



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT B İLE ENFEKTE HASTALARDA
KARACİĞERDEKİ İNFLAMASYONUN VE FİBROZUN
TAHMİN EDİLMESİNDE İNVAZİV OLMAYAN TESTLERİN
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilmi KAHAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT B İLE ENFEKTE HASTALARDA
KARACİĞERDEKİ İNFLAMASYONUN VE FİBROZUN
TAHMİN EDİLMESİNDE İNVAZİV OLMAYAN TESTLERİN
ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilmi KAHAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT B İLE ENFEKTE HASTALARDA KARACİĞERDEKİ İNFLAMASYONU VE FİBROZUN TAHMİN EDİLMESİNDE İNVAZİV OLMAYAN TESTLERİN ÖNEMİ

Dr. Hilmi KAHAN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Ümit Bilge Doğan
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ümit Bilge Doğan.....(İmza)
2. Dr.Öğr. Üyesi Gezmiş Kimyon.....(İmza)
3. Prof. Dr. Adnan Taş.....(İmza)

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	III
V. TABLO LİSTESİ.....	V
VI. ŞEKİL LİSTESİ	VI
VII. KISALTMA LİSTESİ.....	VII
IX. TEŞEKKÜR	IX
X. ÖZET	X
XI. ABSTRACT	XI
1-GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B virüs	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Korunma ve Bulaş	6
2.1.4. Tanı ve Doğal Seyir.....	9
2.1.5. Tedavi	12
2.2. Karaciğer Biyopsisi ve Modifiye Knodell HAI Skoru.....	16
2.3. Non İnvaziv Testler.....	19
2.3.1. Serolojik testler.....	19
2.3.2. Radyolojik testler.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Hasta Seçimi.....	22
3.2. Karaciğer Biyopsi ve Fibrozis Sınıflaması	22
3.3. Toplanan Veriler	23
3.4. Kullanılan Non İnvaziv Testler.....	23
3.5. İstatistiksel analiz	23
3.6. Etik Onay	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	25
4.2. Non invaziv Testler ve Veriler ile Modifiye Knodell Skoru Arasındaki Korelasyonlar	28

4.3. Karaciğer Anlamlı İnflamatuvar Aktivite($A \geq 6$) Teşhisi İçin Non invaziv Testlerin Performansları	29
4.4. Karaciğer İleri Evre Fibrozis ($F \geq 3$) Teşhisi için Non invaziv Testlerin Performansları	30
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
7. KAYNAKLAR	39
8-EKLER	51
9. ÖZGEÇMİŞ	52



V. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. KHB tarama önerileri(48 numaralı kaynaktan alınmıştır.)	7
Tablo 2. Hepatit B risk grupları tarama önerileri(32,46,47 numaralı kaynaklardan alınmıştır).....	8
Tablo 3. Kılavuzlara göre KHB takip ve tedavi önerileri(53)	13
Tablo 4. Modifiye HAI nekroinflamatuvar skorlaması(76).....	18
Tablo 5. Modifiye HAI Fibrozis Evrelemesi (76).....	18
Tablo 6. Hastaların Genel Özellikleri	25
Tablo 7. Verilerin inflamasyon açısından istatistiksel analiz sonuçları.....	26
Tablo 8. Verilerin fibrozis evresi açısından istatistiksel analiz sonuçları.....	27
Tablo 9. Verilerin Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları	28
Tablo 10. Non invaziv Testlerin İnflamatuvar Aktivite Tahminindeki Performansları	29
Tablo 11. İleri Evre Fibrozis Açısından Non invaziv Testlerin Performansları	31

VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Enfeksiyöz virion Şematik çizimi(Dane parçacığı)	4
Şekil 2. HBV genomik organizasyon	5
Şekil 3. Dünya’da Kronik HBV sıklığı	6
Şekil 4. HB’nin Doğal Seyri.....	11
Şekil 5. Non invaziv testlerin inflamatuvar aktivite tahminindeki ROC eğrileri	30
Şekil 6. Non invaziv testlerin ileri fibrozis tahminindeki ROC eğrileri.....	31



VII. KISALTMA LİSTESİ

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AntiHBc IgM	: IgM sınıfından olan Hepatit B Core Antikoru
AntiHBc	: Hepatit B Çekirdek Antijenine Karşı Antikor
AntiHBs	: Hepatit B Zarf Antijenine Karşı Antikor
Anti-HBs	: Hepatit B Yüzey Antikoru
APRI	: Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cccDNA	: kovalent olarak kapalı dairesel DNA
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASL	: European Association of the Study of Liver
FDA	: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
FIB-4	: Dört faktöre dayalı fibrozis indeksi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GPR	:Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
HBsAg	: Hepatit B Zarf Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virus
HBV DNA	: Hepatit B Virüsü Deoksiribo Nükleik Asit
HBVr	: Hepatit B Virüs Reaktivasyonu
HCV	: Hepatit C Virus
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSK=HCC	: Hepatosellüler Karsinom
IFN	: Interferon
INR	: İnternational Normalized Ratio
IU	: İnternasyonal Ünite

KH	: Kronik Hepatit
KHB	: Kronik Hepatit B
KHC	: Kronik Hepatit C
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NAFLD	: Non-alcoholic fatty liver disease
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PT	: Protrombin zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RPR	: Red cell volume distribution width-to-platelet ratio
RT	: Revers Transkriptaz
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
TAF	: Tenofovir Alafenamid
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
ULN	:Normalin üst sınırı
USG	: Ultrasonografi

IX. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım, hekimlik mesleğini tüm güzellikleri ile öğrenmemi sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ümit Bilge Doğan başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim dalındaki tüm hocalarıma uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi ve deneyimlerini paylaştıkları için teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu yolun başından beri sevgilerini, desteklerini her zaman hissettiğim, her sıkıntıda yanımda olduklarını bildiğim başta eşim Şükriye Demirkol Kahan hanımefendiye ve canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilmi KAHAN

Hatay-2022

X. ÖZET

KRONİK HEPATİT B İLE ENFEKTE HASTALARIN KARACİĞER İNFLAMASYONU VE FİBROZUNUN TAHMİN EDİLMESİNDE İNVAZİV OLMAYAN TESTLERİN ÖNEMİ

Amaç: Kronik hepatit B ülkemizde orta endemisiteye sahip HCC, steatohepatit ve siroz gibi tablolara neden olabilen bir hastalıktır. Son yıllarda kronik hepatit B’li hastalarda fibrozis ve inflamasyonu değerlendirmek amacıyla noninvaziv tanı yöntemleri üzerinde durulmaya başlanmıştır. Kronik Hepatit B’li hastalarda karaciğer fibrozis ve inflamasyonunun tahmin edilmesinde non invaziv testlerin önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 108 KHB tanılı hasta alındı. Modifiye knodel skortlama sistemi, karaciğer iltihabı ve fibrozisi teşhisi için patolojik standart olarak kabul edildi. Hastalar inflamatuvar aktivite açısından önemli inflamasyon olan($A \geq 6$) ve önemli inflamasyonu olmayan($A < 6$) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Fibrozis açısından minimal fibrozis ve ya fibrozis yok($F < 3$) ve ileri fibrozis var($F \geq 3$) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri incelendi. APRI, FIB-4, RPR ve GPR’nin inflamasyon ve fibrozis tahminindeki değeri ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirilmeye çalışıldı.

Bulgular: Önemli inflamasyon tahmini açısından APRI, FIB-4, RPR ve GPR’nin eğri altında kalan alan sırası ile 0.77($p < 0.001$), 0.66($p: 0.013$), 0.76($p < 0.001$) ve 0.66($p: 0.014$) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. İleri fibrozis tahmini açısından APRI, FIB-4, RPR ve GPR’nin eğri altında kalan alanlar sırası ile 0.843($p < 0.001$), 0.844($p < 0.001$), 0.789($p < 0.001$) ve 0.777($p < 0.001$) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: APRI, FIB-4, RPR ve GPR KHB hastalarında ileri evre fibrozisi ve inflamasyonu tahmin etmede yardımcı olabilir. Bu testler karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltır fakat ortadan kaldırmaz. Karaciğer biyopsisi ile beraber değerlendirilmeleri gerekir.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, Non invaviv test, karaciğer inflamasyon, karaciğer fibrozis

XI. ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF NON-INVASIVE TESTS IN PREDICTION OF LIVER INFLAMMATORY AND FIBROSIS OF PATIENTS INFECTED WITH CHRONIC HEPATITIS B.

Objective: Chronic hepatitis B is a moderately endemic disease in our country that can cause conditions such as HCC, steatohepatitis and cirrhosis. In recent years, noninvasive diagnostic methods have been started to be focused on in order to evaluate fibrosis and inflammation in patients with chronic hepatitis B. We aimed to evaluate the importance of non-invasive tests in predicting liver fibrosis and inflammation in patients with chronic hepatitis B.

Material and method: 108 patients with CHB were included in our study. The modified Knodel scoring system was accepted as the pathological standard for the diagnosis of liver inflammation and fibrosis. In terms of inflammatory activity, the patients were divided into two groups as those with significant inflammation ($A \geq 6$) and without significant inflammation ($A < 6$). In terms of fibrosis, they were divided into two groups as minimal fibrosis or no fibrosis ($F < 3$) and advanced fibrosis ($F \geq 3$). Demographic characteristics and biochemical data of the patients were examined. The value of APRI, FIB-4, RPR and GPR in the prediction of inflammation and fibrosis was tried to be evaluated by calculating the area under the ROC curve.

Results: Area under the curve of APRI, FIB-4, RPR and GPR for predicting significant inflammation was 0.77($p < 0.001$), 0.66($p: 0.013$), 0.76($p < 0.001$), and 0.66($p: 0.014$) respectively and statistically significant. Areas under the curve of APRI, FIB-4, RPR and GPR in terms of prediction of advanced fibrosis were 0.843($p < 0.001$), 0.844($p < 0.001$), 0.789($p < 0.001$) and 0.777($p < 0.001$) respectively and statistically significant.

Conclusions: APRI, FIB-4, RPR and GPR can be helpful in predicting advanced fibrosis and inflammation in CHB patients. These tests reduce but do not eliminate the need for liver biopsy. They should be evaluated together with liver biopsy

Key word: Chronic hepatitis B, non-invasive test, liver inflammation, liver fibrosis

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), retrovirüslere benzer olağandışı özelliklere sahip küçük bir DNA virüsüdür(1,2). Dünya genelinde 400 milyondan fazla kişinin bulaştığı kronik hepatit B virüsü (HBV), dünya çapında bir sağlık sorununa neden olmaktadır. Dünya çapında akut ve kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir ve sonunda fibrozdan siroza ve/veya hepatosellüler karsinoma ilerler(3).

Hepatit B virüsü, hem parenteral (örneğin intravenöz ilaç kullanımı yoluyla) hem de mukozal (cinsel temas yoluyla) yolla bulaşan bir patojendir ve anneden bebeğe bulaşma, anne taramasının yokluğunda önemli bir endemik enfeksiyon kaynağıdır(4).

Kronik hepatit B Türkiye’de orta düzeyde endemisite gösteren önemli komorbidite ve mortalitelere neden olan taşıyıcılığın %4.6 olarak tahmin edildiği bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir(4,5,6).

HBV enfeksiyonunun yükünü azaltmak için, karaciğer iltihabı ve fibrozisinin erken ve doğru teşhisinin yanı sıra antiviral tedavi başlanması çok önemlidir. Karaciğer biyopsisi, fibrozisin derecesini değerlendirmede altın standart yöntem olarak önerilmesine rağmen, yüksek maliyeti ve kanama ve pnömotoraks risklerine neden olabilen invaziv prosedürü nedeniyle kullanımı sınırlıydı(7). Son yıllarda, aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi (APRI), dört faktöre dayalı fibrosis indeksi (FIB-4) ve Fibroscan dahil olmak üzere serum biyobelirteçleri DSÖ tarafından karaciğer biyopsisi için alternatif olarak önerilmiştir(10). Yüksek ekipman maliyeti ve eğitimli operatör gerektiren Fibroscan ile karşılaştırıldığında, kan veya serum parametreleri, özellikle kaynakların sınırlı olduğu şartlarda çoğu halk için daha erişilebilir, kolay ve pratiktir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) kılavuzuna göre nonsirotik kronik hepatit B’li hastalarda tedavi kriterleri HBV DNA düzeyi ≥ 2.000 IU/mL (≥ 104 kopya/mL), ALT düzeyleri normalden yüksek, karaciğer biyopsisinde orta-ileri derecede aktif nekroinflamasyon ve/veya fibrozisi olan hastalar olarak tanımlanır(8). Bununla birlikte, bazı yeni araştırmalar, "normal" ALT’li hastalarda da karaciğer histolojik değişikliklerin olabileceğini, hatta antiviral tedaviye ihtiyaç duyduğunu ileri sürdü(9).

Kronik hepatit B enfeksiyonu hastalarında prognozun erken ve doğru değerlendirilmesi ve antiviral tedavi kararları için kritik olan karaciğer fibrozu ve inflamasyonun tanı evrelerinde invaziv olmayan modellerin performanslarına az sayıda çalışma dikkat çekmiştir. Hastalık spektrumu ve kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri dikkate alındığında, DSÖ kılavuzlarına göre non-invaziv fibrozis modelleri, klinik kriterler ve diğer laboratuvar kriterleri (ALT ve HBV DNA seviyeleri) ile birlikte kullanılmalıdır(10). Bu nedenle, merkezimize başvuran kronik HBV ile enfekte hastalarda karaciğer inflamasyonu ve fibrozunun teğhisinde non-invaziv testlerin klinik önemini ve karaciğer histolojik değişiklikleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.



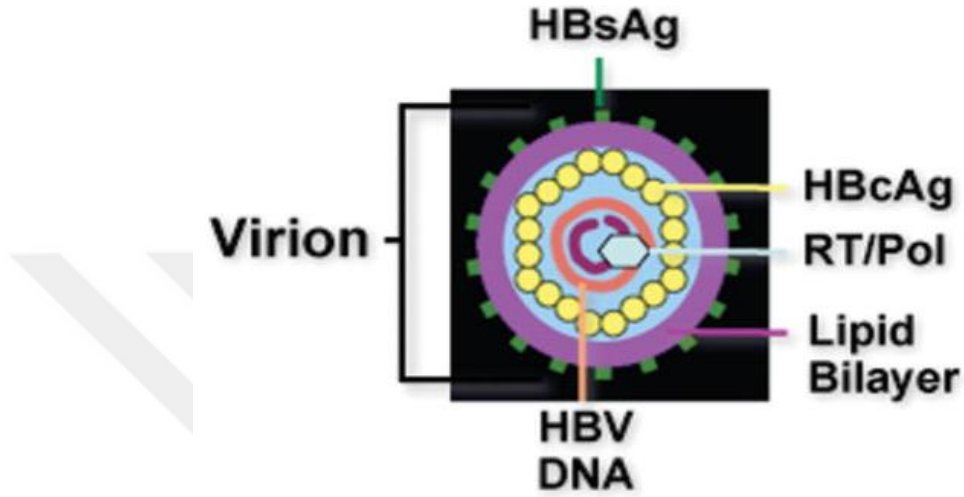
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B virüs

2.1.1. Tanım

İnsan HBV'si , küçük, zarflı, öncelikle hepatotropik DNA virüslerinin Hepadnaviridae ailesine aittir. Konakta virüs, yalnızca hepatositlerde çoğalır ve toplanır ve viryonlar, hücresel salgı yolu yoluyla sitopatik olmayan bir şekilde salınır. Viral genom, son derece kompakt bir organizasyon gösterir. Küçük (3.2 kb), kısmen çift sarmallı, gevşek dairesel (rc) DNA, 7 proteini kodlayan 4 açık okuma çerçevesine sahiptir: HBeAg (HBV e antijeni, salgılanan dimerik protein), HBcAg (HBV çekirdek antijeni, viral kapsid proteini), HBV Pol/RT (polimeraz, ters transkriptaz aktivitesi), PreS1/PreS2/HBsAg (büyük, orta ve küçük yüzey zarf glikoproteinleri) ve HBx (HBV x antijeni, enfeksiyonun başlaması için gerekli transkripsiyon düzenleyicisi)(11,12). Viral olarak hepatositlere alındıktan sonra, HBV nükleokapsidi, rcDNA genomunu serbest bırakmak için çekirdeğe taşınır. Nükleoplazmada, rcDNA, epizomal kromatinize bir yapı oluşturmak için histonlarla sarılmış kovalent olarak kapalı dairesel bir DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. Daha sonra, farklı viral proteinlere çevrilen tüm viral transkriptler için bir transkripsiyon şablonu görevi görür(13). Kapsid proteinini ve viral polimerazı kodlamanın yanı sıra, pregenomik RNA, viral kapsid içinde yeni rcDNA'ya ters kopyalanır. Sitoplazmada nükleokapsidleri içeren DNA, ya cccDNA rezervuarını korumak için çekirdeğe geri dönüştürülür ya da endoplazmik retikulum yoluyla zarflanır ve salgılanır(11). Tam enfeksiyöz virionlara (42 nm çapında) ek olarak, enfekte hücreler büyük miktarda genomsuz, enfeksiyöz olmayan sub-viral küresel veya 22 nm iplikli parçacıklar üretir(11). Konak genomunda viral genom entegrasyonu rastgele gerçekleşebilir; viral replikasyon için gerekli değildir, ancak hepatosit transformasyonunda yer alan önemli mekanizmalardan biridir(14).

KHB tek insanlarda hastalık yapabilmektedir. Viral yapının bütününi oluşturan enfeksiyöz virion (Dane parçacığı) küresel görünümlü olup, 42 nm çapındadır. Dane parçacığı, infeksiyöz viral bir parçacıktır(15). Dane parçacığının içerisinde HBcAg, genom ve viral DNA polimeraz içeren nükleokapsid mevcuttur. Bunu dış kısımdan HBsAg çevreler(Şekil 1).



Şekil 1. Enfeksiyöz virion şematik çizimi(Dane parçacığı)(16)

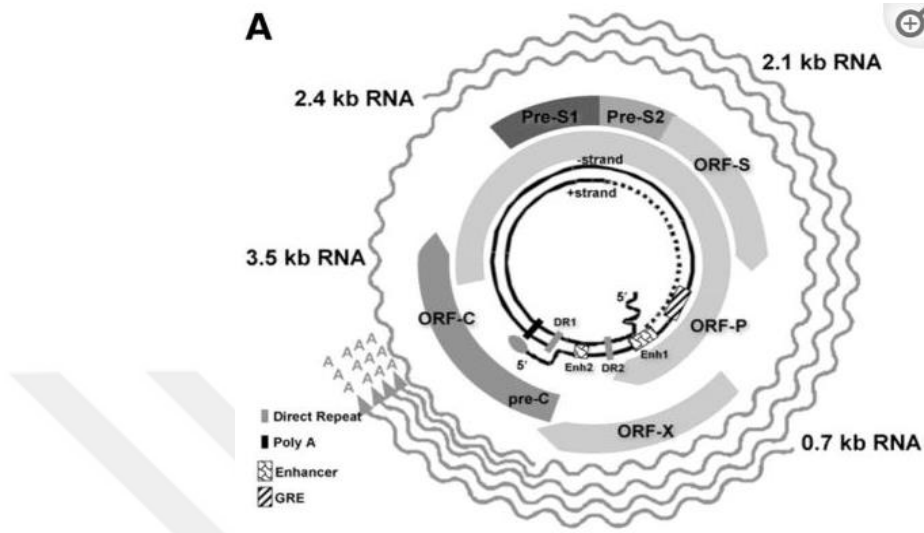
Virion içerisindeki genom, bilinen en küçük insan DNA virüsü genomudur. HBV'nin 4 büyük geni mevcuttur (17). Bu genler:

S Geni: Pre-S1, pre-S2 , S bölgelerinden oluşur. Virusun zarf veya yüzey antijeni bu gen bölgesinde kodlanır. HBsAg nükleusta değil konak sitoplazmasında üretilir ve viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur (18).

C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Yalnız karaciğer hücresinde tespit edilebilen kor parçacığı içinde toplanan HBcAg'yi kodlar. Bu antijenin karboksi terminalinin bir kısmından HBeAg kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler bölümde HBeAg çözülebilir formdadır.HBeAg, enfeksiyözitenin ve replikasyonun göstergesidir (19).

P Geni: DNA Polimerazı kodlayan virüsün en uzun gen bölgesidir. Viral genomun büyük kısmını oluşturmaktadır. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz (RT) aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar (20).

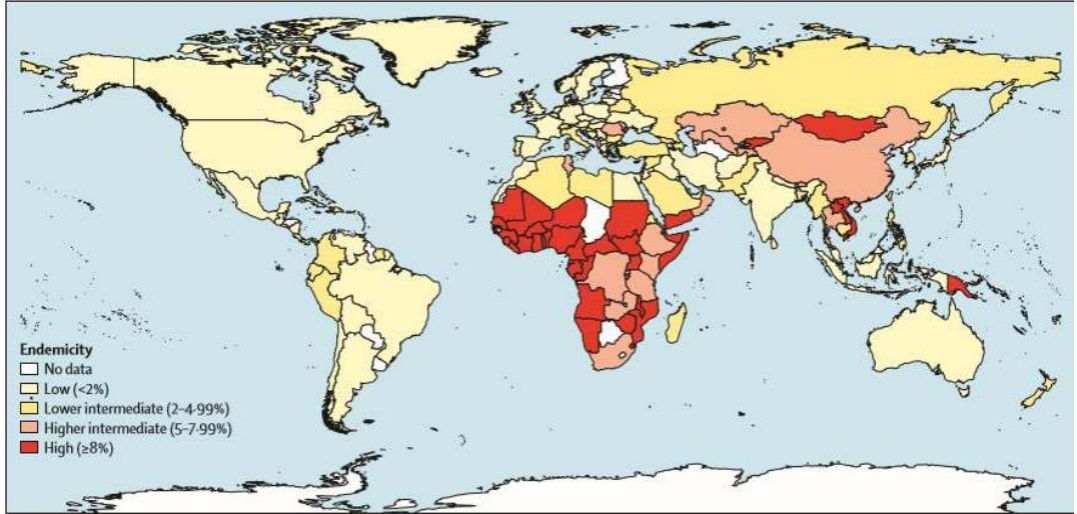
X Geni: Hepatit B virusunun en küçük gen bölgesidir. HBxAg' yi kodlar. Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gendir (21). HBV genomik organizasyonu **Şekil 2** de gösterilmiştir.(16)



Şekil 2. HBV genomik organizasyon(16)

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 240 milyon insan düşük (<%2) ve yüksek (>%8) endemisite seviyeleri arasında kronik HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısıdır. HBsAg-pozitif olguların büyük bir bölgesel varyasyonu vardır(22,23). Sosyoekonomik durumdaki gelişmeler, evrensel aşılama programları ve belki de etkili antiviral tedaviler nedeniyle yaygınlık endemik birkaç ülkede azalmaktadır(24). Bununla birlikte, nüfus hareketleri ve göç, yerli nüfusa kıyasla Avrupa dışından gelen göçmen ve mültecilerde daha yüksek HBsAg yaygınlık oranları nedeniyle, Avrupa'daki birkaç düşük endemik ülkede (örneğin İtalya, Almanya) prevalansı ve insidansı değiştirmektedir(25,26). 1965-2013 yılları arasındaki verilerin sistematik derlemesine göre dünyada kronik HBV sıklığını gösteren harita **Şekil 4**'de gösterilmiştir(27).



Şekil 3. Dünya’da Kronik HBV sıklığı(27)

Evrensel aşılama programlarıyla bile, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda akut HBV enfeksiyonu vakalarını önemli ölçüde önlemek imkansız olmuştur(28,29). Karaciğer sirozu ve/veya hepatoselüler karsinom (HCC) nedeniyle HBV'ye bağlı ölümlerin sayısı 1990 ve 2013 yılları arasında %33 arttı, dünyada 2013 yılında 686000 den fazla vaka görüldü(30).

DSÖ sınıflamasına göre Türkiye, hepatit B için orta (%2-%8) endemisiteye sahip ülkelerden biridir. Bu verilere dayanarak, kronik hepatit B enfeksiyonu için bir belirteç olan hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) genel prevalansının %4.0 ile %5.0 arasında olduğu bildirilmiştir (5). 3 milyon insanın HBV ile enfekte olduğu düşünülen Türkiye’de, bu rakamlar ile HBV epidemiyolojisi açısından orta seviyede endemik bölgeler arasındadır(6).

2.1.3. Korunma ve Bulaş

HBsAg'nin varlığı, hepatit B tanısını belirler. Kronik enfeksiyon en az 6 ay boyunca HBsAg'nin varlığı ile tanımlanır. HBsAg'nin prevalansı ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir; HBsAg-pozitif kişilerin yüksek prevalansı $\geq$ %8, orta %2 ila %7 ve düşük $<$ %2 olarak tanımlanır(31,32). 2018 AASLD Hepatit B kılavuzuna göre tarama önerileri ve risk grupları aşağıda gösterilmiştir;

Tablo 1.KHB tarama önerileri(48 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2018 AASLD ye göre KHB tarama önerileri:
• Tarama hem HBsAg hem de anti-HBs kullanılarak yapılmalıdır,
• HBsAg seroprevalansının $\geq\%2$ olduğu ülkelerde doğan tüm kişilerde, ebeveynleri yüksek HBV endemisitesi ($\geq\%8$) olan bölgelerde doğmuş bebek olarak aşılanmamış ABD doğumlu kişilerde, hamile kadınlarda, immünosupresif tedaviye ihtiyaç duyan kişilerde tarama önerilir.
• Anti-HBs-negatif taramalı kişiler aşılanmalıdır.
• Önceki maruziyeti belirlemek için anti-HBc taraması rutin olarak tavsiye edilmez, ancak HIV enfeksiyonu olan, HCV veya kanser ve diğer immünosupresif tedavilere veya böbrek diyalizine girmek üzere olan hastalarda ve kan bağışında önemli bir testtir.

Tablo 2. Hepatit B risk grupları tarama önerileri(32,46,47 numaralı kaynaklardan alınmıştır)

▪ Yüksek veya orta düzeyde HBV endemisitesi olan bölgelerde doğan kişiler (HBsAg prevalansı $\geq$ %2)	
Afrika	Tüm ülkeler
Kuzey, Güneydoğu, Doğu Asya	Tüm ülkeler
Avustralya ve Güney Pasifik	Avustralya ve Yeni Zelanda hariç tüm ülkeler
Orta Doğu	Kıbrıs ve İsrail hariç tüm ülkeler
Doğu Avrupa	Macaristan hariç tüm ülkeler
Batı Avrupa	Malta, İspanya ve Grönland'ın yerli halkları
Kuzey Amerika	Alaska yerlileri ve Kuzey Kanada'nın yerli popülasyonları
Meksika ve Orta Amerika	Guatemala ve Honduras
Güney Amerika	Ekvador, Guyana, Surinam, Venezuela
Karayipler	Antigua-Barbuda, Dominika, Grenada, Haiti, Jamaika, Saint Kitts ve Nevis, Saint Lucia ve Turks
▪ Ebeveynleri yüksek HBV endemisitesi ($\geq$ %8) olan bölgelerde doğmuş bir bebek olarak aşılanmamış ABD doğumlu kişiler *	
▪ Daha önce uyuşturucu enjekte etmiş kişiler *	
▪ Erkeklerle seks yapan erkekler *	
▪ Kemoterapi, organ nakli , gastroenterolojik bozukluklar ve romatolojik hastalıklar için immünosupresif tedaviye ihtiyaç duyan kişiler	
▪ Etiyolojisi bilinmeyen ALT veya AST yüksekliği olan kişiler *	
▪ Kan, plazma, organ, doku veya meni bağışçıları	
▪ Prediyaliz, hemodiyaliz, periton diyalizi ve son dönem böbrek hastalığı olan kişiler *	
▪ Tüm hamile kadınlar	
▪ HBsAg pozitif annelerden doğan bebekler *	
▪ Kronik karaciğer hastalığı olan kişiler, örneğin HCV *	
▪ HIV'li kişiler *	
▪ HBsAg pozitif kişilerin ev içi, iğne paylaşımı ve cinsel temasları *	
▪ Uzun süreli, karşılıklı olarak tek eşli bir ilişki içinde olmayan kişiler	
▪ Cinsel yolla bulaşan bir hastalık için değerlendirme veya tedavi arayan kişiler *	
▪ Kan veya kanla kontamine vücut sıvılarına mesleki maruziyet riski taşıyan sağlık ve kamu güvenliği çalışanları *	
▪ Gelişimsel engelli kişiler için tesis sakinleri ve personeli *	
▪ HBV enfeksiyonu prevalansının orta veya yüksek olduğu ülkelere seyahat edenler *	
▪ Maruziyet sonrası profilaksi gerektirebilecek kan veya vücut sıvısı maruziyetinin kaynağı olan kişiler	
▪ Ceza infaz kurumlarının mahkumları *	
▪ Yaşları 19 ile 59 arasında olan aşılanmamış diyabetli kişiler	

*seronegatif olanlar hepatit b aşısı olmalıdır

Hepatit B virüsü perinatal, perkutan ve cinsel maruziyet ve kişiden kişiye yakın temas (muhtemelen özellikle hiperendemik bölgelerdeki çocuklar arasında açık kesikler ve yaralar yoluyla) ile bulaşır(33,34).

HBV'nin endemik olduğu çoğu ülkede, perinatal bulaşma kronik enfeksiyonun en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Endemik olmayan ülkelere de (Amerika Birleşik Devletleri dahil), çoğunlukla doğumda uygun HBV immünoprofilaksisi almayan HBV ile enfekte annelerin çocuklarında perinatal bulaşma görülür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KHB'li çocukların ve yetişkinlerin çoğunluğu göçmendir, göçmen ebeveynleri vardır veya diğer yakın ev temasları yoluyla maruz kalmıştır(35,36).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara yaşam tarzı değişiklikleri ve bulaşmanın önlenmesi ile yaşam boyu izlemenin önemi ve aşılama konusunda bilgi verilmelidir. Spesifik diyet önlemlerinin kendi başına KHB'nin ilerlemesi üzerinde herhangi bir etkisi olduğu gösterilmemiştir ancak metabolik sendrom ve yağlı karaciğer, karaciğer ile ilgili morbiditeye katkıda bulunur(37,38). Kadınlar için haftada 7'den fazla ve erkekler için haftada 14'ten fazla içki alımı, artan siroz ve HCC riski ile ilişkilidir(39,40). Az miktarda alkol alımı riskini değerlendiren çalışmalar azdır ancak konservatif yaklaşım, alkolden uzak durmayı veya minimum alkol alımını tavsiye etmektedir(41,42,43). KHB'li bireyler, henüz bağışık değilse, hepatit A'ya karşı aşılanmalıdır (44). HBV enfeksiyonuna yakalanma riskinin artması nedeniyle, hane halkı üyeleri ve cinsel eşler, HBV serolojik belirteçleri için testleri negatif ise aşılanmalıdır. Test edilmemiş veya tam bağışıklama serisini tamamlamamış gündelik seks partnerleri veya sabit partnerler için bariyer koruma yöntemleri kullanılmalıdır. HBV'nin enfekte sağlık çalışanlarından hastalara bulaşmasının nadir durumlarda meydana geldiği gösterilmiştir (45).

2.1.4. Tanı ve Doğal Seyir

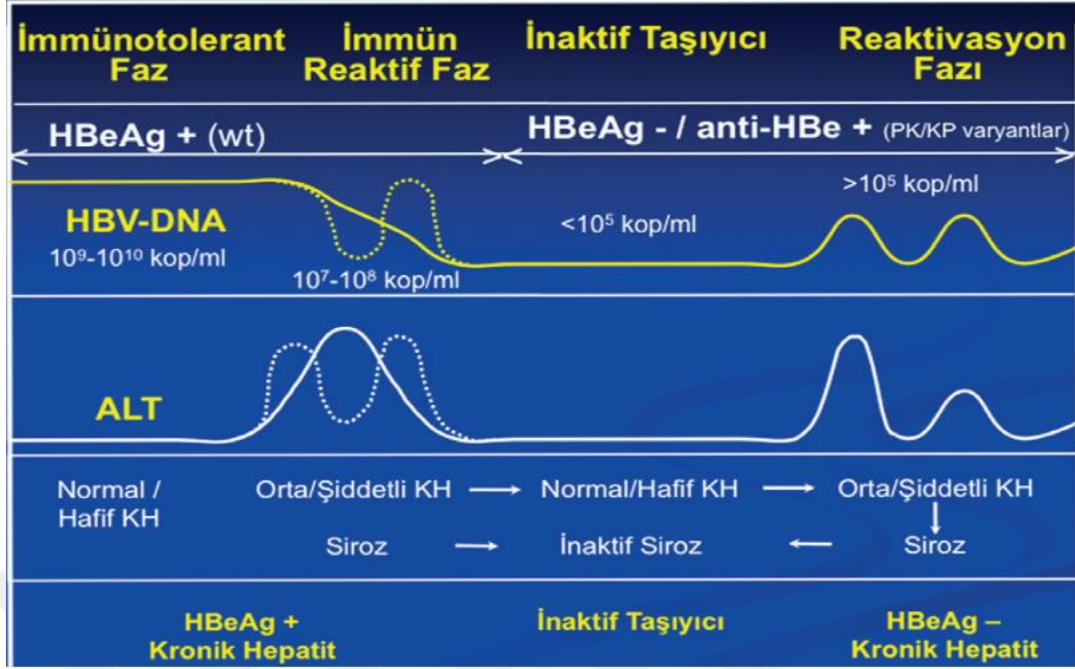
6 aydan daha uzun HBsAg varlığı enfeksiyonun kronikliğini belirler. HBV doğrudan sitopatik olmadığı için, virüsle enfekte hepatositlere verilen konak yanıtlarının karaciğer hücre hasarına aracılık ettiğine ve uzun süreli kronik karaciğer iltihabı ve etkisiz immün aracılı viral klirens ile siroz ve karaciğer kanseri gelişimine

katkıda bulunduğuna inanılmaktadır(49,50). KHB dinamik bir hastalıktır ve KHB'li bireyler değişken serum ALT aktivitesi, HBV DNA ve HBV antijenleri ile farklı klinik fazlardan geçebilir. Serum ALT ve HBV DNA'nın yanı sıra karaciğer fibrozu seviyeleri, tedaviye yanıtın yanı sıra tedaviye başlama kararlarını bildiren uzun vadeli sonuçların önemli belirleyicileridir. Bu nedenle, tedavi kararlarını yönlendirmek için ALT ve HBV DNA seviyelerinin seri testine ihtiyaç vardır. Ek olarak, karaciğer biyopsisi veya elastografi gibi invaziv olmayan testler kullanılarak karaciğer hastalığının ciddiyetinin evrelendirilmesi, sürveyansı yönlendirmede ve tedavi kararlarına yardımcı olmada önemlidir(51).

Kronik Hepatit B Tanı Kriterleri

- HBsAg ≥ 6 aydır mevcut
- Serum HBV DNA'sı saptanamayandan birkaç milyar IU/mL'ye kadar değişir
- HBeAg pozitif ve negatif olarak ikiye ayrılır. HBV DNA seviyeleri, HBeAg-pozitif KHB'de tipik olarak >20.000 IU/mL'dir ve HBeAg-negatif KHB'de daha düşük değerler (2000–20.000 IU/mL) sıklıkla görülür.
- Normal veya yüksek ALT ve/veya AST seviyeleri
- Değişken nekroenflamasyon ve/veya fibrozis ile kronik hepatit gösteren karaciğer biyopsi sonuçları(51)

Kronik HBV enfeksiyonu dinamik bir süreçtir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri şematik olarak ardışık olması gerekmeyen beş aşamaya ayrılabilir(**Şekil 3**).



Şekil 4. HB'nin Doğal Seyri(52)

Faz 1: İmmün toleran faz özellikleri

- HBsAg ≥ 6 aydır mevcut
- HBeAg pozitif
- HBV DNA seviyeleri çok yüksek (tipik olarak >1 milyon IU/mL)
- Normal veya minimal düzeyde yükselmiş ALT ve/veya AST
- Fibrozis ve minimal inflamasyon göstermeyen karaciğer biyopsisi veya noninvaziv test sonuçları

Faz 2:İmmün reaktif faz özellikleri

- HBsAg ≥ 6 aydır mevcut
- Serum HBV DNA HBeAg-pozitif KHB'de >20.000 IU/mL ve HBeAg-negatif KHB'de >2000 IU/mL
- Aralıklı veya kalıcı olarak yükselmiş ALT ve/veya AST seviyeleri
- Orta veya şiddetli nekroinflamasyonlu ve fibrozlu veya fibrozsuz kronik hepatiti gösteren karaciğer biyopsisi veya invaziv olmayan test sonuçları

Faz 3:İnaktif taşıyıcı faz özellikleri

- HBsAg ≥ 6 aydır mevcut
- HBeAg negatif, anti-HBe pozitif
- Serum HBV DNA <2000 IU/mL

- Kalıcı olarak normal ALT ve/veya AST seviyeleri
- Karaciğer biyopsisi, önemli nekroinflamasyonun olmadığını doğrular.
Biyopsi veya invaziv olmayan testler, değişken fibrozis seviyeleri gösterir.

Faz 4:Reaktivasyon fazı özellikleri

- HBsAg ≥ 6 aydır mevcut
- HBeAg negatif, anti-HBe pozitif
- Değişen HBV DNA ve aminotransferaz seviyeleri ve aktif hepatit paterni ile periyodik reaktivasyon ile karakterizedir

Faz 5: Ocult KHB fazı özellikleri

- HBsAg negatif,
- Anti Hbc ve/veya Anti HBs pozitif
- ALT normal
- HBV DNA saptanamaz düzeyde

2.1.5. Tedavi

Antiviral tedavinin amacı, KHB'ye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. HBV replikasyonunun sürekli baskılanmasının başarılması, serum ALT'nin normalleşmesi, (anti-HBe) saptanmasıyla veya saptanması olmadan HBeAg kaybı ve karaciğer histolojisinde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Tarihsel olarak, HBV'nin transkripsiyonel şablonu olan kovalent olarak kapalı dairesel DNA'nın (cccDNA) kalıcılığı göz önüne alındığında, KHB tedavisinde "tedavi" teriminden kaçınılmıştır(55).

Tedavi endikasyonları

Tedavi gerekliliği hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif KHB için genellikle aynıdır. Bu esas olarak üç kriterin kombinasyonuna dayanmaktadır(51). Bunlar; Hepatit B DNA seviyeleri, ALT seviyeleri ve karaciğer histopatolojik özellikleridir.

HBV enfeksiyonu tespit edilen bir olguda tedavi kararı alırken hastanın eşlik eden komorbiditeleri, HCC hikayesi, yaşı ve ailede siroz ile karaciğer harici bulguların olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavi kararının verilmesinde en önemli parametreler HBV DNA düzeyi, karaciğer histopatolojik durumu ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyidir. Sirozu olmayan bir hastada ALT >40 IU/ml ve

HBV DNA >2.000 IU/ml olarak tespit edilmesi ve karaciğer biyopsisi ile histopatolojik olarak orta seviyede nekroinflamasyon ve/ veya orta seviyede fibrozis, tedavi için endikasyon oluşturur. Biyopsi, karaciğer histolojisi ile ilgili klinisyene ek bilgiler sunsa da genel olarak tedavi yönünde karar vermeyi etkilemez. Bu sebeple karaciğer fibrozisinin non-invaziv yöntemler ile hesaplanması tedavi kararının alınmasında pratik bir yöntem olarak değerlendirilmektedir(53).

Tablo 3. Kılavuzlara göre KHB takip ve tedavi önerileri(53)

HBeAg Pozitif Hastalar			
HBV DNA<2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml	ALT>NÜS	EASL	3-6 ayda bir takip Karaciğer biyopsisi önerilebilir. Orta ciddi inflamasyon/fibrozis varsa tedavi
HBV DNA>20.000 IU/ml	ALT 1-2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip ALT sürekli yüksekse, yaş>40 ve ailede HCC öyküsü varsa biyopsi yap Biyopsi sonucuna göre takip veya tedavi
	ALT >2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip Spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi
HBeAg Negatif Hastalar			
HBV DNA<2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml		AASLD	ALT 1-2xNÜS Karaciğer biyopsisi Biyopsi sonucuna göre tedavi veya takip
		APASL	ALT >2xNÜS Tedavi
			ALT 1-2xNÜS 1-3 ayda bir takip HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml 40 yaş üzeri biyopsi Biyopsiye göre tedavi veya takip
		EASL	ALT >2xNÜS Karaciğer biyopsisi Biyopsiye göre tedavi veya takip
HBV DNA>20.000 IU/ml ALT>2xNÜS		AASLD, APASL, EASL	Tedavi et Biyopsi opsiyonel

Tedavide Kullanılan Antiviraller

Kronik HBV için tedavi stratejileri tipik olarak PegIFN veya nükleos(t)id analoglarını (örn., entecavir ve tenofovir) içerir(55).

İnterferon Alfa

İnterferonların (IFN) antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri vardır. IFN-alfa ve IFN-beta ağırlıklı olarak antiviral etkilere sahipken, IFN-gamma daha belirgin immünomodülatör ancak daha az güçlü antiviral aktiviteye sahiptir. IFN-alfa, çoğu ülkede HBV tedavisi için en çok çalışılan ve onaylanan tek IFN'dir. Başlangıçta standart IFN kullanılmasına rağmen, yerini pegile interferon (PegIFN) almıştır. Kronik HBV enfeksiyonu tedavisine ihtiyaç duyan bireylerde PegIFN, daha önce tedavi görmemiş, bağışıklığı yeterli uzun süreli tedavi istemeyen genç hastalarda bir seçenek olarak düşünülmelidir(56).

İnterferon alfa subkutan enjeksiyonla uygulanır. Tercih edilen formülasyon, HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif kronik HBV için 48 hafta boyunca haftada bir kez 180 mcg olarak uygulanması gereken peginterferon alfa-2a'dır(57).

IFN'nin başlıca yan etkileri, hastaların yaklaşık yüzde 90'ında ortaya çıkan grip benzeri bir başlangıç sendromunu içerir(58). Diğer yan etkiler arasında yorgunluk, anoreksiya ve bulantı, ishal, kilo kaybı, saç dökülmesi, duygusal değişkenlik ve depresyon, kemik iliği baskılanması ve hastaların yüzde 30'a kadarında tiroid anormalliklerine veya otoimmün güçlenmesine neden olabilen otoantikörlerin indüklenmesi yer alır(59,60).

Nucleos(t)ide Analogları

-Entekavir: Aktif viral replikasyon kanıtı ve aktif hastalık kanıtı (yüksek serum aminotransferazlarına veya histolojisine bağlı olarak) veya ileri fibroz veya siroza dayalı olarak yetişkinlerde kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan oral yoldan uygulanan bir siklopentil guanozin analogudur(61).

Hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif veya HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda entekavir monoterapisi (52 hafta boyunca günde 0.5 mg), ortalama HBV DNA seviyelerinde 5 ila 7 log(10) azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu azalma derecesi, adefovir dipivoksil veya lamivudin ile gözlenenenden daha fazladır ancak telbivudin veya tenofovir ile benzer görünmektedir . Daha önce lamivudine

dirençli HBV hastalarına entekavir önerilmemektedir çünkü daha önce lamivudin tedavisi görmemiş olanlara kıyasla entekavir etkinliği daha düşüktür ve entekavir direnci geliştirme riski daha fazladır. Lamivudin direnci olan bu hastalarda tenofovir tercih edilir(61).

Daha önce nükleozid kullanmamış yetişkinlerin ve 16 yaşından büyük adolesanların çoğu için entekavir dozu günde bir kez 0,5 mg'dır. Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda daha yüksek dozda entekavir (1 mg) kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi <50 mL/dk olan hastalarda entekavir dozu ayarlanmalıdır. Genellikle iyi tolere edilir. Bildirilen yan etkiler baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, nazofarenjit, yorgunluk ve karın ağrısı idi(61).

-Tenofovir: Tenofovir, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid (TAF) ön ilacı olarak oral yoldan uygulanan adenosin monofosfatın asiklik bir nükleotid diester analogudur. Hücre içi, farmakolojik olarak aktif kısım tenofovir-difosfattır. TDF (günlük 300 mg), HIV ve kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Gebelik katogorisi B dir. Tenofovirin daha yeni formülasyonu TAF (günlük 25 mg), HIV ve HBV tedavisinde de etkilidir ve böbrek fonksiyonu ve kemik yoğunluğu üzerinde daha az olumsuz etkiye sahiptir(62,63).

-Adefovir: Adefovir dipivoksil, ters transkriptaz ve DNA polimeraz aktivitesini inhibe edebilen adenosin monofosfatın bir nükleotid analogudur(64,65). Adefovirin en önemli rolü, lamivudine dirençli hepatit B virüsü (HBV) olan hastaların tedavisinde, tercihen başka bir nükleozid analogu ile kombinasyon halinde kullanılmasıdır. Bununla birlikte, bu rolün yerini büyük ölçüde daha güçlü ve daha yüksek bir direnç bariyerine sahip olan tenofovir almıştır. Adefovir oral yoldan verilir ve doz günde 10 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz aralığı ayarlanmalıdır. Onaylanan dozda virüs baskılanması yavaştır ve hastaların yüzde 25'ine varan oranlarda viral baskılanma minimum düzeydedir veya hiç baskılanmaz. Adefovir yüksek dozlarda nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir(66).

-Lamivudin: Lamivudinin ana avantajları, diğer oral ajanlara kıyasla daha düşük maliyeti ve güvenliğini teyit eden uzun yıllara dayanan deneyimdir. Bununla

birlikte, entekavir veya tenofovir bulunmadığı sürece, yüksek ilaç direnci oranı göz önüne alındığında lamivudin kullanılmamalıdır. HIV enfeksiyonu eşlik etmeyen normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinler için önerilen lamivudin dozu günde 100 mg'dır. HIV antiretroviral rejiminin bir parçası olarak daha yüksek bir doz (lamivudin 300 mg günde bir kez) kullanılır. Böbrek fonksiyonu azalmış olanlarda doz ayarlaması gereklidir(56).

-Telbivudin: Telbivudin oral yoldan verilir. Önerilen doz günde bir kez 600 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır.

Alternatif antiviral ajanlara kıyasla artan ilaç direnci ve diğer advers olaylar (örn., miyopati ve periferik nöropati) riski nedeniyle bu ajan genellikle önerilmemektedir(56).

2.2. Karaciğer Biyopsisi ve Modifiye Knodell HAI Skoru

Karaciğer biyopsisi, fibrozisin evrelemesi ve siroz tanısı için geleneksel altın standarttır. Lokal anestezi altında, patolojik analiz için bir karaciğer dokusu elde edilir(67).

Karaciğer biyopsisi ile fibrozis evrelemesinin doğruluğunu birçok faktör etkiler;Örneğin, tanısal doğruluk biyopsi örneğinin uzunluğu ile ilişkilidir(68,69). Kronik karaciğer hastalığının etiyojisi de biyopsi sonuçlarını etkileyebilir(70,71). Fibrozis evrelemesi biyopsi konumuna göre de farklılık gösterebilir(72). Fibrozis evrelerinin değerlendirilmesinde gözlemciler arası ve gözlemciler arası önemli değişkenlik de vardır. Bir çalışma, aynı örneğin tek bir gözlemci tarafından tekrar değerlendirilmesi üzerine evrelemede %10'a varan değişkenlik gösterdi(73). Karaciğer biyopsisinden kaynaklanan komplikasyonlar, 68000'den fazla biyopsiyi içeren geniş bir retrospektif çalışmada iyi karakterize edilmiştir. Mortalite oranı 100.000 prosedürde 9 (yaklaşık %0.01) olarak bulundu. Ölümmler hemoperitona bağlandı ve yalnızca siroz veya HCC hastalarında meydana geldi(74). 1000 biyopsinin bir başka retrospektif incelemesi, esas olarak prosedür sonrası ağrı veya hipotansiyon nedeniyle %5,3 hastaneye yatışla birlikte %5,9'luk bir komplikasyon oranı bulmuştur(75).

Biyopsi örneklerinde fibrozisin derecesini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Örneğin; İshak, METAVIR, Scheuer ve Batts-Ludwig skoru bu sistemlerdendir. METAVIR ve İshak skorları en yaygın olarak kullanılmaktadır(67). 1981'de Knodell ve arkadaşları kronik hepatit için ilk histolojik skorlama sistemini icat etti(76). Sayısal kategorik etiketler, kronik karaciğer hastalığının spesifik histolojik özelliklerinin subjektif bir tanımı için kısa yol olarak kullanıldı. Her biyopsi örneğinde Knodell 'Histolojik Aktivite İndeksi'ni (HAI) değerlendirmek için dört histopatolojik özellik (periportal $\pm$ köprü nekrozu, intralobüler dejenerasyon/fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibroz) ayrı ayrı değerlendirildi, her birine sayısal bir puan verildi ve sonra puanlar toplandı. En düşük skor 0(sıfır) en büyük skor 18(onsekiz) olarak hesaplanmaktadır. Takip eden yıllarda, fibrozisin HAI'nin bir bileşeninden ziyade, bir sonucu olarak görülmesinin daha iyi olduğu yavaş yavaş anlaşıldı(77,78,79). Daha sonra tanımlanan yeni skorlama sistemleri, kronik hepatitin derecesi ve evresi arasında ayrım yaptı. Derece, nekro-inflamatuvar aktivitenin bir ölçüsü olarak, evre ise fibrozis ve mimari değişikliklerin bir ölçüsü olarak kullanıldı. Bu skorlama sistemlerinde kronik hepatit için dört (1-2-3- 4 puan), beş (0-1-2-3- 4 puan), veya yedi (0-1-2-3-4- 5-6 puan) evrelik skalalar kullanılmıştır(77,78,80,81,82). Modifiye HAI nekroinflamatuvar skorlaması **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.Modifiye HAİ nekroinflamatuvar skorlaması(76)

A)Periportal ve ya periseptal interface hepatiti(piecemeal nekroz)	Skor	B)konfluent nekroz	Skor
I. Yok	0	I. Yok	0
II. Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1	II. Fokal konfluent nekroz	1
III. Hafif/orta(fokal portal alan çoğu)	2	III. Zon 3 nekroz(bazı alanlarda)	2
IV. Orta(trakt ya da septaların %50'den azı)	3	IV. Zon 3 nekroz(çoğu alanda)	3
V. Şiddetli(trakt ya da septaların %50 den fazlası)	4	V. Zon 3 nekroz+seyrek porto-santral köprüleşme	4
		VI. Zon 3 nekroz+çok sayıda porto-santral köprüleşme	5
		VII. Panasiner ya da multiasiner nekroz	6
C)Fokal(spotty) litik nekroz,apoptozis ve inflamasyon	Skor	D)Portal enflamasyon	Skor
I. Yok	0	I. Yok	0
II. 1 ve ya daha az odak(x100 büyütmede)	1	II. Hafif (bazı ya da tüm portal alanlarda)	1
III. 2-4 odak(x100 büyütmede)	2	III. Orta (bazı ya da tüm portal alanlarda)	2
V. 5-10 odak(x100 büyütmede)	3	IV. Orta/belirgin(tüm portal alanlarda)	3
V. 10'dan fazla odak(x100 büyütmede)	4	V. Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

En düşük 0(sıfır) en büyük 6(altı) puan olan Modifiye HAİ Fibrozis Evrelemesi **Tablo 5**'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Modifiye HAİ Fibrozis Evrelemesi (76)

Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve/ve ya kısa fibröz septa	1
portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve/ve ya kısa fibröz septa	2
portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme	3
portal alanda fibröz köprüleşme ve belirgin köprüleşme(portal-portal yanısıra portal-santral	4
belirgin köprüleşme(portal-portal ve /veya portal-santral) ile seyrek nodül imkomplet siroz	5
Siroz(olası ve ya kesin)	6

Türkiye’de bulunan Sağlıkta Uygulama Tebliği (SUT) kriterlerine göre HAI skoru ≥ 6 ve/veya Ishak fibrozis skoru ≥ 2 olan olgular kronik hepatit kabul edilerek, tedavi verilmesi uygun bulunmakta ve bu hastaların ilaç ödemeleri sosyal güvenlik kurumu tarafından karşılanmaktadır(83).

2.3. Non İnvaziv Testler

Kronik viral hepatit B ve C’li hastaların prognozu ve yönetimi, karaciğer fibrozunun miktarına ve ilerlemesine ve siroz riskine bağlıdır. Geleneksel olarak fibrozisin evrelemesi için referans standart olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi yerine son on yılda invaziv olmayan metodolojilerin geliştirilmesiyle alternatif yöntemler ortaya çıktı. Bu yöntemler, farklı fakat tamamlayıcı yaklaşımlara dayanır: fibrozisin biyolojik belirteçlerinin serum düzeylerini ölçen biyolojik bir yaklaşım ve ultrason veya manyetik rezonans elastografi ile karaciğer sertliğini ölçen fiziksel bir yaklaşım. Noninvaziv yöntemler başlangıçta kronik hepatit C’li hastalarda çalışılmış ve doğrulanmıştır ancak şimdi hepatit B’li hastalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır, bu da karaciğer biyopsisi analizi ihtiyacını azaltmaktadır(84).

2.3.1. Serolojik testler

Fibrozisin değerlendirilmesi ve siroz tanısı için birçok serum biyobelirteçleri ve biyobelirteç panelleri çalışılmıştır. Genel olarak, bu belirteçler fibrozisin veya sirozun varlığının veya yokluğunun iyi göstergeleridir. Bununla birlikte, fibrozis aşamalarını veya fibroz ilerleme hızını ayırt etmede kullanımları tam olarak belirlenmemiştir. Benzer şekilde, birçok serum biyobelirteçlerinin prognostik değeri araştırılmamıştır.

Bu biyobelirteçler iki geniş kategoriye ayrılabilir - doğrudan ve dolaylı. Dolaylı biyobelirteçler, sirozun başlamasıyla azalan karaciğer fonksiyonunu yansıtır. Doğrudan biyobelirteçler ise hücre dışı matris dönüşümünü yansıtır ve hepatik fibrojenizde yer alan birçok molekülü içerir(67).

Dolaylı biyobelirteçler

AST-Platelet Ratio Index(APRI): APRI, AST düzeyine ve trombosit sayısına dayalıdır ve hesaplanması kolaydır(85). Şu şekilde hesaplanmaktadır;

$$\text{AST to platelet ratio (APRI)} = \text{AST (}/\text{ULN)} / \text{platelet (109/L)} \times 100$$

APRI öncelikle hepatit C virüsü (HCV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve HCV koenfeksiyonu veya alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda çalışılmıştır(85-92).

Fibrosis index based on the four factors(FIB-4): FIB-4 indeksi, hepatik fibrozisi değerlendirmek için noninvaziv bir araçtır. AST, ALT, trombosit sayısı ve yaş parametrelerini kullanır. Şu şekilde hesaplanmaktadır.

$$\text{FIB-4 indeksi} = \text{yaş} \times \text{aspartat aminotransferaz (AST)/trombosit sayısı} \times \sqrt{\text{alanin aminotransferaz (ALT)}}(93)$$

Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio(GPR): PROLIFICA programı (Avrupa Komisyonu tarafından finanse edilen Afrika'da Karaciğer Fibrozisi ve Kanserin Önlenmesi) çerçevesinde gama-glutamyl transpeptidaz (GGT)-trombosit oranı (GPR) adlı yeni bir basit laboratuvar indeksi belirlenmiştir(94). Gambiya, Batı Afrika'daki bir KHB taşıyıcıları kohortunda ve ardından Fransa ve Senegal'den iki harici doğrulama setinde tanısal doğruluğu değerlendirildi(95,96). Şu şekilde hesaplanmaktadır: $\text{GPR} = (\text{GGT}/\text{ULN}) / \text{Trombosit sayısı (10}^9/\text{L)} \times 100$

Red cell volume distribution width-to-platelet ratio (RPR): Eritrosit dağılım hacmi ve trombosit sayısı kullanan non invaziv bir testtir. Şöyle hesaplanır: $\text{RPR} = \text{RDW}(\%) / \text{Trombosit sayısı (10}^9/\text{L)}(97)$

FibroTest/ FibroSure, Hepascore, NAFLD fibrozis skoru, Forns indeksi, AST/ALT oranı gibi daha birçok dolaylı belirteç mevcuttur.

Doğrudan biyobelirteçler

Fibrozisin doğrudan belirteçleri, hepatik fibrozu tahmin etmek için paneller halinde birleştirilmiştir. Paneller ayrıca dolaylı fibroz belirteçlerini de içerebilir. Bu paneller, FibroSpect II, serum AST ve Albümin düzeyi ile Serum Hyaluronik Asit

düzeyi ve Avrupa Karaciğer Fibrozisi panelini içerir. Dolaylı belirteçlerde olduğu gibi, hiçbir klinik uygulama için bir standart olarak henüz gelişmemiştir(98).

2.3.2. Radyolojik testler

Elastografi ve geleneksel morfolojik kesitsel yöntemler (yani ultrason, bilgisayarlı tomografi [CT] veya manyetik rezonans görüntüleme [MRI]), akustik radyasyon kuvveti darbe görüntüleme, manyetik rezonans elastografi, karaciğer fibrozunu ölçmek için görüntülemeye dayalı prosedürlerdir(98).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Gastroenteroloji ve Enfeksiyon hastalıkları polikliniklerine 01.06.2016 ile 01.10.2021 tarihleri arasında başvuran invaziv karaciğer biyopsisi yapılmış 108 KHB'li hasta geriye dönük incelenerek dahil edildi. KHB tanısı 6 aylık HBsAg pozitifliği ile kondu. Hastalar belirlenirken aşağıdaki dahil etme ve dışlama kriterleri kullanıldı.

Dahil Etme Kriterleri:

- 1)yaş ≥ 18 yıl;
- (2)6 aydan uzun süredir HBsAg'nin kalıcı varlığı;
- (3)HBV DNA ≥ 2000 IU/mL;
- (4)ALT ≤ 2 ULN (ALT'nin ULN'si 50 U/L'dir);
- (5)karaciğer biyopsisi ve rutin laboratuvar testleri olan

Dışlama kriterleri:

- 1)HCVveya HIV ile koenfeksiyon,
- 2)Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı gibi eşlik eden diğer kronik karaciğer hastalığı olması,
- 3)Bir yıl içinde antiviral tedavi almış olmak,
- 4) karaciğer sirozu, dekompanse karaciğer hastalığı, hepatoselüler karsinom veya başka herhangi bir kanser türü bulunması

3.2. Karaciğer Biyopsi ve Fibrozis Sınıflaması

Karaciğer dokusu hastanemiz girişimsel radyolojisi tarafından sınırlı uyuşturma altında ultrason(USG) eşliğinde koaksiyel iğne ile perkutan tru-cut biyopsi ile elde edildi. Örnekler hematoksilen eozin, masson trikom ve retükülün ile boyanarak hazırlandı. Fibrozis evrelemesi (F) ve inflamatuvar aktivite (A) Modifiye Knodell İshak sistemine göre belirlendi. Hastalar İshak skoruna göre fibrozis evresi açısından $F < 3$

(minimal fibrozis ve ya fibrozis yok), $F \geq 3$ (ileri fibrozis var) ve inflamatuvar aktivite açısından $A < 6$ (önemli inflamasyon yok) ve $A \geq 6$ (önemli inflamasyon var) olmak üzere ikişer gruba ayrıldı. Karaciğer biyopsi örnekleri hastanemiz patologlar tarafından değerlendirildi.

3.3. Toplanan Veriler

Yaş, cinsiyet, hepatit B DNA, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Tranferaz (GGT), trombosit sayısı (PLT), eritrosit dağılım genişliği (RDW CV%), HBe Ag ve karaciğer biyopsi modifiye knodell hai skorlama sonuçları (Hai ve fibrozis skoru) verileri toplandı. Biyopsi yapılmadan en fazla 3 ay öncesindeki biyokimyasal veriler dikkate alındı.

3.4. Kullanılan Non İnvaziv Testler

Çalışmamızda, hepatik fibrozisi tahmin için geliştirilmiş testlerden literatüre geçmiş APRI, FIB-4, GPR ve RPR adlı 4 farklı non invaziv yöntem kullanıldı. Dört farklı yöntemle hastaların biyopsi skorları karşılaştırıldı.

a) AST-Platelet Ratio Index (APRI):

$AST \text{ to platelet ratio (APRI)} = AST (/ULN) / \text{platelet } (10^9/L) \times 100$

b) Fibrosis index based on the four factors (FIB-4):

$FIB-4 \text{ indeksi} = \text{yaş} \times \text{aspartat aminotransferaz (AST)} / \text{trombosit sayısı} \times \sqrt{\text{alanin aminotransferaz (ALT)}}$

c) Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio (GPR):

$GPR = (GGT/ULN) / \text{Trombosit sayısı } (10^9 / L) \times 100$

d) Red cell volume distribution width-to-platelet ratio (RPR):

$RPR = RDW(\%) / \text{Trombosit sayısı } (10^9 / L)$

3.5. İstatistiksel analiz

Tüm verileri analiz etmek için SPSS 21 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılımdaki veriler ortalama değer $\pm$ standart sapma, normal olmayan dağılımdaki ortanca, maksimum ve

minimum değerleri olarak gösterildi. Veriler arası ilişki için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Spearman r katsayısı -1 ile +1 arasında değer almaktadır. Sıfıra yakın olması korelasyonun olmadığını, -1 ya da +1 e yakın olması sırasıyla negatif ya da pozitif mükemmel korelasyon olduğunu gösterir. $R < 0.2$ korelasyon yok, $r \geq 0.2$ zayıf, $r \geq 0.4$ orta, $r \geq 0.6$, $r \geq 0.8$ mükemmel korelasyon olarak tanımlandı. Gruplar arası karşılaştırma Student t testi ve Mann Whitney U testi ile, kategorik veriler arası karşılaştırma pearson ki kare ile yapıldı. APRI, FIB-4, RPR ve GPR'nin karaciğer inflamasyonu ve fibrozis teşhisi için performansları "Receiver Operating Characteristic"(ROC) eğrileri (AUROC'ler) altındaki alan ile tahmin edildi. ROC eğrisi çizdirildi ve eğri altındaki alan (EAA) hesaplandı. EAA değerinin 1 olması ideal testin karakteristiğidir, buna karşılık EAA'nın 0.5 veya daha küçük olması testin tanısal değerinin olmadığını göstergesi olarak kabul edildi. AUROC < 0.7 zayıf, ≥ 0.7 orta, ≥ 0.8 iyi, ≥ 0.9 mükemmel anlamlı olarak kabul edildi.

Teşhis performansları duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri (PPV), negatif tahmin değeri (NPV) ile değerlendirildi. 0.05'ten küçük P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Etik Onay

Veriler geriye dönük olarak analiz edildi. Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yapılan çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (Karar No:03 Tarih:29/11/2021).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmamıza 50 (%46.2) kadın, 58 erkek(%53.8) olmak üzere 108 KHB tanılı hasta alındı. En küçük yaş 19 ,en büyük yaş 83 ve hastaların yaş ortalaması 43.38 ± 12.4 idi. Modifiye Knodell İshak sistemine göre inflamatuvar aktivite değeri maksimum 17, minumum 2, ortanca değeri 7 idi. Fibrozis evre maksimum değeri 5, minimum değeri 0, ortanca değeri 2 idi. Hastaların 86 (%79.7)'sında fibrozis($F < 3$) yok, 22(%20.3)'sinde ileri fibrozis($F \geq 3$) vardı. 25 (%23.1) hastada önemli inflamasyon ($A < 6$) saptanmazken, 83(%84.9) hastada önemli inflamasyon ($A \geq 6$) vardı(**Tablo 6**).

Hbeag pozitif hasta sayısı 13(%12) idi. Hbeag pozitifliği ile inflamasyon ve fibrozis arasında ilişki saptanmadı($p > 0.05$).

Tablo 6. Hastaların Genel Özellikleri

	F <3	F $\geq$ 3	A <6	A $\geq$ 6	Total
Kadın	45(%90)	5(%10)	15(%30)	35(%70)	50(%46.2)
Erkek	41(%70.6)	17(%29.4)	10(%17.2)	48(%82.8)	58(%53.8)
Total	86(%79.7)	22(%20.3)	25(%23.1)	83(%84.9)	108

Verilerin inflamasyon açısından istatistiklerine bakıldığında PLT($p=0.002$), HBV DNA($p=0.03$), AST($p=0.003$), APRI($p < 0.001$), FIB-4($p=0.013$), RPR($p < 0.001$) ve GPR($p=0.014$) açısından önemli inflamasyon olan ile olmayan gruplar arasında anlamlı fark var iken yaş($p=0.78$), cinsiyet($p=0.117$), GGT($p=0.33$) ve RDW($p=0.51$) açısından anlamlı fark yoktu(**Tablo 7**).

Tablo 7. Verilerin inflamasyon açısından istatistiksel analiz sonuçları

	A<6		A≥6		Total	P Değeri
	(n=25)		(n=83)		(N=108)	
	n(%)		n(%)		n(%)	
Cinsiyet						0.117
Erkek	10 (40)		48 (57.8)		58 (53.7)	
Kadın	15 (60)		35 (42.2)		50 (46.3)	
	Ortalama±SS.		Ortalama±SS.		Ortalama±SS.	
Yaş	44±11.54		43.2±12.7		43.38±12.4	0.78
PLT	267480±54843		222963±62422		233268±63337	0.002
	Medyan (Max.-Min.)		Medyan (Max.-Min.)		Medyan (Max.-Min.)	
HBV DNA	7566 (1392X10 ⁶ -2172)		35800(1392X10 ⁶ -2094)		24550(1392X10 ⁶ -2094)	0.03
AST	22 (34-11)		26 (64-13)		25 (64-11)	0.003
ALT	22 (62-7)		30 (117-7)		27 (117-7)	0.103
GGT	17 (36-5)		18 (106-7)		18 (106-5)	0.33
RDW	12.9 (15.4-12.2)		13.4 (25.8-11.9)		13.2 (25.8-12.2)	0.51
APRI	0.214 (0.43-0.133)		0.361 (1.145-0.136)		0.3265 (1.145-0.133)	<0,001
FIB-4	0.7788 (1.41-0.23)		0.99 (2.69-0.28)		0.915 (2.69-0.23)	0.013
RPR	0.048 (0.075-0.032)		0.063 (0.67-0.026)		0.059 (0.67-0.026)	<0,001
GPR	0.166 (0.584-0.043)		0.241 (2.01-0.067)		0.2 (2.01-0.043)	0.014

Verilerle fibrozis evresi ileri olan ile fibrozis olmayan gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında yaş(p=0.05), cinsiyet(p=0.013), PLT(p<0.001), AST(p<0.001),

GGT(P=0.003), APRI(p<0.001), FIB-4(p<0.001), RPR(p<0.001) ve GPR(p<0.001) açısından iki grup arasında anlamlı fark var iken HBV DNA(p=0.182), ALT(p=0.057) ve RDW(p=0.397) açısından bu iki grup arasında fark saptanmadı(**Tablo 8**).

Tablo 8.Verilerin fibrozis evresi açısından istatistiksel analiz sonuçları

	F<3	F≥3	Total	P Değeri
	(n=86)	(n=22)	(N=108)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet				0.013
Erkek	41 (47.6)	17 (77)	58 (53.7)	
Kadın	45 (52.4)	5 (23)	50 (46.3)	
	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Yaş	42.2±12.4	48±11.51	43.38±12.4	0.05
PLT	244441±62904	189590±44038	233268±63337	<0,001
	Medyan (Max.-Min.)	Medyan (Max.-Min.)	Medyan (Max.-Min.)	
HBV DNA	20785 (1392X10 ⁶ -2172)	144850(7011x10 ⁵ -2094)	24550(1392X10 ⁶ -2094)	0.182
AST	23 (59-11)	32.5 (64-18)	25 (64-11)	<0,001
ALT	26(117-7)	34.5 (92-14)	27 (117-7)	0.057
GGT	17 (39-5)	23.5 (106-11)	18 (106-5)	0.003
RDW	13.2 (25.8-11.9)	13.3 (19.1-12.2)	13.2 (25.8-12.2)	0.397
APRI	0.265 (1.015-0.133)	0.557 (1.145-0.271)	0.3265 (1.145-0.133)	<0,001
FIB-4	0.83 (1.89-0.23)	1.575 (2.69-0.63)	0.915 (2.69-0.23)	<0,001
RPR	0.0555 (0.135-0.026)	0.075 (0.67-0.05)	0.059 (0.67-0.026)	<0,001
GPR	0.185 (0.603-0.043)	0.335 (2.01-0.145)	0.2 (2.01-0.043)	<0,001

4.2. Non invaziv Testler ve Veriler ile Modifiye Knodell Skoru Arasındaki Korelasyonlar

Spearman testi serum belirteçlerinin karaciğer inflamasyon dereceleri ve fibroz evreleri ile korelasyonlarını analiz etmek için kullanıldı. Yaş(p=0.74) ve RDW(p=0.265) inflamatuvar aktivite ile korelasyon göstermedi. PLT(p<0.001) inflamatuvar aktivite açısından orta derecede negatif korelasyon gösterirken, APRI(p<0.001) iyi derecede pozitif, FIB-4(p<0.001), RPR(p<0.001), GPR(p<0.001), AST(p<0.001) ise orta derecede pozitif korelasyon gösterdi. HBV DNA(p=0.001), ALT(p=0.004), GGT(p=0.004) zayıf düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu(**Tablo 9**).

Fibrozis açısından AST(p=0.001), GGT(p=0.006), APRI(p=0.002), FIB-4(p<0.001), RPR(p=0.027) ve GPR(p=0.003) zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterirken, PLT(p=0.049) zayıf düzeyde negatif korelasyon gösterdi. Yaş(p=0.076), HBV DNA (p=0.57), ALT(p=0.457) ve RDW(p=0.672) ise korelasyon açısından anlamlı değildi(**Tablo 9**).

Tablo 9. Verilerin Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

Veriler	İnflamatuvar Aktivite		Fibrozis	
	Spermans r	P	Spermans r	P
YAŞ	-0.031	0.74	0.17	0.076
HBV DNA	0.325	0.001	0.054	0.57
AST	0.48	<0,001	0.304	0.001
ALT	0.273	0.004	0.072	0.457
GGT	0.271	0.004	0.263	0.006
RDW	0.108	0.265	0.041	0.672
PLT	-0.517	<0,001	-0.2	0.049
APRI	0.625	<0,001	0.3	0.002
FIB-4	0.452	<0,001	0.347	<0,001
RPR	0.536	<0,001	0.212	0.027
GPR	0.466	<0,001	0.283	0.003

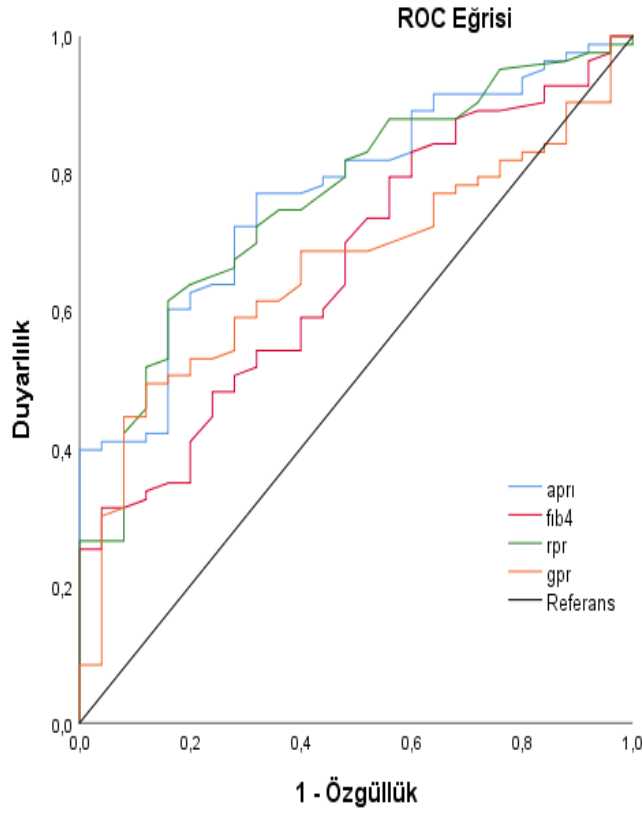
4.3. Karaciğer Anlamlı İnflamatuvar Aktivite($A \geq 6$) Teşhisi İçin Non invaziv Testlerin Performansları

Anlamlı inflamatuvar aktivite tahmini için ROC eğrisi eğri altında kalan alan açısından bakıldığında her dört test de tahminde anlamlılık gösterdi. APRI, FIB-4, RPR ve GPR eğri altında kalan alanlar sırası ile 0.77($p < 0.001$), 0.66($p = 0.013$), 0.76($p < 0.001$) ve 0.66($p = 0.014$) olarak bulundu. APRI için kesim değeri 0.259 alındığında duyarlılık %72, özgüllük %72, PPV %92, NPV % 52 idi. FIB-4 için kesim değeri 0.87 alındığında duyarlılık %59, özgüllük %60, PPV %89, NPV %42 olarak hesaplandı. RPR kesim değeri 0.054 olarak alındığında duyarlılık %69, özgüllük %68, PPV %91, NPV %50 idi. GPR için kesim değeri 0.185 olarak alındığında duyarlılık %61, özgüllük %64, PPV %90, NPV %43 olarak hesaplandı(**Tablo 10**).

ROC eğrisi çizilip EAA hesaplandığında APRI ve RPR'nin eğri altında kalan alanlar belirgin anlamlı($p < 0.001$) ve FIB-4 ve GPR'den daha yüksekti. FIB-4 ve GPR'nin eğri altında kalan alan ise daha düşük derecede olsa anlamlıydı($p < 0.05$)(**Şekil 5**).

Tablo 10.Non invaziv Testlerin İnflamatuvar Aktivite Tahminindeki Performansları

TEST	EAA(95%)	Std hata	Kesim değeri	Duyarlılık(%)	özgüllük(%)	PPV	NPV	P
APRI	0.77(0.674-0.865)	0,049	0.259	72	72	92	52	<0,001
FIB-4	0.66(0.551-0.778)	0,058	0.87	59	60	89	42	0.013
RPR	0.76(0.664-0.863)	0,051	0.054	69	68	91	50	<0,001
GPR	0.66(0.555-0.77)	0,055	0.185	61	64	90	43	0.014



Şekil 5. Non invaziv testlerin inflamatuvar aktivite tahminindeki ROC eğrileri

4.4. Karaciğer İleri Evre Fibrozis ($F \geq 3$) Teşhisi için Non invaziv Testlerin Performansları

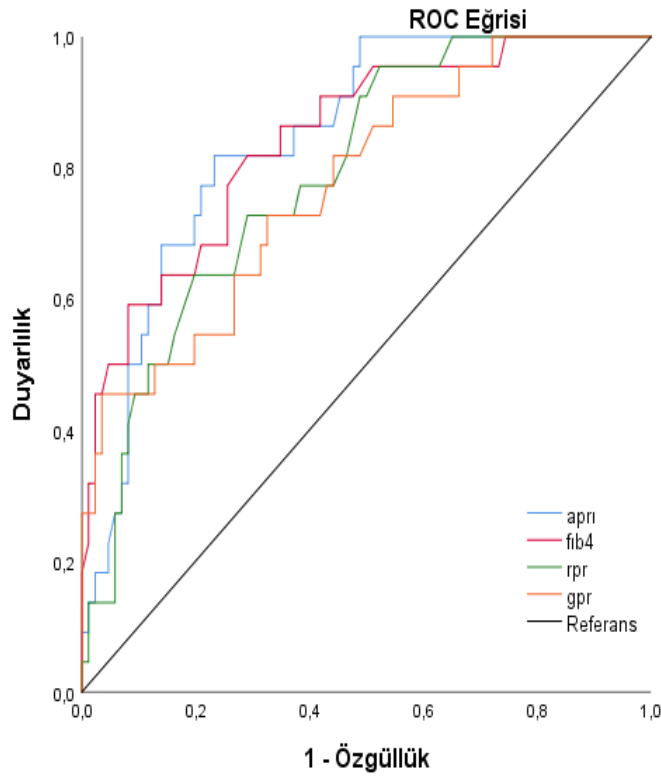
İleri evre fibrozis tahmini açısından APRI, FIB-4, RPR ve GPR'nin eğri altında kalan alanlar sırası ile 0.843($p < 0.001$), 0.844($p < 0.001$), 0.789($p < 0.001$) ve 0.777($p < 0.001$) idi. P değeri istatistiksel olarak anlamlıydı. APRI için kesim değeri 0.418 alındığında duyarlılık % 77, özgüllük % 77, PPV % 53, NPV %94 olarak bulundu. FIB-4 için kesim değeri 1.05 olarak alındığında duyarlılık % 72, özgüllük % 74, PPV % 50, NPV %93 olarak hesaplandı. RPR için kesim değeri 0.065 alındığında duyarlılık % 72, özgüllük % 70, PPV % 46, NPV %93 olarak bulundu. GPR için kesim değeri 0.251 alındığında duyarlılık % 68, özgüllük % 68, PPV % 44, NPV %92 olarak hesaplandı(**Tablo 11**).

ROC eğrisi çizilip EAA hesaplandığında APRI ve FIB-4'ün eğri altında kalan alanlar iyi derecede anlamlı, RPR ve GPR'den ise daha yüksekti. RPR ve GPR'nin

EAA ise daha düşük ve orta derecede anlamlıydı(Şekil 6).

Tablo 11.İleri Evre Fibrozis Açısından Non invaziv Testlerin Performansları

Test	EAA(%95)	Std hata	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV	NPV	P
APRI	0.843(0.763-0.924)	0,041	0.418	77	77	53	94	<0,001
FIB-4	0.844(0.753-0.935)	0,046	1.05	72	74	50	93	<0,001
RPR	0.789(0.69-0.885)	0,049	0.065	72	70	46	93	<0,001
GPR	0.777(0.669-0.885)	0,055	0.251	68	68	44	92	<0,001



Şekil 6. Non invaziv testlerin ileri fibrozis tahminindeki ROC eğrileri

APRI, FIB-4, RPR ve GPR'nin inflamatuvar aktivite tahmininde pozitif prediktif değeri daha güçlü bulunurken, aynı testlerin ileri fibrozis tahmininde negatif prediktif değeri daha güçlü bulundu.

5. TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri karmaşık ve dinamiktir. Ayrıca antiviral tedavinin riski azalttığı gösterilirken, kronik hepatit hastalarında hepatosellüler karsinom ve siroz riskinde belirgin bir artışa neden olabilir(99,100). Bu nedenle klinik pratikte karaciğer iltihabı ve fibrozisi olan hastaların tespit edilmesi, tedavi başlanması, hepatosellüler karsinom ve siroz gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir. Bununla birlikte, basit ve uygun değerlendirmelerin olmaması, klinik uygulamada özellikle sınırlı kaynak alanlarında büyük bir problem olmaya devam etmektedir. Son yapılan çalışmalarda birkaç indeksin biyopsinin yerini alacağı düşünülse de, karaciğer fibrozisi ve karaciğer iltihabının ölçüm doğruluğu tartışmalıydı. Bu nedenle, bu çalışma, yüksek HBV DNA'sı ve normal veya hafif yüksek ALT seviyeleri olan kronik HBV ile enfekte hastalarda non invaziv testlerin karaciğer fibrozu ve inflamasyon indekslerinin tanısal performanslarını değerlendirmeyi amaçladı.

Fibrozis skoru ile hastaların serum parametreleri ve demografik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada yaş, erkek cinsiyet, AST, ALT, GGT, HBV DNA ishak evre 3-4 fibrozis olan hastalarda ishak evre 1-2 fibrozis olanlara göre anlamlı daha yüksek, PLT ise anlamlı daha düşük bulunmuştu(101). Bizim çalışmamızda da yaş, erkek cinsiyet, AST, GGT, PLT düşüklüğü $F \geq 3$ olanlarla $F < 3$ olanlar arasındaki fark benzer şekilde anlamlıydı fakat HBV DNA düzeyi ve ALT anlamlılık göstermedi.

Çalışmamızda ishak fibrozis skoru $F \geq 3$ ve $F < 3$ olanların değişkenlerinin korelasyonu karşılaştırıldığında PLT negatif düzeyde zayıf korelasyon gösterirken, AST, GGT, APRI ve FIB-4 zayıf pozitif korelasyon gösterdi. Yaş ise korelasyon göstermedi. Bulut ve arkadaşlarının yaptığı Scheuer skoru 2 ve üzerinde olanların ileri fibrozis olarak kabul edildiği çalışmada PLT, AST, GGT, APRI bizim çalışmamızla benzer şekilde korelasyon gösterirken, FIB-4 korelasyonu orta düzeyde idi. Yaş çalışmamızdan farklı olarak zayıf korelasyon gösterdi. Aynı çalışmada ileri fibrozisli hastalarla düşük fibrozisli hastaların yaş, PLT, ALT, AST, GGT, HBV DNA, APRI

ve FIB-4 açısından karşılaştırılmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde sonuçlar vardı(102).

İshak fibrozis skoru $F \geq 3$ ileri fibrozis olarak kabul edilen 417 hastanın dahil edildiği bir çalışmada APRI, FIB-4 VE GPR'nin AUROC'ları sırasıyla 0.679(zayıf), 0.679(zayıf) ve 0.677 (zayıf) olarak tespit edildi. APRI'nin 0.42 kesme değerli duyarlılığı %54, özgüllüğü %77.9, PPV %73, NPV %60.3 idi. FIB-4'ün 1.1 kesme değerli duyarlılığı %50.6, özgüllüğü %77, PPV %72, NPV %58.2 idi. GPR'nin 0.24 kesme değerli duyarlılığı %45 özgüllüğü %80, PPV %72, NPV %56.6 idi(103). Bizim çalışmamızda APRI ve FIB-4 iyi, GPR ise orta derecede anlamlı AUROC'a sahipti ve her üç testin de AUROC'u daha yüksekti. Her üç testin de benzer kesme noktasında duyarlılığı daha yüksek, özgüllüğü benzer, PPV daha düşük iken NPV daha yüksekti.

Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı 140 hastanın alındığı çalışmada hastalar karaciğer fibrosis şiddetine göre modifiye İshak puanlama sistemi ile F0-2 ve F3-6 olarak iki gruba ayrılmış. İki grup arasında yaş, RDW, ALT, HBV DNA, AST ve GGT açısından fark bizim çalışmamızla benzer şekilde F3-6 olan grupta daha yüksekti. Fakat platelet sayısı bizim çalışmamızda ileri fibrozisli hastalarda daha düşük iken bu çalışmada fark yoktu. APRI ve FIB-4'ün AUROC'ları bizim çalışmamıza göre daha zayıf anlamlılık gösterirken, özgüllüğü daha yüksek ve duyarlılığı daha düşüktü(104).

Hindistan'da 520 KHB' li hastanın alındığı Metavir skoruna göre $F \geq 2$ anlamlı fibrozis olarak kabul edildiği bir çalışmada fibrozisi tahmin etmek açısından APRI ve FIB-4'ün AUROC'ları sırasıyla 0.756($p < 0.001$) ve 0.753($p < 0.001$) idi(105).

Çin'de 1662 KHB'li hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada Scheuer skorumu göre $F \geq 2$ anlamlı fibrozis için tahmin değeri hesaplandı. APRI, FIB-4 ve GPR'nin AUROC'ları sırasıyla 0.75, 0.72 ve 0.77 idi ve her üç test de fibrozisi tahmin etmede anlamlıydı(106)

Hakyemez ve arkadaşlarının 434 hasta üzerinden yaptığı bir çalışmada hastalar ishak fibrozis evresi açısından F 0-2 ve F 3-6 olarak iki gruba ayrıldı. RPR'nin eğri altında kalan değeri(0.777), PPV(%58) ve NPV(%85) bizim çalışmamızla benzer

şekilde bulundu fakat duyarlılık bizim çalışmamıza göre daha düşük(%56), özgüllük ise daha yüksekti(%87)(107).

Wang ve arkadaşlarının 370 KHB hastasında yaptığı Scheuer skora sistemini kullandığı bir çalışmada inflamatuvar aktivite G 0-1 ve G2-4 olarak gruplandırılmıştı. İki grup arasındaki karşılaştırmada G2-4 olan grupta ALT, AST, GGT, HBV DNA anlamlı şekilde daha yüksek, PLT ise anlamlı şekilde daha düşüktü. Yaş açısından iki grup arasında fark yoktu. Fibrozis açısından S 0-1 ve S2-4 olarak iki gruba ayrılmıştı. Yaş, ALT, AST, GGT, HBV DNA düzeyleri S2-4 olan grupta S0-1 grubuna göre daha yüksek, PLT ise daha düşüktü(108). Bizim çalışmamızda anlamlı inflamasyon olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında HBV DNA, AST, PLT ve yaş açısından Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar vardı fakat ALT ve GGT farklı olarak anlamlılık göstermedi. Çalışmamızda ileri fibrozisli hastalarda yaş, AST, GGT benzer şekilde daha yüksek bulunurken, PLT benzer şekilde daha düşük bulundu. RDW açısından çalışmamızda aynı şekilde fark saptanmadı. Farklı olarak HBV DNA düzeyleri arasında bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmadı.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APRI, FIB-4, RPR, GPR'nin inflamatuvar aktivite ile korelasyonu bakıldığında sadece APRI($r=0.313$) ve GPR($r=0.293$) zayıf korele saptanmıştı. Diğer testlerin korelasyonu yoktu($r<2$). Fibrozis ile her üç testin korelasyonu bakıldığında hepsi de zayıf korelasyon göstermişti(r 2-4 arası)(108). Bizim çalışmamızda her dört test de inflamatuvar aktivite açısından orta düzey yani daha yüksek korelasyon gösterdi. İleri fibrozis açısından Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde zayıf korelasyon vardı.

Bizim çalışmamızda APRI ve RPR'nin anlamlı inflamasyonu($A\geq 6$) tahmin etmede orta derece, FIB-4 ve GPR'nin ise zayıf derecede tahmin değeri olduğu saptandı. Wu ve arkadaşlarının Scheuer skora sistemini kullandığı 323 hastanın alındığı bir çalışmada ise inflamatuvar aktivite $\geq G3$ olanlarda FIB-4, APRI, GPR ve RPR'nin EEA sırasıyla 0.705(orta), 0.861(iyi), 0.883(iyi) ve 0.747(orta) idi. RPR nin tahmin değeri bizim çalışmamıza benzer çıkarken diğer üç testin tahmin değeri Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha yüksekti(109).

Yu ve arkadaşlarının yaptığı 160 hastanın alındığı Scheuer skorlama sistemini kullandığı bir çalışmada hastalar anlamlı fibrozis S3-4 ve anlamlı inflamasyon G3-4 olarak kabul edilmiş ve APRI, FIB-4, GPR ve RPR için hem inflamasyon tahmini hem fibrozis tahmini için AUROC'lar hesaplandı. Fibrozis tahmini için bu testlerin AUROC'ları sırasıyla 0.68, 0.646, 0.761 ve 0.766 olarak bulunmuş olup GPR ve RPR bizim çalışmamızla benzer, APRI ve FIB-4 ise bizim çalışmamızdan daha düşük AUROC'a sahipti. Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada testlerin anlamlı inflamasyon tahmini için AUROC'ları APRI, FIB-4, GPR ve RPR için sırasıyla 0.816, 0.792, 0.869 ve 0.694 olarak hesaplanmış olup, RPR bizim çalışmamızdan daha düşük tahmin değeri çıkarken, APRI, FIB-4 ve GPR'nin daha yüksek tahmin değeri vardı. Yu ve arkadaşların yaptığı çalışmada anlamlı fibrozis için testlerin NPV değeri bizim çalışmamızla benzerlik gösteriyordu. Ancak anlamlı inflamasyon için NPV değeri bizim çalışmamızdan farklı daha yüksekti(110).

Limon ve arkadaşları GPR'nin Batı Afrika'daki kronik HBV enfeksiyonu hastalarında karaciğer fibrozunu (METAVIR skoruna göre) doğru bir şekilde tahmin edebildiğini belirledi(111). HBV/HIV koenfekte popülasyonda, Batı Afrika'da yetersiz pozitif tahmin değeri nedeniyle (METAVIR skoruna göre) ilerlemiş fibrozis ve siroz tanısında GPR önerilmedi(112).

Xiao ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme ve metanaliz APRI ve FIB-4'ün hepatit B ile ilişkili fibrozu orta derecede bir duyarlılık ve doğrulukla tanımlayabildiğini gösterdi(113).

Kronik Hepatit B Hastalarında Önemli Karaciğer Fibrozisini Dışlamak İçin Non-invaziv Kan Parametrelerinin Performansının değerlendirildiği bir çalışmada Negatif prediktif değerleri %93'ün üzerinde olan non-invaziv kan parametreleri (APRI, FIB-4, GPR), kronik hepatit B'li hastalarda anlamlı fibrozisi dışlamak için performansları çok iyi bulunmuş olup bu sonuçlar bizi çalışmamızla da benzerdi(114).

Kronik hepatit B'nin farklı karaciğer fibroz düzeylerini öngörmeye GPR'nin APRI ve FIB-4'e karşı karşılaştırmalı değerlendirmesinin yapıldığı 2016 hastanın alındığı bir çalışmada GPR, APRI ve FIB-4'ün hepsinin farklı karaciğer fibrozisi

seviyelerinin tahmininde orta düzeyde doğruluğa sahip iken GPR'nin en iyi performansa sahip olduğunu gösterdi(115).

Hepatit B ile ilişkili fibrozisin tahmini için aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksinin (APRI) tanısal doğruluğunu inceleyen bir metaanalizde APRI'nin hepatit B ile ilişkili önemli fibrozis ve sirozu tanımlamada sınırlı bir değer gösterdiğini görüldü(116).

Kronik hepatit B virüsü ile ilişkili fibroziste noninvaziv indekslerin tahmin değerini araştırıldığı 2021 yılında Türkiye’de yapılan 302 KHB tanılı hastanın alındığı bir çalışmada ishak fibrozis skoru F3-6 olanlar anlamlı fibrozis olarak alınmış ve bu çalışmada ileri fibrozu saptamak için FIB-4’ün etkili bir test olduğu bulundu(ROC eğrisinde %87 duyarlılık ve 1.236 kesme değerinde AUC 0.834 ile)(117). Bu veri bizim çalışmamızla benzerdi. Öznur ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada APRI ileri fibrozisin öngörülmesinde orta düzeyde etkinliğe (AUC: 0,770, 0,315'lik bir eşik değerinde; duyarlılık: %82.6; özgüllük: %60) sahipti ki bu bizim çalışmamızı destekliyordu(117).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 108 KHB tanılı hasta alındı. Hastalar inflamatuvar aktivite açısından önemli inflamasyon olan($A \geq 6$), önemli inflamasyonu olmayan($A < 6$) olmak üzere iki gruba, fibrozis açısından minimal fibrozis ve ya fibrozis yok($F < 3$),ileri fibrozis var ($F \geq 3$) olarak iki gruba ayrıldı.

APRI ve FIB-4'ün ileri evre fibrozisi($F \geq 3$) tahmin etmede iyi derecede, RPR ve GPR'nin ise orta derecede tahmin değeri olduğu saptandı.

APRI ve RPR'nin anlamlı inflamasyonu tahmin etmede orta derece, FIB-4 ve GPR'nin ise zayıf derecede tahmin değeri olduğu saptandı.

APRI, FIB-4, PRR ve GPR inflamasyon açısından orta derecede, fibrozis açısından zayıf derecede korelasyon gösterdi. Her dört test de hem önemli inflamasyonu olan hem de ileri fibrozisli hastalarda diğer gruplara göre anlamlı daha yüksek saptandı.

APRI, FIB-4, RPR ve GPR'nin inflamatuvar aktivite tahmininde pozitif prediktif değeri daha güçlü bulunurken, aynı testlerin ileri fibrozis tahmininde negatif prediktif değeri daha güçlü bulundu.

Hem anlamlı inflamasyon olan hem de ileri fibrozisli hastalarda PLT anlamlı düşük bulunurken, AST ise anlamlı yüksek bulundu. Anlamlı inflamasyonu olanlarda HBV DNA daha yüksek bulundu. İleri fibrozisli hastalarda yaş ve GGT daha yüksek bulundu. RDW hem inflamasyon hem fibrozis açısından anlamlılık göstermedi.

Sonuç olarak, bu non invaziv testler için literatüre bakıldığında farklı kesme noktalarında farklı derecede tahmin değeri olduğu görüldü. ALT tek başına tedavi kararını vermede yetersizdi. Bu testler KHB hastalarında ileri evre fibrozisi ve inflamasyonu tahmin etmede yardımcı olabilir. Bu testler karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltır fakat ortadan kaldırmaz. Karaciğer biyopsisi ile beraber

değerlendirilmeleri gerekir.

Çalışmamızın tek merkezli oluşu ve az sayıda hasta ile çalışılmış olması, çalışmanın retrospektif olmasından ötürü hastaların karaciğer histolojilerinin aynı patolog tarafından değerlendirilmemiş olması ve biyokimyasal verilere ulaşmadaki problemler çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bulgularımızı doğrulamak için daha fazla sayıda hasta ile, çok merkezli, prospektif büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, et al., editors. Fields Virology. 4. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001.
2. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, et al., editors. Fields Virology. 4. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001. pp. 2971–3036
3. Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. Am J Gastroenterol. 2006;101(Suppl 1):S1–6.
4. Joshi S.S., Coffin C.S. Hepatitis B and Pregnancy: Virologic and Immunologic Characteristics. Hepatol. Commun. 2020;4:157–171. doi: 10.1002/hep4.1460.
5. Mistik R. In: Viral Hepatit. 1. Tabak F, editor. Vol. 1. Istanbul:Viral Hepatit Savasim Dernegi; 2007. The epidemiology of viral hepatitis in Turkey: analysis of published data; pp. 10–50.
6. Akarca US.. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. Turk J Gastroenterol 2008; 19 : 207-30.
7. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. J Hepatol 1986;2:165–73.
8. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009; 50: 227-42
9. Nguyen MH, Garcia RT, Trinh HN, et al. Kronik hepatit B, yüksek hepatit B virüs DNA'sı ve normal alanin aminotransferaz seviyeleri olan Asyalı-Amerikalılarda histolojik hastalık . Ben J Gastroenterol 2009; 104 :2206–13
10. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015

11. C. Seeger, W.S. Mason Molecular biology of hepatitis B virus infection Virology, 479–480 (2015), pp. 672-686
12. S. Tong, P. Revill Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability J Hepatol, 64 (2016), pp. S4-S16
13. J. Lucifora, U. Protzer Attacking hepatitis B virus cccDNA–The holy grail to hepatitis B cure J Hepatol, 64 (2016), pp. S41-S48
14. M. Levrero, J. Zucman-Rossi Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma J Hepatol, 64 (2016), pp. S84-S101
15. Kıyan M. Hepatit B Virusu. Viral Hepatit. Tekeli E BİEİ, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayınları, 2003: 86-120.
16. Liang T.J. Hepatitis B: the virus and disease, Hepatology 2009 May;49(5 Suppl):S13-21. doi: 10.1002/hep.22881.
17. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condreay LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. Hepatology. 2000;31(5):1037-44.
18. Broderick A JMHBaDIFR, Cherry JD, Demmler GS, Kaplan SL (eds), Textbook of Pediatric infectious diseases (5 th Ed). WB Saunders Company, Toronto 2004; pp. 1863-1881.
19. Bilgic A OTHBVTA, Soyletir G, Doğanay M (editorler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1350-70.
20. Tekeli A. Hepatit B Virusunde Mutasyon ve Onemi. Tabak F Bİ, Tekeli E (editorler). Viral Hepatit 2005. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle savaşım Derneği; 2005. 160-8.
21. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. Virus Res. 2004;106(2):199-209.
22. Schweitzer A.,Horn J.,Mikolajczyk R.T.,Krause G.,Ott J.J.Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013.Lancet. 2015; 386: 1546-1555

23. Ott J.J.,Stevens G.A.,Groeger J.,Wiersma S.T.Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity.Vaccine. 2012; 30: 2212-2219
24. Chen C.-L.,Yang J.-Y.,Lin S.-F.,Sun C.-A.,Bai C.-H.,You S.-L.et al.Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan.J Hepatol. 2015; 63: 354-363
25. Coppola N.,Alessio L.,Gualdieri L.,Pisaturo M.,Sagnelli C.,Caprio N.et al.Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013.Euro Surveill. 2015; 20: 30009
26. Hampel A.,Solbach P.,Cornberg M.,Schmidt R.E.,Behrens G.M.,Jablonka A.Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany.Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2016; 59: 578-583
27. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 Lancet 2015; 386: 1546–55
28. Iqbal K.,Klevens R.M.,Kainer M.A.,Baumgartner J.,Gerard K.Poissant T.et al.Epidemiology of acute hepatitis B in the united states from population-based surveillance, 2006–2011.Clin Infect Dis. 2015; 61: 584-592
29. Ott J.J.,Horn J.,Krause G.,Mikolajczyk R.T.Time trends of chronic HBV infection over prior decades – A global analysis.J Hepatol. 2017; 66: 48-54
30. Stanaway J.D.,Flaxman A.D.,Naghavi M.,Fitzmaurice C.,Vos T.,Abubakar I.,et al.The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013.Lancet. 2016; 388: 1081-1088
31. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ Clin Liver Dis. 2016 Nov; 20(4):607-628.
32. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW, Centers for Disease

Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2008 Sep 19; 57(RR-8):1-20.

33. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, Moyer LA, Bell BP, Alter MJ, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2005 Dec 23; 54(RR-16):1-31.
34. Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages. Petersen NJ, Barrett DH, Bond WW, Berquist KR, Favero MS, Bender TR, Maynard JE Appl Environ Microbiol. 1976 Oct; 32(4):572-4.
35. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. Ghany MG, Perrillo R, Li R, Belle SH, Janssen HL, Terrault NA, Shuhart MC, Lau DT, Kim WR, Fried MW, Sterling RK, Di Bisceglie AM, Han SH, Ganova-Raeva LM, Chang KM, Lok AS, Hepatitis B Research Network., Hepatitis B Research Network. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Jan; 13(1):183-92.
36. Children with Chronic Hepatitis B in the United States and Canada. Schwarz KB, Cloonan YK, Ling SC, Murray KF, Rodriguez-Baez N, Schwarzenberg SJ, Teckman J, Ganova-Raeva L, Rosenthal P, Hepatitis B Research Network. J Pediatr. 2015 Dec; 167(6):1287-1294.e
37. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B--a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan AW, Choi PC, Chim AM, Chan HY, Tse CH, Wong VW Aliment Pharmacol Ther. 2014 Apr; 39(8):883-93.
38. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. Chan AW, Wong GL, Chan HY, Tong JH, Yu YH, Choi PC, Chan HL, To KF, Wong VW J Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar; 32(3):667-676.
39. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. Villa E, Rubbiani L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, Bellentani S, Manenti F Lancet. 1982 Dec 4; 2(8310):1243-4

40. Interaction between hepatitis b virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, Berthezene P, Bidart JM, Camatte R *Gastroenterology*. 1983 Jul; 85(1):141-5
41. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, Kanematsu T, Ohryohji F, Ishibashi H *Int J Cancer*. 1992 Jun 19; 51(4):509-14.
42. A case-control study of hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus, cigarette smoking, and alcohol consumption. Austin H, Delzell E, Grufferman S, Levine R, Morrison AS, Stolley PD, Cole P *Cancer Res*. 1986 Feb; 46(2):962-6.
43. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. Villa E, Rubbiani L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, Bellentani S, Manenti F *Lancet*. 1982 Dec 4; 2(8310):1243-4.
44. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)., Fiore AE, Wasley A, Bell BP *MMWR Recomm Rep*. 2006 May 19; 55(RR-7):1-23.
45. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, Tormey MP, Sinha SD, Kotsopoulou K, Lambert SB, Robertson BH, Cherry JD, Shapiro CN *N Engl J Med*. 1996 Feb 29; 334(9):549-54
46. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Dec 23; 60(50):1709-11.
47. Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis STD and TB Prevention. Hepatitis B FAQs for Health Professionals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016
48. Screening, Counseling, and Prevention of Hepatitis B, section 6D, Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance
49. Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. Tan A, Koh S, Bertoletti A *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jul 1; 5(8):a021428.

50. Evolution in Our Understanding of Hepatitis B Virus Virology and Immunology. Bengsch B, Chang KM Clin Liver Dis. 2016 Nov; 20(4):629-644.
51. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance NA Terrault, AS Lok, BJ McMahon, KM Chang, JP Hwang, MM Jonas, RS Brown, Jr, NH Bzowej, and JB Wong
52. Değertekin H, Oğuz A.K., Akut Ve Kronik HBV İnfeksiyonunda Doğal Seyir, Güncel gastroenteroloji dergisi 14/2 Haziran 2010
53. Ünal H.Ü, Suruç M., Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış, Güncel Gastroenteroloji 21/3 Eylül 2017
54. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993 Aug 15. 119(4):312-23.
55. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63:284.
56. Anna SF. Lok. MD Hepatitis B virus: Overview of management <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management> Erişim tarihi:15.03.2022
57. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25:472.
58. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2016; 20:645.
59. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996; 24:38.
60. Marcellin P, Lau GK, Zeuzem S, et al. Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver Int* 2008; 28:477.

61. Anna SF Lok, MD Entecavir in the treatment of chronic hepatitis B virus infection <https://www.uptodate.com/contents/entecavir-in-the-treatment-of-chronic-hepatitis-b-virus-infection> erişim tarihi:15.03.2022
62. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:185.
63. Buti M, Gane E, Seto WK, 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; 1:196.
64. Gilson RJ, Chopra KB, Newell AM, et al. A placebo-controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1999; 6:387.
65. Tsiang M, Rooney JF, Toole JJ, Gibbs CS. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology* 1999; 29:1863.
66. Anna SF Lok MD Tenofovir and adefovir for the treatment of chronic HBV infection <https://www.uptodate.com/contents/tenofovir-and-adefovur-for-the-treatment-of-chronic-hbv-infection> Erişim tarihi:15.03.2022
67. Sharma S. , Khalili K., Nguyen G.C., Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis, *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7; 20(45): 16820–16830.
68. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, Messous D, Thibault V, Benhamou Y, Moussalli J, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem*. 2004;50:1344–1355.
69. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449–1457.
70. Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC. Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:382–387.

71. Charlotte F, Le Naour G, Bernhardt C, Poynard T, Ratzu V. A comparison of the fibrotic potential of nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Hum Pathol.* 2010;41:1178–1185.
72. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2614–2618.
73. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1994;20:15–20.
74. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165–173
75. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology.* 1978;74:103–106.
76. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431–435
77. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991;13(3):372–374
78. Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary. *Gastroenterology* 1993;105(1):274–278
79. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19(6):1513–1520
80. Bedossa P, Poynard T; The METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24(2):289–293
81. Hytioglou P, Thung SN, Gerber MA. Histological classification and quantitation of the severity of chronic hepatitis: keep it simple!. *Semin Liver Dis* 1995;15(4): 414–421

82. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696–699
83. Solak-Grassie S, Gözütok F, Coşkun B, Dural S, Atakent ŞD. Evaluation of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who had undergone liver biopsy in accordance with the guidelines. *Klinik Derg* 2018; 31(1): 37-40.
84. Castera L., Noninvasive Methods to Assess Liver Disease in Patients With Hepatitis B or C, diagnostic and prognostic markers and tools review volume 142, issue 6, P1293-1302.E4, MAY 01, 2012
85. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518.
86. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343.
87. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43:78.
88. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:867.
89. Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:1376.
90. Schiavon LL, Schiavon JL, Filho RJ, et al. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2007; 46:307.
91. Singal AG, Thomassen LV, Gretch DR, Shuhart MC. Use of the AST to platelet ratio index in HCV/HIV co-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:566.

92. Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1500.
93. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C., Enders F., Saksena S., Burt A.D., Bida J.P., et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846–854.
94. <http://www.prolifica.eu/NCT02129829/clinicaltrialsorg>. (15 Mar 2015).
95. Mbaye PS, Sarr A, Sire JM, et al. . Liver stiffness measurement and biochemical markers in Senegalese chronic hepatitis B patients with normal ALT and high viral load. *PLoS ONE* 2011;6:e22291 10.1371/journal.pone.0022291
96. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, et al. . The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:409–15. 10.1111/j.1365-2036.2008.03895.x
97. Chen B. , Ye B., Zhang J., Ying L. and Chen Y. RDW to Platelet Ratio: A Novel Noninvasive Index for Predicting Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B .2013 Jul 17;8(7):e68780. doi: 10.1371/journal.pone.0068780.
98. https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-overview-of-serologic-and-radiographic-tests?source=history_widget#H235750743 Erişim tarihi:31.03.2022
99. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–26.
100. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–67.
101. Karlıdağ G.E., Ertürk Ü.Ş. Kronik Hepatit B Hastalarında Karaciğer Histolojisini Öngörmeye Noninvaziv Biyokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, TÜRKİYE 2020, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi Cilt 34, Sayı 1, Sayfa(lar) 001-006

102. Bulut C., Yetkin M. A. , Çaydere M., Erdinç F. Ş., Kınıklı S., Tülek N. , Üstün H. , Demiröz A. P. Kronik Viral Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Saptamada Noninvaziv Yöntemlerin Değerlendirilmesi Flora 2007;12(3):128-134
103. Sayar S, Atalay R, Çakmak Ş, Ayrancı G, Kürbüz K, Kahraman R, Çalışkan Z, Öztürk O, Demirdağ H, Adalı G, Özdi K, Doğanay HL. Diagnostic Performance of Noninvasive Fibrosis Indexes in Hepatitis B Related Fibrosis. Viral Hepat J. 2020;26:78-84.
104. Coşgun C., Karabulut A., Yılmaz B., Köseoğlu H., Demir E. Relationship between liver histology and platelet parameters in patients with chronic hepatitis B Cukurova Med J 2019;44(4):1160-1166 DOI: 10.17826/cumj.512080
105. Rungta S, Kumari S, Verma K, et al. (November 07, 2021) A Comparative Analysis of the APRI, FIB4, and FibroScan Score in Evaluating the Severity of Chronic Liver Disease in Chronic Hepatitis B Patients in India. Cureus 13(11): e19342. DOI 10.7759/cureus.19342
106. Ding R, Lu W, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, Lin W, Song S, Zhang Z and Chen L (2021) A Novel Non-invasive Model Based on GPR for the Prediction of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B. Front. Med. 8:727706. doi: 10.3389/fmed.2021.727706
107. Hakyemez İN, Bolukçu S, Durdu B, Aslan T. Red Cell Volume Distribution Width to Platelet Ratio is an Important Predictor of Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. Viral Hepat J 2016;22:52-57
108. Wang L., Li J., Yang K., Zhang H., Wang Q., Lv X., Guan S. Comparison and evaluation of non-invasive models in predicting liver inflammation and fibrosis of chronic hepatitis B virus-infected patients with high hepatitis B virus DNA and normal or mildly elevated alanine transaminase levels, Medicine (2020) 99:23 www.md-journal.com
109. Wu X., Cai B., Su Z., Li Y., Xu J., Deng R. , Wang L. Aspartate transaminase to platelet ratio index and gammaglutamyl transpeptidase-to-platelet ratio outweigh fibrosis index based on four factors and red cell distribution widthplatelet ratio in diagnosing liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B J J Clin Lab Anal. 2018;32:e22341. wileyonlinelibrary.com/journal/jcla

110. Yu K. , Du Z. , Li Q., Cheng Q. , Huang C. , Shia G. , Lia N.,Comparison of non-invasive models for predicting liver damage in chronic hepatitis B patients <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.12.004>
111. M. Lemoine, Y. Shimakawa, S. Nayagam, M. Khalil, P. Suso, J. Lloyd, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut*, 65 (2016), pp. 1369-1376
112. A.J. Stockdale, R.O. Phillips, A.M. Geretti, Group HS. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) shows poor correlation with transient elastography measurements of liver fibrosis in HIV-positive patients with chronic hepatitis B in West Africa. Response to: ‘The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa’ by Lemoine et al.. *Gut*, 65 (2016), pp. 882-884
113. 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;61:292–302
114. Khare S, Arora A, Sharma P, Dhawan S, Bansal N, Singla V, et al. Performance of non-invasive blood parameters for ruling out significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(2):143– 149. doi: 10.14218/JCTH.2020.00002.
115. Liu D-P, Lu W, Zhang Z-Q, et al. Comparative evaluation of GPR versus APRI and FIB- 4 in predicting different levels of liver fibrosis of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2018;25:581–589.
116. Jin et al. *BMC Gastroenterology* 2012, 12:14 <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/12/14>
117. Öznur M., Topçu B., Çelikkol, A. Predictive value of noninvasive indices in chronic hepatitis B virus-related fibrosis *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: April 2021 - Volume 33 - Issue 4 - p 577-582

8-EKLER

Etik Kurul Karar Formu:

HMKÜ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
KARAR FORMU

	Karar No: 03	Tarih: 29/11/2021
KARAR BİLGİLERİ	KARAR 03- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Ümit Bilge DOĞAN'ın (Arş.Gör.Dr:Hilmi KAHAN'ın Uzanlık Tezi "Kronik HBV ile enfekte hastaların karaciğer inflamasyonu ve fibrozunun tahmin edilmesinde invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL ÜYELERİ		
Çalışma Esası:	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ	

ETİK KURUL ÜYELERİ									
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki	Katılım	İmza			
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ Başkan	Veteriner Hekim	HMKÜ Veteriner Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof.Dr. Hülya YALÇIN Başkan Yrd.	Nükleer Tıp	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof.Dr. A.Güler OKYAY Başkan Yrd.	Kadın Hast. Ve Doğum	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof.Dr.Alper ASLAN Üye	Beden Eğitimi	HMKÜ BESYO	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒				
Prof.Dr.Tümay ÖZGÜR Üye	Patoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç.Dr.Cengiz ARLI Üye	Kulak Burun Boğaz	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Dr.Öğr.Üyesi Fatma ÖZ Üye	Anatomi	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐				
Dr.Öğr.Üyesi F. B. ZORTUK Üye	Diş Hekimi	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN Üye	Tıbbi Biyokimya	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒				
Doç.Dr. Oğuz AKKUŞ Üye	Kardiyoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi							
Doç.Dr.Sibel SEVİNÇ Üye	Hemşirelik	HMKÜ Sağlık Hizmetleri Fakültesi							

9. ÖZGEÇMİŞ

İlkokul eğitimimi Açıkdere İlköğretim okulunda tamamladım. Lise eğitimimi Nihal Turgut Anlar Anadolu Öğretmen Lisesinde aldım. 2017 yılında tıp fakültesi eğitimimi MKÜ Tıp Fakültesi'nden tamamlayarak mezun oldum. Kasım 2017 ile mayıs 2018 tarihleri arasında Yayladağı Devlet Hastanesinde pratisyen olarak görev yaptım. Haziran 2018'de Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen buradaki görevime devam etmekteyim.

