

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PLATELET VE ÖZELLİKLERİNİN HBV
ENFEKSİYONUNDA AKTİVİTE VE FİBROZİS
TAHMİNİNDE KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adnan ÖZKAHRAMAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU

MALATYA – 2015

TEŐEKKÜR

Çalıőmam boyunca benden desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Sn. Prof. Dr. Melih KARINCAOğLU'na teőekkür ederim. Anabilim Dalı Baőkanımız Sn. Prof. Dr. Hülya TAŐKAPAN başta olmak üzere eğitimim süresince üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma, dostluğunu ve bilgilerini esirgemeyen asistan ve uzman arkadaşlarıma, iç yükünü paylaőıp destek olan tüm sağlık çalıőanı ve personelimize, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim değerli ailem ve eőime en derin sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Adnan ÖZKAHRAMAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI	6
HEPATİTLER.....	9
Tarihçe.....	10
HBV özellikleri.....	11
HBV antijen ve antikorları.....	13
Epidemiyoloji.....	15
Patoloji.....	17
Klinik özellikler.....	21
Tanı.....	22
Tedavi.....	24
KARACİĞER SİROZU.....	37
GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
BULGULAR.....	49
TARTIŞMA.....	62
SONUÇLAR.....	66
ÖZET.....	69
SUMMARY.....	71
KAYNAKLAR.....	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : HBV'nin temel yapısı.....	11
Şekil 2 : HBV enfeksiyonunun dünya üzerindeki dağılımı	17
Şekil 3 : Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları	49
Şekil 4 : Çalışmaya alınan hastaların minimum ve maksimum yaşları	49
Şekil 5 : Çalışmaya alınan hastaların HAI oranları	50
Şekil 6 : Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis oranları.....	51
Şekil 7: Çalışmaya alınan hastaların HAI ve Fibrozislerine ait çapraz tablo.....	51
Şekil 8: Çalışmaya alınan hastaların HAI ve Fibrozislerine ait çapraz tablo.....	52
Şekil 9: Çalışmaya alınan hastaların HAI ve Fibrozislerine ait çapraz tablo.....	52
Şekil 10: Çalışmaya alınan hastaların HAI değerleri ile PLT arasındaki ilişki.....	53
Şekil 11: Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis değerleri ile PLT arasındaki ilişki.....	53
Şekil 12: Çalışmaya alınan hastaların HAI değerleri ile PDW arasındaki ilişki.....	54
Şekil 13: Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis değerleri ile PDW arasındaki ilişki.....	54
Şekil 14: Çalışmaya alınan hastaların HAI değerleri ile PDW/PLT arasındaki ilişki.....	55
Şekil 15: Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis değerleri ile PDW/PLT arasındaki ilişki.....	55
Şekil 16: Çalışmaya alınan hastaların HAI değerleri ile ortalama PLT arasındaki ilişki.....	56
Şekil 17: Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis değerleri ile ortalama PLT arasındaki ilişki...	56
Şekil 18: Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis değerleri ile ortalama albumin arasındaki ilişki	57
Şekil 19 : Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis değerleri ile ortalama PDW/PLT arasındaki ilişki	57
Şekil 20: Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis değerleri ile ortalama Albumin/Protein arasındaki ilişki.....	58

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1 : Hepatitin primer sebepleri	6
Tablo 2 : Kronik hepatit etyolojisinde rol oynayan faktörler.....	8
Tablo 3 : Hepatit virüslerinin genel özellikleri	10
Tablo 4 : Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak) Kronisite İndeksi.....	19
Tablo 5 : Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Histolojik Aktivite İndeksi (HAI).....	20
Tablo 6 : İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları	27
Tablo 7 : İnterferonların yan etkileri	27
Tablo 8 : Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi.....	30
Tablo 9 : Kronik hepatit B' nin önerilen tedavisi	32
Tablo 10 : KHB'li sirotik hastalarda önerilen tedavi	33
Tablo 11 : Karaciğer Sirozunda Etyoloji.....	38
Tablo 12 : Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları ve Riskleri.....	41
Tablo 13 : Sirozda Fizyopatolojiye Göre Klinik Bulgular.....	42
Tablo 14 : Karaciğer Sirozunda Fizik Muayene Bulguları.....	42
Tablo 15 : Child-Pugh Sınıflaması.....	44
Tablo 16 : Karaciğer Sirozunda Görülen Bazı Komplikasyonlar.....	45
Tablo 17 : Çalışmaya dahil edilen hastaların AST, ALT ve ALP değerleri	50
Tablo 18 : Çalışmaya dahil edilen hastaların GGT, LDH ve INR değerleri	50
Tablo 19 : HAI ve Fibrozis değerleri ile WBC, HGB, HTV ve MCV arasındaki ilişki.....	58
Tablo 20 : HAI ve Fibrozis değerleri ile PLT, RDW ve PDW arasındaki ilişki.....	59
Tablo 21 : HAI ve Fibrozis ile INR, AST, ALT, ALP, GGT, LDH arasındaki ilişki.....	59
Tablo 22 : HAI ve Fibrozis ile Total Bilüribin, Direk Bilüribin, Total Protein, Albumin, Sedimantasyon ve CRP arasındaki ilişki.....	60
Tablo 23 : HAI ve Fibrozis ile PDW/PLT, AST/ALT, ALBUMİN/PROTEİN, GGT/ALT, PDWXPLT ve PLT/PDW arasındaki ilişki.....	61
Tablo 24 : HAI ve Fibrozis ile WBC/PDW, AAR, APRI, FİRO ve RPR arasındaki ilişki.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinoma
IFN- α	: İnterferon alfa
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
KC	: Karaciğer
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
KHB	: Kronik Hepatit B
FİB	: Fibrozis
ALP	: Alkalen fosfataz
IU	: İnternational ünite
ELİSA	: Enzyme- Linked immunuassay
ETV	: Entekavir
ADF	: Adefovir
LMV	: Lamuvidin
PLT	: Platelet
İNR	: İnternational Normalized Ratio
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HbcAg	: Hepatit B kor antijeni
HbeAg	: Hepatit B e antijeni

GİRİŞ VE AMAÇ

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesi olup, HBV enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerindedir (1). Etkili bir aşısı olan HBV tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (2,3)

Hepatit; nihai etkisi hepatik yangı ve hepatik hücre nekrozu sonucu karaciğer hasarı olan, çok sayıda etyolojik faktörlerin rol oynadığı bir hastalıktır (4). Kronik hepatit ise; karaciğer yangısının 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etyolojik, klinik ve patolojik açılarından tanımlanan klinik ve patolojik bir sendromdur.

Karaciğer sirozu; başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çeşitli etmenlerin yol açtığı parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte lobüler ve vasküler yapının bozulmasıyla karakterize, irreversible, difüz, klinik olarak hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır.

Kronik viral hepatitlerin tanısında laboratuvar (serum transaminazları), serolojik tanı, moleküler tanı ve patolojik tanı yöntemleri kullanılır. Karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi açısından karaciğerin histopatolojik incelemesi, özellikle de hepatik aktivite indeksi (derece/grade) ve fibrozis (evre/stage) önemli bir yer tutmaktadır (5).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan sistem Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir (6). Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiasyonu gösterir. Evreleme ise; karaciğerde gelişen fibrozisin miktarını (yaygınlık) gösterir.

Karaciğer fibrozisi, etyolojisi ne olursa olsun tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonlanan kronik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisi ve sirozu kronik hepatit B hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Her ne kadar antiviral tedavi, fibrozis ve siroz riskini önemli ölçüde azaltsada, bazı hastalarda ileri düzeyde fibrozis ve siroz gelişebilir (7,8).

Karaciğer biyopsisi karaciğer hastalığının histopatolojik sonuçlarını belirlemede altın standarttır (9). Ancak biyopsi, invazif bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar içerir (10). Bu nedenle hepatik fibrozisin şiddetini belirlemede non invazif , ekonomik ve basit yöntemler geliştirilmelidir. Biz de bu nedenle trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi belirlemede etkili olup olmayacağını belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer, 'lobül' veya 'asinus' denilen birimlerden oluşur. Köşelerinde portal alanların, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven) bulunduğu hegzagonal ünitelere karaciğer lobülü denir. Bir portal alanda portal ven ve hepatik arter dalları ile interlobüller safra kanalı bulunur. Asinus ise bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklinde bir birimdir. Karaciğer parankimini oluşturan hepatositler, biri diğerinin üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanım gösterirler. Bu kordonların (Remarck kordonları) arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene kan akımı olur. Sinüzoidler fenestralı bir bazal membrana oturmuş endotel hücreler ile çevrilidir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında ancak ultrastrüktürel düzeyde görülebilen disse mesafesi bulunur. Bu mesafede, fenestralı bazal membrandan süzülen plazma, özellikle tip I ve tip IV olmak üzere kollajenler, fibronektin ve proteoglikanlar bulunur. Disse mesafesindeki kollajen fibriller hepatositlere destek olan retikülün çatıyı oluşturur. Bu çatının korunması da karaciğerin rejenerasyonunun ve bütünlüğünün devamı için gereklidir (11).

Karaciğer yaklaşık 1200 - 1500 gram ağırlığındadır. Anatomik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşan karaciğer başlıca dört ayrı yapı elemanından meydana gelir. Bunlar hepatositler, damarlar, safra boşaltım sistemi ve bağ dokusudur. Karaciğer hem hepatik arter, hem de portal ven aracılığıyla kanlanır (12).

Karaciğerin Fizyolojisi

Karaciğerde en iyi kanlanan periportal kısım "alan 1", en az kanlanan perivenüler kısım "alan 3" olarak adlandırılır. Karaciğer parankimi belli işlevleri üstlenmiş kesin sınırlarla ayrılan bölümler içermez; her hepatosit karaciğere ait her işlevi yerine getirebilir. Ancak; alan 1'deki hepatositler daha çok glukoneogenez, yağ asidi oksidasyonu, aminoasit parçalanması, kolesterol üretimi ve safra asidi sekresyonu ile ilgili görevler üstlenirken; alan 3'teki hepatositler glikoliz, lipogenez, detoksifikasyon gibi işlevlere ağırlık verir (13).

Karaciğerin başlıca görevleri şöyle sıralanabilir:

- 1- Karbonhidrat, özellikle glukoz metabolizması
- 2- Aminoasit ve plazma proteinlerinin metabolizması
- 3- Lipid ve lipoprotein sentezi
- 4- Safra asid sentez ve sekresyonu
- 5- Vitamin depolanması (B12, A, D, E ve K)
- 6- Endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve atılımı
- 7- Hem ve safra pigmenti metabolizması
- 8- Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi
- 9- Enterohepatik dolaşım ile ilgili fonksiyonları
- 10- İmmün sistemle ilgili görevleri

Karaciğerin Histopatolojisi

Karaciğerde nekroz ve rejenerasyon

Karaciğerde görülen nekrozların özel adları ve anlamları vardır. Reversible hücre zedelenmesi bulgusu olan hücresel şişme, hepatositleri tuttuğunda balonlaşma dejenerasyonu olarak adlandırılır. Vakuoler değişiklik olarak da adlandırılan bu görünüm, her türlü zedeleyici etkenle oluşabilir .

Councilman Cisimcikleri

Asidofil Cisimcikler olarak da adlandırılan bu görünüm aslında apoptozis ile eş anlamlıdır. Dolayısıyla bir nekroz türü olmaktan çok, karaciğerde programlı hücre ölümünün bir göstergesi olarak da kabul edilebilir. Karaciğerde hücre yıkımını arttıran hemen hemen her süreçte Councilman Cisimcikleri sayıca artış gösterir.

Fokal Nekroz

Birkaç hepatositten oluşan bir kümenin nekrozu fokal nekroz olarak adlandırılır. Bu alanlarda lenfositler ve makrofajlar da bulunur. Fokal nekroz çok sık görülür, hiç bir hastalığa özgü değildir.

Güve Yeniği Nekrozu

Yalnızca kronik ve ilerleyici nitelikteki karaciğer hastalıklarında görülen bu nekroz türünde portal alanlar genişler, bağ dokusu artar.

Köprüleşme Nekrozu

Çok sayıda hepatositten oluşan grupları etkileyen bir nekrozdur. (confluent necrosis ve bridging necrosis). Nekroz, portal alanlar ve terminal venleri birleştirecek derecede olduğunda köprüleşme terimi kullanılır. Kronik hepatitlerde, köprüleşme nekrozunun varlığı, hastalığın ağır seyrettiğini ve iyileşme olasılığının azaldığını düşündürür.

Masif Nekroz

Köprüleşme nekrozunun daha da ağır biçimidir; birkaç asinüsü birden hemen tümüyle tuttuğunda submasif, sağlam parankim hemen hiç kalmadığında masif terimi kullanılır. Fulminan hepatitin histolojik görünümlerinden biridir.

Sentrilobüler Nekroz

Sentrilobüler nekroz, asıl olarak asinüsün 3 numaralı alanını tutan bir zonal nekrozdur. Akut veya kronik konjesyonun morfolojik bulgularından biri olarak da sayılmaktadır.

Fibrozis

Yara iyileşmesinin doğal bir sonucu olan fibrozis, karaciğerde de değişik zedelenmeleri izleyerek oluşabilir. Köprüleşme nekrozunu izleyerek oluşan fibrozis, rejenerasyonla birlikte olduğunda hastalık süreci siroza doğru ilerler.

Rejenerasyon

Hepatositler, rejenerasyon yeteneği yüksek hücrelerdir. Kısmi hepatektomi sonrasında karaciğer yaklaşık olarak önceki büyüklüğüne eriştiğinde rejenerasyon durur. Karaciğeri çok ağır biçimde etkileyen "fulminan hepatit" gibi bazı hastalıklarda bile, eğer retikülin çatısı korunmuşsa, rejenerasyon ile her şey eski haline dönebilir. Etkenin cinsine, etki derecesine ve karaciğerin durumuna bağlı olarak retikülin çatısı da zedelenebilir. Bu durumda skatris oluşacaktır. Skatris, karaciğerin özel mikroasiner yapısını yaygın olarak sakatlayacak biçimde gerçekleşirse; zedelenmeyi izleyen rejenerasyon yetersiz, hatta zararlı olabilir (14).

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Tanım

Hepatit, nihai etkisi hepatik yangı ve hepatik hücre nekrozu sonucu karaciğer hasarı olan, çok sayıda etyolojik faktörlerin rol oynadığı bir sendromdur (15). Kronik hepatit; karaciğer yangısının 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etyolojik, klinik ve patolojik açılarından tanımlanan klinik ve patolojik bir sendromdur. Akut ve kronik hepatit sebepleri çok farklı olup başlıca nedenler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1: Hepatitin primer sebepleri (16,17)

<p>A- Hepatotropik virüsler:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Hepatit A Virüsü (HAV)2- Hepatit B Virüsü (HBV)3- Hepatit C Virüsü (HCV)4- Hepatit D Virüsü (HDV)5- Hepatit E Virüsü (HEV)6- Hepatit G Virüsü (HGV) <p>B- Hepatotropik olmayan virüsler:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Herpes Virüsleri<ul style="list-style-type: none">- Sitomegalovirüs (CMV)- Herpes Simplex Virüsü (HSV)- Epstein-Barr Virüsü (EBV)- Varicella Zoster (VZV)- Human Herpes Virüs-6 (HHV-6)2- Enterovirüsler:<ul style="list-style-type: none">- Ekovirüs3- Adenovirüs4- Parvovirüs B-195- Paramixovirüsler:<ul style="list-style-type: none">- Rubeola6- Human Papilloma Virüsü7- Rubella Virüsü8- HIV Virüsü	<p>C- Bakteriler:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Mycobacterium Tuberculosis2- Bakteremia <p>D- İlaçlar:</p> <p>Psikotropik ilaçlar, Antibiotikler (Ampicilin, Tetrasiklin), Analjezik (Acetaminofen), Antiviraller (Zidovudine), Vitaminler (Niacin), Antitüberküloz ilaçlar (İNAH, Rifam), Antihipertansifler (Metildopa), Bitkisel ilaçlar, bağımlılık yapan maddeler (kokain, eroin)</p> <p>E- Otoimmün Hepatit</p> <p>F- Alkolik hepatit</p> <p>G- Safra yolu obstrüksiyonu (Kolanjit, Kolesistit)</p> <p>H- İlaça bağlı kronik hepatit</p> <p>I- Genetik temelli kronik hepatit</p> <p>İ- Kriptojenik hepatit</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Klinik Özellikleri

Kronik hepatitler genellikle asemptomatiktir. Seyri sırasında ayırıcı tanıya izin vermeyen özgül olmayan semptomlar görülür. Bunlar arasında halsizlik, yorgunluk, aktivite azalması, iştahsızlık, kilo kaybı, üst abdominal rahatsızlık hissi, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, meteorizm, flatulans, ateş, eklem ağrıları ve kaşıntı sayılabilir. İlerlemiş hastalık ya da akut alevlenme dönemlerinde bulantı, kusma, şiddetli düşünlük hali, sarılık, kaşıntı ve idrar renginde koyulaşma görülebilir.

Laboratuvar

En tipik olanları AST ve ALT testlerindeki yükselmelerdir. Akut hepatitlerde normalin genellikle 10 mislini geçen bu testler kronik hepatitlerde genellikle normalin üst sınırını 1-5 misli geçmektedir. Akut alevlenme durumlarında çok yüksek değerler görülebilir. Alkolik hepatit ve Wilson hastalığı dışında genellikle ALT, AST den daha yüksektir. Ancak siroz geliştiğinde AST düzeyleri ALT düzeylerini aşabilir. Karaciğer testleri arasında yer alan diğer enzimlerden ALP ve GGT düzeyleri kronik hepatitte çok az yükselme gösterir. Eğer kronik hepatit kolestatik formda seyrederse veya bazen sirozlularda bu enzimlerde belirgin yükselme gözlenebilir. Siroz gelişmedikçe albumin, protrombin zamanı ve hatta bilirubin değerleri normal sınırlarda bulunur. Kan sayımı kronik hepatitlerde genelde normal aralıktadır. Siroz ve portal hipertansiyon geliştikçe hipersplenizme bağlı olarak lökopeni, anemi ve trombositopeni meydana gelebilir (18).

Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografinin kullanılması karaciğerin yapı ve büyüklüğü hakkında, hepatik kitle varlığını belirlemede, safra kesesi ve intrahepatik safra yollarını değerlendirmede, dalağın boyutu hakkında bilgi verip kollateral damarlanmanın varlığını ve portal venöz akımı gösterebilir.

Kronik hepatitlerin en önemli tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Hepatitin sık karşılaşılan patolojik bulguları, yerel veya yaygın hepatosellüler nekroz ve karaciğerde özellikle portal alanlarda veya parankim içine doğru uzanan inflamatuvar hücreleri ile infiltrasyonudur. Kronik hepatitlerde inflamatuvar hücreler CD4+ ve CD8+ lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşur (19).

Kronik hepatitin histolojik görünümü; portal bölgelerde lenfositik infiltrasyon ve değişik derecelerde lenfositlerin sınırlayıcı membranı parçalayarak lobül içine ilerleyişi (interface hepatiti), periportal inflamasyon ve hepatosit hasarı ile karakterlidir (20).

Kronik hepatitlerin tanısında mümkünse etyoloji belirtilmeli, hepatik aktivite indeksi (veya grade) ve fibrozis evresi (stage) belirtilmelidir.

Hepatik Fibroz Evresi (Staging)

Hepatik fibrozis evresi, gerçek hastalık evresinin en iyi göstergesi olarak fibrozisin değerlendirilmesine odaklanır. Fibrozis evresi farklı kategorilere ayrılır ve fibrozis evresini değerlendiren tüm sistemlerde karaciğer sirozu hastalığının son evresidir (21).

Hepatik Aktivite İndeksi (Grading)

İlk kez Knodell tarafından 1981 yılında tanımlandı. Burada terminolojik olarak biyopsi örnekleri 4 kategoride incelenir.

- a- Portal inflamasyon
- b- Periportal inflamasyon+köprüleşme hepatosellüler nekrozu
- c- İntralobuler dejenerasyon
- d- Fokal nekroz ve fibrozis

Her bir kategoriye sayısal değer verilir. Daha sonra bu dört değer için total skor toplanarak o biyopsi örneğinin hepatik aktivite indeksi olarak bildirilir.

Tablo 2: Kronik hepatit etyolojisinde rol oynayan faktörler

Virüsler Hepatit B Virüsü (HBV) Hepatit C Virüsü (HCV) Hepatit Delta Virüsü (HDV)	Otoimmün Karaciğer Hastalığı Otoimmün Hepatitis Primer Biliyer Siroz Primer Sklerozan Kolanjit
Kalıtsal Metabolik Hastalıklar Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Hemakromatozis Wilson Hastalığı	İlaçlar Kriptojenik

HEPATİTLER

GENEL BİLGİLER

Hepatit, tüm hepatositleri etkileyen, hepatoselüler nekrozla kendini belli eden karaciğerin iltihabi hastalığıdır (22). Kronik hepatit morfolojisi başta hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV) gibi viral nedenler, otoimmünite, kronik kolestatik hastalıklar ve ilaçlar olmak üzere çok çeşitli etyolojilerle oluşabilmektedir. Etiyolojide rol alan nedenlerin belirlenemediği dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklerine dayanarak “kronik hepatit” adı altında toplanmış olup; kronik lobüler hepatit, kronik persistan hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında sınıflandırılmıştır. 1994 yılından sonra ise kronik hepatit etyolojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş ve bundan sonra kronik hepatitler etyolojilerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır.

Etyolojilerine göre kronik hepatitler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Viral kronik hepatit
2. Otoimmün kronik hepatit
3. İlaç/toksik ajanlara bağlı kronik hepatit
4. Kalıtsal metabolik hastalıklar
5. Kriptojenik nedenlerle oluşan kronik hepatit

Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virusleri oluşturdıkları hepatit tablosunun önemi nedeni ile ön planda yer alırlar (22). İnsanda hepatit yapan tüm bu virusler RNA virusu iken iclerinde sadece hepatit B virusu DNA virusudur. Her ne kadar bu ajanlar moleküler ve antijenik yapılarına göre ayrı özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol açar. tiplerde klinik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut, öldürücü bir enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda olabilir.

Tablo 3: Hepatit virüslerinin genel özellikleri (23)

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit G	TTV
Sınıf	Picornaviüs	Hepadnavirüs	Flavivirüs	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Bulaş Yolu	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral	Parenteral Seksüel? Vertikal? FekalOral?
İnkubasyon Süresi	10-50 gün	15-160 gün	30-180 gün	15-80 gün	15-60 gün	14-35 gün	Bilinmiyor
Başlangıç	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani	Ani	Bilinmiyor
Klinik	Hafif	Genelde subklinik, bazen ağır	Genelde subklinik	Ko-inf.da bazen, Süper inf.da sıklıkla ağır	Hafif, hamilelikte ağır	Ağır olabilir	Bilinmiyor
Sarılık	Çocukta%5 Yetişkin%30	%5-20	%5-10	Bilinmiyor	Sık	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kronik Hastalık	Yok	Bebek>%90 Yetişkin<%5	%80-90	Ko-inf=%80 Süperinf<%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mortalite	%0.1-2.7	%1-3	%1-2	Ko-inf <%1 Süperinf >%5	%0.5-4 Gebede%15-21	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Antikor	Anti-HAV IgG	Anti-HBs	-	-	Anti-HEV IgG	-	-
Laboratuvar tanısı	Anti-HAV IgG	HbsAg AntiHBc IgM AntiHBc IgG HBV DNA	AntiHCV HCV RNA	Anti HDV IgM Anti HDV IgG	Anti-HEV Ig M	HGV RNA	TTV-DNA
Aşı	IG İnaktive	HBIG Rekombinant	yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

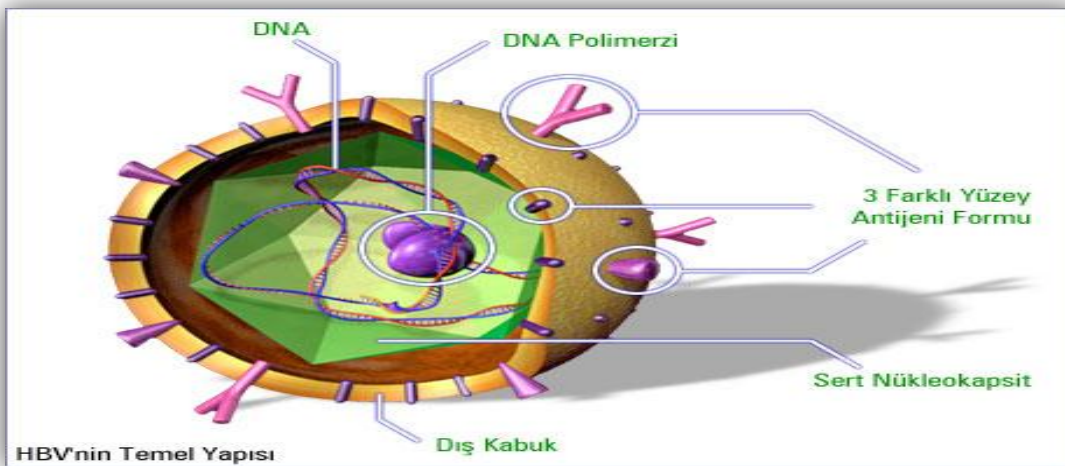
Tarihçe

Viral hepatit ile ilgili ilk tanımlamalar 5. yüzyılda yapılmıştır. Hippocrates epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle de savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virusuna bağlı olmuştur. HBV'nin epidemik bulaşı ise kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlanmıştır (24). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmıştır.

Bremen’de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçisinin 191’inde aşı uygulamasından belli bir süre sonra sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (25). HBV’nin tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. National Institutes of Health (NIH)’da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde "hepatit B yüzey antijeni HBsAg" olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970’de HBV nin elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infeksiyöz özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (26,27). İlk olarak 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanılmış olup 1986 yılında ise daha güvenli olan rekombinant aşılar kullanılmaya başlanmıştır (28).

HBV Özellikleri

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı (% 70 çift, % 30 tek) dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur (29) (Şekil 1). Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir (30).



Şekil 1: HBV’nin temel yapısı

HBV, zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu şekilde kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (31).

Kapsid etrafındaki zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden oluşur. Virüs muhtemelen preS1 bölgesini kullanarak endositoz ile hepatosit içine alınır. Hücre içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybeder ve genomik yapısı çekirdek içine girip burada replike olur. HBV bir DNA virusu olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal yapı, tam çift sarmal hale gelir. HBV-DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV-DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (32).

HBV'nin dört majör geni mevcuttur:

S geni: Hepatitis B surface antijenini (HBsAg) kodlayan genidir. Pre S1, pre S2 ve S bölgelerinden oluşur. S proteini, hepatositlerden salgınır ve hepatik hasrada önemli rol oynar. HBsAg viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur. HBsAg nükleusta değil konak sitoplazmasında üretilir. HBsAg deki aminoasit farklılıklarına göre a, d, y, w, r antijenik yapı farklılıkları oluşturulur. Ancak "a" bütün HBsAg pozitif hastalarda olup, buna karşı oluşan anti-HBs antikoru bağışıklığı sağlar. HBsAg; küçük, orta ve büyük HBs proteinlerine (SHBs, MHBs ve LHBs) ayrılır.

C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Hepatitis B kor antijenini (HBcAg) kodlar. HBcAg, sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. HBcAg hepatosit endozlamik retikulumunda yapısal değişikliğe uğrayarak HBeAg' e dönüşür. HBeAg replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta fakat replikasyon devam etmektedir.

P geni: Polimeraz geni; viral genomun büyük bir kısmını (3/4' ünü) kaplar. C geninin karboksi ucu ile, S geninin tamamıyla ve X geninin aminoterminali ile örtüşür. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar.

X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen genlerdir. HBxAg' yi kodlar. Bu antijen hepatosit gen aktivatörü olarak bilinir. Onkojeniteyi potansiyalize eden, HCC veya kronikleşme ile ilişkili antijendir.

A'dan H'ye kadar 8 farklı HBV genotipi tanımlanmıştır. Kuzey Avrupa ve ABD'de A genotipi dominanttır. Genotip B – C doğu Asya ve uzakdoğuda görülmektedir. Genotip D tüm dünyada görülebilmekle birlikte Akdeniz, Ortadoğu ve Güney Asya'da prevalandır. Genotip E batı sahra bölgesinde, genotip F Orta Amerika'da, genotip G ABD ve Fransa'da, genotip H ise Meksika'da tanımlanmıştır (33). Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olan genotip D'dir (34). Farklı genotiplerle ilişkili klinik farklılıklar gözlemlenmiştir.

HBV antijen ve antikorları

HBsAg

HBV'nin yüzeyinde bulunan kompleks yapıda bir antijendir (35). Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (36).

AntiHBs

HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, ikisinin de olmadığı bu ara döneme pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak anti HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. Akut HBV geçirenlerin %5-15'inde anti HBs oluşmamaktadır (35). Kandaki anti HBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam edebilir (36). AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir göstergesidir. Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (35).

HBcAg

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (37). HBcAg ancak infekte karaciğer dokusunda saptanabilir, dolaşımında saptanamaz (35).

AntiHBc

HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir. Hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikoru tanıya yardımcıdır (38). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG, HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (37).

HBeAg

Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda 10 hafta kadar sonra yani HBsAg nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (36). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır (38). HBeAg'nin 10 haftadan uzun pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (37).

AntiHBe

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanmadığında oluşur. AntiHBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (35).

DNA ve DNA polimeraz içeren virionlar ise HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. Enkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (36).

PCR ile HBV DNA bakılması kronik hastaların infektivitesini öğrenmede en iyi yoldur. HBV aktivasyon göstergeleri; HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (39).

Epidemiyoloji

HBV enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedir (25). HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, siroz ve hepatosellüler karsinomunun en önemli nedenlerindedir (1). Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve her sene global olarak izlenen yaklaşık 500.000 HCC olgusunun 300.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (2,3). HBV sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturur (27).

Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklı olduğu için dünya; HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyon alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

1. Düşük endemisite bölgeleri: HBsAg pozitifliği %2'nin altında olan ABD, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Genellikle cinsel yolla bulaştığı için erişkinlerde daha fazla görülür.

2. Orta endemisite bölgeleri: Türkiye'nin de dahil olduğu Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin olduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasındadır. Horizontal bulaştırma sıklığı ve özellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde olmaktadır.

3. Yüksek endemisite bölgeleri: HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruptadır. Bulaş sıklığıyla perinatal ve horizontal yolla olmaktadır (39,40).

Bulaşma

Tek önemli kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık oldukça önemlidir. HBV'nin dört ana bulaşma paterni vardır ; enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (41). HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü HBV fekal-oral yolla bulaşmaz.

Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Bulaşmada göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (41).

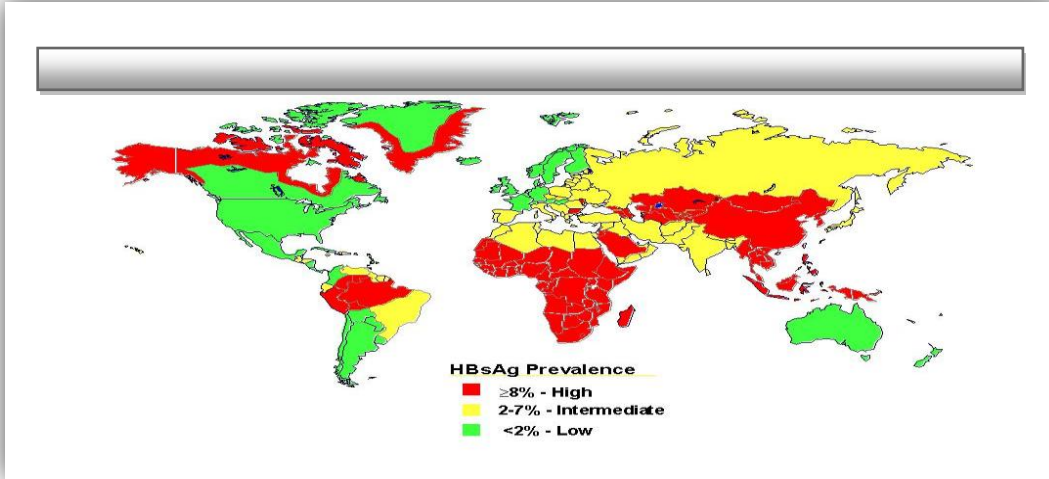
1. Perkütan (parenteral) bulaşma: En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme (tatuaj), akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır (42).

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı gösterilmiştir. Doğrudan kandan oluşan eksudalar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki virion yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki virion yükü aynı bireyin serumundakine göre 10^3 kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (41).

2. Cinsel temasla bulaşma: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozularsa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Hastaların eşleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller riskli gruptadırlar (42).

3. Perinatal bulaşma: HBsAg ve HBeAg pozitif anneden bebeğe geçiş %70-90 iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk %5-20'dir (43). Anneden çocuğa bulaşma, doğumda veya sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, anne kanının yutulması veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması ile olabilir. HBV'nin uterus içinde geçişi ise nadirdir (%5-10). Anne sütünde HBsAg gösterildiği için anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir fakat bu durum anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (44).

4. Horizontal bulaşma: Parenteral, cinsel ya da perinatal bulaşın olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşmadır (41). Özellikle aynı evdeki bireyler arasında görülür (45). Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırır (46). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşdır (47). Bunun sebebinin de havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir (46).



Şekil 2: HBV enfeksiyonunun dünya üzerindeki dağılımı

Patoloji

Hepadnavirus enfeksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğerin yapısı, fonksiyonları, akut ve kronik hasar durumlarında gelişen mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Karaciğer; enerji depolanması, kan hemostazı, kimyasal detoksifikasyon ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan bir organdır. Çok çeşitli hücelere sahip olmakla beraber fonksiyonel aktivite esas olarak Kupffer hücreleri (makrofajlar), safra kanal epiteli ve hepatositler tarafından yürütülür. Karaciğerin % 70'ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. Gerçekten hepadnavirus ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir.

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında (bazen daha uzun) değişir. Ama gerekirse, tüm hepatositler hücre döngüsüne girerek bölünebilir. Karaciğerin % 70'inin alındığı parsiyel hepatektomi sonrasında tüm hepatositler hücre döngüsünden en az bir kere geçer ve hızla karaciğer hücre kitlesi yeniden sağlanır (37).

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir:

İmmün Tolerans Dönemi: Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Sonuçta HBV alabildiğine replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bundan dolayı transaminaz değerleri normal olmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur (48).

İmmün Temizlenme(Klirens) Fazı: İmmün sistem mature hale geldikçe adolesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. İmmün aracılıklı hepatoselüler hasar oluşur ve transaminaz değerleri yükselebilir, enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyi düşer (49,50). Bu faza geçiş 2 ya da 3. dekatta olur ve HBeAg varlığı, HBV DNA düşüklüğü, transaminaz yüksekliği, karaciğerde aktif inflamasyon ve bazen fibrozis bulguları vardır.

İnaktif Dönem: İmmün temizlenme döneminin sonunda infekte hücre kitlesinin azalması, virusun replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün cevabın yatışması sonucunda transaminazların normal, virus replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde hastalar siroz olurlar. Aksi takdirde inaktif taşıyıcılık söz konusu olur (51,52). İnaktif taşıyıcılığın prognozu çok iyidir (53).

Reaktivasyon Dönemi: İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virus replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti geri döner. Hastalık ilerlemeye devam eder. Bu hastalarda mutant HBV'ye bağlı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir.

Hastalığın Karakteristik Histopatolojik Özellikleri:

Kronik hepatit B'nin, karaciğer histopatolojik incelemesinde en karakteristik bulgusu hematoksilin-eozin boyası ile saptanan buzlu cam tarzında sitoplazma ve kumsu nükleustur. Buzlu cam sitoplazma kronik B hepatiti için patognomonik değildir. Ancak bu görüntüdeki sitoplazmada, immünohistokimyasal olarak HBsAg'nin saptanması kronik B hepatiti için patognomoniktir. Bir diğer özgün bulgu ise kumsu nükleustur. Nükleusta masif HBcAg toplanmasına bağlı gelişir (54). Kronik B hepatitinin morfolojisi hastalığın gidiş sürecinde farklı histopatolojik görüntülere yol açabilir.

Skorlama sistemlerinde biyopside izlenen her morfolojik bulgu derecelendirilmez, söz konusu hastalığın gidişine en fazla etki ettiği bilinen bulgular skorlanırken diğerleri rapor içinde tanımlanır. İyi bir skorlama sisteminde skorlanan histopatolojik bulguların hastalığın seyri üzerinde etkisi olmalıdır. Derecelendirilen histopatolojik lezyonların tanımı çok net bir şekilde yapılmalıdır. Hastalığın seyri ve prognoz ile skorlama sistemi arasında gösterilebilir bir ilişkinin bulunması gereklidir. Derecelendirme ve evreleme, etyolojiden bağımsız olarak, tüm kronik hepatitlerde yapılır.

Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiasyonu gösterir.

Evreleme ise; karaciğerde gelişen fibrozisin miktarını (yaygınlık) gösterir. Bu nedenle Mason-trikrom gibi bağ dokusuna yönelik boyanmanın yapıldığı bir preparatta değerlendirme yapılmalıdır.

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan sistem Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir (55). Bu skorlama sisteminin özellikleri Tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir (56).

Tablo 4: Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak) Kronisite İndeksi

Parametreler	Evre
Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme (septalı veya septasız)	1
Çoğu portal alanda fibröz genişleme	2
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve ender P-P köprüleşme	3
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve belirgin P-P köprüleşme	4
Belirgin P-P(porto-portal) köprüleşme fibrozisi ve ender nodül	5
Olası veya kesin siroz	6

Tablo 5: Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)

Parametreler	Skor
Periportal veya periseptal nekroz (piece-meal nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (portal alan çevresinin %50'sinden az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal alan çevresinin %50'sinden fazla ve devamlı)	4
Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir portosantral köprüleşme nekrozu	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve portosantral köprüleşme nekrozu	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
Fokal nekroinflamatuvar reaksiyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok	4
Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif ve bazı portal alanlarda	1
Orta şiddette ve bazı portal alanlarda	2
Orta/belirgin tüm portal alanlarda	3
Şiddetli tüm portal alanlarda	4

Klinik

Akut HBV enfeksiyonunda klinik :

Klasik olarak akut viral hepatitler dört farklı klinik seyir gösterebilir. Bunlar, klasik ikterik hepatit, anikterik hepatit, kolestatik hepatit ve fulminan hepatittir (57).

HBV enfeksiyonunun seyri ve sonuçları değiskendir. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik tablolar görülebilmektedir. Enfeksiyonun inkübasyon süresi 30-180 (ortalama 70) gündür. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyretmektedir (58).

Akut hepatit B'nin başlangıç semptomları nonspesifiktir (59). Klasik ikterli hepatitin üç evresi vardır. Virusun karaciğerde replikasyonunu tamamlayarak kana gecmesi ile birlikte, yani kuluçka dönemini takiben, ateş, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kas ve eklem ağrıları ve bazen deri döküntüleri gibi üst solunum yolu enfeksiyonu veya romatolojik bir hastalığı düşündüren belirti ve bulgularla, bazen de sağ üst kadranda karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal belirtilerle karakterli prodrom evresi (pre-ikterik faz) başlar. Bu ilk evre 3-10 gün sürer. Ardından önce idrar renginin koyulaşması ve göz aklarının sararması ve daha sonra tüm vücudun sararması, bilirubin düzeylerinin artması ile karakterli ikterik evre gelir. İkterik dönemdeki bir hastada; iktere ek olarak hepatomegali (%70-80) ve hastaların 1/3'ünde görülebilen splenomegali başlıca fizik muayene bulgularıdır (57). Fulminan olguların prognozu kötüdür. Her türlü tıbbi desteğe rağmen mortalite % 60 dolayındadır (44).

Kronik HBV enfeksiyonunda klinik:

Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre (6 ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir (60). Bu hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virus replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder (61). Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroenflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immunohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur (62).

Erişkin dönemde infekte olunması durumunda kronikleşme riski % 5-10 civarında görülmektedir (63). Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, bu nedenle de hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler (41).

İnaktif Hepatit B Taşıyıcılığı; HBsAg-pozitif > 6 ay, HBeAg-negatif, AntiHBe-pozitif serum HBV DNA< 2.000 IU/ml, kalıcı normal ALT ve AST düzeyleri vardır. Kronik Hepatit B; HBsAg-pozitif > 6 ay, HBeAg pozitif hastalar için Serum HBV DNA > 20.000 IU/ml, HBeAg negatif hastalar için >2.000 IU/ml, ALT ve AST düzeyleri sürekli veya aralıklı yüksektir.

Bazı faktörlere bakılarak kronik hepatit B kliniğinin prognozunu tahmin edilebilir; ileri yaş, HBV genotip C, HBV-DNA düzeylerinin yüksek olması, alkol ve HCV, HDV ya da HIV ile koinfeksiyon olması, siroza ilerleme riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. Hepatoselüler karsinomaya ilerleyiş için risk faktörleri ise; erkek, ailede hepatoselüler karsinom öyküsü, ileri yaş, anti-HBe'nin HBeAg'ye geri dönme öyküsü, siroz varlığı, HBV genotip C ile infeksiyon, kor promotör mutasyonu ve birlikte HCV infeksiyonunun varlığı şeklinde sıralanabilir. Aşırı alkol, sigara ve aflatoksin gibi karsinojen maddeler ile maruziyet gibi bazı çevresel faktörler de kişiden bağımsız olarak siroza ya da hepatoselüler karsinoma ilerleme olasılığını artırabilir (64)

Kronik hepatit B'li olgularda transaminaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptanıyor ise hastalık ilerliyor anlamına gelir. Bu ilerlemenin en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. İlerlemekte olan hastaların % 15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz gelişimi, sirozlu hastaların da % 20'sinde hepatoselüler karsinoma gelişimi beklenir (63,41).

Tanı

Serolojik tanı yöntemleri:

Akut HBV enfeksiyonunda HBsAg serumda ilk saptanan antijendir. HBV ile temastan 1- 12 hafta sonra veya semptomlar başlamadan 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca serumda saptanır ve iyileşen olgularda 2-6 ay içinde azalarak kaybolur. Anti-HBs ise HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir.

Aslında akut dönemde Anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immünkomplekslerin bunu maskeleyiği düşünülmektedir. Anti- HBs ile birlikte Anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüniteyi, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile olan koruyulucuyu gösterir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalıyorsa bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürür. Kronik HBV enfeksiyonunda genellikle Anti-HBs antikorları saptanamamaktadır. Ancak HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede Anti-HBs olabilir (23,65,66).

HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. 10 haftadan uzun süre pozitifliğinin devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe nispeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolarla karşılaşılabilmektedir. HBV DNA'nın prekor bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam etmektedir. Bazen de bir diğer sürpriz tablo HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyonun olmamasıdır (23,66).

Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4- 8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti- HBc IgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Anti- HBc IgM kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşebilir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyredir. Anti-HBc IgG, HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir (23,65,66).

Moleküler tanı yöntemleri:

HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde HBV DNA bakılması gerekmektedir. Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time PZR tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır (23,66).

Patolojik tanı:

Histolojik olarak kronik viral hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur (67). Kronik viral hepatite bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon, fibrozis ve hepatosellüler değişiklikler en iyi iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile belirlenebilmektedir.

Laboratuvar:

Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminazların hızlı yükselişidir. Transaminazların semptomlar başlamadan önce yükselmeye başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 Ü/ml'nin üzerindedir ve ALT, genelde AST' den daha fazla yüksektir (23,25,59). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognostik faktör değildir. Serum alkalin fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (23,25). Total serum bilirubini genellikle 10- 14 gün yüksektir. Protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanınının 17 saniye üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan yetmezlik açısından değerlendirilmelidir (23,59).

Kronik hepatit B'de ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddetde < 100 IU, orta şiddetde 100- 400 IU, ağır şiddetde > 400 IU olarak kullanılmaktadır (23,68).

Tedavi

Kronik Hepatit B tedavisi:

Kronik Hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC' ye ilerlemesini ve transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (69,70).

HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ideal tedavi amacı HBsAg' nin kaybı ve/ veya Anti HBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak

amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (69).

Günümüzde HBV tedavisinde iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmün modulatörler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)

2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleosid ve nükleotid analogları)

Anti viral tedaviye başlama kararı verilirken HBeAg, ALT, HBV DNA ile karaciğerin histopatolojik incelemesi önemli rol oynar (69).

Ülkemizde kronik hepatit B tedavisinde ruhsatlı olan 9 ilaç vardır, bunlar; INF alfa 2-a, INF alfa 2-b, PEG- INF alfa 2-a, PEG- INF alfa 2-b, lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovirdir. Günümüzde KHB hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (71).

KHB enfeksiyonunda kimlere tedavi verilmelidir:

HBeAg pozitif hastalarda:

ALT seviyesi normalin 1.5 katı yüksek, HBV DNA ≥ 20.000 IU/ml (10^5 kopya/mL), karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitesi ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 (Ishak) ise ALT seviyesi normal ile 1.5 kat arasında olan hastalar 35-40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve nekroinflamatuvar aktivitesi ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 olanlar tedavi edilmelidir (124,125,126,127).

HBeAg negatif hastalarda:

HBV DNA seviyesi ≥ 2.000 IU/ml (10^4 kopya/ml), biyopside kronik hepatit bulunan (HAI ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir.

Sirozlu hastalarda: Kompanse sirozu olan hastalar ALT düzeyinden bağımsız olarak, HBV DNA seviyesi ≥ 2.000 IU/ml ise tedavi edilmelidir, ALT yüksek ise diğer nedenler dışlandıktan sonra HBV DNA > 50 IU/ml ise tedavi edilmelidir. Dekompense sirozu olan hastalar HBV DNA > 50 IU/ml ise tedavi edilmelidir (72,73,74,75).

Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda yüksek etkinlik, iyi tolere edilebilirlik ve düşük direnç oranları nedeniyle ilk seçenek ilaçlardır (76,77). Tenofovir, HBV-HIV koenfeksiyonu olan hastalarda etkili antiviral aktivite göstermektedir. Entekavir ve tenofovir tedavisinin lamivudin veya adefovire göre daha üstün olduğunun gösterilmesi, lamivudin ve adefovir ile uzun dönem tedavide yüksek oranda direnç gelişmesi nedeniyle lamivudin ve adefovir naiv hastalarda ilk tercih edilecek ilaç listesinden çıkarılmıştır (77,78).

İnterferonlarda direnç gelişimi yok, kompanse sirozda önerilmezler, dekompanse sirozda ise kontrendikedirler. Oral antivirallere karşı direnç gelişmesi önemli bir dezavantajdır. Oral antiviraller kompanse sirozda dekompanseasyonu önlemede yardımcı olurken, dekompanse sirozda ise hayat kurtarıcı olabilir.

İnterferonlar

İnterferon alfa(α): İnterferonlar; viruslar, bakteriler, ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır; interferon α , β , γ , İnterferon alfa; makrofaj ve özellikle de lenfositler tarafından yapılmaktadır (79). İnterferon alfa hepatit B tedavisinde ilk onaylanan ilaçtır. Uzun süreli bir tedavi gerektirmeyip tedavinin belli bir süreyi kapsamaması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı iken yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. İnterferon direk olarak antiviral değildir, ancak virusla karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur (42,79,80). İnterferon alfa 2 b'nin 3,5,10 MU ve interferon alfa 2 a'nın 3, 4.5, 6, 9 MU olmak üzere uygulama formları bulunmaktadır. Genel olarak en çok denenilen ve tercih edilen klasik interferon tedavi şeması, 4-6 ay süreyle 4.5-5 MU/gün veya 9-10 MU haftada 3 kez yapılan uygulamadır (42,79,80,81). İnterferonlar güçlü ilaçlardır. Otoimmün hastalıklar gibi altta yatan hastalığı olanlarda tabloyu kötüleştirirler ve kullanılmamalıdır. Siroz, gebelik ve depresyon gibi psikiyatrik sorunu olan hastalarda da kontrendikedir (42,79,80).

En sık gözlenen yan etki başlangıçta gözlenen grip benzeri hastalıktır; ateş, üşüme, baş ağrısı, kırıklık, miyalji ile karakterizedir. Diğer sık görülen yan etkiler arasında halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ile saç dökülmesinde hafif artış bulunmaktadır. Hematolojik olarak anemi, trombositopeni, nötropeni görülebilir.

Hastaların %30 ile %40'ında ALT alevlenmeleri tedaviye eşlik eder. Hepatik enzim alevlenmeleri tedavide istenilen yanıtın göstergesi olarak görülse de, özellikle alta yatan sirozu olanlarda karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Psikolojik yan etkiler anksiyete, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, deliryum ve psikozdur. İnterferon alfa çeşitli otoantikorların yapımını artırır, bu durum klinikte kendini en sık tedavi gerektiren hipotiroidi ve hipertiroidi olarak göstermektedir (42,79,80).

Tablo 6: İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları (79)

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Psikoz ya da ciddi depresyon	Kontrol edilemeyen hipertansiyon
Nötropeni ve/veya trombositopeni	Kontrol edilemeyen diyabetes mellitus
Gebelik	Retinopati
Kontrol edilemeyen nöbetler	Psoriasis
Dekompanse siroz	Otoimmün hastalıklar ve otoimmün tiroidit
Organ nakli (Karaciğer dışı)	
Semptomatik kalp hastalığı	

Tablo 7: İnterferonların yan etkileri (42,79,80)

Sistemik	Ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, artralji, iştahsızlık, kilo kaybı, kusma, ishal, karın ağrısı, saç dökülmesi, hipersensivite.
Otoimmün	Otoantikor oluşumu, hipertiroidi, hipotiroidi, diabet, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, artrit, vaskülit.
Hematolojik	Trombositopeni, nötropeni, anemi
İmmünolojik	İnfeksiyona duyarlılıkta artış
Nörolojik	Konsantrasyon güçlüğü, deliryum, uyku bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, koma, kulak çınlaması, işitmede azalma, baş dönmesi.
Psikolojik	Anksiyete, iritabilite, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, konsantrasyon güçlüğü, deliryum, psikoz.

Pegile İnterferonlar:

İnterferon alfa (IFN- α) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk sitokindir ve birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. IFN- α ile tedavi edilen hastalıklar arasında melenoma, renal cell karsinoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, hepatit B ve hepatit C'de vardır (82). İnterferonlar kronik hepatit B tedavisinde yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Günümüzde pegile IFN'lar, standart IFN'lara göre kullanım kolaylığı ve etkinliğinin daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (83). İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Pegile interferonun terapötik etkinliği öncelikle kronik hepatit C tedavisinde gösterilmiştir (84,85).

KHB tedavisinde kullanılan oral antiviral ajanlar:

Lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir disoproksil viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral antiviral ajanlardır. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir. Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların önemli dezavantajlarıdır (76,86). Günümüzde nükleozid analogları olarak Lamivudin, telbivudin ve Entekavir, nükleotid analogu olarak da Adefovir ve tenofovir HBV enfeksiyonu tedavisinde son 10 yıl içinde kullanım onayı almıştır. Birçok yeni ilaç ise (emtrisitabin, klevudin, valtorsitabin, amdoksovir, ANA380, prAdefovir, alamifovir) araştırma aşamasında bulunmaktadır (87).

Nükleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarısan, yeni yapılmakta olan DNA' a bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri).

Lamivudin:

Sitozin analogudur. Monofosfat formu HBV DNA'ya eklendiğinde zincir sentezi sonlanır. HBV tedavisinde önerilen doz PO 100 mg/gün'dür. Pediyatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün(maksimum 100mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok karnına alınabilir. Böbrek yetersizliği durumunda doz modifiye edilmelidir. Lamivudin şu ana kadar, en emniyetli nükleozid analogu olmasına karşılık, yanıt kaybı ve histolojik progresyonla neticelenen direnç gelişimi en önemli sorundur.

Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovire duyarlıdır. Entakavire ise duyarlılık azalmakla birlikte devam eder. Lamivudin direnci entekavire direnç gelişimini de kolaylaştırır.

Adefovir dipivoksil:

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid)'dür. Bağırsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovire çevirilir. Yarılanma süresi 7.5 saat olup böbrek yetersizliğinde uzar. Atılım idrar yolu iledir. HBV DNA titresini 3-4 log₁₀ azaltır. HIV tedavisi için gerekli dozlarda nefrotoksiktir.

HBV tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanıldığı için, böyle bir etki minimaldir. Lamivudin ve Entecavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden yavaştır (%2/ 2 yıl). Erişkin dozu 10 mg:/gün'dür. Alınış şekli aç-tok fark etmez. Pediyatrik emniyetli doz bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi <50ml/dk ise doz ayarlaması gerekir.

Entekavir:

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid), siklopentil guanosin analogudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV DNA titresini 4.6 log₁₀ azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Bioyararlanımı çok iyidir. Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Adefovir dirençli suşlar ile enfeksiyonda ise normal dozunda kullanılır. 0.5 mg ve 1 mg tablet formları vardır. Gıdalar emilimini geciktirir, dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nükleosid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/ gündür. Adolesan 16 yaş olgularda doz, erişkin dozudur. Atılımı idrar yolu ile olduğundan kreatinin klirensi <50ml/dk ise (hemodiyaliz:/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

Entekavir Direnci; ETV'e karşı gelişen mutasyonlar LMV direnci ile birlikte meydana gelmektedir. Bu yüzden LMV tedavisi alan hastaların LMV+ETV kombine tedavisi almadan önce LMV'e karşı gelişen direncin belirlenmesi gerekmektedir (88,89).

Tenofovir isoproksil fumarat:

HBV nin yanı sıra HIV infeksiyonunun tedavisinde de kullanılan bir nükleotid (adenosin 5' monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HBV DNA titresini 6.6 log₁₀ azaltır. 245 mg tenofovir disoproksil 'e eşdeğer, 300 mg disoproksil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile kreatinin klirensi <50ml/dk ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

Tablo 8: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi (90)

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl*
Telbivudin	600 mg/gün	En az 1 yıl*
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl*
Entekavir	0.5 mg/gün 1.0 mg/gün**	En az 1 yıl*
Tenofovir	300 mg/gün	En az 1 yıl*

*HBeAg pozitif olgularda tedavi Anti-HBe oluştuktan sonra en az 6-12 ay sürdürülür.

HBeAg negatif olgularda tedavi süresi belirsizdir. **Lamivudin refrakter veya dirençli hastada

KHB enfeksiyonunda tedavi takibi:

KHB tedavisinde pegile interferon alfa alan hastalarda; ilk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır (72,73).

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda ise; tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile yapılmalıdır. HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır.

Oral nükleoz(t)id analogları tedavisi alanlar için güncel tedavi takip stratejisi; serum HBV DNA düzeyinin 12. ve 24. haftada değerlendirilmesidir. 24. hafta sonunda elde edilen sonuçlar virolojik yanıt, tam yanıt, kısmi yanıt veya yetersiz yanıt şeklinde kategorize edilmektedir. Tam yanıt, HBV DNA düzeyi <60IU/ml; kısmi yanıt HBV DNA düzeyi <60-2000 IU/ml; yetersiz yanıt ise HBV DNA nın >2000 IU/ml olmasıdır (72,76).

Asağıdaki durumlarda oral antiviral tedaviye direnç geliştiği düşünülür: (72,91,92)

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml (10 kat) artış
2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme
3. Klinik kötüleşme, ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi
4. HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi.

Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur (77). Günümüzde peg-INF ile direnç gelişimi bildirilmemiştir. Uzun süreli kullanımda en yüksek direnç lamivudinde (5 yılda % 70), orta düzeyde adefovirde (5 yılda %29) ve en düşük direnç entekavirde (lamivudin direnci yoksa 5 yılda % 1.2) ve tenofovirde henüz direnç bildirilmemistir (77,93).

HBeAg (+) hastalarda antiviral tedavinin HBV DNA düzeyi PCR ile ölçülemeyecek düzeylere inene ve HBeAg serokonversiyonu oluşuncaya kadar verilmesi; sonrasında ise tedaviye 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. HBeAg serokonversiyonu olan ancak HBV DNA ölçülebilir düzeyde olup aynı seviyede sebat eden hastalarda tedaviye 6 ay daha devam edilmesi önerilir, hasta siroz değilse tedavi kesilebilir. HBeAg kaybı olmazsa uzun süre tedavi edilmelidir. Çünkü bu hastalarda tedavinin ilerleyen zamanlarında HBeAg serokonversiyonu sağlanabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda HBeAg serokonversiyonu olmadan tedavi kesilirse vireminin tekrarlama riski yüksektir. Relaps gelisen hastalarda tekrar tedavi verilebilir (77).

HBeAg (-) hastalarda tedavinin güvenli bir biçimde sona erdirilme zamanı tam olarak belirlenememektedir. Peg IFN tedavisi ile serum HBsAg konsantrasyonu azalırsa kalıcı virolojik yanıtın oluşma olasılığı yüksektir. Bu hastalarda saptanamayan HBV DNA düzeylerine ulaşıldıktan sonra oral antivirallerle (Lam ve ADV hariç) uzun süreli tedavi verildiğinde relaps gelişme oranı daha düşüktür (77,78,94).

Tablo 9: Kronik Hepatit B' nin önerilen tedavisi (77)

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	<20.000IU/ml	Normal	Tedavi gereksizdir. 6-12 ay arayla (ilk 1 yıl 3 ayda bir) takip edilir. Hastada ciddi HAİ varsa düşük replikasyon olsa bile tedavi verilir.
+	>20.000IU/ml	Normal	Tedavi ile HBeAg serokonversiyon oranı düşüktür. Hasta >35-40 yaş ise karaciğer biyopsi yapılmalı ve HAİ yüksek saptanırsa tedavi başlanmalı; biyopsi yapılmazsa hasta ALT yüksekliği gelişene kadar takip edilmelidir. Tedavide entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b tercih edilmeli
+	>20.000IU/ml	Yüksek	Tedavi edilmeli; entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b ilk tercih edilmelidir.
-	<2.000 IU/ml	Normal	Tedavi gereksizdir (çoğu HBsAg taşıyıcısıdır). Her 6-12 ayda bir takip edilmelidir. Hastada ciddi HAİ varsa düşük replikasyon olsa bile tedavi önerilir.
-	>2.000 IU/ml	Normal	Biyopsi yapılması ve eğer histolojik aktivite varsa tedavi edilmelidir. Biyopsi yapılmadıysa ALT yüksekliği takip edilmelidir. Tedavide entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b ilk tercih edilmelidir.
-	>2.000 IU/ml	Yüksek	Tedavi edilmeli; entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa- 2a/2b ilk tercih edilmelidir. Oral antiviraller ile tedavi süresi uzun olmalıdır.

Tablo 10: KHB’li sirotik hastalarda önerilen tedavi (77)

HBV DNA (IU/ml)	Siroz	Önerilen tedavi yaklaşımı
<2000	Kompanse	Tedavi veya gözlem. Entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir.
>2000	Kompanse	Entekavir veya tenofovir ilk tercih. Uzun süreli tedavi gerekli, tercihen kombinasyon tedavisi.
Saptanabilir düzeyde	Dekompanse	Lamivudinle kombinasyon, tercihen entekavir veya tenofovir. Uzun süreli tedavi gerekli, tercihen kombinasyon tedavisi. Transplantasyona yönlendir. Peginterferon alfa-2a kontraendike.

Hamilelikte hepatit B tedavi önerisi

Eğer annede viremi yüksek ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksiye rağmen perinatal geçiş olabilir. Kronik hepatit B’li gebede gebeliğin 3. trimestiri sırasında antiviral tedavi verilmesi annede viral yükü düşürecek, ilave olarak doğumda bebeğe HBIG ve HBV aşılarının da uygulanması ile HBV’nin perinatal geçişi azaltılabilir. Kronik hepatit B’li gebe kadınlarda her trimestir başında viral yük, ALT, AST düzeyleri izlenmelidir. Gebe hastada HBV DNA $>10^6$ kopya/mL ise gebeliğin 28-32. haftasında antiviral tedavi başlanması önerilir. Lamivudin, entekavir, adeforvir ve interferonlar FDA listesinde gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin gebelik güvenlik kategorisi B olan ilaçlar olmakla beraber gebelikte güvenlik çalışmalarının yapılmış olması nedeni lamivudin ve tenofovir daha güçlü olarak önerilir (95).

Türkiye’de SUT a (Sağlık Uygulama Tebliği) Göre Kronik Hepatit B Tedavisi (25.07.2014 tarihli SUT)

(1) İlk tedaviye başlamak için; HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalar, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına (HBV DNA sonucu ve karaciğer biyopsi raporu) göre;

a) Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olan hastaların tedavisine interferonlar veya pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir.

b) 2-18 yaş grubu hastalarda; “ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek ve karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 4 ” veya “ALT düzeyine bakılmaksızın fibrozis ≥ 2 ”, olan hastaların tedavisine interferonlar veya pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir.

(2) İnterferonlar veya pegile interferonlar ile tedavi:

a) Klasik interferonların toplam dozu haftada 30 milyon, ayda 120 milyon üniteyi geçemez.

b) Erişkin hastalarda interferonlar ve pegile interferonlar ALT değeri normalin üst sınırının 2 katını geçen, HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalar ile HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ olan hastalarda kullanılabilir. İnterferonlar ve pegile interferonlar kronik hepatit B hastalarında en fazla 48 hafta süreyle kullanılabilir.

c) Çocuklarda interferon tedavi süresi 24 haftadır. Bu grup hastalarda 24 haftalık tedavinin bitiminden en az 1 yıl sonra bu maddenin birinci fıkrasının b bendinde tarif edilen koşulları yeniden taşıyan hastalara en fazla 24 haftalık ikinci bir interferon tedavisi daha verilebilir.

(3) Oral antiviral tedaviye:

a) Erişkin hastalarda; günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir ile başlanır.

b) 2-18 yaş grubu hastalarda tedaviye lamivudin, 12-18 yaş grubu hastalarda lamivudin veya tenofovir, 16-18 yaş grubu hastalarda lamivudin veya tenofovir veya entekavir ile başlanabilir. Çocuk hastalarda lamivudin tedavisine 3mg/kg/gün dozunda (günlük maksimum 100 mg), tenofovir tedavisine 245 mg/gün, entekavir tedavisine 0,5 mg/gündoza başlanabilir.

(4) Erişkin hastalar oral antiviral tedavi altındayken:

a) Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer antiviraller kullanılır. Ancak bu tedavilerin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez.

b) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.

c) Tenofovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen "HBV DNA pozitif" olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral birlikte kullanılabilir.

ç) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda gebelik durumunda oral antiviral değişiminde bu koşullar aranmaz.

d) Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi halinde koşul aranmaksızın başka bir antivirale geçilebilir.

e) Oral antiviral değişimi ya da tedaviye yeni oral antiviral eklenmesi için, düzenlenecek yeni veya mevcut raporda bu durum belirtilir.

f) Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.

(5) ocuk hastalar oral antiviral tedavi altındayken:

a) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile çocuğun yaşı göz önüne alınarak tenofovir veya entekavire geçilebilir veya tenofovir veya entekavir eklenebilir.

b) Lamivudin tedavisinin 24 nc haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda çocuğun yaşı göz önüne alınarak tenofovir veya entekavir kullanılır. Ancak lamivudin tedavisinin 24 nc haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez.

c) Tenofovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen "HBV DNA pozitif" olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral birlikte kullanılabilir.

) Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi halinde koşul aranmaksızın çocuğun yaşı göz önüne alınarak başka bir antivirale geçilebilir.

d) Oral antiviral değişimi ya da tedaviye yeni oral antiviral eklenmesi için, düzenlenecek yeni veya mevcut raporda bu durum belirtilir.

e) Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın çocuğun yaşı göz önüne alınarak tenofovir veya entekavire geçilebilir.

(6) Oral antiviral tedavinin sonlandırılması:

a) Her yenilenen raporda tek başına HBsAg pozitifliği veya HBsAg negatifliği ile birlikte Anti-HBs negatifliği raporda belirtilmelidir.

b) Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif hastalarda Anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

(7) Antiviral tedavi almakta olan hastaların raporlarının yenilenmesinde, başlama kriterlerinin hastanın tedavisine başlandığı tarihteki mevzuata uygun olduğu yeni raporda belirtilir."

Karaciğer Sirozunda Tedavi: HBV DNA pozitif hastalarda direk tedaviye başlanabilir.

İmmünsüpresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi:

HBsAg pozitif hastalarda ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın, aldığı tedavi süresince ve tedaviden sonraki en fazla 12 ay boyunca günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir.

HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında İmmünsüpresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da antiviral tedavi kullanılabilir.

Karaciğer Transplant Hastalarında Tedavi:

HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığından dolayı karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar veya Anti-HBc pozitif kişiden karaciğer alan hastalara; biyopsi, viral seroloji, ALT seviyesi ya da HBV DNA bakılmaksızın oral antiviral tedavi verilebilir.

KARACİĞER SİROZU

Tanım

Karaciğer sirozu başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çeşitli etmenlerin yol açtığı parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte lobüler ve vasküler yapının bozulmasıyla karakterize, irreversible difüz bir kronik karaciğer hastalığıdır. Sadece bağdokusu artışı veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinik olarak hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır. Etiyoloji ne olursa olsun sonunda ortaya çıkacak olan morfolojik tablo aynıdır (96,97). Fibrozis, siroz ile eş anlamlı değildir. Karaciğer fibrozisinde lobuler yapı ve kanlanma korunmuştur.

Sınıflandırma

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklere, fonksiyonel duruma, klinik evreye veya etyolojik nedenlere dayanılarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde klinik uygulamalarda etiyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

Morfolojik Sınıflandırma:

Morfolojik olarak ayırım mikronodüler, makronodüler ile mikro ve makro nodüllerin bir arada görüldüğü karışık (miks) olmak üzere 3 şekilde yapılıdır.

Mikronodüler siroz: Çapı 3 mm'den küçük rejenerasyon nodülleri ve tüm lobüllerin tutulumu ile karakterizedir. Zamanla miks veya makronodüler tipler sonuçlanır (98). Alkolik siroz bu tipi temsil eder.

Makronodüler siroz: Çapı 3 mm'den büyük, değişik boyutlarda nodüller ve septa oluşumu ile karakterize olup, büyük nodüller içinde sağlam nodüllerde bulunabilir. En sık sebebi viral hepatitlerdir.

Miks nodüler: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikro nodüler tiplerin özellikleri birlikte gözlenir.

Fonksiyonel Sınıflandırma: Fonksiyonel olarak aktif ve inaktif olarak 2 grupta sınıflandırılabilir (99).

Klinik Sınıflandırma: Sirozda klinik olarak kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönem vardır. Hastaların ancak %25-30'u kompanse dönemde tanı alır (99).

Etyolojik Sınıflandırma:

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıkları gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, Uzakdoğu, Ortadoğu ve ülkemizde ise, başlıca neden viral hepatitlerdir (100).

Tablo 11: Karaciğer Sirozunda Etyolojisi

A-Nedeni Kanıtlanmış Olanlar	6- Venöz çıkış obstrüksiyonu
1-Kronik hepatitler	a) Budd-Chiari Sendromu
a) Viral hepatitler (B, C, D)	b) Venooklüzif hastalık
b) Otoimmün hepatitler	7- Kalp yetmezliği
2-Alkol	a) Kronik sağ kalp yetmezliği
3-Biliyer hastalıklar	b) Triküspit yetmezliği
a) Primer biliyer siroz	8-İntestinal by-pass cerrahisi
b) Primer sklerozan kolanjit	a) Jejunioleal by-pass
c) Sekonder biliyer siroz	b) Gastroplasti
4-Kalıtımsal metabolik hastalıklar	9- Diğer sebepler
a) Hemokromatozis	a) Sifiliz
b) Wilson Hastalığı	b) Sarkoidoz
c) Alfa-1 antitripsin eksikliği	B- Kanıtlanmamış Nedenler
d) Kistik fibrozis	1. Viral hepatit G
e) Glikojen depo hastalıkları	2. Şistozomiasis
f) Galaktozemi	3. Mikotoksinler
g) Herediter tirozinemi	4. Malnutrisyon
h) Herediter Fruktoz intoleransı	5. Obezite
i) Herediter hemorajik telenjiektazi	6. Diabetes Mellitus
j) Abetalipoproteinemi	C- Nedeni Blinmeyenler
k) Porfirya	1. Kriptojenik (idyopatik)
l) Byler's hastalığı	2. Hindistan çocukluk çağı sirozu
5-İlaç ve toksinler	

Patogenez

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Olayı başlatan hepatosellüler nekrozdur. Nekrozu fibrozis ve hepatik çatinın bozulduğu nodül oluşumu izler. Nekroz tanı anında genellikle gösterilemez. Fakat aylarca veya yıllarca sürekli varlığı siroz oluşumu için ilk şarttır. Hepatit B virüsü hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz. Burada nekroz vücudun hücrel immün yanığı sonucu ortaya çıkar. Hepatit C virüsü ise direkt sitopatik etkiyle nekroza yol açar (101). Karaciğer sirozunda ya da fibrozunda en göze çarpan olay bağ dokusu artışıdır. Karaciğerin hücrel bölümünün %70'i hepatositlerden, %30'si ise nonparankimal hücrelerden oluşur. Karaciğer sirozunda hepatosit sayısı azalmış, nonparankimal hücre sayısı ise beş kat fazlasına kadar çıkmıştır. Bu durum sinüzoidlerle hepatositler arasında normal karaciğer fonksiyonları için gerekli olan madde alış verişini bozar. Aynı zamanda sinüs endotelinde fenestrasyonların kaybı ile birlikte direnç artışına neden olur ve portal hipertansiyonun oluşumunda rol oynar.

Karaciğer Fibrozisine Genel Yaklaşım

Karaciğer fibrozisi, etyolojisi ne olursa olsun tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyriinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonlanan kronik bir süreçtir. Fibrozis, belirli bir seviyeye ulaşana kadar gerileyip düzelebilmeye potansiyeline sahiptir. Aslında, fibrozis ilk olarak karaciğerdeki inflamasyonu sınırlandırmaya yardım etmek için başlar. Zamanla hasar yapan etken ortadan kalkınca, bu fibrotik platform iyileşmenin son evreleri ile birlikte matriks proteinazları tarafından ortadan kaldırılır. Kronik viral enfeksiyon veya hepatosellüler hasarın devamı durumunda ise fibrozis patolojik düzeye ulaşabilir. Karaciğer hücrel yapısının yaklaşık % 70'ini hepatositler, %30'unu ise nonparankimal hücreler oluşturur. Nonparankimal hücre topluluğunun büyük kısmını (% 70) endotelial hücreler, % 20 kadarını Kupffer hücreleri, yaklaşık % 10'unu yıldız hücreler (hepatik stellate hücreler) oluşturur. ESM, sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran, jelatinimsi ağ benzeri destek dokusudur. Matriks proteinlerinin yapım ve yıkımı arasında bir denge vardır. Bu denge yapım lehine bozulursa fibrozis ile sonuçlanır. ESM'in başlıca üretim yeri stellat hücrelerdir. Bu hücreler normalde disse aralığında yerleşmiştir ve sessizdir. Vücuttaki vitamin A'nın % 80 kadarını depolarlar. Karaciğer fibrozisinde başı çeken olay stellat hücrelerinin aktivasyonudur.

Hepatosellüler hasar sonucu stellat hücreler aktive olur. Stellat hücreler aktive olduğunda ise kontraktilite, proliferasyon ve fibröz matriks üretimi yapabilen myofibroblastlara dönüşür. Bu değişim sonucunda kollajen birikimi gözlenir. Hasarın ilerleyen evrelerinde kollajen de dahil, ESM içeriğindeki elastin, laminin, proteoglikanlar, hyalüronik asit, fibronektin seviyelerinin önemli miktarda artmış olduğu görülmüştür. Sonuçta sinüsoidlerde fenastralar, hepatositlerde de mikrovillus kaybı gözlenir. Perisinuzoidal bölgede oluşan fibrozis zamanla subendotelyal kalınlaşmaya ve sinuzoidlerde ‘kapillerizasyona’ yol açar (102).

Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi için kullanılan bir tanı yöntemidir. En çok kullanılan perkutan karaciğer biyopsi tekniğidir. Karaciğer biyopsisi histolojik değerlendirmede halen altın standarttır, fakat bazı komplikasyonları vardır. Biyopsi sonrası ağrı (%10-30), ciddi komplikasyonlar (%0.3) ve ölüm (%0.003) nadir de olsa görülebilmektedir (103).

Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkinde karaciğerin 1/25.000 ile 1/50.000’ini oluşturmaktadır. Karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen hastalıklarda tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini yansıtmayabilir. Son çalışmalarda optimal karaciğer biyopsi örneğinin, en azından 20 mm uzunluğunda ve 11 tam portal alan ihtiva etmesi önerilmektedir (104). Biyopsi materyalinin objektif olarak değerlendirilmesi güç olup Knodell, Metavir ve Ishak (modifiye knodell) gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Günümüzde en çok kullanılan Ishak sistemidir (105).

Tablo 12: Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları ve Riskleri

Karaciğer biyopsisinin mutlak kontrendikasyonları	Karaciğer biyopsisinin rölatif kontrendikasyonları
Açıklanamayan kanama Protrombin zamanı >3 sn veya INR \geq 1.5 Platelet sayısı <60.000/mm ³ Kanama zamanı >10 dk olması Son 7-10 gün NSAİ kullanımı Uyumsuz hasta Kan transfüzyonu imkanının olmayışı Hemanjiom, adenom veya damar kökenli tümör varlığı Perküsyon veya USG ile uygun biyopsi bölgesi saptayamama Karaciğer kist hidatiği varlığı	Asit Periton içi enfeksiyonlar, sağ pleural sahada enfeksiyon
	Karaciğer biyopsisinin riskleri
	Kanamalar; Periton, Karaciğer, hemobilia Safra peritoniti Bakteriemi, sepsis Pnömotoraks Plevral efüzyon Hemotoraks

Klinik

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur.

Siroz geliştikten sonra etyolojisini tespit edebilmek kolay değildir. Alkol alımı hikayesi, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etyolojiyi düşündürür iken karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü ise viral bir sebebi düşündürür.

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi bilinmeyen ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, ödem, kıllarda azalma, erkeklerde empotans ve jinekomasti, kadınlarda menstruasyon bozuklukları, gastrointestinal sistem kanamaları, gibi geniş bir yelpazede semptomlar görülebilir (106,107).

Tablo 13: Sirozda Fizyopatolojiye Göre Klinik Bulgular

A- Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar	5-Hematolojik bozukluklar
1- Sarılık	a-Anemi-solukluk
2- Hormonal bozukluklar	b-Kanama diatezi: Burun, dişeti kanaması vs
a- Genital organlarda atrofi	6- Arteriyel hipotansiyon
b- Feminizasyon	B- Portal hipertansiyona bağlı olanlar
c- Hipogonadizm	1- Asit ve ödem
3- Deri değişiklikleri	2- Splenomegali
a- Palmar eritem	3- Özofagus varisi ve kollateral dolaşım
b- Spider anjioma	4- Pulmoner bozukluklar: Siyanoz, dispne, çomak parmak
4- Protein metabolizma bozuklukları	
a- Adale atrofisi	
b- Tenar ve hipotenar atrofi	
c- Asit ve ödem	

Tablo 14: Karaciğer Sirozunda Fizik Muayene Bulguları (108)

1. Dudak çevresinde çatlak	12. Dupuytren kontraktürü
2. Dilde atrofi	13. Çomak parmak
3. Solukluk	14. Testislerde küçülme
4. İkter	15. Erkeklerde jinekomasti
5. Parotis büyüklüğü	16. Siyanoz
6. Temporal atrofi	17. Asit
7. Ekstremitelerde adale atrofisi	18. Ödem
8. Spider anjioma	19. Pigmentasyon
9. Palmar eritem	20. Hipotansiyon
10. Tenar ve hipotenar atrofi	21. Splenomegali
11. Beyaz tırnak	

Tanı

Siroz şüphesi olan hastadan alınan anamnez, fizik muayene; tanı ve ayırıcı tanı için yol göstericidir. Karaciğer başlangıçta sert olarak ele gelebilir ve splenomegali saptanabilir. Ayrıca sarılık, ensefalopati ve asit fizik muayene ile tespit edilebilir (109).

En sık laboratuvar bulgusu hafif transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliğidir (109). Serum albumin düzeyinin düşük olması ve K vitamini ile protrombin eksikliğinin düzelmemesi karaciğer yetmezliğini gösterir. Genellikle normokrom normositer anemi görülmekle birlikte kanama öyküsü olan hastalarda hipokrom mikrositer anemi görülür. Hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni gelişebilir. Bilirubin düzeyleri bilier siroz geliştiğinde ya da hastalar dekompanse evreye geçtiğinde yükselir (109).

Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi portal hipertansiyon bulguları saptanabilir (110).

Ultrasonografi (USG) aracılığı ile karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ /sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venlerde genişleme, splenomegali ve asit görülür. USG'de portal ven çap 13 mm'den az olanların ancak %10'unda varis saptanırken, 13 mm'den fazla olanların üçte ikisinde varis vardır (111, 112).

Histopatolojik tanıda perkütan, transjuguler ya da laparoskopi eşliğinde yapılabilen karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) ancak USG ile net değerlendirilemeyen lezyonların varlığında kullanılmaktadır (113).

Siroz tanısı, biyopsi yapılamayan durumlarda fibrozis markerları, USG ile splenomegali ve asit saptanması, özefagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etyolojik faktörün tespiti ile konulabilir (99).

Prognoz

Sirozlu hastalarda prognoz; etyolojik nedenler, tanı anındaki karaciğer yetmezliği ve komplikasyonların varlığı, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşam oranı %16, 5 yıllık yaşam oranı %8 civarındadır (114).

Prognozu belirlemede kullanılan en önemli parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Modifiye Child-Turcotte-Pugh sınıflamasıdır (115). Bu sınıflamaya göre siroz hastaları A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Skorlama ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

Tablo 15: Child-Pugh Sınıflaması

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Asit	Yok	Hafif-Orta	Şiddetli- Dirençli
Bilirubin (mg/dl) *	1-2	2-3	>3
Albumin (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı (INR)**	1-4 (<1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)

A: 5-6 (İyi kompanse hastalık) B: 7-9 (Ciddi fonksiyonel bozukluk) C: 10-15 (Dekompanse Siroz)
(*) Primer biliyer siroz/Primer sklerozan kolanjitteki bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dl (1 puan), 4-10 mg/dl (2 puan), >10 mg/dl (3 puan). (**) INR: International Normalized Ratio

Karaciğer sirozunda prognozu gösteren bir diğer sınıflama sistemi MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlamasıdır. MELD skoru; hastanın INR (international normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. Child-Pugh sınıflamasının nakil hastalarının sıralamasında yetersiz olması nedeni ile bu hastalarda prognostik gösterge olarak MELD skoru kullanılmaktadır (116). MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranlarının biraz daha yüksek olduğu da bilinmektedir (117).

Komplikasyonlar

Siroz komplikasyonlarının oluşması hastalığın dekompanse safhaya geçtiğini gösterir. Komplikasyon gözlemlendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelir (118).

Tablo 16: Karaciğer Sirozunda Görülen Bazı Komplikasyonlar

1- Özofagus varis kanamaları	8- Enfeksiyonlar
2- Assit	9- Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
3- Spontan assit enfeksiyonları	10- Endokrin sistem ile ilgili; Hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm
4- Hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliği	11- Gastrointestinal sistem ile ilgili komplikasyonlar; peptik ülser, safra taşları
5- Hepatoselüler karsinoma	
6- Hepatorenal sendrom	
7- Hepatopulmoner sendrom	

Tedavi

Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemek, ayrıca karaciğer nakli öncesinde viral sebeblere bağlı dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reenfeksiyonu önlemektir. Yapılacak en akıllıca tedavi siroz oluşmadan önceki evrede tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. Kompanse ve dekompanse siroz da komplikasyonlara yönelik tedavi de yapılır ve sirozda en radikal tedavi karaciğer naklidir.

Kompanse karaciğer sirozu tedavisinde alkol kullanımı yasaklanmalıdır. Hemokromatozda, Wilson hastalığında ve Otoimmün Hepatitte spesifik tedaviler söz konusudur. Bedensel yorgunluktan, travma, cerrahi girişimler ve hepatotoksik ilaçlardan sakınılmalıdır. Anemi ve enfeksiyonlar önlenmeli veya tedavi edilmelidir. Karbonhidratı bol, normal protein ve yağlı, yüksek kalorili bir diyet uygulanmalıdır (119)

Dekompanse karaciğer sirozu tedavisinde ise kompanse siroz tedavisine ek olarak özellikle asit'e yönelik bir tedavi uygulanır. Asit tedavisinde ilk ilke, asit oluşum nedeninin doğru saptanmasıdır, sonrasında ise yatak istirahati, diyetle tuz kısıtlanması, diüretik tedavi ve parasentez tedavisidir. Dirençli asit tedavisinde ise ek olarak şant yöntemleri ve karaciğer nakil tedavisi de yapılır ayrıca Child C hastalarda karaciğer transplantasyonu en ideal tedavi yöntemidir (119,120,121).

Karaciğer sirozu ve Trombositopeni

Karaciğer koagülasyonun hemen her aşamasında yer alan koagülasyon faktörlerinin üretildiği önemli bir organdır. Karaciğer hastalıklarında, koagülasyonun primer ve sekonder hemostatik mekanizmalarında bozukluklar oluşur. Primer hemostaz bozukluklarında, trombositopenilerin yanında trombopatilerde görülür. Sekonder hemostaz bozukluklarında ise, protrombin zamanını ve aktive parsiyel tromboplastin zamanını uzatacak faktör eksiklikleri gelişir. Fibrinolitik sistemde ise, profibrinolitik ve antifibrinolitik sistem ile ilgili proteinlerde azalma saptanır.

Karaciğer hastalarında hemostazın rutin laboratuvar testlerinden protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve trombosit sayısı sıklıkla anormaldir (133,134).

Sirotik hastalarda trombosit sayı ve fonksiyonlarında anormallikler görülmektedir. Sirotik hastaların yaklaşık %40'ında kanama zamanı 10 dakikanın üzerinde ve %15-70'inde trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altındadır (135,136). Child-Pugh skoru arttıkça trombositopeni şiddeti de artmaktadır (136). Trombosit fonksiyonlarından özellikle platelet agregasyonu Child C hastalarda bozulmaktadır. Bunun nedeni olarak da platelet adenozin trifosfat ve 5-hidroksitriptamin düzeyinin azalması gösterilmektedir (137). Ayrıca sirotik hastalarda trombosit ömrü de azalmaktadır (138). Sirotik hastalarda trombosit seviyesi prognostik bir markır olarak da kullanılmaktadır (139); fakat trombositopeni sıklıkla, majör bir cerrahi müdahale yapılmadıkça özofagial varis kanaması veya diğer nedenlerle olan kanama riskinde bir artışa neden olmamaktadır (140,141).

Dolaşımdaki trombosit sayılarının düşmesinin nedenlerinden birincisi portal hipertansiyona sekonder splenomegali, ikincisi immünolojik olarak trombositlerin yıkılması, üçüncüsü ise hepatik trombopoetin yapımının azalması olarak gösterilmektedir (142).

Kronik karaciğer hastalarında trombositopeni saptanmasının üç temel klinik anlamı vardır. Birincisi fibrozis skoru ileri evre olabilir, çünkü fibrozis skoru arttıkça trombosit sayısında düşme görülmektedir (143). İkincisi hastanın büyük özofagus varisleri olabilir ve bu durumda da ciddi tromositopeni varlığında kanama riski artabilir (144). Son olarak da trombositopeninin varlığı kötü prognozun göstergesi olabilir (139).

Baode chen ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda fibrozis ve siroz gelişimi ile ilgili olup olmadığı, ayrıca bu konuda yol gösterici olup olamayacağı araştırılmış. Sonuç olarak da trombosit ve özelliklerinin (özelikle RDW/Trombosit ile elde edilen RPR değeri) HBV enfeksiyonunda fibrozisin derecesi ile önemli bir ölçüde bağıntılı olduğu bulunmuş ve potansiyel olarak gereksiz karaciğer biopsilerini azaltarak Kronik Hepatit B hastalarında nispeten yüksek doğruluk oranıyla belirgin fibrosis ve sirozu tahmin etmeyi sağlayabileceği düşünülmüş (132).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2009 ile 2013 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılan 70 kronik hepatit B hastası alınmıştır.

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup tamamı karaciğer biyopsisi yapılan hastalardır. Kronik hepatit B hastalarında karaciğerin histopatolojik incelemesinde elde edilen histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis ile basit bir hematolojik yöntemle bakılan trombosit ve özelliklerinin ilgili olup olmadığı araştırılmıştır.

HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti HBc, HBV-DNA, AST, ALT, abdominal ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanısı konulan 42 (%60) erkek, 28 (%40) kadın olmak üzere toplam 70 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastalar daha önceden hiçbir tedavi almayan yeni tanı kronik hepatit B hastalarıdır.

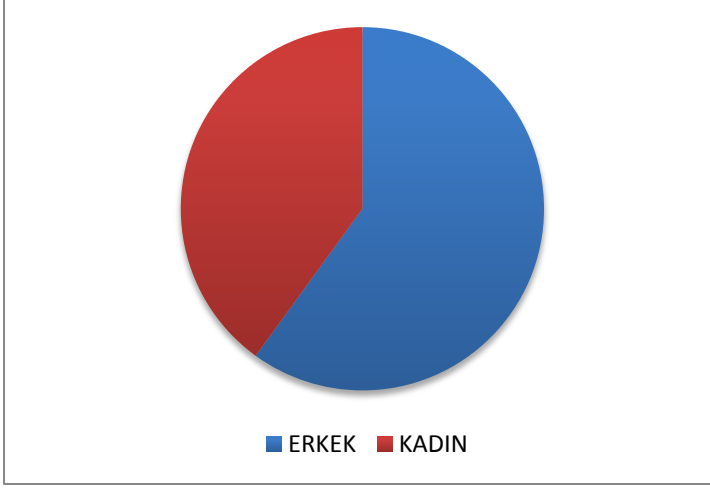
Çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden HBVDNA, Rotor-Gene 6000 Real-Time PCR cihazı ve Arthus HBVRG-DNA kiti ile çalışılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizler Student T-Test ve Independent T Test ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

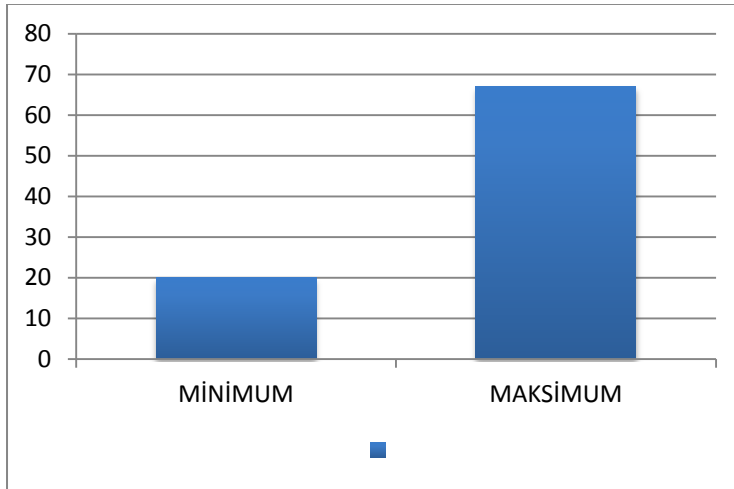
Kronik hepatit B hastası olup karaciğer biyopsisi yapılan 70 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %60'ı (42) erkek, %40'ı (28) kadındı.



Şekil 3: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları

Çalışmaya dahil edilen hastalar minimum 20, maksimum 67 yaşındaydı. Yaş ortalaması 42.1 ± 12.8 olarak bulundu.



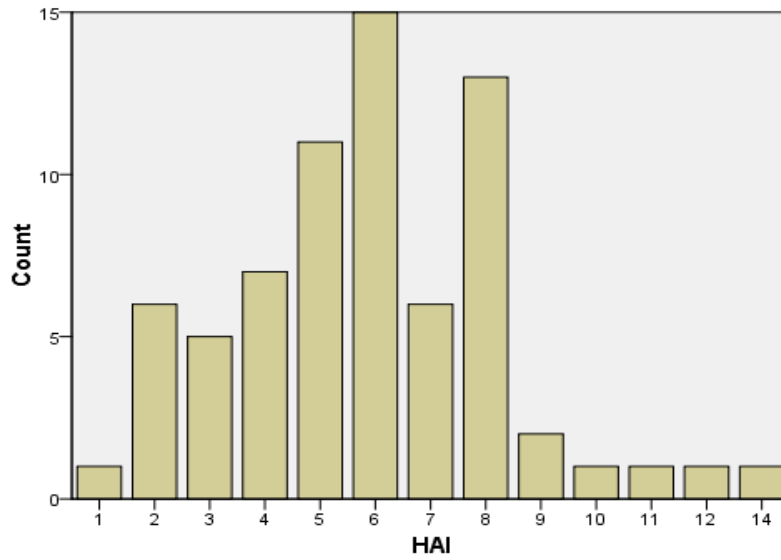
Şekil 4: Çalışmaya alınan hastaların minimum ve maksimum yaşları

Tablo 17: Çalışmaya alınan hastaların AST, ALT ve ALP değerleri

	AST	ALT	ALP
Minimum	14	5	23
Maksimum	209	318	153
Ortalama	44,8±34,9	68,6±59,5	73,1±26,6

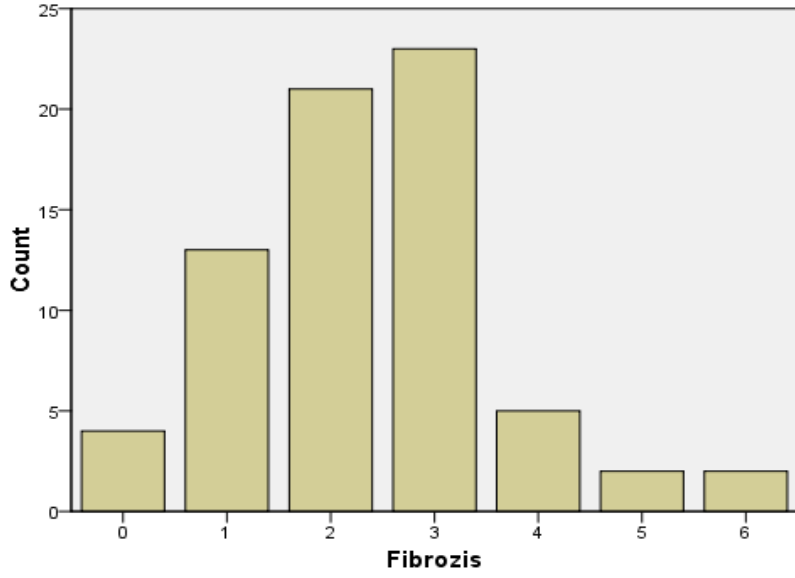
Tablo 18: Çalışmaya alınan hastaların GGT, LDH ve INR değerleri

	GGT	LDH	INR
Minimum	9	105	0,8
Maksimum	125	611	1,3
Ortalama	36,9±24,1	195,8±72,1	1,06±0,9



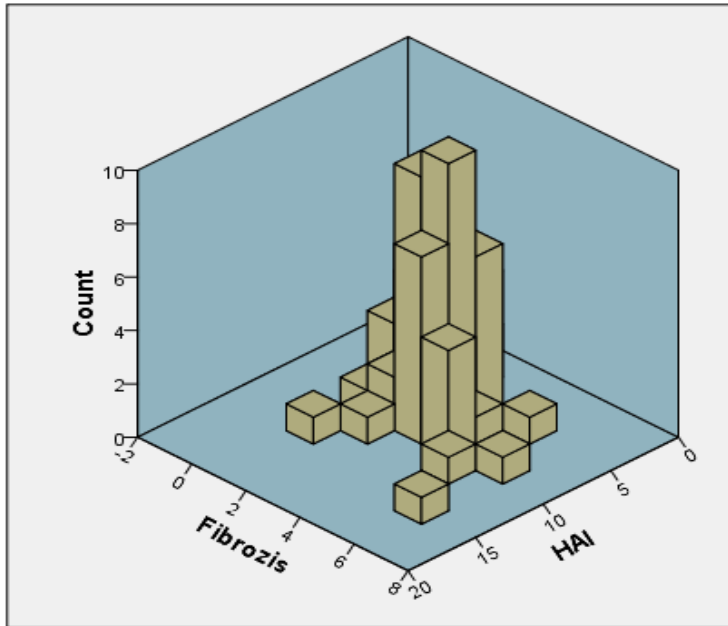
Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların HAI (Histolojik Aktivite İndeksi) oranları

Hastalarımızda HAI; 1-14 arası olup, ortalama 5.88 ± 2.4 olarak bulundu.

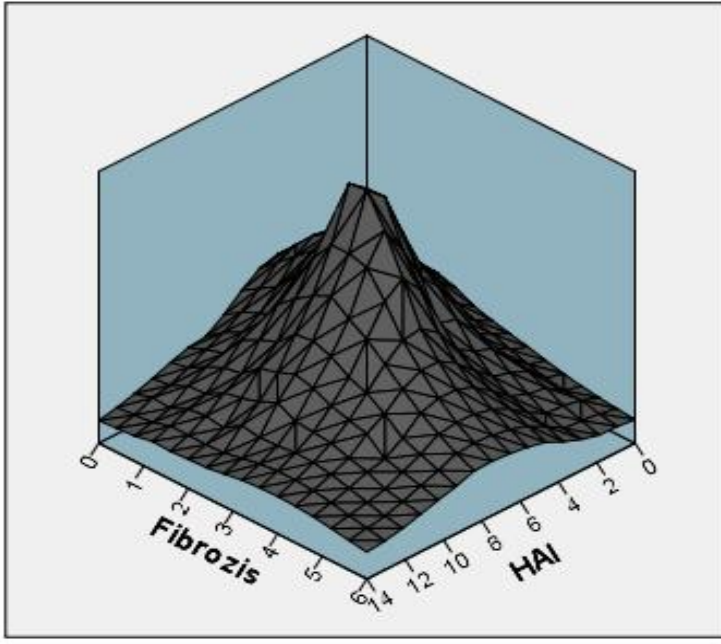


Şekil 6: Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis oranları

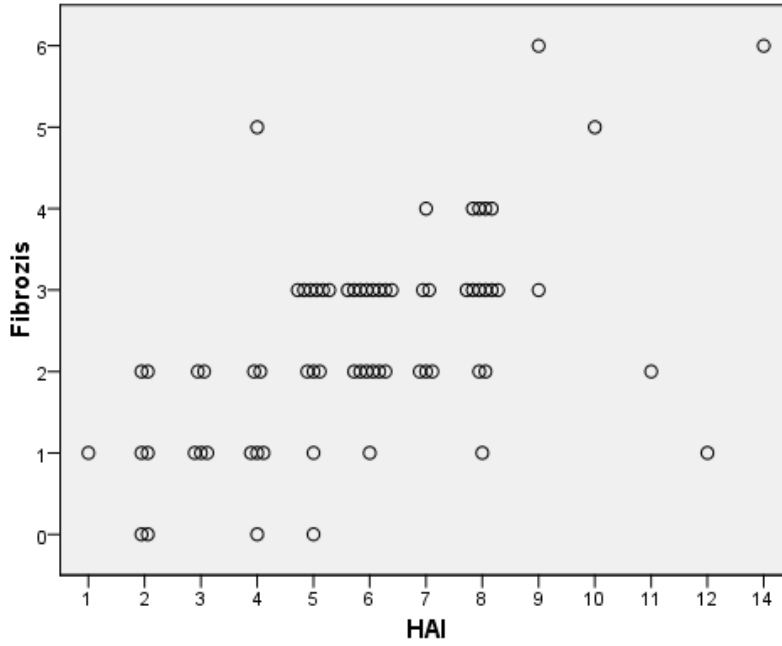
Fibrozis ise 0-6 arası olup, ortalama 2.3 ± 1.2 olarak bulundu.



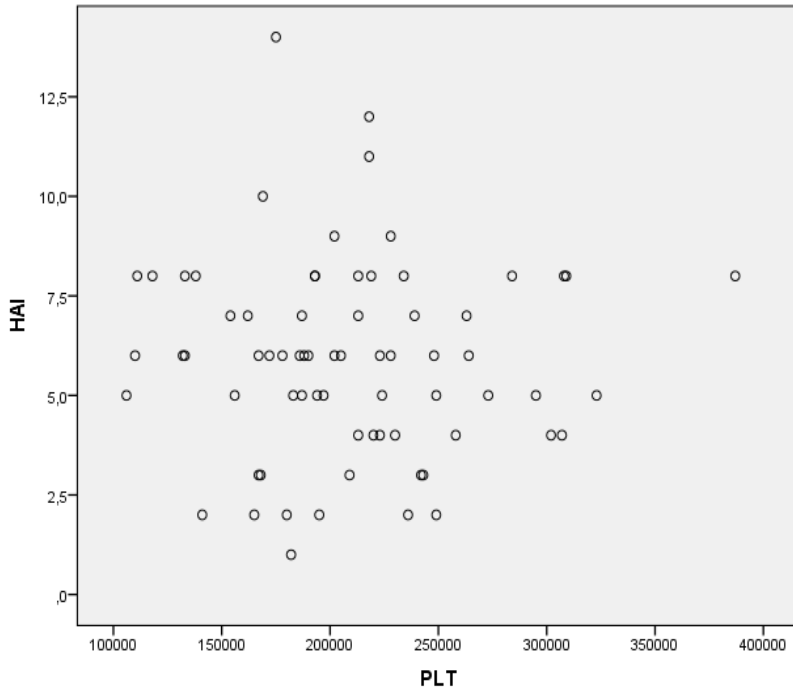
Şekil 7: Çalışmaya alınan hastaların HAI ve Fibrozislerine ait çapraz tablo



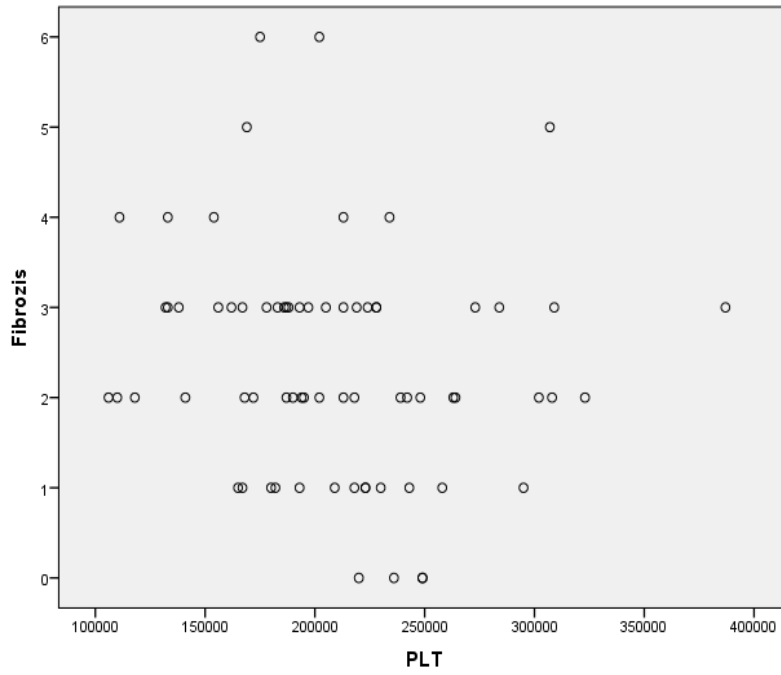
Şekil 8: Çalışmaya alınan hastaların HAI ve Fibrozislerine ait çapraz tablo



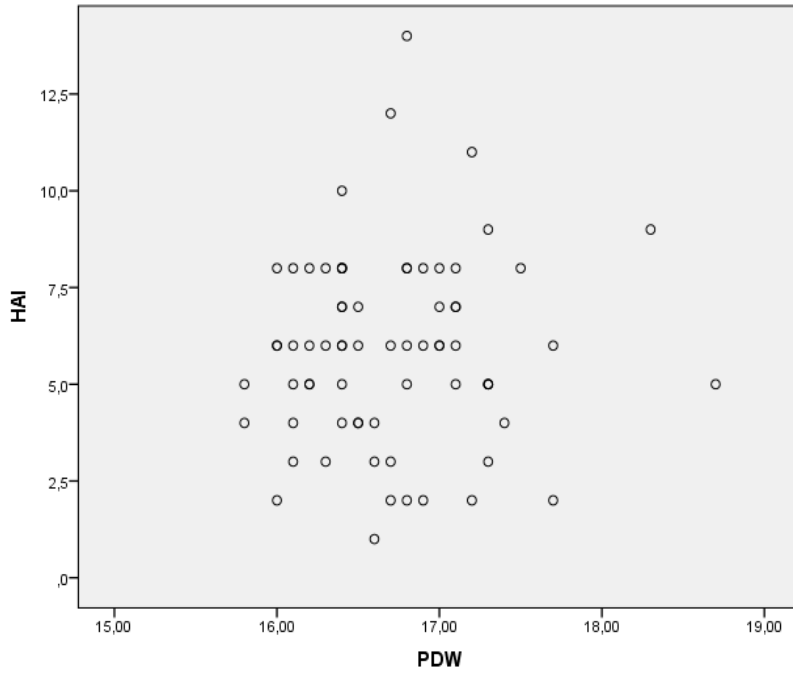
Şekil 9: Çalışmaya alınan hastaların HAI ve Fibrozislerine ait çapraz tablo



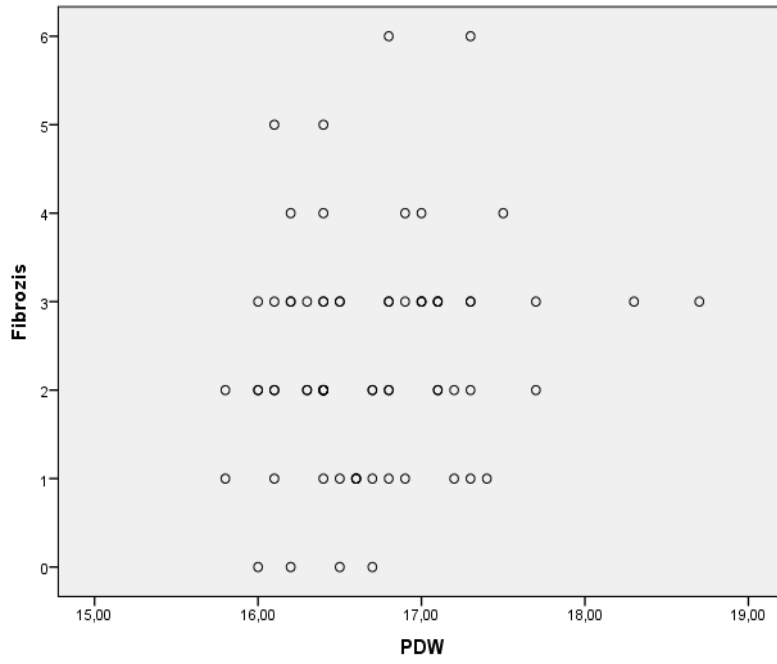
Şekil 10: Çalışmaya alınan hastaların HAI değerleri ile PLT arasındaki ilişki



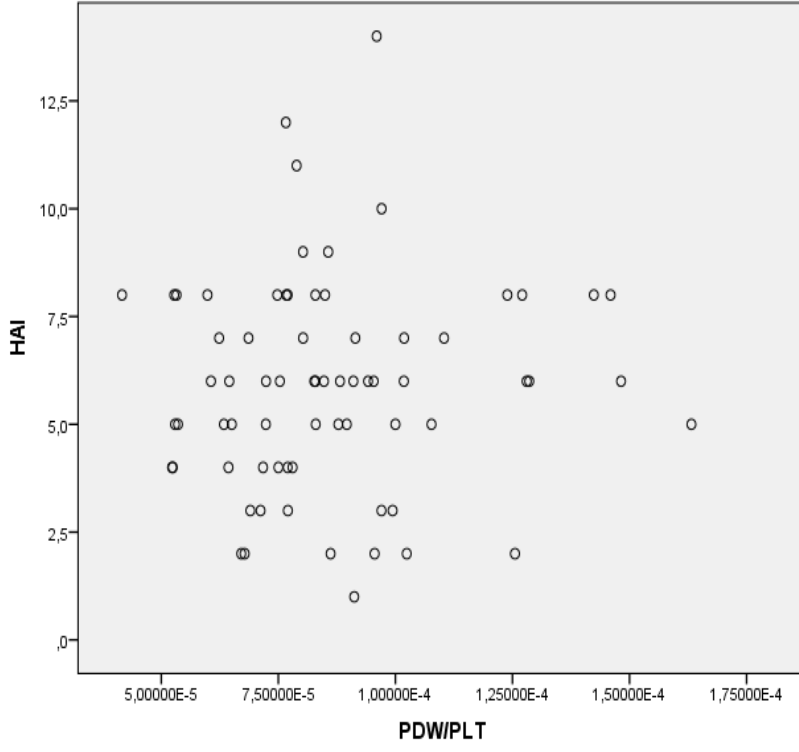
Şekil 11: Çalışmaya alınan hastaların Fibrosis değerleri ile PLT arasındaki ilişki



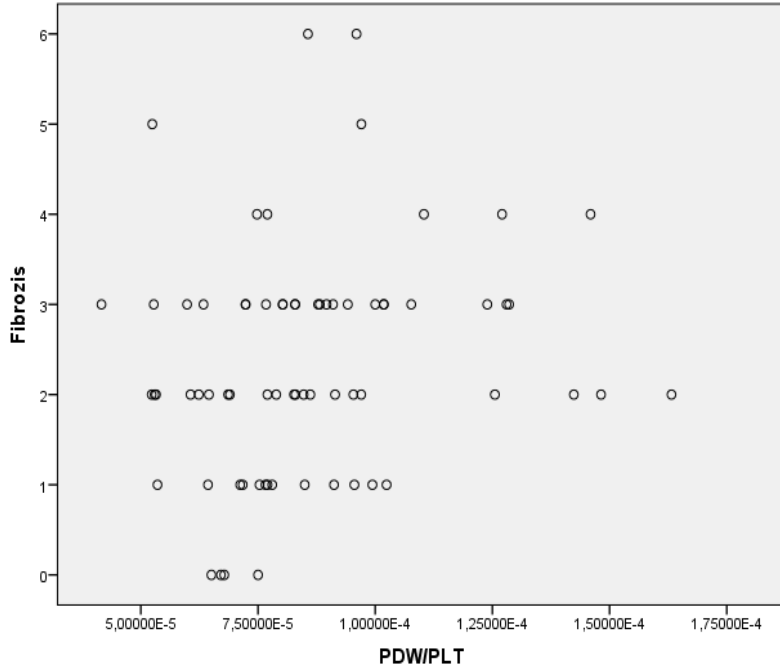
Şekil 12: Çalışmaya alınan hastaların HAI değerleri ile PDW arasındaki ilişki



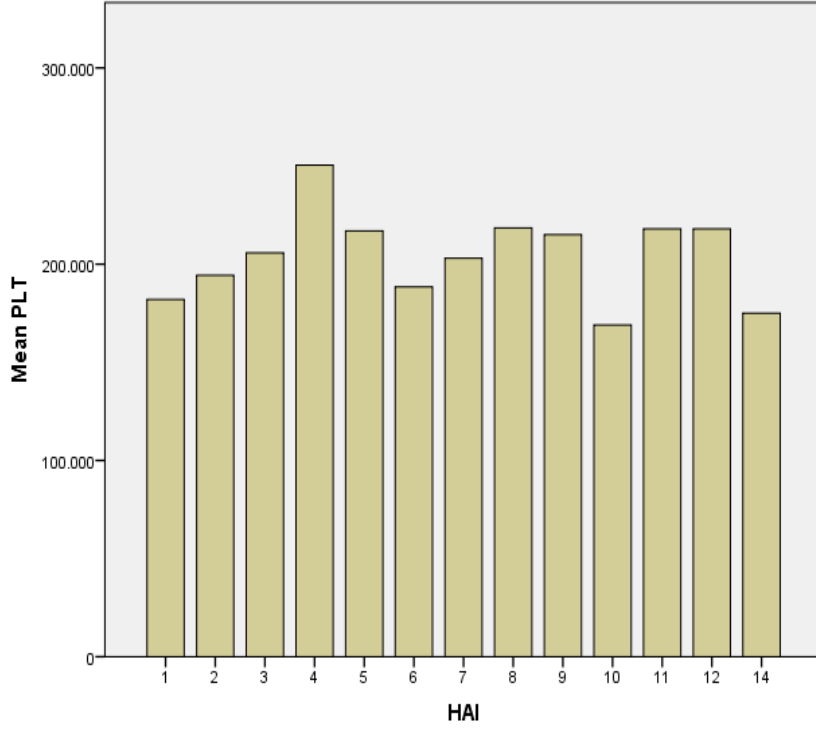
Şekil 13: Çalışmaya alınan hastaların Fibrozis değerleri ile PDW arasındaki ilişki



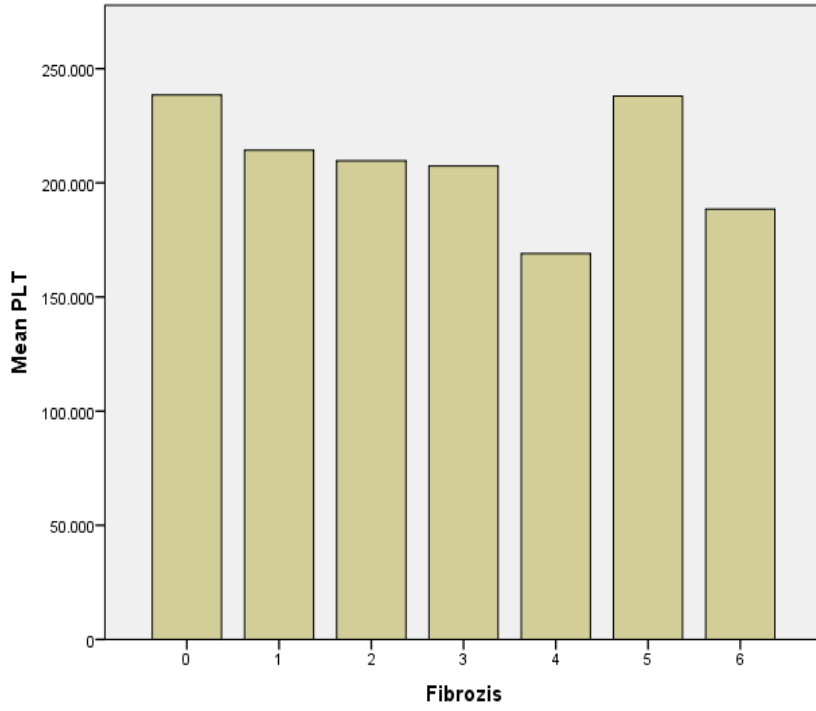
Şekil 14: Çalışmaya alınan hastalarda HAI değerleri ile PDW/PLT arasındaki ilişki



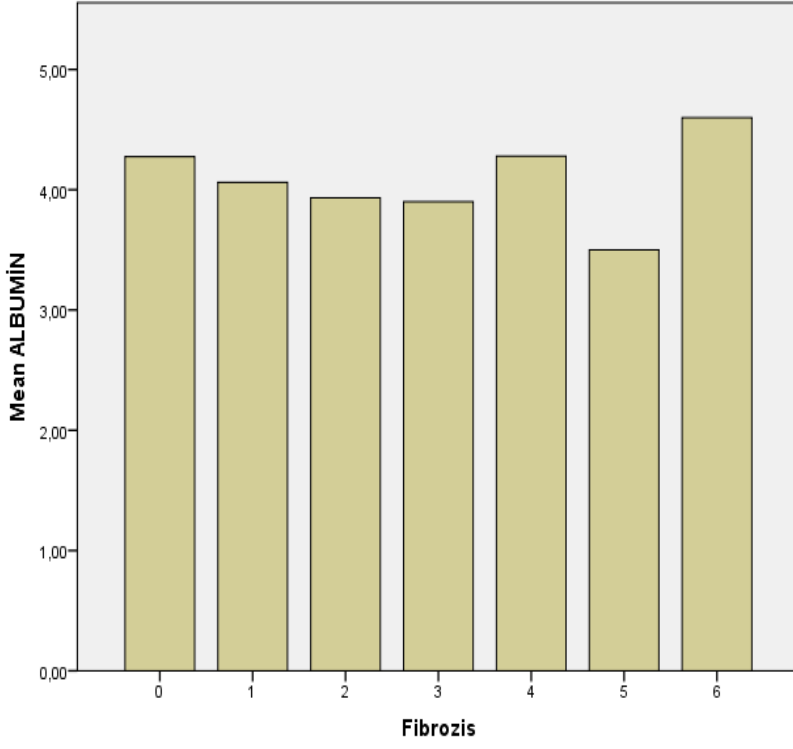
Şekil 15: Çalışmaya alınan hastalarda Fibrosis değerleri ile PDW/PLT arasındaki ilişki



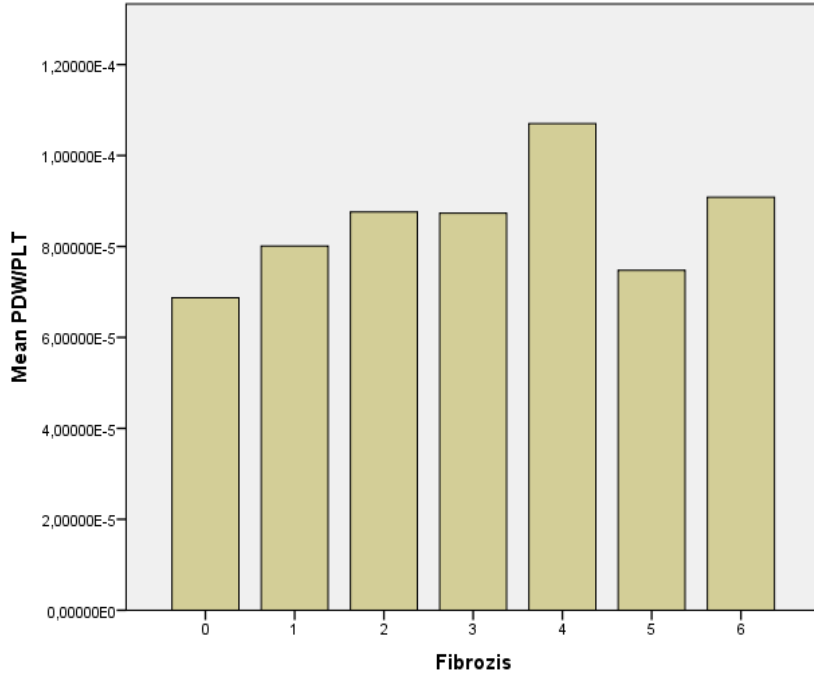
Şekil 16: Çalışmaya alınan hastalarda HAI değerleri ile ortalama PLT arasındaki ilişki



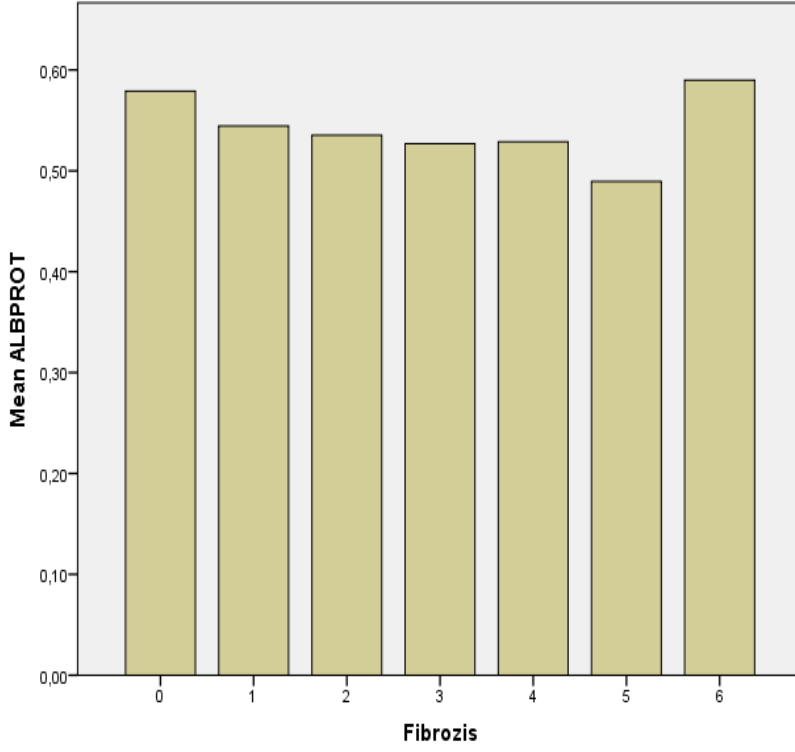
Şekil 17: Çalışmaya alınan hastalarda Fibrosis değerleri ile ortalama PLT arasındaki ilişki



Şekil 18: Çalışmaya alınan hastalarda Fibrozis değerleri ile ortalama albumin arasındaki ilişki



Şekil 19 : Çalışmaya alınan hastalarda Fibrozis değerleri ile ortalama PDW/PLT arasındaki ilişki



Şekil 20: Çalışmaya alınan hastalarda Fibrozis değerleri ile ortalama Albumin/Protein arasındaki ilişki

Tablo 19: HAI ve Fibrozis değerleri ile WBC, HGB, HTC ve MCV arasındaki ilişki

		HAI	Fibrozis	WBC	HGB	HTC	MCV
HAI	r değeri	1	0,572	0,027	-0,103	-0,101	-0,085
	p değeri		0	0,822	0,397	0,403	0,486
Fibrozis	r değeri	0,572	1	-0,053	-0,085	-0,093	0,024
	p değeri	0		0,661	0,482	0,446	0,843

Tablo 20: HAI ve Fibrozis ile Platelet, RDW ve PDW arasındaki ilişki

		PLT	RDW	PDW
HAI	r değeri	-0,06	0,127	0,058
	p değeri	0,62	0,294	0,635
Fibrozis	r değeri	-0,226	0,032	0,169
	p değeri	0,06	0,794	0,162

Tablo 21: HAI ve Fibrozis ile İNR, AST, ALT, ALP, GGT ve LDH arasındaki ilişki

		İNR	AST	ALT	ALP	GGT	LDH
HAI	r değeri	0,093	0,383	0,420	0,007	0,233	0,251
	p değeri	0,445	0,001	0	0,954	0,052	0,036
Fibrozis	r değeri	0,268	0,225	0,196	-0,048	0,275	0,177
	p değeri	0,025	0,061	0,104	0,69	0,021	0,142

Tablo 22 : HAI ve Fibrozis ile Total Bilürubin, Direk Bilürubin, Total Protein, Albumin, Sedimentasyon ve CRP arasındaki ilişki

		TOT.BİL	DİR.BİL	TOT.PRT	ALBUMİN	SEDİM	CRP
HAI	r değeri	0,048	0,063	0,193	0,157	0,510	0,126
	p değeri	0,692	0,606	0,109	0,193	0,026	0,682
Fibrozis	r değeri	0,076	0,069	0,107	-0,011	0,267	0,321
	p değeri	0,532	0,572	0,378	0,93	0,27	0,285

Non invazif tahmin yöntemleri ve hesaplama formülleri (145, 146, 147)

Çalışmamızda kullanılan non-invazif tahmin yöntemleri, AST/ALT oranı (AAR), AST/trombosit oranı indeksi (APRI) ve FIB-4 dür. Formül aşağıdaki gibi hesaplandı.

AST-ULN (upper limit of normal); AST seviyesinin normalin üst sınırı

$$AAR = AST / ALT$$

$$APRI = AST(ULN) \times 100 / Trombosit (10^9/L)$$

$$FIB-4 = Yaş \times AST (U/L) / Trombosit (10^9/L) \times \sqrt{ALT(U/L)}$$

$$PPR = RDW(\%) / Trombosit (10^9/L)$$

Tablo 23: HAI ve Fibrozis ile PDW/PLT, AST/ALT, ALBÜMİN/PROTEİN, GGT/ALT, PDWxPLT ve PLT/PDW arasındaki ilişki

		PDW/PLT	AST/ALT	ALB/PROT	GGT/ALT	PDWxPLT	PLT/PDW
HAI	r değeri	0,070	-0,251	0,068	-0,206	-0,039	-0,137
	p değeri	0,563	0,036	0,577	0,087	0,751	0,257
Fibrozis	r değeri	0,247	-0,029	-0,119	0,065	-0,200	-0,257
	p değeri	0,039	0,812	0,326	0,595	0,097	0,032

Tablo 24: HAI ve Fibrozis ile WBC/PDW, AAR, APRI, FİRO ve RPR arasındaki ilişki

		WBC/PDW	AAR	APRI	FİRO	RPR
HAI	r değeri	0,015	-0,248	0,357	0,287	0,137
	p değeri	0,900	0,039	0,002	0,016	0,257
Fibrozis	r değeri	-0,64	-0,044	0,252	0,248	0,257
	p değeri	0,599	0,717	0,035	0,038	0,032

TARTIŞMA

HBV infeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerindendir (1) Tüm dünyada yaklaşık olarak 400 milyon kişinin kronik olarak infekte olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi HBV infeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (122,123).

Karaciğer sirozu; başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çeşitli etmenlerin yol açtığı parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte lobüler ve vasküler yapının bozulmasıyla karakterize, irreversible, difüz, klinik olarak hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır.

Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (124). Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (124,42).

Kronik viral hepatitlerin tanısında laboratuvar, serolojik tanı, moleküler tanı ve patolojik tanı yöntemleri kullanılır. Karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognozun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi açısından karaciğerin histopatolojik incelemesi, özellikle de hepatik aktivite indeksi (derece/grade) ve fibrozis (evre/stage) önemli bir yer tutmaktadır (5).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan sistem Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir (6). Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiasyonu gösterir. Evreleme ise; karaciğerde gelişen fibrozisin miktarını (yaygınlık) gösterir. Karaciğer fibrozisi, etyolojisi ne olursa olsun tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonlanan kronik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisi ve sirozu kronik hepatit B hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir.

Karaciğer biyopsisi karaciğer hastalığının histopatolojik sonuçlarını belirlemede altın standarttır (9). Ancak biyopsi, invazif bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar içerir. Bu nedenle hepatik fibrozisin şiddetini belirlemede non-invazif, ekonomik ve basit yöntemler geliştirilmelidir.

Son on yılda hepatik fibrosisi saptamak için Fibro Test ve Fibroindex, AST/ALT oranı, APRI ve FIB-4 gibi laboratuvar testleri, değerleri ve dizinleri kullanılan birçok non-invazif metod önerilmektedir (125,126,127,128,129). Ancak bu metodlar hepatit C hastalarına dayalıydı ve KHB hastaları arasında karaciğer fibrozisi saptamasında çelişen sonuçlar oluşturabilirdi.

Son zamanlarda KHB hastalarına dayalı bir çok model rapor edilmiştir, ancak bunların hesaplanması özel bilgisayar programı gerektirdiğinden ve az bulunan biokimyasal fosforlu kalemler kullanıldığından dolayı klinik pratikte kullanımı zordur (130,131). Üstelik bu yöntemlerin doğruluğu ve güvenilirliği karaciğer fibrozisini saptamada tatmin edici değildir. Bu nedenle basit, kesin ve her zaman geçerli bir metod saptamak için ekstra çalışmalar gereklidir.

Baode chen ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda fibrozis ve siroz gelişimi ile ilgili olup olmadığı araştırılmış. Tam kan (CBC) klinik pratikte en çok istenen laboratuvar testlerinden biridir. Standart CBC testleri, beyaz kan hücreleri (WBC) , kırmızı kan hücreleri (RBC) ve trombosit sayılarının yanısıra morfolojik belirteçleri içerir.

Baode ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada Hemoglobin, RDW ve Trombositlerin histolojik sonuçlarla ilişkisi incelenmiş. Bu bağımsız belirleyiciler arasında, RDW belirgin fibrosis ve siroz ile pozitif ilişkili, trombositler ve hemoglobin ise belirgin fibrozis ve siroz ile negatif ilişkili bulunmuş. Karaciğer fibrozisi şiddetinin önemli bir ölçüde RDW deki kademeli artışla, hemoglobin ve trombositlerin ise azalışıyla ilişkili olduğu görülmüş. Hemoglobin ile karşılaştırıldığında trombosit sayısı fibrozisin derecesi ile daha yakın ilişkili bulunmuş. Bu yüzden CBC (tam kan sayımı) parametreleri içinde RDW ve trombositler karaciğer fibrozisinde en güçlü belirleyici risk faktörleri olarak bulunmuş.

Ayrıca farklı fibrozis evrelerinde ortaya çıkan çakışmadan ötürü değişik fibrozis evreli hastalar arasında RDW ve trombositteki farklılığı yükseltmek için RDW yi trombosit oranına uydurarak RPR değeri bulunmuş. $PPR = RDW(\%) / \text{Trombosit } (10^9/L)$.

Sonuç olarak, RPR tek başına RDW ve Trombositten daha yüksek bir katsayı korelasyonu ile fibrozisin derecesi ile önemli bir ölçüde bağıntılı bulunmuş ve pahalı olmayıp kolay hesaplanabilir bir index olan RPR, potansiyel olarak gereksiz karaciğer biopsilerini azaltarak KHB hastalarında nispeten yüksek doğruluk oranıyla belirgin fibrosis ve sirozu tahmin etmeyi sağlayabileceği düşünülmüş (132).

Biz de karaciğer biyopsisini azaltması amacıyla trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi belirlemede etkili olup olamayacağını belirlemeyi amaçladık.

Bu nedenle İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2009 ile 2013 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılan 70 kronik hepatit B hastasını kapsayan bir çalışma yaptık.

Yaptığımız çalışmada hiçbir tedavi almamış olan ve karaciğer biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik incelemesinde elde edilen HAI ve Fibrozis sonuçları ile bir çok CBC ve biyokimyasal parametrelerini karşılaştırdık.

HAI ve Fibrozis ile karşılaştırdığımız ve istatistiksel olarak yorumladığımız parametreler ; WBC, HGB, HTC, MCV, PLT, RDW, PDW, INR, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, Bilüribin, Protein, Albumin, Sedim, CRP ve bazı değerlerin kendi içlerindeki değişik oranlamalarına bakıldı.

Yaptığımız çalışmada çıkan sonuçlar incelendiğinde; hastalarımızda HAI; 1-14 arası olup, ortalama 5.88 ± 2.4 olarak bulundu. Fibrozis ise 0-6 arası olup, ortalama 2.3 ± 1.2 olarak bulundu. Fibrozis ve HAI arasında anlamlı korelasyon vardı, fakat birbiri içinde içerdikleri parametreler nedeniyle bu ilişkinin istatistiksel sonuçtan çok klinik değerlendirmelerde göz önünde tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

Fibrozis ile PDW/PLT, APRI, FIBRO, RPR arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama r değerleri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi. Fibrozis ile INR arasında anlamlı bir korelasyon bulundu, yani kronik hepatit B hastalarında fibrozis derecesi arttıkça hastanın INR değerinde bir yükselme olduğu görüldü.

HAI ile AAR, APRI, FIBRO, arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama r değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi. HAI ile RPR arasında korelasyon bulunamadı.

HAI ile Sedimantasyon arasındada korelasyon vardı. HAI değeri yükseldikçe sedimantasyon değerinde de yükselme olduğu görüldü. HAI ile AST, ALT arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama 'r' değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi.

Kompanse sirozda albumin oranlarının anlamsız olduğu ortaya çıktı, kompanse sirozda Albumin/Protein oranının da anlamsız olduğu görüldü, yani karaciğer sirozu dekompanse olmadan Albumin/Protein oranında bir değişme gözlenmediği ortaya çıktı.

HAI ve Fibrozis ile anlamlı bir Platelet, RDW, PDW korelasyonu bulunamadı.

Sonuç olarak bizim hastalarımızda HAI ve Fibrozis ile trombosit ve özellikleri arasında istatistiksel olarak anlam olsa da, tam korelasyon gösterecek yeterince anlamlı sonuçlar elde edemedik. Bu durum bizim popülasyonumuzun genetik özellikleri veya virüslerin genotipi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi belirlemede bizi yeterince yönlendiremediğini düşünmekteyiz.

Yine de invazif bir işlem olan karaciğer biyopsisini azaltması amacıyla bu ve daha farklı non-invazif yöntemler üzerinde daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇLAR

HBV enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedir. HBV enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (25,41). HBV akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır.

Karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi açısından karaciğerin histopatolojik incelemesi, özellikle de hepatik aktivite indeksi (derece/grade) ve fibrozis (evre/stage) önemli bir yer tutmaktadır (5).

Günümüzde Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan sistem Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir (6).

Karaciğer biyopsisi karaciğer hastalığının histopatolojik sonuçlarını belirlemede altın standarttır (9). Ancak biyopsi, invazif bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar içerir . Bu nedenle hepatik fibrozisin şiddetini belirlemede non-invazif , ekonomik ve basit yöntemler geliştirilmelidir.

Biz de bu nedenle trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi belirlemede etkili olup olmayacağını belirlemeyi amaçladık.

Bu klinik çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2009 ile 2013 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılan 70 kronik hepatit B hastası alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %60'ı (42) erkek, %40'ı (28) kadındı.

Hastalar minimum 20, maksimum 67 yaşındaydı. Yaş ortalaması 42.1 ± 12.8 olarak bulundu.

AST düzeyi minimum 14 maksimum 209 olup ortalama $44,8 \pm 34,9$ olarak bulundu.

ALT düzeyi minimum 5 maksimum 318 olup ortalama $68,6 \pm 59,5$ olarak bulundu.

ALP düzeyi minimum 23 maksimum 153 olup ortalama $73,1 \pm 26,6$ olarak bulundu.

GGT düzeyi minimum 9 maksimum 125 olup ortalama $36,9 \pm 24,1$ olarak bulundu.

LDH düzeyi minimum 105 maksimum 611 olup ortalama $195,8 \pm 72,1$ olarak bulundu.

INR düzeyi minimum 0,8 maksimum 1,3 olup ortalama $1,06 \pm 0,9$ olarak bulundu.

HGB düzeyi minimum 10,4 maksimum 18 olup ortalama $14,8 \pm 1,6$ olarak bulundu.

PLT düzeyi minimum 106.000 maksimum 387.000 olup ortalama 208.728 ± 55.308 olarak bulundu.

PDW düzeyi minimum 15,8 maksimum 18,7 olup ortalama $16,7 \pm 0,5$ olarak bulundu.

RDW düzeyi minimum 12 maksimum 27,9 olup ortalama $13,9 \pm 2$ olarak bulundu.

Hastalarımızda HAI; 1-14 arası olup, ortalama $5,88 \pm 2,4$ olarak bulundu.

Fibrozis ise 0-6 arası olup, ortalama $2,3 \pm 1,2$ olarak bulundu.

Kompanse sirozda albumin oranlarının anlamsız olduğu ortaya çıktı, kompanse sirozda Albumin/Protein oranı da anlamsız çıkmaktadır, yani dekompanse olmadan oran değişmiyor.

Fibrozis ve HAI arasında anlamlı korelasyon mevcut, ancak birbiri içinde içerdikleri parametreler nedeniyle bunun istatistiksel sonuçtan çok klinik değerlendirmelerde göz önünde tutulması gerektiğini düşünüyoruz ($p=0.000$ korelasyon $r=0.57$)

HAI ile AAR, APRI, FIBRO arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama r değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi. HAI ile RPR arasında korelasyon bulunamadı. HAI ile Sedimentasyon arasında korelasyon var ($p=0.026$), ($r=0.5$).

HAI ile AST ($p=0.001$) ve ALT ($p=0$) arasında istatistiksel olarak anlam olmakla beraber zayıf bir korelasyon mevcut ($r<0,5$).

Fibrozis ile PDW/PLT arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama r değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi. Fibrozis ile PLT/PDW arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama ' r ' değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi. Fibrozis ile APRI, FIBRO, RPR istatistiksel olarak anlamlı ama r değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak bulundu. Fibrozis ile İNR arasında korelasyon var. ($p=0.02$), ($r=0.2$)

HAI ve Fibrozis ile anlamlı bir Platelet, RDW, PDW korelasyonu bulunamadı.

Sonuç olarak HAI ve Fibrozis ile trombosit ve özellikleri arasında istatistiksel olarak anlam olsa da, tam korelasyon gösterecek yeterince anlamlı sonuçlar elde edemedik.

Bu durum bizim popülasyonumuzun genetik özellikleri veya virüslerin genotipi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi belirlemede bizi yeterince yönlendiremediğini düşünmekteyiz. Yine de invazif bir işlem olan karaciğer biyopsisini azaltması umudu ile bu ve daha farklı non-invazif yöntemler üzerinde daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Giriş ve Amaç

Trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi belirlemede etkili olup olamayacağını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, tamamı karaciğer biyopsisi yapılan hastalardır. Bu klinik çalışmaya HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti HBc, HBV-DNA, AST, ALT, abdominal ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanısı konulan 42 (%60) erkek, 28 (%40) kadın olmak üzere toplam 70 hasta dahil edildi.

Bulgular

Hastalarımızda HAI; 1-14 arası olup, ortalama 5.88 ± 2.4 olarak bulundu. Fibrozis ise 0-6 arası olup, ortalama 2.3 ± 1.2 olarak bulundu. Fibrozis ve HAI arasında anlamlı korelasyon mevcut, ancak birbiri içinde içerdikleri parametreler nedeniyle bunun istatistiksel sonuçtan çok klinik değerlendirmelerde göz önünde tutulması gerektiğini düşünüyoruz ($p=0.000$ korelasyon $r=0.57$). HAI ile AST ($p=0.001$) ve ALT ($p=0$) korelasyonu var, fakat korelasyon katsayıları $r<0.5$ olup, istatistiksel olarak anlamları olmakla beraber zayıf bir korelasyon mevcuttur. HAI ile AAR, APRI, FIBRO arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama 'r' değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi. HAI ile Sedimantasyon arasında korelasyon görüldü ($p=0.026$, $r=0.5$). Fibrozis ile İNR arasında korelasyon görüldü ($p=0.02$, $r=0.2$). Fibrozis ile PDW/PLT arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama 'r' değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi. Fibrozis ile PLT/PDW arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ama 'r' değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak değerlendirildi. Fibrozis ile APRI, FIBRO, RPR istatistiksel olarak anlamlı ama 'r' değeri düşük olduğu için zayıf ilişkili olarak bulundu. Kompanse sirozda Albumin ve Albumin/Protein oranı anlamsız çıkmaktadır, yani dekompanse olmadan oran değişmiyor. HAI ve Fibrozis ile anlamlı bir Platelet, RDW, PDW korelasyonu bulunamadı.

Sonuç

HAI ve Fibrozis ile trombosit ve özellikleri arasında istatistiksel olarak anlam olsa da, tam korelasyon gösterecek yeterince anlamlı sonuçlar elde edemedik.

Bu durum bizim popülasyonumuzun genetik özellikleri veya virüslerin genotipi ile ilişkili olabilir.

Bu nedenle trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi belirlemede bizi yeterince yönlendiremediğini ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler

Kronik hepatit B, HAI, Fibrozis, Trombosit.

SUMMARY

Aim:

We aimed to determine whether platelets and features are effective in histological activity index and fibrosis of HBV infection or not.

Material method:

This study is a retrospective study, all patients are underwent liver biopsy. This study include 70 patients 42 (60%) of them were male and 28 (40%) were female who were diagnosed by making the liver biopsy and working HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc, HBV-DNA, ALT, AST, abdominal ultrasonography.

Findings:

In our patients; HAI were between 1-14 and average was found on 5.88 ± 2.4 . Fibrosis was between 0-6 and average was found 2.3 ± 1.2 . There was significant correlation between fibrosis and HAI but we think that because of their parameters within each other this should be taken into account in the clinical evaluation more than statistical result. ($p=0.000$ correlation $r=0.57$). There are correlation between HAI ($p = 0.001$) and ALT ($p = 0$) and AST ($p=0.001$) but the correlation coefficient is $r < 0.5$ and there is a poor correlation although there are significant statistically. Statistically significant is found between HAI with AAR, APRI, FIBRO but it was evaluated to be poor relation because of r-value is low. There is a correlation between sedimentation with HAI ($p=0.026$, $r=0.5$). There is a correlation between INR and Fibrosis ($p=0.02$, $r=0.2$). Statistically significantis found between fibrosis with PLT/PDW but it was evaluated to be poor relation because of r-value is low. Statistically significantis found between fibrosis with APRI, FIBRO, RPR but it was evaluated to be poor relation because of r-value is low. Albumin and albumin/protein ratio appeared to be not related in the compensated cirrhosis, namely the rate does not change without decompensated. A significant correlation was not found between HAI and fibrosis with platelet, RDW, the PDW.

Results:

Although statistically significant between HAI and fibrosis with platelets and features, we could not obtain related results in detail that shows full correlation.

This case may be related with genetic characteristics of our population or genotype of the viruses.

Therefore, we think that platelet and features don't direct us enough to determine the histological activity index and fibrosis in HBV infection and more works need to be done about it.

Key words: Chronic hepatitis B, HAI, fibrosis, platelet.

KAYNAKLAR

1. Bodur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, (Ed.) Viral Hepatit 1994. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994; 15-37.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection, N Engl J Med 1997; 337:1733-1745.
3. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B Virusunun (HBV) Moleküler Virolojisi. İçinde, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Yazarlar). Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul. 2007; 96-107.
4. Marsano LS. Hepatitis. Prim Care Clin Office Pract 2003;30:81-107
5. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Eng J Med. 2001;344:495-500.
6. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22:696-9.
7. (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. Journal of hepatology 50: 227–242.
8. 2012 EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology 57: 167–185.
9. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, et al. (2008) Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatology international 2: 263–283.
10. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, et al. (2002) Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. The American journal of gastroenterology 97: 2614–2618.
11. Bissel DM, Maher JJ. Hepatik fibrosis and cirrhosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) A Textbook of Liver Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996; 506
12. Canchis W, Stevan A. Gonzalez, M. Isabel Fiel, Luis Chiriboga, Herman Yee, Brian R. Eldin, Ira M. Jacobson Andrew H. Talal Liver International Volume 24 Issue 3 page 198-June 2004 Doi:10.1111/J.1478-3231.2004
13. Tulunay Ö. Kronik viral hepatit patolojisi. Kılıçturgay K, Badur S (Ed.) Viral Hepatit 2001. İstanbul 2001; 317
14. Demirci U. Yayınlanmamış tez karaciğer hastalıklarında vasküler endotel büyüme faktör düzeyleri 2006
15. Marsano LS. Hepatitis. Prim Care Clin Office Pract 2003;30:81-107
16. Wisnom C, Siegel MA. Advances in the diagnosis and management of human viral hepatitis . Dent Clin N Am 2003;47:431-47

17. White FV, Dehner LP . Viral Disease of the liver in Children:Diagnostic and Differential Diagnostic Considerations, Pediatric and Developmental Pathology 2004;7:552-67
18. Boyer JL, Reuben A. Chronic hepatitis. Schiff L, Schiff ER (eds): Disease of the Liver, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1993, s.586-637
19. Desmet VJ, Gerber M, Hoofangle JH, Scheuer PJ. Classification of chronic Hepatitis. Diagnosis, Gradig and Staging. Hepatology 2000;31:241-6..
20. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis:The Knodell Histology Activity Index and Beyond . Hepatology 2000;31:241-6..
21. Jevon G.P. Grade and Stage in Chronic Hepatitis , Pediatric and Developmental Pathology 2001;4:372-80
22. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
23. Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1..Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129-134
24. Mahoney Fj. Updale on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection.Clin Microbiol Rev 1999; 12:351-66
25. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease.3 rd-ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204-31 57
26. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology,1993: 104:955-63.
27. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ(Eds.). Viral Hepatit 2002. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002: 69-105.
28. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000- Summary of a workshop. Gastroenterology, 2001; 120: 1828-1853.
29. Warren Levinson, Md, PhD, Ernest Jawetz Md, Ph D. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı, Barış Kitabevi, 1998
30. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
31. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A ve ark. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR based methods. Tohoku J Exp Med 2006; 210: 67-78.
32. Akarca U. S. Hepatit B virüs 74 mutasyonları. Viral Hepatit Slayt Seti. Erisim: 22 Aralık 2008
33. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes:do they play a role in the outcome of HBV infection Hepatology 2004;40:790-792

34. Biringel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed'ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi. 2007;122-124.
35. Tabak F. Virus hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yucel A, Tabak F (Eds). Gunumuzde virus hepatitleri. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulasıcı Hastalıklarla Savas Derneği; 1998: p.21-30
36. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör). Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-206
37. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. 13 th edition. New York: McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478
38. Özdener H. Hepatit Virüslerinin moleküler biyolojisi. Viral Hepatit Dergisi 1997; (1): s;1-18
39. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds.). Manual of Clinical Microbiology. 6. Ed., Washington DC: ASM Pres; 1995:1035-1044.
40. Korkutan İ. (2006). Kronik hepatit B'li çocuklarda interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.
41. Taşyaran MA. HBV enfeksiyon epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, (Eds.). Viral Hepatit 2001. İstanbul: Deniz Ofset, 2001; 121-128.
42. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.
43. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19(6): 610-619.
44. Saveci E. (2006). Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
45. Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet, 1995; 345: 27-29.
46. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ, (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savasım Derneği; 2003: 86-120.
47. Değertekin H, Tuzcu A, Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. Public Health 2000;114:411-412.
48. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis antigen before 3 years of age. Hepatology 1995;22:1387-92
49. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. Viral Hepatit Dergisi 1998; (1): s;56-58
50. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbations and remissions in chronic HBV infection. Viral Hepatitis Rev 1997;3:143-54.

51. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-768.
52. Huang MA, Lok ASF. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. *Clinics Liver Dis* 2003; 7: 521-536.
53. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a longterm cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270.
54. Hadziyannis S, Gerber MA, Vissoulis C, Popper H. Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. *Arch Pathol.* 1973;96:327-30.
55. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696-9.
56. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003: 124: 91.
57. Cakaloğlu Y. (2001). Akut hepatit. A. Okten (Ed.). *Gastroenterohepatoloji* (s.369-386). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
58. Akcam FZ., (2003). Hepatit B virusu enfeksiyonu. *Sted*, 12 (6), 211-214.
59. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A Through G.. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management.* 6th Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 123-1170
60. Sonsuz A. (2007). Kronik hepatit B ve C. İ.U. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 58, 79-90
61. Kılıçturğay K. Akut Viral Hepatitler. *Aktuel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı)*, 2003; 8(5): 25- 31.
62. Krawitt EL. Chronic Hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 4th Ed., New York: Churchill- Livingstone; 1995: 1153-1159.
63. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94
64. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
65. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1350-1370.
66. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E(ed'ler). *Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını* 1. Baskı, İstanbul 2007;124- 134.
67. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP. *Patology of the liver*, 4th.ed. London, Churchill Livinstone, 2002,pp313- 363.

68. Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System. 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 303- 335.
69. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. Clin Gastroenterol and Hepatol 2008;6(12):135- 1341.
70. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009 doi: 10.1016/j.jhep. 2008. 10. 001.
71. EASL international consensus conference on hepatitis B. J. Hepatology 2003; 39: 3-25.
72. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-39.
73. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatology International 2008; 2: 263-83.
74. Colle I, Adler M, Brenard R, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. Acta Gastroenterol Belg 2007; 70: 389-420.
75. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection?. Hepatology 2008; 48: 1451-59.
76. The EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; 50: 227-42.
77. Emmet B. Keeffe, Douglas T. Dieterich, Steven-Huy B. Han, Ira M .Jacobson, Paul Martin, Eugene R. Schiff, Hillel Tobias. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2008; 6: 1315-41.
78. Dienstag JL. Hepatitis B Virüs İnfection. N Engl Med 2008; 359: 1486-1500.
79. Sümbül M, Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;182-198.
80. Saltoğlu N, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;214-232.
81. Sabahattin Kaymakoglu, Dilek Oguz, Gurden Gur, Selim Gurel, Ethem Tankurt, Galip Ersöz, Seren Ozenirler, Cem Kalaycı, Sule Poturoglu, Yılmaz Cakaloglu and Atilla Okten, Pegylated Interferon Alfa-2b Monotherapy and Pegylated Interferon Alfa- 2b plus Lamivudine Combination Therapy for Patients with Hepatitis B virus E antigen- Negative Chronic Hepatitis , Antimicrobial agents and chemotherapy, 2007; 3020- 3022
82. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE and Tomer Y. The Clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. Hepatology 2006 Apr;43(4):661-72.
83. Sünbül M. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. ANKEM Derg 2008; 22: 53-56

84. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
85. Doğan M. (2007). Kronik hepatit B' de lamivudin direnci ve lamivudin direncigelisimi üzerine etkili faktörler. Uzmanlık Tezi. S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
86. Fattovich G, Bartolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 2008; 48:335-52.
87. Mene S, Paul I, Cote J, Kobra BE, Butler SD, George AL, et al; and Tennant BC. Antiviral effect of oral administration of tenofovir disoproxil fumarate in woodchucks with chronic woodchuck hepatitis virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 1: 2720-28.
88. Ferir G, Kaptein S, Neyts J, Clercq ED. Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infections: the past, the present and the future. *Reviews in Medical Virology*, 2008;18:19-34.
89. Inada M, Yokosuka O. Current antiviral therapies for chronic hepatitis B. *Hepatology Research*, 2008;38:535-542.
90. Viral Hepatit Savaşım Derneği. Hepatit B enfeksiyonunda tanı ve tedavi rehberi 2008 Erişim: 07.01.2009, [http:// www. vhsd. org/ docs/ VHSDK_onsensus_HBV_2008.doc](http://www.vhsd.org/docs/VHSDK_onsensus_HBV_2008.doc)
91. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254-65.
92. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 1414-19.
93. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373: 582–92.
94. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection. *Hepatology* 2004; 40: 790-92.
95. Viral hepatit tanı ve tedavi rehberi. Viral hepatit Savaşım Derneği, 10 Aralık 2011, Ankara.
96. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company*. 1999:549-558.
97. Raymond T, Chung, Daniel V, Podolsky. Cirrhosis and its complications. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edition 2005:1858-1859
98. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:928-31.
99. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J (eds.). *Diseases of the liver and biliary system*. 10th edition. New York: Blackwell Science; 1997. 371-3.
100. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, 23, Hvidovre Hospital, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark. *European Journal of Hepatology* 2010; vol. 53: 179-90.

101. Esteban J, Gomez J, Martel M, et al. Hepatitis C. In: Viral Hepatitis, Wilson RA eds, New York. 1997:147-216
102. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem*. 2000 Jan 28; 275(4): 2247-2250.
103. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med* 1993; 118: 150-3
104. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20(3): 249-259.
105. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
106. Çolakoğlu Y. İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005;95-7.
107. Clinical, Virologic, And Pathologic Significance Of Elevated Serum Alpha- Fetoprotein levels in Patients With Chronic Hepatitis C 1998:147-9
108. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, *Klinik Karaciğer hastalıklar* 2002:343-361
109. Christensen E, Schlichting P, Anderson P.K. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time dependent variables. *Scand J Gastroenteroloji* 1986;21:163-68.
110. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company*, 1999: 549-58.
111. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatology* 1997;27:979-85.
112. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: Evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990;12: 592-8.
113. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:345-9.
114. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology* 1992;175-9.
115. Christensen E, Schlichting P, Anderson PK, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with COX's multiple regression model for time dependent variables, *Scand J Gastroenterol* 1986;21:163-74.
116. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, (eds.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th edition. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002.175-82.

117. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1395.
118. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002.p.
119. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. *Gastroenteropatoloji Nobel Tıp Kitapevi* 2001; Karaciğer Sirozu s:449-467
120. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. In: *Türk Gastroenteroloji Vakfı 1. Basım 2002 Siroz komplikasyonları ve tedavisi (Serin E, Boyacıoğlu S)* s:525-541
121. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: p 258-266
122. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1733-1745.
123. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virol*. 2005; 34(1): 8125-8129.
124. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J. Hepatology* 2003; 39: 3-25
125. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, et al. (2001) Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 357: 1069-1075.
126. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, et al. (2007) FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 45: 297–306.
127. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, et al. (2003) A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38: 518–526.
128. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S (2006) FIB-4: a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology* 44: 769; author reply 769–770.
129. Castera L (2012) Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 142: 1293–1302 e1294.
130. Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. (2005) Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *The American journal of gastroenterology* 100:616–623.
131. Zeng MD, Lu LG, Mao YM, Qiu DK, Li JQ, et al. (2005) Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 42: 1437–1445.
132. Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, et al. (2012) Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 32:297–302.

133. Lisman T, Leebeek FWG, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol.* 2002;37:280-287.
134. Bakker CM, Knot EA, Stibbe J, Wilson JH. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 1992;15:330-335.
135. Violi F, Leo R, Veza E, et al. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. *CALC Group. J Hepatol* 1994; 20: 531.
136. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1989; 210: 180-83.
137. Laffi G, Marra F, Gresele P, et al. Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation. *Gastroenterology* 1992; 103: 641.
138. Martin T, Somberg K, Cohan R, et al. Thrombopoietin may play major role in the thrombocytopenia of cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 110: A1259.
139. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *J Hepatol* 1994; 21: 656-66.
140. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-1212.
141. Basili S, Ferro D, Leo R, et al. Bleeding time does not predict gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 574-580.
142. Kajiwara E, Akagi K, Azuma K, et al. Evidence for an immunological basis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Am. J Gastroenterol* 1995; 90: 962.
143. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis play a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Hematol* 2001; 113: 290-95.
144. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, et al. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34; 81-85.
145. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, et al. (2003) Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Archives of internal medicine* 163: 218–224.

146. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, et al. (2003) A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38: 518–526.

147. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, et al. (2006) Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43: 1317–1325.