



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

**TEDAVİ NAİF İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICISI OLAN  
HASTALARIN FİBROZİS DURUMLARININ NON-İNVAZİV  
KARACİĞER FİBROZİS SKORLAMA SİSTEMLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Osman Talha DOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Onur KESKİN**

**ANKARA  
2024**



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

**TEDAVİ NAİF İNAKTİF HEPATİT B TAŞIYICISI OLAN  
HASTALARIN FİBROZİS DURUMLARININ NON-İNVAZİV  
KARACİĞER FİBROZİS SKORLAMA SİSTEMLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Osman Talha DOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Onur KESKİN**

**ANKARA  
2024**

## TEŞEKKÜR

Emeği, destekleri, yol göstericiliği ve fedakarlığı için değerli tez danıŐmanım Doç.

Dr. Onur Keskin'e,

Tezin radyoloji ile ilgili kısımlarında özverili katkıları için Prof. Dr. İlkey Sedakat

İdilman'a,

Asistanlık hayatım boyunca gerek sorumluluk paylaşımı gerek bilgi aktarımı

konusunda yardımı dokunan tüm Hacettepe İç Hastalıkları ailesine,

Her zora düŐtüđümde imdadıma koŐan Dr. Ahmet Őenocak'a,

Tüm zorluklarda yanımda olan ve hiçbir fedakarlığı esirgemeyen kıymetli eŐim Betül

Haliloğlu Doğan'a ve biricik kızıma,

En kalbi duygularla teŐekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Osman Talha DOĞAN**

**Ankara, 2024**

## ÖZET

**Doğan, O.T. Tedavi Naif İnaktif Hepatit B Taşıyıcısı Olan Hastaların Fibrozis Durumlarının Non-invaziv Karaciğer Fibrozis Skorlama Sistemleri İle Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2024**

Hepatit B (HBV); akut enfeksiyonun ardından karaciğerde kronikleşme olasılığı bulunan, yaygın aşılama çalışmalarına rağmen küresel çapta önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan viral bir enfeksiyon hastalığıdır. European Association for the Study of the Liver [EASL] 2017 sınıflamasına göre 5 evreye ayrılan kronik hepatit B enfeksiyonunun evrelerinden biri "inaktif HBV taşıyıcısı" olarak da adlandırılan faz 3 evresidir. Bu evrede uluslararası kılavuzlara göre karaciğer biyopsisi ve antiviral tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Ancak henüz tam olarak anlaşılamayan sebeplerle bu hasta grubunda belirli derecelerde karaciğer fibrozisi gelişebilmektedir. Bu çalışmamızda bu evrede olduğu tespit edilen hastalarda karaciğer fibrozisi olup olmadığını MR elastografi (MRE) ve MRI- proton density fat fraction (PDFF) ile inceleyip mevcut non-invaziv fibrozis skorlamalarının bu evrede ne derece doğru sonuç verdiğini ortaya koymaya çalıştık.

Çalışma kapsamında EASL 2017 kılavuzuna göre "HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu" (doğal seyir faz 3, inaktif taşıyıcı) tanılı 79 hasta retrospektif incelenmiş olup hastaların demografik, antropometrik, radyolojik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir. HBV-DNA düzeyleri kalıcı olarak <2000 IU/ml olanlar "gerçek inaktif evre hasta grubu" ve en az iki değer 2000-20000 IU/ml arası değeri olanlar ise "gri zon hasta grubu" olarak gruplandırılmıştır. Bu hasta gruplarında FIB-4, NFS, APRI, GUCI, HUI, BARD, FORNS, CDS, LOK indeksi gibi non-invaziv karaciğer fibrozis skorlamaları hesaplanmıştır. Hastaların daha önce uygulanmış olan MR elastografi tetkiklerindeki karaciğer sertlik değeri olan kPa düzeylerine göre fibrozis varlığı ve yokluğu belirlenmiştir. Tüm hastaların MRI-PDFF tetkikiyle karaciğer yağlanma oranları da ayrıca kaydedilmiştir.

Çalışmamızda MRE ölçümüyle kPa cinsinden karaciğer sertliği; 55 hastada (%68) <2.5 kPa (normal), 16 hastada (%20) 2.5-3.0 kPa arasında (artmış karaciğer sertliği),

8 hastada (%9) 3.0-3.5 kPa arasında (evre 1-2 fibrozis) tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde ileri fibrozis ve siroz bulgusu saptanmamıştır. Gri zon hasta grubu ile gerçek inaktifler (yani HBV DNA ölçümleri devamlı <2000 IU/ml olan hastalar) karşılaştırıldığında gerçek inaktiflerden (n:70) 51 hastada (%72) MR'da fibrozis bulgusu saptanmamıştır. Gri zondaki 9 hastadan ise sadece 4'ünde (%44) MR'da fibrozis bulgusu saptanmamıştır (p:0.12). Ortalama kPa değerlerine bakıldığında ise gri zon hasta grubunun ortalama kPa cinsinden sertlik değeri, gerçek inaktif hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p:0.007). Analize göre gri zon hasta grubunda ortalama sertlik düzeyi  $2.75 \pm 0.81$  iken gerçek inaktif hasta grubunda bu değer  $2.31 \pm 0.39$  kPa olarak saptanmıştır. Karaciğer yağlanma oranları ise MRI-PDFF tetkikiyle 15 hastada (%19) %5.75-15.5 arasında saptanmış olup evre-1 steatoz ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. 2 hastada (%2.5) ise PDFF %15.5-21.34 arasında saptanmış olup bu durum evre-2 steatoza karşılık gelmektedir. 1 hastada (%1.2) ise >%21.35 sonucu elde edilmiş olup evre-3 steatoz ile uyumlu bulunmuştur. BARD skoru, NFS, TyG indeks, HUI, S-indeksi, Platelet/monosit oranı ile MRE'de ölçülen karaciğer sertlik değeri (kPa) arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür (p=0,01).

Çalışmamızda, araştırma kapsamındaki noninvaziv fibrozis skorlamalarının (APRI, FIB-4, HUI, LOK, GUCI ve diğerleri) literatürde belirtilen eşik değerler kullanıldığında fibrozis yokluğunun ve erken evre fibrozisin saptanmasında beklentinin altında kaldığı belirlenmiştir. Bu testlerin ileri fibrozis ve siroz tespitinde başarılı bir şekilde kullanılabilmesi daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konda da, bulgularımız inaktif hepatit B takibinde bu testlerin erken evre fibrozis tespitinde kullanımının uygun olmadığını göstermektedir. Bulgularımız MR elastografi ölçümlerinin gri zon hastalar ile gerçek inaktifleri ayırabileceğine işaret etmektedir fakat çalışma grubundaki gri zon hasta sayısının az olması kesin bir görüş ortaya koymayı zorlaştırmaktadır. Hasta grubumuzda eş zamanlı olarak MRI-PDFF değerlendirmesi de yapılmış olup, bulgular hastalarımızın önemli bir kısmında (%77) karaciğerde steatoz olmadığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B, Fibrozis, Elastografi

## ABSTRACT

**Doğan O.T. Evaluation of Fibrosis Status of Patients with Treatment Naïve Inactive Hepatitis B Carriers Using Non-invasive Liver Fibrosis Scoring Systems, Residency Thesis in the Department of Internal Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine; Ankara, 2023**

Hepatitis B (HBV) is a viral infectious disease that is likely to become chronic in the liver after acute infection and poses a major public health problem globally despite widespread vaccination efforts. One of the stages of chronic hepatitis B infection, which is divided into 5 stages according to the European Association for the Study of the Liver [EASL] 2017 classification, is phase 3, also called "inactive HBV carrier". In this stage, there is no indication for liver biopsy and antiviral treatment according to international guidelines. However, for reasons that are not yet fully understood, certain degrees of liver fibrosis may develop in this patient group. In this study, we investigated the presence or absence of liver fibrosis in patients at this stage by MR elastography (MRE) and MRI derived proton density fat fraction (MRI-PDFF) and tried to determine the accuracy of current noninvasive fibrosis scoring at this stage.

Within the scope of the study, 79 patients diagnosed with "HBeAg-negative chronic HBV infection" (natural history phase 3, inactive carrier) according to EASL 2017 guidelines were retrospectively analyzed and demographic, anthropometric, radiologic and laboratory data of the patients were recorded. Patients with HBV-DNA levels permanently  $<2000$  IU/ml were grouped as "true inactive stage" and those with at least two values between 2000-20000 IU/ml were grouped as "gray zone". Noninvasive liver fibrosis scores such as FIB-4, NFS, APRI, GUCI, HUI, BARD, FORNS, CDS, LOK index were calculated in these patient groups. The presence or absence of fibrosis was determined according to the kPa levels, which is the liver stiffness value in the previous MR elastography examinations of the patients. The liver steatosis ratios of all patients detected by MRI-PDFF were also recorded.

In our study, liver stiffness in kPa by MRE measurement was  $<2.5$  kPa (normal) in 55 patients (68%), between 2.5-3.0 kPa (increased liver stiffness) in 16 patients (20%), and between 3.0-3.5 kPa (stage 1-2 fibrosis) in 8 patients (9%). None of the patients

showed signs of advanced fibrosis and cirrhosis. When the gray zone patient group was compared with true inactives (i.e. patients with HBV DNA measurements consistently  $<2000$  IU/ml), 51 (72%) of the true inactives (n:70) had no evidence of fibrosis on MRI. Of the 9 patients in the gray zone, only 4 (44%) had no evidence of fibrosis on MRI ( $p:0.12$ ). When the mean kPa values were examined, the mean stiffness value of the gray zone patient group was found to be significantly higher than true inactive patient group ( $p:0.007$ ). Liver steatosis rates were evaluated by MRI-PDFP examination and were found to be between 5.75-15.5% in 15 patients (19%) and consistent with grade-1 steatosis. In 2 patients (2.5%), it was found to be between 15.5-21.34%, which corresponds to grade-2 steatosis. In 1 patient (1.2%), a result of  $>21.35\%$  was obtained and was found to be compatible with stage-3 steatosis. It was observed that there was a significant correlation between BARD score, NFS, TyG index, HUI, S-index, platelet/monocyte ratio and liver stiffness value (kPa) measured on MRE ( $p = 0.01$ ).

In our study, the noninvasive fibrosis scoring tests (APRI, FIB-4, HUI, LOK, GUCI and others) within the scope of the study were found to be below expectations in detecting the absence of fibrosis and early stage fibrosis when the threshold values specified in the literature were used. Although previous studies have shown that these tests can be used successfully in the detection of advanced fibrosis and cirrhosis, our findings suggest that these tests are not appropriate for the detection of early stage fibrosis in follow-up of inactive hepatitis B. Our findings indicate that MR elastography measurements can distinguish between gray zone patients and true inactives, but the low number of gray zone patients in the study group makes it difficult to draw a definitive opinion. MRI-PDFP evaluation was also performed simultaneously in our patient group, and the findings showed that a significant number of our patients (77%) did not have liver steatosis.

**Keywords:** Hepatitis B, fibrosis, Elastography

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Hepatit B Virüsü .....	4
2.1.1. Epidemiyoloji .....	4
2.1.2. Bulaş Yolları .....	5
2.1.3. Korunma ve İmmünizasyon .....	6
2.1.4. Viroloji .....	8
2.1.5. Klinik Seyir .....	9
2.1.5.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu.....	9
2.1.5.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu .....	10
2.1.5.2.1. Evre 1: HBeAg-pozitif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu .....	10
2.1.5.2.2. Evre 2: HBeAg-pozitif Kronik Hepatit B .....	11
2.1.5.2.3. Evre 3: HBeAg-negatif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu .....	11
2.1.5.2.4. Evre 4: HBeAg-negatif Kronik Hepatit B.....	11
2.1.5.2.5. Evre 5: HBsAg-negatif Evre .....	12
2.1.6. Serolojik Testler ve Tanı .....	12
2.1.7. Tedavi.....	13
2.1.7.1. Tedavi Endikasyonları .....	13
2.1.7.2. Tedavi Seçenekleri.....	14
2.2. Non İnvaziv Karaciğer Fibrozis Ölçüm Yöntemleri .....	15
2.2.1. Serum Belirteçleri .....	16



2.2.1.1. Direkt Testler .....	16
2.2.1.2. İndirekt Testler.....	16
2.2.2. Radyoloji Temelli Yaklaşım .....	17
2.2.2.2. Manyetik Rezonans Elastografi .....	18
2.2.2.3. Transient Elastografi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
3.1. Bireyler .....	19
3.2. Çalışma Protokolü .....	19
3.3. MR Elastografi Metodolojisi .....	21
3.4. Non-İnvaziv Karaciğer Fibrozis Skorları Metodolojisi.....	21
3.5. İstatistiksel Yöntemler .....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Hasta Özellikleri .....	25
4.2. İnvaziv Olmayan Fibrozis Testlerinin Sonuçları.....	27
4.3. MR Elastografi Bulguları .....	28
4.4. MRI-PDFE Bulguları.....	35
4.5. Gri Zon Hastalar .....	37
5. TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	47
7. KAYNAKÇA.....	49
8. EKLER.....	61
Ek 1. Etik Kurul Onayı .....	61
Ek 2. Veri Toplama Formu.....	62

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AFP</b>	: Alfa Fetoprotein
<b>ALP</b>	: Alkale Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>Anti-HBc</b>	: Anti Hepatit-B core IgG antikor
<b>Anti-HBs</b>	: Anti Hepatit-B Yüzey antikor
<b>APASL</b>	: Asian Pacific Association for the Study of Liver
<b>APRI</b>	: AST to Platelet Ratio Index
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BAG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BUN</b>	: Kandaki Üre Nitrojeni
<b>CDS</b>	: Cirrhosis Discriminant Scores
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>EASL</b>	: European Association For The Study Of The Liver (Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği)
<b>FİB-4</b>	: Fibrozis 4 indeksi
<b>GGT</b>	: Gama-Glutamil Transpeptidaz
<b>GUCİ</b>	: Göteborg University Cirrhosis Index
<b>HAV</b>	: Hepatit A Virüsü
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B E Antijeni
<b>HBIG</b>	: Hepatit B immunglobulini
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B Yüzey Antijeni

<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüsü
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler Karsinom
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HDV</b>	: Hepatit D Virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>kPA</b>	: kilo-paskal
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>MRE</b>	: Manyetik Rezonans Elastografi
<b>MRI-PDF</b>	: Magnetic Resonance Imaging-Proton Density Fat Fraction
<b>NAFLD</b>	: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
<b>NFS</b>	: NAFLD Fibrozis Skoru
<b>PLT</b>	: Trombosit sayısı
<b>RDW</b>	: Eritrosit Dağılım Genişliği
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik Asit
<b>TAF</b>	: Tenofovir afeenamid
<b>TDF</b>	: Tenofovir disoproksil fumarat
<b>TE</b>	: Transient Elastografi
<b>TyG</b>	: Trigliserid-Glukoz indeksi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	: World Health Organisation(Dünya Sağlık Örgütü)

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> 2019'da Dünyada tüm yaşlarda HBsAg prevelansının dağılımı [31]. .....	5
<b>Şekil 2.</b> HBV genotiplerinin dağılımı [50]. .....	8
<b>Şekil 3.</b> HBV partiküllerinin şematik gösterimi [49]. .....	9
<b>Şekil 4.</b> Kronik HBV enfeksiyonunun farklı evreleri, yeni ve eski isimlendirmeleriyle birlikte [60]. .....	10
<b>Şekil 5.</b> MRE'ye Göre Hastaların Karaciğer Sertlik Oranlarının Dağılımı .....	29
<b>Şekil 6.</b> Hastaların MRI-PDF'ye Göre Hepatosteatoz Evreleri Şematik Gösterimi.....	36

## TABLOLAR

<b>Tablo 1.</b> Hepatit B'ye temas sonrası profilaksi [46]. .....	7
<b>Tablo 2.</b> Karaciğer fibrozis tahmininde kullanılan bazı noninvaziv indirekt serum belirteçleri ve testi hesaplamada kullanılan parametreler .....	17
<b>Tablo 3.</b> FIB-4 skoru ve yaklaşık olarak ISHAK skorlamasına göre fibrozis evresi [111]. .....	22
<b>Tablo 4.</b> NAFLD fibrozis skoru ve fibrozis şiddeti .....	22
<b>Tablo 5.</b> Hastaların Sosyodemografik Özellikleri .....	25
<b>Tablo 6.</b> Hastaların eşlik eden komorbidite sıklığı .....	26
<b>Tablo 7.</b> Hastaların bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı .....	27
<b>Tablo 8.</b> Fib-4 skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu .....	30
<b>Tablo 9.</b> APRİ skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu .....	30
<b>Tablo 10.</b> NFS skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu .....	31
<b>Tablo 11.</b> LOK skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu .....	32
<b>Tablo 12.</b> HUI skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu .....	33
<b>Tablo 13.</b> Bazı noninvaziv fibrozis skorlarının MRE tetkikindeki kPA değeri referans alınarak fibrozis yokluğunu tahmin etmede sensitivite ve spesifitesi .....	33
<b>Tablo 14.</b> Hastaların MR elastografi karaciğer sertlik(kPA) değerlerinin non-invaziv karaciğer serum fibrozis belirteçleri ile korelasyon analizi .....	35
<b>Tablo 15.</b> MRE'de fibrozis durumuna göre MRI-PDFD tetkikinde saptanan hepatosteatoz oranlarının dağılımı.....	36
<b>Tablo 16.</b> Gri zon hasta grubu ile gerçek inaktif hasta grubunun laboratuvar parametreleri, noninvaziv fibrozis testleri ve MRE kPA değeri ortalamaları.....	38

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B (HBV); akut enfeksiyonun ardından karaciğerde kronikleşme olasılığı bulunan, yaygın aşılama çalışmalarına rağmen küresel çapta önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan viral bir enfeksiyon hastalığıdır [1, 2]. Dünyada şu an 300 milyona yakın bireyin kronik HBV enfeksiyonlu/taşıyıcı olduğu, 2 milyar insanın da (dünya nüfusunun üçte biri) bu virüsle temas halinde olduğu hesaplanmaktadır [3]. Türkiye'de ise nüfusun yaklaşık %4'ünün kronik HBV taşıyıcısı olduğu bulunmuştur [4]. Akut hepatit B enfeksiyonu, bireyin yaşıyla genelde ters orantılı olarak kronikleşme eğilimi taşır. Prenatal dönemden 1 yaşına kadar geçirilen HBV enfeksiyonlarının % 90'ı kronikleşirken bu oran erişkin dönemde %5'e kadar geriler. Kronikleşme durumundan; virüsün farklı genotipleri ve mutasyonlar, bireyin cinsiyeti, genetik yatkınlık, altta yatan başka hastalıklar gibi etmenler de sorumludur [5]. Kronik hepatit B enfeksiyonunun ve buna bağlı gelişen inflamatuvar yanıtın, karaciğerde ekstrasellüler matris proteinlerinin fazlaca birikimiyle ortaya çıkan fibrozisle başlayıp sirozla devam eden ve hepatoselüler karsinomla ilişkili, morbidite ve mortalite olasılıklı patolojik bir süreçte ilerlediği bilinmektedir [6]. Böyle bir seyir, kronik hepatitin tedavisini zorunlu kılmış, takip ve tedavinin doğru uygulanması için de kandaki hepatit antijenlerinin ve HBV DNA replikasyonunun varlığına göre beş evreye ayrılmıştır (Parantez içindeki isimler European Association for the Study of the Liver [EASL] 2017 sınıflamasından önce kullanılan, "eski" evrelerin karşılığıdır.): HbeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu (immün toleran), HbeAg-pozitif kronik hepatit B (immün reaktif), HbeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu (inaktif taşıyıcı), HbeAg-negatif kronik hepatit B (HbeAg-negatif kronik hepatit), iyileşmiş HBV enfeksiyonu (HbsAg negatif). Özellikle HbeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu (eski ismiyle inaktif taşıyıcılık) evresi son yıllarda dikkat çeken bir araştırma alanı olmuştur. Bu evrede ilk iki evreden ve sonraki evreden farklı olarak laboratuvar bulgusu olarak HBV DNA replikasyonu 2000 IU/ml'nin altındadır, HbeAg negatiftir, karaciğerde hepatosit hücre hasarını gösteren alanin aminotransferaz (ALT) enzim değeri normal aralıklardadır, karaciğer biyopsi sonuçları da genellikle ya normal/iyileşmiş ya da minimal hepato-portal hasarı göstermektedir [7]. Böyle bir klinik tablo hekime hastalığın "inaktif" durumda olduğunu düşündürmesine rağmen son yıllarda yapılan

araştırmalar ve klinik gözlemler, aslında bu evredeki bazı hastalarda karaciğerde "fibrozis" olarak tarif edilen ve önceki evrelerde başlayan dejenerasyon sürecinin devam ettiğini ortaya koymaktadır [6, 8]. Böyle bir gözlemin söz konusu olması, bu evreyi artık daha dikkate değer ve hastalığın progresyonu açısından belki de geri dönülemez hasarların oluştuğu evre olduğu olasılığını araştırmayı gerekli kılmaktadır; çünkü fibrozis erken evrelerde tespit edilir ve uygun bir şekilde tedavi edilirse fibrozis progresyonu, siroz gelişimi ve diğer komplikasyonlar önlenmektedir.[8, 9]. Bu evrenin ve özellikle bu evredeki fibrozisin, -endikasyon olmayan- invazif biyopsi ile örnekleme alternatif olarak, hastanın ve hekimin güvenliği açısından, noninvazif olan laboratuvar değerlerine dayalı çeşitli klinik skorlamalarla (FIB-4, APRI, NFS, NAFLD vb.) ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle takibi; yine üzerinde çalışılması gereken bir konudur [9, 10]. Karaciğerin sertlik derecesini ölçen bu yöntemlerden yaygın olan ultrason elastografinin aksine en az kullanılanlardan birisi ise "Manyetik Rezonans Elastografi (MRE)"dir [11]. Henüz yaygın kullanıma sahip olmaması, kronik hepatitlerde ve sirozda kullanımı hakkında diğer yöntemlere göre daha az bilgi sahibi olunması, bunlara rağmen hem hastalara hem de hekime kolaylık sunma potansiyeli taşınması ve fibrozisin erken evrelerinde dahi güvenilir veri sağlanması, biyopsinin aksine girişimsel olmaması ve tüm karaciğer ile biliyer sistemi kapsayan görüntüleme tekniği, ultrason elastografinin aksine organ pozisyonu, obezite, gaz artefaktı, batında asit gibi değerlendirmeyi zorlaştıran ve doğru sonucu önleyen durumlardan etkilenmemesi gibi avantajları; bu görüntüleme yöntemini ve verilerin değerlendirilmesini ilgi çekici hale getirmiştir [11, 12].

Uluslararası rehberlere uygun şekilde tedavisiz takip edilen bir grup inaktif evre hepatit B taşıyıcılarında çeşitli nedenlerle ileri fibrozis gelişebilmektedir [13, 14]. Fibrozis tespit etmede altın standart yöntem kısıtlılıkları ve komplikasyonları olsa da karaciğer biyopsisidir [15]. Fakat uluslararası rehberler bu grup hastada biyopsi yapılmasını önermemektedir [16, 17]. Yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsisine tanısal doğruluk olarak en yakın noninvaziv tekniğin MRE olduğu görülmüştür [18-20]. Biz de invaziv bir girişim olan karaciğer biyopsisine başvurmadan bu hasta grubunda bir takım non-invaziv fibrozis testlerini kullanarak (FIB-4, NFS, APRI, LOK INDEX, GUCI, CDS, FORNS INDEX, HUI, BARD ve MRE) ileri fibrozisi olan hastalara ulaşmayı amaçladık. İkinci amacımız ise bu hasta grubunda ileri fibrozis

sıklığını saptamak, ileri fibrozis tespit edilen ve edilmeyen hastaların klinik özelliklerini karşılaştırmaktır. Aynı zamanda bu hasta grubunda biyopsiye ihtiyaç duymadan MRE'ye en yakın sonucu veren kolay hesaplanabilir noninvaziv serum belirtecini saptamayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit B Virüsü

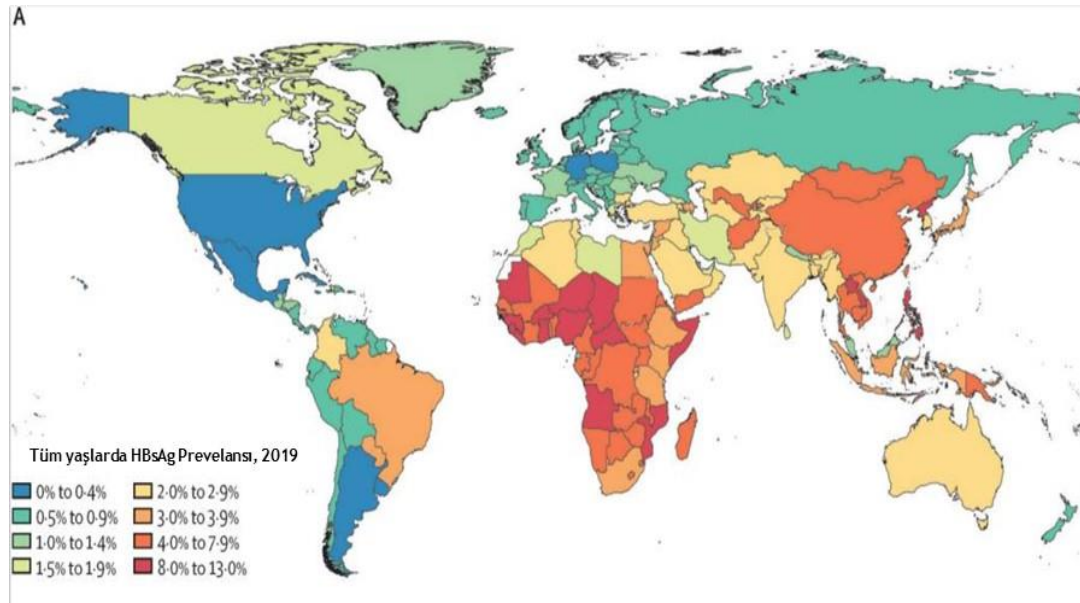
Hepatit B virüsü enfeksiyonu, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır [21]. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu; kronik hepatit, karaciğer fibrozu, siroz ve hepatoselüler kanser (HCC) oluşumu açısından önemli risk faktörlerinden biridir [22].

Hepatit B virüsü akut ve kronik karaciğer enfeksiyonuna sebep olabilen kısmı çift sarmallı bir DNA virüsüdür. [23] HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral çoğalma ile konağın bağışıklık yanıtı arasındaki etkileşime bağlıdır. HBV ile temas eden bireyler, virüse karşı güçlü ve geniş bir bağışıklık yanıtına sahipse, akut ve sınırlı bir enfeksiyon geliştirirler; bu durum bazen akut hepatit ile bazı durumlarda ise fulminan hepatit ile sonuçlanabilir. Etkili ve güçlü bir bağışıklık yanıtına sahip olmayan bireyler virüsü temizleyemezler ve süreç kronik hepatit B'ye ilerler [24]. Kronik HBV enfeksiyonu ciddi enfeksiyonlardan biridir ve siroz ile karaciğer kanserine bağlı ölümler için önemli bir risk faktörüdür. Enfeksiyonun kronikleşme ihtimali bireyin virüsle karşılaşma yaşı ile ters orantılıdır. Kişi prenatal dönemde virüsle karşılaştığında aşılama gibi koruyucu önlemler alınmamışsa kronikleşme oranı %90'lara yaklaşmaktadır [25].

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019 yılında 296 milyon insanın kronik hepatit B enfeksiyonu taşıdığını, her yıl 1.5 milyon yeni enfeksiyonun meydana geldiğini tahmin etmektedir. 2019 yılında hepatit B virüsünün; çoğunluğu siroz ve hepatoselüler karsinoma sekonder olmak üzere tahmini 820.000 ölümlerle sonuçlandığını bildirmektedir [26] Hepatit B epidemiyolojisi HbsAg prevalansının dünya popülasyonunda dağılımına göre düşük (<2%), orta (2%–7%) ve yüksek (>8%) olarak üç ana grupta sınıflandırılabilir [27]. Bu geniş sınıflandırma, enfeksiyonun ana bulaşma biçimini anlamak, aynı zamanda kronik hepatit B'nin sonuçlarına bağlı olarak karaciğer kanseri de dahil olmak üzere neden olduğu sonuçların nüfus üzerindeki göreceli yükünü anlamak için kullanışlıdır [28]. 1980 yılından bu yana etkili aşılama

yöntemlerinin uygulandığı ülkelerde hastalık prevalansının, taşıyıcılığın ve hastalık ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde azaldığı kanıtlanmıştır [29]. Sahra altı Afrika ve Doğu Asya bölgelerinde bulaş ağırlıklı olarak bebeklerde ve çocukluk çağında daha çok perinatal ve horizontal yollar ile meydana gelirken, sanayileşmiş ülkelerde baskın olarak genç yaş grubunda IV madde kötüye kullanımı ve yüksek riskli cinsel davranışlar yoluyla gerçekleşir [30].



**Şekil 1.** 2019’da Dünyada tüm yaşlarda HBsAg prevalansının dağılımı [31].

### 2.1.2. Bulaş Yolları

Hepatit B virüsü; enfekte kan veya vücut sıvılarına perkütan ya da mukozal maruziyet sonrası bulaşmaktadır. Başlıca bulaş yolları; anneden bebeğe bulaş, kan transfüzyonu ile bulaş, cinsel temas ile bulaş, ortak iğne kullanımı ile bulaş, nozokomial bulaş ve transplant alıcılarında bulaş şeklinde sınıflandırılabilir [32]. Bunun yanında hepatit B virüsü insan vücudu dışında uzun süre canlılığını devam ettirebildiği için enfekte kan ve vücut sıvılarına temas etmiş diş fırçası, tıraş makinesi ve oyuncak gibi eşyaların bireyler arasında ortak kullanımı sonucu da bulaş gerçekleşebilir [33, 34]. HBV’nin başlıca bulaşma şekli coğrafi olarak varyasyon göstermektedir. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gibi hastalık prevalansının düşük olduğu bölgelerde HBV bulaşı temel olarak cinsel temas ve damar içi ilaç kullanımı ile meydana gelmektedir. Prevalansın yüksek olduğu bölgelerde ise daha çok perinatal

dönemde vertikal olarak ve erken çocukluk döneminde ise horizontal yolla bulaş gerçekleşir [35].

**Anneden bebeğe bulaş:** Özellikle endemik olarak HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde HBV'nin anneden çocucağı vertikal geçişi çok daha yaygındır. HBeAg pozitif annelerden doğan koruyucu önlem alınmamış bebeklerin yaklaşık olarak %90'ı, doğum sırasında veya kısa bir süre sonra kronik HBV enfeksiyonu edinir [34].

**Cinsel yolla bulaş:** Hepatit B virüsünün cinsel yolla bulaşı kanıta dayalıdır. Bu durum genellikle birden fazla partneri olanlar, anal ilişki yaşayanlar, erkekler arası cinsel ilişki yaşayan erkekler (MSM), seks işçileriyle teması olan heteroseksüel bireyler arasında yaygındır [36, 37].

**Transfüzyon ile bulaş:** Hepatiti B virüsünün bir diğer bulaş yolu ise kontamine kan transfüzyonlarıdır. Son yıllarda transfüzyon yoluyla bulaş transfüzyon öncesi donör seçimi, HBsAg, Anti-HBc, HBV DNA taraması gibi çeşitli önlemlerin alınmasıyla belirgin oranda azalmıştır [38].

**Perkütan yolla bulaş:** Enjeksiyonla uyuşturucu kullanan topluluklarda birlikte ilaç hazırlama ve iğne paylaşımı yoluyla HBV bulaşı mümkün olmaktadır [39, 40]. HBV ayrıca sağlık çalışanlarında da nozokomial olarak meydana gelebilmektedir. Kontamine materyalin doğrudan sağlık çalışanına ya da enfekte hastadan sağlık çalışanına temas etmesiyle bulaş gerçekleşebilir [41, 42].

**Horizontal yol ile bulaş:** HBsAg, enfekte bireylerin ev eşyalarında ve yüzeylerde uzunca süre bulaşıcılığını sürdürebilir. Bulaşın kesin mekanizmaları bilinmemekle birlikte intakt olmayan mukozalarda sık tekrarlayan kontamine eşyalara maruziyet ile olduğu düşünülmektedir [42].

### 2.1.3. Korunma ve İmmünizasyon

Henüz küratif bir tedavisi olmayan HBV'ye karşı korunmanın en etkin yolu virüsle karşılaşmamış bireylerde aşılama [43]. Hepatit B önleme programlarının esas amacı akut hepatitin önüne geçmenin yanı sıra hastalığın getirdiği kronik

karaciğer hastalığı ve siroz gibi morbiditelerin toplumda oluşturduğu yükün azaltılmasıdır. HBV'ye karşı ilk aşı 1976 yılında geliştirilmiş; yenidoğanlar, çocuklar ve yetişkinler üzerindeki etkinliği gösterilmiştir [44]. Dünya Sağlık Örgütü 1992 yılında tüm ülkelere hepatit B aşısının rutin bebek aşılama programına dahil edilmesini önermiştir [42]. Türkiye'de HBV aşılama programına 1998 yılında başlanmıştır [45].

HBV'ye temas sonrası profilaksi; temas eden kişinin HBV'ye karşı bağışıklık durumuna ve kaynak kişinin HBsAg durumuna göre değişiklik göstermektedir [46]. Kaynağın HBsAg durumu bilinmiyorsa ve maruz kalan kişi aşısız, eksik aşı ya da aşı yanıtı bakılmamışsa kaynak HBsAg pozitif kabul edilerek profilaksi sağlanmalıdır [47].

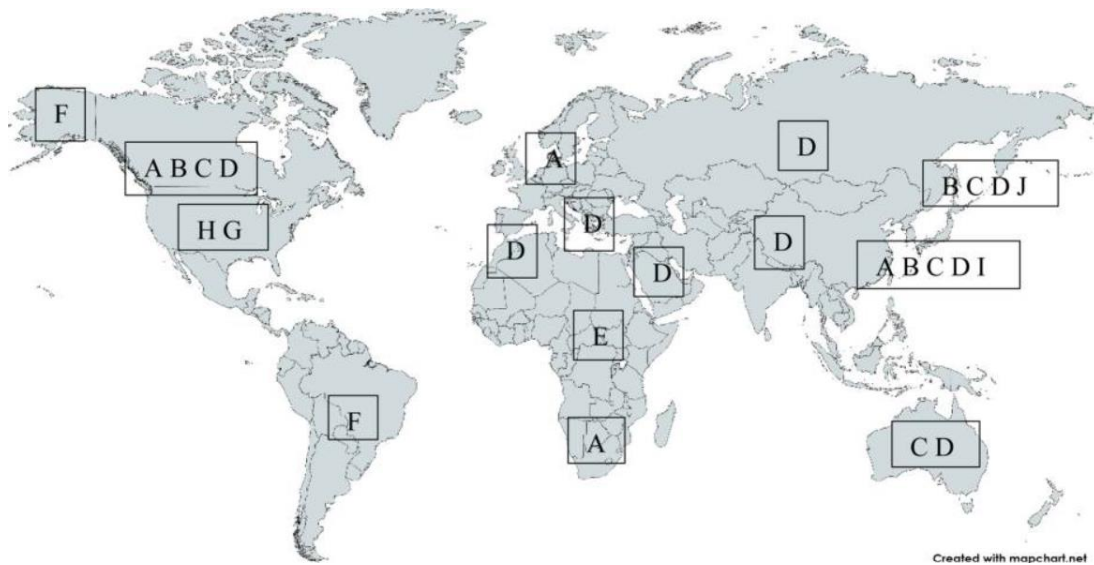
Perinatal anneden çocuğa bulaş dünya genelinde en yaygın bulaş şeklidir ve HBV ile kronik enfekte hastaların yaklaşık yüzde 60'a yakını oluşturur [46]. Doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde HBIG uygulanması ve 3 dozluk HBV aşılama şeması başlatılması anneden çocuğa HBV bulaşını %5'in altına düşürür [48].

**Tablo 1.** Hepatit B'ye temas sonrası profilaksi [46].

	<b>Kaynağın immun durumu</b>	
<b>Maruz kalan bireyin immun durumu</b>	<b>HBsAg pozitif/bilinmiyor</b>	<b>HBsAg negatif</b>
Bilinen aşı yanıtı var	Profilaksi gerekmez	Profilaksi gerekmez
Aşıya yanıtı yok	HBIG x 2(1.doz ilk 24 saatte, ikinci doz 1.ay sonunda)	Profilaksi gerekmez
Aşıya yanıtı bilinmiyor	Anti-HBs testi yapılır > 10 mIU/mL ise profilaksi gerekmez < 10 mIU/mL ise HBIG x1 doz aşı	Profilaksi gerekmez, Anti-HBs < 10 mIU/MI ise yeniden aşılama şeması uygulanır.
Aşısız / Tamamlanmamış aşı şeması	HBIG x hızlandırılmış aşı şeması	Profilaksi gerekmez, aşı şeması tamamlanır.

### 2.1.4. Viroloji

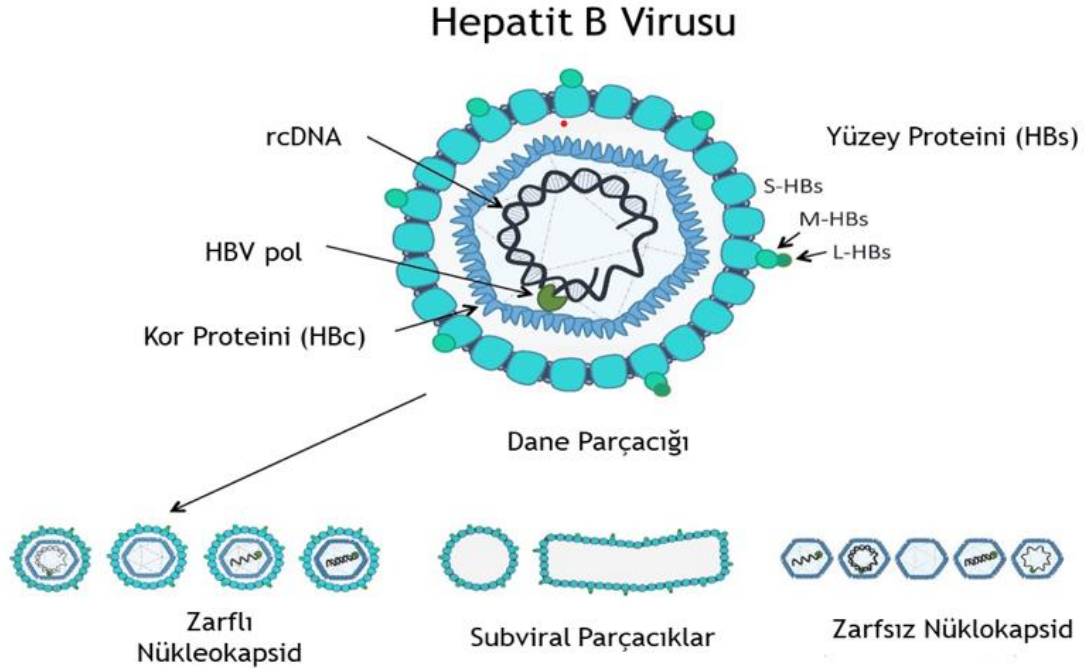
HBV ilk olarak 1965 yılında bir Avustralya yerlisinde Avustralya antijeni olarak isimlendirilen günümüzde yüzey antijeni olarak adlandırılan antijenin saptanmasıyla keşfedildi [49]. 1968 yılında bu antijenlerin varlığı hepatit hastası olan bir grupta bağımsız bir şekilde rapor edildi ve virüs parçacıkları elektron mikroskopunda gösterilerek Dane partikülü olarak adlandırıldı [49]. Hepatit B virüsü; Hepadnaviridae ailesinde sınıflandırılan, lipid zarf içeren, 3.2 kilobazlık kısmi çift iplikli bir DNA virüsüdür ve yaşam döngüsü sırasında pregenomik ribonükleik asit (RNA)'dan DNA'ya ters transkripsiyon ile dönüşür [49-51]. Virionun tamamı Dane partikülü olarak da isimlendirilir ve içerisinde DNA'yı saran bir çekirdek veya nükleokapsit içeren 42 nm çapında bir küredir [52]. Hepatit B virüsünün bilinen tek konakçısı insanlar ve bazı üst düzey primatlardır [53]. Hepatit B virüsü A-J arasından isimlendirilen 10 farklı genotip ve 40 farklı subgenotip ile sınıflandırılmaktadır ve genotiplerin dağılımı dünya çapında farklı coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir [50].



**Şekil 2.** HBV genotiplerinin dağılımı [50].

Viral genom son derece karmaşık bir organizasyona sahip olup küçük, kısmi çift sarmallı DNA'sında 4 farklı gen(S, C, P ,X) tarafından 7 farklı protein kodlanır: HBeAg, HBcAg, HBV Pol/RT, PreS1/PreS2/HBsAg ve HBx [17]. S geni HBsAg olarak bilinen viral zarf proteinlerini kodlarken, C geni core ve precore proteinlerini kodlar [54]. P geni reverstranskriptaz aktivitesi de olan DNA polimerazı kodlarken X

geni; viral gen ekspresyonunun ve replikasyonunun arttırılması da dahil olmak üzere birçok işlevi olan düzenleyici bir proteini kodlar.



**Şekil 3.** HBV partiküllerinin şematik gösterimi [49].

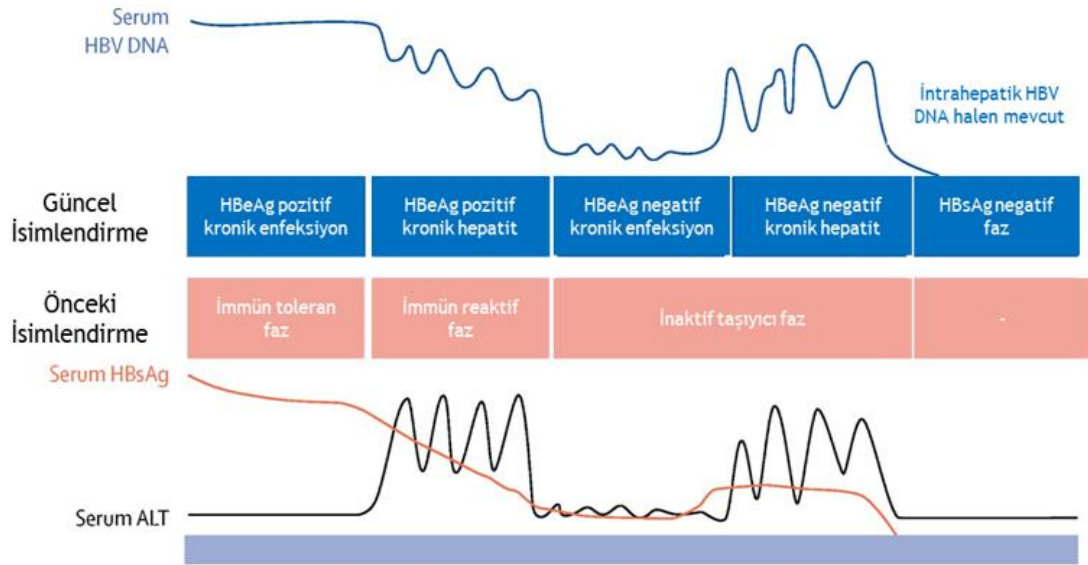
### 2.1.5. Klinik Seyir

#### 2.1.5.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu

HBV'nin inkübasyon aralığı 1-6 ay arasında değişmektedir. Akut enfeksiyonun %70'e yakını asemptomatik seyrederken, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı ve sarılık gibi semptomlarla karşımıza çıkabilir ve %1'e varan oranlarda immünkompetan hastalarda fulminan hepatite ilerleyebilir [55]. Akut enfeksiyonun serolojik tanısı serumda HBsAg ve anti-HBc Ig-M antikorunun beraber saptanmasıyla konur [56]. Serum HBsAg düzeylerinin 6 aydan uzun süreli kalıcı olması kronik enfeksiyonu akut enfeksiyondan ayırır. Akut hepatit B enfeksiyonunun fizik muayene bulguları arasında değişen derecede sarılık, hepatomegali, splenomegali ve hafif derecede lenfadenopati görülebilir [57]. İmmünkompetan bireylerde %95 oranında spontan iyileşme beklenmektedir, bu sebeple komplike olmayan akut HBV enfeksiyonunda antiviral tedavi genellikle endike değildir, destek tedavisi uygulanır [58].

### 2.1.5.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Kronik HBV klinik seyri çoğu zaman asemptomatik olmakla birlikte kronik enfekte hastalarda karaciğerle ilişkili siroz, hepatik dekompanzasyon ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyon geliştirme ihtimali 100 kata kadar daha fazladır [59]. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve hastalık gelişimi, virüs ile konağın bağışıklık yanıtları arasında oldukça değişken bir etkileşime sahiptir ve bu değişiklik EASL ( Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) tarafından yayınlanan 2017 kılavuzunda enfeksiyon ve hepatit kavramı birbirinden ayrılarak serum HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve ALT düzeylerine göre yeniden isimlendirme yapılmış ve beş farklı evreye ayrılmıştır [17, 60]. Kronik HBV enfeksiyonu olan bir hasta, yaşamı boyunca bu evreler içerisinde değişken sayılarda immünojenik aktivite ve inaktivite dönemleri arasında geçiş yaparak oluşan immun yanıt ile bağlantılı olarak kronik karaciğer hasarı geliştirebilir[61].



**Şekil 4.** Kronik HBV enfeksiyonunun farklı evreleri, yeni ve eski isimlendirmeleriyle birlikte [60].

#### 2.1.5.2.1. Evre 1: HBeAg-pozitif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Daha önceki isimlendirmede “immün toleran faz” olarak adlandırılan, yeni ismiyle HBeAg-pozitif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu evresi; yüksek serum HBV DNA düzeyi, normal ALT düzeyi ve biyopsi yapılması halinde normal ya da normale yakın(minimal inflamasyon ve minimal fibrozis) karaciğer histolojisiyle

karakterizedir[17]. Bu aşamada yüksek DNA seviyeleri sebebiyle bulaşıcılığının yüksek olduğu, spontan HBeAg kaybı oranının çok düşük olduğu ve bu evrenin vertikal yol ile bulaş olan bireylerde daha sık ve uzun süreli olduğu bilinmektedir [17]. Çeşitli kılavuzlar bu evrede orta ve ileri yaşlarda fibrozis değerlendirmesinin yapılmasını önermektedir [62].

#### **2.1.5.2.2. Evre 2: HBeAg-pozitif Kronik Hepatit B**

HBeAg-pozitif kronik hepatit B evresinde, serumda HBeAg pozitifliği, yüksek düzeylerde HBV DNA ve yüksek ALT seviyeleri mevcutken karaciğer biyopsisi yapıldığında orta ve ileri derece nekroinflamasyon ve fibrozis görülür [17]. Erişkin dönemde enfekte olmuş bireylerde daha sık ve erken bu evreye ulaşılır [63].

#### **2.1.5.2.3. Evre 3: HBeAg-negatif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu**

HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu, önceki adıyla 'inaktif taşıyıcılık' evresi serumda anti-HBe antikorlarının varlığı, düşük ya da saptanamayacak düzeyde HBV DNA düzeyleri(<2.000 IU/ml) ve normal serum ALT düzeyleri ile karakterize olan evreyi ifade eder [17]. Ancak, bu aşamadaki bazı hastaların HBV DNA düzeyleri 2.000 IU/ml - 20.000 IU/ml arasında seyredebilir ve bununla birlikte sürekli normal ALT seviyeleri, karaciğer biyopsisinde minimal nekroinflamasyon ve düşük fibrozis gözlemlenebilir [17]. Bu hastalarda siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleme ihtimali düşük olsa da kronik karaciğer hastalığına ilerleme meydana gelebilir [63]. Birçok çalışma, kronik HBV enfeksiyonu ve normal ALT'leri olan HBeAg negatif hastaların ciddi karaciğer inflamasyonu veya fibrozisine sahip olabileceğini göstermiştir [64].

#### **2.1.5.2.4. Evre 4: HBeAg-negatif Kronik Hepatit B**

HBeAg-negatif kronik hepatit B evresi; serumda anti-HBe pozitifliği, HBeAg yokluğu, genellikle orta-yüksek seviyede değişkenlik gösteren HBV-DNA yüksekliği, değişken ya da sürekli yüksek ALT seviyeleri ile tanımlanan evre olup karaciğer biyopsisi yapıldığında nekroinflamasyon ve fibrozisin görüldüğü evredir [17].



### 2.1.5.2.5. Evre 5: HBsAg-negatif Evre

Okült hepatit B enfeksiyonu olarak da isimlendirilen bu evrede serumda negatif HBsAg, pozitif anti-HBc, pozitif ya da negatif olabilen anti-HBs antikorları ile karakterizedir [17]. Bu evredeki hastaların ALT değerleri genellikle normaldir ve serum HBV-DNA düzeyleri saptanamayacak kadar düşük ya da nadiren düşük düzeyde saptanabilir durumdadır [17]. Bu evrede kan transfüzyonu ve karaciğer nakli ile başka bireye bulaş gerçekleşebileceği gibi, immunsupresyon durumunda reaktivasyon hatta fulminan hepatit kliniği görülebilir [65].

### 2.1.6. Serolojik Testler ve Tanı

Akut HBV enfeksiyonunu teşhis etmek için HBsAg ve IgM anti-HBc gibi serolojik testler önem arz etmektedir, çünkü klinik belirtiler ve karaciğer enzimlerindeki yükselmeler hepatit B'yi diğer akut hepatit türlerinden ayırt edemez [55]. Hastalığın erken döneminde; pozitif HBsAg, IgM anti-HBc ve HBeAg ile yüksek HBV DNA düzeyleri görülebilirken iyileşme sürecinde, HBsAg saptanamaz hale gelir ve hastalar anti-HBs'ye serokonversiyon geliştirir [55]. Pencere döneminde(HBsAg temizlendikten sonra ve anti-HBs henüz saptanamazken) anti-HBc IgM, akut HBV enfeksiyonunun tek belirleyicisi olarak bulunabilir [66].

Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) varlığı hastalığın mevcut olduğunu gösterirken, 6 ay geçtikten sonra tekrar eden ölçümlerde pozitif kalması kronikleşmeyi gösterir [67]. HBeAg; HBcAg'nin bir çeşididir ve hastalığın erken evrelerinden itibaren dolaşımda tespit edilebilirken HBeAg kaybı ve anti-HBe oluşumu kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon durumunu düşündürür [68]. HBeAg ve HBsAg EASL 2017 hepatit B kılavuzuna göre kronik hepatit B evrelendirilmesinde birer belirteç olarak kullanılmaktadır [17]. Anti-HBs antikorunun varlığı HBV'ye karşı bağışıklanmanın göstergesi olmakla birlikte hastalıkla karşılaşmadan aşılınmış bireylerde saptanabilen tek serolojik belirteçtir [69]. Bazı hastalarda görülen okült hepatit olarak adlandırılan izole IgG anti-HBc pozitifliği durumu; daha önce karşılaşmış HBV enfeksiyonunun göstergesi olup bu hastaların karaciğer biyopsilerinde ve bazen de serumlarında HBV-DNA'ya rastlamak mümkündür [69]. HBV DNA; tedavi kararında yol gösteren, yanıt değerlendirmede kullanılan ve virüsün

replikasyon aktivitesini gösteren direkt ölçüm yöntemi olup bulaştırıcılığın en iyi göstergesidir [69].

### 2.1.7. Tedavi

Kronik HBV'li hastalar değerlendirilirken; HBV replikasyon durumu( HBeAg ve HBV DNA), ALT değeri ve karaciğer hastalığının evresi, eşlik eden HIV, HCV, HDV gibi koenfeksiyonların taranması ve HAV immunizasyonu gözden geçirilmelidir [70]. HBV enfeksiyonunun doğal seyri değişkendir, bir kısım hasta asemptomatik seyrederken bir kısmı ise tedavi edilmediği takdirde karaciğerle ilişkili komplikasyonlar sebebiyle hayatını kaybeder [71]. Kronik hepatit B'nin tedavisine yönelik kişiselleştirilmiş yaklaşım, bazı hastalarda hastalığın sadece izlenmesini, bazılarında ise agresif tedaviyi içerebilir [71]. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda tedavinin esas amacı, hastalığın progresyonunu ve dolayısıyla HCC gelişimini önleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmek iken antiviral tedavi uygulamalarının diğer hedefleri de anneden bebeğe bulaşı önlemek, riskli hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek ve HBV ilişkili ekstrahepatik manifestasyonların önlenmesine yardımcı olmaktır. [17].

#### 2.1.7.1. Tedavi Endikasyonları

Başlıca tedavi endikasyonları şu şekildedir [17, 72, 73];

- HBeAg durumuna bakılmaksızın, en az orta derece karaciğer nekroinflamasyonu olan ve ALT değeri normal üst sınırdan yüksek olan ve HBV DNA >2,000 IU/ml olan tüm hastalar
- ALT seviyesinden bağımsız olarak sirozu olup HBV DNA tespit edilen tüm hastalar
- Fibrozis derecesine bakılmaksızın HBV DNA >20,000 IU/ml ve ALT değeri normal üst sınırın 2 katından fazla olan hastalar
- HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan; kalıcı olarak yüksek HBV DNA düzeyleri ve normal ALT seviyeleri olan hastalar karaciğer histolojisine bakılmaksızın 30 yaşından sonra tedavi edilmelidir.

- HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu olan ve ailede HCC veya siroz öyküsü olan ve ekstrahepatik belirtileri olan hastalar
- Gebelerde anneden çocuğa vertikal bulaşı önlemek
- İmmüsupresyon durumunda reaktivasyonu önlemek
- Karaciğer transplantasyonu sonrası HBV rekürrensini önlemek

### 2.1.7.2. Tedavi Seçenekleri

Güncel olarak hepatit B tedavisinde kullanılan interferon ve nükleozid analogları olmak üzere 2 ana ilaç grubu mevcuttur [74]. Kılavuzlar hem interferon bazlı tedavileri hem de nükleozid analoglarını birbirine alternatif olarak önermektedir [75].

**İnterferon bazlı tedaviler:** Geleneksel interferon alfa 30 yıla yakın kronik hepatit B tedavisinde kullanıldıktan sonra 2005 yılında yerini peg-interferon alfa'ya bırakmıştır [76]. İnterferon hem immunmodulator hem de antiviral etkinliğe sahiptir [77]. Birçok kılavuzda hala ilk basamak tedaviler arasında önerilmesine rağmen subkutan olarak uygulanması, hasta uyumunun ve toleransının kötü olması, gebelik, immüsupresyon ve hepatik dekompanzasyon durumlarında kontraendike olması sebebiyle kullanımı kısıtlıdır [78].

**Nükleoz(t)id analaogları:** Nükleoz(t)it analogları, HBV polimerazının ters transkriptaz aktivitesini seçici olarak inhibe eden, oral kullanılan, etkili, iyi tolere edilen ve kullanımı uygun olan ilaçlardır. Ancak uzun süreli kullanımda direnç geliştirme riski ve ilaç kesildikten sonra viral replikasyonun yeniden alevlenme riski söz konusu olabilmektedir [79]. İmmun etkileri olmadığı için ömür boyu tedavi almayı gerektirir [80]. Nükleozid analogları içerisinde direnç gelişiminin düşük ya da yok denecek kadar az olması sebebiyle ilk tercih edilmesi önerilen tedaviler entekavir ve tenofovirdir [77, 81].

Telbivudin, adefovir ve lamivudin ilaç direnci sorunları sebebiyle güncel HBV tedavisinde neredeyse geçerliliğini yitirmiştir [78].

Entekavir; viral replikasyonu baskılamada ve karaciğer inflamasyonunu azaltmada oldukça başarılı olup uzun süreli entekavir tedavisi, sirozlu hastalarda

histolojiyi iyileştirebilir, dekompanasyon ve HCC insidansını önemli ölçüde azaltabilir ve karaciğerle ilgili ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltabilir [82].

Tenofovir; virüs replikasyonuna karşı oldukça başarılı olup uzun süreli kullanımda karaciğer hasarını büyük ölçüde iyileştirip hepatoselüler karsinom insidansını azaltmaktadır [82]. Tenofovir disoproksil fumarat(TDF) tedavisinin uzun süreli kullanımda renal hasar ve kemik mineral dansitesinde azalma yan etkileri görülmesi üzerine tenofovir adefenamid(TAF) molekülü geliştirilmiştir [78].

## 2.2. Non İnvaziv Karaciğer Fibrozis Ölçüm Yöntemleri

Sirotik hastalığın dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak devam etmesi göz önüne alındığında, karaciğer hastalığının doğru evrelemesi büyük öneme sahiptir [83]. Karaciğer fibrozisi, birçok kronik karaciğer hastalığının son aşaması olarak, en önemli prognostik faktörlerden biridir [84]. Fibrozisin değerlendirilmesi ve evrenmesi; kronik karaciğer hastalığının ilerleyişini gözlemlemek, prognozu belirlemek, tedavi için en uygun zamanı saptamak, tedaviye verilen yanıtı takip etmek ve hastalığın seyrini değerlendirmek açısından hayati öneme sahiptir[85]. Sirozun ve karaciğer fibrozunun tanısında ve evrelemesinde karaciğer biyopsisi ile birlikte histolojik inceleme altın standart olarak kabul edilmektedir [86]. Son yıllardaki çalışmalar karaciğer biyopsisinin invaziv olması, çeşitli komplikasyonlara sebep olabilmesi ve takipte tekrarlanma durumunun zor olması gibi sebeplerle karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için invaziv olmayan yöntemleri belirlemeye odaklanmıştır [84]. Tüm kronik karaciğer hastalarının invaziv biyopsi ile fibrozis değerlendirmesi mümkün olmayacağı için non invaziv testler biyopsi öncesi hasta seçimi için kullanılabilir [87]. Noninvaziv yöntemler başlangıçta kronik hepatit C hastalarında çalışılmış ve doğrulanmıştır, ancak artık hepatit B hastaları için giderek daha fazla kullanılmakta ve karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltmaktadır [88]. Son çalışmaların karaciğer sertliğinin ve serum belirteçlerinin sağkalım, HCC gelişimi, hepatic dekompanasyon ve portal hipertansiyon gibi sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmesi bu non-invaziv tekniklerin kronik HBV'li hasta yönetiminde rol oynayabileceğini göstermektedir [89]. Son yıllarda yeni serolojik belirteçler, poligenik risk skorları ve görüntüleme teknikleri karaciğer fibrozisinin derecesini doğru bir şekilde tanımlamak ve karaciğer hastalığının seyrini takip etmek için yeni ve umut

verici araçlar olarak önerilmektedir [90]. Non invaziv yöntemler temel olarak serum belirteçleri ve radyoloji bazlı görüntüleme teknikleri olarak iki ana başlıkta incelenebilir [91].

### **2.2.1. Serum Belirteçleri**

Bu testler; karaciğer sertliğindeki değişikliklerin, karaciğer tarafından üretilen biyobelirteçlerde ölçülebilir değişikliklere neden olduğu gerçeğini kullanır [92]. Serum bazlı fibrozis testleri daha çok ileri evre fibrozisi ve sirozun saptanması açısından güvenilir olup fibrozisin farklı evrelerini ayırt etme duyarlılığı düşüktür [93]. Laboratuvar karaciğer fibrozis değerlendirmeleri, bir hastanın ileri düzeyde fibrozis riskinin düşük, orta veya yüksek olup olmadığını değerlendirmek ve birçok hastada karaciğer biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırmak için kullanışlıdır [94]. Serum bazlı fibrozis belirleyicileri karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında uygun maliyetli, tekrarlanabilir ve örnekleme hatası riski daha düşüktür [95]. Serum belirteçleri; karaciğer fibrozis tahmini için direkt ve indirekt olarak iki ana grupta sınıflandırılabilir [96]. Bu sınıflandırma, testlerin fibrojenezle doğrudan ilişkili biyolojik süreçlere veya fibrozis için risk faktörleriyle ilişkili dolaylı süreçlere ait olmasına göre yapılmıştır [95, 97].

#### **2.2.1.1. Direkt Testler**

Fibrozis oluşumu ekstraselüler matriksin yapım ve yıkımını içeren dinamik bir süreç olup direkt serum fibrozis markerları bu dinamik süreci yansıtmaya ve hastalık sürecinde erken tanı olanağına zemin hazırlar[98]. Bu markerların içerisinde; serum hyaluronate, laminin ve YKL-40 gibi glikoproteinler, procollagen III N-peptit ve tip IV kollajen gibi kollajenler, kollajenazlar ve bunların inhibitörleri, matrix metalloproteinazları vb moleküller bulunmaktadır [99]. Bu testlerin bir kısmı tek başına fibrozis belirteci olarak kullanılırken bir kısmı da diğer indirekt ve direkt testler ile kombine olarak kullanılabilir [83].

#### **2.2.1.2. İndirekt Testler**

İndirekt serum bazlı testler kolayca temin edilebilen rutin laboratuvar değerler ve fibrozis açısından klinik risk faktörlerinin kombinasyonu ile formülize edilmişlerdir

[100]. Trombosit sayısı, bilirubin düzeyleri, INR ve aminotransferaz düzeyleri gibi laboratuvar incelemelerini içeren bu belirteçler karaciğer disfonksiyonunu temsil eden dolaylı testlerdir [101]. Bu parametreler teknik olarak kolay elde edilebilirliği, minimum gözlemci varyasyonuna sahip olmaları sebebiyle oldukça kullanışlıdır [102].

**Tablo 2.** Karaciğer fibrozis tahmininde kullanılan bazı noninvaziv indirekt serum belirteçleri ve testi hesaplamada kullanılan parametreler

Test	Parametreler
FIB-4	Platelet sayısı, yaş, AST, ALT
APRI	AST, platelet sayısı
Forns indeksi	Platelet sayısı, yaş, $\gamma$ GT, kolesterol
HUI indeksi	VKİ, Total bilirubin, albümin, platelet sayısı
GUCI skoru	AST, INR, platelet sayısı
LOK indeksi	ALT, AST, INR, Platelet sayısı
NAFLD fibrozis skoru	Yaş, VKİ, BAG/DM varlığı, ALT, AST, Platelet sayısı, Albümin
BARD skoru	VKİ, ALT, AST, DM varlığı
CDS skoru	Platelet sayısı, ALT, AST, INR
S-indeks	Platelet sayısı, albümin, $\Gamma$ gt
P2/MS	Platelet sayısı, monosit fraksiyonu, segmente nötrofil fraksiyonu

### 2.2.2. Radyoloji Temelli Yaklaşım

Elastografi; karaciğer sertliği ölçümü ile karaciğer fibrozisinin klinik değerlendirmesi için tercih edilen hem USG hem de MRI ile uygulanabilen, non invaziv bir görüntüleme tekniği olarak geliştirilmiştir [103]. Radyoloji temelli karaciğer fibrozis değerlendirmeleri giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır, ancak laboratuvar karaciğer fibrozis testleri kadar geniş bir şekilde erişilebilir değildir [94].

### 2.2.2.2. Manyetik Rezonans Elastografi

MRE, karaciğer üzerinden sürekli mekanik dalgalar oluşturarak palpasyon benzeri doku deplasmanını haritalayan bir araçtır [104]. Manyetik rezonans elastografisi (MRE), detaylı bir şekilde değerlendirilmiş ve oldukça yüksek tanı performanslarıyla karaciğer fibrozisinin doğru bir öngörücüsü olarak gösterilmiş MRI temelli bir tekniktir [89]. MRE, siroz teşhisinde son derece doğru ve güvenilir olmasına rağmen, pahalı ekipman ve önemli bir uzmanlık gerektirir [86]. Yapılan çalışmalarda MRE'nin karaciğer fibrozisini evrelemede ve evreleri birbirinden ayırt etmede yüksek tanısal değere sahip bir tetkik olduğu görülmüştür [18, 105]. Karaciğer biyopsisinde fibrozisin doku heterojenitesi sebebiyle doğru teşhis edilememeye ihtimali varken MRE tetkikinde karaciğer global olarak değerlendirildiği için tüm karaciğer dokusu hakkında bilgi vermektedir [83]. İyonize radyasyon kullanmaması ve yüksek görüntü kontrastına sahip olması nedeniyle, karaciğer fibrozisinin evrelemedeki rolü son yıllarda artmıştır [104].

### 2.2.2.3. Transient Elastografi

Transient elastografi (TE) veya FibroScan®; kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde karaciğer sertliğini ölçerek hepatik fibrozun değerlendirilmesinde kullanılan ultrason bazlı non-invaziv bir tekniktir [106]. Non-invaziv yapısı ve kullanım kolaylığı nedeniyle, transient elastografi hastalara tekrar tekrar uygulanabilir ve karaciğer biyopsi endikasyonu olmayan stabil bireylerin takibinde ve taranmasında tercih edilebilir [107]. TE, kronik hepatit B ve C, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit dahil olmak üzere önemli karaciğer hastalıklarında iyi bir şekilde doğrulanmıştır [108]. TE tetkikinin obez, dar interkostal aralığı olan ve masif asitli hastalarda ölçümünde güçlükler mevcut olup bu hastalarda fibrozis değerlendirmesi suboptimal olabilir [109].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler

Araştırmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve herhangi bir sebeple karaciğer MR elastografi tetkiki uygulanmış 79 adet daha önce HBV'ye yönelik tedavi almamış inaktif hepatit B hastası dahil edilmiştir.

##### **Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri**

- EASL 2017 hepatit B kılavuzuna göre faz 3 (inaktif taşıyıcı) hepatit B evresinde olması
- Yaşın 18'den büyük olması
- Hepatit B'ye yönelik geçmişte tedavi almamış olması

##### **Hastaların çalışmadan dışlama kriterleri**

- Geçmişte hepatit B'ye yönelik tedavi almış olanlar
- Siroz ya da kronik hepatit bulguları olan hastalar
- 18 yaşından küçük olan bireyler
- Karaciğer hasarına neden olabilecek hepatit B harici bir patolojisi saptanan hastalar
- Ciddi alkol kullanımı olan bireyler (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün)
- Karaciğerle ilgili primer ya da sekonder malignite öyküsü veya malignite şüphesi olanlar
- Karaciğer dışı ciddi sistemik komorbiditesi olan hastalar
- Aktif malign hastalık tanısı olan bireyler
- Gebeler

#### 3.2. Çalışma Protokolü

Araştırmamıza 01/01/2018 – 15/09/2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine



çeşitli sebeplerle başvurmuş, herhangi bir sebeple karaciğer MR elastografi tetkiki uygulanmış, geçmişte hepatit B'ye yönelik herhangi bir tedavi almamış inaktif taşıyıcı fazında olan 79 kronik hepatit B hastası dahil edilmiştir.

İnaktif taşıyıcılık evresinde olan hastaların tespiti; EASL 2017 HBV Klinik Uygulama Kılavuzu isimlendirmesine göre evre 3, HbeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu olarak değerlendirilen klinik tanıma göre yapılp hastalar seçilmiştir. Bu hastalık fazında olan bireylerin laboratuvar değerleri ve patoloji sonuçları şu şekildedir;

- HBe antijeni negatif
- Düşük ya da tespit edilemeyecek düzeyde HBV DNA düzeyleri( <20,000 IU/ml)
- Normal ALT seviyeleri
- Normal ya da minimal nekroinflamatuvar histolojik aktivite (biyopsisi olan hastalarda)

Hastaların doğum tarihleri, yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden hastalıkları, geçirilmiş ameliyat öyküleri, kullandıkları ilaçlar, sigara ve alkol kullanımları, bitkisel destek ürünü kullanımları, boy, kilo, vücut kitle indeksi ile ilgili bilgiler Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi(NUCLEUS) taranarak elde edilmiştir. Vücut kitle indeksi; kilogram cinsinden vücut ağırlığını, metre cinsinden boy değerinin karesine bölünerek hesaplanmıştır.

Ek olarak hastaların ALT, AST, bilirubin, GGT, ALP, INR, albümin, BUN, trombosit, lenfosit sayısı, monosit sayısı, RDW, monosit yüzdesi, nötrofil yüzdesi, HbA1c, AFP, açlık glukozu, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, anti delta ıgG antikor, HBsAg antijeni, HBe antijeni, anti-HBe antikor, HBV-DNA düzeyi, HBV-DNA kopya düzeyi de hastane bilgi yönetim sistemi(NUCLEUS) taranarak elde edilmiştir. Bu elde edilen laboratuvar parametreleri kullanılarak literatürde bulunan birtakım non-invaziv karaciğer serum fibrozis belirteçleri formülizasyonlarına uygun şekilde hesaplanmıştır. İlgili hesaplamalar **3.4.** başlığında ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

### 3.3. MR Elastografi Metodolojisi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin 01/01/2018 – 15/09/2023 tarihleri arasında çekilmiş olan tüm MRE tetkikleri standartizasyon sağlanması amacıyla alanında uzmanlaşmış bir radyoloji hekimi tarafından retrospektif olarak yeniden okundu. Tetkikin sonuçları ve buradan elde edilen ortalama karaciğer sertlik değerleri kilopaskal(kPA) cinsinden kaydedilerek analize dahil edildi. Bireylerin aynı seansta çekilmiş olan Manyetik Rezonans Görüntüleme-Proton Dansite Yağ Fraksiyonu (MRI-PDFF) değerleri de yüzde(%) olarak kaydedilip analize dahil edildi. Literatürde histolojik değerlendirme ile PDFF inceleme arasında ciddi tutarsızlıklar görülmesi nedeniyle bu konuda yapılan bir çalışmadan yararlandı [110]. Buna göre PDFF ölçümü  $<5.75$  steatoz yokluğu-S0,  $5.75-15.50$  arası değerler S1 steatoz,  $15.50-21.35$  arası ölçümler S2 steatoz ve  $\geq 21.35$  ölçümler S3 steatoz karşılığı olarak değerlendirilmiştir.

MR görüntüleme 1,5 T MR sistemi (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile yapıldı. Bireylere pron pozisyonunda MR elastografi tetkiki uygulandı. Bir iş istasyonu kullanılarak, bölgelerin ilgi alanları (ROI'ler); karaciğer kenarlarına yakın alanlar ve ana damar-safra yapıları hariç tutularak karaciğer parankimini içerecek şekilde manyetik görüntüleme kılavuzluğunda coğrafi alanlar olarak çizildi. Görüntüler aynı zamanda güven haritası görselleri üzerinde de tekrarlandı. Bölgelerin ilgi alanları T1 haritası, T2 haritası ve T2\* haritası görüntülerinde coğrafi bölgeler olarak da yerleştirildi.

MRE'nin parametreleri aşağıdaki gibiydi: TR / TE, 50/21.41 milisaniye; flip açısı  $25^\circ$ ; kesit kalınlığı 50 mm; görüş alanı FOV 350 x 350 mm<sup>2</sup>.

### 3.4. Non-İnvaziv Karaciğer Fibrozis Skorları Metodolojisi

- FIB-4 skoru; Yaş (yıl) $\times$ AST (U/L)/[PLT( $10^9$ /L) $\times$ ALT<sup>1/2</sup> (U/L)] formülü kullanılarak hesaplandı.

**Tablo 3.** FIB-4 skoru ve yaklaşık olarak ISHAK skorlamasına göre fibrozis evresi [111].

FIB-4 Fibrozis Skoru	Yaklaşık ISHAK fibrozis evresi
<1,45	0-1
1,45 – 3,25	2-3
>3,25	4-6

- APRI skoru;  $[(AST/AST \text{ normal üst sınırı}) \times 100]/\text{Platelet sayısı}$  formülü kullanılarak hesaplandı. Önemli derecede fibrozisi saptamak için APRI skor eşiği 1.5 olarak alındı. APRI skoru >1.5 olması önemli derecede fibrozisi gösterirken, APRI skoru <0.5 olması fibrozisin olmadığı ya da düşük derecede olduğunu belirtti [112].
- NAFLD fibrozis skoru;  $-1.675 + (0.037 \times \text{yaş [yıl]}) + (0.094 \times \text{VKİ [kg/m}^2]) + (1.13 \times \text{BAG/diabetes [evet = 1, hayır = 0]}) + (0.99 \times \text{AST/ALT oranı}) - (0.013 \times \text{platelet sayısı}[\times 10^9/L]) - (0.66 \times \text{albumin [g/dl]})$  formülü kullanılarak hesaplandı.

**Tablo 4.** NAFLD fibrozis skoru ve fibrozis şiddeti

NAFLD Fibrozis Skoru	Fibrozis derecesiyle ilişkisi
<-1,455	F0-F2
-1,455 – 0,675	Belirsiz puan aralığı
>0,675	F3-F4

- HUI skoru;  $\exp D/(1+\exp D)$ ,  $D = 3.148 + (0.167 \times \text{VKİ}) + (0.088 \times \text{total bilirubin}) - (0.151 \times \text{albümin}) - (0.019 \times \text{Platelet})$  formülü kullanılarak hesaplandı. HUI skoru <0,15 olması önemli derece fibrozisin dışlandığı değer olarak alındı [113].
- S-index;  $1000 \times \text{GGT}/(\text{Platelet} \times \text{albümin}^2)$  formülü kullanılarak hesaplandı. 0,1 altındaki değerleri anlamlı fibrozis yokluğu ve 0.5 üzerindeki değerler önemli derecede fibrozis varlığı kesme noktaları olarak alındı [114].
- Forns index;  $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{platelet}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.647 \times \ln(\text{yaş}) - 0.014 \times (\text{kolesterol})$  formülü kullanılarak hesaplandı, Forns indeks

değeri >6.9 olması önemli derecede fibrozisi gösterirken, <4.2 olması fibrozisin olmadığını ya da düşük dereceli olduğunu belirtti [115].

- CDS skoru; <https://www.msmanuals.com/professional/multimedia/clinical-calculator/cirrhosis-probability-in-hepatitis-c> bağlantısı üzerinden ilgili değerler girilerek hesaplandı. 0-7 arasındaki değerler önemli derecede fibrozis ve siroz ihtimalinin düşük olduğunu gösterirken, 8-11 arasındaki değerlerin önemli derecede fibrozis ve siroz olabileceği baz alındı [116].
- LOK indeksi <https://www.msmanuals.com/professional/multimedia/clinical-calculator/cirrhosis-probability-in-hepatitis-c> bağlantısı üzerinden ilgili değerler girilerek hesaplandı; 0,5 ve üzeri değerler önemli derecede fibrozisi gösterirken 0,2 ve aşağısındaki değerler fibrozis olmadığını ya da düşük derecede olduğunu gösterdi [117].
- GUCI indeksi;  $(AST/\text{üst normal AST}) \times INR \times 100/\text{platelet sayısı} (\times 10^9/L)$  formülü kullanılarak hesaplandı. GUCI indeksinde 1 ve üzerindeki değerler önemli derecede fibrozis olabileceğini gösterirken <1 değerler olması fibrozis ihtimalinin düşük ya da olmadığını gösterdi [118].
- BARD skoru 3 değişkenden oluşur: AST/ALT oranı > 0.8 ise 2 puan eklenir; VKİ  $\geq 28$  ise 1 puan eklenir; diyabet varlığında ise 1 puan eklenir. Mümkün olan skor 0 ila 4 puan arasında değişir. Skorun 0-1 olması ileri fibrozis ihtimalinin düşük olduğunu gösterirken skorun 2-4 aralığında olması ileri fibrozis ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürür [119].
- P2/MS skoru;  $P2/MS [(platelet sayısı [10^9/L])^2 / (\text{monosit fraksiyonu} [\%] \times \text{segmente nötrofil fraksiyonu} [\%])]$  formülü kullanılarak hesaplandı, 95 ve üzerindeki değerlerde önemli derecede fibrozis ihtimali düşük iken, 49 ve altındaki değerlerde önemli derece fibrozis ihtimali yüksek olarak değerlendirildi [120].
- Trigliserid-glukoz indeksi;  $\ln [\text{açlık trigliserid (mg / dl)} \times \text{açlık glukoz (mg / dl)}] / 2$  formülü kullanılarak hesaplandı.
- Platelet/monosit oranı; trombosit sayısının monosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

- GGT/Platelet oranı; GGT değerinin trombosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.
- GGT/Albümin oranı; GGT değerinin albümin değerine bölünmesiyle elde edildi.
- RDW/Lenfosit oranı; RDW değerinin lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

### 3.5. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada verilerin istatistiksel analizinde IBM® SPSS® Statistics 26.0 (Statistical Package for Social Sciences version 26.0 for MacOS) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan değişkenler için ortalama±standart deviasyon, normal dağılmayan veriler için ortanca (medyan) hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için iki grup birbiriyle karşılaştırılırken normal dağılan gruplarda student-t testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çeşitli verilerin korelasyon analizi Spearman korelasyon test kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde tedavisiz takip edilen 79 hasta dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özelliklerine bakıldığında yaş ortalaması  $54,06 \pm 10,8$  olduğu görüldü. Bireylerin % 46,8'i (37 kişi) kadın iken, %53,2'si erkekti. Hastaların 40 tanesi(%50,6) hiç sigara kullanmamışken, 14 tanesi(%17,7) aktif sigara kullanmaktaydı ve 25 tanesi(%31,6) de daha önce sigara kullanıp sonrasında bırakanlardan oluşmaktaydı. Hastaların 64 tanesi( %81) alkol kullanmazken 10 kişi(%12,7) sosyal içici ve 5 kişi( %6,3) günde 30 gramın altında olacak şekilde aktif olarak alkol tüketmekteydi. Çalışmaya dahil edilen erkek bireylerin vücut kitle indeksi ortalama  $27,53 \pm 3.1$  iken kadın bireylerin vücut kitle indeksi ortalama  $27,24 \pm 4.1$  olarak saptandı.

**Tablo 5.** Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	N=79
<b>Yaş</b> Ortalama $\pm$ standart sapma	54,06 $\pm$ 10,8
<b>Cinsiyet n(%)</b> Kadın Erkek	37(46,8) 42(53,2)
<b>Sigara n (%)</b> Sigara öyküsü yok Sigara kullanıyor Ex-smoker Paket-yıl ortanca (IQR)	40(50,6) 14(17,7) 25(31,6) 15
<b>Alkol n (%)</b> Kullanmıyor Sosyal içici Kullanıyor( <30 gr/gün)	64(81) 10(12,7) 5(6,3)
<b>VKİ</b> Ortalama $\pm$ standart sapma <b>Erkek</b> <b>Kadın</b>	27,53 $\pm$ 3.1 27,24 $\pm$ 4.1

Hastaların eşlik eden komorbiditelerine bakıldığında çalışmaya dahil edilen 79 hastadan 11'inde(%13,9) diyabetes mellitus tanısı varken, 25 hastada(%31,6) hipertansiyon tanısı mevcuttu. 16 hastada(%30,3) hiperlipidemi tanısı varken 7 hastada(%8,9) koroner arter hastalığı tanısı mevcuttu.

**Tablo 6.** Hastaların eşlik eden komorbidite sıklığı

<b>Hastalarda HT, DM, KAH ve Hiperlipidemi sıklığı</b>	<b>N=79</b>
<b>Diyabetes Mellitus n (%)</b>	
Var	11(13,9)
Yok	68(86,1)
<b>Hipertansiyon n (%)</b>	
Var	25(31,6)
Yok	54(68,4)
<b>Hiperlipidemi n (%)</b>	
Var	16(30,3)
Yok	63(79,7)
<b>Koroner Arter Hastalığı n(%)</b>	
Var	7(8,9)
Yok	12(91,1)

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında ALT değeri ortalaması 20.6329  $\pm$  9.01 iken AST değeri ortalaması 21.2025  $\pm$  5.09 olarak hesaplandı. ALP ortalaması 69.2278  $\pm$  17.92 iken GGT ortalamasının 21.1519  $\pm$  9.85 olduğu görüldü. Total bilirubin ortalaması 0.7356  $\pm$  0.34 ve INR değeri ortalaması 0.9501  $\pm$  0.05 olarak ölçüldü. Albümin değeri ortalaması 4.4235  $\pm$  0.29 idi, BUN ortalaması 14.1673  $\pm$  4.38 olarak saptandı. Hastaların trombosit değeri ortalama 242.4810  $\pm$  50.23 olarak hesaplandı. Hastaların HBV-DNA(log) değeri ortalama 2.2944  $\pm$  0.78 idi.

**Tablo 7.** Hastaların bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı

<b>Hastaların bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı</b>		
	<b>N</b>	<b>Ortalama ± standart sapma</b>
<b>ALT</b>	79	20.6329 ± 9.01
<b>AST</b>	79	21.2025 ± 5.09
<b>ALP</b>	79	69.2278 ± 17.92
<b>GGT</b>	79	21.1519 ± 9.85
<b>Bilirubin Total</b>	79	0.7356 ± 0.34
<b>INR</b>	79	0.9501 ± 0.05
<b>Albümin</b>	79	4.4235 ± 0.29
<b>BUN</b>	79	14.1673 ± 4.38
<b>Trombosit</b>	79	242.4810 ± 50.23
<b>HBV-DNA(log)</b>	79	2.2944 ± 0.78

#### 4.2. İnvaziv Olmayan Fibrozis Testlerinin Sonuçları

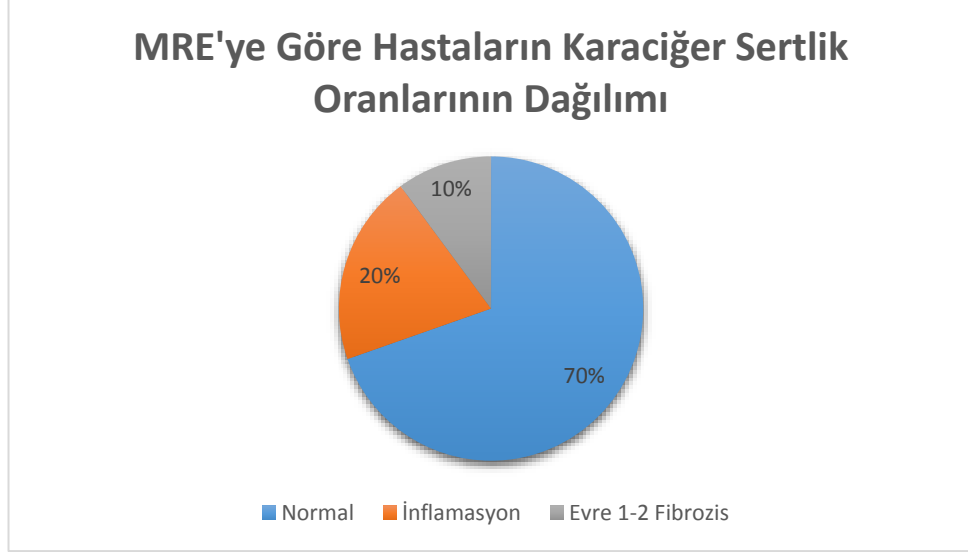
Hasta grubunda ortalama FIB-4 düzeyi  $1.12 \pm 0.79$  saptanmıştır. FIB-4 skoru klinik pratikte en kolay hesaplanan ve en sık kullanılan fibrozis belirleyicilerinden biridir. Literatür verilerine göre  $FIB-4 < 1.45$  fibrozis evresi 0-1 ile uyumlu olarak değerlendirilirken  $> 1.45$  ise orta-ciddi fibrozis ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir [112]. Hasta grubumuzdaki hastaların 65'i (%82.3)  $FIB-4 < 1.45$  iken 14 hastada (%17.8) FIB-4 değeri 1.45-3.25 arasında saptanmış, hiçbir hastada FIB-4 değeri  $> 3.25$  saptanmamıştır. Klinik pratikte sık kullanılan diğer fibrozis belirleyicisi APRI değerine bakıldığında literatüre göre  $< 0.5$  değer anlamlı fibrozis olmadığına işaret etmektedir ve hastaların 77'sinde (%97.5)  $APRI < 0.5$  saptanmıştır. 2 hastada ise (%2.5) APRI skoru  $> 0.5$  saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde APRI skoru  $> 1.5$  olarak saptanmamıştır. NFS skoruna bakıldığında ise  $< -1.455$  değer F0-2 ile,  $> 0,675$  ise F3-4 ile uyumlu bulunmaktadır. Ara değerler ise orta derece fibrozis açısından şüpheli kabul edilmektedir. Buna göre hastaların 55'inde (%69.6) NFS skoru  $< -1.455$  saptanmıştır. Kalan 24 hastada ise (%30.4) bu değer -1,455 ile 0,675 arasında saptanmıştır. Hiçbir hastada NFS skoru  $> 0,675$  saptanmamıştır. Kronik hepatit B çalışmalarında fibrozis tespitindeki etkinliği gösterilmiş olan HUI skoruna



bakıldığında literatüre göre  $<0.15$  değerler anlamlı fibrozis olmadığını öngörmektedir. Buna göre hastaların 51'inde (%64.6) HUI skoru  $<0.15$  saptanmıştır. 28 hastada ise (%35.4) bu skor  $>0.15$  saptanmıştır. Forns indeksi değerlendirildiğinde  $<4.3$  sonuçlar fibrozis olmadığına işaret etmektedir. Yapılan hesaplamalarda hastaların 38'inde (%46) Forns indeksi  $<4.2$  saptanmış olup, hiçbir hastada  $>6.9$  sonucuna ulaşılmamıştır. Lok indeksi değerlendirildiğinde, 35 hastada (%44.3) skor  $<0.2$  (fibrozis yok ya da düşük dereceli), 41 hastada (%51.9) 0.2-0.5 arasında ve 3 hastada (%3.8)  $>0.5$  (ciddi fibrozis varlığı) saptanmıştır. GUCI indeksi değerlendirildiğinde tüm hastaların skoru  $<1$  saptanmış olup bulgular hiçbir hastada önemli fibrozis olmadığına işaret etmektedir. BARD skoruna bakıldığında hastaların sadece 14'ünde (%17.7) 0-1 sonucu (fibrozis yok) elde edilebilmiştir. Kalan 65 hastada (%82.3) ise 2-4 skorları (ileri fibrozis riski) elde edilmiştir. CDS skoru ise tüm hastalarda 0-7 arasında saptanmış olup bu bulgu tüm hastalarda fibrozis riskinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

### 4.3. MR Elastografi Bulguları

MR elastografi bulgularını değerlendirmede tüm etyolojilere göre kabul gören bir fibrozis evreleme dikkate alınmıştır [121]. Buna göre etyolojiden bağımsız olarak  $<2.5$  kpa normal, 2.5-3.0 kpa artmış karaciğer fibrozisi veya inflamasyonla uyumlu, 3.0-3.5 kpa evre 1-2 fibrozis, 3.5-4.0 kpa stage 2-3 fibrozis ve 4.0-5.0 kpa arası evre 3-4 fibrozis ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Buna göre 55 hastada (%70) karaciğer sertliği  $<2.5$  kpa (normal) saptanmıştır. 16 hastada (%20) 2.5-3.0 kpa arası değerler (artmış karaciğer sertliği) saptanmıştır. 8 hastada (%10) 3.0-3.5 kpa (evre 1-2 fibrozis) arasındadır. Hastaların hiçbirinde ileri fibrozis ve siroz bulgusu saptanmamıştır.



**Şekil 5.** MRE'ye Göre Hastaların Karaciğer Sertlik Oranlarının Dağılımı

MR elastografi bulguları ile literatürde belirlenmiş eşik değerleri olan noninvaziv fibrozis belirteçlerinin fibrozis yokluğunu tespit etmedeki etkinlikleri değerlendirildiğinde;

- i- MR elastografik incelemeye göre fibrozis saptanmayan 46 hastanın FIB-4 skoruna göre ileri fibrozisi yok saptanmıştır. MR elastografiye göre fibrozis saptanmayan kalan 9 hastada ise FIB-4 eşik değerlerine göre orta derecede fibrozis olabileceği düşünülmüştür. FIB-4 skoru MR incelemeye göre fibrozis ve/veya inflamasyon bulguları olan 24 hastadan sadece 5'ini saptayabilmiş, 19'unda erken evre fibrozisi tespit etmede başarısız olmuştur. **Tablo8.**'de bu durum gösterilmektedir. Buna göre FIB-4 testinin fibrozis yokluğunu tespitteki sensitivitesi %70.7, spesifisitesi %35, pozitif prediktif değeri %83 ve negatif prediktif değeri %20.3 saptanmıştır.

**Tablo 8.** Fib-4 skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu

	FIB-4 skoruna göre evreleme		Toplam
	Fibrozis yok (<1.45)	Fibrozis var (>1.45)	
MR elastografiye göre fibrozis yok (<2.5 kPa)	46	9	55
MR elastografiye göre fibrozis var (>2.5 kPa)	19	5	24
<b>Toplam</b>	65	14	79

ii- Klinik pratikte diğer sık kullanılan APRI skoruna bakıldığında MR elastografik incelemeye göre fibrozis saptanmayan 54 hastanın APRI skoruna göre de ileri fibrozisi yok saptanmıştır. MR elastografiye göre fibrozis saptanmayan kalan 1 hastada ise APRI eşik değerlerine göre orta derecede fibrozis olabileceği düşünülmüştür. APRI skoru MR incelemeye göre fibrozis ve/veya inflamasyon bulguları olan 24 hastadan sadece 1'ini saptayabilmiş, 23'ünde erken evre fibrozisi tespit etmede başarısız olmuştur. **Tablo 9'** da bu durum gösterilmektedir. Buna göre APRI skorunun fibrozis yokluğunu tespitteki sensitivitesi %70, spesifisitesi %50, pozitif prediktif değeri %98 ve negatif prediktif değeri %4 saptanmıştır.

**Tablo 9.** APRI skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu

	APRI skoruna göre evreleme		Toplam
	Fibrozis yok (<0.5)	Fibrozis var (>0.5)	
MR elastografiye göre fibrozis yok (<2.5 kPa)	54	1	55
MR elastografiye göre fibrozis var (>2.5 kPa)	23	1	24
<b>Toplam</b>	77	2	79

iii- NFS skoruna bakıldığında MR elastografik incelemeye göre fibrozis saptanmayan 40 hastanın NFS skoruna göre de fibrozisi yok saptanmıştır. MR elastografiye göre fibrozis saptanmayan kalan 15 hastada ise NFS eşik değerlerine göre çeşitli derecelerde fibrozis olabileceği düşünülmüştür. NFS skoru MR incelemeye göre fibrozis ve/veya inflamasyon bulguları olan 24 hastadan sadece 9'unu saptayabilmiş, 15'inde erken evre fibrozisi tespit etmede başarısız olmuştur. **Tablo10.**'da bu durum gösterilmektedir. Buna göre NFS skorunun fibrozis yokluğunu tespitteki sensitivitesi %72, spesifisitesi %37, pozitif prediktif değeri %72 ve negatif prediktif değeri %37 saptanmıştır.

**Tablo 10.** NFS skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu

	NFS skoruna göre evreleme		Toplam
	Fibrozis yok (<-1,455)	Fibrozis var (<-1,455)	
MR elastografiye göre fibrozis yok (<2.5 kPa)	40	15	55
MR elastografiye göre fibrozis var (>2.5 kPa)	15	9	24
<b>Toplam</b>	55	24	79

iv- Hepatit B hastalarında kullanılabilecek noninvaziv fibrozis skorlamalarından biri olan Lok skoruna bakıldığında MR elastografik incelemeye göre fibrozis saptanmayan 27 hastanın Lok skoruna göre de fibrozisi yok saptanmıştır. MR elastografiye göre fibrozis saptanmayan kalan 28 hastada ise Lok skoru eşik değerlerine göre çeşitli derecelerde fibrozis olabileceği düşünülmüştür. Lok skoru MR incelemeye göre fibrozis ve/veya inflamasyon bulguları olan 24 hastadan sadece 8'ini saptayabilmiş, 16'sında ise erken evre fibrozisi tespit etmede başarısız olmuştur. **Tablo11.**'de bu durum gösterilmektedir. Buna göre Lok

skorunun fibrozis yokluğunu tespitteki sensitivitesi %77, spesifisitesi %36, pozitif prediktif değeri %49 ve negatif prediktif değeri %66 saptanmıştır.

**Tablo 11.** LOK skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu

	Lok skoruna göre evreleme		Toplam
	Fibrozis yok (<0.2)	Fibrozis olabilir (>0.2)	
MR elastografiye göre fibrozis yok (<2.5 kPa)	27	28	55
MR elastografiye göre fibrozis var (>2.5 kPa)	8	16	24
<b>Toplam</b>	35	44	79

v- Hepatit B hastalarında kullanılabilecek noninvaziv fibrozis skorlamalarından biri olan Hui skoruna bakıldığında MR elastografik incelemeye göre fibrozis saptanmayan 41 hastanın Hui skoruna göre de anlamlı fibrozisi yok saptanmıştır. MR elastografiye göre fibrozis saptanmayan kalan 14 hastada ise Hui skoru eşik değerlerine göre çeşitli derecelerde fibrozis olabileceği düşünülmüştür. Hui skoru MR incelemeye göre fibrozis ve/veya inflamasyon bulguları olan 24 hastadan sadece 10'nu saptayabilmiş, 14'ünde ise erken evre fibrozisi tespit etmede başarısız olmuştur. **Tablo12.**'de bu durum gösterilmektedir. Buna göre Hui skorunun fibrozis yokluğunu tespitteki sensitivitesi %80, spesifisitesi %50, pozitif prediktif değeri %74 ve negatif prediktif değeri %58 saptanmıştır. Hui testinin fibrozis yokluğunu tespit etmede tanısal isabet oranı ise %70 saptanmıştır.

**Tablo 12.** HUI skorunun MRE referans alınarak karaciğerde fibrozis yokluğunu gösterme durumu

	Hui skoruna göre evreleme		Toplam
	Fibrozis yok (<0.15)	Fibrozis olabilir (>0.15)	
MR elastografiye göre fibrozis yok (<2.5 kPa)	41	14	55
MR elastografiye göre fibrozis var (>2.5 kPa)	10	14	24
<b>Toplam</b>	51	28	79

Bu skorlamalar dışında çalıştığımız non-invaziv fibrozis testlerinden Bards skoru, Forns indeks, S-indeks, GUCI skoru ve diğerlerinde fibrozis yokluğunu ve erken evre fibrozis varlığını tespit etmede benzer sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler elde edilmiştir. Konuyla ilgili bilgiler **Tablo 13**'te gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Bazı noninvaziv fibrozis skorlarının MRE tetkikindeki kPa değeri referans alınarak fibrozis yokluğunu tahmin etmede sensitivite ve spesifitesi

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Olasılık Oranı	Negatif Olasılık Oranı	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer	Tanısal isabet (Accuracy)
<b>LOK indeks</b>	77.14%	36.59%	1.22	0.62	50.94%	65.22%	55.26%
<b>NFS skoru</b>	72.73%	37.50%	1.16	0.73	72.73%	37.50%	62.03%
<b>APRİ skoru</b>	70.13%	50.00%	1.4	0.6	98.18%	4.17%	69.62%
<b>HUI skoru</b>	80.39%	50.00%	1.61	0.39	74.55%	58.33%	69.62%
<b>FORNİ indeksi</b>	68.42%	29.73%	0.97	1.06	50.00%	47.83%	49.33%
<b>Fib-4 Skoru</b>	70.77%	35.71%	1.1	0.82	82.28%	83.64%	20.83%

Bu incelemelere ek olarak hastaların MR elastografi yöntemiyle ölçülen karaciğer sertlik (kPA) değerleri ile non-invaziv karaciğer serum fibrozis belirteçleri arasındaki olası korelasyonlar Spearman korelasyon testi uygulanarak karşılaştırıldı. **(Tablo 14.)** GGT/Albümin oranı ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. (  $\rho=0,372$  ve  $p=0,001$ ). GGT/Platelet oranı ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. (  $\rho=0,425$  ve  $p=0$ ). S-indeksi ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. (  $\rho=0,412$  ve  $p=0$ ). HUI skoru ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. (  $\rho=0,377$  ve  $p=0,001$ ). NAFLD fibrozis skoru ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. (  $\rho=0,333$  ve  $p=0,003$ ). BARD skoru ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. (  $\rho=0,242$  ve  $p=0,031$ ). P2/MS skoru ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=-0,195$  ve  $p=0,085$ ). RDW/Lenfosit oranı ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=-0,087$  ve  $p=0,448$ ). CDS skoru ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=0,110$  ve  $p=0,334$ ). GUCİ indeksi ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=0,174$  ve  $p=0,124$ ). LOK indeksi ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=-0,059$  ve  $p=0,607$ ). APRİ skoru ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=0,201$  ve  $p=0,076$ ). FİB-4 indeksi ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=0,147$  ve  $p=0,195$ ). AST/ALT oranı ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=-0,166$  ve  $p=0,144$ ). FORNS indeksi ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. (  $\rho=0,189$  ve  $p=0,104$ ). Trigliserid-Glukoz indeksi ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. (  $\rho=0,280$  ve  $p=0,014$ ). Platelet/Monosit oranı ile MRE’de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. (  $\rho=-0,265$  ve  $p=0,018$ )

**Tablo 14.** Hastaların MR elastografi karaciğer sertlik(kPA) değerlerinin non-invaziv karaciğer serum fibrozis belirteçleri ile korelasyon analizi

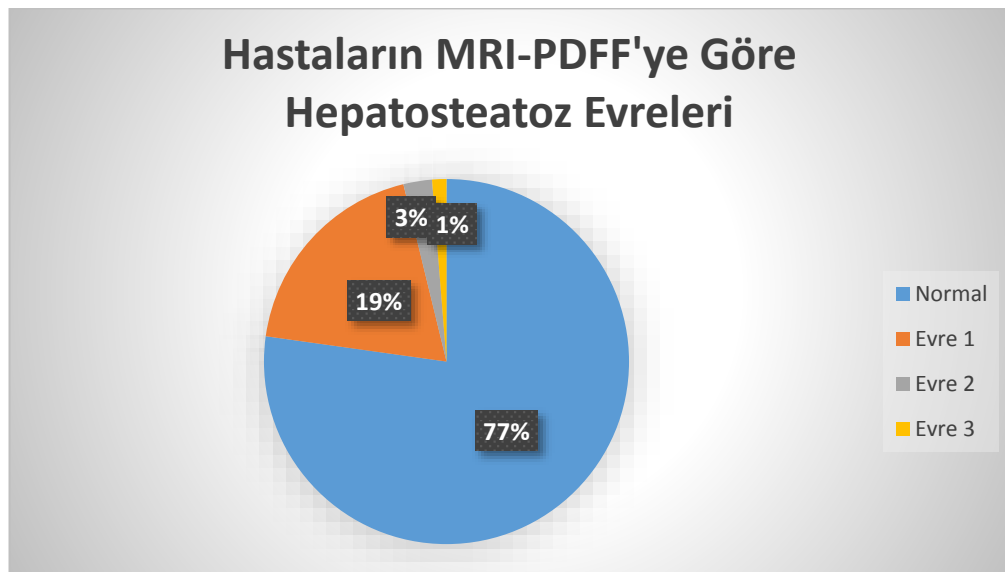
<b>Hastaların MR elastografi karaciğer sertlik(kPA) değerlerinin non-invaziv karaciğer serum fibrozis belirteçleri ile korelasyon analizi</b>			
<b>Noninvaziv serum testi</b>	<b>N</b>	<b>R değeri</b>	<b>P değeri</b>
GGT/Albümin oranı	79	<b>0,371</b>	<b>&lt;0,01</b>
GGT/Platelet oranı	79	<b>0,425</b>	<b>&lt;0,01</b>
RDW/Lenfosit oranı	79	-0,087	0,448
S- indeksi	79	<b>0,412</b>	<b>&lt;0,01</b>
P2/MS skoru	79	-0,195	0,085
CDS skoru	79	0,110	0,334
HUI skoru	79	<b>0,377</b>	<b>&lt;0,01</b>
GUCİ indeksi	79	0,174	0,124
LOK indeksi	79	-0,059	0,607
APRİ skoru	79	0,201	0,076
FİB-4 indeksi	79	0,147	0,195
AST/ALT oranı	79	-0,166	0,144
NAFLD fibrozis skoru	79	<b>0,333</b>	<b>&lt;0,01</b>
BARD skoru	79	<b>0,242</b>	<b>&lt;0,01</b>
FORNS indeksi	75	0,189	0,104
TyG indeksi	79	<b>0,280</b>	<b>&lt;0,01</b>
Platelet/Monosit oranı	79	<b>-0,265</b>	<b>&lt;0,01</b>

#### **4.4. MRI-PDFF Bulguları**

MRI-PDFF konusunda MR'da ölçülen yağlanma derecesi ile histolojik ölçümleri numerik olarak değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. Çalışmamız kapsamında MRE ile eş zamanlı olarak çekimi yapılan MRI-PDFF tetkiki sonuçlarına göre 61 hastanın (%77) PDFF değeri  $<5.75$  olup normal olarak değerlendirilmiştir. 15 hastada (%19) PDFF  $5.75-15.5$  arasında saptanmış olup S1 steatoz ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. 2 hastada (%2.5) ise PDFF  $15.5-21.34$  arasında saptanmış olup bu durum S2 steatoza karşılık gelmektedir. 1 hastada (%1.2) ise  $>21.35$  sonucu elde edilmiş olup S3 steatoz ile uyumlu bulunmuştur.



Steatozu olmayan 61 hastanın 45'inde MR elastografi fibrozis yokluğuna işaret etmekteyken, 16 hastada değişik derecelerde fibrozis saptanmıştır. S1 fibrozis saptanan 15 hastadan 8'inde MR elastografi fibrozis yokluğuna işaret ederken, 7 hastada değişik derecelerde fibrozis saptanmıştır. S2 steatoz saptanan 2 hastadan birinde fibrozis saptanırken diğerinde MR elastografi bulguları fibrozis yokluğuna işaret etmektedir. S3 fibrozisi olan 1 hastanın yapılan elastografik incelemesinde fibrozis bulgusu saptanmamıştır (**Tablo15.**)



**şekil 6.** Hastaların MRI-PDFF'ye Göre Hepatosteatoz Evreleri şematik Gösterimi

**Tablo 15.** MRE'de fibrozis durumuna göre MRI-PDFF tetkikinde saptananan hepatosteatoz oranlarının dağılımı

	Steatozis evreler				Toplam
	S0 (PDFF<%5.75)	S1 (PDFF %5.75- 15.5)	S2 (PDFF %15.5- 21.34)	S3 (PDFF ≥%21.35)	
<b>Fibrozis yok</b>	45	8	1	1	55
<b>Fibrozis var</b>	16	7	1	0	24

#### 4.5. Gri Zon Hastalar

Hasta grubunda son 2 yıllık takipte HBV DNA düzeyi dalgalı seyreden yani en az iki ölçümde  $>2000$  IU/ml ölçümleri olan hastalar gri zon hastalar olarak değerlendirilmiştir. Israrlı bir şekilde tüm ölçümleri  $<2000$  IU/ml olan hastalar ise gerçek inaktif evre olarak değerlendirilmiştir. Buna göre 9 hasta gri zon hasta olarak değerlendirilirken 70 hasta gerçek inaktif hasta grubunda yer almıştır. MR elastografi ölçümlerine göre gerçek inaktif hasta grubunda 70 hastadan 51'inde fibrozis saptanmamıştır (%72). Gri zondaki 9 hastadan ise sadece 4'ünde (%44) fibrozis saptanmamıştır (p:0.12). Ortalama kPa değerlerine bakıldığında ise gri zon hasta grubunun ortalama kPa olarak sertlik değeri gerçek inaktif hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p:0.007). Analize göre gri zon hasta grubunda ortalama sertlik düzeyi  $2.75\pm 0.81$  iken gerçek inaktif hasta grubunda bu değer  $2.31\pm 0.39$  kPa olarak saptanmıştır. Gri zon hasta grubu ile gerçek inaktif hasta grubunun laboratuvar parametreleri **Tablo 16.'da** gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Gri zon hasta grubu ile gerçek inaktif hasta grubunun laboratuvar parametreleri, noninvaziv fibrozis testleri ve MRE kPA değeri ortalamaları

	<b>Gerçek inaktif grup</b>	<b>Gri zon hasta grubu</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	54,2±10,8	53±11,6	0,7
<b>VKİ</b>	27,3±3,6	27,4±3	0,9
<b>Log HBV DNA</b>	2,1±0,6	3,5±0,3	<b>0</b>
<b>ALT</b>	20,3±9,2	22,5±6,8	0,5
<b>AST</b>	20,8±5	24,1±4,8	0,06
<b>ALP</b>	69,1±17,9	70,2±18,8	0,8
<b>GGT</b>	21,4±10,2	18,5±5,7	0,4
<b>Total bilirubin</b>	0,7±0,3	0,8±0,2	0,3
<b>INR</b>	0,9±0,04	0,9±0,05	<b>0,03</b>
<b>Albümin</b>	4,41±0,2	4,46±0,5	0,6
<b>BUN</b>	14,3±4,4	12,9±4,2	0,3
<b>Trombosit</b>	243,8±49	231,7±60	0,5
<b>AST/ALT oranı</b>	1,1±0,3	1,1±0,3	0,7
<b>Fib-4 skoru</b>	1,1±0,4	1,2±0,5	0,2
<b>NFS skoru</b>	-1,92±1	-1,97±1	0,8
<b>Forns indeksi</b>	4,06±1,2	3,88±1,4	0,7
<b>APRI</b>	0,2±0,08	0,3±0,06	0,07
<b>LOK indeksi</b>	0,22±0,1	0,29±0,1	0,1
<b>GUCİ skoru</b>	0,24±0,08	0,3±0,06	<b>0,03</b>
<b>HUI indeksi</b>	0,12±0,1	0,17±0,1	0,2
<b>BARD skoru</b>	2,08±0,9	2±0,7	0,7
<b>CDS skoru</b>	3,8±0,9	4±1	0,7
<b>S-indeksi</b>	0,04±0,02	0,04±0,01	0,5
<b>P2/MS skoru</b>	164±103	127±63	0,2
<b>MRE-kPA</b>	2,31±0,3	2,75±0,8	<b>0,007</b>
<b>PDFF</b>	4,7±5,3	2,5±1,6	0,2

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tedavisiz takip edilen ve inaktif evrede kabul edilen hepatit B hastalarının fibrozis durumları MR elastografi ile değerlendirilmiş ve klinik pratikte sık ve kolay kullanılan noninvaziv fibrozis testlerinin ne derecede fibrozis varlığı veya yokluğunu tahmin edebildiği saptanmaya çalışılmıştır. MR elastografi analizlerine göre hiçbir hastamızda ağır fibrozis düşündürülen bir bulguya saptanmamıştır. Hastaların 55'inde (%68) karaciğer sertliği <2.5 kPa (normal) saptanmıştır. 16 hastada (%20) 2.5-3.0 kPa arası değerler (artmış karaciğer sertliği) saptanmıştır. 8 hastada (%9) 3.0-3.5 kPa (evre 1-2 fibrozis) arası değerler saptanmıştır. Bakılan noninvaziv fibrozis testlerinin (APRI, FIB-4, HUI, LOK, GUCI ve diğerleri) literatürde belirtilen eşik değerler kullanıldığında fibrozis yokluğunu tespit etmede beklentinin altında kaldığı tespit edilmiştir. Bulgularımıza göre erken evre fibrozis tespitinde de bu testlerin beklentinin altında kaldığı açıktır. Bu testlerin ileri fibrozis ve siroz tespitinde başarılı bir şekilde kullanılabilceği daha önce yapılan çalışmalarda açıkça ortaya kalsa da bulgularımız inaktif hepatit B takibinde bu testlerin erken evre fibrozis tespitinde kullanımının uygun olmadığına işaret etmektedir.

Hasta grubumuzun bir kısmı ise tedavisiz takip edilen fakat arada HBV DNA düzeyleri >2000 IU/ml saptanan hastalardan oluşmaktaydı. Bu grubu da standardize etmek için hastaların MR elastografi çekiminden önceki iki yıldaki HBV DNA düzeylerine bakılmış ve en az iki ölçümü >2000 IU/ml olan hastalar gri zon olarak kabul edilmiştir. Bu hasta grubu ile gerçek inaktifler yani HBV DNA ölçümleri ısrarlı şekilde <2000 IU/ml olan hastalar karşılaştırıldığında gerçek inaktiflerden (n:70) 51 hastada (%72) MR'da fibrozis bulgusu saptanmamıştır. Grizondaki 9 hastadan ise sadece 4'ünde (%44) MR'da fibrozis bulgusu saptanmamıştır (p:0.12). Ortalama kPa değerlerine bakıldığında ise grizon hasta grubunun ortalama kPa olarak sertlik değeri gerçek inaktif hasta grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p:0.007). Analize göre gri zon hasta grubunda ortalama sertlik düzeyi  $2.75 \pm 0.81$  iken gerçek inaktif hasta grubunda bu değer  $2.31 \pm 0.39$  kPa olarak saptanmıştır. MR elastografinin kronik hepatit B – inaktif evre ayırımında faydalı olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olsa da inaktif evre-gri zon ayırımındaki etkinliğine dair

literatürde bir çalışma yoktur. Bizim bulgularımız MR elastografi ölçümlerinin gri zon hastalar ile gerçek inaktifleri ayırabileceğine işaret etse de çalışma grubundaki gri zon hasta sayısının azlığı kesin bir kanaate ulaşmamızı engellemektedir. Hasta grubumuzda eş zamanlı olarak PDFF değerlendirmesi de yapılmış olup, bulgular hastalarımızın önemli bir kısmında (%77) PDFF steatozun olmadığına işaret etmiştir.

Kronik karaciğer hasarı hepatositlerde inflamasyon ve yıkımla karakterize bir durumdur. Bu duruma karaciğer parankimi rejenerasyon ve fibrozis gelişimi ile yanıt vermektedir. Kronik hasarın devam ettiği, tedavisiz kalan olgularda fibrozis süreci progrese olmakta, rejeneratif kapasite azalmakta ve süreç siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanmaktadır [122]. İleri fibrozisin ve sirozun geliştiği vakalarda ise çoğunlukla süreç geri dönüşümsüz olmaktadır. Altta yatan sebebe yönelik tedavi başlansa da genellikle zaman içinde gelişmiş olan fibrozis gerilememektedir. Günümüzde etkinliği kanıtlanmış bir antifibrotik ilaç da mevcut değildir. Bu nedenlerle özellikle de tedavisi mümkün olan karaciğer hastalıklarında fibrozisin erken dönemde tanınması büyük önem taşımaktadır. Bu hastaların tedaviye yanıtları ve hastalık süreçleri de daha iyi seyretmektedir. Hepatit B hastalığında da bu durum geçerlidir [123]. Hepatit B tedavisinde oral antiviral tedavilerin kullanıma girmesi hastalık seyrinde dramatik değişikliklere neden olmuştur. Özellikle de potent antivirallerin 2007 yılından itibaren yaygın bir şekilde kullanımı hastalık progresyonunu, siroz gelişimini ve hepatoselüler kanser gelişimini azaltmıştır. Bu tedavilere erken dönemde başlamak oldukça önemlidir. Potent antiviral ajanlara sirotik dönemde başlanan hastalarda dekompanzasyon ve HCC gelişim riski devam etmektedir [124]. Tüm bu nedenlerle kronik hepatit B hastalarını erken fibrozis döneminde tespit edip uygun şekilde tedavi etmek kritik önem taşımaktadır.

Avrupa Karaciğer Cemiyeti (EASL) 2017 rehberine göre evre 3 kronik hepatit B enfeksiyonu olarak adlandırılan inaktif hepatit B taşıyıcılığı olarak bilinen klinik durum esasında masum bir HBV enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir. Tanımı gereği bu hastalar HBsAg pozitif, HBe Ag negatif, viral yükleri düşük (HBV DNA<2000 IU/ml), ALT değerleri normal ve karaciğer biyopsisi yapılması halinde karaciğerde inflamasyon ve fibrozis beklenmeyen bir hasta grubunu temsil etmektedir. Hastaların çok büyük bir kısmında hastalık reaktivasyonu ve progresyonu

beklenmemektedir. Yine de yapılan çalışmalar uzun dönem takipte %5 kadar bir hastada HBV reaktivasyonu olabileceği gösterilmiştir. Bu hastaların HBeAg negatif kronik hepatit B evresine evrilebileceği saptanmıştır. Özellikle Asya'dan yapılan bazı çalışmalar inaktif taşıyıcılık evresinin o kadar da masum olmayabileceğine işaret etmektedir. Bir grup hastada karaciğerde çeşitli derecelerde fibrozis gelişebildiği gösterilmiştir. Nitekim EASL'da bu isimlendirmenin yerini "HBeAg negatif kronik enfeksiyon" ismi alırken APASL "düşük replikasyonlu kronik HBV enfeksiyonu" olarak isimlendirme yapmış ve inaktif tabirinin kullanılmasının yanıltıcı olabileceğini belirtmiştir. Amr Abdelkader Fateen ve ark. yaptığı 30 inaktif HBV taşıyıcısı hastanın karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmesinde hastaların yaklaşık %93'ünde çeşitli derecelerde fibrozis olduğu ve sadece %6,7 oranında hastanın karaciğerinde hiç fibrozisin olmadığı görülmüştür [125]. Yine başka bir çalışmada 58 hastalık inaktif HBV taşıyıcısından oluşan hasta grubuna karaciğer biyopsisi uygulanmış ve yalnızca %14 hastada tamamen normal histoloji görülürken geriye kalan %86 kişilik hasta grubunda çeşitli derecelerde fibrozis olduğu saptanmıştır [126]. Bangladeş'te 141 inaktif HBV taşıyıcısı hastanın dahil edildiği biyopsi kanıtlı başka bir çalışmada %20 hastanın karaciğer histolojisinin tamamen normal olduğu geriye kalan hastalarda histolojik olarak çeşitli derecelerde fibrozis olduğu saptanmıştır [127]. Benzer şekilde Çin'de yapılan bir başka biyopsi destekli 110 inaktif HBV taşıyıcısı hastayı içeren çalışmada 84 vakada(%76) çeşitli derecede karaciğer fibrozisi saptandığı belirtilmiştir [128]. Türkiye'de 78 tedavi naif inaktif hepatit B taşıyıcı hasta ile yapılan biyopsi destekli bir çalışmada ise %47 oranında hastada çeşitli derece fibrozis olduğu bildirilmiştir [129]. Literatürdeki çalışmalarda da görüldüğü gibi inaktif taşıyıcılık evresindeki birçok hastada çeşitli derecelerde fibrozis olduğu görülmektedir ancak uluslararası kılavuzlarda bu evredeki hastaların prognozunun nispeten iyi olması sebebiyle biyopsi yapılması önerilmemektedir. Biyopsi girişimsel bir işlemdir ve bu nedenle komplikasyon riski taşımaktadır. En sık görülen komplikasyonlar ağrı ve kanamadır [130]. Ayrıca kronik durumların takibinde art arda tekrarlanması gerekliliği bu riski arttırmaktadır. Standardizasyonu sağlaması amaçlanan METAVIR, Ishak, Laennac gibi çeşitli patolojik fibrozis skorlama sistemlerine rağmen [131] biyopsi örneğinin değerlendirilmesinde okuyucular arasındaki değerlendirme farkları ve örnekleme hataları, örneğin uygun alınamaması, örneğin karaciğerin yalnızca küçük

bir bölgesinden veri sağlaması gibi teknik sorunlar; obez hastaların yoğun yağ dokusu, interkostal aralığı dar olan hastalar gibi hastayla ilişkili zorluklar da bu işlemin dezavantajları arasındadır [130, 132]. Bu nedenler doktoru ve hastayı biyopsi için isteksiz olmaya sürüklemektedir. Tüm bu durumlar, çeşitli hastalıklarla ilişkili karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi ve takibinde non-invaziv yöntemlerin geliştirilmesine giden yolu açmıştır. Son 20 yılda karaciğer fibrozisinin invaziv olmayan metodlarla ölçümü giderek üzerinde çok çalışılan bir konu haline gelmiş ve çeşitli non-invaziv testler bu amaçla denenmiş ve bir kısmı da klinik pratikte kullanıma girmiştir. Biz de bu tez çalışmasında üzerinde çalıştığımız inaktif evredeki hepatit B hastalarına karaciğer biyopsisi yapmadık. Bunun yerine literatürde tanımlanmış çeşitli fibrozis ve siroz belirleyicisi skorlama sistemlerini ve MR elastografiyi kullandık [133]. Bunlardan patentli olmayan serum bazlı testler basit kan parametreleri kullanılarak kolaylıkla hesaplanmaktadır ve bu nedenle klinik pratikte sık kullanılır durumdadır. Bu testlerin kullanımını sınırlandıran temel unsur sonuçlarının karaciğer dışı hastalıklardan da etkilenebiliyor olmasıdır. Ayrıca fibrozis evresinin tespitinde kullanılan görüntüleme yöntemlerine göre etkinlikleri genelde daha düşük bulunmuştur. Formülünde yaşın kullanıldığı bazı testlerin ise (örneğin FIB-4) 65 yaş üstünde yanlış pozitif sonuçlar verebildiği de bilinmektedir. APRI, FIB-4, Forns, BARD ve NFS skorlarının etkinliklerinin değerlendirildiği yakın dönemde yapılan büyük bir çalışmada bu testlerin seçilmemiş popülasyonlarda kullanımlarının uygun olmadığı seçilmiş popülasyonlarda örneğin NAFLD riski olan DM hastalarında faydalı olabileceğini gösterilmiştir. Geniş toplum çalışmalarında tüm testlerin ileri fibrozisi saptamada negatif prediktif değerleri oldukça yüksek ve pozitif prediktif değerleri düşük saptanmıştır. Sadece APRI testinin yüksek riskli hastaları tespit etmede ilerleyen zamanlarda kullanılabileceği saptanmıştır [134].

Günümüzde karaciğer fibrozisini değerlendirmede en etkin non-invaziv yöntem olarak MR elastografi kabul edilmektedir. Ultrason elastografi kolay ulaşılabilir ve ucuz bir alternatiftir. Fakat bu yöntem fibrozis tespitinde MR kadar güvenilir kabul edilmemektedir. Karaciğer sertliği karaciğer doku kompozisyonuna, vasküler yapılar ve interstisyel basınca bağlıdır. Bu durumları etkileyen her durum karaciğer sertliğini de etkilemektedir. Karaciğer sertliğini artıran en sık neden fibrozis olsa da, her türlü inflamatuvar durum, biliyer obstrüksiyon veya kolestaz, konjesyon

ve artmış portal ven basıncı da karaciğer sertlik artışına katkıda bulunabilir [135, 136]. Yapılan çalışmalar MR elastografinin normal karaciğer ile fibrotik karaciğeri >%90 netlikle ayırt edebildiğine işaret etmektedir. Siroza bağlı morfolojik değişiklikler olmasa bile MR elastografinin fibrozisi etkin bir şekilde tespit edebildiği gösterilmiştir[137]. MR değerlendirmesinde araştırmacılar arasında da değerlendirme farklılıklarının neredeyse hiç olmadığı da gösterilmiştir [138]. Teknik sorunlar genelde demir birikimi olan durumlarda, morbid obezlerde, asitli vakalarda, nefes tutmakta zorlanan ve hareketsiz kalamayan hastalarda görülse de teknik sorun yaşanan çekimlerin oranı %5'i geçmemektedir [139]. İnvaziv olmayan yöntemlerle fibrozis tespitinde radyolojik görüntülemeler ve serum belirteçleriyle hesaplanan formüller olarak ikiye ayrılabilir. Serum belirteçleri ile hesaplanan formüller pek çok farklı çalışmada radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha başarısız bulunmuştur [140-143]. Radyolojik yöntemlerden ultrasonografi (USG) temelli elastografi teknikleri içinde en yaygın kullanılanları transient elastography (FibroScan)'dir. MR temelli görüntüleme yöntemleri ise MR elastografi, difüzyon ağırlıklı MR, perfüzyon MR, çift kontrastlı geliştirilmiş MR, MR spektroskopisi, T1ρ, hepatoselüler fonksiyon görüntülemesi olarak örneklendirilebilir [144-147]. Pettiler ve ark. derlediği karşılaştırmalı çalışmalarda MR temelli bu yöntemler içinde, özellikle erken evre (F1-2) fibroziste en yüksek sensitivite ve spesifite oranına ve AUC≥0,95 değerine sahip yöntem MR elastografi olarak bulunmuştur [145]. Yapılan farklı çalışmalarda fibrozisin tespitinde USG temelli görüntüleme yöntemlerine göre MR temelli yöntemlerin birbirleriyle korele başarıda olduğu fakat özellikle erken evre fibroziste MR elastografinin sensitivite ve spesifite üstünlüğü; karaciğerin tümünü kapsayan görüntüleme alanı ile asit, gaz, obezite gibi USG'yi etkileyen hasta kaynaklı nedenlerden etkilenmemesiyle yine MR elastografinin pozitif ayrıştığı ortaya konmuştur [15, 148-150]. Park, C.C., ve arkadaşlarının yaptığı biyopsi kanıtlı çalışmada karaciğer fibrozisini saptama açısından MRE'nin TE'ye göre fibrozisin erken evreleri de dahil olmak üzere daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu görülmüştür [151]. Bu veriler, güncel kılavuzlarda karaciğer fibrozisinin tanı ve evrelemesinde MR elastografinin US elastografiye göre daha uygun yöntem adıyla yer bulmasını sağlamıştır [125]. Literatürdeki çoğu çalışmada inaktif HBVli hastaların karaciğer fibrozisi açısından değerlendirmesi kolay ulaşılabilir, maliyet-etkin ve



tekrarlanabilir olması sebebiyle US temelli tekniklerle yapılmıştır. Saymış olduğumuz gerekçelerden dolayı bu çalışmada US elastografi yerine MR Elastografi tekniğini inaktif hastalarda fibrozis derecesinin daha düşük evrelerde yoğunlaşacağını öngörüsüyle tercih ettik.

Birincil amacımız tedavisiz takip ettiğimiz hastaların ileri evre fibrozisi olup olmadığını tespit etmektir. Yaptığımız non-invaziv fibrozis skorlamaları ve detaylı MR elastografi ve MRI-PDFP incelemeleri sonunda hasta grubumuzda ileri evre fibrozis şüphesi olan hasta saptanmamıştır. Bu durumun hasta grubumuzun oldukça iyi takipli bir HBV hasta grubundan oluşmasıyla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. İnaktif evre HBV enfeksiyonu olan hastalarımız 6 ayda bir USG, karaciğer testleri, viral hepatit serolojisi ve HBV DNA testleri ile takip edilmektedir. En ufak şüphe durumunda ileri incelemeler yapılmaktadır. Bu nedenle mevcut hasta grubumuzda ileri evre fibrozis ve sirozlu hasta saptanmamıştır. MR elastografi incelemelerinde tüm etyolojiler için belirlenmiş eşik değerler dikkate alındığında tedavisiz takip edilen karaciğer testleri yüksek olmayan inaktif evre hepatit B hasta grubunda MRE incelemesine göre hastaların %70'inde karaciğer sertliği normal saptanmıştır. Kalan yaklaşık %30 hastada ise karaciğer sertliğinde artışı düşündürür bulgular vardır. Hastaların yaklaşık %10'unda ise karaciğer sertliği 3.0-3.5 kpa arasında saptanmış olup bu bulgu evre 1-2 fibrozis ile uyumludur. Bu bulgular inaktif HBV taşıyıcısı olan hastaların fibrotik sürece ilerlemediği ve selim seyirli bir hastalık olduğu görüşünün artık değişmesi gerektiğini ve bu hasta grubunun takiplerinde belirli aralıklarla MRE gibi non-invaziv testlerle taranmasının hastalık progresyonunun erken yakalanmasına ve olası komplikasyonların önüne geçmesine olanak sağlayacağı düşüncesini kuvvetlendirmektedir.

Serum belirteçleriyle ölçülen testlerin sonuçlarına bakıldığında ; BARD skoru, NFS, TyG indeks, HUI indeksi, S-indeksi, Platelet/monosit oranı, GGT/Albümin oranı, GGT/Platelet ile MRE'de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür(p=0,01). Fibrozis yokluğunu tahmin etmede en yüksek sensitiviteye sahip testlerin sırasıyla HUI indeksi (80.39%) ve LOK indeksi(77.14%) olduğu görüldü. Fib-4, APRI, NFS ve Forns indeksinin sensitiviteilerinin yaklaşık 70% olduğu görüldü. Benzer şekilde testlerin spesifitesine

bakıldığında 35-50% aralığında değiştiği görüldü. Sonuç olarak bulgularımız noninvaziv fibrozis testlerinin inaktif hepatit B takibindeki yerinin çok sınırlı olduğu göstermektedir. Noninvaziv fibrozis testleriyle ancak ileri evre hastaların tespiti mümkün olmakta ve bu aşamada tespit edilen hastalarda tedavi başarısı düşük olmaktadır. Erken evre fibrozis tespitinde MR elastografinin etkin ve güvenilir bir yöntemdir. MR bulgularına göre hastaların yaklaşık %30’unda fibrozis ve/veya inflamasyon olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda sadece HBV ilişkili nedenler değil, kronik karaciğer hastalığı yapabilecek diğer patolojilerin de araştırılmasına gereksinim vardır.

Kronik HBV hastalarında hepatosteatozla ilgili az veri olmasına rağmen hepatosteatoz sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olmadığı bildirilmektedir [152, 153]. Bazı yayınlarda hepatit B virüsünün karaciğerde metabolik sinyal yolaklarına müdahale ederek hepatosteatoza yol açabileceği bildirilirken[154] bazı yayınlarda ise hepatosteatozun virüslerin etkisinden ziyade konakçının metabolik durumunun bir sonucu olduğu görüşü ortaya atılmıştır [155]. Hepatosteatoz tanısında altın standart yöntem karaciğer biyopsisi olmasına rağmen komplikasyonları, tekrarlanabilirliği ve toplum taraması için kullanımının uygun olmaması sebebiyle çeşitli alternatif noninvaziv teknikler geliştirilmiştir. Klinik pratikte hepatosteatoz değerlendirmesi için en sık kullanılan yöntem konvansiyonel USG’dir. 255 tedavi almamış kronik HBV hastasının dahil edildiği konvansiyonel USG kullanılan bir çalışmada hastaların 44%’ünde hepatosteatoz saptandığı bildirilmiştir [156]. Bir başka çalışmada 78 inaktif HBV taşıyıcısı hastanın karaciğer yağlanma durumları benzer Şekilde USG ile değerlendirilmiş ve hastaların 42%’sinde hepatosteatoz saptanmıştır [157]. Türkiye’den 146 inaktif HBV taşıyıcısı hastanın incelendiği başka bir çalışmada 57% hastada hepatosteatozis görüldüğü rapor edilmiştir [158]. Konvansiyonel USG düşük dereceli yağlanmayı, steohepatiti ve fibrozisi göstermede yetersizdir [159]. Literatürdeki tüm bu çalışmalar konvansiyonel ultrasonografi ile yapılmış olup özellikle inaktif HBV taşıyıcısı olan hasta grubunda MRI-PDFF ile yapılmış hepatosteatoz çalışması bulunamamıştır. Çalışmamız bu anlamda alanındaki ilk rneği teşkil etmektedir.. Manyetik rezonans görüntüleme proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF), karaciğerdeki steatozun ölçümü için doğru ve son derece hassas bir yöntem olup 5% mikroskobik steatozu bile doğru bir Şekilde tespit edebilmektedir

[160]. Son dönemdeki çalışmalarda MRI-PDFF tetkiki, konvansiyonel USG ile steatoz doğruluğunun değerlendirilmesi için biyopsi yerine alternatif referans olarak kullanılmaktadır [161]. Çalışmamız kapsamında MRE ile eş zamanlı olarak çekimi yapılan MRI-PDFF tetkiki sonuçlarına göre 21(%23) hastada normalin üzerinde karaciğer yağ oranı saptanmış ve 58 hastada( 77%) karaciğer yağ oranları normal sınırlarda(<5%) olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre hasta grubumuzdaki hepatosteatoz oranı literatürde bulunan oranlara göre daha düşük kalmaktadır. Bu durum konvansiyonel USG'nin hepatosteatoz tanısı koymada yalancı pozitiflik oranının daha yüksek olduğunu düşündürebileceği gibi çekimi yapan kişiye göre steatozis tanısının değişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmanın en büyük avantajlarından bir tanesi 79 tane inaktif HBV taşıyıcısı hastanın aynı anda MRE ve MRI-PDFF tetkikiyle karaciğer fibrozisi ve hepatosteatozis açısından değerlendirilmiş ve non-invaziv karaciğer serum fibrozis testleriyle kıyaslanmış olmasıdır. Bu açıdan literatürdeki bu hasta grubunda alanındaki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakılacak olursa en başta retrospektif bir çalışma olması gelmektedir. Hasta popülasyonunun 79 ile sınırlı kalması da bir diğer kısıtlayıcı faktör olarak sayılabilir ancak mevcut rakamlarla istatistiksel açıdan bir engel görülmemiştir. Daha fazla sayıda hasta içeren benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnaktif HBV taşıyıcılığı evresi; uluslararası kılavuzlara göre biyopsi yapılması önerilmeyen ve tedavi endikasyonu olmayan ancak birtakım hastalarda fibroze gidişin rapor edildiği kronik HBV enfeksiyonun önemli bir alt grubunu oluşturmaktadır.

İnaktif HBV taşıyıcılığı evresindeki hastalarla yapılmış literatürdeki az sayıda karaciğer biyopsisi çalışmasında hastaların önemli bir kısmında çeşitli derecelerde fibrozis saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda biyopsiye en yakın non-invaziv fibrozis testi olan MR elastografi tetkikiyle hastaların karaciğer fibrozis durumlarını inceledik. Buna göre toplam 79 hasta içerisinde 55 hastada (%68) karaciğer sertliği <2.5 kpa (normal) saptanmıştır. 16 hastada (%20) 2.5-3.0 kpa arası değerler (artmış karaciğer sertliği) saptanmıştır. 8 hastada (%9) 3.0-3.5 kpa (evre 1-2 fibrozis) arasındadır. Hastaların hiçbirinde ileri fibrozis ve siroz bulgusu saptanmamıştır.

Çalışmamız kapsamında MRE ile eş zamanlı olarak çekimi yapılan MRI-PDFF tetkiki sonuçlarına göre 61 hastanın (%77) PDFF değeri <%5.75 olup normal olarak değerlendirilmiştir. 15 hastada (%19) PDFF %5.75-15.5 arasında saptanmış olup S1 steatoz ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. 2 hastada (%2.5) ise PDFF %15.5-21.34 arasında saptanmış olup bu durum S2 steatoza karşılık gelmektedir. 1 hastada (%1.2) ise >%21.35 sonucu elde edilmiş olup S3 steatoz ile uyumlu bulunmuştur. Steatozu olmayan 61 hastanın 45'inde MR elastografi fibrozis yokluğuna işaret etmekteyken, 16 hastada değişik derecelerde fibrozis saptanmıştır. S1 fibrozis saptanan 15 hastadan 8'inde MR elastografi fibrozis yokluğuna işaret ederken, 7 hastada değişik derecelerde fibrozis saptanmıştır. S2 steatoz saptanan 2 hastadan birinde fibrozis saptanırken diğerinde MR elastografi bulguları fibrozis yokluğuna işaret etmektedir. S3 fibrozisi olan 1 hastanın yapılan elastografik incelemesinde fibrozis bulgusu saptanmamıştır.

Serum belirteçleriyle ölçülen testlerin sonuçlarına bakıldığında ; BARD skoru, NFS, TyG indeks, HUI indeksi, S-indeksi, Platelet/monosit oranı, GGT/Albümin oranı, GGT/Platelet ile MRE'de ölçülen karaciğer sertlik değeri(kPA) arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür(p=0,01).

Bakılan noninvaziv fibrozis testlerinin (FIB-4, APRI, NFS, NAFLD, HUI, BARD, GUCI, FORNS ve diğeri) literatürde belirtilen eşik değerler kullanıldığında bu hasta grubunda fibrozis yokluğunu ve erken evre fibrozis tespit etmede beklentinin altında kaldığı görülmüştür. Bu testlerin ileri fibrozis ve siroz tespitinde başarılı bir şekilde kullanılabileceği daha önce yapılan çalışmalarda açıkça ortaya kosa da bulgularımız inaktif hepatit B takibinde bu testlerin erken evre fibrozis tespitinde kullanımının uygun olmadığına işaret etmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Gitlin, N., *Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment*. Clinical chemistry, 1997. **43**(8): p. 1500-1506.
2. Aspinall, E.J., et al., *Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review*. Occupational Medicine, 2011. **61**(8): p. 531-540.
3. Schweitzer, A., et al., *Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013*. Lancet, 2015. **386**(10003): p. 1546-55.
4. Özkan, H., *Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey*. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2018. **8**(1): p. 73-74.
5. Fattovich, G., F. Bortolotti, and F. Donato, *Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors*. J Hepatol, 2008. **48**(2): p. 335-52.
6. Chan, T.T., et al., *Positive Hepatitis B Core Antibody Is Associated With Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Am J Gastroenterol, 2020. **115**(6): p. 867-875.
7. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. J Hepatol, 2017. **67**(2): p. 370-398.
8. Sheng, Q., et al., *HBeAg-negative Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection and Normal Alanine Aminotransferase: Wait or Treat?* J Clin Transl Hepatol, 2022. **10**(5): p. 972-978.
9. Lurie, Y., et al., *Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(41): p. 11567-83.
10. Hadi, P., A. Maryam, and Y. Yousef, *Clinical Application of Non-Invasive Markers of Liver Fibrosis*, in *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, S. Gaetano, Editor. 2013, IntechOpen: Rijeka. p. Ch. 4.
11. Akkaya, H.E., et al., *Magnetic resonance elastography: basic principles, technique, and clinical applications in the liver*. Diagn Interv Radiol, 2018. **24**(6): p. 328-335.
12. Kim, M., et al., *MR elastography of the liver: comparison of three measurement methods*. Clin Radiol, 2020. **75**(9): p. 715.e1-715.e7.
13. Koffas, A., et al., *Chronic hepatitis B: the demise of the 'inactive carrier' phase*. Hepatology International, 2021. **15**: p. 290-300.

14. Sarin, S., et al., *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*. Hepatology international, 2016. **10**: p. 1-98.
15. Zhang, Y.N., et al., *Liver fibrosis imaging: A clinical review of ultrasound and magnetic resonance elastography*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2020. **51**(1): p. 25-42.
16. Sarin, S.K., et al., *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*. Hepatol Int, 2016. **10**(1): p. 1-98.
17. Lampertico, P., et al., *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. Journal of hepatology, 2017. **67**(2): p. 370-398.
18. Huwart, L., et al., *Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography*. NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In vivo, 2006. **19**(2): p. 173-179.
19. Bashir, M.R., et al., *ACR Appropriateness Criteria® Chronic Liver Disease*. J Am Coll Radiol, 2020. **17**(5s): p. S70-s80.
20. Loomba, R. and L.A. Adams, *Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis*. Gut, 2020.
21. Trépo, C., H.L. Chan, and A. Lok, *Hepatitis B virus infection*. The Lancet, 2014. **384**(9959): p. 2053-2063.
22. Li, T.-Y., et al., *Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review*. World journal of gastroenterology, 2019. **25**(27): p. 3527.
23. Wilkins, T., R. Sams, and M. Carpenter, *Hepatitis B: screening, prevention, diagnosis, and treatment*. American family physician, 2019. **99**(5): p. 314-323.
24. Gupta, S., et al., *Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history*. Journal of clinical gastroenterology, 1990. **12**(5): p. 562-568.
25. Ott, J., et al., *Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity*. Vaccine, 2012. **30**(12): p. 2212-2219.
26. WHO. *Hepatitis B*. 2023 [cited 2023 18.12.2023]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
27. Previsani, N. and D. Lavanchy, *Hepatitis B. Geneva: department of communicable diseases surveillance and response*. Edited by Organisation WH: World Health Organisation, 2002.
28. MacLachlan, J.H. and B.C. Cowie, *Hepatitis B virus epidemiology*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2015. **5**(5): p. a021410.

29. Romanò, L., et al., *Hepatitis B vaccination: Are escape mutant viruses a matter of concern?* Human vaccines & immunotherapeutics, 2015. **11**(1): p. 53-57.
30. Schweitzer, A., et al., *Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013.* The Lancet, 2015. **386**(10003): p. 1546-1555.
31. Sheena, B.S., et al., *Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.* The lancet Gastroenterology & hepatology, 2022. **7**(9): p. 796-829.
32. Iqbal, K., et al., *Epidemiology of acute hepatitis B in the United States from population-based surveillance, 2006–2011.* Clinical Infectious Diseases, 2015. **61**(4): p. 584-592.
33. Goh, K., et al., *Hepatitis B infection in households of acute cases.* Journal of Epidemiology & Community Health, 1985. **39**(2): p. 123-128.
34. Moradpour, D. and J.R. Wands, *Understanding hepatitis B virus infection.* 1995, Mass Medical Soc. p. 1092-1093.
35. Aspinall, E., et al., *Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review.* Occupational medicine, 2011. **61**(8): p. 531-540.
36. Inoue, T. and Y. Tanaka, *Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection-an update.* Microbial cell, 2016. **3**(9): p. 420.
37. Remis, R.S., et al., *Association of hepatitis B virus infection with other sexually transmitted infections in homosexual men. Omega Study Group.* American journal of public health, 2000. **90**(10): p. 1570.
38. Candotti, D. and S. Laperche, *Hepatitis B virus blood screening: need for reappraisal of blood safety measures?* Frontiers in medicine, 2018. **5**: p. 29.
39. Levine, O.S., D. Vlahov, and K.E. Nelson, *Epidemiology of hepatitis B virus infections among injecting drug users: seroprevalence, risk factors, and viral interactions.* Epidemiologic Reviews, 1994. **16**(2): p. 418-436.
40. Quaglio, G., et al., *Hepatitis vaccination among drug users.* Vaccine, 2006. **24**(15): p. 2702-2709.
41. Williams, I., J. Perz, and B. Bell, *Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings.* Clinical infectious diseases, 2004. **38**(11): p. 1592-1598.
42. Alter, M.J., *Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide.* Journal of hepatology, 2003. **39**: p. 64-69.
43. Mohanty, P., P. Jena, and L. Patnaik, *Vaccination against hepatitis B: a scoping review.* Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2020. **21**(12): p. 3453.



44. Ranger-Rogez, S. and F.o. Denis, *Hepatitis B mother-to-child transmission*. Expert review of anti-infective therapy, 2004. **2**(1): p. 133-145.
45. Ozekinci, T., S. Atmaca, and T. Dal, *Effect of routine Hepatitis B vaccination program in Southeast of Turkey? Comparing of the results of HBV DNA in terms of age groups for the years 2002 and 2012*. Central European Journal of Immunology, 2014. **39**(1): p. 122-123.
46. Chilaka, V.N., R. Hassan, and J.C. Konje, *Post-exposure prophylaxis for blood-borne viral (BBV) infections*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2020. **255**: p. 83-91.
47. Flisiak, R., et al., *Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017*. Clinical and experimental hepatology, 2017. **3**(2): p. 35-46.
48. Ma, L., et al., *Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies*. Reviews in medical virology, 2014. **24**(6): p. 396-406.
49. Tsukuda, S. and K. Watashi, *Hepatitis B virus biology and life cycle*. Antiviral research, 2020. **182**: p. 104925.
50. Guvenir, M. and A. Arıkan, *Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment*. Polish Journal of Microbiology, 2020. **69**(4): p. 391-399.
51. Chuang, Y.-C., K.-N. Tsai, and J.-H.J. Ou, *Pathogenicity and virulence of Hepatitis B virus*. Virulence, 2022. **13**(1): p. 258-296.
52. Lee, W.M., *Hepatitis B virus infection*. New England journal of medicine, 1997. **337**(24): p. 1733-1745.
53. Doo, E.C. and M.G. Ghany, *Hepatitis B virology for clinicians*. Clinics in liver disease, 2010. **14**(3): p. 397-408.
54. Tsai, K.-N., C.-F. Kuo, and J.-H.J. Ou, *Mechanisms of hepatitis B virus persistence*. Trends in microbiology, 2018. **26**(1): p. 33-42.
55. Jeng, W.J., G.V. Papatheodoridis, and A.S.F. Lok, *Hepatitis B*. Lancet, 2023. **401**(10381): p. 1039-1052.
56. de Almeida Pondé, R.A., *Detection of the serological markers hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) in the diagnosis of acute hepatitis B virus infection after recent exposure*. Microbiology and immunology, 2022. **66**(1): p. 1-9.
57. Jindal, A., M. Kumar, and S.K. Sarin, *Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B*. Liver international, 2013. **33**: p. 164-175.
58. Dekker, S.E., E.W. Green, and J. Ahn, *Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus*. Clin Liver Dis, 2021. **25**(4): p. 711-724.

59. Furquim d'Almeida, A., et al., *Clinical management of chronic hepatitis B: A concise overview*. United European Gastroenterology Journal, 2022. **10**(1): p. 115-123.
60. Seto, W.-K., et al., *Chronic hepatitis B virus infection*. The Lancet, 2018. **392**(10161): p. 2313-2324.
61. Tang, L.S., et al., *Chronic hepatitis B infection: a review*. Jama, 2018. **319**(17): p. 1802-1813.
62. 영미홍 and 기태윤, *Definition and management of the immune tolerance phase in chronic hepatitis B*. The Korean Journal of Gastroenterology, 2022. **79**(4): p. 156-160.
63. Papatheodoridis, G., et al., *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. Journal of hepatology, 2012. **57**: p. 167-185.
64. Sheng, Q., et al., *HBeAg-negative Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection and Normal Alanine Aminotransferase: Wait or Treat?* Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2022. **10**(5): p. 972.
65. Saitta, C., T. Pollicino, and G. Raimondo, *Occult hepatitis B virus infection: an update*. Viruses, 2022. **14**(7): p. 1504.
66. Karnsakul, W. and K.B. Schwarz, *Hepatitis B and C*. Pediatr Clin North Am, 2017. **64**(3): p. 641-658.
67. *Hepatitis B virus infection*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18036.
68. Prasidhrathsint, K. and J.T. Stapleton, *Laboratory Diagnosis and Monitoring of Viral Hepatitis*. Gastroenterol Clin North Am, 2019. **48**(2): p. 259-279.
69. Trépo, C., H.L.Y. Chan, and A. Lok, *Hepatitis B virus infection*. The Lancet, 2014. **384**(9959): p. 2053-2063.
70. Jeng, W.-J., G.V. Papatheodoridis, and A.S.F. Lok, *Hepatitis B*. The Lancet, 2023. **401**(10381): p. 1039-1052.
71. Cox, N.R., K. Patel, and H.L. Tillmann, *A rationalized approach to the treatment of patients infected with hepatitis B*. Mol Diagn Ther, 2014. **18**(2): p. 203-12.
72. Dusheiko, G., K. Agarwal, and M.K. Maini, *New Approaches to Chronic Hepatitis B*. N Engl J Med, 2023. **388**(1): p. 55-69.
73. Vlachogiannakos, J. and G.V. Papatheodoridis, *Hepatitis B: Who and when to treat?* Liver International, 2018. **38**: p. 71-78.
74. Lok, A.S., et al., *Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis*. Hepatology, 2016. **63**(1): p. 284-306.

75. Guvenir, M. and A. Arikan, *Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment*. Pol J Microbiol, 2020. **69**(4): p. 391-399.
76. Zheng, J.R., Z.L. Wang, and B. Feng, *Hepatitis B functional cure and immune response*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 1075916.
77. Kwon, H. and A.S. Lok, *Hepatitis B therapy*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2011. **8**(5): p. 275-284.
78. Chien, R.N. and Y.F. Liaw, *Current Trend in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B*. Viruses, 2022. **14**(2).
79. Pan, J., et al., *New anti-hepatitis B virus drugs under development and evaluation*. Curr Opin Infect Dis, 2016. **29**(6): p. 632-638.
80. Woo, G., et al., *Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses*. Gastroenterology, 2010. **139**(4): p. 1218-1229. e5.
81. Liu, H., et al., *Tenofovir versus entecavir on the prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2023: p. 1-11.
82. You, H., et al., *Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022)*. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2023. **11**(6): p. 1425-1442.
83. Buckholz, A.P. and R.S. Brown, Jr., *Noninvasive Fibrosis Testing in Chronic Liver Disease Including Caveats*. Clin Liver Dis, 2023. **27**(1): p. 117-131.
84. Gheorghe, G., et al., *The non-invasive assessment of hepatic fibrosis*. J Formos Med Assoc, 2021. **120**(2): p. 794-803.
85. Agbim, U. and S.K. Asrani, *Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers*. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2019. **13**(4): p. 361-374.
86. Sharma, S., K. Khalili, and G.C. Nguyen, *Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(45): p. 16820-30.
87. Baranova, A., et al., *Non-invasive markers for hepatic fibrosis*. BMC Gastroenterol, 2011. **11**: p. 91.
88. Castera, L., *Noninvasive Methods to Assess Liver Disease in Patients With Hepatitis B or C*. Gastroenterology, 2012. **142**(6): p. 1293-1302.e4.
89. Branchi, F., et al., *Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(40): p. 14568-80.

90. Stalla, F., et al., *Chronic hepatitis B virus infection and fibrosis: novel non-invasive approaches for diagnosis and risk stratification*. *Minerva Gastroenterol (Torino)*, 2022. **68**(3): p. 306-318.
91. Castera, L., *Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics*. *Liver Int*, 2020. **40 Suppl 1**: p. 77-81.
92. Afdhal, N.H., *Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis*. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2012. **8**(9): p. 605-7.
93. Lambrecht, J., et al., *Prospects in non-invasive assessment of liver fibrosis: Liquid biopsy as the future gold standard?* *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2018. **1864**(4, Part A): p. 1024-1036.
94. Lai, M. and N.H. Afdhal, *Liver Fibrosis Determination*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019. **48**(2): p. 281-289.
95. Rios, R.S., et al., *Non-invasive fibrosis assessment in non-alcoholic fatty liver disease*. *Chin Med J (Engl)*, 2020. **133**(22): p. 2743-2745.
96. Lambrecht, J., et al., *Prospects in non-invasive assessment of liver fibrosis: Liquid biopsy as the future gold standard?* *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018. **1864**(4 Pt A): p. 1024-1036.
97. Sebastiani, G. and A. Alberti, *Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy*. *World J Gastroenterol*, 2006. **12**(23): p. 3682-94.
98. Patel, K. and G. Sebastiani, *Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis*. *JHEP Rep*, 2020. **2**(2): p. 100067.
99. Castera, L., *Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable?* *Liver international*, 2014. **34**: p. 91-96.
100. Loomba, R. and L.A. Adams, *Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis*. *Gut*, 2020. **69**(7): p. 1343-1352.
101. Anstee, Q.M., L. Castera, and R. Loomba, *Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future*. *J Hepatol*, 2022. **76**(6): p. 1362-1378.
102. Wong, G.L., *Non-invasive assessments for liver fibrosis: The crystal ball we long for*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018. **33**(5): p. 1009-1015.
103. Ozturk, A., et al., *Liver fibrosis assessment: MR and US elastography*. *Abdom Radiol (NY)*, 2022. **47**(9): p. 3037-3050.

104. Im, W.H., J.S. Song, and W. Jang, *Noninvasive staging of liver fibrosis: review of current quantitative CT and MRI-based techniques*. *Abdom Radiol (NY)*, 2022. **47**(9): p. 3051-3067.
105. Ichikawa, S., et al., *Magnetic Resonance Elastography for Staging Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C*. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2012. **11**(4): p. 291-297.
106. Castera, L., X. Forns, and A. Alberti, *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography*. *Journal of Hepatology*, 2008. **48**(5): p. 835-847.
107. Wong, V.W.S. and H.L.Y. Chan, *Transient elastography*. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2010. **25**(11): p. 1726-1731.
108. Wong, G.L., *Transient elastography: Kill two birds with one stone?* *World J Hepatol*, 2013. **5**(5): p. 264-74.
109. Gomez-Dominguez, E., et al., *Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2006. **24**(3): p. 513-518.
110. Qadri, S., et al., *Marked difference in liver fat measured by histology vs. magnetic resonance-proton density fat fraction: A meta-analysis*. *JHEP reports*, 2024. **6**(1): p. 100928.
111. Sterling, R.K., et al., *Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection*. *Hepatology*, 2006. **43**(6): p. 1317-25.
112. Parikh, P., J.D. Ryan, and E.A. Tsochatzis, *Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection*. *Ann Transl Med*, 2017. **5**(3): p. 40.
113. Hui, A.Y., et al., *Identification of Chronic Hepatitis B Patients without Significant Liver Fibrosis by a Simple Noninvasive Predictive Model*. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 2005. **100**(3).
114. Zhou, K., et al., *Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010. **25**(9): p. 1569-1577.
115. Forns, X., et al., *Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model*. *Hepatology*, 2002. **36**(4 Pt 1): p. 986-92.
116. Bonacini, M., et al., *Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection*. *Am J Gastroenterol*, 1997. **92**(8): p. 1302-4.
117. Lok, A.S., et al., *Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort*. *Hepatology*, 2005. **42**(2): p. 282-92.

118. Islam, S., et al., *Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers*. Scand J Gastroenterol, 2005. **40**(7): p. 867-72.
119. Harrison, S.A., et al., *Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease*. Gut, 2008. **57**(10): p. 1441-7.
120. Yu, S.J., et al., *Validation of P2/MS and other noninvasive fibrosis scoring systems in the Korean population with nonalcoholic fatty liver disease*. The Korean Journal of Gastroenterology, 2011. **57**(1): p. 19-27.
121. Idilman, I.S., et al., *MR elastography of liver: current status and future perspectives*. Abdominal Radiology, 2020. **45**(11): p. 3444-3462.
122. Parola, M. and M. Pinzani, *Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues*. Molecular aspects of medicine, 2019. **65**: p. 37-55.
123. Marcellin, P., et al., *Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study*. The Lancet, 2013. **381**(9865): p. 468-475.
124. Papatheodoridis, G., et al., *PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy*. Journal of hepatology, 2016. **64**(4): p. 800-806.
125. Bashir, M.R., et al., *ACR appropriateness criteria® chronic liver disease*. Journal of the American College of Radiology, 2020. **17**(5): p. S70-S80.
126. Martinot-Peignoux, M., et al., *Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers*. Journal of Hepatology, 2002. **36**(4): p. 543-546.
127. Al-Mahtab, M., et al., *Clinical use of liver biopsy for the diagnosis and management of inactive and asymptomatic hepatitis B virus carriers in Bangladesh*. Journal of Medical Virology, 2010. **82**(8): p. 1350-1354.
128. Mao, L., et al., *Liver biopsy and clinical characteristics of inactive HBsAg carriers*. Chinese Journal of General Practitioners, 2016: p. 614-618.
129. Yilmaz, B., et al., *The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in inactive hepatitis B carriers*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2014. **26**(12): p. 1325-1328.
130. Rockey, D., et al., *American association for the study of liver D. Liver biopsy*. Hepatology, 2009. **49**(3): p. 1017-44.
131. Kim, S.U., et al., *The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis*. Journal of hepatology, 2012. **57**(3): p. 556-563.

132. Sandrasegaran, K. and S. Venkatesh, *Investigative Imaging of the Liver. Practical Hepatic Pathology: A Diagnostic Approach*, R. Saxena, Editor, 2011: p. 73-84.
133. Panel, C.P.G., et al., *EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis–2021 update*. Journal of hepatology, 2021. **75**(3): p. 659-689.
134. Hagström, H., et al., *Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease*. Gastroenterology, 2020. **158**(1): p. 200-214.
135. Venkatesh, S.K., et al., *Magnetic resonance elastography: beyond liver fibrosis-a case-based pictorial review*. Abdom Radiol (NY), 2018. **43**(7): p. 1590-1611.
136. Ichikawa, S., et al., *Hepatitis activity should be considered a confounder of liver stiffness measured with MR elastography*. J Magn Reson Imaging, 2015. **41**(5): p. 1203-8.
137. Lee, Y.j., et al., *MR elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Reproducibility of the examination and reproducibility and repeatability of the liver stiffness value measurement*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2014. **39**(2): p. 326-331.
138. Shire, N.J., et al., *Test-retest repeatability of MR elastography for noninvasive liver fibrosis assessment in hepatitis C*. J Magn Reson Imaging, 2011. **34**(4): p. 947-55.
139. Idilman, I.S., et al., *MR elastography of liver: current status and future perspectives*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(11): p. 3444-3462.
140. Seo, Y.S., et al., *Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: A multicentre, retrospective study*. Liver International, 2015. **35**(10): p. 2246-2255.
141. Xu, X.-Y., et al., *Performance of common imaging techniques vs serum biomarkers in assessing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis*. World journal of clinical cases, 2019. **7**(15): p. 2022.
142. Xiao, G., et al., *Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis*. Hepatology, 2017. **66**(5): p. 1486-1501.
143. Honda, Y., et al., *Elastography techniques for the assessment of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease*. International Journal of Molecular Sciences, 2020. **21**(11): p. 4039.
144. Smith, A.D., et al., *Current imaging techniques for noninvasive staging of hepatic fibrosis*. American Journal of Roentgenology, 2019. **213**(1): p. 77-89.

145. Petittlerc, L., et al., *Liver fibrosis quantification by magnetic resonance imaging*. Topics in Magnetic Resonance Imaging, 2017. **26**(6): p. 229.
146. Venkatesh, S.K., M. Yin, and R.L. Ehman, *Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications*. Journal of magnetic resonance imaging, 2013. **37**(3): p. 544-555.
147. Zhou, I.Y., O.A. Catalano, and P. Caravan, *Advances in functional and molecular MRI technologies in chronic liver diseases*. Journal of hepatology, 2020. **73**(5): p. 1241-1254.
148. Yoon, J.H., et al., *Hepatic fibrosis: prospective comparison of MR elastography and US shear-wave elastography for evaluation*. Radiology, 2014. **273**(3): p. 772-782.
149. Park, C.C., et al., *Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2017. **152**(3): p. 598-607. e2.
150. Imajo, K., et al., *Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography*. Gastroenterology, 2016. **150**(3): p. 626-637. e7.
151. Park, C.C., et al., *Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Gastroenterology, 2017. **152**(3): p. 598-607.e2.
152. Rastogi, A., et al., *Steatosis in chronic hepatitis B: prevalence and correlation with biochemical, histologic, viral, and metabolic parameters*. Indian J Pathol Microbiol, 2011. **54**(3): p. 454-9.
153. Wang, M.-M., et al., *Hepatic Steatosis Is Highly Prevalent in Hepatitis B Patients and Negatively Associated with Virological Factors*. Digestive Diseases and Sciences, 2014. **59**(10): p. 2571-2579.
154. Sefa Sayar, M., D. Bulut, and A. Acar, *Evaluation of hepatosteatosi s in patients with chronic hepatitis B virus infection*. Arab Journal of Gastroenterology, 2023. **24**(1): p. 11-15.
155. Shi, J.P., et al., *[Viral and host causes of hepatosteatosi s in Chinese patients with chronic hepatitis B]*. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2008. **22**(5): p. 324-6.
156. Sefa Sayar, M., D. Bulut, and A. Acar, *Evaluation of hepatosteatosi s in patients with chronic hepatitis B virus infection*. Arab J Gastroenterol, 2023. **24**(1): p. 11-15.



157. UYANIKOGLU, A., et al., *The Frequency of Hepatosteatoris in Inactive Hepatitis B Carriers*. *Viral Hepatit Dergisi*, 2011. **17**(2).
158. Senoymak, M.C. and H. Ozkan, *Evaluation of the Relationship between Insulin Resistance and HBV DNA Level in Patients with HBeAg-negative Chronic HBV Infection (Natural Course Phase 3)*. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2020. **10**(2): p. 85-91.
159. Mishra, P. and Z.M. Younossi, *Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 2007. **102**(12).
160. Gu, J., et al., *Diagnostic value of MRI-PDFP for hepatic steatoris in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis*. *European radiology*, 2019. **29**: p. 3564-3573.
161. Kim, M., B.K. Kang, and D.W. Jun, *Comparison of conventional sonographic signs and magnetic resonance imaging proton density fat fraction for assessment of hepatic steatoris*. *Sci Rep*, 2018. **8**(1): p. 7759.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı

Tarih: 15/11/2023 14:38  
Sayf: 8-3089357-000/01/84  
90003184383



### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

#### KURUL KARARI

<b><u>OTURUM TARİHİ</u></b>	<b><u>OTURUM SAYISI</u></b>	<b><u>KARAR SAYISI</u></b>
07.11.2023	2023/06	2023/06-10
<b>Araştırma Numarası : SBA 23/292</b>		<b>Değerlendirme Tarihi : 07.11.2023</b>

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Onur KESKİN'in sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Osman Talha DOĞAN'ın uzmanlık tezi olan, SBA 23/292 kayıt numaralı *"Tedavi Naif İnaktif Hepatit B Taşıyıcısı Olan Hastaların Fibrozis Durumlarının Non-invaziv Karaciğer Fibrozis Skorlama Sistemleri ile Değerlendirilmesi"* başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2018 – 15 Eylül 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 15 Aralık 2023 –15 Şubat 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket  
PAKSOY ERBAYDAR  
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça  
AYDIN  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür  
UYANIK  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN  
İŞLER  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Bureu Balam  
DOĞU  
Kurul Üyesi

**İZİNLİ**  
Prof. Dr. Tolga  
YILDIRIM  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Bettül ÇELEBİ  
SALTIK  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK  
KOÇ  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike  
Hacer ÖZKAN  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge  
DEMİR  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Bureu  
Ersöz ALAN  
Kurul Üyesi

**İZİNLİ**  
Av. Buket ÇINAR  
Kurul Üyesi

## Ek 2. Veri Toplama Formu

DEMOGRAFİK BİLGİLER	LABORATUVAR BULGULARI
*YAŞ *CİNSİYET *BOY *KİLO *BMI	Albümin INR ALT AST ALP GGT Bilirubin Trombosit Total kolesterol AFP Hba1c
HBV İLİŞKİLİ VERİLER	GÖRÜNTÜLEME VE PATOLOJİ VERİLERİ(MEVCUT İSE)
Hba-Ag Antş Hbs-Ag Hbe Ag Anti Hbe Ag Anti Hbc-Total IGG HBV DNA Anti delta IG-G	Varsa MR elastografi KPA değeri, fibrosis derecesi, PDFF oranı Karaciğer biyopsi fibrosis derecesi, Modifiye HAI skoru
NON-İNVAZİV KARACİĞER FİBROZİS SKORLARI	EK HASTALIKLAR VE ALIŞKANLIKLAR
*FİB-4 *LOK İNDEKS *APRI *NAFLD SKORU *GUCI İNDEKS *FORNS İNDEK *CDS *BARD SKORU *HUI SKORU	*TİP 2 DİYABETES MELLİTUS *HİPERTANSİYON *HİPERLİPİDEMİ *SİGARA KULLANIMI *ALKOL KULLANIMI *KULLANDIĞI İLAÇLAR