

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa ORAN

**HASTANEMİZDE TAKİP EDİLEN KRONİK HEPATİT B
HASTALARINDA YAPILAN KARACİĞER
BİYOPSİLERİNDE BAKILMIŞ OLAN FİBROZİS VE
HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ SONUÇLARININ,
KAN TETKİKLERİNDE BAKILMIŞ OLAN NON-
İNVAZİV İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ İLE
RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Selçuk Burak DÖNMEZ

TEKİRDAĞ – 2021

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı yapmamda bana olan anlayış, destek ve katkılarından dolayı, uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve bilgisiyle yol göstericim olan sayın Profesör Doktor Mustafa ORAN' a en içten şekilde teşekkür ediyorum. Ayrıca önemli destekleri nedeniyle başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı olan Profesör Doktor Burhan TURGUT olmak üzere, Profesör Doktor Said ZUHUR, Doçent Doktor Bülent BİLİR, Doçent Doktor Sonat Pınar KARA, Doçent Doktor Gülşah ELBÜKEN, Doçent Doktor Rıdvan MERCAN, Doçent Doktor Erdoğan Selçuk ŞEBER, Doçent Doktor Seval AKPINAR ve Doçent Doktor Nurten Türkel KÜÇÜKMETİN hocalarıma, eğitimime olan desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ediyorum. Son olarak da varlığıyla beni mutlu eden , desteğini ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen sevgili eşim Dr. Aslıhan Çelik DÖNMEZ' e bana gösterdiği anlayış ve desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Dr. Selçuk Burak DÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU	4
Epidemiyoloji.....	4
HBV Virolojisi ve Kronik Enfeksiyonunun Mekanizması.....	6
Hastalık Seyri ve Öngörücüler.....	8
Kronik HBV Enfeksiyonunun Virolojik Değerlendirmesi	12
Kronik HBV Enfeksiyonunun Karaciğer Değerlendirmesi	13
Tedavi.....	15
KRONİK HEPATİTTE HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME	17
Derecelendirme ve Evrelendirmenin Hedefleri ve Kısıtlılıkları	18
Tarihsel Gelişim.....	19
Evre ve Derece İçin Sistem Seçimi.....	21
KARACİĞER FİBROZİSİNİN NON-İNVAZİV İNCELENMESİ	21
İnflamatuar Belirteçlerin Önemi.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
ARAŞTIRMA MODELİ	25
ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ.....	25
ÇALIŞMA VERİLERİNİN TOPLANMASI	26
Rutin Laboratuvar Ölçümleri	26
Sosyodemografik Veriler.....	27
Histolojik Veriler.....	27
İSTATİSTİKSEL METODOLOJİ	28
BULGULAR	30
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ VE ÖNERİLER	44

ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR.....	48
EKLER	58



SİMGE VE KISALTMALAR

ALT – Alanin Aminotransferaz

APRI – AST/trombosit oranı indeksi

AST – Aspartat aminotransferaz

AUROC – ROC eğrisi altında kalan alan

CAH – kronik agresif hepatit

cccDNA – kovalent olarak kapalı dairesel DNA – (covalently closed circular deoxyribonucleic acid)

CDC – Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CPH – kronik persistan hepatit

DNA – Deoksiribonükleik asit

DSÖ – Dünya Sağlık Örgütü

FIB-4 – Fibrosis skoru 4

gGT – gama glutamiltranspeptidaz

GUCI – Goteborg Üniversitesi Siroz İndeksi

HAI – histolojik aktivite indeksi

HBcrAg – Hepatit B çekirdek-ilişkili antijen

HBeAg – hepatit B e antijeni

HBsAg – Hepatit B yüzey antijeni

HBV – Hepatit B Virüsü

HCV – hepatit C virüsü

HDV – hepatit D virüsü

HIV – insan bağımsızlık yetmezliği virüsü

IASL – Uluslararası Karaciğer Çalışmaları Derneği Sistemi – (International Association for the Study of Liver)

IFN- γ – interferon gama

IgM – İmmünglobülin M

IL-1 – interlökin-1

IL-6 – interlökin-6

INF- α – interferon alfa

INR – uluslararası normalize oran

IU – uluslararası ünite – (international unit)

KH – kronik hepatit

KHB – kronik Hepatit B enfeksiyonu

kPa – kilopaskal

METAVIR – Viral hepatitin histolojik verilerinin meta analizi – (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis)

MPV – ortalama trombosit hacmi

MRG - manyetik rezonans görüntüleme

mRNA – mesajcı RNA

NK – doğal öldürücü hücreler

NLO – nötrofil/lenfosit oranı

PCR – polimeraz zincir reaksiyonu

PMN - piecemeal nekrozu

rcDNA – relaks sirküler DNA – (relax circular deoxyribonucleic acid)

REVEAL HBV – Viral Y¼k Yükselmesi Risk Değerlendirmesi ve İlişkili Karaciğer Hastalığı/Kanseri Çalışma Grubu – (Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer Study Group)

RNA – Ribon¼kleik asit

Th1 – yardımcı T h¼cresi tip 1 – (T_{helper}1)

TLO – trombosit/lenfosit oranı



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. HBV endemisite bölgeleri ve HBV bulaşının ana yollarının özeti	15
Tablo 2. Serum HBV virolojik belirteçleri	22
Tablo 3. Önerilen nükleoz(t)id analoglarının 3'ü arasından seçim yapılırken değerlendirilen faktörler	26
Tablo 4. Kronik hepatitin derece ve evrelendirmesinde önemli yayınlar ve özellikleri	29
Tablo 5. Kronik hepatit B'de değerlendirilen majör biyokimyasal belirteçler	32
Tablo 6. Histolojik sınıflamalar	38
Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri	40
Tablo 8. Hastaların biyopsi rapor sonuçlarının sınıflaması	41
Tablo 9. Kan tetkikleri ile elde edilen parametreler	43
Tablo 10. HBV DNA sonuçlarına göre sınıflama	43
Tablo 11. HAİ skor gruplarına göre çeşitli parametrelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 12. Fibrozis skor gruplarına göre çeşitli parametrelerinin karşılaştırılması	45
Tablo 13. Histolojik aktivite, Fibrozis ve HBV DNA gruplarının cinsiyete göre karşılaştırılması	46
Tablo 14. HBV DNA değerlerine göre belirlenen grupların çeşitli parametrelere göre karşılaştırması	47

ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1. Serum HBV DNA, HBsAg ve ALT kinetiği ile ilişkili olarak kronik HBV enfeksiyonunun fazları 20
- Şekil 2. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunda şiddetli fibrozisin tanısı veya dışlanması için kullanılan ALT ve geçici elastografi sonuçlarını temel alan algoritma 24



GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B Virüsü (HBV) küçük bir DNA virüsüdür ve ilginç özellikleri ile retrovirüslere benzerlik göstermektedir (1). *Hepadnaviridae* ailesinin prototip virüsü olarak bilinir. HBV bir RNA ara ürünü aracılığı ile replike olur ve konakçı genomuna entegrasyon sağlar. HBV replikasyon döngüsünün benzersiz özellikleri, virüsün enfekte hücrelerde persiste olabilmesi için avantaj sağlamakta ve kronik enfeksiyonlarını gündeme getirmektedir. HBV enfeksiyonu, fulminan hepatik yetmezliği de içeren akut hepatitten kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar geniş bir yelpazede karaciğer hastalıklarına neden olabilmektedir (2).

Kronik HBV enfeksiyonu tanısı akut enfeksiyon sonrasında en az 6 ay süreyle serumda HbsAg'nin persiste etmesi ile konulmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre 2019 yılı itibariyle dünyada 296 milyon insanın kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşıyor olduğu tahmin edilmektedir. Aynı verilere göre 2019 yılında hepatitin, çoğu siroz ve primer karaciğer kanseri olan hepatoselüler karsinoma kaynaklı 820000 civarında ölüme yol açtığı düşünülmektedir (4). Kronik HBV enfeksiyonu tedavi edilmeyen kişilerde yaklaşık %40 oran ile siroza progrese olmakta ve bu durum sarılık, asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati gibi karaciğer fibrozisinin semptomatik komplikasyonlarının gelişmesi ile karakterize dekompanse siroz kliniği ile prezente olabilmektedir (5, 6). HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile ilgili olarak Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) enfeksiyon ile karşılaşılacak yaşın oldukça önemli olduğunu belirtmektedir. Hayatın ilk yılında infantlarda kronik HBV gelişme olasılığı %90 iken erişkin çağda %2 ila %6 arasında değişmektedir (7).

Tarihsel olarak karaciğer biyopsisi tanı, prognoz tahmin edilmesi (derecelendirme) ve tedavi yönetimi kararlarının alınması şeklinde 3 önemli rolü taşımaktadır (8). Günümüzde ise kronik HBV hastalarında karaciğer hasarının histolojik aktivitesinin ve fibrozis düzeyinin tespiti için halen altın standart yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak perkütan, transjügüler ve laparoskopik biyopsi metodları ile gerçekleştirilmektedir. Karaciğer biyopsisinin temel kısıtlılıkları; invaziv bir işlem olması, örnekleme hatalarına yatkın olması ve değerlendiren gözlemciler arasında ve kendi içersinde varyasyonlar görülebilmelidir (9). İntraperitoneal kanamalar, karaciğer hematomu, hemobili, geçici bakteriyemi, pnömotoraks ve hemotoraks karşılaşılan en belirgin majör komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlara ek olarak 1/10000 oranında mortaliteye ve %1 ila 3 arasında hastane yatışı endikasyonuna sebep olmaktadır. Minor komplikasyonlar olarak ise biyopsi alanında lokal geçici rahatsızlık, analjezi gereksinimi ve vazovagal reaksiyonlar kaynaklı arteriyel hipotansiyon durumları görülmektedir (10).

Karaciğer biyopsisi işlemi yukarıda belirtilen majör ve minör komplikasyonları ile hastane yatışı, mortalite ve morbidite durumlarına yol açabiliyor oluşu; bu durumlar sebebi ile tam teşekküllü merkezlerde yapılması gerekliliği; yapılabilmesi için kalifiye ve ileri eğitilmiş çalışan gerektirmesi; tanı ve değerlendirme açısından yukarıda bahsedilen temel kısıtlılıkları barındırıyor oluşu; hastaların ek klinik durumları sebebiyle kontraendikasyon barındırabilmesi ve sisteme belirgin mali yük getirmesi durumlarından ötürü uygulanma zorlukları oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak hastalar bahsedilen riskler ve kronik HBV hastalığının klinik seyrinin görece az semptomlu olması nedenleriyle invaziv bu girişimi gerekmesine rağmen reddedebilmektedir. Bu nedenlerle kronik HBV hastalarında karaciğer hasarının durumunu, fibrosiz varlığını veya derecesini; maliyeti düşük, invaziv olmayan, pratik, hızlı ve güvenilir bir yöntemle incelemenin gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda hastaların klinik takibi ve incelenmesinde yaygın olarak kullanılan ve oldukça ucuz bir yöntem olan tam kan tetkiki parametrelerinin inflamasyon ile ilişkili olanlarının değerlendirilmesi göze çarpmaktadır.

Bu çalışma ile hastanemiz dahili kliniklerinde kronik HBV tanısı ile takip edilen, 2021 yılı itibariyle geriye doğru 11 yıllık süreçte karaciğer biyopsisi yapılmış olan 119 hastanın verileri incelenerek; tam kan tetkikiyle elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) parametreleri ile

karaciğer biyopsisi sonuçlarının arasında ilişki bulunup bulunmadığı ve bu parametrelerin karaciğer biyopsisinin yerini alıp alamayacağı durumunun araştırılması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Günümüzden yaklaşık 30 yıl öncesinde, kronik Hepatit B enfeksiyonunun (KHB) tedavi yönetimindeki en büyük gelişmelerden biri hepatit B aşısının onaylanması olmuştur. O tarihten beri, kronik HBV (Hepatit B Virüsü) enfeksiyonunun doğal seyrinin anlaşılmasında olduğu gibi antiviral tedavilerde ve hepatit için klinik bakımının erişilebilirliğinde dramatik ilerlemeler kaydedilmiştir (11). 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınladığı, Viral Hepatit için Küresel Strateji (Global Strategy for Viral Hepatitis) programına göre hepatit B’de dahil olmak üzere viral kaynaklı hepatitin 2030 yılına kadar bir halk sağlığı problemi olarak ortadan kaldırılmış olması hedefini ortaya koymuştur (12).

Epidemiyoloji

Küresel olarak 2015 yılı verilerine göre viral hepatitlerin 1,34 milyon insanın ölümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir ve bu sayı 1,37 milyon insanın ölümüne sebep olan tüberküloz ile neredeyse aynı iken 1,06 milyon insanın ölümünden sorumlu tutulan HIV (Human Immunodeficiency Virus – insan bağışıklık yetmezliği virüsü) enfeksiyonundan daha yüksek olarak göze çarpmaktadır. Bu sayı olarak verilen ölümlerin %96’sından kronik hepatitin komplikasyonları sorumlu tutulurken %66 ile büyük çoğunluğunun HBV’den kaynaklandığı belirtilmektedir (13).

Kronik HBV enfeksiyonunun serolojik belirteci olan HBsAg (hepatit B yüzey antijeni), sınırları tanımlanmış bir coğrafi alanda genel popülasyonda HBV endemikliğini anlatmak için kullanılmaktadır. Seto ve ark. (11)'nin 2018 yılında yayınlamış oldukları makalenin eklerinde yer alan endemisite belirleme tablosuna göre düşük, orta ve yüksek şeklinde ayırım yapılmaktadır. Bu ayırım HBsAg prevalansının değerine göre belirlenmektedir. Tablo 1'de HBV endemisite seviyeleri paylaşılmıştır. 2018 yılında Özkan (14) tarafından yayınlanan derleme makalede ülkemizin bu endemisite bölgelerinden orta endemisitede olduğu belirtilmiştir. Bu yayında ülkemiz için paylaşılan genel ortalama HBsAg prevalansı ise %4,7 olarak tahmin edilmiştir. Ülkemizdeki HBsAg prevalansı verilerinin temel olarak kan bağışçılarının numunelerinden oluştuğu verisi de özellikle belirtilmiştir (15).

Tablo 1.HBV endemisite bölgeleri ve HBV bulaşının ana yollarının özeti

Endemisite tipi	HBsAg prevalansı	Bulaşın ana yolu
Yüksek	>%8	Perinatal bulaş ve erken çocukluk bulaşı
Orta	%2-7	Perinatal ve horizontal bulaş
Orta – Yüksek Orta – Düşük	%5-7 %2-4	
Düşük	<%2	Horizontal bulaş ve özel durumlarda perinatal geçişin %33'ünden fazlası ile

Seto ve ark.(11)'na ait Kronik HBV enfeksiyonu isimli 2018 yılı yayınından dilimize çevrilerek hazırlanmıştır.

Ülkemizdeki HBV seroprevalansı verilerinin özellikle 1998 yılında çocukluk çağı aşılması programına dahil edilmesi ile belirgin değişiklik kaydettiği gözlenmektedir. Doğumdan 15 yaşa kadarki dönemde Türkiye'deki 1998 yılı öncesi HBV seroprevalansı %5,90 olarak belirtilirken aynı yaş grubu ilerleyen zaman çalışmalarında %2,84 olarak hesaplanmıştır (14, 16). Türkiye'deki HBV taşıyıcılarının sayısının da 3,3 milyon

civarında olduğu tahmin edilmektedir (14). Ülkemizin HBV seroprevalansının yakın tarihli çalışmalar ile desteklenmesi durumunda, diğer yayın verilerine ve aşılama politikasının başarılı ilerleyişine göre tarafımızca Orta – Düşük veya Düşük endemisite bölgelerinde çıkma olasılığı da akla yatkın gözükmemektedir.

Dünya genelinde HBV hastalık yükünün çoğu perinatal bulaş ve erken çocukluk döneminde HBV'ye maruz kalma ile edinilen enfeksiyonların bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle yüksek endemisite bölgelerinden göç alınması durumunda ve bu bölgelerde bu yük oldukça artmaktadır (17). HBV enfeksiyonu hayatın ne kadar erken yaş döneminde kapılırsa kronikleşme açısından o kadar yüksek risk barındırmaktadır (7). Horizontal bulaş özellikle korunmasız cinsel ilişki dolayısıyla yüksek riskli cinsel davranışların ve kontamine enjeksiyon araçlarını paylaşan bireylerde gözlenmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu ile takip edilen bireylerde koenfeksiyon olarak yaklaşık %10 ila 15'inde hepatit C virüsü (HCV), yaklaşık %5'inde de hepatit D virüsü (HDV) bulunmaktadır. HDV enfeksiyonu görülebilmesi için HBV enfeksiyonunun bulunması şarttır ve HDV enfeksiyonunun prevalansı coğrafi bölgelere göre oldukça değişiklik göstermektedir (11).

İnsanlar için bilinen 8 majör HBV genotipi (A-H) bulunmaktadır (18). Fakat Seto ve ark. (11)'nin yayımına göre majör olmasa da 10 farklı HBV genotipi mevcuttur. Kuzey Amerika ve Afrika'da HBV genotip A, HBV enfeksiyonlarının primer sorumlusu iken genotip B ve C Doğu Asya'da, genotip D ise Güney Avrupa ve Hindistan'da HBV'nin ana sorumlu genotipi olarak karşımıza çıkmaktadır (18). HBV genotip A, diğer bilinen genotiplere nazaran interferon bazlı tedaviye en olumlu yanıtın alındığı enfeksiyonları oluştururken HBV genotip C, daha ileri karaciğer fibrozu ve artan hepatoselüler karsinom riski ile ilişkilendirilmektedir (19, 20). Kronik HBV hastalığının rutin kullanımda olan olan değerlendirme testlerinde, klinik bakımda genotipin önemi olmadığı için rutin genotip ayrımı yapılmamaktadır. Fakat interferon bazlı tedavi düşünüldüğünde veya hastalık ilerlemesinde risk sınıflaması yapılabileceğinde genotiplemeye başvurulmaktadır (18).

HBV Virolojisi ve Kronik Enfeksiyonunun Mekanizması

İnsan HBV'si *Hepadnaviridae* ailesinin bir üyesidir. Enfektif virionları; parsiyel çift sarmallı, HBV polimeraza kovalent olarak bağlı genomu yaklaşık 3200 baz çiftinden oluşan relaks sirküler DNA (rcDNA – relax circular DeoxyRibonucleic Acid) içermektedir

(21). Hücreye viral giriş olduktan sonra, rcDNA nükleusa ulaştırılır ve kendisi ligasyon yolu ile kovalent olarak kapalı dairesel DNA'ya (cccDNA – covalently closed circular DNA) dönüşen tamamen çift sarmallı DNA'ya dönüştürülür. cccDNA, HBV DNA'nın stabil formu olup enfekte hepatosit hücrelerinin persistansından ve soy aktarımı sağlayan hücrelerin transmisyonundan sorumludur (22). HBV genomu, pregenomik RNA'ya (nükleokapsit içindeki rcDNA'ya ters -revers- transkripsiyon için şablon olan); çekirdek protein ile HBV polimeraz sentezine; HBeAg, küçük, orta ile büyük HBsAg üreten mRNA'lara; X proteinine hizmet eden 4 örtüşen çerçeve kaydırmalı açık okuma çerçevesine sahiptir (21). Yeni oluşturulmuş rcDNA'ları içeren nükleokapsidler, hepatositten yeni viryonlar olarak salınır veya cccDNA havuzunu yenilemek için çekirdeğe yeniden sirküle edilir.

DNA'nın diğer genomik formları mevcuttur. HBV DNA dizilerinin entegrasyonu, HBeAg-negatif hastalık sırasında HBsAg üretiminin ana kaynağıdır ve viral persistansa (kalıcılığa) oldukça büyük katkıda bulunur. Mutasyona uğramış viral proteinler de üretilmekte ve hepatokarsinogenezde yer alabilmektedir (23). HBV yaşam döngüsündeki rolleri tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, eklenmiş veya birleştirilmiş (spliced) viral proteinler olarak adlandırılan proteinler de tarif edilerek literatüre kazandırılmıştır (24).

Daha önce de belirtildiği üzere HBV enfeksiyonu ile karşılaşma yaşı ne kadar düşük ise kronikleşme ihtimali o kadar artmaktadır. Erişkin çağda görülen çoğu vaka kontrol altına alınabilirken perinatal çağda oluşan enfeksiyonların çoğu kronikleşmektedir. Bu farklılığın, genç çocuklarda ve erişkinlerde görülen bağışıklık sistemi matürasyon farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (25). Fakat bu düşüncenin yanında annenin bulaş olurkenki enfeksiyon durumunun da önemli olabileceği belirtilmektedir. Maternal HBeAg üretiminin doğumdan sonraki HBV persistansının gelişmesinde rol oynuyor olduğu kanısı bu açıdan önemlidir (26). Hepatosit enfeksiyonunun gerçekleşmesinin üzerine, HBV'nin varlığının birkaç sensör tarafından algılandığı ve zayıf interferon ve interferon ile uyarılan gen tepkileri ile sonuçlandığı görülmektedir (25). Bunlara ek olarak cccDNA'nın şablon olarak kullanılması, hücrel mekanizma işlemesinden replikasyon ara ürünlerini gizler ve viral kalıcılığa katkıda bulunur (11).

Kronik HBV enfeksiyonunun (akut enfeksiyon tablosunun çözümlenememesi ile gelişen) doğal seyri oldukça değişkendir ve konakçı ile viral faktör değişkenlerinden

fazlasıyla etkilenmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun hepatosellüler karsinom vakalarının en az %50'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir ve primer karaciğer kanseri (bunların yaklaşık %75 ila %90'ı hepatosellüler karsinomdur), dünyadaki kanser kaynaklı ölümlerin ikinci en yaygın sebebi olarak bilinmektedir (27, 28). Kronik HBV enfeksiyonlarının yaklaşık %40 civarında siroza evrildiği daha önce de yazımızda belirtilmiştir. 673 hasta ile yapılmış gözlemsel bir çalışmada siroz hastalarının %30 kadarı 10 yıllık takip sürecinde hepatosellüler karsinom geliştirmişlerdir (6). HBV enfeksiyonu ile takipli hastalar arasında hepatosellüler karsinomun siroz gelişmeden de görülebileceği bilinmektedir (29). Chayanupatkul ve ark. (29)'na ait 2017 yılında yayınlanan 8539 kronik hepatit B hastasının kohort çalışması sonuçlarında hastaların yaklaşık %10 kadarı siroz olmadan hepatosellüler karsinom geliştirmiştir. Bu olasılığa rağmen hepatosellüler karsinom tipik olarak siroz gelişimini takip etmektedir (hastaların yaklaşık %70 ila %90'ı) (30).

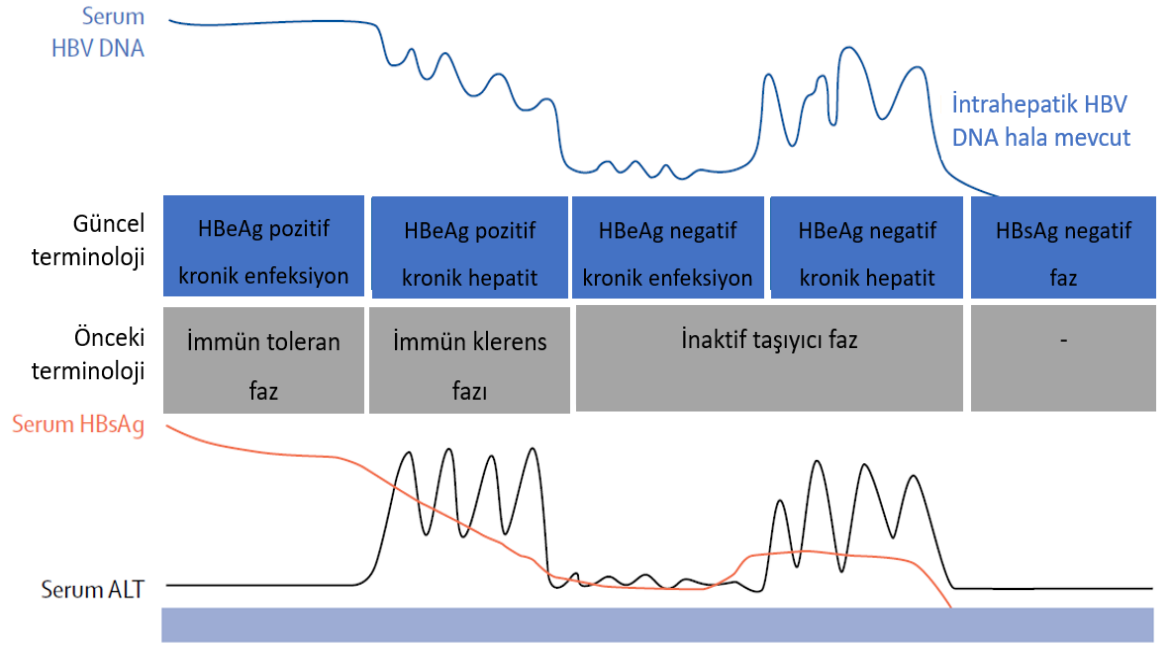
Dendritik hücreler, kupffer hücreleri veya sitolitik hücreler (örnek olarak doğal öldürücü hücreler – NK, natural killer) gibi antiviral efektör hücrelerin işlevselliği, kronik HBV enfeksiyonu gelişen hastalarda bozulmuş olarak saptanabilmektedir. Bu hücrelerin bozulması olarak değerlendirilen değişiklikler içersinde; interferon alfa (INF- α), interferon gama (INF- γ), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 (IL-1) gibi çeşitli sitokinlerin bu hücreler tarafından üretim yeteneğinin değişmesi bulunmaktadır. Böylece lokal inflamasyon değişmekte ve tolerojenik bir karaciğer ortamının indüklenmesini sağlamaktadır (31). Ek olarak, kronik HBV enfeksiyonunda CD4-pozitif(+) ve CD8-pozitif(+) T hücre yanıtları kalitatif ve kantitatif olarak değişmektedir (25, 31). CD4⁺ T hücre yanıtları ağırlıklı olarak Th1 (T_{helper}1, yardımcı T hücresi tip 1) tipindedir (25, 31). CD8⁺ T hücreleri hem sitolitik hem de sitolitik olmayan efektör işlevleri taşımaktadır. Bu cevaplar, HBV kontrolünden önce gelen serum aminotransferaz aktivitesinin pik yapması ile eş zamanlıdır. Düzenleyici T hücrelerin, B hücrelerin ve nötralizan antikörlerin HBV kontrolünde üstleniyor olduğu roller ise henüz aydınlatılamamıştır (11).

Hastalık Seyri ve Öngörücüler

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal ilerleyişi ve hastalık seyri, virüs ile konakçı immün yanıtları arasında oldukça dinamik bir etkileşim içinde olduğundan geniş ölçüde değişkenlikle karşılaşılmaktadır. Hastaların önemli bir kısmında siroz, siroz komplikasyonları ve hepatosellüler karsinom gelişimine rastlanırken diğer bir kısmında

antiviral tedavi gerektirmeyen yaşam boyu sessiz hastalık aktivitesi gösteren bir klinik görülebilmektedir (11). Kronik HBV enfeksiyonunun zaman içinde değişen isimlendirmeler ile farklı biyokimyasal ve virolojik profillerle karakterize farklı faz tanımlamaları bulunmaktadır (32). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (European Association for the Study of the Liver)'nin 2017 yılında HBV enfeksiyonunun klinik yönetimi için yayınlamış olduğu rehberde göre belirlenen fazlar Şekil 1'de sunulmuştur. Farklı hastalık evrelerinin mutlaka sıralı gitmeyebileceği ve hatta bazen tersine çevrilebileceği de bilinmektedir (HBeAg veya HBsAg seroreversiyonu gibi). Ayrıntılı örneklendirme yapılacak olursa; HBsAg negatif fakat Anti-HBc pozitif bir hastada HBsAg'nin pozitifleşmesi durumu tersine serokonversiyon yani seroreversiyon olarak adlandırılmaktadır. Glomerülonefrit, cilt değişiklikleri, poliarteritis nodoza veya mikst kriyoglobulineminin dahil olduğu çeşitli ekstrahepatik immün aracılı belirtiler de gelişebilmektedir (33).

İmmün toleran faz olarak bilinen ve HBeAg pozitif kronik enfeksiyon olarak yeni isimlendirmeye tabi tutulan birinci faz, yüksek serum HBV DNA seviyesine sahiptir fakat bunun yanında normal seviyelerde serum Alanin Aminotransferaz (ALT) ve normale yakın karaciğer histolojisi ile karakterize olmaktadır. İmmün klerens faz olarak bilinen ve HBeAg pozitif kronik hepatit olarak yeni isimlendirmeye tabi tutulan ikinci faz ise; immün aracılı karaciğer nekroinflamasyonu, fibroz ve flüktüasyon (dalgalanma) gösteren serum ALT konsantrasyonları ile karakterizedir. HBeAg kaybı ve anti-Hbe antikorlarının görülmeye başlanması bu ikinci fazın sonunda gerçekleşmektedir. HBeAg serokonversiyonunun zamanlaması, HBV enfeksiyonunun edinilme yaşı ve HBV genotipi dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. 40 yaşından sonra serokonversiyon gelişen hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinom gelişme riskinin daha erken yaş döneminde serokonversiyon gösteren hastalara nazaran daha yüksek olduğu bildirilmiştir (34).



Şekil 1. Serum HBV DNA, HBsAg ve ALT kinetiği ile ilişkili olarak kronik HBV enfeksiyonunun fazları(Seto ve ark. (11)'nın 2018 yılında yayınlanan kronik hepatit B virüs enfeksiyonu isimli makalesindeki şekilden dilimize çevrilerek uyarlanmıştır.) (ALT:alanin aminotransferaz, HBV:hepatit B virüsü)

Eski isimlendirmeye göre inaktif taşıyıcı faz olarak bilinen HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazında ALT konsantrasyonları normal sınırlar içerisinde iken HBV DNA miktarı ise 2000 IU (international unit – uluslararası ünite) /ml'nin altına düşmekte hatta bazen ölçümü dahi yapılamamaktadır. Hastalık progresyonu Serum HBV DNA ve ALT konsantrasyonlarında aralıklı flüktüasyonlar (dalgalanmalar) ile karakterize HBeAg negatif kronik hepatit fazın geliştiği hastaların bir kısmında meydana gelebilmektedir. HBeAg negatif kronik enfeksiyonu olan hastaların küçük bir kısmı, düşük replikatif ve transkripsiyonel seviyelerde intrahepatik HBV kalıcılığına rağmen mümkün olduğu bilinen en iyi sonuç olan HBsAg seroklerensini (HBV enfeksiyonunun fonksiyonel olarak tamamen kürü yani tedavisi) spontan olarak elde edebilmektedir (35, 36).

Enfeksiyonun komplikasyonlarının sıklığı farklı bölgelere göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Düşük HBV prevalansına sahip bölgelerde, tedavi almayan asemptomatik hastalardaki karaciğer ilişkili komplikasyon görülme insidansı 16 yıllık takip için yaklaşık %1,2 civarlarındaki düşüklükte görülmektedir (37). Buna karşılık olarak yüksek

endemisite bölgelerinde komplikasyon sıklığı oldukça yüksek olabilmektedir. BU bölgelerdeki HBeAg pozitif hepatit hastalarının 5 yıllık kümülatif siroz geliştirme insidansı %13 ila %38 arasında değişirken aynı hastalarda 5 yıllık kümülatif karaciğer dekompanzasyonu gelişme insidansı %15 civarlarına ulaşabilmektedir (11). Yüksek endemik bölgelerde hepatoselüler karsinom gelişme insidansı da aynı şekilde büyük ölçüde fazla saptanmaktadır. Siroz olmayan hastalarda 5 yıllık kümülatif %3 insidansla hepatoselüler karsinom gelişebilirken siroz olan hastalarda bu oran %17'leri bulabilmektedir (38). Yüksek endemisite bölgelerinde görülen karaciğer ilişkili komplikasyon insidansının bu bahsedilen yüksekliğine sebep olarak; yüksek endemisite bölgelerindeki hastaların erken yaşam döneminde bu hastalığa maruz kalmaları ve buna bağlı olarak enfeksiyonun daha uzun seyri düşünülmektedir (39).

HBeAg negatif hastalarda hastalık aktivitesinin kardinal öngörücüsü serum HBV DNA konsantrasyonudur. 2006 yılında yayınları paylaşılan The REVEAL HBV (Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer Study Group – Viral Yük Yükselmesi Risk Değerlendirmesi ve İlişkili Karaciğer Hastalığı/Kanseri Çalışma Grubu) çalışma grubunun projesinde %85'i HBeAg negatif olarak takip edilen 3582 HBsAg pozitif katılımcının ortalama 11 yıllık takibi yapılmıştır (40, 41). Bu çalışmaya göre HBV DNA seviyesi 2000 IU/ml'den daha yüksek olanların, 2000 IU/ml ve daha az olan hastalara nazaran siroz açısından rölatif riski 2,5 [%85 CI(güven aralığı – confidence interval): 1,6-3,8] hepatoselüler karsinom açısından rölatif riski 2,7 (1,3-5,6) kat hesaplanmıştır. Siroz ve hepatoselüler karsinom riskleri, serum HBV DNA konsantrasyonunun kademeli olarak artmasıyla daha da artmaktadır. 2000 IU/ml'den düşük HBV DNA konsantrasyonu olan hastalarda, serum HBsAg'nin kantitatif ölçümü ile karaciğer hastalığı progresyonunun öngörülebilmesi olanaklıdır. Ek olarak başka bir çalışmada HBsAg konsantrasyonu 1000 IU/ml'den yüksek olan hastaların 1000 IU/ml veya daha az olanlara göre hepatit (rölatif risk 1,5[1,2-1,9]) ve hepatoselüler karsinom (rölatif risk 13,7[4,8-39,9]) geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur (42, 43). HBeAg pozitif hastalar için ise yüksek HBV DNA konsantrasyonları genellikle komplikasyonlar açısından öngörücü olamamaktadır. Bunun yerine çok ileri yaş değişkeni ile birlikte orta derecede yüksek HBV DNA (2000 IU/ml'den fazla) kombinasyonu artmış hepatoselüler karsinom riski açısından daha öngörücü olmaktadır (44).

Kronik HBV Enfeksiyonunun Virolojik Değerlendirmesi

HBV enfeksiyonu tanısı, enzim immunoassay yoluyla serum veya plazmada HBsAg'nin saptanmasıyla konulmaktadır. Kronik enfeksiyon ise bu belirtecin 6 ay ve daha uzun süre boyunca pozitif saptanması ile tanı almaktadır. Serum veya plazmada HBsAg'nin sayısal olarak ölçümü genellikle opsiyoneldir ve HBsAg seroklerensinin gerçekleşmesinden sonra hastalık prognozunu öngörülmesine fayda sağlayabilmektedir.

PCR tekniği (polimeraz zincir reaksiyonu – polymerase chain reaction) ile HBV DNA deteksiyonu ve sayısal ölçümü tanının doğrulanmasında, tedavi zamanının kararlaştırılmasında, tedavi monitörizasyonunda ve tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır. Anti-HBs antikorlarının, HBeAg ve Anti-HBe antikorlarının, Anti-HBc ve Anti-HBc IgM'nin de içersinde olduğu diğer serolojik belirteçler HBV ile enfekte olmuş hastaların hastalığın farklı fazlarındaki sınıflandırmasının yapılmasında, tedavi kararlarının rehberliğinde ve tedaviye yanıtın karakterizasyonunda oldukça kullanışlıdır (32). HBV yaşam döngüsü ara ürünlerinin farklı yansımaları olarak değerlendirilen Hepatit B çekirdek-ilişkili antijen (HBcrAg) ve HBV RNA şeklindeki yeni belirteçlerin, ileriki zamanlarda geliştirelen yeni HBV ilaçlarının klinik araştırmalarında kullanılması öngörülmektedir. Burada belirtilen tüm virolojik belirteçler Tablo 2'de özetlenerek paylaşılmıştır.

Tablo 2. Serum HBV virolojik belirteçleri

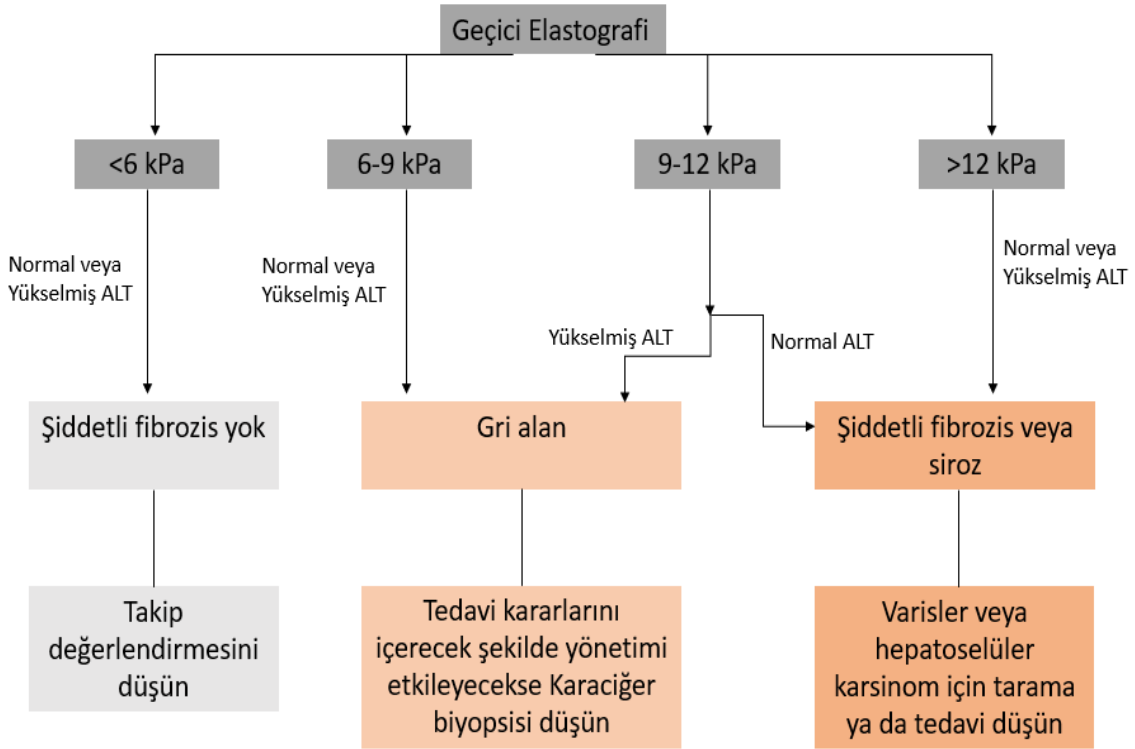
HBsAg	<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyonun ayırt edici özelliği• 6 ay ve daha uzun süreli pozitifliği kronikliği göstermekte• Seroklerensten sonra da hastalık persiste edebilir (HBsAg negatif faz buna örnek verilebilir)• Kantitatif düzeyleri seroklerens açısından hastalığı tahmin edebilir
HBeAg	<ul style="list-style-type: none">• Erken hastalık fazlarında pozitif• Hastalık ilerleyişinin doğal seyrinde serolojik durum refleksiyonu yani yansıması
HBV DNA	<ul style="list-style-type: none">• Hastalık aktivitesinin kardinal belirteci• Tedavi endikasyonlarında, monitörize etmede ve tedavi sonrası takipte önemli
Anti-HBc	<ul style="list-style-type: none">• HBV ile karşılaşma göstergesi• Hastalığın HBsAg negatif fazında güçlü immün baskılama sonrası HBV reaktivasyonu mümkün olabilmekte

HbcrAg ve HBV RNA	<ul style="list-style-type: none">• Hepatit B çekirdek-ilişkili antijen (Hepatit B core-related antigen)• Gelişmekte olan bir belirteç• Klinik önemi henüz bilinmemekte• Yeni HBV ilaçlarının klinik denemeleri için sonlanım noktası olarak kullanılması önerilmekte
----------------------------------	--

Bu tablo Seto ve ark. (11)'na ait yayında yer alan panel olarak düzenlenen kutunun dilimize çevrilerek uyarlanması ile oluşturulmuştur.

Kronik HBV Enfeksiyonunun Karaciğer Değerlendirmesi

Fibrozis değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi yerini yavaş yavaş invaziv olmayan yöntemlere bırakmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu hastaları için bu yöntemlerden en geçerlisi geçici elastografi (transient elastography) olarak karşımıza çıkmaktadır. Geçici elastografi oldukça kısa süreli bir işlem olup hastalara ayaktan başvuru şartlarında dahi rahatça uygulanabilmektedir. Bu avantajları ile birlikte görülen fibrozisin ara aşamalarının diferansiyasyonunda kayda değer derecede başarısız gözükmektedir (11). Çünkü inflamasyon, geçici elastografinin sonuçlarını oldukça etkilemektedir (45). Şiddetli karaciğer fibrozis tanısını koymak veya dışlamak için ALT temelli bir algoritma ortaya atılmıştır (9). İlgili algoritma Şekil 2'de şematize edilmiştir. HBV'ye özel olarak doğrulanmış verilerle birlikte fibrozisin serum indeksleri mevcuttur. Gelişmiş Karaciğer Fibrozisi (Enhanced Liver Fibrosis) testi veya Mac-2 bağlayıcı protein glikan izomeri (Mac-2-binding protein glycan isomer) testleri belirgin örneklerdir (46, 47). AST (Aspartat aminotransferaz)/Trombosit oranı indeksi, basit kolayca bulunabilen kan testlerine dayanmakta ve özellikle düşük kaynağa ulaşımın olduğu durumlarda tercih edilebilmektedir (48). İnvaziv olmayan alternatiflerin bu şekilde ortaya çıkmasıyla birlikte, özellikle stabil ve asemptomatik hastalarda karaciğer biyopsisinin rolü azalmaktadır.



Şekil 2. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunda şiddetli fibrozisin tanısı veya dışlanması için kullanılan ALT ve geçici elastografi sonuçlarını temel alan algoritma [Burada yer alan algoritma Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (European Association for the Study of the Liver)'nin 2017 yılında HBV enfeksiyonunun klinik yönetimi için yayınlamış olduğu rehberin öneri düzenlemesinin dilimize çevrilerek uyarlanmış halidir (9). ALT değeri için normal değerlerin üst limiti 40 U/L olması temel alınarak, yükselmiş ALT konsantrasyon değeri normalin üst limitinin 5 katından az değerler olarak kabul edilmiştir. AST/trombosit oranı gibi diğer fibrozis indeksleri de şartlara göre kullanılabilir. ALT: alanin aminotransferaz, AST:aspartat aminotransferaz.]

Karaciğer ultrasonografisi hepatoselüler karsinomanın erken dönemde saptanması için oldukça büyük önem arz etmektedir. HBV ilişkili hepatoselüler mortalitenin, yılda iki kere düzenli olarak yapılan ultrasonografi tetkiki ile değerlendirilmesi sonucunda %37 oranında azaltılabileceği gösterilmiş olup ultrasonografik incelemenin yılda bire düşürülmesiyle de etkinliğin ciddi azaldığı çeşitli raporlarda yayınlanmıştır (49, 50). Bu raporlar ışığında; 40 yaş ve üzerindeki erkekler, 50 yaş ve üzerindeki kadınlar ve hepatoselüler karsinom veya siroz açısından aile öyküsü bulunanları içeren hepatoselüler

karsinom için riskli popülasyon için, ultrasonografik tarama gözetimi yılda iki kere olacak şekilde önerilmektedir (51).

Tedavi

Dünya genelinde anti-HBV tedavinin ana formu olarak en yaygın şekilde oral nükleoz(t)id analogu tedavisi tercih edilmektedir. İlk sıra tedavi seçeneği olarak önerilen ilaçlar entekavir ve tenofovirin iki ön ilaç formu olan tenofovir dizoproksil fumarat ile tenofovir alafenamid olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Hastaların büyük çoğunluğunda (hastaların %95'inden fazlasında serum HBV DNA'sı saptanamamaktadır) bu 3 ilaç ile yüksek virolojik baskılama oranlarına ulaşılmaktadır. Bu başarıyı da uygun güvenlik ve tolere edilebilirlik profilleri ile sağlamakta hatta bunu da dirence karşı yüksek bariyerinden dolayı virolojik atılımın düşük insidanslı olmasıyla gerçekleştirmektedir (25, 52, 53). Lamivudin veya telbivudin ile ön tedavisi yapılmış hastalarda entekavir uygulanması önerilmemesine rağmen tenofovir dizoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid seçenekleri lamivudin dirençli ve telbivudin dirençli HBV enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde oldukça etkin saptanmıştır. Tenofovir dizoproksil fumarat gebe kadınlarda tercih edilen ana ilaçtır.

Özellikle 5 yıldan fazla olarak tanımlanan uzun vadeli tedavi intrahepatik cccDNA miktarındaki azalma ile ilişkilendirilmektedir (54). Nükleoz(t)it analogları ile uzun dönemli viral baskılama tedavisi ile hastaların %71'inde sirozun gerilemesi dahil olmak üzere kayda değer ölçüde histolojik iyileşmeye ulaşılmaktadır (53). Ek olarak siroz (rölatif risk 0,51[0,31-0,99]) ve hepatoselüler karsinom (rölatif risk 0,37[0,34-0,39]) komplikasyonlarının insidansında azalma görülmektedir (55, 56). Nükleoz(t)id analogu tedavisi dekompanse hastalığı olan hastalarda karaciğer fonksiyonunu iyileştirmekte hatta karaciğer nakli endikasyonu olanların önemli bir kısmının nakil listesinden çıkarılmasına olanak sağlamaktadır (57). Yeni nesil nükleoz(t)id analogları olan entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamidin etkinliği; artık lamivudin, adefovir ve telbivudin dahil olmak üzere eski nesil nükleoz(t)id analogları olarak bilinene ajanların kullanımını geçersiz kılmıştır (11).

Genel olarak güvenli olmasına rağmen, tenofovir disoproksil fumaratın uzun süreli uygulanması ile kronik renal tübüler hasar, Fanconi sendromu ve kemik mineral yoğunluğunda azalma şeklinde yan etkiler bildirilmiştir (58). Tenofovirin bir diğer ön ilacı

olan tenofovir disoproksil fumarata göre daha düşük periferik kan konsantrasyonları sağlayan ve karaciğeri daha net olarak hedefleyen bir tenofovir ön ilacı olan tenofovir alafenamid, renal fonksiyon ve kemik döngüsünün hassas biyobelirteçleri ile değerlendirildiğinde karşılaştırılabilir viral baskılama oranlarıyla daha iyi böbrek ve kemik güvenliği sağlıyor olarak bildirilmiştir (52). Fakat bu bağlamda uzun vadeli veriler henüz bulunmamaktadır. En uygun nükleoz(t)id analogunun seçiminde birkaç faktörün önemi bulunmaktadır ve bunlar Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. Önerilen nükleoz(t)id analoglarının 3'ü arasından seçim yapılırken değerlendirilen faktörler

	Lamivudin veya telbivudinle daha önce karşılaşma	Böbrek veya kemik toksisitesi için yüksek risk	Gebelik	Dekompanse hastalık
Entekavir	Uygun değil	Uygun	Uygun değil	Uygun
Tenofovir disoproksil fumarat	Uygun	Uygun değil	Uygun	Uygun
Tenofovir alafenamid	Uygun	Uygun	Veri yok	Veri yok

Bu tablo Seto ve ark. (11)'na ait yayında yer alan tablonun dilimize çevrilerek uyarlanması ile oluşturulmuştur.

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak 1 yıllık sınırlı bir süre boyunca subkutan pegile interferon alfa enjeksiyonu ile tedavi halen mümkündür. Bununla birlikte, bu tedavinin olumsuz yan etki profili ve uzun süreli nükleos(t)id analog tedavisi ile karşılaştırıldığında tedavinin kesilmesinden sonra sağlanan viral baskılanmanın devamının sağlanma olasılığının düşük olması, pegile interferon alfa tedavisini popüler olmayan bir seçenek haline getirmektedir. Pegile intereferon tedavisi,

düşük tedavi dışı viral kontrol ile ilişkilidir ve uzun vadeli takipte hastaların sadece %23'ünde serum HBV DNA konsantrasyonu için hedef miktar olan 80 IU/ml veya daha azına erişilebilmektedir (59). Ek olarak bu tedavi dekompanse siroz hastalarında kontraindike olarak bilinmektedir. HBsAg seroklerensi nükleoz(t)id analogları ile yapılan tedaviye nazaran pegile interferon ile daha sıklıkla sağlanmaktadır fakat bu durum HBV enfeksiyonu HBV genotip A ile gerçekleşen hastalarda görülmektedir (60). HBV genotip A ile enfekte hastalarda oran %58 iken non genotip A HBV ile enfekte hastalarda %11 hesaplanmıştır. Nükleoz(t)id analogları ile yapılan tedaviye ekleme olarak pegile interferon tedavisi incelendiğinde ise HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların tümünde virolojik ve serolojik belirteçler açısından olumlu çıktılar alınmadığı belirlenmiştir (61, 62). Sirozu olan ve HBV genotip A ile enfekte olan hastaların, eşlik eden hepatit D virüsü enfeksiyonu olan hastaların ve ayrıca nükleoz(t)id analogları ile ömür boyu tedavi alma planına gönülsüz olan genç hastaların dahil olduğu belirli hasta alt grupları için pegile interferon tedavisi halen önemli bir seçenek olduğundan ulaşılabilir olarak korunmalıdır (11).

KRONİK HEPATİTTE HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Anormal karaciğer fonksiyonu olan hastaların değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Karaciğer hasarının boyutunun doğrudan (direkt) görselleştirilmesini sağlayan tek prosedür olarak karşımıza çıkmaktadır (63). Karaciğer disfonksiyonunun etiyojisi net değil veya çoklu sebebi olabilir durumda ise biyopsi bulguları klinik ekibe bir tanı koyma ve uygun klinik yönetim konusunda rehberlik edebilmektedir. Bilinen bir kronik hepatit (KH) durumunda biyopsinin sağladığı bilgiler şu şekildedir:

- Fibrogenezin öncüsü olan süreğen nekroinflamatuvar aktivitenin boyutu
- Fibrozisin boyutu

Bu iki değişken neoplastik süreçlerle kıyaslama yapılmış ve bu nedenle sırasıyla "derece" ile "evre" olarak adlandırılmıştır. Dilimizdeki kullanımlarının karşılıklı düşünülecek olursa; grade (derece) ve stage (evre) olarak değerlendirilmektedir. Ek olarak karaciğer biyopsisi hastalığın prognozu ile yönetimini etkileyebilecek olan karaciğer yağlanması hastalığı ve demir yüklenmesi gibi eşzamanlı süreçlerin de tanılanmasını sağlayabilmektedir.

Derecelendirme ve Evrelendirmenin Hedefleri ve Kısıtlılıkları

Bütün derecelendirme ve evreleme sistemleri şu hedeflerle oluşturulmaktadır:

- Nispeten ayrı kategoriler veya puanlar kullanarak karaciğer hasarının mevcut durumunu yansıtmak
- Klinik bakım ve/veya araştırmalarda uygunluğun sağlanması
- Kabul edilebilir bir tekrarlanabilirlik

Özellikle, tüm bu sistemler histolojik özelliklerin öznel değerlendirmesine bağlıdır ve bu özellikler için gözlemciler arası ortak kanı oluşturma durumu değişkendir; genel olarak fibroz derecesi için kappa değerleri nekroinflamatuvar değişiklikler için olandan daha yüksek bildirilmektedir (64). Ayrıca şemaların kullanımıyla, histolojik bir tutarlılık olan süreçlerin farklı farklı kategorileri oluşturulmaktadır. Bunların haricindeki hususlar ise biyopsi örneğinin yeterliliği, karaciğerin farklı alanlarındaki patolojik değişikliklerin varyabilitesi, steatohepatit veya demir yüklenmesi gibi eşlik eden diğer hastalık süreçlerinin karıştırıcı (confounding) özellikleri şeklindedir. Kronik hepatit durumunda evre ve derece değerlendirmesi için gerekli koşullar şu şekildedir (65):

- Biyopsi materyali en az 20 mm uzunlukta olmalı
- 10 adet portal alan içermeli

Transjuguler biyopsiler olunandan ileri seviye fibroz olarak yorumlanabilecek kollajen ile çevrili bir hat ile ven duvarı içerebilmekte ve daha küçük, parçalanmış örnekler olma eğilimindedir (66). İntraoperatif biyopsiler, subkapsüler fibrozisin neden olduğu evreleme zorluklarından kaçınmak için daha derin karaciğer parankimini içerecek şekilde alınmalıdır. Bu durum ise en iyi, yeterli büyüklükte bir çekirdek biyopsiyle sağlanmaktadır. Bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan ve intraoperatif olarak karaciğerin nodüler görünümü olduğu saptanan bir hastada, daha derin dokular da dahil olmak üzere görece daha büyük bir kama (wedge) biyopsisi ile nodüler rejeneratif hiperplazinin ayırıcı tanısal değerlendirmesine olanak sağlanabilmektedir. Kitle lezyonlarına sekonder değişiklikler ve lokalize postnekrotik skar alanları fibrozisin değerlendirmesini etkileyebilecek bölgesel değişiklikler olarak değerlendirilmektedir (63).

Tarihsel Gelişim

Geçmiş olduğumuz 60 yıl içerisinde evreleme ile dereceleme sistem ve terminolojisi hakkında fazlaca tanımlama kurulmuştur. Yaklaşımlar kronik hepatitlerin etiyolojisi ve doğal seyrinin daha iyi anlaşılması üzerine evrimleşmiş ve daha yeni tedavi seçeneklerinin mevcudiyeti ile ihtiyaç değerlendirilmesini sağlamaya çalışmıştır. Daha önceleri yapılan ilk tanımlayıcı sınıflandırmalar, nekroinflamatuvar hasarın paternini prognostik kategoriler olarak vurgulayarak “kronik persistan”, “kronik agresif”, “kronik aktif” ve “kronik lobüler hepatit” gibi terminolojilerin kullanılmasına yol açmıştır (67, 68). Ne yazık ki, bunlar prognostik kategoriler olmaktan çok ilerleyen zamanla hastalık mevcudiyeti olarak kabul edilmeye başlandı ve bu nedenle günümüzde güncel kullanımları bulunmamaktadır. Bu değerlendirmeleri takiben 1981 yılında Knodell ve ark. (69) tarafından detaylı bir skorlama sistemi önerilmiş olup burdaki en büyük dezavantajın da aktivite ve fibroz skorunu birleşik kabul etmek olduğu düşünülmüştür. Bu sistemin 1995 yılında Ishak ve ark. (70) tarafından modifiye edilerek düzenlenmiş hali önerilmiş olup günümüzde bu sistem özellikle klinikopatolojik çalışmaların düzenlenmesinde oldukça popüler kullanım alanına sahiptir. 1990’lı yıllara gelindiğinde ise klinik raporlama için kullanımı daha kolay olan ve daha özlü sistemler kullanım için önerilmiştir. Bu gelişim 1991 yılında Scheuer Sistemi, bunu takiben 1994 yılında Uluslararası Karaciğer Çalışmaları Derneği Sistemi (IASL – International Association for the Study of Liver), 1995 yılında Batts ve Ludwig Sistemi ve 1996 yılında METAVIR (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis – Viral hepatitin histolojik verilerinin meta analizi) Sistemi şeklinde devam etmiştir (71-74). İlgili tüm çalışmalar Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Kronik hepatitin derece ve evrelendirmesinde önemli yayınlar ve özellikleri

Sistem	Yazar(lar)	Yıl
CPH/CAH	De Groot ve ark. (67)	1968
	PMN varlığı ve miktarını temel alan 2 kategori içermekte. Portal inflamasyona minimal PMN eşlik ediyorsa CPH, belirgin PMN eşlik ediyorsa CAH	
HAİ	Knodell ve ark. (69)	1981
	3 aktivite değişkeninin sayısal skorlaması (piecemeal/köprüleşme nekrozu 0-10, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz 0-4, portal inflamasyon 0-4) ve ek olarak fibrozis 0-4, hepsinin toplamı HAİ'nin final skoru 0-22	
Scheuer	Scheuer (71)	1991
	2 aktivite değişkeni (portal/periportal ve lobüler aktivite) ve fibrozisin öznel değerlendirmesi, 0-4 arası derece (grade) ve 0-4 arası evre (stage)	
IASL	Desmet ve ark. (72)	1994
	Etiyoloji (HBV veya HCV gibi) ile derece ve evrenin tanımlayıcı raporu ile kombine (derece:yok, minimal-hafif, orta, şiddetli; fibrozis: yok, hafif, orta, şiddetli/siroz)	
Batts-Ludwig	Batts ve Ludwig (73)	1995
	2 aktivite değişkeni (PMN ve lobüler inflamasyon/nekroz ve fibrozisin öznel değerlendirmesi, 0-4 arası derece (grade) ve 0-4 arası evre (stage), Derece ve evre için dahil edilen şematik diyagramlarla geliştirilmiş tekrarlanabilirlik	
Modifiye HAİ	Ishak ve ark. (70)	1995
	HAİ'nin modifiye hali, 4 aktivite değişkeninin (PMN 0-4, konfluent nekroz 0-6, fokal nekroz/apoptoz/inflamasyon 0-4, portal inflamasyon ,0-4) sayısal skoru ve fibrozis skoru 0-6; aktivite skorlarının toplamı 0-18 ve fibrozis skoru 0-6 şeklinde ayrı raporlama	
METAVIR	Bedossa ve ark. (74)	1996
	2 aktivite değişkeni (PMN 0-3, lobüler nekroz 0-2)'nin sayısal skoru, algoritmaya bağlı A0-A3 şeklinde son aktivite skoru ile kombinasyon, ayrıca F0-F4 arasında fibrozis skoru	

Kısaltmalar→ CPH: Chronic persistent hepatitis (kronik persistan hepatit), CAH: Chronic Agressive Hepatitis (kronik agresif hepatit), HAİ: Histological Activity Index (histolojik aktivite indeksi), IASL: International Association for the Study of Liver (uluslararası karaciğer çalışmaları derneği), METAVIR: Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis (viral hepatitin

histolojik verilerinin meta analizi), PMN: Piecemeal Necrosis (piecemeal nekrozu, dilimizde güve yeniği nekrozu olarak geçmekte)

Evre ve Derece İçin Sistem Seçimi

Pratik uygulamada patologlar ilgili gastroenterolog ile iletişimde olarak hangi evrelendirme ve derecelendirme sistemine başvurulacağı kararını vermektedir. Hangi sistem kullanılırsa kullanılsın önemli olan uygulanan kriterlerin hep tutarlı olması ve klinik ekibin bu sistem ile çalışmaya alışkın olmasıdır (75). Genel olarak klinik bakım için en kolay sistem yeterli olmaktadır. Hastayla ilgili oluşturulan sonuç raporunda sistemden bahsedilmesi, özellikle hasta aynı zamanda başka bir kurumda da klinik bakım alıyorsa herhangi bir karışıklık yaşanması durumunu ortadan kaldırmaktadır. Dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biri de bu evreleme ve derecelendirme sistemlerinin hiçbirinin kombine hastalık durumları için dizayn edilmediğidir. Örneğin kronik hepatit B enfeksiyonu ile steatohepatit beraberliğinde bu sistemlerin değerlendirmesine dikkat edilmelidir. Oluşturulan raporlarda evre ve derece bilgisinin yanında histolojik bulguların tarifi yapılması durumu oldukça yarar sağlayabilmektedir. Bilimsel araştırma çalışmaları için günümüz kullanımında en popüler sistemin ise modifiye HAI (histolojik aktivite indeksi) sistemi olduğu dikkat çekmektedir (63).

KARACİĞER FİBROZİSİNİN NON-İNVAZİV İNCELENMESİ

Karaciğer fibrozisinin çeşitli hastalıklarda ve kronik HBV hastalarında değerlendirilmesi ile ilgili literatürde oldukça çeşitli yöntem tanımlanmıştır. Kronik HBV enfeksiyonunda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde altın standart halen karaciğer biyopsisidir ve bu yöneme dair histolojik değerlendirme bir önceki başlıkta ayrıntılı olarak irdelenmiştir. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunda non-invaziv yöntemlerle karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi açısından en yaygın kullanılan iki ana yöntemin başlıkları ise şu şekildedir:

1. Geçici elastografi
2. Biyokimyasal belirteçler

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde geçici elastografi tekniğinin algoritmalarda yer alan kullanımı daha önceki başlıklarda anlatılmıştır. Anlatılan geçici elastografi tekniğinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri ve dalak sertlik tayini gibi incelemelerle kombine non-invaziv yöntemler oldukça yaygın kullanılmaktadır.

Bu başlıkta çalışmamızda da yer alması sebebiyle majör olarak biyokimyasal belirteçler ile karaciğer fibrozisinde değerlendirme incelenmiştir. Son yıllarda bu değerlendirme için keşfedilen ve validasyonu sağlanmış bazı yöntemlerin özeti Tablo 5'te paylaşılmıştır.

Tablo 5. Kronik hepatit B'de değerlendirilen majör biyokimyasal belirteçler

Serum Paneli	Parametreler
Fibrotest	<ul style="list-style-type: none">• haptoglobin• α2-makroglobulin• apolipoprotein-A1• gGT• total bilirubin• gamaglobulin
APRI	<ul style="list-style-type: none">• AST• Trombosit
FIB-4	<ul style="list-style-type: none">• yaş• AST• ALT• trombosit
Forn'un indeksi	<ul style="list-style-type: none">• yaş• trombosit• gGT• kolesterol
GUCI	<ul style="list-style-type: none">• AST• INR• trombosit
Hui'nin modeli	<ul style="list-style-type: none">• vücut kitle indeksi• trombosit• albumin• bilirubin

gGT: gama glutamiltranspeptidaz; AST: aspartat aminotransferaz; ALT: alanin aminotransferaz; INR: uluslararası normalize oran; APRI: AST/trombosit oranı indeksi; FIB-4: Fibrosis skoru 4.

FibroTest olarak bilinen ve Tablo 5'te içerdiği parametreler yer alan non-invaziv belirteç, başlarda kronik hepatit C enfeksiyonu için dizayn edilmiş olsa da kronik HBV enfeksiyonunda da geçerli, validasyonu sağlanmış, karaciğer fibrozisinin iyi gösteren bir yöntemdir. Yaşa ve cinsiyete göre ayarlama yapıldıktan sonra değerlendirilmektedir (76). Köprüleşme fibrozisini ve sirozu oldukça yüksek değerlilikte ve tekrarlanabilir tutarlılıkta değerlendirebilmektedir (77). Daha önce yapılmış çalışmalara göre kronik HBV enfeksiyonunda belirgin fibrozis için AUROC (ROC eğrisi altında kalan alan) değeri 0,84-0,90 olarak saptanırken siroz için AUROC değeri 0,85-0,87 şeklinde belirlenmiştir ve bu verilere göre bu panelin performansının oldukça yüksek olduğu düşünülmektedir (78, 79).

APRI (AST to platelet ratio index) olarak bilinen AST (aspartat aminotransferaz)'nin trombosit sayısına bölünmesi ile elde edilen parametre kronik HCV enfeksiyonu için fibrozis ve siroz ilişkisinde prognozu oldukça yüksek geçerlilikle tahmin edebilmektedir (80). Ledinghen ve ark. (81)'nin 2013 yılında HBV için non-invaziv belirteçlerin incelendiği çalışmada APRI'nin bir önceki paragrafta belirtilen FibroTest'e göre prognoz tahmini belirgin düşük bulunmuştur.

FIB-4 (fibrozis skoru 4)'te yine ilk olarak kronik HCV enfeksiyonu için valide edilen non-invaziv bir test olarak karşımıza çıkmaktadır (82). Ledinghen ve ark. (81)'nin yukarıda bahsedilen çalışmasına göre APRI gibi FIB-4 skorunun da FibroTest'e göre kronik HBV enfeksiyonu için tanı ve prognoz predikte etme açısından değeri oldukça düşük bulunmuştur.

Forn'un indeksi de Tablo 5'te belirtilen parametreler ile hesaplanan ve kronik HBV enfeksiyonu için diagnostik performans açısından kronik HCV enfeksiyonda elde edilen başarısına göre zayıf bir başarıyla non-invaziv bir tetkik olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda şiddetli fibrozisi predikte etmek için AUROC değeri 78 hastada 0,86 olarak hesaplanmıştır (83).

GUCI (Goteborg University Cirrhosis Index – Goteborg Üniversitesi Siroz İndeksi) olarak bilinen ve Tablo 5'te değerlendirilen parametreleri belirtilen indeks de ilk önceleri kronik HCV enfeksiyonu için valide edilmiştir. Fakat Sebastiani ve ark. (84) tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada kronik HBV enfeksiyonu açısından önemli fibrozis için iyi performans gösterdiği (AUROC değeri 0,81; %95CI:0,70-0,92) siroz için ise kötü

performans gösterdiği (AUROC değeri 0,56) belirlenerek kronik HBV enfeksiyonunda da non-invaziv test olarak kullanılabilineceği belirlenmiştir.

Hui'nin modeli incelenen diğer bir non-invaziv panel olarak incelenmekte ve Tablo 5'te içerdiği parametreleri paylaşılmaktadır (85). 2005 yılında düzenlenmiş olup Sebastiani ve ark. (84)'na ait yukarıda bahsi geçen çalışmada HBV için önemli fibrozisi orta düzeyde (AUROC değeri 0,71) ölçtüğü hesaplanmıştır. Fakat yine bu çalışmaya göre siroz açısından suboptimal olarak değerlendirilmiştir.

İnflamatuvar Belirteçlerin Önemi

Kronik hepatit B enfeksiyonu konakçının immün sistemi, hepatositler ve HBV arasında etkileşimin olduğu dinamik bir süreçtir (86). İnflamatuvar mekanizmaların kronik HBV enfeksiyonunun şiddetinde önemli bir rol oynuyor olduğu düşünülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda portal inflamasyon, interface (arayüz) hepatiti ve fokal (spotty) lobüler inflamasyon ile ilişkili portal yollarda değişen derecelerde ağırlıklı olarak ve adaptif immün yanıt aracılığıyla lenfositik infiltratlar ortaya çıkmaktadır (87). Hücrel immün yanıtlar aracılığıyla oluşturulan hepatik bulgular dışında humoral yanıtlarda denge problemi yaşanması nedeniyle görülen ekstrahepatik bulgular da gelişebilmektedir (88). Bu sistemik inflamatuvar yanıtlar birçok tümör için bağımsız prognostik biyobelirteçler olarak literatürde raporlanmıştır (89, 90).

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) ve trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO) parametrelerinin inflamatuvar belirteç olarak kullanımına dair gün geçtikçe artan kanıt oluşmaktadır. Çeşitli hastalıklar için prognostik faktör ve gelişim belirteci olarak kullanımı görülmektedir (89, 91). NLO ve TLO parametrelerinin karaciğer kanseri çıktılarının ve prognozunun öngörücü faktörü olabileceği raporlanmıştır (91). Çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerin incelenmesine fikir babalığı yapan yakın zamanlı bir çalışmada ise kronik HCV enfeksiyonu ilişkili karaciğer hastalığı şiddetinde NLO ve TLO parametrelerinin korelasyonu saptanmıştır (92). Bu parametrelerin yanında Ortalama Trombosit Hacmi (OTH – mean platelet volume – MPV)'nin kronik hepatit B enfeksiyonunda ve şiddetli kronik hepatit B enfeksiyonunda belirgin arttığı raporlandığından karaciğer bulguları ile de ilişki gösterebileceğini akla getirmektedir (93).

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMA MODELİ

Bu çalışma 2021 yılında uzmanlık tezi projesi olarak planlanmıştır. Kullanılan araştırma modeli tarama modeli olarak düşünülmüş buranın da alt başlığı olan genel tarama modeli olarak tasarlanmıştır. Model sınıflaması Karaşar (94)'ın düzenlediği ayrıma göre yapılmıştır. Genel tarama modellerinden ise İlişkisel tarama modeli, ilişki arama yolunun korelasyon değil de ikili veya üçlü karşılaştırma şeklinde olması sebebiyle “Karşılaştırma Araştırmaları” şeklinde konumlandırılmaktadır. Genel sınıflama ile değerlendirildiğinde ise gözlemsel araştırmalardan “retrospektif çalışma” olarak nitelendirilebilecek bir vaka-kontrol çalışması örneğidir (95).

ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ

Çalışmamızın örnekleme, hastanemiz veri sistemi üzerinde 2021 yılından geriye yönelik olarak taranarak 11 yıllık süreçteki kriterleri sağlayan hastaların verilerinden oluşmaktadır. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı birimlerince takip edilen 119 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif olarak değerlendirilen hasta verilerinin çalışmamıza *dahil edilme* kriterleri şu şekildedir:

- Hastanın hastanemiz birimlerince takip ediliyor olması
- Kronik hepatit B tanısı almış olması
- Kronik hepatit sebebi ile karaciğer biyopsisi yapılmış olması
- Yapılan karaciğer biyopsisinin sonuçlandırılabilmiş olması

- Rutin kan tetkiklerinin karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı veya klinik durumu değiştirmeyecek şekilde yakın zamanlı değerlendirilmiş olması
- Yapılan kan tetkiklerinde inflamtuar belirteçlerin çalışılmış olması
- Hastanın 18 yaşından büyük olması

Hastaların çalışmamızdan *çıkarılmak*kriterleri şu şekildedir:

- Hepatit B tanısı haricinde ek karaciğer hastalığı olanlar
- Herhangi bir solid organ kanseri bulunanlar
- Hemaotolojik malignitesi bulunanlar
- Romatolojik hastalık tanısı bulunanlar
- Diyabetes mellitus tanısı olanlar

Hastanemiz sisteminden yapılan incelemelerde dahil edilme kriterleri ile değerlendirilen ve uygun karaciğer biyopsisi sonuçları bulunan 132 hastaya dahil edilmeme kriterleri uygulandığında 119 hastaya ulaşılmıştır.

ÇALIŞMA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Rutin Laboratuvar Ölçümleri

Kronik hepatit B tanısı ile takip edilen hastaların rutin alınan kan tetkiklerinden çalışmamız için kullanılanları şunlardır:

- MPV (mean platelet volume – ortalama trombosit hacmi)
- NLO (nötrofil / lenfosit oranı)
- TLO (trombosit/lenfosit oranı)
- HBV DNA

Çalışmamızda yer alan bu veriler Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne bağlı klinikler için rutin tetkikleri değerlendirmesi yapan laboratuvarında çalışılan ve hastane veri sistemimize onaylı olarak işlenen sonuçlardır. HBV DNA değerlerine göre çalışmamızdaki hastalar “düşük”, “orta” ve “yüksek” şeklinde sınıflandırılmıştır. Çeşitli analizlerde bu sınıflama kullanıldığı gibi direk HBV DNA değeri de kullanılmıştır. Bu ayırım için Özdoğan ve ark. (96)'na ait 2018 yılında yayınlanan yayında önerildiği şekilde 2000 IU/ml'nin altı ve 20000 IU/ml'nin üstü olarak sınıflama yapılmıştır.

- Düşük HBV DNA → <2000 IU/ml
- Orta HBV DNA → 2000-20000 IU/ml
- Yüksek HBV DNA → >20000 IU/ml

Sosyodemografik Veriler

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastanemiz veri sisteminden biyopsi anındaki sosyodemografik verileri elde edilmiş müphem olanları hastalarla iletişime geçilerek teyit edilerek doğrulanmıştır. İlgili veriler:

- Yaş
- Cinsiyet

Histolojik Veriler

Hastanemiz Patoloji birimlerince onaylanmış karaciğer biyopsisi sonuç raporlarından elde edilerek çalışmamızda kullanılan parametreler şu şekildedir:

- HAİ (histolojik aktivite indeksi)
- Fibrozis

Elde edilen bu histolojik verilerin sınıflaması ise daha önce genel bilgiler kısmında ayrıntılı anlatılmıştır. Genel olarak Ishak ve ark. (70) tarafından 1995 yılında ortaya atılan Modifiye HAİ skoru çalışmamızda ve rutin patolojik raporlamada kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda direk “HAİ” ismiyle belirtilen parametre için “düşük” ve “yüksek” HAİ ayrımı kullanılmıştır. Bu ayrım Modifiye HAİ skorlamasına göre yapılmıştır. Aynı şekilde çalışmamızda fibrozis için “düşük” ve “yüksek” fibrozis ayrımı kullanılmıştır. Literatürde fibrozisi bu şekilde ayırarak kullanan çalışmaların fibrozis skalasındaki kesim değerleri örnek alınarak çalışmamızda da uygulanmıştır (97, 98). Ayrıntılı bilgi Tablo 6’da bulunmaktadır.

Tablo 6. Histolojik sınıflamalar

Modifiye HAI	4 aktivite değişkeni: <ul style="list-style-type: none">• PMN: 0-4• Konfluent nekroz: 0-6• Nekroz/apoptoz/inf: 0-4• Portal inf: 0-4	Toplam skor 0-18
	Alınan toplam skor 0, 1, 2, 3, 4, 5 6 ve üzeri	Düşük Yüksek
Modifiye HAI	Fibrozis değişkeni	0-6
	Alınan skor 0,1 2 ve üzeri	Düşük Yüksek

PMN: piecemeal nekroz (güve yeniği nekrozu), inf: inflamasyon

İSTATİSTİKSEL METODOLOJİ

Yaptığımız bu çalışmada istatistiksel incelemeler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılarak yorumlanmaya çalışılmıştır.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığının analizi normalite testlerinden “Shapiro Wilk Testi” kullanılarak yapılmıştır. Normal dağıldığı bulunan ölçüm değerleri için parametrik olan testler analiz için kullanılmıştır. Parametrik yöntemlerin kullanılmasına karar verildiğinde iki bağımsız grup karşılaştırılacaksa “Bağımsız Örneklem T Testi” (Independent Sample-t test; t-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grup karşılaştırılacaksa “ANOVA Testi” (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. ANOVA ile anlamlı ilişki bulunan noktalarda ikili karşılaştırmalar için ise Post-hoc test olarak “Scheffe testi” kullanılmıştır.

Normal dağılmadığı bulunan ölçüm değerleri için ise parametrik olmayan yani non-parametrik testler analiz için seçilmiştir. Non-parametrik yöntem kullanılmasına karar

verildiğinde iki bağımsız grup karşılaştırılacaksa “Mann-Whitney U testi” (Z-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grup karşılaştırılacaksa “Kruskal-Wallis H testi” (χ^2 -tablo değeri) seçilmiştir. Üçten fazla grup için anlamlı fark varsa değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için “Tamhane Testi” kullanılmıştır.

İki nicel olmayan değişken birbiri ile kıyas ediliyorsa beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

$p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılıkların belirleyicisidir.



BULGULAR

Bu bölümde yer alan bulgular Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı birimlerde kronik hepatit B tanısı ile izlenen ve karaciğer biyopsisi yapılmış 119 hastanın veri analizi yapılarak oluşturulmuştur.

Bu çalışmada incelenen 119 hastanın genel sosyodemografik verileri Tablo 7'de gösterilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması $45,34 \pm 11,74$ şeklinde hesaplanmıştır. Veriler ayrıntılı incelenecek olursa çoğu hastanın 40-50 yaş aralığında olduğu gözükmektedir. 40 ve altı yaş grubunda %31,1 oran ile 37 hasta bulunmaktadır. Örnekleme yer alan en genç hasta 19 yaşında iken en yaşlı hasta 73 yaşındadır. Çalışmada bulunan hastaların %38,7 oran ile 46 tanesi kadın cinsiyette iken %61,3 oranla 73 tanesi erkektir.

Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik veri (n=119)	n	%
Yaş sınıfları [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 45,34 \pm 11,74$ (yıl)]		
40 ve altı	37	31,1
41-50	44	37,0
51-60	25	21,0
61 ve üzeri	38	31,9
Cinsiyet		
Kadın	46	38,7
Erkek	73	61,3

$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow$ ortalama \pm standart sapma

Hastaların karaciğer biyopsi sonuçlarına ait raporlardan elde edilen verilere göre HAI (histolojik aktivite skoru) en düşük olan hastanın 2, en yüksek olan hastada 14 saptanmıştır. Bu sınıflamada 18'e kadar olan değerlerde hiç hasta olmadığından tabloda yer verilmemiştir. Hastaların histolojik aktivitesi düşük olarak sınıflananları %52,9 oran ile 63 adet iken histolojik aktivitesi yüksek olarak sınıflananları %47,1 oran ile 56 adet olarak bulunmuştur. 22 hastanın HAI skoru 4 olarak en çok görülen skordur. Aynı raporlarda yer alan fibrozis derecesi değerlendirmesine göre fibrozis derecesi 0 olan 13 hasta bulunmakta iken 6 en yüksek derecede 0 hasta bulunmaktadır. Yapılan sınıflamaya göre ise hastaların %51,3 oran ile 61 tanesi düşük yani fibrozis yok şeklinde saptanmışken hastaların %48,7 oran ile 58 tanesi yüksek fibrozis seviyesinde saptanmıştır. Analizlere göre HAI derecesinde medyan 5 iken ortalama 5,59 hesaplanmıştır. Aynı şekilde yapılan analizlerde fibrozis derecesi için medyan değeri 1 iken ortalama 1,74 gözükmektedir. İlgili verilerin tümü Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların biyopsi rapor sonuçlarının sınıflaması

Değişken (n=119)	n	%
HAI skorları		
1	0	0
2	9	7,6
3	19	16,0
4	22	18,5
5	13	10,9
6	21	17,6
7	9	7,6
8	8	6,7
9	8	6,7
10	6	5,0
11	0	0
12	1	0,8
13	2	1,7
14	1	0,8
HAI grubu		
Düşük	63	52,9
Yüksek	56	47,1
Fibrozis derecesi		
0	13	10,9
1	48	40,3
2	25	21,0
3	25	21,0
4	6	5,0

	5	2	1,7
	6	0	0,0
Fibrozis grubu			
	Düşük	61	51,3
	Yüksek	58	48,7

119 hastanın karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı veya yakın zamanlı elde edilen kan örnekleriyle çalışılan parametrelerin değerlendirilmesi sonucunda Tablo 9'da yer alan veriler elde edilmiştir. HBV DNA ölçümleri sonucunda en az değer 20 IU/ml ölçülürken en fazla değer 170 milyon IU/ml olarak ölçülmüştür. Burada ölçüm değerlerinin çok geniş bir skalada dağılmasından ötürü medyan değeri de hesaplanmış ve 57119,0 IU/ml olarak bulunmuştur. Ortalama trombosit hacmi verilerinde ise ortalama değer $9,10 \pm 0,96$ fl bulunmuştur. Ölçülen en düşük değer 7,0 iken en yüksek değer 11,9 olarak karşımıza çıkmıştır. NLO değerleri incelendiğinde ise ortalama değer $1,66 \pm 0,63$ bulunmuş olup en yüksek NLO değeri 3,3 ve en düşük NLO değeri 0,5 şeklinde belirlenmiştir. Aynı verile PLO için hesaplandığında ise en düşük değer 35,4; en yüksek değer 293,3 ve ortalama değer $103,00 \pm 44,17$ olarak bulunmuştur. Bu değerler hastaların direk kan sonuçlarındaki sayıların işlenmesiyle elde edilmiştir.

Tablo 9. Kan tetkikleri ile elde edilen parametreler

Ölçümler (n=119)	Ortalama	Bulgular			
		Standart sapma	Medyan	Min.	Max.
HBV DNA	12104622,79	38041977,21	57119,0	20,0	170000000,0
MPV	9,10	0,96	9,0	7,0	11,9
NLO	1,66	0,63	1,56	0,5	3,3
PLO	103,00	44,17	2,0	35,4	293,3

MPV: ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume), NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Trombosit/lenfosit oranı

Hastaların HBV DNA değerlerine göre sınıflaması Tablo 10’da gösterilmiştir. HBV DNA değeri 2000 IU/ml’den az olan hastalar %8,4 oran ile 10 adet iken HBV DNA değeri 20000 IU/ml’den fazla olan hastalar %59,7 oran ile 71 adet olarak hesaplanmıştır.

Tablo 10. HBV DNA sonuçlarına göre sınıflama

HBV DNA sonuçları (n=119)	n	%
<2000	10	8,4
2000 – 20000	38	31,9
>20000	71	59,7

Hastaların karaciğer biyopsilerinin raporlarında yer alan HAİ skorlarınının 0, 1, 2, 3, 4, 5 olması durumunda “Düşük HAİ” 6 ve üzeri olması durumunda ise “Yüksek HAİ” olarak nitlendirildiği gereç ve yöntem kısmında ayrıntılı olarak anlatılmıştı. Bu sınıflandırmaya göre yaş, HBV DNA, NLO, PLO ve MPV değişkenlerinin karşılaştırma analizlerine ait sonuçlar Tablo 11’de paylaşılmıştır. Her değişken için ortalama ve median değerleri sınıflandırması bazında ayrı ayrı belirtilmiştir. Bu analizlere göre yaş, NLO ve MPV değerleri histolojik aktivite açısından düşük ve yüksek olarak nitelendirilen gruplar için istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Fakat HBV DNA ve PLO değerleri ise düşük ve yüksek histolojik aktivite skorlarına göre istatistiksel anlamlı farklılık taşımaktadır. Düşük HAİ skoruna sahip grubun HBV DNA değeri Yüksek HAİ skoruna sahip grubun HBV DNA değerinden azdır ($p<0,001$; $Z=-3,684$). Düşük HAİ skoruna sahip grubun PLO ortalama değeri ise anlamlı olarak Yüksek HAİ skoruna sahip gruptan yüksektir ($p=0,009$; $Z=-2,601$).

Tablo 11. HAİ skor gruplarına göre çeşitli parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Düşük HAİ (n=63)		Yüksek HAİ (n=56)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.**$	Medyan	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan	
Yaş (yıl)	44,10 \pm 12,41	45,0	46,75 \pm 10,86	45,0	t=-1,235 p=0,219
HBV DNA	7515638,0 \pm 30271081,6	11863,0	17267230,7 \pm 44951779,3	493281,5	Z=-3,684 p<0,001
NLO	1,724 \pm 0,591	1,62	1,589 \pm 0,668	1,51	Z=-1,533 p=0,125
PLO	111,45 \pm 43,71	100,98	93,49 \pm 43,10	85,55	Z=-2,601 p=0,009
MPV	8,98 \pm 0,84	8,8	9,24 \pm 1,06	9,1	t=-1,507 p=0,135

*Shapiro Wilk testi ile parametrik bulunan verilerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); aynı test ile non-parametrik bulunan verilerde ise iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

** $\bar{X} \pm S.S.$ olarak belirtilen kısımda ortalama \pm standart sapma anlatılmıştır

Çalışmamızda hastaların karaciğer biyopsilerinin raporlarında yer alan fibrozis skorlarının 0 ve 1 olması durumunda “Düşük fibrozis” 2 ve üzeri olması durumunda ise “Yüksek fibrozis” olarak nitlendirildiği anlatılmıştı. Bu sınıflandırmaya göre yaş, HBV DNA, NLO, PLO ve MPV değişkenlerinin karşılaştırma analizlerine ait sonuçlar Tablo 12’de gösterilmektedir. Her değişken için ortalama ve median değerleri sınıflandırması bazında ayrı ayrı hesaplanmıştır. Bu analizlere göre HBV DNA, NLO ve MPV değerleri fibrozis açısından düşük ve yüksek olarak nitelendirilen gruplar için istatistiksel anlamlı farklılık hesaplatmamıştır. Fakat yaş ve PLO değerleri ise düşük ve yüksek fibrozis skorlarına göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir. Düşük fibrozis skoruna sahip grubun yaşı Yüksek fibrozis skoruna sahip grubun yaşından anlamlı olarak azdır (p=0,015; t=-2,481). Düşük fibrozis skoruna sahip grubun PLO ortalama değeri ise anlamlı olarak Yüksek fibrozis skoruna sahip gruptan yüksek bulunmuştur (p=0,001; Z=-3,294).

Tablo 12. Fibrozis skor gruplarına göre çeşitli parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Düşük fibrozis (n=61)		Yüksek fibrozis (n=58)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.**$	Medyan	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan	
Yaş (yıl)	42,80 ± 12,01	43,00	48,02 ± 10,92	47,00	t=-2,481 p=0,015
HBV DNA	7944513,6 ± 30662151,9	17382,0	16479910,0 ± 44365429,6	117435,0	Z=-1,619 p=0,105
NLO	1,734 ± 0,628	1,69	1,584 ± 0,627	1,55	Z=-1,428 p=0,153
PLO	114,03 ± 43,82	107,69	91,40 ± 41,83	84,45	Z=-3,294 p=0,001
MPV	8,99 ± 0,85	9,0	9,22 ± 1,05	9,1	t=-1,262 p=0,209

*Shapiro Wilk testi ile parametrik bulunan verilerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); aynı test ile non-parametrik bulunan verilerde ise iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

** $\bar{X} \pm S.S.$ olarak belirtilen kısımda ortalama ± standart sapma anlatılmıştır

Çalışmamızda daha önce de belirtildiği gibi %61,3 oran ile örneklemin yaklaşık üçte ikisi erkek olarak hesaplanmıştır. Histolojik aktivite, Fibrozis ve HBV DNA değerleriyle belirlenen grupların kadın-erkek cinsiyetine bağlı farklılık gösterip göstermediğinin analiz sonuçları Tablo 13’te paylaşılmıştır. Histolojik aktivite incelendiğinde düşük HAİ grubu ile yüksek HAİ grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Yüksek HAİ skoruna sahip grubun cinsiyetinin daha fazla erkek olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=4,536$; $p=0,033$). Ayrıntılı değerlendirildiğinde yüksek HAİ grubundaki hastaların %71,4’ünün erkek olduğu görülmektedir. Fibrozis incelendiğinde de düşük fibrozis grubu ile yüksek fibrozis grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Yüksek fibrozis skoruna sahip grubun cinsiyetinin daha fazla erkek olduğu görülmüştür ($\chi^2=4,167$; $p=0,041$). Ayrıntılı bakıldığında da yüksek fibrozis grubundaki hastaların %70,7’sinin erkek, %29,3’ünün de kadın olduğu belirlenmektedir. HBV DNA

değerlerine göre ayrılmış 3 grup için ise cinsiyet değişkeni açısından herhangi bir istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 13. Histolojik aktivite, Fibrozis ve HBV DNA gruplarının cinsiyete göre karşılaştırılması

n=119	Erkek n (%)	Kadın n (%)	P*
Histolojik Aktivite			
Düşük HAİ	33 (52,4)	30 (47,6)	$\chi^2=4,536$
Yüksek HAİ	40 (71,4)	16 (28,6)	0,033
Fibrozis			
Düşük fibrozis	32 (52,5)	29 (47,5)	$\chi^2=4,167$
Yüksek fibrozis	41 (70,7)	17 (29,3)	0,041
HBV DNA			
<2000	6 (60,0)	4 (40,0)	$\chi^2=0,955$
2000-20000	21 (55,3)	17 (44,7)	0,620
>20000	46 (64,8)	25 (35,2)	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “Fisher-Exact”, “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hastaların ölçülen HBV DNA değerlerinin 2000 IU/ml’den düşük olanları, 2000 ve 20000 IU/ml arasında olanları ve 20000 IU/ml’den fazla olanları olacak şekilde 3 hasta grubu oluşturulmuştur. Bu grupların HAİ derecesi, fibrozis derecesi ve inflamatuvar belirteçler olan NLO, PLO ile MPV değerlerine göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır. İlgili analiz sonuçları Tablo 14’te paylaşılmıştır. İnflamatuvar belirteçler HBV DNA’ya göre belirlenmiş bu üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). HAİ derecesi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekte olup yapılan post-hoc analizine 2000-20000 IU/ml grubunun >20000 IU/ml grubundan düşük HAİ derecesine sahip olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=9,814$; $p=0,007$). Aynı şekilde gruplar arasında fibrozis derecesine göre yapılan incelemede de anlamlı farklılık belirlenmiş olup post-hoc analiziyle bu farklılığın 2000-20000 IU/ml grubunun >20000 IU/ml grubundan

farklı olmasından kaynakladığı anlaşılmıştır ($\chi^2=9,814$; $p=0,007$). 20000 IU/ml ‘den yüksek HBV DNA değerine sahip hastaların fibrozis derecesi ortalaması 2000-20000 IU/ml arasında HBV DNA değerine sahip olanlarınkine göre yüksektir.

Tablo 14. HBV DNA değerlerine göre belirlenen grupların çeşitli parametrelere göre karşılaştırması

HBV DNA grupları	<2000 n=10	2000-20000 n=38	>20000 n=71
HAİ derecesi	6,00 ± 3,53	4,16 ± 1,60	6,30 ± 2,62
	$\chi^2=18,707$ $p<0,001$ [>20000 ile 2000-20000]		
Fibrozis derecesi	1,90 ± 0,99	1,24 ± 0,71	1,99 ± 1,29
	$\chi^2=9,814$ $p=0,007$ [>20000 ile 2000-20000]		
NLO	1,49 ± 0,39	1,68 ± 0,71	1,67 ± 0,62
	$\chi^2=0,584$ $p=0,747$		
PLO	87,42 ± 38,76	120,41 ± 57,49	95,88 ± 33,13
	$\chi^2=5,247$ $p=0,073$		
MPV	9,33 ± 1,11	8,90 ± 0,92	9,18 ± 0,95
	$\chi^2=1,695$ $p=0,428$		

3 gruba ayrılan HBV DNA ölçümleri için tabloda ilgili grup altında ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Normal dağılıma uymayan ölçümler için Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Anlamlılık keşfedilen veriler için post-hoc analiz sonuçlarına göre fark bulunanları kareli parantez içinde belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Karaciğer inflamasyonu ile karaciğer fibrozisinin erken tanısı ve daha net değerlendirilebilmesi, kronik hepatit B hastalığının sadece progresyonunun kontrolü için değil aynı zamanda tedavisinin de daha iyi yapılabilmesi için oldukça büyük önem taşımaktadır (99). Kronik HBV enfeksiyonu takibinde günümüzün en yaygın değerlendirme aracı olan karaciğer biyopsisinin kısıtlılıkları ve yan etkileri ise hekimleri daha kolay ve non-invaziv yeni değerlendirme araçlarını araştırmaya itmektedir. Bu yeni araçların ise daha basit, daha ucuz, tekrar edilebilirliği yüksek ve daha kesin sonuçlar sunması kriterleri sağlanmaya çalışılmaktadır (100). Günümüzde inflamasyon için kullanılan belirteçlerden tam kan testi ile en kolay ulaşılabilir olanlarının, inflamatuvar komponenti de bulunan kronik HBV enfeksiyonunun invaziv takiplerinin yerini alabilir olup olmamasının değerlendirmesi fazla sayıda çalışma ile incelenmiştir(101-103).Bununla beraber, bu konuda birbiri ile çelişkili verilerin elde edilmesi bu konuda somut sonuçlar çıkarılmasına engel olmuştur. Bu nedenle bu konuda daha detaylı, geniş ölçekli ve invaziv yöntemlerle karşılaştırmalı yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu bağlamda,çalışmamızda hastanemizde takipli 119 kronik HBV tanılı hastanınNLO, PLO ve MPV değerleri ile karaciğer biyopsisinden elde edilen histolojik sonuçlar arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızda, Çelikel(104)'in 2016 tarihli derlemesinde ayrıntılı olarak değindiği derece (grade) ile; portal, periportal ve intraasiner inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve çeşitli karaciğer hücrelerinin hasarı veya nekrozunun değerlendirmesini içeren, nekroinflamatuvar aktivite yoğunluğunu belirleyen HAI skorlaması kullanıldı.Hastalar HAI skorları açısından düşük ve yüksek HAI şeklinde iki gruba ayrıldı. HAI skorlarına göre yaş açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$; Tablo 11). Özdoğan ve ark. (96)'nın yaptığı çalışmada

da benzer şekilde yaş ile HAİ skorlaması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı konuyu fibrozis açısından irdeleyen bir başka çalışmada da Çelikkilek ve ark. (98) benzer sonuçlar elde etmiştir. Çalışmamızda yüksek HAİ skoruna sahip hastaların ortalama HBV DNA kopya sayısı, düşük HAİ skoruna sahip hastalardan daha yüksek bulundu ($p < 0,05$; Tablo 11). 2000 yılında Lindh ve ark. (105)'nin yaptığı çalışmada, çalışmamız ile benzer şekilde HAİ skorları histopatolojik incelemenin inflamatuvar aktiviteyi belirleyen kısmı olarak değerlendirilmiş ve HBV DNA seviyesinin HAİ skoru artıkça arttığı bildirilmiştir. Lindh ve ark. (105)'nin çalışmasında belirlenen HAİ skoru histolojik olarak Knodell ve ark. (69)'nin tanımladığı ve bizim çalışmamızda da kullanılan yöntemin modifiye edilmemiş hali olarak oldukça benzerdir. Yine Lindh ve ark. (105)'na ait çalışmaya benzer şekilde 2013 yılında Shafaei ve ark. (106) tarafından yapılan çalışmada, histolojik aktivite indeksi ile grade değerlendirilmiş ve HBV DNA kopya sayısı daha yüksek olan gruplarda çalışmamızla uyumlu olarak daha yüksek HAİ skorları olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ek olarak bizimle aynı histolojik değerlendirme yöntemleri kullanılarak fibrozis değerlendirmesi de yapılmıştır. Fibroze göre yapılan tüm grup ayrımlarında fibrozis ile viral yük arasında anlamlı ilişki saptanamadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak düşük fibrozis ve yüksek fibrozis gruplarının ortalama HBV DNA seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir ($p > 0,05$; Tablo 12). Literatürde belirlenen genel kanı Ishak ve ark. (70) tarafından önerilen ve bizim çalışmamızda da kullanılan HAİ skorunun grade belirleyen kısmının, fibrozis skoruyla stage belirleyen kısmına nazaran viral yük ile daha korele olduğu şeklindedir ve bu durum çalışmamızda da viral yük açısından bu genel kanı ile oldukça uyumlu saptanmıştır (107, 108). Bu verilere ek olarak HBV DNA seviyelerine göre grup ayrımı yapıldığında ve 1 ile 18 arasında değerlendirilen HAİ derecelerinin sayısal ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$; $\chi^2 = 18,707$; Tablo 14). Farkın ise 20000'den yüksek kopya sayısına sahip grup ile 2000 ile 20000 kopya sayısı arasında viral yüke sahip grup arasında olduğu belirlenmiştir. Literatürde de viral yük ile HAİ arasında belirtilen pozitif yönlü ilişkinin 2000'den düşük kopya sayısına sahip hastalarda geçerli olmayabileceği tarafımızca gözlenmiştir.

Analizlerimize göre düşük ve yüksek HAİ grupları arasında NLO ve MPV değerleri fark göstermemiştir ($p > 0,05$; Tablo 11). NLO'nun inflamatuvar belirteç olarak kullanımı ise oldukça uzun bir süredir araştırma konusudur. NLO'nun sistemik inflamasyonun belirgin

olduğu inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, mikrobiyal enfeksiyonlar veya çeşitli kanserlerde yükseldiği hatta COVID-19 mortalitesinin predikte edilmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (109, 110). KHB'nin karaciğer bulguları da kronik inflamasyon süreci ile ilerlemesine rağmen alışmamızda HAI skor gruplarına göre NLO'da anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$; Tablo 11). Çalışmamız ile aynı yönde, yakın zamanda Demiröz ve ark. (103)'na ait çalışmada da HAI skorlarının çalışmamızdaki şekliyle yapılan grup ayırımına göre NLO ve MPV açısından fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Özdoğan ve ark.(96) yaptıkları çalışmada HAI ve MPV arasında ilişki saptanmamıştır. İlginç olarak,NLO değerlerinde beklenen artışın aksine 2021 yılında yayınlanan Ding ve ark. (111)'nin KHB'de karaciğer inflamasyonu ve ileri karaciğer fibrozisi için kan parametrelerinin prediktif kabiliyetini değerlendiren çalışmasında karaciğer inflamasyonu ile NLO arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Histolojik değerlendirmemizin inflamasyonu daha net gösterdiği bilinen HAI skoru kısmına göre belirlenen grupların NLO açısından benzer olmaları ve literatürde çok farklı ilişkilerin gösterilmesi NLO'nun karaciğer biyopsisinin inflamasyon açısından yerini alamayacağı görüşünü destekler.

Çalışmamızda, yüksek HAI grubunda yer alan hastaların PLO değerleri ortalaması $93,49 \pm 43,1$ iken düşük HAI grubunda yer alan hastaların PLO ortalaması $111,45 \pm 43,71$ hesaplanmış ve yapılan analize göre anlamlı farklılık göstermiştir. ($p<0,05$; Tablo 11). Ding ve ark. (111)'nin yukarda da bahsedilen çalışmasına göre kronik karaciğer inflamasyonunda PLO değerleri çalışmamıza benzer şekilde negatif yönlü korelasyon göstermiştir. Ancak HAI skorları ile PLO değerlerinin de değişimi için literatürde farklı yönlerde ilişkiler olduğu bildirilmiştir. Demiröz ve ark. (103)'nin çalışmasında düşük ve yüksek HAI skorlarına sahip gruplarda PLO değerleri farklılık göstermemiştir. Fakat daha önceki çalışmalarda belirlenen HAI ile fibrozisin belirgin pozitif yönlü korelasyonu ve fibrozis için fibrozis arttıka PLO artar ortak görüşü düşünöldüğünde çalışmamızın bu sonuçlar ile ters bulgusu olduka önemli gözökmektedir (112).

Çalışmamızda, incelemeye alınan 119 hasta, histopatolojik değerlendirmeleri ile belirlenen fibrozis seviyelerine göre düşük ve yüksek fibrozis grupları olarak ikiye ayrılmıştır. Bu gruplara göre yapılan analizlerde yaş ve PLO parametreleri farklılık göstermiş ve yaş yüksek fibrozis grubunda daha yüksek bulunurken bu grupta PLO ortalaması da daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$; Tablo12). Literatürde yaş ile fibrozis

arasındaki ilişki için Ishak ve ark. (70)'nın belirlediği fibrozis skoruna göre yapılan sınıflandırmalar belirleyici olmaktadır. Fakat genel kanı KHB hastalarında yaşın ilerlemesi ile daha ileri evre fibrozis görüldüğüdür ve çalışmamızda da HAI skorunda gruplar arasında yaş açısından farklılık gözlenmezken fibrozis için farklılık saptanmış olması literatürle uyumluluk göstermektedir (112). Ding ve ark. (111)'na ait çalışmada kullanılan histopatolojik değerlendirme yöntemi Scheuer şeklinde farklı bir skorlama sistemi olsa da fibrozis ile PLO arasında negatif yönlü ilişki olduğu raporlanmıştır. Demiröz ve ark. (103)'nin yayınında ise düşük ve yüksek fibrozis gruplarında PLO ortalama değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olsa da yüksek fibrozis grubunun ortalama PLO değerinin daha düşük olduğu hesaplanmıştır. Kösekli (113)'nin 2021 yılında hepatit B hastalarında MPV ve PLO'nun fibrozis ile ilişkisini araştıran çalışmasında da ileri fibrozis hastası grubunda, hem düşük fibrozis hem de kontrol gruplarına göre daha düşük PLO oranları saptanmıştır. Fakat bizim çalışmamız, bu çalışmadan iki yönüyle ayrılmaktadır. İlk olarak fibrozis gruplarını belirleyen cut-off değeri farklıdır, ikinci olarak ise bizim çalışmamızda MPV gruplar arasında farklı bulunmamıştır ($p>0,05$, Tablo 12). MPV sonuçları açısından bizim çalışmamız ile Kösekli (113) çalışması arasında görülen bu fark; Kösekli (113)'nin kontrol grubu şeklinde sağlıklı hasta ile mukayese yapması ve bizim kontrol grubumuzun olmayışı ile açıklanabilmektedir. Tüm bunların yanında Alsebaey ve ark. (114) ile Catanzaro ve ark. (115)'nin kronik hepatit C enfeksiyonunda görülen fibrozis ile yaptığı değerlendirmelerinde de fibrozis ile PLO arasında ters yönlü ilişki olduğu belirlenmiştir. Literatürde yer alan bu veriler ve çalışmamız bulguları beraber değerlendirildiğinde PLO'nun HAI skorunu predikte edebilmesinin yanında daha güçlü olarak fibrozisi de ters yönlü ilişki ile predikte edebildiği sonucuna varılabilir. PLO'nun literatürde bilinen inflamatuvar belirteç özelliğine rağmen KHB'deki bu negatif ilişkisi oldukça büyük bir konsensus ile kendini göstermektedir. PLO'nun kronik enflamatuvar bir hastalık olan kronik hepatit B enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda negatif yönlü bulduğumuz bu ilişkiyi açıklamak için, PLO'nun akut enflamatuvar hastalıklardaki hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği de akılda tutularak; enflamatuvar sürecin akut veya kronik oluşuyla PLO'nun anlamlı olarak pozitif veya negatif olarak altta yatan hastalık şiddetiyle korelasyon gösterdiği söylenebilir(116). Akut inflamasyon yanıtında nötrofil ve trombositler lenfositler nazaran daha aktif rol oynarken kronik inflamasyon yanıtında lenfosit yanıtı trombosit ve nötrofil yanıtına göre daha baskın görülmektedir (117). Viral enfeksiyonlarda lenfosit yanıtının nötrofil yanıtına göre daha baskın olduğu da genel kanı

olarak bilinmektedir (118). Daha önce yapılan çalışmalarda PLO ile inflamatuvar belirteç olarak özellikle akut koroner sendromlarda ve akut pulmoner embolilerde altta yatan hastalık şiddeti ile pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (119, 120). Bu bağlamda çalışmamızda bulduğumuz kronik HBV enfeksiyonunda fibrozis ile PLO arasındaki anlamlı negatif yönlü ilişki; kronik HBV enfeksiyonundaki doğal sürecin kronik inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle elde edilmiş olabilir.

Fibrozis seviyelerine göre belirlenen gruplar arasında HBV DNA, NLO ve MPV değerleri ise anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$; Tablo 12). Kekilli ve ark. (121)'nin NLO ile KHB'de karaciğer fibrozisini predikte edebilme durumunu incelediği 2015 yılına ait yayında NLO'nun ileri fibrozis grubunda, düşük fibrozis grubuna nazaran belirgin düşük olduğu saptanırken; Alkhouri ve ark. (122)'nin non alkolik yağlı karaciğer hastalığında fibrozis için NLO'nun belirteç olma durumunu inceleyen çalışmasında ise yüksek fibrozis grubunda daha yüksek NLO değeri raporlanmıştır. Aynı şekilde Abdel-Razik ve ark. (123)'nin çalışmasında kronik hepatit C hastalarında fibrozis ile NLO arasında korelasyon saptanmıştır. Literatürde fibrozis derecesi ve NLO arasındaki ilişki açısından henüz belirgin bir ortak görüş olmadığı göze çarpmaktadır. Bununla beraber, Coşkun ve ark. (124) bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde, diğer bir kronik karaciğer hastalığı olan kronik hepatit C'de fibrozis derecesi ile NLO arasında ilişki olmadığını saptamıştır. Meng ve ark. (92) 2016 yılındaki çalışmaları ile hepatit C enfeksiyonunda fibrozis, hastalık şiddeti ve tedaviye virolojik yanıt için PLO'nun NLO'ya olan üstünlüğü konusunda bulgular ve yorumlar yayınlanmışlardır. Bu çalışmaya göre PLO'nun fibrozis, hastalık şiddeti ve virolojik yanıt şeklindeki parametreler için korelasyon analiz sonuçları NLO'dan daha yüksek değerde bulunmuştur. Hatta takipte PLO'nun belli zaman aralıklarında bakılmasıyla değerlendirme yapılması önerilmiştir. Bu bağlamda çalışmamız bulguları da KHB için PLO'nun NLO'ya göre fibrozis ve inflamasyon açısından daha üstün bir prediktif öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ek olarak NLO, inflamatuvar belirteç olarak akut koroner sendromlar gibi akut olaylarda daha yüksek prediktif değere sahip iken, kronik inflamatuvar süreçlerin işlediği durumlarda ise çelişkili sonuçlar ortaya koyabilmektedir (112). Bu sebeple çalışmamızda da NLO'nun prediktif değerinin düşük olması literatürle uyumludur.

Çalışmamızın diğer bir önemli bulgusu ise hem yüksek HAI grubunda olanların hem de yüksek fibrozis grubunda olanların istatistiksel anlamlı olarak kadın cinsiyete

nazaran daha fazla erkek cinsiyeti içerdığıdır ($p<0,05$; Tablo 13). Kronik hepatitlerin özellikle kronik hepatit C enfeksiyonunun erkek cinsiyette daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (125). Saif-Al-İslam ve ark. (126)'nın 2020 yılındaki çalışmasında da kronik hepatit C'de hepatic fibrozisin erkeklerde daha agresif seyrettiği bildirilmiştir. Çalışmamız bulguları literatür ile uyumlu olarak fibrozis açısından cinsiyetinde ön planda tutulması gerektiğini teyid etmiştir. Ek olarak literatürde kadın hastaların premenopozal döneminin KHB hastalarında koruyucu iken postmenopozal döneminin koruyucu olmadığı bildirildiğinden hastaların bu veriler ile değerlendirilen yeni çalışmalar ile cinsiyetin prediktivitedeki rolü daha net ortaya konulabilir(127).Literatürde belirtildiği üzere östrojen fazlalığı fibrozis şiddetinde azalma yaptığından kadın cinsiyette premenopozal dönem, postmenopozal döneme göre koruyucu; kadın olmak da erkek olmaya göre koruyucudur (127).

Sonuç olarak çalışmamızda histolojik aktivite ve fibrozis ile NLO arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durumun sebebi olarak NLO'nun akut inflamatuvar süreçlerde daha iyi bir belirteç olduğu ve kronik hepatit B enfeksiyonunda inflamatuvar sürecin kronik olduğu düşünülebilir. PLO ise hem histolojik aktivite açısından yüksek HAI grubunda, hem de fibrozis açısından yüksek fibrozis grubunda daha düşük saptanmıştır. Bu konuda literatürde çelişen yayınlar olsa da, çok sayıda çalışmanın sonuçlarının çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlenmektedir. Tüm bu bulgular PLO'nun invaziv bir yöntem olan karaciğer biyopsisi ile elde edilen fibrozis ve histolojik aktivite indeksinin sonuçları açısından prediktif olabileceğini düşündürmektedir. MPV açısından da histolojik değerlendirmeler ile çalışmamızda herhangi ilişki saptanmamış olup literatürde yer alan çelişkili diğer sonuçlarla beraber göz önüne alındığında histolojik aktivite ve fibrozis için prediktif bir değer taşıyor olarak değerlendirilmemiştir. Kronik HBV hastalarında yapılacak nitelikli yeni çalışmalar, bu hasta grubunda hastalık aktivitesini belirleyen invaziv yöntemlere alternatif olabilecek non-invaziv markerların saptanmasında yol gösterici olacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kronik hepatit B enfeksiyonu ile hastanemizde takip edilen 119 hastanın hemogram testleri sonucu elde edilen MPV, NLO ve PLO değerlerinin karaciğer biyopsisi ile elde edilen histolojik aktivite ve fibrozis skorlarını predikte edebilme ve bu testlerin non-invaziv yöntem olarak yerini alabilme ihtimali incelenmiştir.

1. Histolojik aktivite indeksi açısından düşük ve yüksek skorlu gruplar arasında yaş farkı saptanmazken ($p=0,219$; Tablo 11) fibrozis açısından düşük ve yüksek skorlu gruplar arasında yüksek fibrozis grubunda daha yüksek yaş ortalaması olacak şekilde fark bulunmuştur ($p=0,015$; Tablo 12). Yaşın artışı ile fibrozisin arttığı bulunurken histolojik aktivite yani inflamatuvar süreç için yaş ile böyle bir ilişki saptanmamıştır.
2. Fibrozis açısından düşük ve yüksek skorlu gruplar arasında HBV DNA kopya sayısı farkı saptanmazken ($p=0,105$; Tablo 12) histolojik aktivite açısından düşük ve yüksek skorlu gruplar arasında yüksek HAI grubunda daha yüksek HBV DNA kopya sayısı ortalaması olacak şekilde fark bulunmuştur ($p<0,001$; Tablo 11). Viral yük artışı ile HAI skoru artışı korele iken viral yük ile fibrosis skoru arasında böyle bir ilişki saptanmamıştır.
3. Düşük ve yüksek HAI skoruna sahip gruplar için NLO değerleri benzer saptanmıştır ($p=0,125$; Tablo 11). Bulgularımıza göre; NLO'nun karaciğer biyopsisinin inflamatuvar değerlendirme kısmı olan HAI skorunu öngöremeyeceği sonucuna varılmıştır. MPV değerleri de aynı şekilde değerlendirilmiştir ($p=0,135$; Tablo 11).

4. Çalışmamızda yüksek HAI grubunun PLO ortalaması, düşük HAI grubununkine göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,009$; Tablo 11). Karaciğer biyopsisinin histolojik aktivite parametresi için çalışmamız bulgularına göre PLO değeri negatif yönlü ilişki ile öngörü sağlayabilmektedir fakat yaygın literatür bilgisi ile ters görünen bu ilişkinin aydınlatılması için daha fazla sayıda örneklem içeren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşüne varılmıştır.
5. Sonuçlarımıza göre düşük fibrozis grubundaki hastaların PLO ortalaması $114,03 \pm 43,82$ iken yüksek fibrozis grubundaki hastaların PLO ortalaması $91,40 \pm 41,83$ hesaplanmıştır ve bu ortalamalar iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark barındırmaktadır ($p=0,001$; Tablo 12). Genel literatür bilgisi de düşünüldüğünde karaciğer biyopsisinin fibrozis kısmı açısından hemogram tetkikinin PLO parametresi negatif yönlü ilişki ile öngörü sağlayabilmektedir.
6. PLO parametresi akut inflamatuvar süreçlerde artış gösterirken kronik inflamatuvar süreçlerde azalma göstermektedir ve kronik hepatit B enfeksiyonunda çalışmamızda da bulunan negatif yönlü ilişki bu düşünceyi desteklemektedir. Fakat başka çalışmalar ile bu bulguların desteklenmesi ve mekanizmatik süreçlerin aydınlatılması gerekmektedir.
7. Düşük ve yüksek fibrozis gruplarının ortalama MPV ($0,209$; Tablo 12) ve NLO ($p=0,159$; Tablo 12) değerleri benzer saptanmıştır. MPV ve NLO parametrelerinin karaciğer biyopsisinin histolojik aktivite kısmında olduğu gibi fibrozis kısmı içinde prediktif değer taşımadığı düşünülmüştür.
8. Çalışmamız bulgularına göre hem yüksek HAI grubu hem de yüksek fibrozis grubu düşük gruplarına göre daha fazla erkek cinsiyettedir (sırasıyla $p=0,033$; $p=0,041$; Tablo 13). Kadın cinsiyetin kronik hepatit B enfeksiyonunda koruyucu bir faktör olabileceği düşünülmeli ve risk değerlendirmelerinde hastanın cinsiyeti de göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak kronik hepatit B enfeksiyonu takibinde hemogram gibi invaziv olmayan incelemelerde yer alan çeşitli parametreler, invaziv yöntemlerin sonuçlarını öngörmeye etkili olabilmektedir. Çalışmamız bulgularına göre PLO değeri negatif yönlü ilişki ile özellikle de fibrozis için olmak üzere umut vaat etmekteyken, NLO ve MPV değerlerinin prediktivite sağlamadığı bulunmuştur.

ÖZET

Hepatit B virüsü bir DNA virüsüdür ve *Hepadnaviridae* ailesinde yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2019 yılında 296 milyon kişi kronik hepatit B tanılıdır ve kronik HBV enfeksiyonu 820000 insanın ölümünden sorumludur. Bu enfeksiyonda karaciğer hasarı düzeyinin tespiti için günümüzde altın standart yöntem halen karaciğer biyopsisidir. Karaciğer biyopsisi en başta invaziv bir süreç olması, öznel değerlendirme sürecine sahip olması, eğitilmiş personel ile hastane yatışı gerektirmesi ve mali yük barındırması sebepleriyle alternatif bir yöntem arayışını gerekli kılmaktadır. Ek olarak biyopsinin ciddi komplikasyonları da olabilmektedir. Bu nedenlerle karaciğer fibrozisi ve histolojik aktivitesi değerlendirmesi için pratik, hızlı ve görece ucuz yöntemler araştırılmaktadır. Çalışmamızda, invaziv olmayan hemogram tetkikinden elde edilen NLO, PLO ve MPV inflamasyon parametrelerinin, kronik inflamatuvar bir süreç olduğu iyi bilinen kronik HBV enfeksiyonunda karaciğer biyopsisi sonuçlarını öngörmede etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla hastanemizde kronik hepatit B enfeksiyonu ile takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 119 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmamız sonuçlarına göre düşük ve yüksek histolojik aktivite gruplarında yaş, NLO ve MPV benzer saptanırken “yüksek HAI” grubunda “düşük HAI” grubuna göre viral yük daha yüksek, PLO ortalaması daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p değerleri = 0,219; 0,125; 0,135; <0,001; 0,009). Düşük ve yüksek fibrozis gruplarında ise viral yük, NLO ve MPV benzer saptanırken, yüksek fibrozis grubunda düşük fibrozis grubuna göre yaş daha yüksek, PLO ortalaması daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p değerleri =0,105; 0,153; 0,209; 0,015; 0,001). Sonuç olarak PLO değeri, karaciğer biyopsisinin histolojik aktivite ve daha güçlü olmak üzere fibrozis parametreleri ile ters yönlü ilişki göstermektedir ve biyopsinin bu sonuçlarını öngörmede umut vaat etmektedir.

Anahtar kelimeler: kronik HBV enfeksiyonu, karaciğer biyopsisi, inflamasyon, fibrozis

RETROSPECTIVE COMPARISON of FIBROSIS SCORE, HISTOLOGICAL ACTIVITY INDEX and INFLAMMATORY MARKERS of CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS FOLLOWED in OUR HOSPITAL

SUMMARY

Hepatitis B virus is a DNA virus and belongs to the *Hepadnaviridae* family. According to the World Health Organization, in 2019, 296 million people have been diagnosed with chronic hepatitis B infection and it is responsible for 820,000 deaths. Today, the gold standard method of evaluation of liver damage in infected patients is still liver biopsy. Since it is an invasive procedure, has a subjective evaluation process, requires hospitalization with trained staff, and has a financial burden alternative methods are needed for the evaluation of liver damage. Additionally, serious complications of liver biopsy can be observed. Therefore, practical, rapid, and relatively inexpensive methods are being sought for the evaluation of liver fibrosis and histological activity. In our study, some inflammatory markers including NLR, PLR and MPV obtained from whole blood count analysis were used for estimation of liver damage in chronic hepatitis B patients, which is well known to be complicated with chronic inflammation. For this purpose, the data of 119 patients, who have been followed up in our hospital with diagnosis of chronic hepatitis B infection and underwent liver biopsy, were analyzed retrospectively. According to our results, age, NLR and MPV were found to be similar in the low and high histological activity groups, while the viral load was higher and the mean PLR was lower in the “high HAI” group compared to the “low HAI” group (respectively p values = 0,219; 0,125; 0,135; <0,001; 0,009). In the low and high fibrosis groups, viral load, NLR and MPV were found to be similar, while the age was higher and the mean PLR was lower in the “high fibrosis” group compared to the “low fibrosis” group (respectively p values = 0,105; 0,153; 0,209; 0,015; 0,001). As a result, the PLR demonstrates an inverse relationship with the histological activity and, more strongly, with fibrosis parameters of liver biopsy, and is promising in predicting these results of biopsy.

Keywords: chronic HBV infection, liver biopsy, inflammation, fibrosis

KAYNAKLAR

1. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, editors. *Fields virology*. 4. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001.
2. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S13-21.
3. Bower WA, Finelli L, Goldstein ST. CHAPTER 213 - Hepatitis B and Hepatitis D Viruses. In: Long SS, editor. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease (Third Edition)*. Edinburgh: W.B. Saunders; 2008. p. 1062-72.
4. Hepatitis B: WHO (World Health Organisation); 2021 [updated 27.07.2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
5. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23(1):47-58.
6. Poh Z, Goh BB, Chang PE, Tan CK. Rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and the role of surveillance: a 10-year follow-up of 673 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(6):638-43.
7. Hepatitis B: CDC (Centers for Disease Control and Prevention); 2021 [updated 12.10.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/index.htm>.
8. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
9. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-64.
10. Larrey D, Meunier L, Ursic-Bedoya J. Liver Biopsy in Chronic Liver Diseases: Is There a Favorable Benefit: Risk Balance? *Ann Hepatol*. 2017;16(4):487-9.
11. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018;392(10161):2313-24.
12. The L. Towards elimination of viral hepatitis by 2030. *Lancet*. 2016;388(10042):308.
13. WHO. *Global hepatitis report, 2017*. Geneva: World Health Organization, 2017.
14. Özkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(1):73-4.
15. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(4):299-305.
16. Kanra G, Tezcan S, Badur S. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2005;47(2):105-10.

17. World Health O. Preventing perinatal hepatitis B virus transmission: a guide for introducing and strengthening hepatitis B birth dose vaccination. Geneva: World Health Organization; 2015 2015.
18. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *Jama*. 2018;319(17):1802-13.
19. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9454):123-9.
20. Wong GL, Chan HL, Yiu KK, Lai JW, Chan VK, Cheung KK, et al. Meta-analysis: The association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(5):517-26.
21. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):257-64.
22. Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell*. 1986;47(3):451-60.
23. Tu T, Budzinska MA, Shackel NA, Urban S. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Viruses*. 2017;9(4).
24. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S4-s16.
25. Tsai KN, Kuo CF, Ou JJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends Microbiol*. 2018;26(1):33-42.
26. Tian Y, Kuo CF, Akbari O, Ou JH. Maternal-Derived Hepatitis B Virus e Antigen Alters Macrophage Function in Offspring to Drive Viral Persistence after Vertical Transmission. *Immunity*. 2016;44(5):1204-14.
27. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030-44.
28. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
29. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;66(2):355-62.
30. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):64-70.

31. Boeijen LL, Hoogeveen RC, Boonstra A, Lauer GM. Hepatitis B virus infection and the immune response: The big questions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):265-72.
32. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
33. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2004;8(2):403-18.
34. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):435-44.
35. Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions--report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut.* 2015;64(8):1314-26.
36. Yuen MF, Wong DK, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1192-9.
37. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology.* 1994;106(4):1000-5.
38. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-52.
39. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet.* 2003;362(9401):2089-94.
40. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006;130(3):678-86.
41. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama.* 2006;295(1):65-73.
42. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology.* 2013;57(2):441-50.
43. Tseng TC, Liu CJ, Hsu CY, Hong CM, Su TH, Yang WT, et al. High Level of Hepatitis B Core-Related Antigen Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection of Intermediate Viral Load. *Gastroenterology.* 2019;157(6):1518-29.e3.
44. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut.* 2018;67(5):945-52.

45. Fung J, Lai CL, Cheng C, Wu R, Wong DK, Yuen MF. Mild-to-moderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):492-6.
46. Kim BK, Kim HS, Yoo EJ, Oh EJ, Park JY, Kim DY, et al. Risk assessment of clinical outcomes in Asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test. *Hepatology*. 2014;60(6):1911-9.
47. Mak LY, Wong DK, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Role of serum M2BPGi levels on diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in treated patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(6):163.
48. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization, 2015.
49. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.
50. Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, Di Marco M, Rapaccini GL, Benvegnù L, et al. Factors that affect efficacy of ultrasound surveillance for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1927-33.e2.
51. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
52. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):196-206.
53. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468-75.
54. Lai CL, Wong D, Ip P, Kopaniszen M, Seto WK, Fung J, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2017;66(2):275-81.
55. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2013;58(5):1537-47.
56. Wu CY, Lin JT, Ho HJ, Su CW, Lee TY, Wang SY, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology*. 2014;147(1):143-51.e5.
57. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52(2):176-82.

58. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2017;42:168-75.
59. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2169-79.e1-4.
60. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology.* 2008;135(2):459-67.
61. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology.* 2015;61(5):1512-22.
62. Bourlière M, Rabiéga P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):177-88.
63. Krishna M. Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis. *Clinical Liver Disease.* 2021;17:222-6.
64. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2007;47(4):598-607.
65. Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res.* 2007;38(6):634-43.
66. Beckmann MG, Bahr MJ, Hadem J, Bredt M, Wedemeyer H, Schneider AS, et al. Clinical relevance of transjugular liver biopsy in comparison with percutaneous and laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:947014.
67. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet.* 1968;2(7568):626-8.
68. Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. *N Engl J Med.* 1971;284(20):1154-6.
69. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431-5.
70. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22(6):696-9.

71. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol.* 1991;13(3):372-4.
72. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19(6):1513-20.
73. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1409-17.
74. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93.
75. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol.* 2007;20 Suppl 1:S3-14.
76. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357(9262):1069-75.
77. Poynard T. First-line assessment of patients with chronic liver disease with non-invasive techniques and without recourse to liver biopsy. *J Hepatol.* 2011;54(3):586-7.
78. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Ratziu V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep.* 2011;10(2):87-97.
79. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One.* 2012;7(4):e35825.
80. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
81. de Lédinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(10):979-88.
82. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46(1):32-6.
83. Wu S-D, Wang J-Y, Li L. Staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with a composite predictive model: a comparative study. *World J Gastroenterol.* 2010;16(4):501-7.
84. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007;13(4):525-31.

85. Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):616-23.
86. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
87. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
88. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9(2):123-6.
89. Zhang H, Xia H, Zhang L, Zhang B, Yue D, Wang C. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. *Am J Surg*. 2015;210(3):526-35.
90. Wong BY, Stafford ND, Green VL, Greenman J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1903-8.
91. Li X, Chen ZH, Xing YF, Wang TT, Wu DH, Wen JY, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2015;36(4):2263-9.
92. Meng X, Wei G, Chang Q, Peng R, Shi G, Zheng P, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis*. 2016;45:72-7.
93. Hu Y, Lou Y, Chen Y, Mao W. Evaluation of mean platelet volume in patients with hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(11):4207-13.
94. Karasar, N. (2005). Bilimsel araştırma yöntemi. (14. Baskı) Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
95. Röhrig B, du Prel J-B, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(15):262-8.
96. ÖZDOĞAN O, YARAŞ S, KÖKSAL AR, ALTINKAYA E, BAYRAM M, YILMAZ ÖZGÜVEN B, ALKIM C. A Misleading Parameter in the Diagnosis of Chronic Hepatitis B: Persistently Normal Transaminases. *Viral Hepat J* 2018;24:79-84.
97. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology*. 2008;48(5):1451-9.
98. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsiz G, Yurci A, Ozbakir O, et al. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World J Hepatol*. 2013;5(8):439-45.

99. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepato Int*. 2017;11(1):1-30.
100. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292-302.
101. Xu W-S, Qiu X-M, Ou Q-s, Liu C, Lin J-P, Chen H-J, et al. Red Blood Cell Distribution Width Levels Correlate With Liver Fibrosis and Inflammation: A Noninvasive Serum Marker Panel to Predict the Severity of Fibrosis and Inflammation in Patients With Hepatitis B. *Medicine*. 2015;94(10):e612.
102. Karagoz E, Ulcay A, Tanoglu A, Kara M, Turhan V, Erdem H, et al. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1320-4.
103. Demiröz H, Bayram M, Irak K, Yıldırım Ö, Kumbasar A, Tabak Ö. Comparison of Liver Histopathology with Non-invasive Inflammation Markers as Neutrophil-lymphocyte Ratio, Platelet-lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Chronic Hepatitis B Patients. *Viral Hepat J* 2021;27:1-5.
104. Çelikel ÇA. Histopathological diagnosis of chronic viral hepatitis. *Marmara Medical Journal*. 2016;29(1):18-28.
105. Lindh M, Horal P, Dhillon AP, Norkrans G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2000;7(4):258-67.
106. Shafaei S, Soleimani Amiri S, Hajiahmadi M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M. Histological grading and staging of liver and its relation to viral loads in chronic anti-HBe positive hepatitis. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(3):681-5.
107. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1376-84.
108. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;46(4):1057-70.
109. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(1).
110. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):372-6.

111. Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, et al. Predictive Performances of Blood Parameter Ratios for Liver Inflammation and Advanced Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infection. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6644855-.
112. Chen Y-C, Hsu C-W, Jeng W-J, Lin C-Y. Advanced Liver Fibrosis Is Associated with Necroinflammatory Grade but Not Hepatic Steatosis in Chronic Hepatitis B Patients. *Digestive Diseases and Sciences.* 2021;66(12):4492-500.
113. Kosekli MA. Mean platelet volume and platelet to lymphocyte count ratio are associated with hepatitis B-related liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021.
114. Alsebaey A, Elhelbawy M, Waked I. Platelets-to-lymphocyte ratio is a good predictor of liver fibrosis and insulin resistance in hepatitis C virus-related liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(2):207-11.
115. Catanzaro R, Sciuto M, Lanzafame C, Balakrishnan B, Marotta F. Platelet to lymphocyte ratio as a predictive biomarker of liver fibrosis (on elastography) in patients with hepatitis C virus (HCV)-related liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(3):253-60.
116. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med.* 2019;39(4):345-57.
117. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease. 8. Elsevier; Philadelphia: 2010.
118. Warren JS, Ward PA. The Inflammatory Response. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. *Williams Hematology*, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
119. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:40426.
120. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018;37(1):4-11.
121. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bagci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol.* 2015;21(18):5575-81.
122. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32(2):297-302.
123. Abdel-Razik A, Mousa N, Besheer TA, Eissa M, Elhelaly R, Arafa M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a reliable marker to predict insulin resistance and fibrosis stage in chronic hepatitis C virus infection. *Acta Gastroenterol Belg.* 2015;78(4):386-92.

124. Coskun BD, Dizdar OS, Baspınar O, Ortaköylüoğlu A. Usefulness of the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet Morphologic Parameters in Predicting Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients. *Ann Clin Lab Sci.* 2016;46(4):380-6.
125. Seeff, L.B. (2002) Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, 36, S35-S46.<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36806>.
126. Saif-Al-Islam, M. , Mohamed, H. , Younis, M. , Abdelhamid, M. , Ali, M. and Khalaf, S. (2020) Impact of Gender Difference on Characteristics and Outcome of Chronic Hepatitis C. *Open Journal of Gastroenterology*, 10, 281-294. doi: 10.4236/ojgas.2020.1011027.
127. Xiong M, Li J, Yang S, Zeng F, Ji Y, Liu J, et al. Influence of Gender and Reproductive Factors on Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B Infection. *Clinical and translational gastroenterology.* 2019;10(10):e00085-e.



EKLER

