T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA HEPATİK FİBROZİS EVRESİNİ NONİNVAZİV OLARAK ÖNGÖRMEDE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN YERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Polen Balin Kahraman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA HEPATİK FİBROZİS EVRESİNİ NONİNVAZİV OLARAK ÖNGÖRMEDE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN YERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Polen Balin Kahraman

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Fatih Güzelbulut

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sürecinde büyük bir özveri ile bana yardımcı olan ve rehberlik eden, klinik bilgi ve tecrübesiyle de uzmanlık eğitimime önemli katkısı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Fatih GÜZELBULUT'a,

Uzmanlık eğitimi sürecinde, iyi bir dahiliye uzmanı olmam için vermiş olduğu emekle birlikte, beni sadece iyi bir hekim olarak değil, bir bilim adamı olma yolunda da her zaman daha iyisine teşvik eden, desteğini her zaman hissettiğim, kliniğimizin idari ve eğitim sorumlusu değerli hocam Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ'a,

Klinik bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime değerli katkıları olan ve eğitimime destek olmak üzere kapılarının her zaman açık olduğunu bildiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ ve Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e

Rotasyonlarım süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimime önemli katkıları olan değerli hocalarıma ve uzman hekimlerimize,

Kendimi bir aile ortamında hissettiren ve aslında zorlu bir süreç olan asistanlık döneminin, iyi bir takım motivasyonu altında zorluğunun en az düzeyde hissedilebileceğini gösteren, gülümseyerek hatırlayacağım asistan hekim, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim, büyük minnet duyduğum, her kararımda yanımda olan ve bu gurur verici günlere ulaşmamı sağlayan, sevgili annem Azize Nuran KAHRAMAN, babam Turgay KAHRAMAN, kardeşlerim Efe ve Ege KAHRAMAN'a,

En içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Polen Balin KAHRAMAN / İstanbul 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1-GİRİŞ VE AMAÇ 1
2-GENEL BİLGİLER 3
2.1.HEPATİT B VİRÜSÜ 3
2.1.1.Hepatit B Virüsünün Yapısı 3
2.1.2.Hepatit B Virüsünün Replikasyonu ve Hayat Döngüsü 3
2.1.3.Hepatit B Virüsünün Genetik Çeşitliliği ve Genotipler 4
2.1.4.Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Patogenezi 5
2.2.EPİDEMİYOLOJİ 5
2.3.DOĞAL SEYİR VE KLİNİK 6
2.3.1.Akut Hepatit 6
2.3.2.Kronik Hepatit 7
2.4.TANI 9
2.4.1.Biyokimyasal Testler 9
2.4.2.Serolojik Testler 10
2.4.3.Kantitatif Virolojik Testler 10
2.4.4.Histopatolojik İnceleme 10
2.5.KARACİĞER FİBROZİSİNİN NONİNVAZİV YÖNTEMLERLE TESPİT EDİLMESİ 12
2.5.1.Serolojik Testler ve Paneller 12
2.5.2.Radyolojik Testler 14
2.5.3.Hematolojik Parametrelerin İnflamasyon Belirteci Olarak Kullanımı 15
2.6.TEDAVİ 16
2.6.1. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları 16
2.6.2.Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 16
3.GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1.ÇALIŞMA ONAYI 18

3.2. OLGULAR 18
3.2.1. Çalışma Grubunun Seçimi 18
3.2.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 18
3.2.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 19
3.3.KULLANILAN CİHAZLAR VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ 19
3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ 20
4-BULGULAR 22
4.1.BELİRGİN FİBROZİSİ ÖNGÖRMEDE NONİNVAZİV FİBROZİS TESTLERİ 26
4.2.SİROZU ÖNGÖRMEDE NONİNVAZİV FİBROZİS TESTLERİ 36
5-TARTIŞMA 46
6-SONUÇ 52
7-KAYNAKLAR 53

KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

API: Age+Platelet Index

APRI: AST/Platelet Ratio Index

ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

cccDNA: Covalently closed circular deoxyribonucleic acid

DNA: Deoxyribonucleic acid

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: The European Association for the Study of the Liver

ELF: Enhanced liver fibrosis

FIB-4: Fibrozis-4 indeksi

GGT: Gama glutamil transferaz

HAI: Histolojik aktivite indeksi

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatosellüler karsinom

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

HIV: Human immunodeficiency virus

IFN: İnterferon

INR: International normalized ratio

KHB: Kronik hepatit B

LMR: Lymphocyte/Monocyte ratio

MCV: Mean corpuscular volume

MLR: Monocyte/ Lymphocyte ratio

MPV: Mean platelet volume

MRE: Manyetik rezonans elastografi

MRG: Manyetik rezonanslı görüntüleme

NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease

NK: Natural killer

NKT: Natural killer T

NLR: Neutrophil/Lymphocyte ratio

NTCP: Sodium taurocholate cotransporting polypeptide

NÜS: Normalin üst sınırı

ORF: Open reading frame

PDGF: Platelet derived growth factor

pgRNA: Pregenomic ribonucleic acid

PGA: PT, GGT, apolipoprotein AI indeksi

PLR: Platelet/Lymphocyte ratio

PT: Protrombin time

rcDNA: Relaxed circular deoxyribonucleic acid

RDW: Red cell distribution width

RPR: RDW/Platelet ratio

TGF: Transforming growth factor

TNF: Tümör nekrozis faktör

WBC: White blood count

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akut ve Kronik Hepatit B'nin fazlarına göre laboratuar bulguları

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 3: Hastaların laboratuar bulguları

Tablo 4: Noninvaziv fibrozis testleri

Tablo 5: Fibrozis skoru ile NLR, PLR, RPR, LMR, API, APRI ve FIB-4 parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Tablo 6: Belirgin fibrozis olanlar ve olmayanlar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 7: Belirgin fibrozisi öngörmede noninvaziv testlerin AUROC eğrileri

Tablo 8: Belirgin fibrozisi öngörmede PLR, RPR, LMR ve API ile APRI ve FIB-4'ün ROC eğrileri altında kalan alanların karşılaştırılması

Tablo 9: Belirgin fibrozisi ön görmede noninvaziv testlerin tanısal güvenilirliği

Tablo 10: Siroz olanlar ve olmayanlar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 11: Sirozu ön görmede noninvaziv testlerin AUROC eğrileri

Tablo 12: Sirozu öngörmede PLR, RPR ve API ile APRI ve FIB-4'ün ROC eğrileri altında kalan alanların karşılaştırılması

Tablo 13: Sirozu ön görmede noninvaziv testlerin tanısal güvenilirliği

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hepatit B virüsü replikasyon döngüsü

Şekil 2: Fibrozis skoru ile PLR, RPR, LMR, API, APRI ve FIB-4 parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Şekil 3: Belirgin fibrozisi ön görmede API, APRI, FIB-4, LMR, PLR ve RPR için ROC eğrilerinin karşılaştırılması

Şekil 4: Belirgin fibrozisi ön görmede PLR için ROC eğrisi

Şekil 5: Belirgin fibrozisi ön görmede RPR için ROC eğrisi

Şekil 6: Belirgin fibrozisi ön görmede LMR için ROC eğrisi

Şekil 7: Belirgin fibrozisi ön görmede API için ROC eğrisi

Şekil 8: Belirgin fibrozisi ön görmede APRI için ROC eğrisi

Şekil 9: Belirgin fibrozisi ön görmede FIB-4 için ROC eğrisi

Şekil 10: Sirozu ön görmede API, APRI, FIB-4, PLR ve RPR için ROC eğrisi

Şekil 11: Sirozu ön görmede PLR için ROC eğrisi

Şekil 12: Sirozu ön görmede RPR için ROC eğrisi

Şekil 13: Sirozu ön görmede API için ROC eğrisi

Şekil 14: Sirozu ön görmede APRI için ROC eğrisi

Şekil 15: Sirozu ön görmede FIB-4 için ROC eğrisi

ÖZET

Amaç: NLR (nötrofil/lenfosit oranı), PLR (platelet/lenfosit oranı), RPR (eritrosit dağılım genişliği (RDW)/platelet oranı), LMR (lenfosit/monosit oranı) ve API (yaş+platelet indeksi) testlerinin, KHB (kronik hepatit B)'li hastalarda karaciğer fibrozisinin derecesini öngörmedeki yerini araştırmayı ve bu testleri APRI (AST/platelet oranı indeksi) ve FIB-4 (fibrozis-4 indeksi) ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 01.01.2011-30.10.2020 tarihleri arasında KHB tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılmış 18 yaş ve üzerindeki hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. HCV (hepatit C virüsü), HDV (hepatit D virüsü) ve HIV (insan immünyetmezlik virüsü) koinfeksiyonu, hematolojik hastalığı, malignitesi veya eşlik eden kronik karaciğer hastalığı olan, hemogram parametrelerini etkileyecek ilaç kullanımı olan ve KHB tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Fibrozis evrelemesi, Ishak skorlama sistemine göre yapıldı. APRI, FIB-4, NLR, PLR, RPR, LMR ve API ile fibrozis evresi karşılaştırılarak, bu testlerin belirgin fibrozis (F3-6) ve siroz (F5-6) varlığını öngörmedeki yeri istatistiksel yöntemler ile araştırıldı. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı ve anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: RPR, API, APRI ve FIB-4 değerleri, belirgin fibrozis olanlarda belirgin fibrozis olmayanlara göre ve sirozu olanlarda sirozu olmayanlara göre yüksek bulundu. PLR ve LMR değerleri, belirgin fibrozis olanlarda belirgin fibrozis olmayanlara göre; PLR değeri, sirozu olanlarda sirozu olmayanlara göre düşük bulundu. Belirgin fibrozisi öngörmede FIB-4, API, APRI, RPR, PLR ve LMR'nin AUROC değerleri sırasıyla 0,816, 0,770, 0,726, 0,712, 0,604 ve 0,587 iken; sirozu öngörmede FIB-4, API, RPR, APRI ve PLR'nin AUROC değerleri sırasıyla 0,894, 0,878, 0,871, 0,833 ve 0,715 idi.

Sonuç: KHB hastalarında belirgin fibrozisi öngörmede, API ve RPR'nin APRI ve FIB-4 kadar etkin olduğunu; PLR ve LMR'nin ise daha düşük etkinlikte olduğunu gördük. Sirozu öngörmede ise API ve RPR'nin APRI ve FIB-4 kadar etkin olduğunu; PLR'nin daha düşük etkinlikte olduğunu gördük. NLR'nin fibrozis düzeyi ile ilişkisiz olduğunu gördük.

Anahtar Kelimeler: kronik hepatit B, karaciğer, fibrozis, siroz, noninvaziv, serum belirteçleri

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the role of NLR (neutrophil/lymphocyte ratio), PLR (platelet/lymphocyte ratio), RPR (erythrocyte distribution width (RDW)/platelet ratio), LMR (lymphocyte/monocyte ratio) and API (age + platelet index) tests in predicting the stage of liver fibrosis in CHB (chronic hepatitis B) patients and to compare these tests with APRI (AST/platelet ratio index) and FIB-4 (fibrosis-4 index).

Materials and Methods: The data of patients aged 18 years and older who underwent liver biopsy with the diagnosis of CHB between 01.01.2011 and 30.10.2020 in Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic were retrospectively reviewed. Patients with HCV (hepatitis C virus), HDV (hepatitis D virus) and HIV (human immunodeficiency virus) coinfections, hematological disease, malignancy or concomitant chronic liver disease, using drugs that could affect hemogram parameters, and receiving CHB treatment were excluded from the study. Fibrosis was staged according to the Ishak scoring system. APRI, FIB-4, NLR, PLR, RPR, LMR and API were compared with the fibrosis stage, and the role of these tests in predicting the presence of significant fibrosis (F3-6) and cirrhosis (F5-6) was investigated using statistical methods. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) program was used and significance was evaluated at the $p<0.05$ level.

Results: RPR, API, APRI and FIB-4 values were higher in patients with significant fibrosis compared to those without significant fibrosis, and higher in patients with cirrhosis than those without cirrhosis. PLR and LMR values were found to be lower in patients with significant fibrosis compared to those without significant fibrosis; PLR value was found to be lower in patients with cirrhosis compared to those without cirrhosis. AUROC values of FIB-4, API, APRI, RPR, PLR and LMR in predicting significant fibrosis were 0.816, 0.770, 0.726, 0.712, 0.604 and 0.587, respectively; AUROC values of FIB-4, API, RPR, APRI, and PLR in predicting cirrhosis were 0.894, 0.878, 0.871, 0.833, and 0.715, respectively.

Conclusion: We found that API and RPR are as effective as APRI and FIB-4; PLR and LMR were less effective than those in predicting significant fibrosis in CHB patients. We found that API and RPR are as effective as APRI and FIB-4; PLR

was less eefective than those in predicting cirrhosis. We found that NLR was unrelated to the level of fibrosis.

Keywords: chronic hepatitis B, liver, fibrosis, cirrhosis, noninvasive, serum markers

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada 257 milyon kişinin HBsAg (hepatit B yüzey antijeni) taşıdığı tahmin edilmektedir (1,2,3). En son yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre Türkiye'de HBsAg taşıyıcılık prevalansı %0,2-0,8'dir (2). 2015 yılında yapılan çalışmaya göre Türkiye'de HBsAg prevalansı, %4 iken; anti HBc total prevalansı, %30,6'dır (4).

Hepatit B virüsü (HBV), inaktif taşıyıcılıktan kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) kadar çeşitli klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. Kronik hepatit B (KHB) tedavisinin amacı, HBV replikasyonunun sürekli olarak baskılanmasıdır. Güncel tedavi kılavuzlarında önerilen entekavir ve tenofovir gibi potent antiviral ilaçlar ile HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması sonucu fibrozisin gerilediği, siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gelişme riskinin azaldığı ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (5). KHB'li hastalarda tedaviye başlama kararı; HBeAg (hepatit B e antijeni) pozitifliği, serum HBV DNA (deoksiribonükleik asit) düzeyleri, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğerdeki nekroinflamatuar aktiviteyle fibrozisin derecesine göre verilmektedir. Karaciğerde siroz veya belirgin fibrozis olması mutlak tedavi endikasyonudur. Fibrozis evresi, tedavi endikasyonu açısından belirleyici olmasının yanı sıra hastalığın seyrinin izlemi için de önemlidir (6).

Karaciğer biyopsisi, nekroinflamatuar aktivite ve fibrozis evresi başta olmak üzere karaciğer hasarının derecesinin tayininde geleneksel altın standarttır (7). Ancak bu işlem, kanama ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca pıhtılaşma bozuklukları gibi çeşitli kontrendikasyonlar nedeniyle her hastada uygulanamaması ve yüksek maliyetli olması gibi dezavantajları vardır (8). Biyopsi örneklerinin değerlendirilme aşamasında da bazı kısıtlamalar vardır. Örnek boyutunun yetersiz olması, biyopsi örneğinin karaciğerin sadece 1/50.000'ini yansıtması ve subjektif özellik taşıması belli başlı kısıtlamalardır (9). Bu nedenlerle son yıllarda fibrozis evresinin saptanması için çeşitli noninvaziv testler geliştirilmiştir. Bunlar radyolojik ve biyokimyasal parametrelere dayalı testler olarak 2 kategoriye ayrılmaktadır. Transient elastografi ve manyetik rezonans elastografi, karaciğerin sertliğini ölçerek fibrozis evresinin saptanmasında kullanılan güvenilir

yöntemlerdir. Ancak bu yöntemler, spesifik ekipman gerektirdiği için yüksek maliyete sahiptir. Biyokimyasal testler ise genellikle KHB'li hastaların rutin değerlendirmelerinde kullanılan biyokimyasal tetkik sonuçları kullanılarak hesaplanan basit testlerdir. Bu testlerin hesaplanması için ek tetkik yapılmasına gerek olmadığından maliyeti oldukça düşüktür (10). Bunlardan APRI (AST/platelet oranı indeksi) ve FIB-4 (fibrozis-4 indeksi), özellikle kronik hepatit B ve C'li hastalarda çalışılmış ve karaciğer fibrozisinin derecesini tahmin etmede olumlu sonuçlar alınmıştır (11). Ayrıca günümüzde birçok hastalıkta inflamasyon belirteci olarak kullanılan ve hematolojik parametrelere dayanan NLR (nötrofil/lenfosit oranı), PLR (platelet/lenfosit oranı), RPR (eritrosit dağılım genişliği (RDW)/platelet oranı), LMR (lenfosit/monosit oranı) ve API (yaş+platelet indeksi) gibi testlerin karaciğer fibrozisinin derecesini tahmin etmede de kullanılabileceği öne sürülmüştür (12). Ancak hematolojik parametrelere dayanan testlerin KHB'li hastalarda fibrozisin derecesini tahmin etmedeki yerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlı olup, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı KHB'li hastalarda hematolojik parametrelere dayanan noninvaziv testlerin (NLR, PLR, RPR, LMR ve API) karaciğer fibrozisini öngörmedeki yerini araştırmak ve bu testleri yaygın olarak kullanılan testlerle (APRI ve FIB-4) karşılaştırmaktır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.HEPATİT B VİRÜSÜ

2.1.1.Hepatit B Virüsünün Yapısı

Hepatit B virüsü, hepadnaviridae ailesinden, küçük (3.2 kilobaz), kısmi çift sarmallı bir DNA (rcDNA: "relaxed circular" deoksiribonükleik asit) virüsüdür (5).

Hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda, elektron mikroskobu ile 3 tip partikül görülür: Tam virion (Dane partikülü), küresel subviral partikül ve flamentöz subviral partikül. Sadece HBsAg içeren ve HBV genomu içermeyen subviral partiküller, küresel ve flamentöz olarak ikiye ayrılır. Subviral partiküller enfeksiyöz değildir (13,14). Dane partikülü ise DNA polimeraz ve genomu çevreleyen hepatit B "core" antijenlerinden oluşan bir iç nükleokapsid ile bu nükleokapsidi çevreleyen ve HBsAg içeren bir lipit zarfından oluşan, 42 nm çapında, küresel, çift kabuklu bir yapıya sahiptir (15,16).

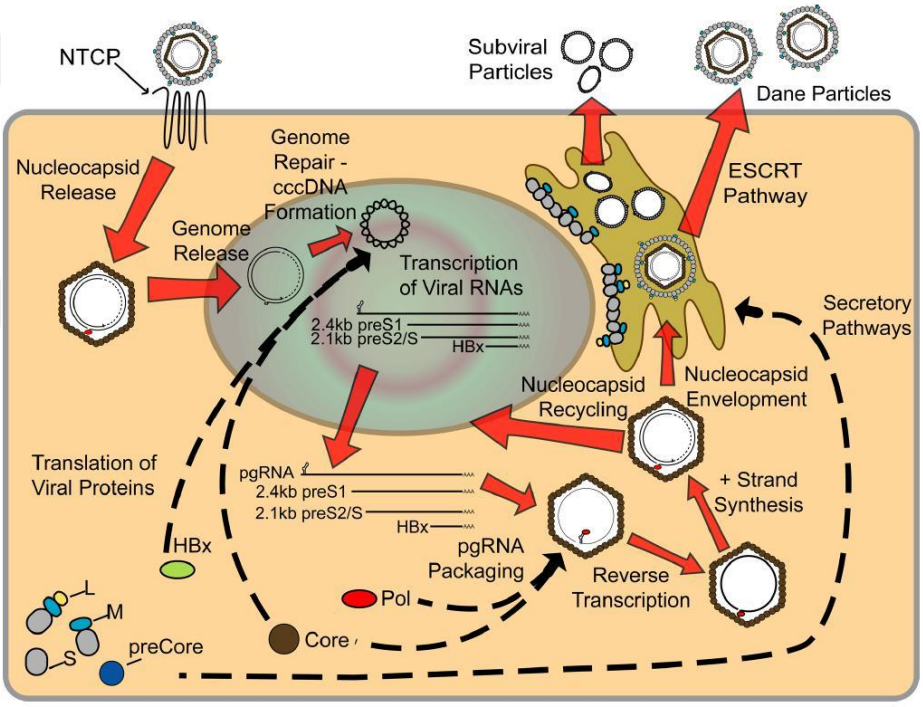
Viral genom, 4 açık okuma çerçevesinden (open reading frame: ORF) veya genden oluşur: S, C, P ve X. Birkaç gen örtüşür ve aynı DNA kullanılarak 7 farklı viral protein kodlanır (5). S geninden küçük HBsAg, pre-S2+S geninden orta HBsAg ve pre-S1+pre-S2+S geninden büyük HBsAg sentezlenir (17). C geni, "precore" ve "core" bölgelerine sahiptir. Translasyon "core"dan başlarsa HBcAg, "precore"dan başlarsa HBeAg adlı nükleokapsid proteinleri kodlanır. HBcAg'ler (kapsomer) birleşerek izokahedral kapsid yapısını oluşturur (3,18). HBeAg, HBV replikasyonunun ve enfektivitesinin kolay saptanabilen kalitatif bir belirtecidir (17). P geninden paketleme ve DNA replikasyonu için kritik işlevlere sahip olan polimeraz proteini kodlanır (5). X geninden kodlanan HBxAg, invivo HBV enfeksiyonu için gereklidir. HBV'nin onkojenik potansiyeline önemli katkısının olduğu tespit edilmiştir (5).

2.1.2.Hepatit B Virüsünün Replikasyonu ve Hayat Döngüsü

Hepatit B virüsü zarfının pre-S1 bölgesi, hepatosit üzerinde bulunan sodyum taurocholate cotransporting polipeptit'e (NTCP) bağlanarak hepatosit içine girer (19). Daha sonra hepatosit çekirdeğine giren genom, rcDNA formundan kovalent olarak kapalı dairesel DNA'ya (covalently closed circular DNA: cccDNA) dönüştürülür (20). cccDNA, pregenomik RNA ve subgenomik RNA transkripsiyonu

için şablon görevi yapar. Pregenomik RNA, hem "core" ve DNA polimeraz proteinlerinin translasyonu için mRNA görevi yapar, hem de viral kapsid içindeki yeni rcDNA'nın oluşumu için şablon görevi yapar (5,6). Pregenomik RNA ve DNA polimeraz kompleksini kapsomerlerin çevrelemesi ile izokahedral kapsid oluşur. Kapsid içinde önce negatif zincirli HBV DNA ve ardından pozitif zincirli HBV DNA sentezi gerçekleşir. Subgenomik RNA'nın translasyonu ile küçük, orta ve büyük HBsAg sentezlenir (Şekil 1) (5,6,15,19).

Yeni oluşan kısmi çift sarmallı HBV DNA içeren nükleokapsidler, daha fazla cccDNA üretmek ve rezervuarı korumak için tekrar hepatosit çekirdeğine girebilir veya HBsAg ile kaplanarak tam virionlar şeklinde hepatosit dışına salgılanabilir. Yeni hepatositlerin enfekte olmasıyla replikasyon döngüsü devam eder (5,6,15).



Şekil 1: Hepatit B virüsü replikasyon döngüsü - R. Jason Lamontagne, Sumedha Bagga, Michael J. Bouchard'dan (21)

2.1.3.Hepatit B Virüsünün Genetik Çeşitliliği ve Genotipler

DNA polimeraz'ın hata düzeltme ("proofreading") aktivitesine sahip olmaması nedeni ile genom mutasyonlara açıktır. Bu, HBV'nin genetik olarak heterojen olmasına neden olur (5,17).

Hepatit B virüsünün 10 genotipi saptanmıştır (A-J). Farklı genotiplerin nükleotid dizileri arasında %8'den fazla farklılık vardır. Genotip dağılımı, coğrafi

bölgeler arasında değişiklik göstermektedir (5). Türkiye'de en yaygın olan HBV genotipi, genotip D'dir (22). Genotipler arasında progresif karaciğer hastalığı ve HCC gelişimi gibi klinik sonuçlar, HBeAg serokonversiyon oranları, "precore" ve "core" promoter bölgelerinde mutasyon gelişimi ve interferon tedavisine yanıt açısından farklılıklar vardır (17,23).

2.1.4.Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Patogenezi

Hepatit B virüsü, sitopatik bir virüs değildir (5). HBV'ye maruziyet sonrası dendritik hücreler tarafından interferon-alfa (IFN-α) ve interferon-beta (IFN-β) salınmasıyla başlatılan doğuştan immün sistem ile adaptif immün sistem arasındaki etkileşim sonucu virüse karşı immün yanıt gelişir. IFN'lar, doğal öldürücü (NK) hücreleri ve doğal öldürücü T (NKT) hücreleri uyararak, antiviral ve immünoregülatör sitokinlerin (interlökin-12, IFN-γ, TNF-α) üretimini sağlar. Daha sonra T helper-1 (Th1) veya T helper-2 (Th2) hücreler gibi CD4 (+) hücreler aracılığıyla adaptif immüniteyi etkinleştirir. Th-1 sitokinler, sitotoksik CD8 (+) T-lenfositleri; Th-2 sitokinler, humoral immüniteyi indükler. Sitotoksik T-lenfositler, HBV ile enfekte hepatositlerin apoptozunu indükleyerek karaciğer hasarına neden olur (5,20). Sonuç olarak viral klirens, adaptif T hücre yanıtı ile antiviral sitokinlerin ekspresyonunun sitolitik bağımlı ve bağımsız antiviral etkiyi indüklemesi ve B hücrelerini uyararak antikor üretimini sağlamasıyla gerçekleşmektedir (24,25).

2.2.EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada 2,5 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu ve 257 milyon kişinin HBsAg taşıdığı tahmin edilmektedir (1,2,3). HBsAg taşıyıcılığı prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. En düşük prevalans Kuzey Amerika'da (%0,4-1,6) iken, en yüksek prevalans Afrika ülkelerindedir (%4,6-8,5) (2). 2015 yılında yapılan bir çalışmaya göre Türkiye'de HBsAg ve anti HBc total prevalansı, %4,0 ve %30,6'dır (4).

Kronik hepatit B prevalansını etkileyen en önemli faktörler, bulaş yaşı ve yüksek prevalanslı bölgelerden düşük prevalanslı bölgelere göçlerdir. Bulaş yaşının düşük olduğu yerlerde kronikleşme oranı yüksektir (26-29). Sosyoekonomik durumdaki gelişmeler, evrensel aşılama programları ve etkili antiviral ajanlarla tedavi ile birlikte son yıllarda KHB prevalansı azalmaktadır (30).

Dünyada KHB'ye bağlı ölümler, 1990 yılında tüm nedenlere bağlı ölümler arasında 10.sırada yer alırken, 2013'te %33 artarak 7.sıraya yükselmiştir (31). 2015 yılında KHB'ye bağlı siroz ve HCC nedeni ile yaklaşık 887.000 kişi ölmüştür (32).

Hepatit B virüsünün bulaşma yolları:

HBV DNA, enfekte kişilerin vücut sıvılarının çoğunda tespit edilmiştir (5). HBV ile enfekte kan, serum, salya, vajinal ve seminal sıvı gibi vücut sıvılarına perkütan (iğne yaralanması, dövme, piercing, transfüzyon, transplantasyon vb) ve mukozal membran üzerinden maruziyet ile bulaş olabilmektedir (2,33).

Yüksek prevalanslı bölgelerde ana bulaş kaynağı, vertikal (perinatal) bulaştır (34). HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde bulaş oranı %90'ın üzerindedir (35). Anneleri HBsAg negatif, babaları HBsAg pozitif olan yenidoğanlarda HBV enfeksiyonu oranı %65'tir (36). Orta prevalanslı bölgelerde ana bulaş kaynağı, horizontal bulaştır. Horizontal bulaşın nedeni, diş fırçası ve tıraş bıçağı gibi kanla kontamine olmuş eşyaların ortak kullanımıdır (37,38). Düşük prevalanslı bölgelerde ana bulaş kaynağı korunmasız cinsel ilişki, yüksek riskli cinsel ilişki ve ortak enjektör ile intravenöz ilaç kullanımıdır (38,39). Rutin taramalar sayesinde kan ürünleri transfüzyonuna bağlı HBV bulaşı önemli ölçüde azalmıştır (72.000 ünitede 1) (40).

2.3.DOĞAL SEYİR VE KLİNİK

2.3.1.Akut Hepatit

Hepatit B virüsünün inkübasyon süresi, ortalama 120 gündür (20). Akut hepatit B'li hastaların yaklaşık %70'inde subklinik veya anikterik hepatit, %30'unda ikterik hepatit gelişir (41). Akut hepatit B enfeksiyonunda iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı ve ateş gibi nonspesifik semptomlar görülür. Deri döküntüleri, eklem ağrıları ve artrit gibi ekstrahepatik belirtiler eşlik edebilir (5,20).

Akut hepatit B'li yetişkinlerin %95'inde tam iyileşme görülürken, %0,1-0,5'inde fulminan hepatit gelişebilir (20,42). Fulminan hepatitte uykuya eğilim, kişilik değişiklikleri, halüsinasyonlar, fetor hepatikus, flapping tremor, koagülasyon bozukluğuna bağlı kanama, serebral ödem, enfeksiyonlar ve organ yetmezliklerine bağlı semptom ve bulgular görülür (5). Ölüm oranı yaklaşık %1'dir (20).

2.3.2.Kronik Hepatit

HBsAg'nin serumda 6 aydan uzun süre pozitif olması, kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Akut hepatit B geçiren yetişkinlerin yaklaşık %5'inde kronik HBV enfeksiyonu gelişir. İmmün yetmezliği olanlarda kronikleşme daha yüksektir (42). Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda genellikle semptomatik akut hepatit B öyküsü yoktur (1).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun 5 fazı tanımlanmıştır:

1.HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu fazı (immün tolerans): Genellikle perinatal bulaş sonrası görülür. HBeAg pozitifliği, çok yüksek HBV DNA ($\geq 10^7$ IU/mL) düzeyleri, normal aminotransferaz düzeyleri, minimal hepatik nekroinflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir (5,6,42-44). Genellikle 10-30 yıl sürer (45).

2.HBeAg-pozitif KHB fazı (immün aktif): HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri, yüksek aminotransferaz düzeyleri, orta-şiddetli hepatik nekroinflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir (5,46). Perinatal bulaşlarda ilk fazdan sonra, daha ileri yaşta enfekte olanlarda ise erken dönemde ortaya çıkar. Bu fazın sonunda çoğu hasta, HBeAg serokonversiyonu (HBeAg kaybı ve anti-HBe gelişimi) ve HBV DNA supresyonu ile HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu fazına girer. Diğer hastalarda ise HBeAg serokonversiyonuna rağmen HBV replikasyonu kontrol altına alınamaz ve HBeAg-negatif KHB fazına ilerler (6). Alevlenmeler, her zaman HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu ile sonuçlanmayabilir (47,48).

3.HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu fazı (inaktif HBV taşıyıcı): HBeAg negatifliği, saptanamayan veya düşük serum HBV DNA düzeyleri (<2000 IU/mL) ve normal aminotransferaz düzeyleri ile karakterizedir (5). Hepatik nekroinflamasyon ve fibrozis azalmıştır (49). Bu faz ömür boyu sürebilir. Siroza veya HCC'ye ilerleme riski düşüktür. Ancak HBeAg-negatif KHB fazına ilerleyebilir (45). Vakaların %1-3'ünde spontan HBsAg serokonversiyonu meydana gelebilir (6,46,50).

4.HBeAg-negatif KHB fazı (immün aktif): HBeAg negatifliği, orta-yüksek serum HBV DNA düzeyleri ve yüksek aminotransferaz düzeyleri ile karakterizedir (6). Enfeksiyonun ilerleyen safhalarında ortaya çıktığı için genellikle daha ileri evrelerde hepatik fibrozis görülmektedir (42,46). Hastaların çoğu, "precore" veya

“core” promoter mutasyonu sonucu HBeAg ekspresyonunu bozan HBV varyantlarını barındırır (6,49).

5.HBsAg-negatif faz: HBsAg negatifliği ve anti HBc IgG pozitifliği ile karakterizedir. Anti HBs pozitif veya negatif olabilir. Hepatositlerde cccDNA bulunur. Serum HBV DNA genellikle negatif ve aminotransferaz düzeyleri normaldir. Okült HBV enfeksiyonu olarak da tanımlanır. Siroz gelişmeden önce HBsAg kaybı olursa siroz, dekompanzasyon ve HCC riski azalır; sağkalım artar. Özellikle siroz gelişen hastalarda HBsAg kaybı olsa bile HCC riski devam eder (6) (Tablo 1)**.**

Tablo 1: Akut ve Kronik Hepatit B’nin fazlarına göre laboratuar bulguları

HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc total	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT	Yorum
Akut Hepatit B Enfeksiyonu								
+	+	+	±			+++	Artmış	Erken faz
		+	±			+	Artmış	Pencere dönemi
			+	+	+	±	Normal	İyileşme fazı
Kronik Hepatit B Enfeksiyonu								
+	+		+	-	-	+++ >1,000,000 IU/Ml	Normal	HBeAg (+) HBV enfeksiyonu
+	+		+	-	-	+++ >20,000 IU/mL	Yüksek	HBeAg (+) KHB
+	-		+	-	+	Negatif veya <2,000 IU/mL	Normal	HBeAg (-) HBV enfeksiyonu
+	-		+	-	+	+ >2,000 IU/mL	Yüksek veya dalgalı	HBeAg (-) KHB
-	-		+	±	±	Negatif	Normal	Okült HBV fazı

HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu ve HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu fazındaki hastalar asemptomatiktir. HBeAg-pozitif KHB ve HBeAg-negatif KHB’li hastalarda halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı vb semptomlar görülebilir. Ancak bu hastalar da sıklıkla asemptomatik olabilir (5,6,17).

HBeAg-pozitif KHB ve HBeAg-negatif KHB fazındaki hastalar tedavi edilmediğinde siroz, dekompanze siroz ve karaciğer yetmezliği gelişimi açısından risk altındadırlar. Sirozlu hastalarda çomak parmak, beyaz tırnak, Dupuytren

kontraktürü, tenar ve hipotenar atrofi, palmar eritem, "spider" telenjiektazileri, purpura, ekimoz, batında *caput medusa* görünümü, splenomegali, jinekomasti, parotiste büyüme ve testis atrofisi gibi fizik muayene bulguları; trombositopeni/pansitopeni, hipoalbüminemi veya INR'de uzama gibi laboratuar bulguları görülebilir. Dekompanze sirozda ikter, assit veya periferik ödem görülür. KHB'li hastalarda HCC gelişme riski artmıştır (5,6,17).

Siroz gelişimi için risk faktörleri erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı/steatohepatit, hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV) ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile koinfeksiyon, immünsupresyon, yüksek nekroinflamatuar aktivite, ileri fibrozis, yüksek HBV DNA düzeyleri, yüksek serum ALT düzeyleri ve alkol kullanımıdır (49,51).

Hepatosellüler karsinom gelişimi için risk faktörleri erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı/steatohepatit, hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV) ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile koinfeksiyon, immünsupresyon, yüksek nekroinflamatuar aktivite, ileri fibrozis/siroz, yüksek HBV DNA düzeyleri, genotip B ve C, yüksek serum ALT düzeyleri ve alkol kullanımıdır (49,52)

2.4.TANI

2.4.1.Biyokimyasal Testler

Akut hepatit B'de, AST ve ALT genellikle 20 kattan fazla yüksektir. İkterik akut hepatitte bilirubin düzeyleri yüksek iken, anikterik akut hepatitte normaldir. Hipoalbuminemi görülebilir. Şiddetli akut hepatit B'de ve fulminan hepatit B'de PT (protrombin zamanı) ve INR (Uluslararası Düzeltme Oranı)'de uzama görülür (5,6,49).

HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu ve HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu fazındaki hastalarda karaciğer fonksiyon testleri normaldir. HBeAg-pozitif KHB ve HBeAg-negatif KHB'li hastalarda ise genellikle AST ve ALT hafif (5 kattan az) yüksektir. Albumin, bilirubin, PT ve INR genellikle normaldir. Sirozlu hastalarda AST, ALT'den daha yüksektir. Hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, PT ve

INR'de uzama görülebilir. KHB'de fibrozis ilerledikçe trombosit düzeyleri düşer ve sirozlu hastalarda trombositopeni görülür (5,6,49).

2.4.2.Serolojik Testler

Akut hepatit B'de HBsAg ve anti HBcIgM (+)'tir. Ancak hastalığın ileri döneminde HBsAg negatifleşmiş ve anti HBs henüz pozitifleşmemiş olabilir. Pencere dönemi olarak adlandırılan bu dönemde sadece anti HBc IgM (+)'tir (5,17,49).

Kronik hepatit B'de HBsAg (+), antiHBs (-), anti HBc IgG (+)'tir. HBeAg (+) veya (-) olabilir. Kronik hepatit B'nin akut alevlenmesinde bazen anti HBc IgM (+) olabilir (5,6,17,49).

2.4.3.Kantitatif Virolojik Testler

Akut hepatit B'de serum HBV DNA genellikle pozitiftir. Ancak hastalığın ileri döneminde HBV DNA negatifleşmiş olabilir.

Kronik hepatit B'li hastalarda serum HBV DNA düzeyleri hastalığın fazına göre değişir. HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonunda ve HBeAg-pozitif KHB'de serum HBV DNA >20.000 IU/mL'dir. HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonunda genellikle serum HBV DNA <2.000 IU/mL'dir. HBeAg-negatif KHB'li hastalarda ise serum HBV DNA >2.000 IU/mL'dir, ancak dalgalı seyir gösterebilir (5,6).

2.4.4.Histopatolojik İnceleme

Kronik hepatit B'li hastalarda tedavi kararı, serum HBV DNA düzeyleri ile birlikte hepatik nekroinflamasyonun ve fibrozisin evresine göre verilir (6). Ayrıca hepatik nekroinflamasyonun ve fibrozisin derecesi, hastalığın progresyonu riskini ve prognozu tahmin etmede önemli ipuçları verir. Hepatik nekroinflamasyonun ve fibrozisin evrelenmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır (8). Karaciğer biyopsisi ile aynı zamanda hepatosteatoz, hemokromatozis, otoimmün hepatit gibi eşlik eden patolojilerin varlığı hakkında da bilgi elde edilebilir (8).

Kronik hepatit B'de histolojik skorlama sistemleri:

Karaciğer biyopsinde elde edilen bulguların standardizasyonunu sağlamak için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri, nekroinflamatuar aktiviteyi ve fibrozisi evrelemede kullanılır. Ancak KHB için spesifik değildir (53).

a.Knodell skoru (Histolojik aktivite indeksi): Knodell skoru'nda 4 parametre değerlendirilir: 1) Periportal ve/veya köprü nekrozu; 2) İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz; 3) Portal inflamasyon; 4) Fibrozis (54). Nekroinflamatuar aktivite skoru, 0-18; fibrozis skoru, 0-4 olmak üzere, toplam puan 0 ile 22 arasındadır. Knodell skoru ile nekroinflamatuar aktivite ve fibrozis birlikte değerlendirildiği için farklı fibrozis derecelerine sahip hastalar, aynı Knodell skoruna sahip olabilirler (53,54).

b.METAVIR skoru: Nekroinflamatuar aktivitenin ve fibrozisin ayrı ayrı değerlendirildiği semikantitatif bir sistemdir. Aktivite skoru, 0-3; fibrozis skoru, 0-4 puan arasındadır (55,56).

c.Ishak skoru (Modifiye Knodell skoru): Nekroinflamatuar aktivite ve fibrozis ayrı ayrı değerlendirilir. Nekroinflamatuar aktivite skoru, Knodell skoru ile aynıdır ve 0-18 puan arasındadır. Fibrozis evresi ise Knodell'den farklı olarak 0-6 arasında puanlandırıldığı için fibrozis derecesindeki küçük değişikliklerin saptanmasında daha hassastır (57).

Karaciğer biyopsisi prosedürü ile ilgili kısıtlamalar:

Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer her zaman homojen olarak etkilenmez. Biyopsi materyali tüm karaciğerin 1/50.000'ini temsil etmektedir. Bu nedenle biyopsi ile karaciğerin küçük bir bölümü değerlendirilir. Ayrıca biyopsi materyalinin yeterli kabul edilmesi için en az 11 adet tam portal alan içermelidir (58). Özellikle 2 cm'den kısa olan örnekler güvenilir değildir (59,60). Örnekleme hatası en çok sirotik karaciğerde görülür (61). Daha büyük kalibreli iğnelerle alınan örnekler, ince iğne ile alınanlara göre daha optimal değerlendirme olanağı sağlar (62,63). Ayrıca biyopsi bulguları, değerlendiren patoloğa göre farklılık gösterebilir (64,65). Bu nedenlerle saptanan nekroinflamasyon ve fibrozis dereceleri olduğundan fazla veya az olabilir (59,60). Karaciğer biyopsisinin diğer dezavantajı, maliyetli olmasıdır.

İnvaziv bir işlem olması nedeni ile karaciğer biyopsisinin çeşitli kontrendikasyonları ve komplikasyonları vardır. Antitrombosit ve antikoagülan kullananlarda karaciğer biyopsisi öncesi ilaçlar kesilmelidir. Belirgin koagülopati veya trombositopeni olması, işlem esnasında hasta ile kooperasyon kurulamaması, biyopsi yapılacak bölgede hemanjiyom, vasküler tümör veya ekinokokal kist

bulunması, ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu olması ve biyopsi için uygun bölge belirlenememesi halinde karaciğer biyopsisi mutlak kontrendikedir. Kanama halinde kan transfüzyonu yapma olanağı yoksa karaciğer biyopsisi yapılmamalıdır (8,66). Belirgin assiti olanlarda karaciğer biyopsisi ancak parasentez sonrası yapılabilir. Büyük vasküler lezyonu olanlarda görüntüleme eşliğinde yapılmalıdır (8). Sağ plevral kavitede enfeksiyon, sağ hemidiyafram altında enfeksiyon, morbid obezite, amiloidozis ve hemofili de rölatif kontrendikasyonlar arasındadır (8,66).

Karaciğer biyopsisine bağlı komplikasyonların %60'ı işlemden sonraki 2 saat içinde ortaya çıkmaktadır. İlk 24 saatte komplikasyon gelişme oranı, %83-96'dır (67,68). Ağrı, perkütan karaciğer biyopsisi sonrası en sık görülen komplikasyondur (%84). Ağrı persistan/şiddetli ise veya hemodinamik bozukluk varsa, kanama veya peritonit açısından değerlendirilmelidir (69). Hemodinamik bozukluğa neden olan veya müdahale gerektiren şiddetli kanama insidansı, %0,01-0,5'tir (8,68,70). Kanama, karaciğer biyopsisine bağlı gelişen ölümün en sık nedenidir. İntraperitoneal kanama, hematom ve hemobili şeklinde olabilir (69). Karaciğer biyopsisi sonrası %6-14 oranında geçici bakteriyemi görülür (61). Kolestaz ve kolanjiti olanlarda nadiren septisemi ve şok meydana gelebilir (69). Ekstrahepatik biliyer sistemde obstrüksiyon olanlarda safra peritoniti gelişebilir (71). Hastaların %0,0078'inde pnömotoraks, %0,063'ünde hemotoraks gelişebilir. Pnömotoraks karaciğer biyopsisinden hemen sonra gelişir (72). Subkutanöz amfizem, pnömoperitoneum, pnömoskrotum, subfrenik apse, karsinoid kriz, ekinokok kistine bağlı anafilaksi ve hemobiliye bağlı pankreatit çok nadir olarak görülebilir. Karaciğerde malignitesi olanlarda tümör hücresi ekimi olabilir (69). Genel mortalite riski, %0,2'dir (73).

2.5.KARACİĞER FİBROZİSİNİN NONİNVAZİV YÖNTEMLERLE TESPİT EDİLMESİ

Karaciğer biyopsisinin kısıtlılıkları nedeni ile son yıllarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için çeşitli noninvaziv testler geliştirilmiştir (10).

2.5.1.Serolojik Testler ve Paneller

a.Doğrudan (sınıf I) biyobelirteçler (Fibrozis belirteçleri):

Karaciğer fibrozisi, karaciğerin kronik hasara karşı lokal bir reaksiyonu sonucu gelişir. Fibrozis ilerledikçe bu lokal etkiler serumda ölçülebilir belirteçler

olarak karşımıza çıkar. Doğrudan biyobelirteçler, hücre dışı matriks dönüşümünü ve fibrojenik hücre değişikliklerini saptamaya yöneliktir (10).

Karaciğer fibrozisinin başlangıç evrelerinde fibrozis biyobelirteçlerinin duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür. Karaciğer dışı organlardaki fibrogenezi saptayabilirler. Açlık, böbrek veya karaciğer yetmezliğinden etkilenebilirler (10,74).

Matriks sentez biyobelirteçlerini prokollajen tip I karboksi-terminal peptit, prokollajen tip III amino terminal peptit, tip I ve tip IV kollajen, laminin, hiyaluronik asit ve YKL-40; matriks yıkım biyobelirteçlerini ağırlıklı olarak matriks metalloproteinazlar ve metaloproteinazların doku inhibitörleri; karaciğer fibrozisi ile ilişkili sitokin ve kemokinleri ise TGF-α ("transforming growth factor-α"), TGF-β ve PDGF ("platelet derived growth factor") oluşturur (10,74).

Doğrudan biyobelirteçler, karaciğer fibrozisini tahmin etmek kendi aralarında veya dolaylı biyobelirteçlerle birleştirilerek "FibroSpect II™" ve gelişmiş karaciğer fibrozis paneli (ELF paneli) gibi panellerde kullanılabilmektedir (10,74).

b.Dolaylı (sınıf II) biyobelirteçler:

Dolaylı biyobelirteçler, hücre dışı matriks metabolizmasına değil, karaciğerdeki yaygın fonksiyonel değişikliklere dayanır (74). Serum aminotransferaz düzeyleri, koagülasyon parametreleri ve trombosit sayısı, sirozun tanımlanması için tek başlarına yetersizdir. Hepatik fibrozisin derecesini tahmin etmek için bunlara gama-glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, α-2-makroglobulin, haptoglobulin gibi parametreler eklenmiş ve çeşitli paneller oluşturulmuştur (10,74). Gilbert sendromu, kolestaz ve hemoliz, yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Akut inflamasyon, α-2-makroglobulin ve haptoglobini arttırarak testleri etkileyebilir (75).

APRI (AST/platelet oranı indeksi): AST ve platelet düzeylerine dayanır. APRI=[(AST/NÜS)/platelet sayısı)] x 100 olarak formülize edilir (10,74).

FIB-4 (Fibrozis-4 indeksi): Yaş (yıl) ile birlikte AST, ALT ve platelet düzeylerine dayanır. FIB-4=(Yaş x AST)/(platelet sayısı x √ALT) olarak formülize edilir (10,74).

Karaciğer fibrozisinin derecesini tahmin etmek için kullanılan diğer testler FibroTest "FibroSure™", Acti Test, Hepascore, AST/ALT oranı, Lok indeksi, NAFLD (alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı) fibrozis skoru, PGA (PT, GGT, apoliprotein AI) indeksi, FibroIndex, Forns indeksi, Fibrometre ve BARD

skoru'dur (10,74). Bu panelleri KHB hastalarında değerlendiren çalışılmalar kısıtlıdır.

Doğrudan ve dolaylı biyobelirteçlerin kombine kullanımı, belirgin fibrozis ve siroz varlığının daha yüksek doğrulukla saptanmasını sağlamaktadır (76).

2.5.2.Radyolojik Testler

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), karaciğer parankimindeki değişiklikleri ancak ileri fibrozis ve portal hipertansiyon olduğunda tespit edebilir. Fibrozis evrelerini ayırt edemezler. Son yıllarda erken evre fibrozisi saptayabilecek alternatif görüntüleme yöntemleri üzerine çalışmalar yoğunlaştırılmıştır (10,74).

a.Transient elastografi: Transient elastografi (TE) ("FibroScan™"), karaciğer fibrozisinin derecesini belirlemek için en yaygın kullanılan noninvaziv yöntemdir. Dokuya verilen hafif genlikli ve düşük frekanslı bir titreşim ile karaciğer içinde dalga oluşturulur. Bu dalganın dokudaki yayılım hızı kilopascal (kPa) cinsinden ölçülür (10). 14 kPa'dan büyük değerler, posthepatektomi komplikasyonlarını, portal hipertansiyon ve komplikasyonlarını; 21 kPa'dan büyük değerler, sirozu düşündürür (77,78).

b.Akustik radyasyon kuvveti impuls görüntüleme (ARFI): İncelenen bölgenin esneklik özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan bir B-modu konvansiyonel hepatik ultrasonografi yöntemidir (10). 2,6 m/saniye'den yüksek ARFI değerleri, sirozu düşündürür (79).

c.Manyetik rezonans elastografi (MRE): Düşük frekanslı (65 hertz) dalgaların karaciğerin sağ lobuna iletilmesinden sonra karaciğerin esnekliği ölçülür (80). Tek seferde hem elastografi hem de tüm karaciğerin morfolojik görüntülenmesini sağlaması, akustik pencere gereksiniminin olmaması ve operatör bağımsızlığı en önemli avantajlardır (10,75).

d.Proton manyetik rezonans (MR) spektroskopisi: Proton MR spektroskopisi, moleküler doku bileşiminin analizine olanak veren bir yöntemdir. Bu sayede hepatik yağ içeriğini değerlendirilebilmektedir (10).

e.Fibro-BT: Fibro-BT ile BT görüntülerinin optik analizi yapılarak fibrozisin derecesi değerlendirilir (80). Dezavantajı, zaman alıcı ve pahalı olmasıdır (10).

2.5.3.Hematolojik Parametrelerin İnflamasyon Belirteci Olarak Kullanımı

Hematolojik parametrelerden NLR, PLR, RPR ve LMR sistemik inflamasyon ile seyreden çok geniş yelpazede hastalık ve hasta grubunda çalışılmış, bu parametrelerin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Enfeksiyon, malignite, romatolojik hastalık veya pankreatit gibi inflamatuar hastalıklarda hematolojik parametreler gerek prognozu öngörmede, gerekse tedaviye yanıtı izlemede faydalı bulunmuştur (81-89). İnflamatuar süreçler, ateroskleroz gelişiminde önemli role sahip olduğundan bu parametrelerin akut koroner sendrom geçiren hastalarda prognoz belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (90). Aynı mekanizma üzerinden dolaylı olarak prediyabet, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi klinik tablolarda bu oranların yüksek olabileceği düşünülmüş ve çeşitli çalışmalarla bu hipotezler doğrulanmıştır. Örneğin, NLR'nin stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda metabolik sendrom açısından basit bir prediktör olduğu gösterilmiştir (91). Ayrıca NLR'nin dekompanze kalp yetmezliğinde uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). NLR ve PLR'nin enfeksiyonlarda inflamasyon belirteci olarak kullanılmasına yönelik pek çok çalışma mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada COVİD-19'da NLR'nin erken bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (82). Otoimmün bir hastalık olan ötiroid Hashimoto tiroiditi olan hastalarda NLR ve PLR'nin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (93). RPR'nin, kolorektal karsinomda prognostik belirteç olarak kullanılabileceği (85) ve akut pankreatitte mortaliteyi öngörebileceği gösterilmiştir (85). Ayrıca RPR'nin kronik karaciğer hastalığı olanlarda iyi bir fibrozis göstergesi olabileceği gösterilmiştir. Ancak kronik karaciğer hastalığının spesifik etiyolojilerine yönelik çalışmalar kısıtlı sayıdadır (87). NLR, PLR ve LMR, pulmoner emboli hastalarının prognozu ile ilişkilendirilmiştir (88). Bir başka çalışmada, LMR düşüklüğünün, HBV'ye bağlı gelişen karaciğer sirozu olan hastalarda mortaliteyi öngörebileceği gösterilmiştir (89). API (yaş+platelet indeksi) ise KHC'de nekroinflamatuar aktivite ve fibrozisi tanımlamak için geliştirilmiş olan, yaş ve trombosit sayısı için belirlenen skorların toplanmasıyla hesaplanan bir hematolojik indekstir. API ile yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. API'nin, hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda

nekroinflamatuar aktivite ve fibrozisin doğru tahmin edilmesini sağladığı gösterilmiş, ancak negatif kestirim değerinin erken evre fibrozisli hastalarda karaciğer biyopsisini önleyecek kadar yüksek olmadığı görülmüştür (94).

2.6.TEDAVİ

2.6.1. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)'nin 2017 yılında yayınladığı kılavuza göre hepatit B enfeksiyonu olan hastaların tedavi endikasyonları aşağıdaki gibi belirtilmiştir:

1-HBV DNA >2.000 IU/mL, ALT >NÜS ve/veya orta-ağır derece karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan tüm HBeAg pozitif veya negatif KHB hastaları tedavi edilmelidir.

2-Kompanze veya dekompanze sirozu olan hastalar HBV DNA pozitif ise ALT düzeylerinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir.

3-HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT >2xNÜS ise karaciğer fibrozisinin derecesine bakılmaksızın tedavi edilmelidir.

4-HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, nekroinflamasyonun veya fibrozisin şiddetine bakılmaksızın 30 yaşın üzerindeyse tedavi edilebilir.

5-HBeAg pozitif veya HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan ve ailede HCC veya siroz öyküsü olan ve ekstrahepatik belirtileri olan hastalar, tipik tedavi endikasyonları karşılanmasa bile tedavi edilebilir.

Tedavi endikasyonu olmayan 30 yaşın altındaki HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu olanların en az 3-6 ayda bir, HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu olan ve serum HBV DNA <2.000 IU/ml olanların 6-12 ayda bir ve HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu olan ve serum HBV DNA ≥2000 IU/ml olanların ilk yıl 3 ayda bir ve sonrasında 6 ayda bir izlenmesi önerilmektedir (6).

2.6.2.Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

a.Nükleosit ve nükleotid analogları:

Tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamide fumarat ve entekavir, yüksek etkinlikleri, düşük oranda yan etkileri ve antiviral direncin nadir olması nedeniyle tedavide ilk tercihtir. Uzun süreli tedaviye uyumsuzluk sonucu hastaların en az %10-15'inde alevlenmeler görülebilir (95-97). Lamivudin, uzun dönem

tedavide yüksek direnç oranları nedeni ile; telbivudin ve adefovir dipivoksil ise yüksek direnç oranları ve yan etkileri nedeni ile ilk tercih olarak önerilmemektedir (5, 98).

b.Pegile interferon-alfa (Peg-IFN-α)

En önemli avantajı, tedavi süresinin sınırlı olması ve cevap elde edildiğinde kalıcı olmasıdır (99,100). Ancak özellikle genotip D'de başarı oranı çok düşüktür. Yorgunluk, ateş, titreme, depresyon ve sitopeni vb yan etkiler görülebilmektedir (101).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA ONAYI

Bu araştırma retrospektif bir çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 19.02.2021 tarihinde E-48865165-302.14.01-12330 numaralı kararı ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.04.2021 tarihinde HNEAH-KAEK 2021/133-3357 numaralı kararı ile onay almıştır.

3.2. OLGULAR

3.2.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamızda Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 01.01.2011-30.10.2020 tarihleri arasında KHB tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılmış 18 yaş ve üzeri hastaların anamnezleri, patoloji raporları, biyokimyasal test ve tam kan sayımı sonuçları otomasyon sistemi üzerinden tarandı.

3.2.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

1.Yaş ≥18 olması

2.6 aydan uzun süreden beri bilinen HBsAg pozitifliği

3.Kayıtlarda karaciğer biyopsisi sonuçlarının olması

4.Kayıtlarda HBeAg, anti HBe ve HBV DNA sonuçlarının olması

5.Kayıtlarda karaciğer biyopsisinin yapıldığı tarihten önceki 3 ay içinde yapılmış olan ve noninvaziv skorların hesaplanması için gerekli olan tam kan sayımı, AST ve ALT tetkiklerinin sonuçlarının bulunması

6.Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce KHB tedavisi almamış olması

7.HCV, HDV veya HIV ile koinfekte olmaması

8.KHB dışında kronik karaciğer hastalığı olmaması

9.Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu yapılmamış olması

3.2.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

1.Yaş <18 olması

2.Kayıtlarda karaciğer biyopsisi sonuçlarının olmaması

3.Kayıtlarda HBeAg, anti HBe ve HBV DNA sonuçlarının olmaması

4.Kayıtlarda karaciğer biyopsisinin yapıldığı tarihten önceki 3 ay içinde yapılmış tam kan sayımı, AST ve ALT tetkiklerinin sonuçlarının bulunmaması

5.Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce KHB tedavisi almış olması

6.HCV, HDV veya HIV ile koinfekte olması

7.KHB'ye eşlik eden kronik karaciğer hastalığı olması

8.Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu yapılmış olması

9.Hematolojik hastalığı olanlar

10.Malignite hastaları

11.Kronik enfeksiyonu veya kronik sistemik inflamatuar hastalığı olanlar

12.Tam kan sayımı parametrelerini etkileyecek ilaç kullanımı olan hastalar

3.3.KULLANILAN CİHAZLAR VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

AST, ALT, ALP, GGT, total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, HBV DNA ve HBeAg, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvarında, Roche HITACHI Cobas™ 8000 cihazıyla çalışılmıştır. PT, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuarında, Stago™ STA Compact Max cihazıyla çalışılmıştır. INR, Uluslararası Duyarlılık İndeksi formülü (hastanın PT'si/ortalama normal PT) kullanılarak hesaplanmıştır. Tam kan sayımı parametreleri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuarında, Mindray™ BC-6800 cihazında çalışılmıştır.

Ultrasonografi eşliğinde, perkütan olarak trucut iğne ile alınan örnekler, %10'luk formaldehit içerisine konularak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Laboratuarı'na gönderilmiştir. Formaldehit ile fikse edilmiş olan örnekler daha sonra parafine gömülmüş; hematoksilen eozin, masson trikom ve retikülin ile boyanarak

incelenmiştir. En az 11 portal alan içeren örneklerde nekroinflamasyon, Knodell skoruna göre; fibrozis, Ishak skorlamasına göre evrelendirilmiştir. F0-2, hafif fibrozis; F3-6, belirgin fibrozis; F0-4, nonsiroz; F5-6, siroz olarak tanımlanmıştır.

Aşağıda belirtilen noninvaziv test panelleri ile hesaplanan skorlar, karaciğer biyopsisinde saptanmış fibrozis evresi ile karşılaştırılarak, belirgin fibrozis ve siroz varlığını öngörmede kullanılıp kullanılmayacağı istatistiksel yöntemler ile araştırılmıştır.

APRI = [(AST/NÜS) / platelet sayısı] x 100

FIB-4= (Yaş x AST)/(platelet sayısı x √ALT)

NLR = Nötrofil sayısı / lenfosit sayısı

PLR = Platelet sayısı / lenfosit sayısı

RPR = RDW / platelet sayısı

LMR = Lenfosit sayısı / monosit sayısı

API= Yaş (<30: 0 30-39: 1, 40-49: 2, 50-59: 3, 60-69: 4, ≥70: 5) + platelet (≥225: 0, 200-224: 1, 175-199: 2, 150-174: 3, 125-149: 4, <125: 5)

3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma evreninden basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile örneklem genişliği hesaplaması yapıldığında, istatistiksel analizin güçlü olması için α=0,05 düzeyinde %95 güç aralığında, ölçek için görülüş sıklığı 0,5 ve görülüş sıklığına göre yapılmak istenen ± sapma 0,05 olduğu durumda 340 hasta evren kabul edildiğinde gerekli değerler formülde yerine konulduğunda toplanması gereken minimum hasta sayısı 181 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin

incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman’s rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4-BULGULAR

Çalışmaya toplam 309 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 42,91±12,86 yıl idi. Hastaların 110'u (%35,6) kadın ve 199'u (%64,4) erkek idi. Karaciğer biyopsisinde hastaların 91'inde (%29,4) belirgin fibrozis ve 22'sinde (%7,1) siroz var iken; 54'ünde (%17,5) hepatosteatoz vardı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de, laboratuar bulguları Tablo 3'de ve noninvaziv fibrozis test sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (yıl), ortalama±SS (medyan)	42,91±12,86 (42)
Cinsiyet (erkek), n (%)	199 (64,4)
Diyabetes mellitus, n (%)	25 (8,1)
Hipertansiyon, n (%)	44 (14,2)
Hiperlipidemi, n (%)	16 (5,2)
Hepatosteatoz, n (%)	54 (17,5)
Fibrozis, n (%)	
0	43 (13,9)
1	94 (30,4)
2	81 (26,2)
3	50 (16,2)
4	19 (6,1)
5	13 (4,2)
6	9 (2,9)
Belirgin fibrozis, n (%)	91 (29,4)
Siroz, n (%)	22 (7,1)

SS: standart sapma

Tablo 3: Hastaların laboratuar bulguları

	Ort±SS (medyan)
AST (IU/L)	70,4±131,56 (35,00)
AST/NÜS	2,03±4,03 (1,03)
ALT (IU/L)	112,79±209,79 (51,00)
ALT/NÜS	2,82±5,17 (1,26)
ALP (¹) (IU/L)	81,19±45,92 (74)
ALP/NÜS	0,56±0,31 (0,51)
GGT(¹) (IU/L)	52,93±134,27 (27)
GGT/NÜS	0,95±2,12 (0,52)
Total protein (²) (g/dL)	7,21±0,59 (7.20)
Albumin (²) (g/dL)	4,20±3,56 (4,10)
Total bilirubin (³) (mg/dL)	0,98±2,14 (0,63)
Direkt bilirubin (³) (mg/dL)	0,57±2,34 (0,25)
PT (sn)	13,26±2,19 (13,50)
INR (⁴)	1,28±1,58 (1,06)
HBV DNA (IU/mL) (⁵)	23.998.958,20±91.323.121,94 (488.629)
WBC (10^3/µL)	6.547,22±1.766,54 (6.460)
Nötrofil (10^3/µL)	3.808,51±1.353,21 (3.620,88)
Bazofil (10^3/µL)	48,47±29,96 (44,68)
Eozinofil (10^3/µL)	162,24±147,25 (131,67)
Lenfosit (10^3/µL)	2.018,63±663,02 (1.988,30)
Monosit (10^3/µL)	509,03±174,92 (472,66)
Hemoglobin (g/dL)	13,85±1,55 (14,10)
Hematokrit (%)	41,48±4,88 (42,10)
MCV (fL)	88,9±5,71 (89,60)
RDW (%)	14,81±1,66 (14,70)
Platelet (10^3/µl)	202,8±59,90 (200,00)
MPV (fL)	8,75±1,55 (8,56)

(¹) : 1 hastada eksik, (²) : 10 hastada eksik, (³) : 9 hastada eksik, (⁴) : 2hastada eksik, (⁵) : 12 hastada eksik; ALP: alkalen fosfataz, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asidi, INR: uluslararası düzeltme oranı, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MPV: ortalama platelet hacmi, NÜS: normalin üst sınırı, PT: protrombin zamanı, RDW: eritrosit dağılım genişliği, WBC: beyaz kan hücresi

Tablo 4: Noninvaziv fibrozis testleri

	Ort±SS (medyan)
NLR	2,05±0,99 (1,84)
PLR	109,04±44,35 (101,10)
RPR	0,08±0,03 (0,07)
LMR	4,28±1,78 (4,03)
API	3,60±2,27 (3,00)
APRI	1,10±1,87 (0,54)
FIB-4	1,56±1,36 (1,10)

NLR:nötrofil/lenfosit oranı, PLR:platelet/lenfosit oranı, RPR:RDW/platelet oranı, LMR:lenfosit/monosit oranı, API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, FIB-4:fibrozis-4 indeksi

Fibrozis skoru ile NLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05).

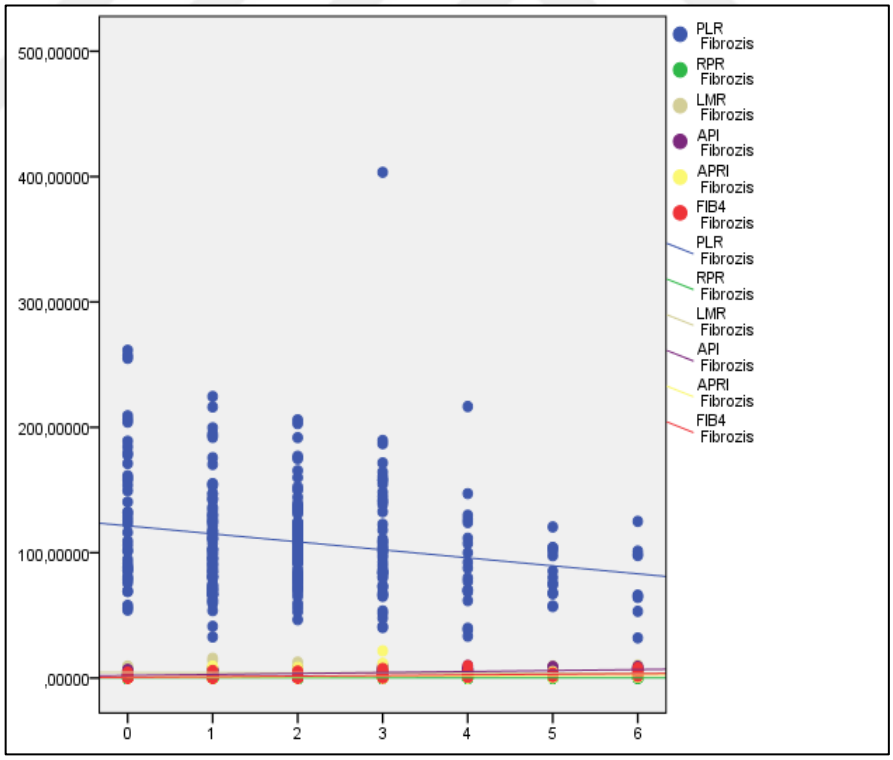
Fibrozis skoru ile PLR değerleri arasında ters yönlü, %17,3 düzeyinde (p:0,002; p<0,05); RPR değerleri arasında pozitif yönlü, %47,2 düzeyinde (p:0,000; p<0,05); LMR değerleri arasında ters yönlü, %15,2 düzeyinde (p:0,007; p<0,05); API değerleri arasında pozitif yönlü, %41,4 düzeyinde (p:0,000; p<0,05); APRI değerleri arasında pozitif yönlü, %39,2 düzeyinde (p:0,000; p<0,05) ve FIB-4 değerleri arasında pozitif yönlü, %46,2 düzeyinde (p:0,000; p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Tablo 5, Şekil 2).

Tablo 5: Fibrozis skoru ile NLR, PLR, RPR, LMR, API, APRI ve FIB-4 parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Fibrozis	
	r	**p**
NLR^{+}	-0,012	0,829
PLR^{+}	-0,173	0,002*
RPR	0,472	0,000*
LMR^{+}	-0,152	0,007*
API^{+}	0,414	0,000*
APRI^{+}	0,392	0,000*
FIB-4^{+}	0,462	0,000*

Pearson Korelason Analizi $^{+}$*Spearman Rho Korelasyon Analizi* *$p<0.05$

API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, LMR:lenfosit/monosit oranı, NLR:nötrofil/lenfosit oranı, PLR:platelet/lenfosit oranı, RPR:RDW/platelet oranı



Şekil 2: Fibrozis skoru ile PLR, RPR, LMR, API, APRI ve FIB-4 parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

4.1.BELİRGİN FİBROZİSİ ÖNGÖRMEDE NONİNVAZİV FİBROZİS TESTLERİ

Belirgin fibrozis olanların yaş ortalamaları, belirgin fibrozis olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Belirgin fibrozis olmayanların %58,3'ü, belirgin fibrozis olanların %79,1'i erkekti ($p<0,05$).

Belirgin fibrozis olanlar ve olmayanlar arasında HBeAg pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$)

Belirgin fibrozis olanların AST, AST/NÜS, ALT, ALT/NÜS, ALP, ALP/NÜS, GGT, GGT/NÜS, total bilirubin, direkt bilirubin, PT ve INR değerleri, belirgin fibrozis olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Belirgin fibrozis olanların albumin, WBC, nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri, belirgin fibrozis olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$).

Belirgin fibrozis olanlar ve olmayanlar arasında total protein, HBV DNA, bazofil, eozinofil, monosit, hemoglobin, hematokrit, RDW ve MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Belirgin fibrozis olanların RPR, API, APRI ve FIB-4 değerleri, belirgin fibrozis olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Belirgin fibrozis olanların PLR ve LMR değerleri, belirgin fibrozis olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$).

Belirgin fibrozis olanlar ve olmayanlar arasında NLR parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlam fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Belirgin fibrozis olanlar ve olmayanlar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Belirgin Fibrozis		**p**
	Yok	**Var**	
	Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	
Yaş (yıl)	40,00±11,60	49,88±13,10	[1]**0,000***
Cinsiyet (erkek), n (%)	127 (%58,3)	72 (%79,1)	[3]**0,001***
Cinsiyet (kadın), n (%)	91 (%41,7)	19 (%20,9)	[3]**0,001***
HBeAg (pozitif), n (%)	37 (%18,4)	18 (%20,5)	[3]**0,806**
AST (IU/L)	55,71±81,55 (33,5)	105,59±203,53 (46)	[2]**0,000***
AST/NÜS	1,60±2,25 (0,9)	3,07±6,46 (1,3)	[2]**0,000***
ALT (IU/L)	99,81±204,07 (48)	143,90±220,97 (61)	[2]**0,009***
ALT/NÜS	2,50±4,92 (1,2)	3,58±5,69 (1,5)	[2]**0,015***
ALP (IU/L)	73,92±24,56 (71)	98,55±72,90 (87)	[2]**0,000***
ALP/NÜS	0,51±0,16 (0,5)	0,67±0,49 (0,6)	[2]**0,000***
GGT (IU/L)	34,08±41,06 (23)	98,60±234,72 (44)	[2]**0,000***
GGT/NÜS	0,65±0,67 (0,4)	1,66±3,68 (0,9)	[2]**0,000***
Total protein (g/dL)	7,19±0,58	7,25±0,61	[1]**0,410**
Albumin (g/dL)	4,35±4,22 (4,1)	3,84±0,52 (4)	[2]**0,001***
Total bilirubin (mg/dL)	0,80±1,07 (0,6)	1,40±3,53 (0,7)	[2]**0,005***
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,48±2,11 (0,2)	0,80±2,80 (0,3)	[2]**0,000***
PT (sn)	13,01±2,04 (13,2)	13,86±2,42 (14,1)	[2]**0,000***
INR	1,23±1,46 (1,1)	1,41±1,85 (1,1)	[2]**0,000***
HBV DNA (IU/mL)	27132018,31±106149649,51 (215491)	16792919,94±39767960,26 (1293670)	[2]**0,071**
WBC (10^3/µL)	6.721,01±1.730,65	6.130,88±1.791,53	[1]**0,007***
Nötrofil (10^3/µL)	3.930,25±1.360,84	3.516,88±1.296,02	[1]**0,014***
Bazofil (10^3/µL)	49,01±31,18 (46,6)	47,19±26,94 (42,6)	[2]**0,720**
Eozinofil (10^3/µL)	161,24±145,02 (132,4)	164,64±153,25 (127,6)	[2]**0,642**
Lenfosit (10^3/µL)	2.071,26±640,26	1.892,57±702,32	[1]**0,031***
Monosit(10^3/µL)	508,73±175,70	509,78±173,99	[1]**0,962**
Hemoglobin (g/dL)	13,78±1,56 (14)	14,00±1,54 (14,2)	[2]**0,237**
Hematokrit (%)	41,26±4,98 (42)	42,01±4,59 (42,8)	[2]**0,167**
MCV (fL)	88,35±5,52 (89)	90,24±5,96 (91,3)	[2]**0,001***
RDW (%)	14,81±1,73 (14,7)	14,81±1,49 (14,6)	[2]**0,765**
Platelet (10^3/µl)	215,90±55,71	171,39±58,15	[1]**0,000***
MPV (fL)	8,75±1,60	8,73±1,42	[1]**0,919**

Tablo 6: Belirgin fibrozis olanlar ve olmayanlar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi (devamı)

	Belirgin Fibrozis		**p**
	Yok	**Var**	
	Ort±SS ***(medyan)***	**Ort±SS** ***(medyan)***	
NLR	2,05±0,94 (1,9)	2,05±1,11 (1,8)	**[2]0,949**
PLR	112,68±41,65 (103,6)	100,31±49,39 (92,4)	**[2]0,004***
RPR	0,07±0,02	0,10±0,04	**[1]0,000***
LMR	4,41±1,82 (4,1)	3,98±1,63 (3,8)	**[2]0,015***
API	2,90±1,78 (3)	5,25±2,46 (5)	**[2]0,000***
APRI	0,81±1,22 (0,5)	1,77±2,77 (1)	**[2]0,000***
FIB-4	1,14±0,82 (0,9)	2,56±1,81 (2,1)	**[2]0,000***

*[1]Student t Test [2]Mann Whitney U Test [3]Continuity (Yates) Düzeltmesi *p<0.05*

ALP:alkalen fosfataz, ALT:alanin aminotransferaz, API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, AST:aspartat aminotransferaz, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, GGT:gama glutamil transferaz, HBV DNA:hepatit B virüsü deoksiribonükleik asidi, INR:uluslararası düzeltme oranı, LMR:lenfosit/monosit oranı, MCV:ortalama eritrosit hacmi, MPV:ortalama platelet hacmi, NLR:nötrofil/lenfosit oranı, NÜS:normalin üst sınırı, PLR:platelet/lenfosit oranı, PT:protrombin zamanı, RDW:eritrosit dağılım genişliği, RPR: RDW/platelet oranı, WBC:beyaz kan hücresi

Belirgin fibrozisi öngörmede PLR, RPR, LMR, API, APRI ve FIB-4 için ROC eğrisi şekil 3'da çizilmiş olup, bulgular Tablo 7'de gösterilmiştir.

Belirgin fibrozisi öngörmede PLR için ROC eğrisi altında kalan alan 0,604, standart hatası 0,036'dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,004; p<0,05). PLR için tespit edilen kesim noktası ≤109,1'dir. Bu değerin duyarlılığı %71,4, özgüllüğü %46,8 olarak bulundu (Şekil 4).

Belirgin fibrozisi öngörmede RPR için ROC eğrisi altında kalan alan 0,712, standart hatası 0,034'tür. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05). RPR için tespit edilen kesim noktası >0,08'dir. Bu değerin duyarlılığı %62,6, özgüllüğü %77,1 olarak bulundu (Şekil 5).

Belirgin fibrozisi öngörmede LMR için ROC eğrisi altında kalan alan 0,587, standart hatası 0,036'dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,015; p<0,05). LMR için tespit edilen kesim noktası ≤4,42'dir. Bu değerin duyarlılığı %76,9, özgüllüğü %41,3 olarak bulundu (Şekil 6).

Belirgin fibrozisi öngörmede API için ROC eğrisi altında kalan alan 0,770, standart hatası 0,031'dir. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde

yüksek bulundu. (p:0,001; p<0,05). API için tespit edilen kesim noktası >5'tir. Bu değerin duyarlılığı %49,5, özgüllüğü %90,4 olarak bulundu (Şekil 7).

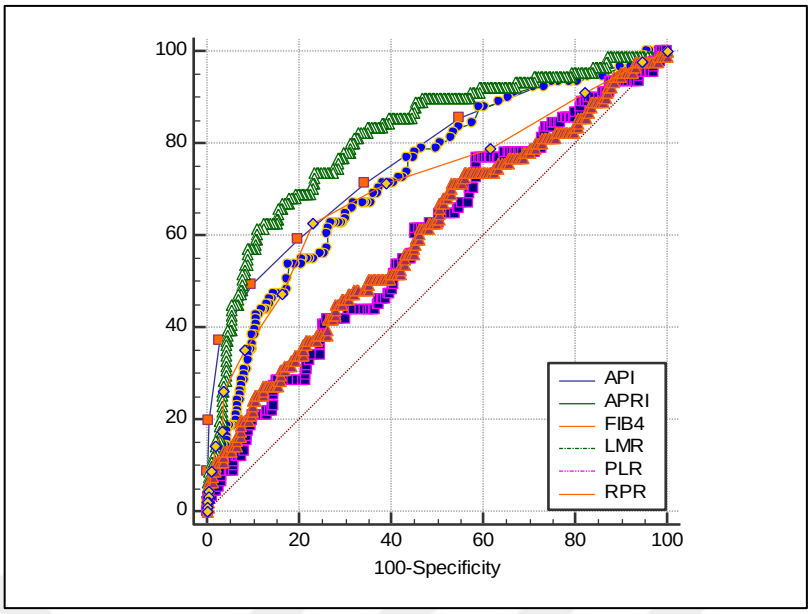
Belirgin fibrozisi öngörmede APRI için ROC eğrisi altında kalan alan 0,726, standart hatası 0,032'dir. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05). APRI için tespit edilen kesim noktası >0,94'tür. Bu değerin duyarlılığı %53,8, özgüllüğü %82,1 olarak bulundu (Şekil 8).

Belirgin fibrozisi öngörmede FIB-4 için ROC eğrisi altında kalan alan 0,816, standart hatası 0,028'dir. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05). FIB-4 için tespit edilen kesim noktası >1,84'tür. Bu değerin duyarlılığı %61,5, özgüllüğü %88,9 olarak bulundu (Şekil 9).

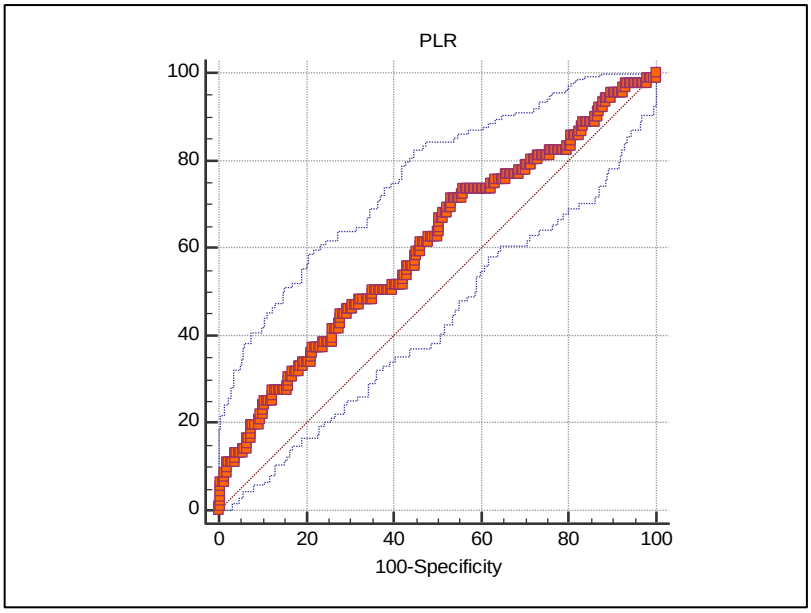
Tablo 7: Belirgin fibrozisi öngörmede noninvaziv testlerin AUROC eğrileri

	AUC	**SE**	**95% CI**	**p**	**Kesim Noktası**	**Duyarlılık**	**Özgüllük**
PLR	0,604	0,036	0,547-0,659	0,004*	≤109,1	71,4	46,8
RPR	0,712	0,034	0,658-0,762	0,001*	>0,08	62,6	77,1
LMR	0,587	0,036	0,530-0,643	0,015*	≤4.42	76,9	41,3
API	0,770	0,031	0,719-0,816	0,001*	>5	49,5	90,4
APRI	0,726	0,032	0,673-0,775	0,001*	>0,94	53,8	82,1
FIB-4	0,816	0,028	0,768-0,857	0,001*	>1,84	61,5	89,0

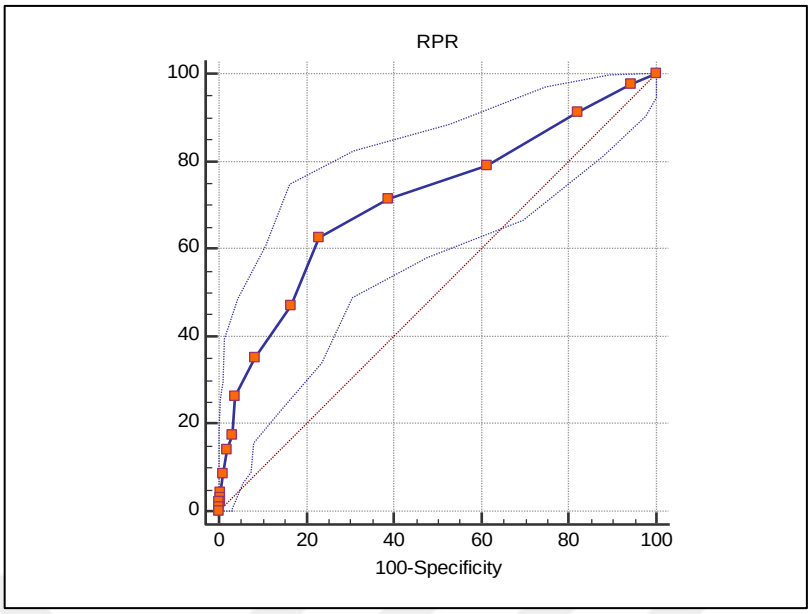
API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, AUC:eğri altındaki alan, AUROC:alıcı çalışma karakteristiği eğrisi altındaki alan, Cl:güven aralığı, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, LMR:lenfosit/monosit oranı, PLR:platelet/lenfosit oranı, RPR:RDW/platelet oranı, SE:standart hata



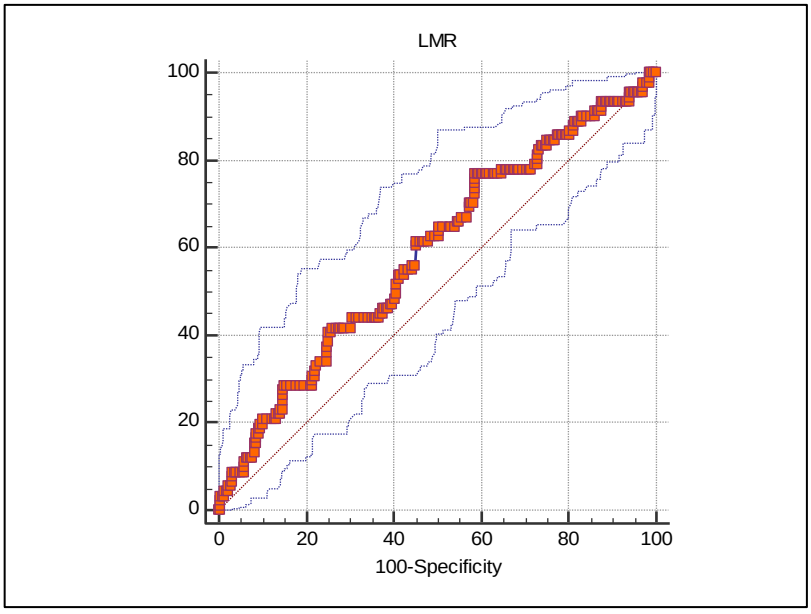
Şekil 3: Belirgin fibrozisi ön görmede API, APRI, FIB-4, LMR, PLR ve RPR için ROC eğrilerinin karşılaştırılması



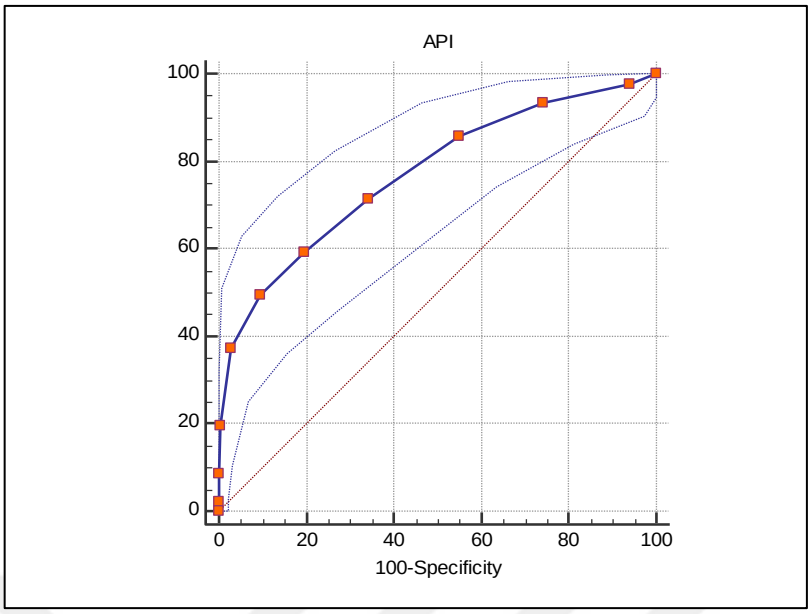
Şekil 4: Belirgin fibrozisi ön görmede PLR için ROC eğrisi



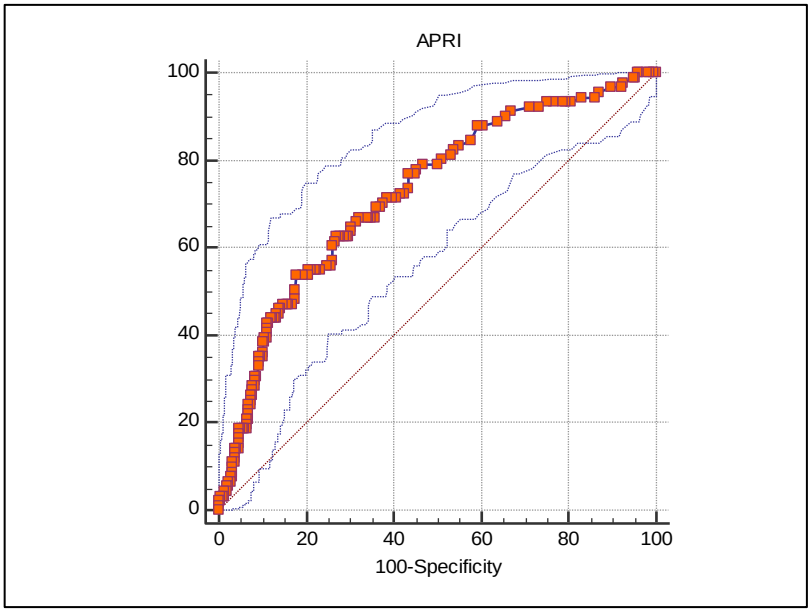
Şekil 5: Belirgin fibrozisi ön görmede RPR için ROC eğrisi



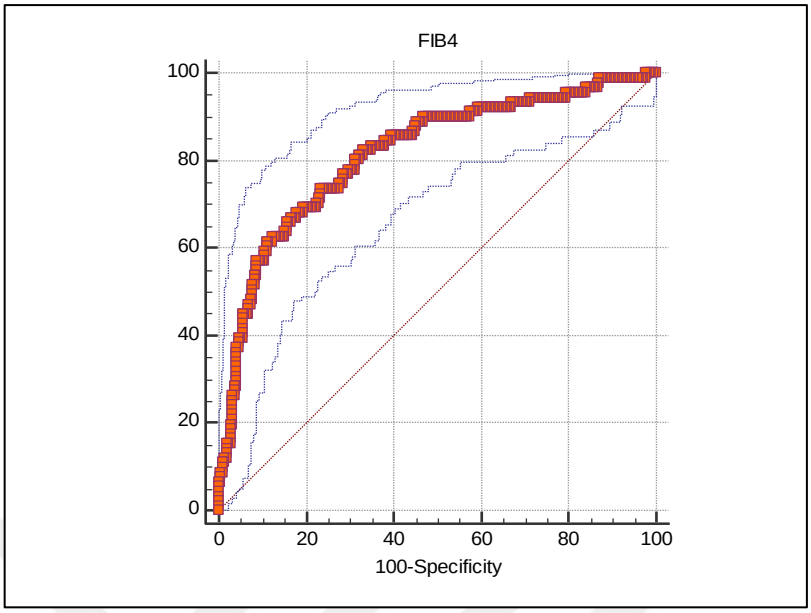
Şekil 6: Belirgin fibrozisi ön görmede LMR için ROC eğrisi



Şekil 7: Belirgin fibrozisi ön görmede API için ROC eğrisi



Şekil 8: Belirgin fibrozisi ön görmede APRI için ROC eğrisi



Şekil 9: Belirgin fibrozisi ön görmede FIB-4 için ROC eğrisi

Belirgin fibrozisi öngörmede FIB-4 parametresi, PLR, LMR ve RPR'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önemli bulundu ($p<0,05$). FIB-4 parametresi ile API arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Belirgin fibrozisi öngörmede APRI parametresi, LMR ve PLR'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önemli bulundu ($p<0,05$). APRI parametresi ile RPR ve API arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,701$ ve $p=0,226$).

Belirgin fibrozisi öngörmede API parametresi, PLR, RPR ve LMR'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önemli bulundu ($p<0,05$).

Belirgin fibrozisi öngörmede RPR parametresi, PLR ve LMR'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önemli bulundu ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Belirgin fibrozisi öngörmede PLR, RPR, LMR ve API ile APRI ve FIB-4'ün ROC eğrileri altında kalan alanların karşılaştırılması

	Fark	Standart hata	%95 güven aralığı	Z istatistiği	p
APRI vs PLR	0,122	0,044	0,037-0,208	2,801	0,005
APRI vs RPR	0,014	0,036	-0,057-0,084	0,384	0,701
APRI vs LMR	0,139	0,047	0,047-0,230	2,966	0,003
APRI vs API	0,044	0,037	-0,027-0,116	1,210	0,226
FIB-4 vs PLR	0,212	0,042	0,130-0,294	5,065	0,001
FIB-4 vs RPR	0,104	0,032	0,041-0,166	3,221	0,001
FIB-4 vs LMR	0,228	0,043	0,145-0,312	5,344	0,001
FIB-4 vs API	0,046	0,024	-0,002-0,093	1,883	0,059
API vs PLR	0,167	0,036	0,096-0,237	4,635	0,001
API vs RPR	0,058	0,023	0,014-0,102	2,577	0,010
API vs LMR	0,183	0,046	0,092-0,274	3,943	0,001
RPR vs PLR	0,109	0,036	0,0372-0,180	2,981	0,003
RPR vs LMR	0,125	0,049	0,029-0,221	2,548	0,011
LMR vs PLR	0,016	0,061	-0,103-0,135	0,269	0,788
FIB-4 vs APRI	0,090	0,023	0,045-0,134	3,974	0,001

API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, LMR:lenfosit/monosit oranı, PLR:platelet/lenfosit oranı, RPR:RDW/platelet oranı

Tablo 9: Belirgin fibrozisi ön görmede noninvaziv testlerin tanısal güvenilirliği

		Belirgin fibrozis		Toplam	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)
		Yok	Var					
		n (%)	n (%)	n (%)				
APRI	≤ 0,5	122 (%39,5)	21 (%6,8)	143 (%46,3)	76,92	55,96	42,17	85,31
	> 0,5	96 (%31,1)	70 (%22,7)	166 (%53,7)				
	≤ 1,5	196 (%63,4)	59 (%19,1)	255 (%82,5)	35,16	89,91	59,26	76,86
	>1,5	22 (%7,1)	32 (%10,4)	54 (%17,5)				
FIB-4	≤ 1,45	169 (%54,7)	28 (%9,1)	197 (%63,8)	69,23	77,52	56,19	85,82
	>1,45	49 (%15,9)	63 (%20,4)	112 (%36,2)				
	≤ 3,25	211 (%68,3)	72 (%23,3)	283 (%91,6)	20,88	96,79	73,03	74,60
	> 3,25	7 (%2,3)	19 (%6,1)	26 (%8,4)				
API	≤5	197 (%63,7)	46 (%14,8)	243 (%78,6)	49,45	90,37	68,12	81,11
	>5	21 (%6,7)	45 (%14,5)	66 (%21,3)				
RPR	≤0,08	156 (%50,4)	31 (%10)	187 (%60,5)	65,93	71,56	49,12	83,46
	>0,08	62 (%20)	60 (%19,4)	122 (%39,4)				
PLR	≤100	98 (%31,7)	52 (%16,8)	150 (%48,5)	57,14	55,05	34,67	75,47
	>100	120 (%38,8)	39 (%12,6)	159 (%51,4)				
LMR	≤4,5	133 (%43)	70 (%22,6)	203 (%65,6)	76,92	38,99	34,48	80,19
	>4,5	85 (%27,5)	21 (%6,7)	106 (%34,3)				

API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, LMR:lenfosit/monosit oranı, NPV:negatif kestirim değeri, PLR:platelet/lenfosit oranı, PPV:pozitif kestirim değeri, RPR:RDW/platelet oranı, Se:Duyarlılık, Spe:Özgüllük

Belirgin fibrozise göre APRI, FIB-4, API, RPR, PLR ve LMR gruplarının duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim ve negatif kestirim değerleri Tablo 9'da görüldüğü gibi tespit edildi.

APRI skoru için kesim noktası 0.5 olarak alındığında, duyarlılık %76,92, özgüllük %55,96, pozitif kestirim değeri %42,17 ve negatif kestirim değeri %85,31 olarak tespit edildi. APRI skoru için kesim noktası 1,5 olarak alındığında ise duyarlılık %35,16, özgüllük %89,91, pozitif kestirim değeri %59,26 ve negatif kestirim değeri %76,86 olarak tespit edildi.

FIB-4 skoru için kesim noktası 1,45 olarak alındığında, duyarlılık %69,23, özgüllük %77,52, pozitif kestirim değeri %56,19 ve negatif kestirim değeri %85,82

olarak tespit edildi. FIB-4 skoru için kesim noktası 3,25 olarak alındığında ise, duyarlılık %20,88, özgüllük %96,79, pozitif kestirim değeri %73,03 ve negatif kestirim değeri %74,60 olarak tespit edildi.

API skoru kesim noktası, %49,45 duyarlılık, %90,37 özgüllük, %68,12 pozitif kestirim değeri ve %81,11 negatif kestirim değeri ile 5 olarak saptandı.

RPR kesim noktası, %65,93 duyarlılık, %71,56 özgüllük, %49,12 pozitif kestirim değeri ve %83,46 negatif kestirim değeri ile 0,08 olarak saptandı.

PLR kesim noktası, %57,14 duyarlılık, %55,05 özgüllük, %34,67 pozitif kestirim değeri ve %75,47 negatif kestirim değeri ile 100 olarak saptandı.

LMR kesim noktası, %76,92 duyarlılık, %38,99 özgüllük, %34,48 pozitif kestirim değeri ve %80,19 negatif kestirim değeri ile 4,5 olarak saptandı.

4.2.SİROZU ÖNGÖRMEDE NONİNVAZİV FİBROZİS TESTLERİ

Siroz olmayanların yaş ortalamaları, siroz olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0,001; p<0,05).

Siroz olmayanların %63,1'i, siroz olanların %81,8'i erkekti (p>0,005).

Siroz olanlar ve olmayanlar arasında HBeAg pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05)

Siroz olanların AST, AST/NÜS, ALT, ALT/NÜS, ALP, ALP/NÜS, GGT, GGT/NÜS, total protein, total bilirubin, direkt bilirubin, PT ve INR değerleri, siroz olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05).

Siroz olanların albumin, WBC, nötrofil, monosit ve platelet değerleri, siroz olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,05).

Siroz olanlar ve olmayanlar arasında HBV DNA, bazofil, eozinofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW ve MPV parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Siroz olanların RPR, API, APRI ve FIB-4 değerleri, siroz olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05).

Siroz olanların PLR değerleri, siroz olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,05).

Siroz olanlar ve olmayanlar arasında NLR ve LMR parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10: Siroz olanlar ve olmayanlar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Siroz		p
	Yok	Var	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yaş	42,23±12,75	51,78±11,01	[1]**0,001***
Cinsiyet (erkek), n (%)	181 (%63,1)	18 (%81,8)	[3]**0,124**
Cinsiyet (kadın), n (%)	106 (%36,9)	4 (%18,2)	[3]**0,124**
HBeAg (pozitif), n (%)	52 (%19,5)	3 (%13,6)	[4]**0,777**
AST (IU/L)	67,94±134,54 (34)	102,55±78,69 (84,5)	[2]**0,000***
AST/NÜS	1,97±4,13 (1)	2,83±2,13 (2,3)	[2]**0,000***
ALT (IU/L)	108,86±209,6 (49)	164,09±210,39 (91)	[2]**0,011***
ALT/NÜS	2,73±5,18 (1,2)	3,96±4,98 (2,2)	[2]**0,011***
ALP (IU/L)	79,34±46,32 (72,5)	105,36±32,47 (103,5)	[2]**0,000***
ALP/NÜS	0,54±0,31 (0,5)	0,71±0,22 (0,7)	[2]**0,000***
GGT (IU/L)	45,84±120,87 (25)	145,18±235,94 (86,5)	[2]**0,000***
GGT/NÜS	0,84±1,92 (0,5)	2,35±3,65 (1,5)	[2]**0,000***
Total protein (g/dL)	7,18±0,58	7,51±0,68	[1]**0,013***
Albümin (g/dL)	4,24±3,69 (4,1)	3,72±0,58 (3,7)	[2]**0,012***
Total bilirubin (mg/dL)	0,87±1,36 (0,6)	2,35±6,23 (1,1)	[2]**0,001***
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,50±1,98 (0,2)	1,50±4,98 (0,4)	[2]**0,000***
PT (sn)	13,14±2,19 (13,4)	14,88±1,39 (15)	[2]**0,000***
INR	1,29±1,64 (1,1)	1,20±0,14 (1,2)	[2]**0,000***
HBV DNA (IU/mL)	25515819,72±94730854,57 (459788)	5038189,23±7603311,09 (832750,5)	[2]**0,763**
WBC (10^3/µL)	6640,91±1755,8	5325±1449,06	[1]**0,001***
Nötrofil (10^3/µL)	3874,46±1352,9	2948,23±1046,35	[1]**0,002***
Bazofil (10^3/µL)	48,75±30,61 (44,8)	44,91±19,78 (44,1)	[2]**0,844**
Eozinofil (10^3/µL)	163,94±150,01 (131,7)	140,04±104,71 (133,9)	[2]**0,488**
Lenfosit (10^3/µL)	2038,88±659,58	1754,45±666,25	[1]**0,052**
Monosit (10^3/µL)	514,50±176,66	437,75±134,17	[1]**0,047***
Hemoglobin (g/dL)	13,86±1,54 (14,1)	13,72±1,80 (13,6)	[2]**0,612**
Hematokrit (%)	41,52±4,84 (42,2)	41,06±5,46 (40,7)	[2]**0,598**
MCV (fL)	88,75±5,55 (89,5)	90,85±7,41 (92,1)	[2]**0,067**
RDW (%)	14,78±1,68 (14,6)	15,25±1,38 (15,1)	[2]**0,084**
Platelet (10^3/µl)	208,14±58,11	133,05±33,9	[1]**0,000***
MPV (fL)	8,73±1,55	8,90±1,50	[1]**0,638**

Tablo 10: Siroz olanlar ve olmayanlar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi (devam)

	Siroz		p
	Yok	Var	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
NLR	2,07±1,01 (1,8)	1,79±0,60 (1,8)	[2]**0,365**
PLR	111,14±44,89 (102,4)	81,66±23,62 (78,1)	[2]**0,001***
RPR	0,08±0,03	0,12±0,03	[1]**0,000***
LMR	4,27±1,73 (4)	4,43±2,33 (3,8)	[2]**0,703**
API	3,36±2,12 (3)	6,73±1,78 (7)	[2]**0,000***
APRI	1,02±1,88 (0,5)	2,14±1,39 (1,6)	[2]**0,000***
FIB-4	1,40±1,19 (1)	3,53±1,85 (3,2)	[2]**0,000***

[1]Student t Test [2]Mann Whitney U Test [3]Continuity (Yates) Düzeltmesi [4]Fisher's Exact Test
**p<0.05*

ALP:alkalen fosfataz, ALT:alanin aminotransferaz, API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, AST:aspartat aminotransferaz, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, GGT:gama glutamil transferaz, HBV DNA:hepatit B virüsü deoksiribonükleik asidi, INR:uluslararası düzeltme oranı, LMR:lenfosit/monosit oranı, MCV:ortalama eritrosit hacmi, MPV:ortalama platelet hacmi, NLR:nötrofil/lenfosit oranı, NÜS:normalin üst sınırı, PLR:platelet/lenfosit oranı, PT:protrombin zamanı, RDW:eritrosit dağılım genişliği, RPR: RDW/platelet oranı, WBC:beyaz kan hücresi

Sirozu öngörmede PLR, RPR, API, APRI ve FIB-4 için ROC eğrisi Şekil 10'te çizilmiş olup, bulgular Tablo 11'de gösterilmiştir.

Sirozu öngörmede PLR için ROC eğrisi altında kalan alan 0,715, standart hatası 0,05'tir. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05). FIB-4 için tespit edilen kesim noktası ≤104,2'dir. Bu değerin duyarlılığı %90,9, özgüllüğü %47,7 olarak bulundu (Şekil 11).

Sirozu öngörmede RPR için ROC eğrisi altında kalan alan 0,871, standart hatası 0,035'tir. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05). FIB-4 için tespit edilen kesim noktası >0,08'dir. Bu değerin duyarlılığı %90,9, özgüllüğü %69,7 olarak bulundu (Şekil 12).

Sirozu öngörmede API için ROC eğrisi altında kalan alan 0,878, standart hatası 0,031'dir. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05). API için tespit edilen kesim noktası >5'tir. Bu değerin duyarlılığı %77,3, özgüllüğü %82,9 olarak bulundu (Şekil 13).

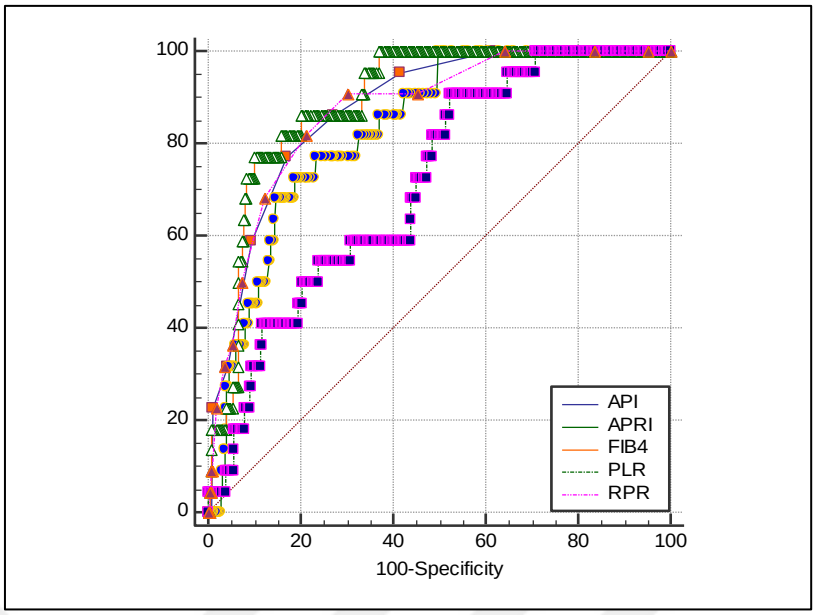
Sirozu öngörmede APRI için ROC eğrisi altında kalan alan 0,833, standart hatası 0,036'dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05). APRI için tespit edilen kesim noktası >0,95'tir. Bu değerin duyarlılığı %77,3, özgüllüğü %76,7 olarak bulundu (Şekil 14).

Sirozu öngörmede FIB-4 için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0,894, standart hatası 0,026'dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0,001; p<0,05). FIB-4 için tespit edilen kesim noktası >2,5'tir. Bu değerin duyarlılığı %77,3, özgüllüğü %89,9 olarak bulundu (Şekil 15).

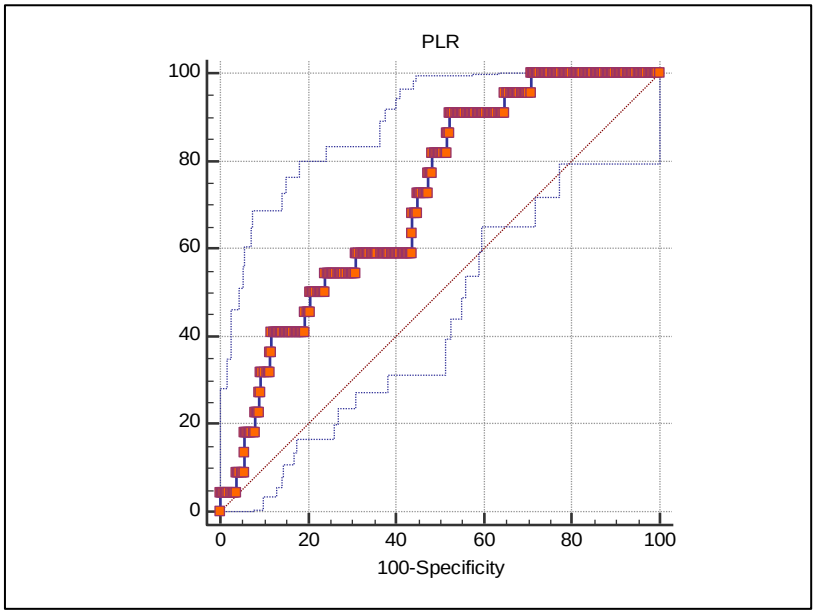
Tablo 11: Sirozu ön görmede noninvaziv testlerin AUROC eğrileri

	AUC	**SE**	**95% CI**	**p**	**Kesim Noktası**	**Duyarlılık**	**Özgüllük**
PLR	0,715	0,050	0,661-0,764	0,001*	≤104,2	90,9	47,7
RPR	0,871	0,035	0,828-0,906	0,001*	>0,08	90,9	69,7
API	0,878	0,031	0,837-0,913	0,001*	>5	77,3	82,9
APRI	0,833	0,036	0,787-0,873	0,001*	>0,95	77,3	76,7
FIB-4	0,894	0,026	0,855-0,926	0,001*	>2,5	77,3	89,9

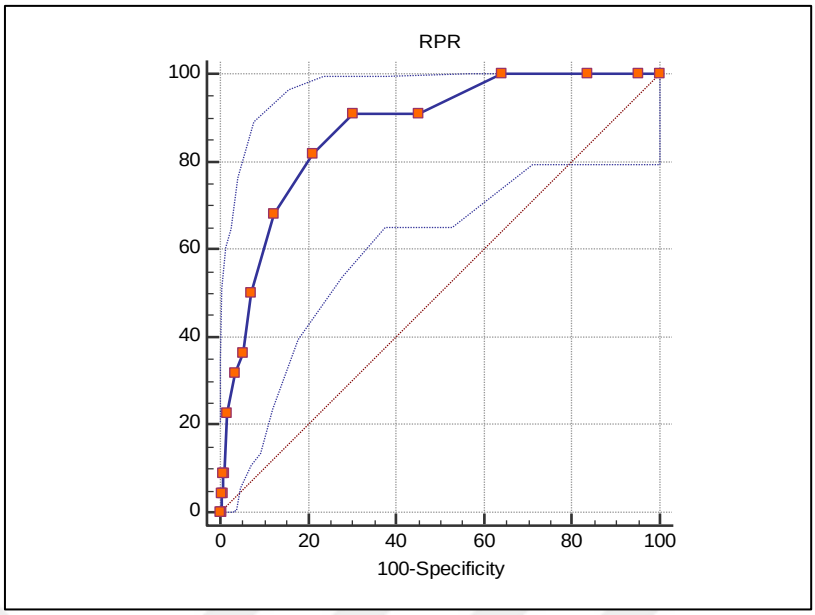
API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, AUC:eğri altındaki alan, AUROC:alıcı çalışma karakteristiği eğrisi altındaki alan, Cl:güven aralığı, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, PLR:platelet/lenfosit oranı, RPR:RDW/platelet oranı, SE:standart hata



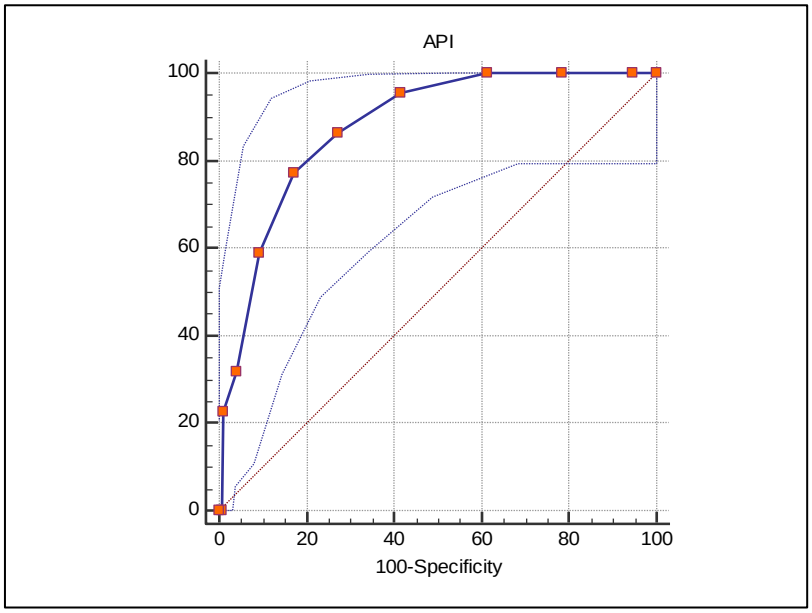
Şekil 10: Sirozu ön görmede API, APRI, FIB-4, PLR ve RPR için ROC eğrisi



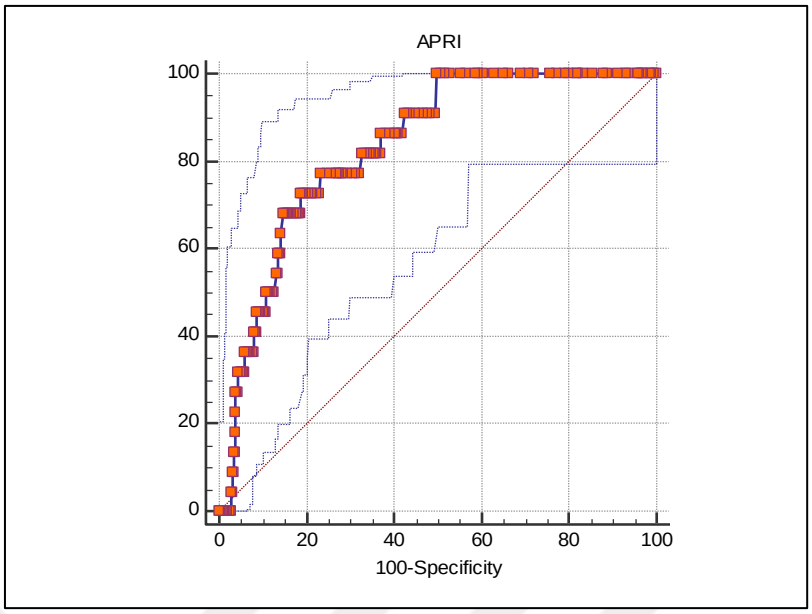
Şekil 11: Sirozu ön görmede PLR için ROC eğrisi



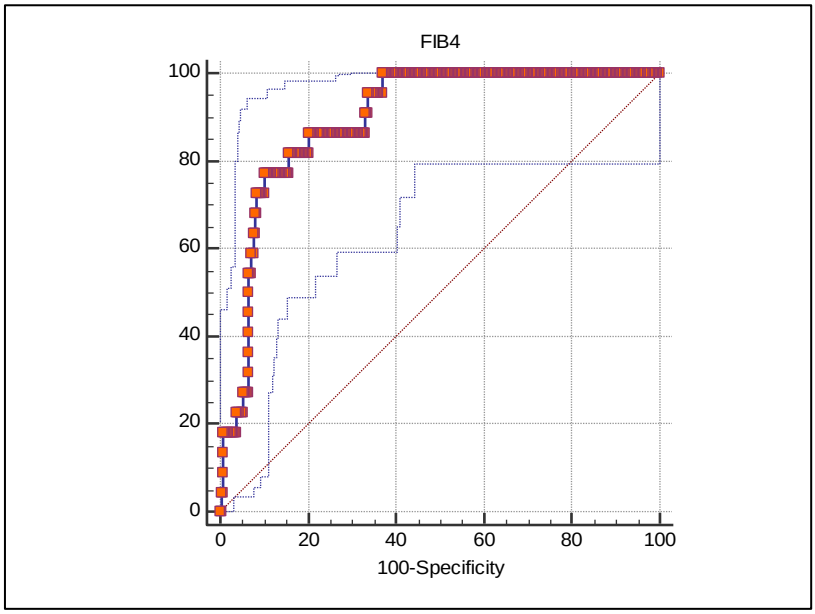
Şekil 12: Sirozu ön görmede RPR için ROC eğrisi



Şekil 13: Sirozu ön görmede API için ROC eğrisi



Şekil 14: Sirozu ön görmede APRI için ROC eğrisi



Şekil 15: Sirozu ön görmede FIB-4 için ROC eğrisi

Sirozu öngörmede FIB-4 parametresi, PLR'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önemli bulundu ($p<0,05$). FIB-4 ile API ve RPR arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sirozu öngörmede APRI parametresi, PLR'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önemli bulundu ($p<0,05$). APRI parametresi ile API ve RPR arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sirozu öngörmede API ve RPR arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sirozu öngörmede API ve RPR parametreleri, PLR'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önemli bulundu ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Sirozu öngörmede PLR, RPR ve API ile APRI ve FIB-4'ün ROC eğrileri altında kalan alanların karşılaştırılması

	Fark	Standard hata	%95 güven aralığı	Z istatistiği	p
APRI vs PLR	0,119	0,056	0,009-0,229	2,114	0,035
APRI vs RPR	0,038	0,041	-0,043-0,118	0,921	0,357
APRI vs API	0,045	0,048	-0,049-0,139	0,941	0,347
FIB-4 vs PLR	0,180	0,051	0,079-0,280	3,526	0,001
FIB-4 vs RPR	0,023	0,028	-0,031-0,077	0,847	0,397
FIB-4 vs API	0,016	0,029	-0,041-0,073	0,547	0,584
API vs PLR	0,164	0,053	0,061-0,267	3,120	0,002
API vs RPR	0,007	0,026	-0,043-0,058	0,285	0,776
RPR vs PLR	0,156	0,055	0,049-0,264	2,859	0,004
FIB-4 vs APRI	0,061	0,024	0,014-0,108	2,542	0,011

API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, PLR:platelet/lenfosit oranı, RPR:RDW/platelet oranı

Tablo 13: Sirozu ön görmede noninvaziv testlerin tanısal güvenilirliği

		Siroz		Toplam	Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)
		Yok	Var					
		n (%)	n (%)	n (%)				
APRI	≤ 1	225 (%72,8)	6 (%1,9)	231 (%74,8)	72,73	78,4	20,51	97,4
	>1	62 (%20,1)	16 (%5,2)	78 (%25,2)				
	≤ 2	262 (%84,8)	12 (%3,9)	274 (%88,7)	45,45	91,29	28,57	95,62
	>2	25 (%8,1)	10 (%3,2)	35 (%11,3)				
FIB-4	≤1,17	163 (%52,8)	0	163 (%52,8)	100	56,79	15,03	59,86
	>1,17	124 (%40,1)	22 (%7,1)	146 (%47,2)				
	≤ 2,5	249 (%80,6)	5 (%1,6)	254 (%82,2)	77,27	86,76	30,85	98,04
	>2,5	38 (%12,3)	17 (%5,5)	55 (%17,8)				
API	≤5	238 (%77)	5 (%1,6)	243 (%78,6)	77,27	82,93	25,70	97,95
	>5	49 (%15,8)	17 (%5,5)	66 (%21,3)				
RPR	≤0,08	185 (%59,8)	2 (%0,6)	187 (%60,5)	90,91	64,46	16,35	98,93
	>0,08	102 (%33)	20 (%6,4)	122 (%39,4)				
PLR	≤100	134 (%43,3)	16 (%5,1)	150 (%48,5)	72,73	53,31	10,67	96,23
	>100	153 (%49,5)	6 (%1,9)	159 (%51,4)				

API:yaş+platelet indeksi, APRI:AST/platelet oranı indeksi, FIB-4:fibrozis-4 indeksi, NPV:negatif kestirim değeri, PLR:platelet/lenfosit oranı, PPV:pozitif kestirim değeri, RPR:RDW/platelet oranı, Se:Duyarlılık, Spe:Özgüllük

Siroza göre APRI, FIB-4, API, RPR ve PLR gruplarının duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim ve negatif kestirim değerleri Tablo 13'te görüldüğü gibi tespit edildi. APRI skoru için kesim noktası 1 olarak alındığında, duyarlılık %72,73, özgüllük %78,4, pozitif kestirim değeri %20,51 ve negatif kestirim değeri %97,4 olarak tespit edildi. APRI skoru için kesim noktası 2 olarak alındığında ise duyarlılık %45,45, özgüllük %91,29, pozitif kestirim değeri %28,57 ve negatif kestirim değeri %95,62 olarak tespit edildi.

FIB-4 skoru için kesim noktası 1,17 olarak alındığında, duyarlılık %100, özgüllük %56,79, pozitif kestirim değeri %15,03 ve negatif kestirim değeri %59,86 olarak tespit edildi. FIB-4 skoru için kesim noktası 2,5 olarak alındığında ise, duyarlılık %77,27, özgüllük %86,76, pozitif kestirim değeri %30,85 ve negatif kestirim değeri %98,04 olarak tespit edildi.

API skoru kesim noktası, %77,27 duyarlılık, %82,93 özgüllük, %25,70 pozitif kestirim değeri ve %97,95 negatif kestirim değeri ile 5 olarak saptandı.

RPR kesim noktası, %90,91 duyarlılık, %64,46 özgüllük, %16,35 pozitif kestirim değeri ve %98,93 negatif kestirim değeri ile 0,08 olarak saptandı.

PLR kesim noktası, %72,73 duyarlılık, %53,31 özgüllük, %10,67 pozitif kestirim değeri ve %96,23 negatif kestirim değeri ile 100 olarak saptandı.

5-TARTIŞMA

Bu çalışmada KHB'li hastalarda NLR, PLR, RPR, LMR ve API'nin belirgin fibrozisi ve sirozu öngörmedeki yeri araştırılmış ve bu testlerin tanısal doğruluğu APRI ve FIB-4 ile karşılaştırılmıştır. Hematolojik parametrelerden NLR değerleri ile fibrozis evreleri arasında korelasyon saptanmadı. Belirgin fibrozisi öngörmede API'nin AUROC değeri, diğer hematolojik parametrelerinkinden belirgin olarak yüksek iken; APRI ve FIB-4'ünkiler ile benzerdi. Ayrıca RPR'nin AUROC değeri, APRI'ninki ile benzerdi. Sirozu öngörmede API ve RPR'nin AUROC değerleri, PLR'den belirgin olarak yüksek iken; APRI ve FIB-4'ünkiler ile benzerdi. Hem belirgin fibrozisi hem de sirozu öngörmede FIB-4'ün AUROC değerleri, APRI'ninkinden yüksekti. Hem belirgin fibrozisi hem de sirozu öngörmede tüm testlerin negatif kestirim değerleri, pozitif kestirim değerlerinden yüksek bulundu.

Kronik karaciğer hasarına bağlı olarak gelişen hipersplenizm ve karaciğerde trombopoietin üretiminin azalması sonucunda platelet seviyesi düşmektedir. Bununla birlikte, KHB hastalarında yaş artışı ile birlikte fibrozis derecesi de artmaktadır. Poynard ve arkadaşları tarafından geliştirilen, trombosit ile yaş parametresinin birleştirildiği API modeli, KHC hastalarında enfeksiyon aktivitesi ve fibrozisi öngörmek üzere tanımlanmıştır (94). KHB hastalarında API modeliyle yapılan çalışmalar çok kısıtlı sayıdadır.

Yapılan bazı çalışmalarda KHB hastalarında belirgin fibrozisi öngörmede API için AUROC değeri, 0,603-0,629 aralığında saptanmıştır (12, 102). Çalışmamızda belirgin fibrozisi öngörmede API için AUROC değeri 0,770 bulundu. Aynı çalışmalarda sirozu öngörmede API için AUROC değeri, 0,749-0,775 aralığında saptanmıştır. Çalışmamızda sirozu öngörmede API için AUROC değerini 0,878 olarak tespit ettik. Vardar ve arkadaşları tarafından yapılan ve fibrozis evrelemesi için Knodell skorlamasının (F0-4) kullanıldığı çalışmada da API ile fibrozis skoru arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur (103). Ancak Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise API modelinin tanısal olarak yetersiz olduğu görülmüştür (103).

Bazı çalışmalarda anemi ayırıcı tanısında da kullanımı olan RDW ile plateletin oranlanmasıyla oluşturulan RPR'nin çeşitli inflamatuar hastalıklarda serum belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (85-87).

Milas ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde RPR'nin kronik karaciğer hastalığı olanlarda iyi bir fibrozis göstergesi olabileceği gösterilmiştir. Ancak literatürde RPR'nin HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığında incelendiği çalışmalar çok kısıtlı sayıdadır (87). Bazı çalışmalarda RPR için belirgin fibrozisi öngörmede elde edilen AUROC değerleri 0,596-0,758 arasında iken, sirozu öngörmede elde edilen AUROC değerleri 0,712-0,728 aralığında bulunmuştur (12,102,105). Çalışmamızda bu değerler sırası ile 0,712 ve 0,871 saptanmıştır. METAVIR skorlamasının kullanıldığı bir çalışmada ise RPR için AUROC değerleri, belirgin fibrozisin tahmininde 0,825 ve siroz tahmininde 0,884 olarak tespit edilmiştir (106). Ayrıca, RPR'nin Scheuer skorlama sistemi ile de değerlendirildiği çalışmalar vardır (107). Ancak, çalışmamızda, fibrozis evresini belirlemede daha hassas ölçüm olanağı tanıyan Ishak skorlama sistemini kullandık ve ileri fibrozis yerine, tedavi kararında önemli yeri olan belirgin fibrozis varlığını saptamayı amaçladık.

Literatürde, KHB'li hastalarda, APRI ve FIB-4 ile birlikte bazı hematolojik parametrelerin karaciğer fibrozisi ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalar mevcuttur (12,102,108). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada belirgin fibrozisi öngörmede testlerin AUROC değerleri sırasıyla, APRI için 0,662, FIB-4 için 0,650, RPR için 0,607, API için 0,603 ve NLR için 0,494 olarak saptanmıştır (102). Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise belirgin fibrozisi öngörmede testlerin AUROC değerleri APRI için 0,688, FIB-4 için 0,681, API için 0,629, RPR için 0,596 ve NLR için 0,470 olarak saptanmıştır (12). Çelikbilek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise belirgin fibrozisi öngörmede AUROC değerleri APRI için 0,62 ve NLR için 0,51 olarak saptanmıştır (108)

Çalışmamızda belirgin fibrozisi öngörmede APRI ve FIB-4 ile hematolojik parametrelerin AUROC değerlerini sırasıyla, FIB-4 için 0,816, API için 0,770, APRI için 0,726, RPR için 0,712, PLR için 0,604 ve LMR için 0,587 olarak bulduk. Diğer çalışmalardan farklı olarak APRI ve FIB-4'ü hematolojik parametreler ile karşılaştırdık (12,102,108). Belirgin fibrozisi öngörmede FIB-4 parametresini, PLR, LMR ve RPR'den; API parametresini, PLR, RPR ve LMR'den; APRI parametresini, LMR ve PLR'den; RPR parametresini ise PLR ve LMR'den üstün bulduk. Ancak,

FIB-4 parametresi ile API arasında; APRI parametresi ile RPR ve API arasında fark saptamadık.

Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sirozu öngörmede testlerin AUROC değerleri FIB-4 için 0,873, APRI için 0,837, API için 0,749, RPR için 0,712 ve NLR için 0,593 olarak saptanmıştır (102). Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sirozu öngörmede testlerin AUROC değerleri FIB-4 için 0,804, API için 0,775, APRI için 0,752, RPR için 0,728 ve NLR için 0,555 olarak saptanmıştır (12). Çelikbilek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sirozu öngörmede AUROC değerleri APRI için 0,67, NLR için 0,62 olarak saptanmıştır (108)

Çalışmamızda sirozu öngörmede APRI ve FIB-4 ile hematolojik parametrelerin AUROC değerlerini sırasıyla, FIB-4 için 0,894, API için 0,878, RPR için 0,871, APRI için 0,833 ve PLR için 0,715 olarak bulduk. Diğer çalışmalardan farklı olarak sirozu öngörmedeki etkinlikleri açısından da APRI ve FIB-4'ü hematolojik parametreler ile karşılaştırdık (12,102). Sirozu öngörmede FIB-4, APRI, API ve RPR parametrelerini, PLR'den üstün bulduk. Ancak FIB-4 ile API ve RPR arasında; APRI parametresi ile API ve RPR arasında; API ve RPR arasında fark saptamadık.

Literatürde, APRI ve FIB-4 ile hematolojik parametrelerin etkinliğinin istatistiksel olarak karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda, Scheuer ve METAVIR gibi skorlama sistemleri kullanılmış ve tedavi kararını vermede yönlendirici olan belirgin fibrozis yerine ileri fibrozisi öngörmedeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır (106,109).

HBV enfeksiyonunda güçlü bir immün yanıtla HBV enfeksiyonu ortadan kaldırılırken, ciddi karaciğer hasarı da gelişebilir. Zayıf bir immün yanıtta da HBV enfeksiyonu kronikleşip siroz ve HCC gelişimine yol açabilir (5). Lenfomononükleer hücreler, siroz gelişimi sırasında inflamatuar yolaklarda önemli role sahiptirler (110). Karaciğerde fibrozis ilerledikçe, lenfosit sayısında düşüş olabilmektedir. Apoptoz ve immün hücrelerin işlev bozukluğu da bu duruma katkıda bulunabilir (111).

PLR'nin, sistemik inflamasyonla seyreden bir çok hastalıkta, inflamasyon ve prognoz belirteci olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (88). Fibrozis ilerledikçe düşme eğiliminde olduğu bilinen platelet ile immün yanıtta düzenleyici rolü olan lenfositin oranı olan PLR'nin, KHB hastalarında bu yönüyle faydalı olabileceği düşünülmüş ve bazı çalışmalar yapılmıştır (112,113). KHB hastalarında

karaciğer fibrozis derecesinin, transient elastografiyle incelendiği bir çalışmada PLR'nin ileri fibrozis ve sirozu öngörmede kullanışlı bir parametre olduğu tespit edilmiştir (112). Başka bir çalışmada da KHB hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu incelenmiş, PLR ile Ishak skoru arasında negatif korelasyon görülmüştür (113).

Uluslararası literatürde KHB hastalarında, PLR'nin belirgin fibrozisi öngörmedeki etkinliğini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda PLR'nin de KHB'li hastalarda fibrozisin derecesini öngörmedeki etkinliği, hem diğer hematolojik parametreler, hem de APRI ve FIB-4 ile karşılaştırılmıştır. PLR için AUROC değerini belirgin fibrozisi öngörmede 0,604, sirozu öngörmede ise 0,715 olarak saptadık. Ancak, PLR'nin etkinliğinin hem belirgin fibrozisi öngörmede hem de sirozu öngörmede APRI, FIB-4, API ve RPR'den düşük olduğunu tespit ettik.

İmmün sistemin önemli elemanlarından biri olan monosit, karaciğer fibrozisi patogenezinde de önemli bir role sahip olup, karaciğer fibrozisi ile monosit sayısında da değişimler görülebilmektedir (110,114). Literatürde KHB hastalarında fibrozisin derecesini öngörmede LMR'nin de etkinliğini araştıran çalışmalar çok kısıtlı sayıdadır. Bir çalışmada KHB'ye bağlı sirozu olanlarda LMR'nin kontrol grubuna ve nonsirotik KHB hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiş, ancak AUROC hesaplanmamıştır (115). Başka bir çalışmada ise LMR yerine MLR (monosit/lenfosit oranı) kullanılmış ve MLR'nin hem ileri fibrozis, hem de sirozu öngörmede herhangi bir yerinin olmadığı saptanmıştır (109).

Bazı çalışmalarda düşük LMR'nin KHB'ye bağlı sirozlu hastalarında prognozu öngördüğü ileri sürülmüştür (116, 117). Ancak uluslararası literatürde LMR'nin KHB'li hastalarda belirgin fibrozisi öngörmedeki etkinliğinin incelendiği herhangi çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız, PLR gibi LMR'nin de KHB'li hastalarda belirgin fibrozisi öngörmedeki etkinliğini incelemiş olması ve bunu diğer noninvaziv fibrozis testleri ile kıyaslaması nedeni ile önemlidir. Belirgin fibrozisi öngörmede LMR için AUROC değerini 0,587 olarak saptadık. Belirgin fibrozisi öngörmede LMR ve PLR'nin benzer etkinlikte olduğunu gördük. Ancak LMR'nin etkinliğinin, APRI, FIB-4, API ve RPR'den daha düşük olduğunu tespit ettik. Sirozu olan ve olmayan KHB'lilerde ise LMR açısından anlamlı bir farklılık saptamadık.

İmmün yanıtta düzenleyici rolü olan lenfosit ile inflamasyona katkısı olan nötrofilin kombine edildiği NLR parametresinin, inflamasyon ve prognoz belirteci olarak kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (82,91-93).

Literatürde NLR'nin KHB'li hastalarda fibrozis düzeyi ile ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Bazı çalışmalarda fibrozis skoru ile NLR değerleri arasında negatif korelasyon olduğu (12,108,109,118,119), bazı çalışmalarda ise pozitif korelasyon olduğu (115,120) gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise NLR ile fibrozis düzeyi arasında anlamlı bir ilişkili bulunamamıştır. Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında NLR'nin hem belirgin fibrozis hem de sirozu öngörebileceği gösterilirken(12); bizim çalışmamızda diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi NLR'nin belirgin fibrozisi (102) ve sirozu (102,108) tanımlayamadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda hematolojik parametrelerden API, RPR ve PLR'nin aksine NLR ile fibrozis skoru ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasının sebebi, bu parametrede karaciğer fibrozisinde en dramatik değişimin görüldüğü plateletin yer almaması, nötrofil ve lenfosit sayısının ise asemptomatik enfeksiyon gibi çeşitli minör faktörlerle de değişebilmesi olabilir. Ancak çelişkili sonuçların varlığı, NLR'nin KHB hastalarında belirgin fibrozisi öngörmede tanısal güvenirliğinin kanıtlanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmaların sonucunda API'nin belirgin fibrozisi göstermede negatif kestirim değeri %76,47-%85,5 arasında iken (12,102), çalışmamızda bu değer %81,11'dir. Bu çalışmalarda API'nin sirozu göstermede negatif kestirim değeri %96,3-%97,69 arasında olup (12,102), çalışmamızda bu değer %97,95'tir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda hem belirgin fibrozis hem de siroz için negatif kestirim değerleri, pozitif kestirim değerlerinden daha yüksekti (12,106).

Bazı çalışmalarda(12,102) RPR için belirgin fibrozisi göstermede negatif kestirim değerleri %75,13-%89 arasında olup, çalışmamızda bu değer %83,46'dır. Bu çalışmalarda sirozu göstermede elde edilen negatif kestirim değeri ise %97,23-%97,8 olarak tespit edilmiştir(12,102). Çalışmamızda RPR'nin siroz için negatif kestirim değerini %90,91 duyarlılıkla %98,93 olarak tespit ederek diğer çalışmalarda elde edilen sonuca göre daha etkin bir parametre olduğunu gördük. Diğer

çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda hem belirgin fibrozis hem de siroz için negatif kestirim değerleri, pozitif kestirim değerlerinden daha yüksekti.(12,106)

PLR'nin belirgin fibrozisi öngörmedeki pozitif kestirim değerini %34,67 ve negatif kestirim değerini %75,42 olarak; sirozu öngörmedeki pozitif kestirim değerini %10,67, negatif kestirim değerini ise %96,23 olarak saptadık. Bu parametrenin belirgin fibrozis ve sirozu dışlamadaki etkinliğini, doğrulamadaki etkinliğinden üstün bulduk.

Çalışmamızda, belirgin fibrozisi öngörmede, LMR için pozitif kestirim değerini %34,48, negatif kestirim değerini %80,19 olarak saptadık. Böylece, LMR'nin belirgin fibrozisi dışlamada daha faydalı olabileceğini gördük.

Hematolojik parametrelerin tanısal doğruluğunun değerlendirildiği birçok çalışmada negatif kestirim değerlerinin, pozitif kestirim değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir (12,104,106,109). Bizim çalışmamızda da belirgin fibrozisi ve sirozu öngörmede kullanılan parametrelerin negatif kestirim değerleri, pozitif kestirim değerlerinden daha yüksekti. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda hematolojik parametrelerle elde edilen negatif kestirim değerlerinin, sirozu öngörmede (%96,23-%98,93), belirgin fibrozisi öngörmedekine (%75,42-%83,46) göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ancak çalışmamızda öncelikli amacımız, KHB'li hastaları tedaviye yönlendirmede önemli bir faktör olan belirgin fibrozisi öngörebilmek olduğundan, belirgin fibrozisi öngörmede daha güçlü negatif kestirim değerlerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıklarından biri retrospektif olmasıdır. Buna bağlı olarak 10 yıllık süreçte farklı patologlar tarafından değerlendirilme yapılmıştır. Ancak bütün incelemelerde Ishak skorlaması kullanılmıştır. Bu skorlama sistemi diğer skorlama sistemlerine göre fibrozis düzeyini daha hassas düzeyde gösterme imkanı sunmaktadır (57). Çalışmamızın diğer kısıtlılığı ise bir çok çalışmada olduğu gibi, proinflamatuar yolakta aktivasyona yol açabilen HT, DM ve HL hastalıklarına sahip hastaların çalışma popülasyonunun içinde bulunmasıdır. Çalışmamızdaki hastaların %17,5'inin histopatolojik incelemesi sonucunda görülen hepatosteatoz da inflamasyona katkıda bulunabilecek bir unsurdur. Ancak günlük pratikte KHB popülasyonu içinde de bu tür kronik hastalıklara sahip fazla sayıda hasta bulunmaktadır ve çalışmamız gerçek yaşam verilerine dayanmaktır. Tek merkezde

yaptığımız bu çalışmada hasta sayımız kısıtlıdır ve HBV genotipine bağlı olarak da inflamasyon derecesi farklı olabileceğinden, uluslararası, çok merkezli prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6-SONUÇ

Çalışmamızda KHB hastalarında belirgin fibrozisi öngörmede APRI ve FIB-4 ile hematolojik parametrelerin etkinlik sırası FIB-4, API, APRI, RPR, PLR ve LMR idi. Belirgin fibrozisi öngörmede API ve RPR'nin APRI ve FIB-4 kadar etkili olduğunu, ancak PLR ve LMR'nin aynı performansı gösteremediğini gördük. NLR parametresi ile fibrozis düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

KHB hastalarında sirozu öngörmede APRI ve FIB-4 ile hematolojik parametrelerin etkinlik sırası FIB-4, API, RPR, APRI ve PLR idi. Sirozu öngörmede API ve RPR'nin APRI ve FIB-4 kadar etkili olduğunu, ancak PLR'nin aynı performansı gösteremediğini gördük. NLR ve LMR parametresi ile siroz arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Belirgin fibrozisi dışlamak için negatif kestirim değerlerini API için %81,11, RPR için %83,46, PLR için %75,47 ve LMR için %80,19 olarak saptadık. Ayrıca RPR'nin, KHB hastalarının %90,91'inde sirozu %98,93 oranında dışlayabildiğini gördük.

APRI ve FIB-4 gibi onaylanmış fibrozis belirteçlerine, başka güvenilir noninvaziv testlerin eklenmesi, gereksiz karaciğer biyopsisi yapılmasını önleyebilir. Bu amaçla API ve RPR parametreleri yardımcı testler olarak kullanılabilir. Ancak prospektif ve çok merkezli daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7-KAYNAKLAR

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012; 30:2212.
2. The World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=DC3616B5BDF94FA8B6AC2FDBC71E5B51?sequence=1 (Accessed on May 24, 2021).
3. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015; 386:1546.
4. Tözün N et al. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-1026.
5. M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management, 11th Edition, Volume2, 2020.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol (2017).
7. Haresh Mani and David E. Kleiner, Liver Biopsy Findings in Chronic Hepatitis B, HEPATOLOGY, Vol. 49, No. 5, Suppl., May 2009, p:61-68
8. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. Hepatology 2009; 49:1017-1038
9. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol 2014; 20:475.
10. Stella M. Martínez, Gonzalo Crespo, Miquel Navasa, Xavier Forns, Noninvasive assessment of liver fibrosis, AASLD, HEPATOLOGY Vol.53, No.1, January 2011, p:326
11. World Health Organisation, Training workshop on screening, diagnosis and treatment of hepatitis B and C (Available from: https://www.who.int/docs/default-source/searo/hiv-hepatitis/training-modules/11-hbv-clinical-management-case-studies-part02.pdf?sfvrsn=6f683760_2, accessed on May 24, 2021)
12. Korkmaz P, Demirturk N, Batirel A, Yardimci A, Cagir U, Nemli S, et al (2017). Noninvasive Models to Predict Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Study from Turkey. Hepatitis Monthly. In Press. 10.5812/hepatmon.60266.
13. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. Baillieres Clin Gastroenterol 1996; 10:207.

14. Gavilanes F, Gonzales-Ros A, Peterson D. Structure of hepatitis B surface antigen: characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. J BiolChem 1982;257:7770-7777.
15. Anna SF Lok, Rafael Esteban, Sheldon L Kaplan, Sheldon L Kaplan. Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis of infection, May 11, 2020(Available from: https://www.uptodate.com, accessed on May 24, 2021).
16. Gerlich W, Robinson WS. Hepatitis B virus contains protein attached to the 5_ end of its complete strand. Cell 1980;21:801-811
17. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2) 2019, McGraw Hill Medical Books.
18. T. Jake Liang , NIH Hepatitis B: The Virus and Disease, Hepatology, May 2009, Page:513, 514, 515
19. Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. Elife 2012; 1:e00049.
20. C. J. Hawkey, Jaime Bosch, Joel E. Richter, FACP, MACG,Guadalupe Garcia-Tsao, Francis K. L. Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Second Edition, 16 April 2012, 79:596
21. Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. Hepatoma Res 2016;2:163-186. http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2016.05
22. Sümbül M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. World J Gastroenterol. 2014;20(18):5427-5434. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5427
23. Anna SF Lok, Rafael Esteban, Jennifer Mitty, Clinical significance of hepatitis B virus genotypes, Dec 02, 2020(Available from: http://www.uptodate.com, accessed on May 24, 2021).
24. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. J Hepatol 2016;64:S71–S83
25. Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. J Hepatol 2016;64:S60–S70.
26. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975; 292:771.
27. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology 1987; 92:1844.
28. 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, January2012 to June 2013. Euro Surveill 2015;20:30009
29. Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A.Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymesfor hepatitis B among refugees in Germany. BundesgesundheitsblattGesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2016;59:578–583.
30. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBVinfection over prior decades – A global analysis. J Hepatol 2017;66:48–54

31. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2016; 388:1081.
32. The World Health Organization. Hepatitis B. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (Accessed on May 24, 2021).
33. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. Semin Liver Dis2003;23:39-46
34. Easley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. J Infect Dis 1983;147:185-190
35. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975; 292:771
36. Lin CL, Kao JH, Chen BF, et al. Application of hepatitis B virus genotyping and phylogenetic analysis in intrafamilial transmission of hepatitis B virus. Clin Infect Dis 2005; 41:1576.
37. Goh KT, Ding JL, Monteiro EH, Oon CJ. Hepatitis B infection in households of acute cases. J Epidemiol Community Health 1985; 39:123.
38. Kim WR, Ishitani MB, Dickson ER, et al. Rising burden of hepatitis B in the United States: Should the other virus be forgotten? (abstract). Hepatology 2002; 36:222A
39. Anonymous. Incidence of acute hepatitis B–United States, 1990-2002.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;52:1252-1254.
40. Mang Ma, Acute Viral Hepatitis, First Principles of Gastroenterology and Hepatology in Adults and Children Volume II, 2014, 2:20
41. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. Am J Gastroenterol 1998; 93:354.
42. Stephen C. Hauser, Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review 5th Edition,2015,23:245
43. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, et al. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. Hepatology 1988; 8:374.
44. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. Hepatology 1988; 8:1130.
45. Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 1987; 92:1839.
46. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–185.
47. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1989; 9:110.
48. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. Hepatology 1987; 7:1.
49. Anna SF Lok, Rafael Esteban, Jennifer Mitty, Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history, April 2020(Available from: http://www.uptodate.com, accessed on May 24, 2021).

50. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol 2017;66:398–411. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009.
51. Thimme R, Wieland S, Steiger C, et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. J Virol 2003;77:68–76.
52. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy.Clin Mol Hepatol 2016;22:319–326.
53. Maria Isabel Fiel, Sanjiv Chopra, Kristen M Robson. Histologic scoring systems for chronic liver disease, May 18, 2021(Available from: http://www.uptodate.com, accessed on May 24, 2021).
54. 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; 1:431.
55. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1994; 20:15.
56. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1996; 24:289.
57. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22:696.
58. Cobbold JF, Taylor-Robinson SD. Transient elastography in acute hep-atitis: All that's stiff is not fibrosis. HEPATOLOGY2008;47:370-372
59. Boyd A, Cain O, Chauhan A, Webb GJ. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. Frontline Gastroenterol 2020; 11:40.
60. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38:1449.
61. Don Ganem and Alfred M. Prince, Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences, N Engl J Med 2004; 350:1118-1129
62. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. J Hepatol 2003; 39:239.
63. Schiano TD, Azeem S, Bodian CA, et al. Importance of specimen size in accurate needle liver biopsy evaluation of patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:930.
64. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. Hepatology 2005; 41:257.
65. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. J Hepatol 1996; 25:649.
66. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344:495.
67. 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.

68. Boyum JH, Atwell TD, Schmit GD, et al. Incidence and Risk Factors for Adverse Events Related to Image-Guided Liver Biopsy. Mayo Clin Proc 2016; 91:329.
69. Arturo Bravo, Sunil G Sheth, Sanjiv Chopra, Jonathan B, Kruskal, Kristen M Robson. Approach to liver biopsy, October, 2019(Available from: http://www.uptodate.com, accessed on May 24, 2021).
70. Huang JF, Hsieh MY, Dai CY, et al. The incidence and risks of liver biopsy in non-cirrhotic patients: An evaluation of 3806 biopsies. Gut 2007; 56:736.
71. Lichtenstein DR, Kim D, Chopra S. Delayed massive hemobilia following percutaneous liver biopsy: treatment by embolotherapy. Am J Gastroenterol 1992; 87:1833.
72. Van Thiel DH, Gavaler JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. Transplantation 1993; 55:1087.
73. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. Gastroenterology 2010; 139:1230.
74. Michael P Curry, Nezam H Afdhal, Bruce A Runyon, Kristen M Robson, Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Overview of serologic and radiographic tests, Dec 31, 2019(Available from: http://www.uptodate.com, accessed on May 24, 2021).
75. Don C. Rockey, D. Montgomery Bissell, Noninvasive Measures of Liver Fibrosis, HEPATOLOGY, February 2006;43:S113-S120
76. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Naishadham D, Sterling RK, et al. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. HEPATOLOGY 2008*;* 47*:* 789-798.
77. Rajakannu M, Cherqui D, Ciacio O, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography predicts late posthepatectomy outcomes in patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma. Surgery 2017;162:766–74.
78. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: the SportDiet study. Hepatology 2017;65:1293–305.
79. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, Feng S. The Liver Frailty Index improves mortality prediction of the subjective clinician assessment in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2018;113:235–42.
80. Romero-Gomez M, Gomez-Gonzalez E, Madrazo A, Vera-Valencia M, Rodrigo L, Perez-Alvarez R, et al. Optical analysis of computed tomography images of the liver predicts fibrosis stage and distribution in chronic hepatitis C. HEPATOLOGY 2008*;* 47*:* 810-816.
81. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases**.** Ann Lab Med 2019;39:345-357. https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.4.345
82. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19 [Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19]. Medicina (B Aires). 2020;80 Suppl 3:31-36. Spanish. PMID: 32658845.

83. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, Stojkovic M, Dimitrijevic I, Radoman Vujacic I, et al. Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. Dis Markers. 2019 Jan 17;2019:6036979. doi: 10.1155/2019/6036979. PMID: 30800188; PMCID: PMC6360046.
84. Yarkaç A, Kose A, Bozkurt Babuş S, Ates F, Orekici Temel G, Ölmez A. The value of hematological parameters in acute pancreatitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019 Sep;25(5):453-460. English. doi: 10.5505/tjtes.2018.69857. PMID: 31475331.
85. Bilgin B, Sendur MAN, Hizal M, Dede DS, Akinci MB, Kandil SU, et al. Prognostic effect of red cell distribution width-to-platelet ratio in colorectal cancer according to tumor stage and localization. J Cancer Res Ther. 2019 Jan-Mar;15(1):54-60. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_624_17. PMID: 30880755.
86. Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, Tez M. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2014 Oct 21;20(39):14450-4. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14450. PMID: 25339831; PMCID: PMC4202373.
87. Milas GP, Karageorgiou V, Cholongitas E. Red cell distribution width to platelet ratio for liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Sep;13(9):877-891. doi: 10.1080/17474124.2019.1653757. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31389726.
88. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. Bosn J Basic Med Sci. 2020 May 1;20(2):248-253. doi: 10.17305/bjbms.2019.4445. PMID: 31724521; PMCID: PMC7202190.
89. Zhang J, Feng G, Zhao Y, Zhang J, Feng L, Yang J. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2015 Aug 21;5(8):e008033. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008033. PMID: 26297362; PMCID: PMC4550728.
90. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. Dis Markers. 2017;2017:3041565. doi: 10.1155/2017/3041565. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29109595; PMCID: PMC5646322.
91. Yasar Z, Buyuksirin M, Ucsular FD, Kargı A, Erdem F, Talay F, et al. Is an elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(6):956-62. PMID: 25855919.
92. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(5):573-7. doi: 10.1586/14779072.2016.1154788. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26878164.
93. Bilge M, Yesilova A, Adas M, Helvaci A. Neutrophil- and Platelet- to Lymphocyte Ratio in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Sep;127(8):545-549. doi: 10.1055/a-0723-3441. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30267388.

94. T. Poynard, P. Bedossa, METAVIR, and CLINIVIR cooperative study groups, "Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitisC virus," Journal of Viral Hepatitis, vol. 4, no. 3, pp. 199–208, 1997.
95. Marcellin P, Heathcote E, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359:2442–55
96. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis b with high baseline viral load (>/= 9 log10 copies/mL). Hepatology 2013;58:505–13.
97. Ha M, Ha N, Garcia R, et al. Medication nonadherence with longterm management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Dig Dis Sci 2011;56:2423–31.
98. BRINKMAN K, SMEITINK J, ROMIJN J, REISS P: Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. Lancet(1999) 354:1112-1115
99. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. Gastroenterology 2008;135:459–67.
100. Lau GK. HBeAg-positive chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon. Liver Int 2009;29(Suppl. 1):125–9
101. Cooksley WG. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B. Semin Liver Dis 2004;24(Suppl.1):45–53
102. Çelik D, Tatar B, Köse Ş, Ödemiş İ. Evaluation of the diagnostic validity of noninvasive tests for predicting liver fibrosis stage in chronic hepatitis B patients. Acta Gastroenterol Belg. 2020 Jul-Sep;83(3):419-425. PMID: 33094589.
103. Vardar R, Vardar E, Demiri S, Sayhan SE, Bayol U, Yildiz C, et al. Is there any non-invasive marker replace the needle liver biopsy predictive for liver fibrosis, in patients with chronic hepatitis? Hepatogastroenterology. 2009 Sep-Oct;56(94-95):1459-65. PMID: 19950810.
104. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. Scand J Clin Lab Invest. 2013;73(4):300-8. doi: 10.3109/00365513.2013.773592. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23514016.
105. Karagoz E, Ulcay A, Tanoglu A, Kara M, Turhan V, Erdem H, et al. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Dec;26(12):1320-4. doi: 10.1097/MEG.0000000000000203. PMID: 25210777.
106. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. PLoS One. 2013 Jul 17;8(7):e68780. doi: 10.1371/journal.pone.0068780. PMID: 23874760; PMCID: PMC3714293.
107. Xu WS, Qiu XM, Ou QS, Liu C, Lin JP, Chen HJ, et al. Red blood cell distribution width levels correlate with liver fibrosis and inflammation: a noninvasive serum marker panel to predict the

severity of fibrosis and inflammation in patients with hepatitis B. Medicine (Baltimore). 2015 Mar;94(10):e612. doi: 10.1097/MD.0000000000000612. PMID: 25761184; PMCID: PMC4602467.

108. Çelikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsız G, Yurci A, Ozbakır O, et al. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. World J Hepatol. 2013 Aug 27;5(8):439-45. doi: 10.4254/wjh.v5.i8.439. PMID: 24023983; PMCID: PMC3767843.
109. Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, et al. Predictive Performances of Blood Parameter Ratios for Liver Inflammation and Advanced Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infection. Biomed Res Int. 2021 Apr 10;2021:6644855. doi: 10.1155/2021/6644855. PMID: 33937406; PMCID: PMC8055419.
110. Calvaruso V, Craxì A. Fibrosis in chronic viral hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25: 219-230 [PMID: 21497740 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.012]
111. Meng J, Xu H, Liu X, et al. Increased red cell width distribution to lymphocyte ratio is a predictor of histologic severity in primary biliary cholangitis. Medicine (Baltimore) 2018;97:e13431.
112. W Lu, YP Zhang, HG Zhu, T Zhang, L Zhang, N Gao, et al (2019). Evaluation and comparison of the diagnostic performance of routine blood tests in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B infection, British Journal of Biomedical Science, 76:3, 137-142, DOI: 10.1080/09674845.2019.1615717
113. Kosekli MA. Mean platelet volume and platelet to lymphocyte count ratio are associated with hepatitis B-related liver fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 May 31. doi: 10.1097/MEG.0000000000002219. Epub ahead of print. PMID: 34074989.
114. Talha Noor M, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis. J Clin Transl Hepatol. 2017;5:50–8. https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00056.
115. Zhang, Xueyan MD[a]; Wang, Dawei BS[b]; Chen, Zhongming BS[c]; Guo, Naizhou BS[c]; Wang, Wei BS[c]; Xiong, Cunquan MD[a]; et al. Red cell distribution width-to-lymphocyte ratio, Medicine: June 05, 2020 - Volume 99 - Issue 23 - p e20638 doi: 10.1097/MD.0000000000020600
116. Zhang J, Feng G, Zhao Y, Zhang J, Feng L, Yang J. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2015 Aug 21;5(8):e008033. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008033. PMID: 26297362; PMCID: PMC4550728.
117. Jamil Z, Durrani AA. Assessing the outcome of patients with liver cirrhosis during hospital stay: A comparison of lymphocyte/monocyte ratio with MELD and Child-Pugh scores. Turk J Gastroenterol. 2018 May;29(3):308-315. doi: 10.5152/tjg.2018.17631. PMID: 29755015; PMCID: PMC6284656.
118. Yilmaz B, Aydin H, Can G, Şentürk Z, Üstüner B, Yilmaz H, et al. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in inactive hepatitis B carriers. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Dec;26(12):1325-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000000204. PMID: 25244413.

119. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bagci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? World J Gastroenterol. 2015 May 14;21(18):5575-81. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5575. PMID: 25987782; PMCID: PMC4427681.
120. YEŞİL, Atakan, et al. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in chronic HBV patients. *Age*, 2013, 38.13: 37-14.