC öyküsü varsa biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sonucuna göre tedavi kararı verilmelidir.
HBeAg pozitif ve HBV DNA>20000 IU/mL, ALT> 2xNÜS*	ALT normalin iki katından yüksek devam ederse, biyopsideki inflamasyon/fibrozis düzeyinden bağımsız olarak tedavi verilmelidir.

- HBeAg pozitif, HBV DNA>20000 IU/Ml ve ailede HCC ya da siroz öyküsü olan, HBV ilişkili ekstrahepatik tutulumu olan (poliarteritis nodosa gibi) hastalar diğer tedavi koşullarını sağlamazlarsa da tedavi açısından değerlendirilmelidir.

- HBeAg pozitif ve ALT devamlı normal, HBV DNA düzeyleri yüksekse, 30 yaşın üzerindeki hastalar, biyopsideki inflamasyon/fibrozisten bağımsız olarak tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 6. AASLD 2018 Kılavuzu'na göre HBeAg+ Kronik HBVli hastaların izlemi (28).

HBeAg Pozitif Kronik HBVli Hastaların AASLD'ye Göre Takip ve Tedavi Önerileri	
HBeAg pozitif, ALT<NÜS, HBV DNA>20000 IU/mL	3-6 ay aralıklarla tedavisiz izlem
HBeAg pozitif, ALT>NÜS ve <2xNÜS, HBV DNA: 2000-20000 IU/mL	1-3 aylık aralıklarla izlenir, HBeAg 6 aydan uzun pozitif kalırsa tedavi verilir.
HBeAg pozitif, ALT>NÜS ve <2xNÜS, HBV DNA>20000 IU/mL	Karaciğer biyopsisi ya da noninvaziv testlerle değerlendirme yapılmalı, evre 2 fibrozis ve üzeri tedavi edilmelidir. Özellikle 40 yaş üstü ve ALT yüksekliği sebat eden hastalar tedavi edilmelidir.
HBeAg pozitif, ALT>2xNÜS ve HBV DNA:2000-20000 IU/mL ise	1-3 aylık aralıklarla izlenir, HBeAg 6 aydan uzun pozitif kalırsa tedavi verilir.
HBeAg pozitif, ALT>2xNÜS ve HBV DNA>20000 IU/mL	Tedavi verilmelidir

2.17.2. HBeAg Negatif Kronik HBVli Hastalarda Tedavi

HBeAg negatif kronik HBVli hastalarda izlem ve tedavi önerileri tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 7. EASL 2017 Kılavuzu'na Göre HBeAg negatif Kronik HBVli hastaların izlemi (52).

HBeAg Negatif Kronik HBVli Hastalarda EASL'a Göre Takip ve Tedavi Önerileri	
HBeAg negatif, HBV DNA<2000 IU/mL, ALT normal	6-12 aylık aralıklarla izlem
HBeAg negatif, HBV DNA:2000-20000 IU/mL, ALT>NÜS	Biyopside orta/ileri derecede inflamasyon/fibrozis varsa tedavi verilmelidir.
HBeAg negatif, HBV DNA>20000 IU/mL, ALT>2xNÜS	Biyopsiden bağımsız olarak tedavi verilmelidir.

- HBeAg negatif, HBV DNA>20000 IU/mL ve ailede HCC ya da siroz öyküsü olan, HBV ilişkili ekstrahepatik tutulumu olan (poliarteritis nodosa gibi) hastalar diğer tedavi koşullarını sağlamazlarsa da tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 8. AASLD 2018 Kılavuzu'na göre HBeAg negatif Kronik HBVli hastaların izlemi (28).

HBeAg Negatif Kronik HBVli Hastalarda AASLD'ye Göre Takip ve Tedavi Önerileri	
HBeAg negatif, HBV DNA < 2000 IU/mL, ALT normal	ALT ve HBV DNA 3-6 ayda bir, HBsAg yılda bir takip ile tedavisiz izlem
HBeAg negatif, HBV DNA > 2000 IU/mL, ALT normal	ALT ve HBV DNA 3 aylık aralıklarla 1 yıl izlenir, ALT normale yıllık izleme devam edilir. ALTde yükselme olursa noninvaziv testler ya da biyopsi yapılır, biyopside fibrozis skoru >F2 ise tedavi verilir. ALT yüksekliği ve HBV DNA>2000 IU/mL olarak devam ederse özellikle 40 yaş üstü hastalarda tedavi verilmelidir.
HBeAg negatif, HBV DNA<2000 IU/mL, ALT>NUS, ALT< 2xNUS	ALT yüksekliği devam ederse biyopsi yapılmalı, biyopside fibrozis skoru, >F2 ise tedavi verilmelidir.
HBeAg negatif, HBV DNA>2000 IU/mL, ALT>NUS, ALT< 2xNUS	ALT yüksekliği devam ederse biyopsi yapılmalı, biyopside fibrozis skoru, >F2 ise tedavi verilmelidir. HBV DNA>2000 IU/mL ve ALT yüksekliği devam ederse özellikle 40 yaş üstü hastalarda tedavi verilmelidir.
HBeAg negatif, HBV DNA <2000IU/ml, ALT>2xNÜS	ALT yüksekliği devam ederse biyopsi yapılmalı, biyopside fibrozis skoru, >F2 ise tedavi verilmelidir.
HBeAg negatif, HBV DNA >2000IU/ml, ALT>2xNÜS	Tedavi verilmelidir.

2.18. Kronik HDV enfeksiyonunda Tedavi

Kronik HDV enfeksiyonunda tedavinin amacı, HDV replikasyonunun baskılanması ile birlikte ALT düzeylerinin normale gelmesi ve karaciğer dokusunda nekroinflamasyonun azalmasıdır. Hastaların ALT seviyeleri, HBV DNA ve HDV RNA düzeyleri değerlendirilerek tedavinin pegIFN, NA analogu ya da ikisinin kombinasyonu olarak başlanmasına karar verilebilmektedir.

Alta yatan siroz varlığı, tedavi seçimini etkiler. Çünkü nükleosid/nükleotid analoglarının HDV'ye karşı etkinliği yoktur, baskılanmış ya da düşük HBV replikasyonu olan kronik HDVli hastalarda tedavide kullanılmazlar; ancak delta sirozu olan hastalarda tedavide NA kullanılabilir. HDV enfeksiyonunun seyrinde HBV DNA düzeyleri değişebilmektedir. HBV DNA düzeyleri yükselirse, tedavide entekavir, TDF ya da TAF kullanılabilir.

Kronik HDV'nin onaylanmış tek tedavisi interferon alfa2a'dır. Pegile IFN alfa2a 180mcg/hafta ya da PegIFN alfa 2b 1.5 mcg/kg/hafta dozunda kullanılmaktadır. Tedavi başarısı (tedavi bitiminden sonra 24 hafta süreyle HDV RNA'nın negatif olması), yapılan çalışmalarda %23-%57 arasında değişmektedir (117), (118), (119). ALT'nin normale gelmesi de genellikle virolojik yanıtı izler. PegIFN tedavisinin yanına NA eklenmesi, HDV replikasyonu üzerine etki göstermez. HIDIT-1 çalışmasında, 48 haftalık pegIFN +/- adefovir tedavisi verilen hastalarda, hastaların %40'ında tedavi bitiminden 24 hafta sonra, HDV RNA negatifliği izlenmiştir. Ancak 4.3 yıllık izlem sonrası yalnızca %12 hastada HDV RNA negatifliği saptanmıştır (120).

Mevcut PegIFN tedavisine yanıtın zayıf olması nedeniyle, delta hepatiti tedavisi için yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Oral prenilasyon inhibitörü loraforinib ve hücre giriş inhibitörü myrcludex B ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (121), (122).

2.19. Kronik HBV ve HDV Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar

2.19.1. İnterferon

İnterferon tedavisi; HBV'nin hücreye girmesi, enkapsidasyonu, DNA transkripsiyonu, RNA traslasyonu gibi birçok aşamada HBV yaşam siklusuna etki etmektedir (123). Kronik HBV enfeksiyonunda seçilecek interferon Pegile IFN alfa2a'dır ve 180 mcg dozunda haftada bir subkutan yolla 48 hafta boyunca uygulanmaktadır. PegIFN tedavisi, kompanse karaciğer hastalığı olan, uzun süreli tedavi almak istemeyen genç hastalarda tercih edilebilmektedir. Kısa süreli tedaviyle uzun süreli immunolojik yanıt sağlayabilme avantajı vardır. Dezavantajları ise; tedavi yanıtının değişkenlik göstermesi, tolerasyonunun güç olması, yan etki profilinin yüksek olması, dekompanse siroz hastalarında, kompanse sirozu ve portal hipertansiyonu olan hastalarda kullanılamamasıdır. Otoimmun hastalığı olanlarda, ciddi lökopenisi ve trombositopenisi olanlarda, kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, psikiyatrik hastalıklarda da interferon tedavisi tercih edilmemelidir. En sık görülen yan etkisi grip benzeri sendrom, halsizlik, yorgunluktur. Kemik iliği supresyonu, tiroid fonksiyon testi anormallikleri ve otoimmun hastalık gelişimi açısından hastalar takip edilmelidir.

2.19.2. Nükleosid/Nükleotid Analogları

Doğal nükleosid/nükleotidlere benzerlik gösterirler ve HBV polimeraz enzimini inhibe ederler. Lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disproksil fumarat ve tenofovir alafenamid bu gruptadır.

Lamivudin: Lamivudin, sistidin analogudur ve hücre içerisinde aktif forma çevrilir. Aktif formu, virüsün revers transkriptaz aktivitesini yarışmalı inhibe ederek etki gösterir (123). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda günlük doz 100mg'dır. Ucuz olması ve yan etki profilinin az olması avantaj olmakla birlikte günümüzde yüksek ilaç direnci nedeniyle tercih edilmemektedir. HIV ile koenfekte hastalarda tedavide 300mg/gün dozunda kullanılabilir. En sık görülen yan etkileri, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve halsizliktir.

Entekavir: Guanozin nükleosid analogudur. Tedavi naiv hastalarda 0.5mg/gün, daha önce lamivudin kullanmış olan ya da dekompanse sirozu olan hastalarda 1mg/gün dozunda kullanılır. En sık yan etkileri, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, halsizlik, öksürük, karın ağrısıdır. Yan etkileri doz bağımlı değildir. Direnç gelişim oranı azdır. Ancak lamivudin direnci gelişmiş olan hastalarda entekavir direnci de görülebildiği için, bu hastalarda entekavir yerine tenofovir tercih edilmelidir (124).

Tenofovir: Tenofovir adenozin monofosfat analogu bir antiviraldir. Tenofovir disproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) olmak üzere iki farklı molekülü vardır. TDF bir ön ilaçtır ve hücre içerisinde aktif hale gelir. Tenofovir, tedavi naiv hastalarda ya da daha önce başka ilaçlarla yanıt alınamayan hastalarda kullanılabilir. TDF alan hastalarla yapılan çalışmalarda, 8 yıla kadar izlenen hastalarda dahi ilaç direnci gösterilmemiştir (125). Tenofovir alafenamidin TDF'ye göre üstünlüğü ise, daha düşük dozda antiviral etkiye sahip olması, daha az sistemik maruziyet yapması ve bu nedenle de renal ve kemik toksisitesinin daha az olmasıdır (28), (126).

Telbivudin: Telbivudin, timidin nükleosid analogudur. Lamivudin ve adefovire göre daha potent olmakla birlikte, yüksek ilaç direnci görülmesi ve myopati, nöropati gibi yan etkilerinin olması nedeniyle günümüzde pek tercih edilmemektedir. Böbrekler üzerine şaşılabilecek bir olumlu etkisi vardır.

Adefovir: Adefovir nükleotid analogu bir ön ilaçtır. Geçmişte lamivudine dirençli hastalarda tedavide kullanılırken günümüzde yerini tenofovire bırakmıştır. İlaç nefrotoksitesinden ötürü düşük dozda onaylanmış ve bu yüzden suboptimal bir etkiye ve yüksek direnç oranına sahip olmuştur.

2.20. Noninvaziv Fibrozis Testlerinin Değerlendirilmesi

Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde altın standardı tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Ancak biyopsi invaziv ve maliyetli bir işlemdir. İnvaziv bir işlem olması, hastalar tarafından da tercih edilmeme nedeni olabilmektedir. Örneklemenin küçük bir alandan yapılmasına bağlı varyasyonlara ve tanıda değişkenliğe yol açabilmektedir. Ağrı, kanama, peritonit, viseral organ perforasyonu gibi komplikasyonları olabilmektedir. Karaciğer biyopsisi ilişkili mortalite ise en sık kanama ile ilişkilidir ve oldukça nadirdir, yapılan çalışmalarda %0.09 sıklıkta olduğu gösterilmiştir (127).

Son yıllarda karaciğer fibrozisinin noninvaziv değerlendirilmesi için serolojik ve radyolojik yöntemler geliştirilmiştir. Noninvaziv testler klinik olarak, kronik karaciğer hastalığında fibrozis evresinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Özellikle kronik viral hepatitli hastalarda, hastanın başlangıç değerlendirilmesinde noninvaziv testlerin kullanılması, ilerleyen dönemde tedavi ve takip açısından fayda sağlamaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve primer sklerozan kolanjiti olan hastalarda da bu testler kullanılmaktadır (128), (129).

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntem, transient elastografidir. Diğer bir ultrason temelli yöntem, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI)'dir. MR elastografi de karaciğer sertliğini ölçmeye yarayan, ultrason temelli yöntemlere göre karaciğerin daha ayrıntılı incelenmesini sağlayan noninvaziv bir tetkiktir.

Fibrozis değerlendirmesi için çeşitli biyokimyasal belirteçler ve bunları birlikte değerlendiren çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En sık kullanılanlar; APRI, Fibrotest, Hepascore, Fibrospect, FIB-4 indeksi ve NAFLD fibrozis skorudur. Özellikle HCVli, HBVli ve NAFLDli hastalarda noninvaziv testlerle fibrozisin değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur (9), (10), (13), (129). Bu testlerin genel olarak, ciddi fibrozisi olan (F3-F4) hastalarla, fibrozisi olmayan (F0-F1) hastaları ayırt edebildiği gösterilmiştir (130).

2.20.1. Radyolojik Noninvaziv Testler

Elastografi ve konvansiyonel radyolojik kesitsel incelemeler (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi [BT], manyetik rezonans görüntüleme [MRG]), karaciğer fibrozisinin değerlendirmek için kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

Elastografi: Elastografi, mekanik dalgalar uygulayarak ve görüntüleme yöntemlerini kullanarak, karaciğer dokusunda dalgaların yayılma hızını ölçen ve bu şekilde karaciğer sertliğini değerlendiren yöntemdir. Elastografi modaliteleri, ultrason temelli yöntemler (Transient elastografi [TE], acoustic radiation force impulse imaging [ARFI], iki boyutlu shear wave elastografi [SWE]) ile MR elastografi (MRE)'yi içermektedir.

Transient Elastografi: Transient elastografi (TE) düşük frekanslı (50 Hz) ve amplitüdlü titreşimler kullanılarak gerçekleştirilir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalgalar (enine dalga, shear wave) karaciğer parankiminde çoğalarak yayılır. Dalgaların dokudaki yayılma hızı pulse eko ultrason ile ölçülür. Dalgaların iletim hızı dokunun elastisitesi ile ilişkilidir. Dokunun sertliği (stiffness) arttıkça, dalganın yayılım hızı artar (131). Probdaki dedektör ile dalgaların yayılım hızı algılanır ve kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir, ölçüm sonucu 2.5 ile 75 kPa arasında değişebilmektedir. Önemli derecede fibrozis (F2) veya siroz (F4) için sınır değerleri altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, klinikte yaygın kullanılan değerlere göre >7 kPa önemli derecede fibrozisi (F2-F3), >11-14 kPa da sirozu (F4) göstermektedir. Transient elastografi, primer olarak kronik HCVli hastalarda ve daha az sayıda kronik HBV ve diğer karaciğer hastalıkları olan, özellikle Asyalı hastalarda değerlendirilmiştir (132), (133). Kronik HDVli hastalarda TE ile fibrozis değerlendirmesinin yapıldığı az sayıda çalışma mevcuttur (8).

Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): ARFI dalgaların yayılma hızını ölçerek, doku sertliğinin ve dolayısıyla da karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesini sağlayan, ultrason temelli bir yöntemdir. Kısa süreli, yüksek yoğunluklu bir akustik puls ardından, doku yer değiştirmesi ölçülür. Oluşan doku yer değişikliği, uygulanan kuvvetin gücüyle direkt ilişkilidir. Transient elastografi ile ARFI'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki yöntemin kronik karaciğer hastalığındaki fibrozisi değerlendirme başarısı benzer bulunmuştur; ancak ARFI'nin obez hastalarda fibrozisi gösterme başarısının düşük olduğu gösterilmiştir (134).

Shear Wave Elastografi: Shear wave (enine dalga) elastografisi de, ultrason temelli olarak karaciğerin sertliğini ölçmeye yarayan yöntemlerdendir. Transient elastografiyle ve serolojik testlerle karşılaştırıldığında, önemli derecede fibrozisi daha doğru gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (135), (136) .

MR Elastografi: Manyetik rezonans elastografi, gerekli teknolojinin bulunduğu merkezlerde, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Ultrason temelli tetkiklere göre, sınırlı bir alanı değil tüm karaciğeri değerlendiriyor olması üstünlüğü vardır. Fibrozisi değerlendirmede karaciğer biyopsisinden daha üstün olması muhtemeldir. Hem elastografik tetkik hem de görüntüleme tek seansta aynı cihazla yapılabilmektedir.

2.20.2. Serolojik Fibrozis Testleri

Serolojik fibrozis testleri, direkt ve indirekt fibrozis belirteçleri olarak ikiye ayrılmaktadır. İndirekt fibrozis belirteçleri, karaciğer fonksiyonundaki değişiklikleri yansıtan, ancak hücre dışı matriks metabolizmasını yansıtmayan testlerdir. Bunlar aminotransferazlar, GGT, total bilirubin, alfa 2 makroglobulin, haptoglobin, trombosit, koagülasyon testleridir. Bu belirteçlerin kombinasyonu ile çeşitli biyokimyasal fibrozis panelleri geliştirilmiştir. APRI, FIB-4, Fibrotest, Hepascore bunlardan bazılarıdır.

Karaciğer fibrozisi ekstrasellüler matriks bileşenlerinde kalitatif ve kantitatif değişikliklere neden olmaktadır. Fibrozisin potansiyel belirteçleri arasında, kollajen sentezi ve yıkımında yer alan enzimler, matriks sentezi ve yıkımında yer alan enzimler, hücre dışı matriks glikoproteinleri ve proteoglikanları/glikozaminoglikanları bulunur. Bu belirteçlerden bazılarının kombinasyonu ile çeşitli paneller geliştirilmiştir. FibroSpect II, European Liver Fibrosis panel (ELF), serum hyaluronik asit düzeyi, AST ve albümin düzeylerinin kombinasyonu ile oluşturulan SHASTA bunlardan bazılarıdır.

APRI: Hastanın AST ve trombosit değerleri kullanılarak hesaplanır.

APRI: $[(\text{Hastanın AST değeri} / \text{AST'nin üst sınırı}) / \text{trombosit sayısı}] \times 100$ formülü ile hesaplanır. Formüle yerleştirilecek trombosit sayısı mm³ başına düşen trombosit sayısının 1000'e bölünmesi ile elde edilir. APRI'nin özellikle kronik HCV enfeksiyonu olanlarda ve HIV-HCV koenfeksiyonu olanlarda fibrozisin değerlendirmesinde kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (137), (138). Kronik HBV enfeksiyonda fibrozis değerlendirmesinde kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (9), (12). APRI skorunun > 1.5 olması ileri fibrozisle ilişkilendirilmiştir.

FIB-4 İndeksi: FIB-4 hastanın AST, ALT, trombosit değerleri ve yaşı ile hesaplanır. FIB-4 1.45-3.25 arasında ise orta dereceli, >3.25 ise ileri fibrozisle ilişkilendirilmiştir. Kronik HCV hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda ileri fibrozis için iyi bir öngördürücü olduğu

gösterilmiştir (139), (140). NAFLDli hastalarda diğer serolojik testlere göre fibrozisi daha iyi gösterdiğini belirten bir çalışma mevcuttur (141). Ayrıca günlük en az 10 gr alkol tüketimi olan hastaların değerlendirildiği bir retrospektif kohort çalışmasında, yüksek FIB-4 değerinin, yüksek HCC gelişim insidansı ile ilişkili olduğu, özellikle orta-ileri derece alkol tüketimi olanlarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (142).

NAFLD Fibrozis Skoru: NAFLD fibrozis skoru, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda; hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, kan şekeri değerleri, aminotransferaz düzeyleri, trombosit sayısı ve albümin kullanılarak hesaplanan bir noninvaziv serolojik testtir. -1.455'in altındaki değerlerde fibrozisin dışlanabileceği, >0.676 olduğunda ise yüksek olasılıkla ileri fibrozisin varlığının öngörülebileceği bildirilmiştir (129).

Fibrotest, Fibrosure: Fibrotest ve Fibrosure, sırasıyla Avrupa'da ve Amerika'da kullanılan; alfa 2 makroglobulin, haptoglobulin, gamma globulin, apolipoprotein A1, GGT, bilirubin ve hastanın yaşı ile cinsiyeti kullanılarak hesaplanan noninvaziv fibrozis testleridir. Bu testler ticari kitlerle yapılmaktadır. Bu yönüyle pratik değildir. Ayrıca Fib-4'ten çok büyük üstünlükleri de yoktur.

Fibrospect II: Fibrospect II paneli, serum hyaluronik asit, doku metalloproteinaz 1 inhibitörü (TIMP-1) ve alfa 2 makroglobulin kullanılarak hesaplanır. Kronik HCVli hastalarda fibrozisin değerlendirilmesinde öngördürücü olabileceği belirtilmiştir (143).

European Liver Fibrosis panel (ELF): ELF, hyaluronik asit düzeyi, tip 3 kollajenin aminoterminal peptit düzeyini ve TIMP-1'i içeren bir noninvaziv fibrozis panelidir. 1021 hastanın değerlendirildiği, çok merkezli bir kohort çalışmasında, bu panelle fibrozisin %90 sensitivite ile saptandığı, fibrozis yokluğunun da %92lik bir negatif prediktif değerle gösterildiği bildirilmiştir. Özellikle alkolik karaciğer hastalığı ya da NAFLDsi olan hastalarda, fibrozisi göstermede daha iyi olduğu belirtilmiştir (144).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan 2013-2018 yılları arasında HBsAg istenen ve pozitif sonuçlanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastalardan anti-delta pozitif olanlar ve olmayanların yaşları, cinsiyet bilgileri, HBsAg istendiği tarihten önce ve sonraki 3 aylık dönemde istenen kan biyokimyası, hemogram değerleri, HBV DNA düzeyleri, HBsAg S/Co değerleri, anti-delta pozitif olanlarda HDV RNA düzeyleri kaydedildi. Aynı dönemde birden fazla tetkik istendiğinde HBsAg istek tarihine en yakın olan test sonucu değerlendirmeye alındı.

Karaciğer biyopsisi olan hastaların biyopsileri, elastografi ölçümü olan hastaların sonuçları kaydedildi. Elastografi, Fibroscan®, Echosense, Fransa cihazıyla yapıldı. Fibroscan ölçümlerinde Fibroscan Reporting Guidelines standartlarına uygun davranıldı*. Hastaların kullandıkları antiviral tedaviler kaydedildi. Yeterli verisi olan hastaların Fib-4 ve APRI skorları hesaplandı. FIB-4 için <1.45 değeri düşük, 1.45-3.25 değeri orta, >3.25 değeri ileri fibrozis olarak kabul edildi. APRI skorunda <0.5 düşük, 0.5-1.5 orta, >1.5 ileri fibrozis olarak değerlendirildi.

3.1. Dışlanma Kriterleri

- Hastane kayıtlarında elektronik hasta dosyası olmayan, yaş cinsiyet bilgileri olmayan hastalar değerlendirmeye alınmadı. 18 yaşın altındaki hastalar değerlendirmeye alınmadı.
- Anti-HCV ve anti-HIV pozitif olan hastalar değerlendirmeden çıkartıldı.
- İki farklı protokol numarasıyla iki kez girişi olan bir hasta değerlendirilmeye alınmadı.
- Karaciğer nakli sonrası biyokimyasal değerleri olan bir hasta değerlendirmeye alınmadı.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Delta pozitif ve negatif olan hastaların daha gerçekçi karşılaştırılabilmesi için her iki gruptan tedavi almayan hastalar ayrıca analiz edildi. Her iki gruptan ileri fibrozis olan hastalar yaş, kan biyokimyası, HBV DNA düzeyleri, HBsAg S/Co değerleri bakımından karşılaştırıldı. HBsAg S/Co değerlerinin ilişkili olabileceği parametreler Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildi.

*Fibroscan Reporting Guidelines” <https://wp.uthscsa.edu/tackle/wp-content/uploads/sites/65/2018/11/FibroscanReportingGuidelines.11.9.18-resized.pdf>, Version 1.0, 11.9.2018

Çalışma grubumuzda Fibroscan ölçümlerinin ileri fibrozisle ilişkili olan sınır değerini (cut-off) hesaplamak için karaciğer biyopsisi ve Fibroscan ölçümü birlikte var olan hastalarda Ishak skoruna göre F5-6 olan hastaların Fibroscan ölçümleri ROC analizine tabi tutuldu ve optimum sensitivite ve spesifisite değerlerine sahip olan değer cut-off olarak alındı. Daha sonra biyopsisi olmayan vakalarda bu sınır değer üstündeki Fibroscan ölçümü olan hastalar ileri fibrozis hastası olarak kabul edildi. Biyopsisi olan hastalarda biyopsideki fibrozis değerleri esas olarak alındı. Biyokimya değerlerine ve trombosit sayısına dayalı skorlamalar olan Fib-4 ve APRI değerleri, Fibroscan ve karaciğer biyopsisine dayalı ileri fibrozis değerlendirmesiyle karşılaştırıldı. Fibroscan ve biyopsi verilerine sahip olan hastalarda bazal biyokimya ve hemogram ölçümlerine, cinsiyet ve yaş bilgilerine göre ileri fibrozisle ilişkili parametreler cox regression analizi ile araştırıldı. Çoklu regresyon analizinde ileri fibrozisle ilişkili saptanan parametrelere dayalı ileri fibrozis skoru geliştirildi. Bu skorun ileri fibrozisle ilişkisi Fib-4 ve APRI skorlarıyla ROC analiziyle karşılaştırıldı.

Tanımlayıcı istatistiklerde ve grupların karşılaştırılmasında SPSS version 22.0 (IBM, Armonk, NY) ve MedCalc Statistical Software version 19.1 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019) kullanıldı. Karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi uygulandı. Kategorik verilerde Ki kare testi kullanıldı. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. Mikrobiyolojik Yöntem

Örnekler Anti Delta için ticari bir EIA kiti (DiaPRO, İtalya) ile kalitatif olarak çalışıldı. HBV DNA ve HDV RNA çalışmaları ticari gerçek zamanlı PCR kitleri ile yapıldı (Abbott HBV DNA kit, Abbott m2000sp ve m2000rt cihazları ; HDV Real-TM Quant–Nuclear Laser Medicine, İtalya kitleri ile Rotor-Gene Q –Qiagen cihazı kullanılarak).

4. BULGULAR

Çalışmamız için 2013-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan HBsAg istenen ve pozitif saptanan 993 hastanın dosyası geriye dönük olarak tarandı. 6 hastada anti HCV pozitifliği, 3 hastada da anti HIV pozitifliği saptandığı için çalışma dışı bırakıldı. 18 yaşın altındaki 14 hasta, iki farklı protokol numarasıyla tekrarlayan girişi olan 1 hasta ve karaciğer nakli sonrası biyokimya değerleri olan 1 hasta da çalışmaya alınmadı.

Toplam 968 hasta analizlere dahil edildi. Bu hastaların 351'i kadın (%36.3), 617'si erkek (%63.7), yaş ortalaması 48.3 ± 14.3 idi.

Hastaların 66'sı delta pozitif (2'si zayıf pozitif) (%6.8), 902'si (%93.2) delta negatifti. HBeAg'si istenmiş olan 760 hastanın, 92'sinde (%9.5) HBeAg pozitif saptandı.

Genel populasyonda ve delta pozitif ve negatif olanlarda cinsiyet, HBeAg dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Delta pozitif ve negatif hastaların yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırılması

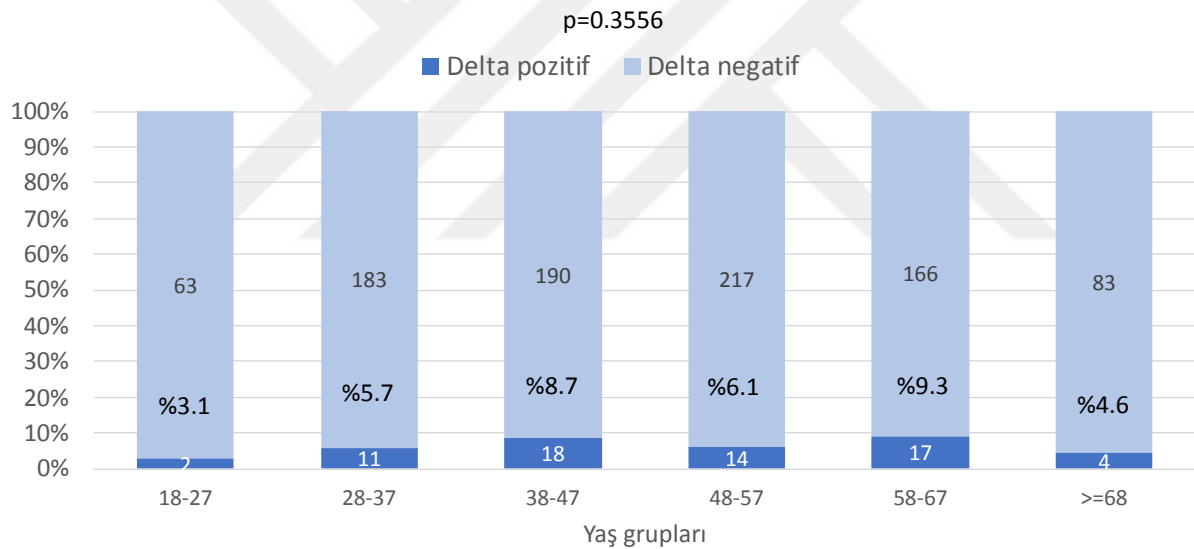
		Genel		Delta Pozitif		Delta Negatif		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kadın	351	36.3	28	42.4	323	35.8	0.2808
	Erkek	617	63.7	38	57.6	579	64.2	
HBeAg	Pozitif	92	12.1	6	12.0	86	12.1	0.9812
	Negatif	668	87.9	44	88.0	624	87.9	
Yaş (Ortalama $\pm$ SD)		48.3 $\pm$ 14.3		48.2 $\pm$ 14.4		49.7 $\pm$ 13.7		0.4176

HBV enfeksiyonu erkeklerde daha çok kronikleştiği için delta negatiflerde ve pozitiflerde erkek cinsiyeti daha yüksek görülmektedir. Delta pozitiflerin %57.6'sını erkek, %42.4'ünü kadın hastalar oluşturmaktadır. Delta negatiflerde ise, hastaların %64.2'si erkek, %35.8'i kadındır.

Delta enfeksiyonu olanlarda cinsiyet ayrımı sadece HBV enfeksiyonu olanlara göre daha az belirgindir, ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Delta hastası sayısının az olmasının da bunda rolü olabileceği düşünülmektedir.

HBeAg pozitiflik oranı delta pozitif ve negatif olanlarda hemen hemen aynıdır. Her iki grupta da %12.1 hastada HBeAg pozitifliği bulunmaktadır. Delta pozitiflerde HBV virüsünün baskılanmasından dolayı daha az HBeAg pozitifliği beklenebilir, ancak sonuç böyle görünmemektedir.

Delta pozitifliğinin yaşlara göre dağılımı Şekil 8’de görülmektedir. Delta enfeksiyonu en fazla, 38-47 yaş arasında (18 hasta) en az ise 18-27 yaş arasında (2 hasta) görülmektedir. Delta enfeksiyonunun 18-27 yaş grubunda daha az olması, deltanın toplumda giderek azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. >68 yaşta az görülmesi ise, deltaların yaşam sürelerinin daha kısa olması ile ilgilidir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 8. Deltaların yaşa göre dağılımları.

Genel popülasyonda ve delta pozitif ve negatiflerdeki bazal laboratuvar değerlerinin median değerleri Tablo 10’da görülmektedir.

Tablo 10. Delta pozitif ve negatif HBVli hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

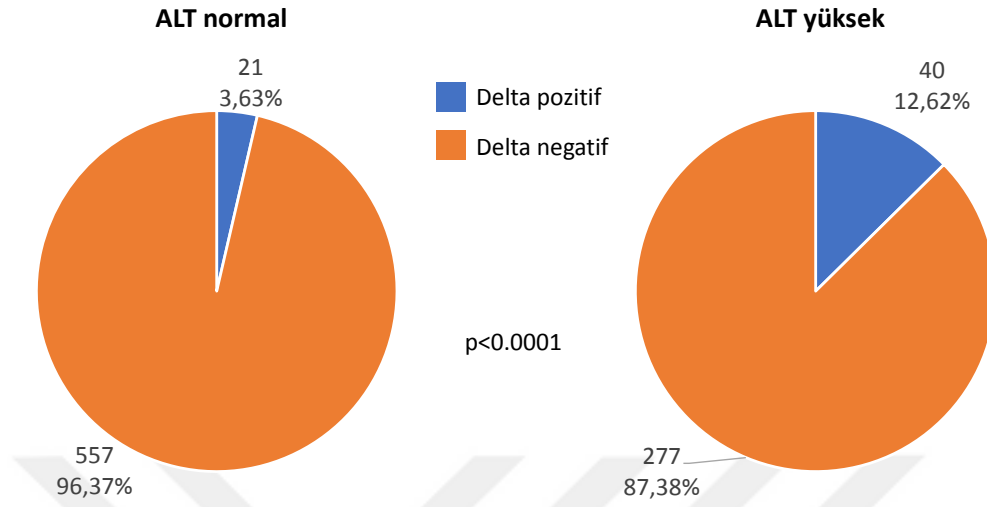
	Bütün popülasyon		Delta negatifler		Delta pozitifler		
	N	Median	N	Median	N	Median	p
LogHBVDNA	965	3.025	902	3.136	63	2.004	<0.0001
LogHDVRNA	54	5.246			54	5.246	
HBsAg S/CO	968	3390	902	3444	66	3086	0.2060
AST	892	27	830	26	62	46.5	<0.0001
ALT	895	30	834	29	61	52	<0.0001
ALP	870	78	810	77	60	88	0.0027
GGT	868	27	807	25	61	56	<0.0001
T.Prot	843	7.3	784	7.3	59	7.6	0.0011
Alb	850	4.5	792	4.5	58	4.2	0.0021
INR	770	1.00	713	1.00	57	1.10	0.0004
Tbil	840	0.63	782	0.62	58	0.72	0.0206
Dbil	755	0.24	703	0.24	52	0.32	0.0032
Hb	864	14.1	804	14.2	60	13.35	0.0296
WBC	863	6650	804	6685	59	5500	<0.0001
Trombosit	865	210000	804	215500	61	136000	<0.0001

Delta enfeksiyonu, hepatit B virüsünün replikasyonunu baskıladığı için, deltalarda HBV DNA düzeyi daha düşük olmaktadır. Deltalarda, log HBVDNA median değeri 2.004 iken, delta negatiflerde 3.025 saptanmıştır ($p<0.0001$).

Kabaca HBsAg düzeyleri ile paralellik gösteren HBsAgS/CO'su iki grupta farklılık göstermemektedir.

Delta enfeksiyonu daha aktif ve ileri bir karaciğer hastalığına yol açtığı için, deltalarda bütün karaciğer enzimleri daha yüksek bulunmaktadır. AST'nin median değeri delta negatiflerde 26, deltalarda 46.5 saptanmıştır. ALT'nin median değeri delta negatiflerde 29, deltalarda 52'dir. ALP'nin median değeri, delta negatiflerde 77, deltalarda 88'dir. GGT'nin median değeri delta negatiflerde 25, deltalarda 56'dır. Transaminazların ve GGT'nin yüksekliği istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$).

ALT yüksekliği ile delta enfeksiyon sıklığı arasındaki ilişki şekil 9’da gösterilmiştir.

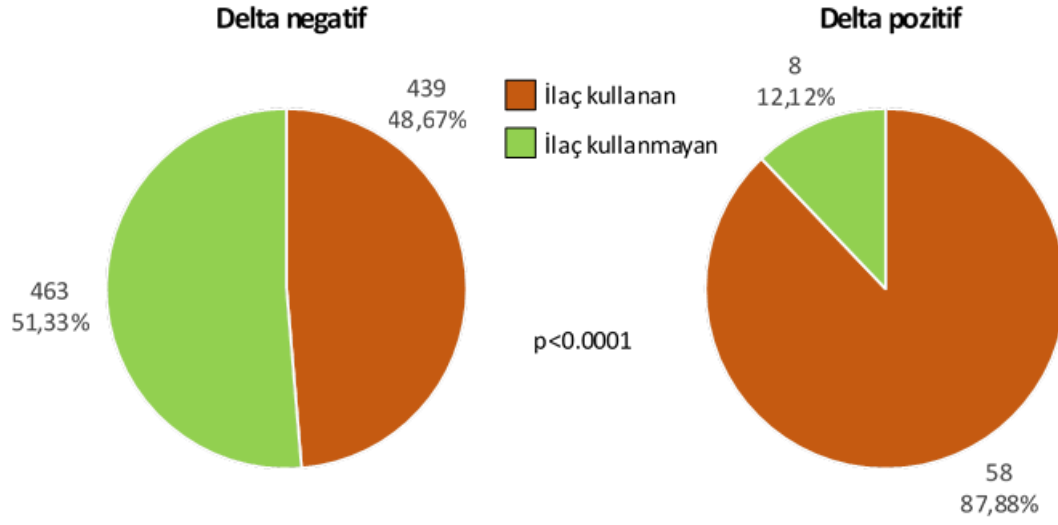


Şekil 9. ALT normal ve yüksek olan grupta deltaların dağılımı.

(Kadınlarda $N < 34$ U/l, Erkeklerde $N < 45$ U/l)

61 delta hastasının 40'ı ALT yüksek olan hasta grubundadır. 21 hastanın ise ALT değerleri normaldir. Tersinden bakarsak, ALT normal olan hasta grubunun %96,37'sini delta negatif kronik HBVli hastalar oluştururken, ALT yüksek hasta grubunun %87,38'ini delta negatif kronik HBVli hastalar oluşturmaktadır. Bu da bize deltaların ALT değerlerinin, delta negatiflere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Delta enfeksiyonu neredeyse her zaman karaciğerde daha ileri bir bozuklukla birlikte olduğu için, transaminaz yüksekliğinin daha fazla olması beklenen bir durumdur. Yani delta enfeksiyonu olanlarda inaktif taşıyıcılık hemen hemen hiçbir zaman söz konusu değildir. Bunun için de delta enfeksiyonu ALT yüksek olanlarda daha fazla görülmektedir.

Lökosit ve trombosit değerleri de deltalarda daha düşüktür. Deltalarda lökosit median değeri 5500/mm³, delta negatiflerde 6685/mm³'tür ($p < 0.0001$). Trombosit median değerleri ise, deltalarda 136000/mm³, delta negatiflerde 215500/mm³'tür ($p < 0.0001$). Bu bulgular da deltaların ileri karaciğer hastalığı ile birlikteliğini destekler niteliktedir.



Şekil 10. Delta pozitif ve negatif kronik HBV'li hastaların ilaç kullanımı bakımından karşılaştırılması.

Delta pozitif ve negatif hasta gruplarında antiviral tedavi kullanma oranları Şekil 10'da gösterilmiştir. Delta hastaları daha çok interferon kullanmış oldukları için bu grupta ilaç kullanma oranı, delta olmayan HBV'lere göre daha yüksektir. Delta hastalarının %87.88'inin ilaç kullandığı, delta negatiflerin ise %48.67'sinin ilaç kullandığı görülmektedir. Delta olmayan hastaların önemli bir kısmı muhtemelen inaktif taşıyıcı olduğu için bu grupta hastaların yarısından fazlası ilaç kullanmamıştır. Aslında toplum taraması yapılmış olsa ilaç kullanma oranının daha düşük olması beklenmektedir. Ancak bu hastalar hastaneye başvuran hastalar oldukları için ilaç kullanma oranları gerçekte olduğundan daha yüksektir.

Hastaların kullandıkları ilaçlar Tablo 11'de gösterilmiştir. Nükleotid-nükleosid analoglarının kullanımı açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grupta da en çok kullanılan NA analogları entekavir ve tenofovir disproksil fumarattır. Ancak pegIFN kullanımı deltalarda belirgin olarak yüksektir. Bunun nedeni, deltanın etkin tek tedavisinin pegIFN olması ve günümüzde kronik HBV tedavisinde interferon kullanımının yerini NA analoglarının almış olmasıdır.

Tablo 11. Delta pozitif ve negatif kronik HBVli hastaların kullandıkları ilaçların (NA analogları ve pegIFN) ayrıntılı karşılaştırılması.

	Genel		Delta (+)		Delta (-)		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
LAM	47	4.9	6	9.1	41	4.5	NS
ETV	153	15.8	16	24.2	137	15.2	
TDF	270	27.9	26	39.4	244	27.1	
Telbivudin	17	1.8	1	1,5	16	1.8	
Peginterferon	35	3.6	31	47.0	4	0.4	<0.000001

Biyopsi verileri olan hastalardaki fibrozis düzeyleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Aslında biyopsi verilerini değerlendirmek ve karşılaştırmak doğru değildir. Çünkü biyopsiler seçilmiş hastalarda, daha ileri karaciğer hastalığı olması beklenen hastalarda yapılmıştır. Bazı hastaların biyopsileri de başka merkezlerde yapılmıştır.

Yine de biyopsisi var olan hastalara bakıldığında delta enfeksiyonu olanlarda stage 6 oranı daha yüksektir. Delta pozitiflerin %11.1’i, delta negatiflerin ise %1.4’ü stage 6 saptanmıştır. Ancak iki grup arasında stage dağılımı bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunda ileri karaciğer hastalığı veya şüphesi olan HBV hastalarına biyopsi yapılmış olmasının rolü vardır. Erken evre (inaktif taşıyıcı) HBV hastalarının biyopsi verileri bulunmamaktadır.

Tablo 12. Biyopsi stage’lerine göre delta pozitif ve negatif grubun kıyaslanması.

EVRE	Toplam		Delta (+)		Delta (-)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0	23	10.2	2	11.1	21	10.1
1	39	17.3	0	0.0	39	18.8
2	69	30.7	5	27.8	64	30.9
3	49	21.8	6	33.3	43	20.8
4	17	7.6	1	5.6	16	7.7
5	23	10.2	2	11.1	21	10.1
6	5	2.2	2	11.1	3	1.4
Geçerli hasta sayısı	225	23.2	18	27.3	207	22.9

p=0.070

Tablo 13. Erken evre (stage 0-2) ve ileri evre (stage 3-6) hastaların delta pozitif ve negatif hasta dağılımı açısından karşılaştırılması.

EVRE	Toplam		Delta (+)		Delta (-)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-2	131	58.2	7	38.9	124	59.9
3-6	94	41.8	11	61.1	83	40.1
Geçerli hasta sayısı	225	23.2	18	27.3	207	22.9

p=0.133

Biyopsiler, erken ve ileri evre olarak iki gruba ayrıldığında da her iki grup arasında delta pozitif ve negatiflerin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

Noninvaziv fibrozis skorları, son yıllarda karaciğer hastalığının evresini öngörebilmek için sıkça kullanılmaktadır. FIB-4 ve APRI en sık kullanılan fibrozis göstergeleri arasındadır. Bu skorlar çok basit laboratuvar tetkiklerine dayandırıldıkları ve valide edilmiş oldukları için en azından kimde ileri karaciğer hastalığından kuşkulandırılabileceği konusunda fikir vermektedir. APRI skoru hesaplanırken, hastanın AST değerindeki değişimin trombosit oranı değerlendirilmektedir. Dolayısıyla AST ve PLT değeri sistemde olan tüm hastaların APRI skorları değerlendirilmiştir. FIB-4 skoru ise, hastanın yaşı, AST, ALT ve trombosit değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Çoğu hastada ilgili laboratuvar verileri olduğu için bu iki skor bizim popülasyonumuzda, karaciğer hastalığı evreleri hakkında biyopsiden daha iyi fikir verecektir. Bu iki skordan Fib4, APRI'den daha tutarlı bir skora yöntemidir. Çünkü APRI sadece AST ve trombosit kullanılarak hesaplanırken, FIB-4 indeksinde AST/ALT oranı, yaş ve trombosit değeri hesaba katılmaktadır. Bu durum FIB-4'ün daha iyi bir fibrozis göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Fib4	Toplam		Delta (+)		Delta (-)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Fib4<1.45	527	61.4	16	26.2	511	64.1
Fib4 (1.45-3.25 arası)	173	20.2	22	36.1	151	18.9
Fib4>3.25	158	18.4	23	37.7	135	16.9
Geçerli hasta sayısı	858	88.6	61	92.4	797	88.4

p<0.0001

Tablo 14. FIB-4 indeksine göre delta pozitif ve negatif hastaların fibrozis düzeyleri.

Yapılan çalışmalarda, FIB-4 indeksinin <1.45 olmasının ciddi fibrozisi dışlamada yüksek negatif prediktif değerinin olduğu, >3.25 olmasının da ciddi fibrozis varlığını göstermede yüksek sensitivite ile pozitif prediktif değerinin olduğu gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda da, bu cut-off değerleri kullanılmıştır. Laboratuvar verileri olan 858 hastanın FIB-4 ve 859 hastanın APRI skorları hesaplanmıştır (Tablo 14).

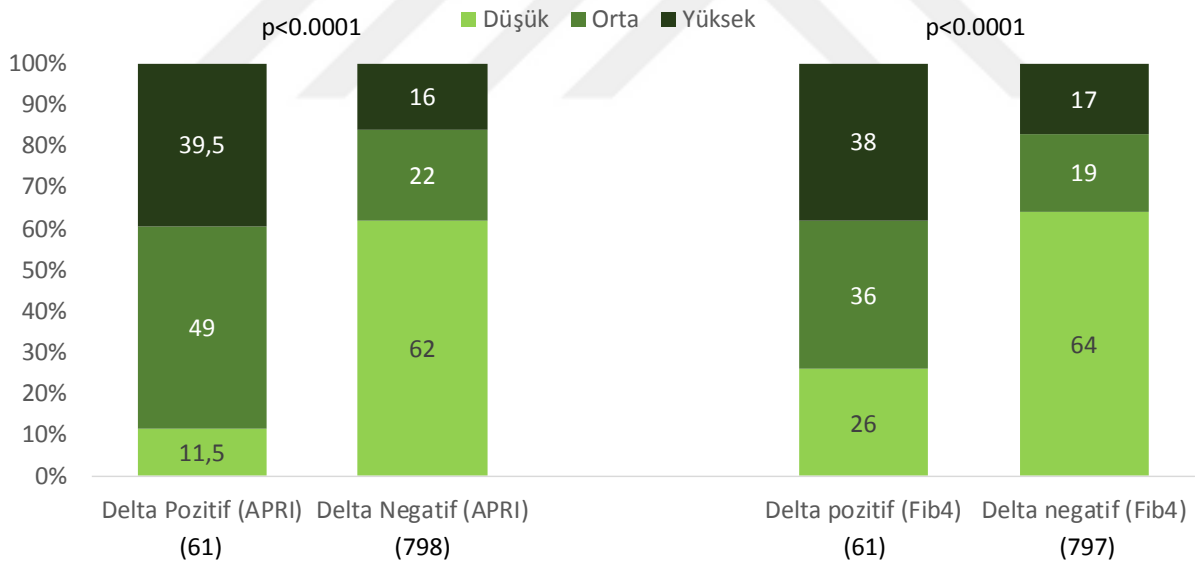
Tablo 14'te görüldüğü gibi, deltaların %37.7'sinin FIB-4 değeri >3.25 iken, delta negatif hastaların yalnızca %16.9'unun FIB-4'ü >3.25'tir. Delta hastalarının daha ileri fibroze sahip olması beklenen bir bulgudur. FIB-4 indeksi <1.45 olan hasta grubuna bakıldığında ise, delta negatif hastaların %64.1'inin bu grupta yer aldığını ancak delta grubunda %26.2 hastanın FIB4<1.45 ve dolayısıyla erken evre karaciğer hastalığına sahip olduğu görülmektedir. Delta pozitif ve negatif hastaların bu dağılımı istatistiksel açıdan da anlamlıdır (p<0.0001).

Tablo 15. APRI skoruna göre delta pozitif ve negatif hastaların fibrozis düzeyleri.

APRI	Toplam		Delta (+)		Delta (-)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
APRI<0.5	503	58.6	7	11.5	496	62.2
APRI 0.5-1.5	207	24.1	30	49.2	177	22.2
APRI>1.5	149	17.3	24	39.3	125	15.7
Geçerli hasta sayısı	859	88.7	61	92.4	798	88.5

p<0.0001

APRI skoruna göre, >1.5 ileri fibrozisli hastaları, <0.5 erken evre hastalığı olanları göstermektedir. Çalışmamızda 859 hastanın APRI skoru hesaplanmıştır (Tablo 15). Delta pozitif hastaların %39.3'ü APRI>1.5 grubunda yer almakta olan ileri fibrozisli hastalardır, delta negatiflerin ise yalnızca %15.7'sinde APRI>1.5 saptanmıştır.



Şekil 11. Delta pozitif ve negatif hastalarda FIB-4 ve APRI skorlarına göre fibrozis evrelerinin karşılaştırılması.

Geri kalan hastaların dağılımına bakacak olursak, APRI skoru 0.5-1.5 arasında yer alan orta fibrozisli hasta grubunda, delta negatiflerin %22.2'si yer alırken, delta pozitiflerin neredeyse yarısı (%49.2) bu grupta yer almaktadır. İki hasta grubu arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.0001). Delta pozitif kronik HBVli hastaların daha ileri

karaciğer hastalığına ve dolayısıyla daha ileri fibrozis seviyesine sahip olduğu bu skorla da gösterilmiştir (Şekil 11).

		N	Minimum	Maximum	Mean	95% CI	Median	95% CI
Genel popülasyon	Biyopsi grade	228	1	18	6.672*	6.311 to 7.053*	7*	6.000 to 7.000*
	Biyopsi stage	225	0	6	2.387	2.190 to 2.583	2	2.000 to 2.000
	Fibroscan	313	2.7	75.0	7.7*	7.142 to 8.315*	6.1*	5.800 to 6.800*
	Fib4	858	0.244	45.735	1.395*	1.312 to 1.483*	1.092*	1.046 to 1.156*
	APRI	859	0.0779	294.722	0.565*	0.524 to 0.609*	0.400*	0.367 to 0.434*
Delta negatifler	Biyopsi grade	210	1	18	6.590*	6.214 to 6.989*	7*†	6.000 to 7.000*
	Biyopsi stage	207	0	6	2.333	2.132 to 2.535	2§	2.000 to 2.000
	Fibroscan	290	2.7	75.0	7.43*	6.879 to 8.025*	6.1*‡	5.700 to 6.400*
	Fib4	797	0.244	45.735	1.327*	1.246 to 1.413*	1.055*f	1.007 to 1.112*
	APRI	798	0.0779	294.722	0.533*	0.493 to 0.575*	0.373*‡	0.349 to 0.402*
Delta pozitifler	Biyopsi grade	18	4	15	8.111	6.727 to 9.496	7.5†	6.000 to 9.000
	Biyopsi stage	18	0	6	3.000	2.147 to 3.853	3§	2.000 to 3.603
	Fibroscan	23	4.3	75.0	12.217*	8.853 to 16.860*	10.5*‡	7.437 to 15.100*
	Fib4	61	0.598	13.615	2.669*	2.162 to 3.294*	2.553*f	1.948 to 3.271*
	APRI	61	0.190	7.456	1.229*	0.984 to 1.533*	1.139*‡	0.853 to 1.668*

Tablo 16. Hastaların histolojik parametrelerinin, Fib-4 ve APRI skorlarının kıyaslanması.

* Backtransformed after logarithmic transformation

p değerleri: †: 0.1293; §: 0.0728; ‡: 0.0005; f:<0.0001; ‡: <0.0001;

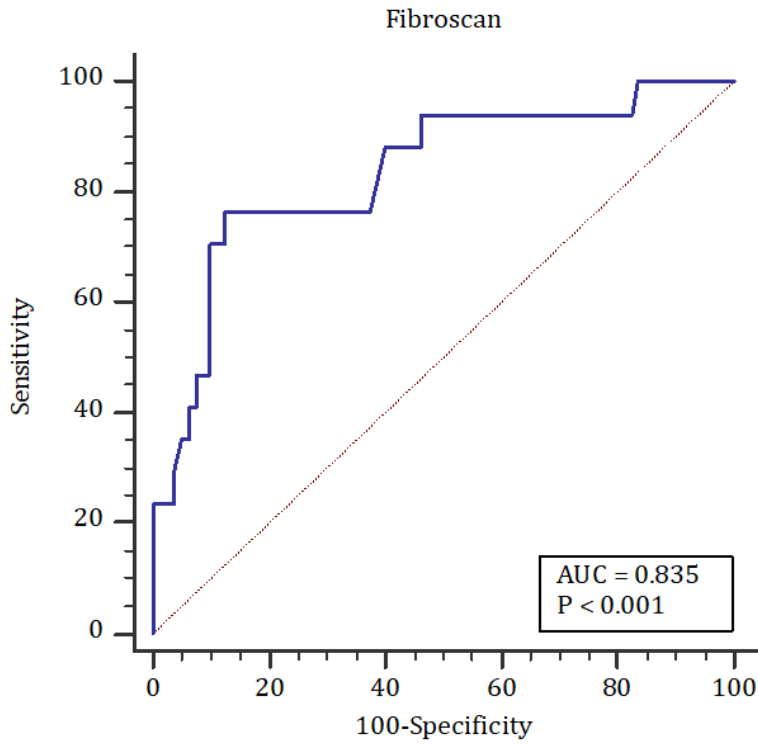
Hastaların biyopsi parametreleri ile fibroscan, FIB-4 ve APRI skorları kıyaslanmıştır (Tablo 16). Biyopsi grade'i karaciğer inflamasyonu ile ilgili olduğundan her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Deltaların biyopsi stage'i, FIB-4 skoru, APRI skoru ve fibroscan değerleri, delta negatiflere göre daha yüksek saptanmıştır. Fibroscan sonuçları arasında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (delta pozitiflerde median değer 10.5 kpa, delta negatiflerde 6.1 kpa, p:0.0005). Yine FIB-4 indekslerini kıyasladığımızda da, delta pozitiflerde mean değer 2.553 iken delta negatiflerde bu değer 1.055'tir ve anlamlı görünmektedir (p<0.0001).

4.1. İleri Analizler

Kan biyokimyası değerlerinin ileri fibrozis ile ilişkisine bakabilmek için FIB-4 ve APRI dışında fibrozis ile ilişkili göstergelere dayanarak hastaların ileri fibrozisini değerlendirmeyi amaçladık. Burada temel gösterge karaciğer biyopsisidir. Ancak bizim çalışmamızda hem seçilmiş hastalarda yapıldığı için, hem de az sayıda hastada olduğu için fibroscan ölçümü değerlerinden de yararlanmayı uygun gördük. Her ne kadar fibroscan ölçümü de az sayıda

hastada yapıldıysa da biyopsi bulgularıyla bir araya getirerek daha çok hastada fikir sahibi olabileceğimizi düşündük.

Fibroscan ölçümlerinin ileri fibrozis cut-off değerleri çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Biz kendi popülasyonumuzdaki cut-off'u hesaplamak için; hem Fibroscan hem biyopsi yapılan ve biyopsi sonucu stage 4-6 olan hastalarda Fibroscan için cut-off'u belirlemek amacıyla ROC analizi yaptık. FS için ileri fibrozis göstergesi sayılacak cut-off >10.1 olarak saptandı (Şekil 12).



Area under the ROC curve (AUC)	0.835
Standard Error ^a	0.0585
95% Confidence interval ^b	0.745 to 0.902
z statistic	5.717
Significance level P (Area=0.5)	<0.0001
Youden index J	0.6397
Associated criterion	>10.1
Sensitivity	76.47
Specificity	87.50

Şekil 12. Fibroscan ölçümü için, ileri fibrozis cut-off değerinin, hem fibroscani olan hem de biyopsiye stage 4-6 olan hastalarla yapılan ROC analizi.

Biyopsisi olup Stage 4-6 olanlar ve biyopsisi olmayıp Fibroscan >10.1 olanlar ileri fibrozisli hastalar kabul edildi. Biyopsi veya fibroscan verisi olanlar içinde bu kriterleri sağlamayanlar ileri fibrozis değil olarak kabul edildi. Biyopsi veya Fibroscan verisi

olmayanlar için bir değerlendirme yapılmadı. Bu şekilde fibrozis verisi olan toplam hasta sayısı 441 olarak saptandı. Bu 441 hasta için ileri fibrozisle ilişkili parametreler tespit edildi.

Tablo 17. İleri fibrozisle ilişkili parametreler

Değişken	Significance level	Odds ratio	AUC
Yaş	<0.0001	1.0766	0.753
Cinsiyet (K)	<0.0001	0.345	0.609
Delta olma	0.0115	2.641	0.54
AST	0.0288	1.0012	0.753
ALP	<0.0001	1.0182	0.751
GGT	<0.0001	1.0147	0.824
T.Prot	0.0043	1.7518	0.623
Alb	<0.0001	0.1704	0.734
INR	<0.0001	348.3843	0.764
T.Bil	0.0047	1.1737	0.641
D.Bil	0.0049	1.2106	0.697
Trombosit	<0.0001	1	0.756

Bu hastalarda fibrozisle yakın ilişkisi olan parametreler; yaş, cinsiyet, ALP, GGT, albumin, INR ve trombosit olarak bulundu ($p<0.0001$). Bu analizde, ileri fibrozis kriteri olarak FIB-4 indeksi de alınabilirdi ancak bu skor yaş, AST, ALT, trombosit kullanılarak hesaplandığı için kendisini meydana getiren bileşenler lehine taraf tutulmuş olacağından, ileri fibrozisle ilişkili parametreler fibroscan ve biyopsiye dayandırılmıştır.

4.2. İleri Fibrozisle İlişkili Faktörler – Multipl Lojistik Regresyon Analizi

Multiple regresyon analizinde ileri fibrozisle bağımsız olarak ilişki gösteren parametreler ileri yaş, erkek cinsiyeti, GGT, total protein, albumin ve düşük trombosit sayısı olarak bulunmuştur. Bu parametrelerin ileri fibrozis olanlarda ve olmayanlardaki median değerleri Tablo 18’de görülmektedir.

İleri fibrozisle bağımsız ilişki gösteren parametrelerin, her iki hasta grubundaki (ileri fibrozis olan ve olmayan) değerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Mann whitney U testi kullanıldı. İleri fibrozis grubunda, median yaş 56 iken, diğer grupta median yaşın 44 olduğu görüldü. İleri yaşta fibrozisin daha fazla olması beklenen bir bulguydu. Laboratuvar

değerlerine bakacak olursak, ileri fibrozis grubunda GGT'nin median değeri 71, diğer grupta 22 olarak görüldü. Total protein, albumin ve trombosit değerleri ise ileri fibrozis grubunda daha düşük bulundu. İleri evre karaciğer hastalığı olanlarda, GGT'nin yüksek, albumin ve PLT'nin daha düşük olması da beklenen bulgular. Bu sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0.0001$).

Tablo 18. Çoklu regresyon analizinde ileri fibrozisle ilişkili saptanan parametrelerin median değerleri.

Variable	İleri fibrozis yok		İleri fibrozis var		P ^a
	n	Median	n	Median	
Yaş	338	44	103	56	<0.0001
GGT	324	22	101	71	<0.0001
T.Prot	316	7.30	101	7.70	0.0002
Alb	318	4.60	100	4.20	<0.0001
Trombosit	322	219500	102	158500	<0.0001

Bu parametrelere dayandırılarak hesaplanan katsayılar (Tablo 19) üzerinden geliştirilen formül şu şekildedir.

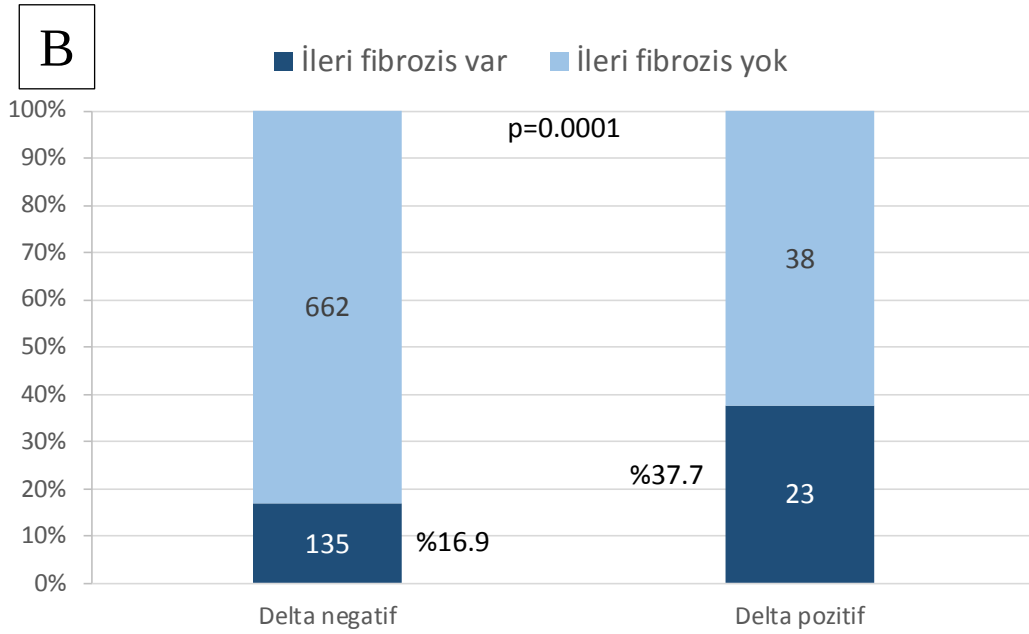
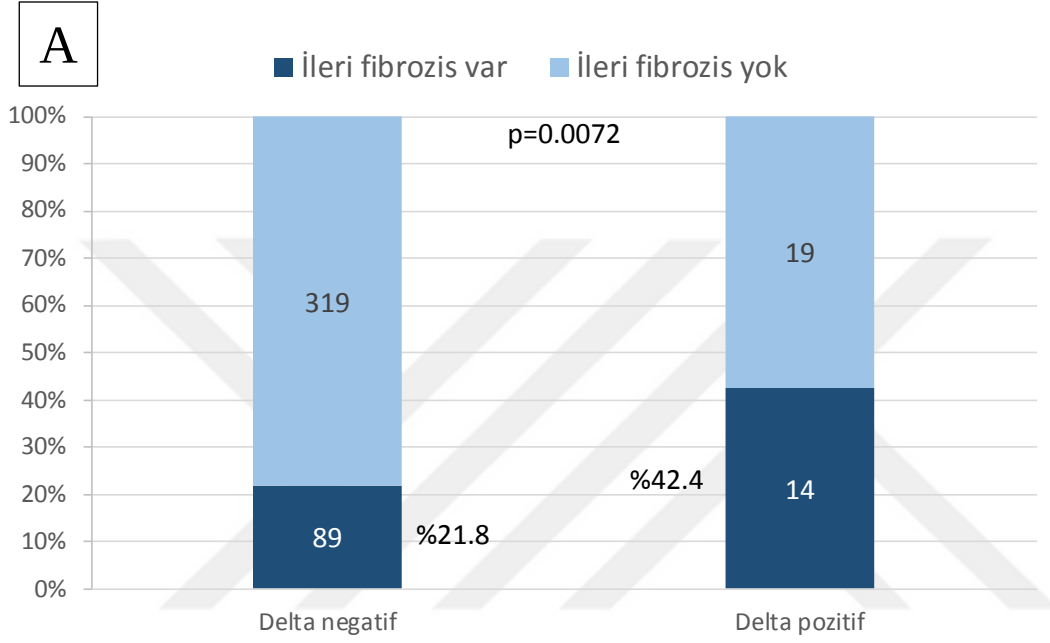
İleri fibrozis skoru: $-2.42990 + (0.056296 * \text{Yaş}) - (\text{Kadınsa } 1.34992) + (1.38294 * \text{T.Prot}) - (2.25765 * \text{Alb}) - (0.0000084770 * \text{Trombosit})$

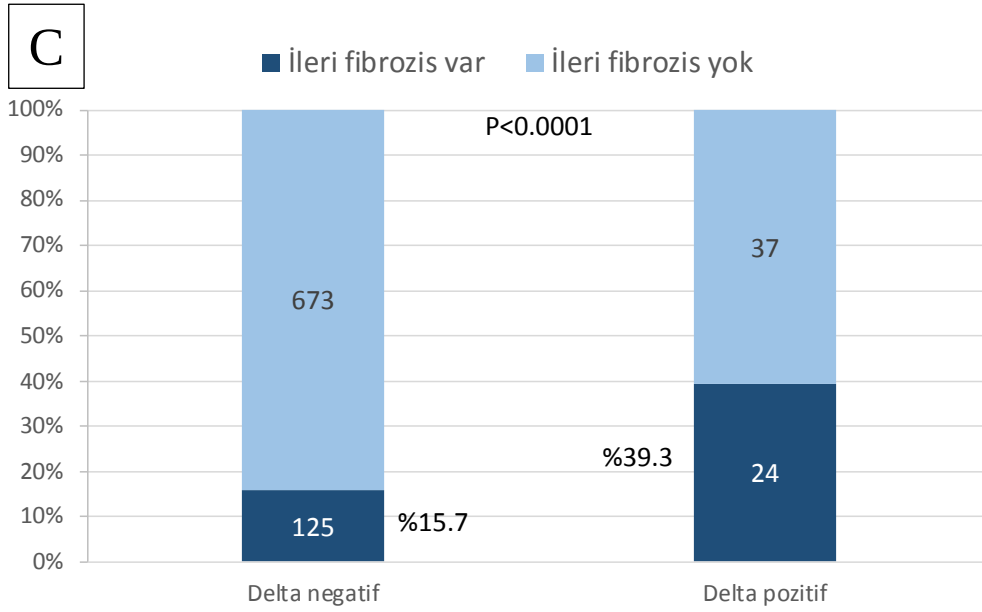
Tablo 19. İleri fibrozisle bağımsız ilişki gösteren parametreler

Variable	Coefficient	Std. Error	Wald	P
Yaş	0.056296	0.014116	15.9056	0.0001
Cinsiyet=Kadın olma	-1.34992	0.41794	10.4325	0.0012
GGT	0.0044315	0.0024156	3.3655	0.0666
T.Prot	1.38294	0.32895	17.6742	<0.0001
Alb	-2.25765	0.44180	26.1133	<0.0001
Trombosit	-0.0000084770	0.0000023414	13.1079	0.0003
Constant	-2.42990	2.12389	1.3089	0.2526

4.3. Delta Negatif ve Pozitif Hastalarda Farklı Kriterlere Göre Hesaplanan İleri Fibrozis Oranları

Sırasıyla Şekil 13'te delta pozitif ve negatif hastalardaki biyopsi ve fibroscan sonucuna göre (A), Fib-4'e göre (B) ve APRI skoruna göre (C) ileri fibrozis oranları görülmektedir.





Şekil 13. Hastaların biyopsi ve Fibroscan sonuçlarına göre (A), Fib-4 skoruna göre (B) ve APRI skoruna göre (C) ileri fibrozis oranları

Delta negatif ve pozitif hastalar, biyopsi ve fibroscan sonuçlarına göre ileri fibrozis varlığı ve yokluğu açısından değerlendirildi. Daha önce de belirtildiği gibi bu ayırmada biyopsisi olup stage 4-6 olanlar ve biyopsisi olmayıp fibroscan değeri >10.1 kpa olanlar ileri fibrozis kabul edildi. Bu şekilde biyopsisi ve/veya fibroscani olan 441 hasta değerlendirildi. Sonuçlara baktığımızda, delta pozitif hastaların %42.4'ü, delta negatif hastaların da %21.8'i ileri fibrozisli olarak tespit edildi (Şekil 13-A). Ancak karaciğer biyopsisi daha çok ileri hasta grubuna yapılmış olduğundan bu oranların her iki grupta da gerçekte olduğundan daha yüksek olduğu ve bu nedenle gerçeği yansıtmadığı düşünülmüştür.

Biyopsi verilerine dayandırılan analizler bias taşır. Çünkü biyopsi, ileri fibrozis şüphesi olan hastalara yapılmaktadır. Bu nedenle FIB-4 ile elde edilen verilerle analiz yapmanın ileri fibrozis açısından daha gerçekçi bir sonuç verebileceği düşünülmüştür.

FIB-4 indeksi ile ilgili parametreler (ALT, AST, yaş, trombosit), daha fazla sayıda hastada olduğu için daha çok hastanın seçici olmaksızın FIB-4 değeri hesaplanabilmiştir. Bu nedenle FIB-4 ile fibrozis değerlendirmesinin biyopsi ve FS ile yapılan değerlendirmeye göre daha az seçici ve daha doğru bir değerlendirme olabileceği düşünülmüştür. FIB-4 indeksine göre, delta pozitif hastaların %37.7'sinde, delta negatif hastaların ise %16.9'unda ileri fibrozis saptanmıştır (Şekil 13-B).

APRI skoruna göre değerlendirilme yapıldığında da diğer değerlendirmelere benzer bir oranda delta negatif ve pozitiflerde bir dağılım görülmüştür. Delta negatiflerde ileri fibrozis oranı %15.7, pozitiflerde %39.3 oranında ileri fibrozis saptanmıştır (Şekil 13-C) (p<0.0001)

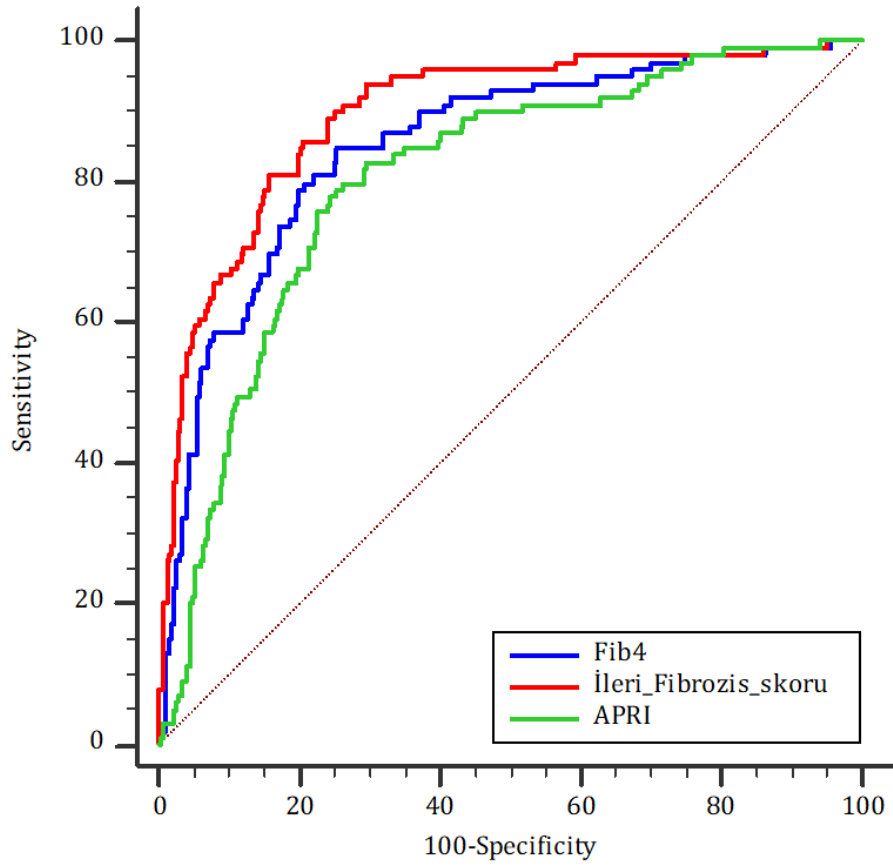
4.4. İleri Fibrozisi Değerlendirmede Kullanılan Parametrelerin (Geliştirilen skor, Fib-4 ve APRI) Birbiriyle Karşılaştırılması

Her 3 parametrenin de biyopsi ve Fibroscan ile hesaplanan ileri fibrozis durumunu değerlendirmedeki sensitivite ve spesifisite oranları ROC analizi ile değerlendirildi (Şekil 14).

Elde ettiğimiz fibrozis skorunun ileri fibrozisle ilişkisi ROC analizi ile değerlendirildi (Şekil 14). AUC= 0.895 olarak iyi bir ilişki görüldü. Youden indeksine göre de fibrozis skorumuzun >3.416823 cut-off değerinde %86 sensitivite ve %79.48 spesifite ile fibrozisi gösterdiği tespit edildi.

İleri fibrozis ile FIB-4 ilişkisi ROC analizi ile değerlendirildiğinde, AUC=0.841 olarak görülmüş ve FIB-4'ün oldukça iyi bir fibrozis göstergesi olduğu anlaşılmıştır ($p<0.001$). Youden indeksine göre >1.493 cut-off değerinde %78.2 sensitivite ve %79.5 spesifite ile ileri fibrozisi göstermektedir.

APRI'nin ileri fibrozisi değerlendirmede bizim popülasyonumuzda geçerli olup olmadığına baktığımızda da bu skorun da diğerleri kadar olmasa da anlamlı bir ilişki gösterdiği görülmektedir. ROC analizinde AUC=0.790 bulunmuştur ($p<0.001$). Youden indeksine göre >0.566 cut-off'uyla %76.24 sensitivite, %75.47 spesifite ile ileri fibrozisi göstermektedir.



Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
Fib4	0.850	0.0226	0.812 to 0.884
İleri_Fibrozis_skoru	0.895	0.0187	0.861 to 0.923
APRI	0.802	0.0249	0.760 to 0.840

Şekil 14. FIB-4, APRI ve ileri fibrozis skorlarının ileri fibrozisi gösterme bakımından karşılaştırılması.

ROC eğrileri karşılaştırıldığında ileri fibrozisi göstermede bizim bulduğumuz skorun Fib-4 ve APRI'dan üstün olduğu, Fib-4'ün de APRI'dan üstün olduğu görülmüştür (Tablo 20)

Tablo 20. FIB-4, APRI ve İleri Fibrozis Skoru Roc eğrilerinin karşılaştırılması.

Fib4 ~ İleri_Fibrozis_skoru	
Difference between areas	0.0442
Standard Error ^a	0.0185
95% Confidence Interval	0.00789 to 0.0806
z statistic	2.385
Significance level	P = 0.0171
Fib4 ~ APRI	
Difference between areas	0.0483
Standard Error ^a	0.0206
95% Confidence Interval	0.00793 to 0.0886
z statistic	2.345
Significance level	P = 0.0190
İleri_Fibrozis_skoru ~ APRI	
Difference between areas	0.0925
Standard Error ^a	0.0264
95% Confidence Interval	0.0408 to 0.144
z statistic	3.504
Significance level	P = 0.0005

4.5. İlaç Kullanmayan Hastaların İstatistikleri

İlaçlar hastaların biyokimyasal değerlerini, HBV DNA ve HDV RNA düzeylerini etkileyeceği için ilaç kullanmayan hastaların durumları hakkında da fikir sahibi olmayı amaçladık. Ancak delta pozitif hastaların çok büyük kısmı ilaç kullandığı için bu hastalar hakkında gerçekçi bir fikir sahibi olunamayacağını gördük.

Tablo 21. İlaç kullanmayan delta negatif ve pozitif hastaların tanımlayıcı istatistikleri

	Tüm	Delta negatif	Delta pozitif	p
Cinsiyet (E/Tüm)	276/471 (%58.6)	270/463 (%58.3)	6/8 (%75)	0.4791 (Fisher Exact)
HBeAg(+)	19/354 (%5.4)	19/346 (%5.5)	0/8 (%0)	0.84
Fib4	391	386	5	
<1.45	324 (%82.9)	323 (%83.7)	1 (%20)	0.0009
1.45 – 3.25	51 (%13.0)	48 (%12.4)	3 (%60)	
>3.25	16 (%4.1)	15 (%3.9)	1 (%20)	
APRI	392	387	5	
<0.5	326 (%83.2)	323 (%83.5)	3 (%60)	0.2971
0.5 – 1.5	43 (%11.0)	42 (%10.9)	1 (%20)	
>1.5	23 (%5.9)	22 (%5.7)	1 (%20)	

Popülasyonumuzda, 471 hastanın ilaç kullanmadığı tespit edildi. Bunların 276'sı erkek, 195'i kadın hastalardı. 463 hasta delta negatif, 8 hasta delta pozitif. 391 hastanın FIB-4 skoru hesaplandı. Bunların da 386'sını delta negatif, 5'ini delta pozitif hastalar oluşturmaktaydı. Delta negatif hastaların %3.9'u, delta pozitiflerin ise %20'si FIB-4'e göre ileri fibrozisli hastalardı (p:0.0009). 392 hastanın APRI skoru hesaplandı. Bunların da 387'si delta negatif, 5'i delta pozitif hastalardı. APRI'ye göre de delta negatif hastaların %5.7'si, delta pozitiflerin ise %20'si ileri fibrozisli hastalardı (p:0.2971).

İlaç kullanmayan hastaların yapılan karşılaştırmasında çok az (8) dotalı hasta ilaç kullanmıyor olmasına rağmen yine de yaş ve HBV DNA düzeyi bakımından iki grup arasında anlamlı fark görülmüştür (p<0.05) (Tablo 22). FIB-4 düzeyi bakımından da ilaç kullanmasalar da dotalıların daha ileri fibrozise sahip oldukları görünmektedir (p=0.0087).

Tablo 22. İlaç kullanmayan hastaların tanımlayıcı istatistikleri (sürekli değişkenler)

	Tüm		Delta negatif		Delta pozitif		p
	N	Median	N	Median	N	Median	MWU
Yaş	471	44.000*	463	44.000*	8	64.500	0.0117
Log HBV-DNA	470	2.715	463	2.732	7	1.681	0.0338
SCO	471	3764.650	463	3767.820	8	3169.565	0.8565
AST	419	21.000*	413	21.000*	6	19.494*	0.8985
ALT	421	24.000*	416	24.000*	5	16.000*	0.5319
ALP	402	71.000*	397	71.000*	5	96.000	0.0770
GGT	403	19.000*	398	19.000*	5	71.000	0.0796
T.Prot	388	7.300	384	7.300	4	7.400	0.8964
Alb	391	4.600	387	4.600	4	4.350	0.5005
INR	345	1.000*	340	1.000*	5	1.000	0.9131
T. Bil	390	0.515*	385	0.510*	5	1.020	0.0600
D. Bil	348	0.210*	344	0.210*	4	0.560	0.1547
Hb	396	14.300	391	14.300	5	13.600	0.8765
WBC	396	6840.000*	391	6830.000*	5	8100.000	0.1331
Trombosit	396	234000	391	234000	5	211000.000	0.7087
Biyopsi grade	16	4.000	16	4.000	0		
Biyopsi stage	15	1.000	15	1.000	0		
Fibroscan	132	5.100*	131	5.100*	1	9.000	0.1245
Fib4	391	0.839*	386	0.829*	5	1.955	0.0087
APRI	392	0.276*	387	0.276*	5	0.454*	0.2703

4.6. İleri Fibrozisli Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Sadece ileri fibrozisi olan hastalar daha homojen bir grup olacağı için bu gruptaki hastaları değerlendirmenin ve delta pozitif ile negatifleri karşılaştırmanın uygun olacağını düşündük. Bunun için biyopsi ve FS sonuçlarına göre ileri fibrozis olup olmadığı hakkında fikir sahibi olduğumuz 441 hastanın içindeki ileri fibrozislilerin analizini (Tablo 23) ve FIB-4'e göre ileri fibrozis saptanan daha fazla sayıdaki hastanın analizlerini yaptık.

Biyopsi ve fibroscan değerlerine göre ileri fibrozisli olduğunu saptadığımız 103 hastanın biyokimyasal ve serolojik parametrelerini kıyasladık. Bu hastaların 89'u delta negatif, 14'ü delta pozitif. Delta pozitifler daha erken yaşlarda ileri karaciğer hastalığına sahip oldukları için, ileri fibrozisli hastalar içinde delta pozitiflerin yaşları daha düşük bulunmaktadır (p:0.0106).

Delta enfeksiyonu, bildiğimiz gibi HBV DNA replikasyonunu baskılamaktadır. Bu nedenle de delta pozitif ileri fibrozislilerde, delta negatiflere göre HBV DNA değerleri daha düşük saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlıdır (p:0.0001).

Bu popülasyonda her iki grup da ileri fibrozisli olmasına rağmen, muhtemelen deltaların karaciğer bozukluğu daha ileridir ki lökosit ve trombosit sayıları delta negatiflere göre daha düşük bulunmuştur (p:0.0023 ve p:0.0003).

Tablo 23. Biyopsi ve fibroscan değerlerine göre ileri fibrozis saptanan 103 hastanın özellikleri. Delta pozitif ve negatif hastaların karşılaştırılması

Variable	AND(Deltalar=0;Fibrozis_ileri=1)			AND(Deltalar=1;Fibrozis_ileri=1)			P ^a
	n	Median	Average Rank	n	Median	Average Rank	
Yaş	89	57.0000	54.9831	14	50.0000	33.0357	0.0106
LogHBVDNA	89	5.5126	56.4944	14	1.7198	23.4286	0.0001
SCO	89	3243.1900	52.1685	14	3093.7200	50.9286	0.8852
AST	87	52.0000	50.6437	14	49.5000	53.2143	0.7606
ALT	88	67.5000	51.4886	14	76.5000	51.5714	0.9922
ALP	86	93.0000	50.6802	13	88.0000	45.5000	0.5444
GGT	87	71.0000	51.4310	14	55.5000	48.3214	0.7124
T.Prot	87	7.6000	49.0402	14	7.9000	63.1786	0.0932
Alb	86	4.2000	49.8023	14	4.3000	54.7857	0.5502
INR	85	1.1000	49.6059	14	1.1000	52.3929	0.7237
Tbil	88	0.7350	52.6080	14	0.6850	44.5357	0.3430
Dbil	83	0.2900	49.3554	14	0.2800	46.8929	0.7619
Hb	88	14.7000	51.4034	14	14.3000	52.1071	0.9341
WBC	88	6430.0000	55.0568	14	4875.0000	29.1429	0.0023
Trombosit	88	164000.0000	55.7330	14	102000.0000	24.8929	0.0003
Fib4	87	2.6870	49.3218	14	4.0629	61.4286	0.1513
APRI	87	0.9115	48.6149	14	1.9584	65.8214	0.0414
Log AST	87	1.7160	50.6437	14	1.6946	53.2143	0.7606
Log ALT	88	1.8293	51.4886	14	1.8834	51.5714	0.9922
Log ALP	86	1.9685	50.6802	13	1.9445	45.5000	0.5444
Log GGT	87	1.8513	51.4310	14	1.7364	48.3214	0.7124

FIB-4'e göre ileri fibrozise sahip 158 hasta saptandı (Tablo 24). Bu hastaların, 135'i delta negatif, 23'ü delta pozitif. FIB-4'e göre ileri fibrozis saptanan bu hasta grubunda da FS ile biyopsiye göre ileri fibrozis saptanan gruba benzer şekilde, deltalar daha gençti ve HBV DNA düzeyleri daha düşüktü (sırasıyla p:0.0071 ve p:0.0001).

Ayrıca bu grupta delta pozitif hastaların total protein düzeylerinin, delta negatif hastalara göre daha düşük olduğu görüldü (p:0.0072).

Trombosit sayıları da delta pozitif ileri fibrozisli hastalarda, delta negatif ileri fibrozislilere göre daha düşük bulundu (p:0.0024).

Tablo 24. FİB-4'e göre ileri fibrozisli olan 158 hastanın özelliklerinin değerlendirilmesi.
Delta pozitif ve negatif hastaların karşılaştırılması

Variable	AND(Deltalar=0;Fib4_ileri=1)			AND(Deltalar=1;Fib4_ileri=1)			P ^a
	n	Median	Average Rank	n	Median	Average Rank	
Yaş	135	62.0000	83.5407	23	57.0000	55.7826	0.0071
LogHBVDNA	135	4.7857	84.6815	22	1.7393	44.1364	0.0001
SCO	135	3227.0200	78.3556	23	3005.3700	86.2174	0.4462
AST	135	76.0000	80.9407	23	70.0000	71.0435	0.3376
ALT	135	50.0000	80.2037	23	61.0000	75.3696	0.6395
ALP	134	121.0000	80.1828	23	123.0000	72.1087	0.4314
GGT	133	75.0000	78.3459	23	88.0000	79.3913	0.9184
T.Prot	133	7.2000	74.4624	23	7.7000	101.8478	0.0072
Alb	134	3.6000	78.4515	22	3.7000	78.7955	0.9736
INR	128	1.2000	75.0859	22	1.3000	77.9091	0.7757
Tbil	133	1.4100	79.9023	21	1.0900	62.2857	0.0925
Dbil	126	0.7500	75.0595	19	0.4800	59.3421	0.1284
Hb	135	13.0000	78.8815	22	12.6500	79.7273	0.9355
WBC	135	5470.0000	81.0407	21	4470.0000	62.1667	0.0749
Trombosit	135	115000.0000	84.0630	23	75000.0000	52.7174	0.0024
Fib4	135	5.5417	78.4519	23	6.7778	85.6522	0.4854
APRI	135	2.3529	78.8741	23	2.9513	83.1739	0.6770
Log AST	135	1.8808	80.9407	23	1.8451	71.0435	0.3376
Log ALT	135	1.6990	80.2037	23	1.7853	75.3696	0.6395
Log ALP	134	2.0828	80.1828	23	2.0899	72.1087	0.4314
Log GGT	133	1.8751	78.3459	23	1.9445	79.3913	0.9184

4.7. İleri Fibrozisli Hastaların Kategorik Verileri

Biyopsi ve fibroscan verilerine göre ileri fibrozis saptanan hastalarda cinsiyet ve HBeAg dağılımı Tablo 25, Fib-4'e göre ileri fibrozis saptananları Tablo 26'da görülmektedir.

Tablo 25. Biyopsi+Fibroscan'e göre ileri fibrozisli hastaların özellikleri

İleri fibrozis (Biyopsi+Fibroscan)		Delta yok	Delta pozitif	p
Cinsiyet	Geçerli hasta	89	14	Chi square
	E (%)	73 (%82)	10 (%71.4)	0.3539
HBeAg	Geçerli hasta	73	8	Fisher exact
	Pozitif (%)	14 (%19.2)	0 (%0)	0.5995

Biyopsi ve fibroscan'e göre ileri fibrozisli 103 hasta saptandı. Bu hastaların 89'u delta negatif, 14'ü delta pozitif. Her iki grupta da erkek hastalar ağırlıktaydı (delta pozitiflerde %71.4, delta negatiflerde %82). 81 hastanın HBeAg verisi elde edildi. Yalnızca 14 hastada

HBeAg pozitifliği ve bu hastaların hepsi delta negatif gruptaydı. Deltanın, HBV DNA replikasyonunu baskılamasının bu grupta HBeAg pozitifliği saptanmamasında etkisi olabileceği düşünüldü.

Tablo 26. FIB-4'e göre ileri fibrozisli hastaların özellikleri

İleri fibrozis (Fib4)		Delta yok	Delta pozitif	p
Cinsiyet	Geçerli hasta	135	23	Chi square
	E (%)	97 (%71.9)	15 (%65.2)	0.5187
HBeAg	Geçerli hasta	104	16	Fisher exact
	Pozitif (%)	16 (%15.4)	1 (%6.2)	0.6946

FIB-4'e göre 158 hasta ileri fibrozisli olarak değerlendirildi. Bu hastaların 135'i delta negatif, 23'ü delta pozitif. Deltaların %65.2'si, delta negatiflerin ise %71.9'u erkek hastalardı.

120 hastanın HBeAg verisine ulaşıldı. 17 hasta HBeAg pozitif saptanırken, bu hastalardan 16'sı delta negatif, 1'i ise delta pozitif olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu, tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. HDV, HBV'nin satellit virüsüdür ve yaklaşık 62-72 milyon insanın HDV ile enfekte olduğu bilinmektedir (1). Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre HBV enfeksiyonu açısından orta derece endemik ülkelerden biridir. Kronik HDV enfeksiyonu da özellikle Sahraaltı Afrika'da ve Doğu Akdeniz ülkelerinde sık olup Türkiye prevalans çalışmasında ise sıklığı %2.7 olarak bulunmuştur (145). Ancak ülkemizin doğusunda ve güneydoğusunda yapılan çalışmalarda HDV prevalansı Türkiye geneline göre daha yüksektir (5), (26), (27). Son yıllarda aşılama programlarının da etkisiyle hepatit B ve delta sıklığında bir düşüş olmakla birlikte bu hastalıklar ülkemiz için hala önem teşkil etmekte, erken dönemde tanı konulması ve hastaların tedavi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu pek çok klinik tabloyla seyredebilmektedir. İnaktif taşıyıcıdan dekompanse siroza dek uzanan bu geniş yelpazedeki klinik tabloların gelişimi;

hastanın immünitesi, virusun genotipi, virusla enfekte olunan yaş gibi pek çok faktörle ilişkilidir. Delta ile koenfeksiyon ya da süperenfeksiyon gelişmesinin de HBV'nin kronikleşme oranını arttırdığı ve hastalık seyrini ağırlaştırdığı bilinmektedir. Ayrıca delta virüsünün HBV replikasyonunu baskıladığı da bilinmektedir.

Karaciğer biyopsisi, HBV ve HDV enfeksiyonunda fibrozisin değerlendirilmesinde ve tedavi kararında altın standart tanı yöntemi olmakla birlikte invaziv bir işlem olması ve komplikasyonları nedeniyle pratik bir yöntem değildir. Son yıllarda hem viral hepatitlerin hem de NAFLD'nin tanısı ve izleminde noninvaziv testler gündeme gelmektedir. Bu testler radyolojik ya da serolojik yöntemlerle hastalığın ciddiyetini belirleyip prognozu öngörmeyi amaçlamaktadır. Hastaların tanı ve tedavisinde, bu testlerin biyopsi kadar yol gösterici olup olamayacağı konusu tartışmalıdır, ancak bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda da, 2013-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan HBsAg istenen ve pozitif çıkan hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların serolojik parametreleri, HBsAg isteminden önceki ya da sonraki 3 aylık dönemdeki biyokimyasal değerleri, biyopsisi olanların biyopsi sonuçları, fibroscan verisi olanların fibroscan sonuçları ve ilaç kullanıp kullanmama durumları kaydedildi. Verisi yeterli olan hastaların FIB-4 ve APRI fibrozis skorları hesaplandı. HBV ve deltanın EÜTF'deki prevalansının araştırılması ve deltanın HBV enfeksiyonu seyrinde yaptığı değişikliklerin ortaya konması amaçlandı. Biyopsi ve fibroscan verilerine göre ileri fibrozis saptanan hastalarda; APRI, FIB-4 ve kendi verilerimizle elde etmiş olduğumuz ileri fibrozis skorunun tanı koyma başarısı değerlendirildi.

Çalışmamızda, toplam 968 hasta analizlere dahil edildi. Bu hastaların 351'i kadın (%36.3), 617'si erkek (%63.7), yaş ortalaması 48.3 ± 14.3 idi. Hastaların 66'sı delta pozitif (2'si zayıf pozitif) (%6.8), 902'si (%93.2) delta negatifti. HBeAg'si istenmiş olan 760 hastanın, 92'sinde (%9.5) HBeAg pozitif saptandı.

Tanımlayıcı istatistiklerimize göre, deltalar en sık 38-47 yaş aralığında görülmekteydi (18 hasta). En az görüldüğü yaş aralığı ise 18-27 yaş aralığı idi (2 hasta). Bu durumun, delta prevalansının toplumda önceki yıllara göre azalmasıyla ilgili olduğu düşünüldü. Yine >68 yaş hasta grubunda delta pozitif hasta sayısının azlığı da (4 hasta), deltaların yaşam sürelerinin ileri karaciğer hastalığı sebebiyle daha kısa oluşuyla ilişkilendirildi. Beklediğimiz üzere delta pozitif hastaların hastalık aktiviteleri daha fazlaydı. ALT düzeylerinin median değeri delta pozitiflerde 52 IU/mL, delta negatiflerde 28 IU/mL olarak saptandı ($p < 0.0001$).

Hadziyannis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (146), delta enfeksiyonu varlığının HBV DNA replikasyonunu baskıladığı ve bu hastalarda düşük HBV DNA düzeyleri ile yüksek HDV RNA replikasyonunun olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da HBV DNA düzeyleri deltalarda daha düşük saptandı. LogHBV DNA median değeri delta pozitif hastalarda 2004 iken, delta negatiflerde 3136 olarak görüldü ($p<0.0001$).

Çalışmamızda, ilaç kullanımı açısından delta pozitif hastalar daha yüksek orandaydı. Deltaların %87.88'i ilaç tedavisi alırken, delta negatif hastaların %48.67'si ilaç kullanmaktaydı ($p<0.0001$). Bunun da deltanın daha ileri karaciğer hastalığıyla seyri nedeniyle olduğu düşünüldü. Sonuçta, HBV monoenfeksiyonu olan hastaların bir kısmı inaktif hepatit Bli hastalardı ve ilaçsız izlendelerdi. Popülasyonumuzu hastanede takipli olan hastalar oluşturduğu için çalışmamızda ilaç kullanım oranlarının topluma göre daha yüksek saptandığı düşünüldü. Günümüzde deltanın geçerli tek tedavisi pegIFN olduğundan ve HBV monoenfeksiyonunun tedavisinde pegIFN artık kullanılmadığından çalışmamızda pegIFN kullanımı deltalarda belirgin yüksek bulundu ($p<0.0001$). NA analogları kullanımı ile ilgili ise ilaçlar arası anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılmış olan 225 hasta vardı. Bu hastalar fibrozis evreleri açısından kıyaslandığında, stage 6 grubunda delta pozitiflerin %11.1'i, delta negatiflerin ise %1.4'ü bulunmaktaydı. İki grup arasında stage dağılımı bakımından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p:0.070$). Bu durumun, ileri karaciğer hastalığı veya şüphesi olan kronik HBVli hastalara biyopsi yapılmış olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Hastaları erken evre (stage 0-2) ve geç evre (stage 3-6) olarak iki gruba ayırdığımızda da iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.133$).

Literatürde, özellikle kronik HBV enfeksiyonunun noninvaziv testlerle değerlendirilmesiyle ilgili yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Deltalarda noninvaziv fibrozis skorlarının hastalık prognozunu değerlendirmesi ile ilgili yapılan az sayıda çalışma mevcuttur ve FIB-4 ile APRI'nin deltaların değerlendirilmesinde HBV monoenfeksiyonundaki kadar başarılı olamadığı görülmüştür (17). Biz de kendi popülasyonumuzdaki delta pozitif ve negatif hastalarda fibrozis düzeyini FIB-4 ve APRI skorlarıyla değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda yeterli verisi olan 858 hastanın FIB-4, 859 hastanın APRI skorları hesaplandı. FIB-4 için, <1.45 değeri düşük, $1.45-3.25$ değeri orta, >3.25 değeri ileri fibrozis olarak kabul edildi. 2007'de Vallet-Pichard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (139), FIB-4'ün bu cut-off değerlerinde, kronik HCVli hastalarda fibrozisi göstermede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, deltaların %37.7'sinin FIB-4 değeri >3.25 iken, delta negatif hastaların %16.9'unun FIB-4'ü >3.25 olarak görüldü.

FIB-4 indeksi <1.45 olan hasta grubuna bakıldığında ise, delta negatif hastaların %64.1'inin bu grupta yer aldığını ancak delta grubunda %26.2 hastanın $FIB4 < 1.45$ ve dolayısıyla erken evre karaciğer hastalığına sahip olduğu görüldü ($p < 0.0001$). FIB-4'ün deltalarda daha yüksek değerlerde bulunması, delta enfeksiyonunun daha ileri karaciğer hastalığıyla seyrettiğinin bir kanıtı olarak değerlendirildi.

2010'da Kyung Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (147), 2 yıllık süreçte karaciğer biyopsisi yapılmış olan kronik HBVli 668 hastanın biyopsi sonuçları ile noninvaziv fibrozis skorlarının karşılaştırılması yapılmıştır. FIB-4'ün ileri fibrozis ve sirozu değerlendirmede, 1.6 cut-off'u ile %93.2 negatif prediktif değere ve 3.6 cut-off'u ile de %90.8 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak FIB-4'ün, ileri fibrozis ve sirozu değerlendirmede ucuz, kolay uygulanabilir bir test olduğu ve biyopsi ihtiyacını azaltabileceği belirtilmiştir.

2014'te Teshale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (148), tedavi almamış 319 kronik HBVli hastanın karaciğer biyopsi sonuçları ile FIB-4 ve APRI skorlarının fibrozisi değerlendirme gücü karşılaştırılmıştır. FIB-4 ve APRI skorlarının her ikisinin de ileri fibrozisle minimal fibrozisi ayırt etmede aynı oranda yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu skorların tanısal yetenekleri her ne kadar biyopsi kadar iyi olmasa da bu testlerin özellikle HBV'nin endemik olduğu ve imkanların kısıtlı olduğu bölgelerde ileri fibrozisin öngörülmesinde biyopsi yerine kullanılabilecekleri düşünülmüştür.

2016'da W. Ray Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (9) ise, bazal karaciğer biyopsisi olan 575 kronik HBVli hastanın tedavi öncesi ve sonrası fibrozis düzeyleri FIB-4 ve APRI skorlarıyla değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, FIB-4 ve APRI skorlarının kronik HBVli hastalarda ISHAK skoruyla her zaman korele olmadığı, özellikle de tedavi sonrası karaciğerdeki değişikliklerin değerlendirilmesinde, fibrozis derecesini gerçekte olduğundan daha düşük olarak değerlendirdiği ve kullanımının uygun olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda, APRI skoru hesaplanan 859 hastanın sonuçlarına bakıldığında, delta pozitif hastaların %39.3'ü $APRI > 1.5$ grubunda yer almakta olan ileri fibrozisli hastalardır, delta negatiflerin ise yalnızca %15.7'sinde $APRI > 1.5$ saptanmıştır ($p < 0.0001$). Dolayısıyla APRI'nin de kronik HBV ve deltadaki ileri fibrozisin tanısında yol gösterici olduğu görülmüştür.

Hastaların biyopsi ve fibroscan değerleri karşılaştırıldığında, deltalarda fibroscan sonuçlarının (delta pozitiflerde median değer 10.5 kpa, delta negatiflerde 6.1 kpa, $p: 0.0005$) anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Biyopside nekroinflamasyonu gösteren grade'lerde ise her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p: 0.1293$).

Çalışmamızda, kan biyokimyası değerlerinin ileri fibrozisle ilişkisine bakabilmek için FIB-4 ve APRI dışında da ileri fibrozisle ilişkili göstergelere dayanarak hastaların ileri fibrozisini değerlendirmeyi amaçladık. Fibrozisi göstermede altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak popülasyonumuzda sadece 228 hastanın karaciğer biyopsi verileri mevcuttu ve seçili hastalara karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Bu nedenle fibroscan verilerinden de faydalandık. Biyopsi ve/veya fibroscan verisi olan 441 hasta saptadık. Bu hastalarda ileri fibrozis için fibroscan cut-off'unu belirleyebilmek adına, hem biyopsisi hem de fibroscan'ı olup, biyopsi sonucunda stage 4-6 olan hastalarla ROC analizi yaptık. Bu analizin sonucunda, fibroscan Emed değeri >10.1 kpa olan hastalar ileri fibrozis kabul edildi (AUC:0.835, $p<0.001$). İleri fibrozisle ilişkili parametreler; yaş, erkek cinsiyet, delta olma, AST, ALT, GGT, T.protein, albumin, INR, total bilirubin, direkt bilirubin ve trombosit düzeyleri olarak tespit edildi. Multipl lojistik regresyon analizi yapıldığında ise, ileri fibrozisle bağımsız ilişki gösteren parametreler yaş, erkek cinsiyet, GGT, total protein, albumin ve trombosit düzeyleri olarak saptandı. Bu parametrelere dayanan,
$$-2.42990 + (0.056296 * \text{Yaş}) - (Kadın 1.34992) + (1.38294 * T.Prot) - (2.25765 * Alb) - (0.0000084770 * Trombosit)$$
 olarak hesaplanan bir fibrozis skoru elde edildi.

Bu skorun ileri fibrozisi saptamadaki değerine bakmak için ROC analizi yapıldığında, AUC:0.895 olarak görüldü ve >3.416823 değerinde %86 sensitivite, %79.8 spesifiteyle ileri fibrozisi gösterebileceği saptandı ($p<0.0001$).

Biyopsi ve fibroscan verilerine dayanarak fibrozis düzeyleri hakkında fikir sahibi olduğumuz 441 hasta ileri fibrozis varlığı açısından değerlendirildiğinde, delta pozitiflerin %42.4'ünde, delta negatiflerin ise %21.8'inde ileri fibrozis varlığı saptandı ($p:0.0072$). Ancak yalnızca ileri fibrozis şüphesi olan hastalara biyopsi yapıldığından, biyopsiye dayandırılan bu verilerin bias taşıdığı düşünüldü. Bu nedenle FIB-4 ile ileri fibrozis ilişkisi değerlendirildi.

FIB-4'ün ileri fibrozisle ilişkisine ROC analiziyle bakıldığında, AUC:0.841 görüldü ve >1.493 değerinde %78.2 sensitivite ve %79.50 spesifiteyle ileri fibrozisi iyi derecede gösterdiği saptandı. Aynı şekilde APRI skorunun popülasyonumuzdaki hastalarda fibrozisi değerlendirmede geçerli olup olmadığına bakıldığında, bu skorda da AUC:0.790 görüldü ve >0.566 değerinde %76.24 sensitivite ve %75.47 spesifiteyle ileri fibrozisi gösterdiği saptandı. FIB-4, APRI ve kendi elde ettiğimiz bu ileri fibrozis skorunun, bizim popülasyonumuzda ileri fibrozisi saptamadaki değerleri ROC analiziyle kıyaslandığında ise, en başarılı olanın ileri fibrozis skoru olduğu (AUC:0.895), ardından FIB-4'ün (AUC:0.850) ve son olarak da APRI'nin geldiği (AUC:0.802) görülmüştür.

2017’de Lihua ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (149), kronik HBVli hastalarda erken evre ve ileri evre fibrozis değerlendirilmesinde FIB-4 ve APRI skorları kullanılmıştır. Her iki skorun da ileri evre fibrozisi değerlendirmede benzer olduğu, ancak erken evre fibrozisin tanısında FIB-4’ün APRI’ye üstün olduğu gösterilmiştir.

Literatürde, deltaların noninvaziv fibrozis skorlarıyla değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. 2016’da Takyar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (17), kronik HBVli, HCVli ve HDVli 1003 hastanın fibrozis düzeyleri FIB-4, APRI, API, AAR gibi noninvaziv fibrozis testleriyle değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, FIB-4’ün tüm viral hepatitlerde fibrozisi göstermede diğer skorlara göre üstün olduğu saptanmakla birlikte, noninvaziv fibrozis testlerinin deltalarda diğer viral hepatitlerdeki kadar başarılı olmadığı belirtilmiştir.

2017’de Lutterkort ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli çalışmada (18), mevcut noninvaziv fibrozis testlerinin delta pozitif hastalarda fibrozisi göstermede yeterli olmadığı bu nedenle deltalarda yeni bir skorlama sistemi geliştirilme ihtiyacından bahsedilmiştir. Bu çalışmada, Delta fibrozis skoru (DFS) denilen; albümin, GGT, yaş ve kolinesteraz düzeyleri kullanılarak hesaplanan bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorun dezavantajı, kolinesteraz düzeyi gibi rutin tetkikler içerisinde bulunmayan bir biyokimyasal parametreyi içermesidir. Ancak deltalarda fibrozisi göstermede diğer skorlamalara göre üstün olduğu belirtilmiştir. Deltalara özel geliştirilen ilk skorlama sistemidir.

2020’de yayınlanan, Ben L. Da ve arkadaşlarının yaptığı 77 hastalık bir kohort çalışmasında ise (150), deltalarda ileri fibrozisi değerlendirmek için delta-4 fibrozis skoru (D4FS) isminde yeni bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorda, hastaların PLT, GGT ve ALT değerlerinin yanı sıra, transient elastografi ölçümleri de hesaba katılmaktadır. Bu çalışmada, deltalarda D4FS’nin FIB-4’e ve APRI’ye üstünlüğü gösterilmekle birlikte, validasyonu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, sadece ileri fibrozisi bulunan hastaların daha homojen bir grup olduğunu düşünerek, bu gruptaki hastaları değerlendirip delta pozitif ve negatif hastaları karşılaştırdık. Bunun için biyopsi ve fibroscan verilerine göre fibrozis düzeyleri hakkında bilgi sahibi olduğumuz 441 hastanın içindeki ileri fibrozisli hastaların analizini ve FIB-4’e göre ileri fibrozis saptanan daha fazla sayıdaki hastanın analizini değerlendirdik.

Biyopsi ve fibroscan verilerine göre 103 tane ileri fibrozisli hasta saptadık. Bu hastalar değerlendirildiğinde, delta pozitiflerin negatiflere göre daha genç hastalar olduğu görüldü (p:0.0106). Bunun deltaların daha erken yaşta daha ileri karaciğer hastalığına sahip olmasıyla ilgili olduğu düşünüldü. Ayrıca deltalarda HBV DNA düzeyleri daha düşük görüldü (p:0.0001). 103 hastanın hepsi ileri fibrozisli olmasına rağmen, deltalarda trombosit ve lökosit

değerlerinin delta negatiflere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p:0.0003 ve p:0.0023).

FIB-4 indeksine göre ise, 158 tane ileri fibrozisli hasta saptandı. Bu hasta grubunda da, biyopsi-FS grubuna benzer şekilde, deltaların daha genç olduğu ve daha düşük HBV DNA düzeylerine sahip olduğu görüldü (p:0.0071 ve p:0.0001). Ayrıca deltalarda total protein düzeyinin daha yüksek olduğu ve trombosit sayılarının daha düşük olduğu da gösterilmiştir (p:0.0072 ve p:0.0024).

Delta pozitif hasta sayısının az olması, tüm hastaların biyopsi ve FS verilerinin bulunmaması bu çalışmanın kısıtlayıcı faktörleridir. Biyopsilerin seçili hastalarda yapılmış olması nedeniyle FS verileri ile birleştirilerek daha homojen bir ileri fibrozisli hasta popülasyonu elde edilmeye çalışılmıştır.

6. SONUÇ

- Hastanede HBsAg ve anti-delta isteği yapılan hastalar içinde delta pozitifliği oranı %6.8 olup Türkiye prevalans çalışmasındaki (145), %2.7 oranından yüksektir. Muhtemelen burada hastane popülasyonu olması bu farklılığın sebebi olmalıdır.
- Delta pozitif olan hastalar
 - Daha genç
 - Daha ileri karaciğer hastalığına sahip
 - Daha aktif karaciğer hastalığına sahiptir (Daha yüksek enzim değerleri var)
- Delta pozitiflerde HBV replikasyonu baskılandığı iyi bilinmektedir.
- Delta pozitif olanlarda çok yüksek oranda ilaç kullanımı vardır. Çoğunlukla da interferon kullanılmıştır.
- İleri fibrozisli hasta grubu elelandığında bu grup içinde bile delta pozitif olanların daha ileri bir karaciğer hastalığına sahip oldukları, daha genç oldukları görünmektedir.
- FIB-4 ve APRI skorları bizim popülasyonumuzda da ileri fibrozisi göstermede geçerli yöntemler olarak görünmektedir. FIB-4 bu konuda daha başarılıdır.
- Kendi popülasyonumuzda ileri fibrozisi göstermede daha güvenilir bir skor oluşturulmuşsa da valide edilmemiştir ve FIB-4'e göre daha az pratiktir.

KAYNAKÇA

1. Chen, H. Y., Shen, D. T., Ji, D. Z., Han, P. C., Zhang, W. M., Ma, J. F., ... & Xu, H. G. (2019). Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 68(3), 512-521.
2. Toy, M., Önder, F. O., Wörmann, T., Bozdayi, A. M., Schalm, S. W., Borsboom, G. J., ... & Yurdaydin, C. (2011). Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC infectious d.*
3. Üner, A., Kirimi, E., Tuncer, I., Ceylan, A., Türkdöğün, M. K., & Abuhandan, M. (2001). Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in the Eastern Anatolia. *Eastern Journal of Medicine*, 6(2), 40-42.
4. Amini, N., Alavian, S. M., Kabir, A., Aalaei-Andabili, S. H., Hosseini, S. Y. S., & Rizzetto, M. (2013). Prevalence of hepatitis d in the eastern mediterranean region: systematic review and meta analysis. *Hepatitis monthly*, 13(1).
5. Türkdöğün, M. K., Bozkurt, H., Uygan, I., Tuncer, I., Irmak, H., Buzgan, T., & Akdeniz, H. (2005). Chronic hepatitis delta virus infection in Van region of eastern Turkey. *The Turkish journal of gastroenterology.: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, Cilt 16(1), 17-20.
6. Gilman, C., Heller, T., & Koh, C. (2019). Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World journal of gastroenterology*, 25(32), 4580.
7. Hughes, S. A., Wedemeyer, H., & Harrison, P. M. (2011). Hepatitis delta virus. *The Lancet*, 378(9785), 73-85.
8. Couto, I., Victoria, M., Veloso, V. G., Rodrigues, L., Grinsztejn, B., Lacerda, M., ... & Perazzo, H. (2017). Prevalence and predictors for compensated Advanced Chronic Liver Disease (c-ACLD) in patients with chronic Hepatitis Delta Virus (HDV) infection.
9. Kim, W. R., Berg, T., Asselah, T., Flisiak, R., Fung, S., Gordon, S. C., ... & Schall, R. E. A. (2016). Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. Cilt 64(4), 773-780.
10. de Oliveira, A. C., El-Bacha, I., Vianna, M. V., & Parise, E. R. (2016). Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Annals of hepatology*, 15(3), 326-332.

11. Houot, M., Ngo, Y., Munteanu, M., Marque, S., & Poynard, T. (2016). Systematic review with meta- analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(1), 16-29.
12. Tseng, C. H., Chang, C. Y., Mo, L. R., Lin, J. T., Tai, C. M., Perng, D. S., ... & Hsu, Y. C. (2018). Acoustic radiation force impulse elastography with APRI and FIB-4 to identify significant liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. : *Annals of hepatology*, Cilt 17(5), 789-794.
13. Lannerstedt, H., Konopski, Z., Sandvik, L., Haaland, T., Løberg, E. M., & Haukeland, J. W. (2013). Combining transient elastography with FIB4 enhances sensitivity in detecting advanced fibrosis of the liver. *Scandinavian journal of gastroenterology*. Cilt 48(1), 93-100.
14. Kayadibi, H., Yasar, B., Ozkara, S., Demirpek, U., Uyanik, M., Sertoglu, E., ... & Aksaray, S. (2017). Re-determining the cut-off points of FIB-4 for patients monoinfected with chronic hepatitis B virus infection. *Turkish Journal of Biochemistry*. Cilt 42(1), 51-57.
15. Poynard, T., Ngo, Y., Munteanu, M., Thabut, D., & Ratziu, V. (2011). Noninvasive markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. *Current hepatitis reports*, 10(2), 87-97.
16. Wei, R., Wang, J., Wang, X., Xie, G., Wang, Y., Zhang, H., ... & Jia, W. (2018). Clinical prediction of HBV and HCV related hepatic fibrosis using machine learning. *EBioMedicine*, 35, 124-132.
17. Takyar, V., Surana, P., Kleiner, D. E., Wilkins, K., Hoofnagle, J. H., Liang, T. J., ... & Koh, C. (2017). Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 45(1), 127-138.
18. Lutterkort, G. L., Wranke, A., Yurdaydin, C., Budde, E., Westphal, M., Lichtinghagen, R., ... & Idilman, R. (2017). Non- invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver International*, 37(2), 196-204.
19. Lok, A. S. F. (2015). Hepatitis B: 50 years after the discovery of Australia antigen. *Journal of Viral Hepatitis*, 1(23), 5-14.
20. LONDON, W. T., SUTNICK, A. I., & BLUMBERG, B. S. (1969). Australia antigen and acute viral hepatitis. *Annals of internal medicine*, 70(1), 55-59.
21. Almeida, J., Rubenstein, D., & Stott, E. J. (1971). New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *The Lancet*, 298(7736), 1225-1227.
22. Gerlich, W. H. (2013). Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology journal*, 10(1), 239.

23. Turhanoglu, M., Onur, A., Bilman, F. B., Ayaydin, Z., & Aktar, G. S. (2013). Eight-year seroprevalence of HBV, HCV and HIV in Diyarbakir training and research hospital. *International journal of medical sciences*, 10(11), 1595.
24. Değertekin, H., Yalçın, K., Yakut, M., & Yurdaydin, C. (2008). Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver International*, 28(4), 494-498.
25. Yasar, K. K., Pehlivanoglu, F., & Sengöz, G. (2011). Sekiz aylık dönemde laboratuvarımızda saptanan Hepatit B ve Hepatit D seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 17, 22-6.
26. Doğan, M., Güneş, H., Mete, R., Taş, T., Mengeloğlu, F. Z., & Küçükbayrak, A. (2013). Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda Anti-HDV ve HDAg prevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*, 40(1), 50-53.
27. Eser-Karlıdağ, G. (2019). Kronik Hepatit B Hastalarında Hepatit Delta Sıklığı. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*, 32(3).
28. Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., ... & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4), 1560-1599.
29. Liang, T. J. (2009). Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*, 49(S5), S13-S21.
30. Hunt, C. M., McGill, J. M., Allen, M. I., & Condreay, L. D. (2000). Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology*, 31(5), 1037-1044.
31. Lucifora, J., Arzberger, S., Durantel, D., Belloni, L., Strubin, M., Levrero, M., ... & Protzer, U. (2011). Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. *Journal of hepatology*, 55(5), 996-1003.
32. Tsuge, M., Hiraga, N., Akiyama, R., Tanaka, S., Matsushita, M., Mitsui, F., ... & Miki, D. (2010). HBx protein is indispensable for development of viraemia in human hepatocyte chimeric mice. *Journal of General Virology*, 91(7), 1854-1864.
33. Yu, D. Y., Moon, H. B., Son, J. K., Jeong, S., Yu, S. L., Yoon, H., ... & Hyun, B. H. (1999). Incidence of hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis B virus X-protein. *Journal of hepatology*, 31(1), 123-132.
34. Feitelson, M. A., Zhu, M., Duan, L. X., & London, W. T. (1993). Hepatitis B x antigen and p53 are associated in vitro and in liver tissues from patients with primary hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 8(5), 1109-1117.

35. Yan, H., Zhong, G., Xu, G., He, W., Jing, Z., Gao, Z., ... & Fu, L. (2012). Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *elife*, 1, e00049.
36. Soriano, V., Barreiro, P., Benitez, L., Peña, J. M., & de Mendoza, C. (2017). New antivirals for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert opinion on investigational drugs*, 26(7), 843-851.
37. Block, T. M., Guo, H., & Guo, J. T. (2007). Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clinics in liver disease*, 11(4), 685-706.
38. Lu, X., Block, T. M., & Gerlich, W. H. (1996). Protease-induced infectivity of hepatitis B virus for a human hepatoblastoma cell line. *Journal of virology*, 70(4), 2277-2285.
39. Kann, M., Schmitz, A., & Rabe, B. (2007). Intracellular transport of hepatitis B virus. *World journal of gastroenterology: WJG*, 13(1), 39.
40. AKARCA, U. S. (2010). Hepatit B Virusu Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*, 3(1), 16-23.
41. E., Tutuncu. *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. İstanbul : Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2015. 3-14.
42. Kao, J. H. (2008). Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 2(4), 553-562.
43. Chu, C. M., Liaw, Y. F., Pao, C. C., & Huang, M. J. (1989). The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology*, 9(3), 452-456.
44. Liaw, Y. F., Sheen, I. S., Chen, T. J., Chu, C. M., & Pao, C. C. (1991). Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*, 13(4), 627-631.
45. Tsang, T. K., Blei, A. T., O'Reilly, D. J., & Decker, R. (1986). Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Digestive diseases and sciences*, 31(6), 620-624.
46. SAYINER, A. A. (2010). Hepatit B Tanı Araçları: Seroloji ve Moleküler Yöntemler. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*, 3(1), 39-44.
47. *Hepatitis B virus: Screening and diagnosis*. Anna SF Lok, MD. UpToDate, 2019.
48. HOOFNAGLE, J. H., DUSHEIKO, G. M., SEEFF, L. B., Jones, E. A., WAGGONER, J. G., & Bales, Z. B. (1981). Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Annals of internal medicine*, 94(6), 744-748.

49. **LIEBERMAN, Harvey M., et al.** *Detection of hepatitis B virus DNA directly in human serum by a simplified molecular hybridization test: comparison to HBeAg/anti-HBe status in HBsAg carriers.* *Hepatology*, 1983, 3.3: 285-291.
50. **Friedman, Lawrence S.** *Liver, Biliary Tract and Pancreatic Disorders.* **Stephen J. McPhee, Michael W. Rabow Maxine A. Papadakis.** *CURRENT Medical Diagnosis And Treatment.: LANGE, McGrawHill Education*, 2019.
51. **Mason, W. S., Litwin, S., Xu, C., & Jilbert, A. R.** (2007). *Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections.* *Journal of viral hepatitis*, 14, 22-28.
52. **European Association For The Study Of The Liver.** (2017). *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection.* *Journal of hepatology*, 67(2), 370-398.
53. **Mason, W. S., Gill, U. S., Litwin, S., Zhou, Y., Peri, S., Pop, O., ... & Kennedy, P. T.** (2016). *HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant.* *Gastroenterology*, 151(5), 986-998.
54. **European Association For The Study Of The Liver.** (2012). *EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection.* *Journal of hepatology*, 57(1), 167-185.
55. **Gish, R. G., Given, B. D., Lai, C. L., Locarnini, S. A., Lau, J. Y., Lewis, D. L., & Schluep, T.** (2015). *Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities.* *Antiviral research*, 121, 47-58.
56. **DEĞERTEKİN, B.** (2010). *Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği.* *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*, 3(1), 45-52.
57. **De Jongh, F. E., Janssen, H. L., Robert, A., Hop, W. C., Schalm, S. W., & Van Blankenstein, M.** (1992). *Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver.* *Gastroenterology*, 103(5), 1630-1635.
58. **Yang, H. I., Lu, S. N., Liaw, Y. F., You, S. L., Sun, C. A., Wang, L. Y., ... & Chen, C. J.** (2002). *Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma.* *New England Journal of Medicine*, 347(3), 168-174.
59. **Fattovich, G., Olivari, N., Pasino, M., D'Onofrio, M., Martone, E., & Donato, F.** (2008). *Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years.* *Gut*, 57(1), 84-90.
60. **Niederau, C., Heintges, T., Lange, S., Goldmann, G., Niederau, C. M., Mohr, L., & Häussinger, D.** (1996). *Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with*

interferon alfa for chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine, 334(22), 1422-14.

61. Cao, G. W. (2009). *Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. World journal of gastroenterology: WJG, 15(46), 5761.*

62. Kramvis, A., & Kew, M. C. (2005). *Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. Journal of viral hepatitis, 12(5), 456-464.*

63. Kao, J. H., Wu, N. H., Chen, P. J., Lai, M. Y., & Chen, D. S. (2000). *Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. Journal of hepatology, 33(6), 998-1002.*

64. Tsubota, A., Arase, Y., Ren, F., Tanaka, H., Ikeda, K., & Kumada, H. (2001). *Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw. Journal of medical virology, 65(2), .*

65. Lindh, M., Hannoun, C., Dhillon, A. P., Norkrans, G., & Horal, P. (1999). *Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. The Journal of infectious diseases, 179(4), 775-782.*

66. Xibing, G., Xiaojuan, Y., Juanhua, W., & Zhong, H. (2013). *Relationship between HBV genotypes B, C and follicular helper T cells in patients with chronic hepatitis B and its significance. Hepatitis monthly, 13(1).*

67. Sumi, H., Yokosuka, O., Seki, N., Arai, M., Imazeki, F., Kurihara, T., ... & Saisho, H. (2003). *Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. Hepatology, 37(1), 19-26.*

68. Sunbul, M., & Leblebicioglu, H. (2005). *Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World Journal of Gastroenterology: WJG, 11(13), 1976.*

69. Rodriguez-Frias, F., Buti, M., Jardi, R., Cotrina, M., Viladomiu, L., Esteban, R., & Guardia, J. (1995). *Hepatitis B virus infection: precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutations. Hepatology, 22(6), 1641-1647.*

70. Chu, C. J., Keeffe, E. B., Han, S. H., Perrillo, R. P., Min, A. D., Soldevila-Pico, C., ... & Lok, A. S. (2003). *Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. Gastroenterology, 125(2), 444-451.*

71. Liu, C. J., & Kao, J. H. (2013, May). *Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. In Seminars in liver disease (Vol. 33, No. 02, pp. 097-102). Thieme Medical Publishers.*

72. Stuyver, L., De Gendt, S., Van Geyt, C., Zoulim, F., Fried, M., Schinazi, R. F., & Rossau, R. (2000). A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *Journal of general virology*, 81(1), 67-74.
73. Kim, H., & Kim, B. J. (2015). Association of preS/S mutations with occult hepatitis B virus (HBV) infection in South Korea: transmission potential of distinct occult HBV variants. *International journal of molecular sciences*, 16(6), 13595-13609.
74. Okamoto, H., Yano, K., Nozaki, Y., Matsui, A., Miyazaki, H., Yamamoto, K., ... & Mishiro, S. Mutations within the S gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. . 264 : *Pediatric research*, 1992, Cilt 32(3).
75. Akarca, U. S., & Lok, A. S. (1995). Naturally occurring hepatitis B virus core gene mutations. *Hepatology*, 22(1), 50-60.
76. Ozasa, A., Tanaka, Y., Orito, E., Sugiyama, M., Kang, J. H., Hige, S., ... & Tokita, H. (2006). Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 44(2), 326-334.
77. Chu, C. M., Lin, C. C., Chen, Y. C., Jeng, W. J., Lin, S. M., & Liaw, Y. F. (2012). Basal core promoter mutation is associated with progression to cirrhosis rather than hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection. *British journal of cancer*, 107(12), 2010-2015.
78. Tseng, T. C., Liu, C. J., Yang, H. C., Chen, C. L., Yang, W. T., Tsai, C. S., ... & Liu, C. H. (2015). Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut*, 64(2), 292-302.
79. Yuen, M. F., Tanaka, Y., Mizokami, M., Yuen, J. C. H., Wong, D. K. H., Yuan, H. J. & Lai, C. L. 1593-1598. Role of hepatitis B virus genotypes Ba and C, core promoter and precore mutations on hepatocellular carcinoma: a case control study., *Carcinogenesis*, 2004, Cilt 25(9).
80. Allen, M. I., Deslauriers, M., Andrews, C. W., Tipples, G. A., Walters, K. A., Tyrrell, D. L., ... & Condreay, L. D. (1998). Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology*, 27(6), 1670-1677.
81. Honkoop, P., Niesters, H. G., de Man, R. A., Osterhaus, A. D., & Schalm, S. W. (1997). Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*, 26(6), 1393-1395.

82. Fung, S. K., Chae, H. B., Fontana, R. J., Conjeevaram, H., Marrero, J., Oberhelman, K., ... & Lok, A. S. (2006). Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*, 44(2), 283-290.
83. Lee, Y. S., Suh, D. J., Lim, Y. S., Jung, S. W., Kim, K. M., Lee, H. C., ... & Kim, S. O. 1385-1391. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine - resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. ., *Hepatology*, 2006, Cilt 43(6).
84. Ng, S. A., & Lee, C. (2011). Hepatitis B virus X gene and hepatocarcinogenesis. *Journal of gastroenterology*, 46(8), 974.
85. Fukuda, R., Ishimura, N., Kushiya, Y., Moriyama, N., Ishihara, S., Chowdhury, A., ... & Fukumoto. Hepatitis B virus with X gene mutation is associated with the majority of serologically “silent” non - B, non - C chronic hepatitis., S. 481-488., *Microbiology and immunology*, 1996, Cilt 40(7).
86. Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J. U. N., Jen, C. L., You, S. L., Lu, S. N., ... & Reveal-HBV Study Group. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama*, 295(1), 65-73.
87. Sagnelli, E., Coppola, N., Messina, V., Di Caprio, D., Marrocco, C., Marotta, A., ... & Filippini, P. (2002). HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology*, 36(5), 1285-1291.
88. Fong, T. L., Di Bisceglie, A. M., Waggoner, J. G., Banks, S. M., & Hoofnagle, J. H. (1991). The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 14(1), 64-67.
89. Coppola, N., Gentile, I., Pasquale, G., Buonomo, A. R., Capoluongo, N., D'Armiento, M., ... & Sagnelli, E. (2014). Anti-HBc positivity was associated with histological cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Annals of hepatology*, 13(1), 20-26.
90. Govindarajan, S., Kanel, G. C., De, K. C., Redeker, A. G., & Falzarano, J. S. (1985). Delta agent superinfection. Rapidly progressive liver disease in a hepatitis B virus carrier. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 109(5), 395-397.
91. Rizzetto, M., VERME, G., RECCHIA, S., BONINO, F., FARCI, P., ARICÒ, S., ... & POPPER, H. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen: an active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. . 437-441, *Annals of Internal Medicine*, 1983, Cilt 98(4).

92. Govindarajan, S., de Cock, K. M., & Redeker, A. G. (1986). *Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus - infected patients: histopathologic study with multiple liver biopsies. Hepatology, 6(4), 640-644.*
93. Romeo, R., Foglieni, B., Casazza, G., Spreafico, M., Colombo, M., & Prati, D. (2014). *High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. PloS one, 9(3), e92062.*
94. Fiel, M. I. (2010). *Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. Clinics in liver disease, 14(4), 555-575.*
95. YILMAZ, F. (2010). *Pathology of Viral Hepatitis. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 3(1), 134.*
96. Ishak, K. G. (2000). *Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. American Journal of Clinical Pathology, 113(1), 40-55.*
97. Das, P., Ahuja, A., & Gupta, S. D. (2012). *Overview of the histopathology of chronic hepatitis B infection. Hepatitis B Annual, 9(1), 49.*
98. Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C., Chen, T. S., Craig, R., Kaplowitz, N., ... & Wollman, J. *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. . . : Hepatology, 1981. 1(5), 431-435..*
99. Scheuer, P. J. (1991). *Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. Journal of hepatology, 13(3), 372-374.*
100. Batts, K. P., & Ludwig, J. (1995). *Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. The American journal of surgical pathology, 19(12), 1409-1417.*
101. Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F., ... & Phillips, M. J. (1995). *Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of hepatology, 22(6), 696-699.*
102. Bedossa, P., & Poynard, T. (1996). *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology, 24(2), 289-293.*
103. French METAVIR Cooperative Study Group, & Bedossa, P. (1994). *Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 20(1), 15-20.*
104. Rizzetto, M., Canese, M. G., Arico, S., Crivelli, O., Trepo, C., Bonino, F., & Verme, G. *Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. . . : Gut, 1977. 18(12), 997-1003.*

105. Sureau, C., & Negro, F. (2016). *The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. Journal of hepatology*, 64(1), S102-S116.
106. SERTÖZ, R. Y. (2010). *Hepatit Delta Virusu Yapısı, Moleküler Biyolojisi. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*, 3(1), 110-113.
107. Deny, P. (2006). *Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades?. In Hepatitis Delta Virus (pp. 151-171). Springer, Berlin, Heidelberg.*
108. Negro, F., Korba, B. E., Forzani, B., Baroudy, B. M., Brown, T. L., Gerin, J. L., & Ponzetto, A. *Hepatitis delta virus (HDV) and woodchuck hepatitis virus (WHV) nucleic acids in tissues of HDV-infected chronic WHV carrier woodchucks. : Journal of virology*, (1989). 63(4), 1612-1618..
109. Taylor, J. M. (2006). *Hepatitis delta virus. Virology*, 344(1), 71-76.
110. Chang, J., Nie, X., Chang, H. E., Han, Z., & Taylor, J. (2008). *Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II. Journal of virology*, 82(3), 1118-1127.
111. Buti, M., Homs, M., Rodriguez- Frias, F., Funalleras, G., Jardí, R., Sauleda, S., ... & Esteban, R. (2011). *Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long- term follow- up study. Journal of viral hepatitis*, 18(6), 434-442.
112. Tassopoulos, N. C., Koutelou, M. G., Macagno, S., Zorbas, P., & Rizzetto, M. (1990). *Diagnostic significance of IgM antibody to hepatitis delta virus in fulminant hepatitis B. Journal of medical virology*, 30(3), 174-177.
113. Buti, M., Esteban, R., Roggendorf, M., Fernandez, J., Jardí, R., Rashofer, R., ... & Guardia, J. *Hepatitis D virus RNA in acute delta infection: serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection. : Hepatology*, 1988. 8(5), 1125-1129..
114. Romeo, R., Del Ninno, E., Rumi, M., Russo, A., Sangiovanni, A., De Franchis, R., .. & Colombo, M. (2009). *A 28-year study of the course of hepatitis Δ infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology*, 136(5), 1629-1638.
115. Terrault, N. A., Bzowej, N. H., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., & Murad, M. H. (2016). *AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology*, 63(1), 261-283.
116. Yapali, S., Talaat, N., & Lok, A. S. (2014). *Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clinical gastroenterology and hepatology*, 12(1), 16-26.
117. Castelnau, C., Le Gal, F., Ripault, M. P., Gordien, E., Martinot- Peignoux, M., Boyer, N., ... & Marcellin, P. (2006). *Efficacy of peginterferon alpha- 2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT- PCR for follow- up. Hepatology*, 44(3), 728-735.

118. Abbas, Z., Memon, M. S., Mithani, H., Jafri, W., & Hamid, S. (2014). Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther*, 19(5), 463-468.
119. Wedemeyer, H., Yurdaydın, C., Dalekos, G. N., Erhardt, A., Çakaloğlu, Y., Değertekin, H., ... & Koch, A. (2011). Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *New England Journal of Medicine*, 364(4), 322-331.
120. Heidrich, B., Yurdaydın, C., Kabaçam, G., Ratsch, B. A., Zachou, K., Bremer, B., ... & Gürel, S. (2014). Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha - based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*, 60(1), 87-97.
121. Yurdaydin, C., Keskin, O., Kalkan, Ç., Karakaya, F., Çalışkan, A., Karataylı, E., ... & Idilman, R. (2018). Optimizing lonafern treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV- 1 study. *Hepatology*, 67(4), 1224-1236.
122. Bogomolov, P., Alexandrov, A., Voronkova, N., Macievich, M., Kokina, K., Petrachenkova, M., ... & Schwab, M. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. : *Journal of hepatology*, 2016. 65(3), 490-498.
123. ÜNAL, H. Ü., & SARUÇ, M. *Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış*.
124. Tacke, F., & Kroy, D. C. (2016). Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Annals of translational medicine*, 4(18).
125. Liu, Y., Corsa, A. C., Buti, M., Cathcart, A. L., Flaherty, J. F., Miller, M. D., ... & Gane, E. J. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. : *Journal of viral hepatitis*, 2017. 24(1), 68-74..
126. Buti, M., Gane, E., Seto, W. K., Chan, H. L., Chuang, W. L., Stepanova, T., ... & Acharya, S. K. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. : *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2016. 1(3), 196-206..
127. Kalambokis, G., Manousou, P., Vibhakorn, S., Marelli, L., Cholongitas, E., Senzolo, M., & Burroughs, A. K. Transjugular liver biopsy—indications, adequacy, quality of specimens, and complications—a systematic review. : (2007). *Transjugular liveJournal of hepatology*, 2007. 47(2), 284-294..

128. Corpechot, C., El Naggar, A., Poujol- Robert, A., Ziol, M., Wendum, D., Chazouillères, O., ... & Poupon, R. (2006). Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*, 43(5), 1118-1124.
129. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., ... & Lindor, K. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45(4), 846-854.
130. Chou, R., & Wasson, N. (2013). Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 158(11), 807-820. .
131. Alahdab, Y. Ö., & Yilmaz, Y. (2013). Transient elastografi (Fibroscan®): Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. *Güncel Gastroenteroloji*, 17, 59-64.
132. Arena, U., Vizzutti, F., Abraldes, J. G., Corti, G., Stasi, C., Moscarella, S., ... & Laffi, G. (2008). Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*, 57(9), 1288-1293.
133. Kim, S. U., Han, K. H., & Ahn, S. H. (2010). Transient elastography in chronic hepatitis B: an Asian perspective. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(41), 5173.
134. Cassinotto, C., Lapuyade, B., Aït-Ali, A., Vergniol, J., Gaye, D., Foucher, J., ... & de Lédinghen, V. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography—comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. . : *Radiology*, 2013. 269(1), 283-292..
135. Ferraioli, G., Tinelli, C., Dal Bello, B., Zicchetti, M., Filice, G., Filice, C., & Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of real- time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. . : *Hepatology*, 2012. 56(6), 2125-2133.
136. Gao, Y., Zheng, J., Liang, P., Tong, M., Wang, J., Wu, C., ... & Jiang, T. A. (2018). Liver fibrosis with two-dimensional US shear-wave elastography in participants with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study. *Radiology*, 289(2), 407-415.
137. Castéra, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M., ... & de Lédinghen, V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. : *Gastroenterology*, 2005. 128(2), 343-350.
138. Singal, A. G., Thomassen, L. V., Gretch, D. R., & Shuhart, M. C. (2011). Use of the AST to platelet ratio index in HCV/HIV co- infected patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33(5), 566-577.

139. Vallet- Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin- Venier, V., ... & Pol, S. (2007). *FIB- 4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology*, 46(1), 32-36.
140. Tamaki, N., Kurosaki, M., Tanaka, K., Suzuki, Y., Hoshioka, Y., Kato, T., ... & Nakanishi, H. (2013). *Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB- 4 index in chronic hepatitis C. Journal of viral hepatitis*, 20(1), 72-76.
141. Shah, A. G., Lydecker, A., Murray, K., Tetri, B. N., Contos, M. J., Sanyal, A. J., & Nash Clinical Research Network. *Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. : Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2009. 7(10), 1104-1112.
142. Suh, B., Yun, J. M., Park, S., Shin, D. W., Lee, T. H., Yang, H. K., ... & Cho, B. (2015). *Prediction of future hepatocellular carcinoma incidence in moderate to heavy alcohol drinkers with the FIB- 4 liver fibrosis index. Cancer*, 121(21), 3818-3825.
143. Patel, K., Gordon, S. C., Jacobson, I., Hézode, C., Oh, E., Smith, K. M., ... & McHutchison, J. G. *Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. : Journal of hepatology*, 2004. 41(6), 935-942.
144. Rosenberg, W. M., Voelker, M., Thiel, R., Becka, M., Burt, A., Schuppan, D., ... & Group, E. L. F. (2004). *Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology*, 127(6), 1704-1713.
145. Tozun, N., Ozdogan, O., Cakaloglu, Y., Idilman, R., Karasu, Z., Akarca, U. L. U. S., ... & Ergonul, O. (2015). *Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection*, 21(11), 1020-1026.
146. Hadziyannis, S. J., Sherman, M., Lieberman, H. M., & Shafritz, D. A. (1985). *Liver disease activity and hepatitis B virus replication in chronic delta antigen- positive hepatitis B virus carriers. Hepatology*, 5(4), 544-547.
147. Kim, B. K., Kim, D. Y., Park, J. Y., Ahn, S. H., Chon, C. Y., Kim, J. K., ... & Han, K. H. *Validation of FIB- 4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus- infected patients. : Liver International*, (2010). 30(4), 546-553.
148. Teshale, E., Lu, M., Rupp, L. B., Holmberg, S. D., Moorman, A. C., Spradling, P., ... & CHeCS Investigators. *APRI and FIB- 4 are good predictors of the stage of liver fibrosis in*

chronic hepatitis B: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CH e CS). . : Journal of viral hepatitis, (2014). 21(12), 917-920.

149. Lihua, H. E., Niu, Z., & Yang, Y. E. (2017). Value of FIB-4 and APRI index in evaluating the severity of liver fibrosis among patients with chronic hepatitis B.

International Journal of Laboratory Medicine, 38(15), 2076-2078.

150. Da, B. L., Surana, P., Kleiner, D. E., Heller, T., & Koh, C. (2020). The Delta-4 fibrosis score (D4FS): A novel fibrosis score in chronic hepatitis D. Antiviral Research, 174, 104691.



