

Tenofovir ve entekavirin noninvaziv biyobelirteçler üzerindeki 5 yıllık değişimlerinin karşılaştırılması

Comparison of 5-year changes of tenofovir and entecavir on noninvasive markers

✉ Serkan YALAKI¹, ✉ Mehmet Suat YALÇIN²

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Mersin

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Bölümü, Aksaray

Giriş ve Amaç: Kronik karaciğer hastalıklarının morbidite ve mortalitesi karaciğer fibrozisinin derecesi ile yakından ilişkilidir. Karaciğer fibrozisinin artık geri dönüşlü olduğu ve tedavi ile geri döndürülebildiği bilinmektedir. Bu çalışmada, kronik hepatit B hastalarındaki fibrozisin gerilemesinde potent antivirallerin etkinliği non-invaziv testler üzerinden araştırılmış; şayet iyileşme yönünde etkinlikleri varsa aralarında bir fark olup olmadığına bakılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Karaciğer biyopsisi yapılan kronik hepatit B hastalarının tıbbi kayıtları sistematik olarak incelendi ve uygunluk açısından tarandı. Potent antiviral tedavi başlanan ve 5 yıl boyunca alan naïv hastalar seçildi. Bu hastaların çalışılan non-invaziv biyobelirteçlerinin; aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz oranı, yaş/trombosit indeksi, aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi, fibrozis indeks-based 4, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi başlangıç, 3. yıl ve 5. yıl değerleri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Tenofovir ve entekavir alan hastalarda aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi, aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz oranı, yaş/trombosit indeksi, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılımları açısından takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Friedman $p < 0.05$). Bazal ve 3. yıl, bazal ve 5. yıl değerleri arasında aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi, aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz oranı, yaş/trombosit indeksi, ortalama trombosit hacmi ve trombosit ölçümleri açısından post-hoc ikili karşılaştırmalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi). Bu değerlerdeki olumlu gelişme açısından iki ilaç arasında belirgin bir fark saptanmadı (Mann-Whitney U, $p > 0.05$). **Sonuç:** Kronik karaciğer hastalıklarının tanısında ve tedavi cevabının takibinde karaciğer biyopsisinin altın standart olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, biyopsi her zaman mümkün olmayabilir. Verilen tedavinin karaciğer histopatolojisi üzerinde yaptığı iyileşmeyi takip edebilmek için invaziv olmayan birkaç test kullanılabilir. Kronik hepatit B hastalarında fibrozisteki iyileşme üzerinde potent antiviraller etkin ancak bu etkinlik açısından aralarında fark yoktur.

Anahtar kelimeler: Entekavir, fibrozis, kronik hepatit B, noninvaziv test, tenofovir

GİRİŞ

Tüm kronik karaciğer hastalıklarının (KKH) yaklaşık %10'unun nedeni olan hepatit B virüsü (HBV) önemli bir morbitite ve mortalite sebebidir (1). HBV ile enfekte hastaların yaklaşık olarak %15 ile %40'ında karaciğer

Background and Aims: The morbidity and mortality of chronic liver diseases are closely linked to the degree of liver fibrosis. It is understood that liver fibrosis is now reversible and can be reversed with treatment. In this study, the efficacy of potent antivirals in the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients was investigated on noninvasive tests; moreover, it is examined if there is a disparity between them. **Materials and Methods:** Medical records of chronic hepatitis B patients who underwent liver biopsy were routinely checked and screened for compliance. Potent antiviral treatment was initiated in selected naive patients who were treated for 5 years. The noninvasive biomarkers (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, aspartate aminotransferase/platelet ratio index, age/platelet index, fibrosis index based four factor, platelet, mean platelet volume) of these patients were compared at baseline, third year, and fifth year. **Results:** There was a statistically significant difference in the distribution of aspartate aminotransferase/platelet ratio index, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, age/platelet index, mean platelet volume, and platelet in patients treated with both tenofovir and entecavir during treatment period (Friedman $p < 0.05$). Moreover, a statistically significant difference was also observed between baseline and third year and baseline and fifth year values for aspartate aminotransferase/platelet ratio index, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, age/platelet index, mean platelet volume, and platelet measurements as opposed to post hoc binary comparisons (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni correction). On the other hand, there was no substantial difference between these two drugs in terms of improvement in these values (Mann-Whitney U, $p > 0.05$). **Conclusion:** Liver biopsy is considered to be the gold standard in the diagnosis and follow-up of chronic liver diseases. However, biopsy may not always be possible. Several noninvasive tests can be used to monitor the progress of treatment on liver histopathology. Potential antivirals are effective in the recovery of fibrosis in patients with chronic hepatitis B, but there is still no difference in efficacy.

Key words: Entecavir, fibrosis, hepatitis B, noninvasive tests, tenofovir

yetmezliği, hepatosellüler karsinom (HSK) ve siroz gibi komplikasyonlar gelişir (2,3).

Karaciğer hasarına karşı rejeneratif bir cevap olarak gelişen karaciğer fibrozisi siroz gelişimindeki temel unsur-

İletişim: Serkan YALAKI

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Mersin Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240 Toroslar/ Mersin • Tel: +90 324 225 10 00 • E-mail: serkanyalaki@hotmail.com

Yalaki S, Yalçın MS. Comparison of 5-year changes of tenofovir and entecavir on noninvasive markers. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:116-122. DOI: 10.17941/agd.629736

Geliş Tarihi: 08.10.2019 • **Kabul Tarihi:** 13.07.2020

dur. Başlarda geri dönüşsüz olduğu düşünülürdüğü halde, daha sonra hem viral hem de viral olmayan sebeplerin ortadan kaldırılmasıyla geri dönüşlü olduğu kanıtlanmıştır (4-6). KKH'larının prognozu, hepatik fibrozisin derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu için fibrozisin ciddiyeti ve varlığını göstermek çok büyük önem kazanmaktadır (5-8). Fibrozis değerlendirilmesinde altın standart yöntem biyopsidir. Bununla birlikte, karaciğer biyopsisi tekrarlanan değerlendirmeler için uygun değildir, çünkü invazivdir ve ölüm dahil önemli komplikasyonlara neden olabilir. Bu sınırlamalar, fibrozisin değerlendirilmesi için invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Bu non-invaziv yöntemler, sayısız serum biyobelirteçlerini, görüntüleme tekniklerini ve birleştirilmiş endeksleri/puanlamaları içermektedir.

Kronik hepatit B'de (KHB) tedavinin amacı, karaciğer hastalığı progresyonunu önlemek ve HBV replikasyonunun uzun süre baskılanmasıyla sağkalımı artırmaktır. Birçok uluslararası kılavuza göre, entekavir (ETV) veya tenofovir disoproksil fumarat (TDF) güçlü antiviral etkileri ve diğer antiviral ajanlardan daha yüksek genetik bariyerlerinden dolayı KHB tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (1). İki ilacı doğrudan karşılaştıran son çalışmalar ve meta-analizler, naif hastalarda, her iki ilacın da etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (9-11).

Bu çalışmada, karaciğer fibrozisini gösteren noninvaziv indirekt biyobelirteçler üzerinde, TDF ve ETV'in yaptığı değişimler kıyaslanarak aralarında fark olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, bölge hastanesi gastroenteroloji kliniğine 2010 ve 2019 yılları arasında başvuran; KHB'si olan hastaların (en az altı ay boyunca hepatit B antijen pozitifliği olanlar) tıbbi kayıtlarını inceledik. Bu kayıtlardan karaciğer biyopsisi yapılmış ve daha önce başka bir antiviral almadan potent antiviral ajan başlanmış ve tedaviye en az 5 yıl boyunca devam etmiş hastalar seçil-

di. Tedavi süresince herhangi bir zaman diliminde HBV DNA'sı pozitif saptananlar, beden kütle indeksi (BMI) 30'un üzerinde olanlar, 20 g'nin üzerindeki günlük alkol alımı olanlar, eşlik eden karaciğer hastalıkları olanlar (Wilson hastalığı, primer biliyer kolanjit, HSK, hemokromatoz, otoimmün hepatit), karaciğer nakli olanlar ve hepatit C virüsü, hepatit D virüsü veya insan immün yetmezlik virüsü gibi ek enfeksiyonları olanlar çalışma dışı tutuldu. Hastalar aldıkları ilaca göre TDF ve ETV gruplarına ayrıldı.

Noninvaziv Hepatik Fibrozis Biyobelirteçler

Tüm hastaların karaciğer biyopsi tarihlerini başlangıç olarak belirledik. Ardından, 3. ve 5. yıllardaki çeşitli kan ve biyokimyasal değerlerini [trombosit (PLT) sayımı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonları gibi] kaydettik. Aspartat aminotransferaz-Alanin aminotransferaz oranı (AAR), yaş/trombosit indeksi (API), AST/trombosit oran indeksi (APRI) ve fibrozis indeks-based 4 (FIB-4) gibi noninvaziv belirteçler daha önceden tanımlanmış formüller ile hesaplanıp kaydedildi (12-15), (Tablo 1).

İstatistik

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma, minimum, median, maksimum). Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Friedman testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Analizler için SPSS versiyon 22 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu 32 (%31.06) kadın ve 71 (%68.94) erkek olup yaş ortalaması 48.56±14.01 idi. ETV grubunda 44 hasta (%42.6), TDF grubunda 59 hasta (%57.4) vardı. Her iki grupta da median fibrozis skoru 3 idi (Tablo 2).

Tablo 1. İndirekt fibrozis belirteçlerinin formülleri

AAR	AST/ALT
API	Yaş: <30 = 0; 30 – 39 = 1; 40 – 49 = 2; 50 – 59 = 3; 60 – 69 = 4; >70 = 5
	PLT (≥225 = 0; 200 – 224 = 1; 175 – 199 = 2; 150 – 174 = 3; 125 – 149 = 4; ≤125 = 5
	API yukardaki değerlerin toplamı
FIB-4	[Yaş× AST (U/L)] / [PLT (10 ⁹ /L) × (√ALT (U/L))]
APRI	[(AST/U/L) / PLT (10 ³ /L)] ×100

AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, API: Yaş/platelet indeksi, FIB-4: Fibrozis indeks based faktör 4, APRI: AST/platelet oran indeksi, PLT: Platelet.

Tablo 2. Kronik hepatit B hastalarının karakteristikleri

	N	Median (Min.-Max.)	Ortalama+SD
Yaş	103	49.5 (19-75)	48.56+14.01
		N	%
Cinsiyet	Kadın	32	31.06
	Erkek	71	68.94
Grup	Tenofovir	54	57.4
	Entekavir	40	42.6
Fibrozis skoru	Tenofovir	3 (2-6)	
	Entekavir	3 (2-6)	

Tablo 3. Fibrozis seviyesi ile başlangıç biyokimyasal skorlar arasındaki korelasyon

	Fibrozis	
	r	p
APRI	0.38	0.00
AAR	0.20	0.05
API	0.42	0.00
FIB-4	0.33	0.00
MPV	0.13	0.21
PLT	-0.40	0.00

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, API: Yaş/platelet indeksi, FIB-4: Fibrozis indeksi based faktör 4, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLT: Platelet.

Fibroz seviyesi ile başlangıç biyokimyasal skorlar arasındaki korelasyon Tablo 3'te verilmiştir. Tüm değerlerin başlangıç, 3. yıl ve 5. yıl parametreleri Tablo 4'te verilmiştir. APRI ortalamaları ETV grubunda 1.02, 0.36 ve 0.31; TDF grubunda sırasıyla 0.99, 0.51, 0.45 olarak ölçülmüştür. FIB-4 ortalamaları ETV grubunda 0.74, 0.72 ve 0.71; TDF grubunda ise 0.54, 0.54 ve 0.59 olarak ölçüldü. API ortalamaları ETV grubunda 4.42, 3.90 ve 3.82; TDF grubunda ise 4.35, 3.98 ve 3.81 olarak ölçüldü. AAR ortalamaları ETV grubunda 1.02, 0.95 ve 0.86; TDF grubunda sırasıyla 1.07, 1.04 ve 0.92 olarak ölçüldü. Başlangıçta ve 5. yılda ortalama trombosit sayısı ETV grubunda 175 bin ve 212 bin; TDF grubunda sırasıyla 179 bin ve 215 bin olarak ölçülmüştür. MPV değerlerinin 5 yıl sonunda bazal değerlere göre azaldığı gözlemlendi. TDF grubunda bu değerler sırasıyla 9.39, 10.78 ve 7.97 olarak ölçüldü. ETV grubunda ise bu değerler 9.38, 10.66 ve 8.47 olarak ölçüldü.

Tablo 4. Noninvaziv fibrozis parametreleri ortalamalarının karşılaştırması

		Başlangıç Mean±SD	3. yıl Mean±SD	5. yıl Mean±SD	p ¹
APRI	Tenofovir	0.99±1.02	0.51±0.64	0.45±0.68	<0.001
	Entekavir	1.02±1.42	0.36±0.25	0.31±0.16	<0.001
FIB-4	Tenofovir	0.74±1.01	0.72±0.83	0.71±0.63	0.28
	Entekavir	0.54±0.43	0.54±0.52	0.59±0.62	0.07
API	Tenofovir	4.35±2.37	3.98±2.36	3.81±2.56	0.02
	Entekavir	4.42±2.36	3.90±2.34	3.82±2.34	0.02
AAR	Tenofovir	1.07±0.36	1.04±0.32	0.92±0.31	0.012
	Entekavir	1.02±0.35	0.95±0.28	0.86±0.29	0.001
MPV	Tenofovir	9.39±1.28	10.78±1.3	7.97±1.41	<0.001
	Entekavir	9.38±1.56	10.66±1.31	8.47±1.9	<0.001
PLT	Tenofovir	179 811±69 092	203 094±73 585	215 603±74 057	<0.001
	Entekavir	175 725±51 570	207 000±77 695	212 150±59 714	<0.001

¹Friedman p

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, FIB-4: Fibrozis indeksi based faktör 4, API: Yaş/platelet indeksi, AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLT: Platelet.

İnvaziv olmayan belirteçlerin çoklu karşılaştırmaları Tablo 5'te verilmiştir. TDF ve ETV verilen hastalarda APRI dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki ilaç için de APRI ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

Tablo 5. Post hoc karşılaştırma			
p*		Başlangıç vs. 3. yıl	Başlangıç vs. 5. yıl
APRI-	Tenofovir	<0.001	<0.001
APRI-	Entekavir	<0.001	<0.001
API-	Tenofovir	0.007	0.009
API-	Entekavir	0.006	0.009
AAR-	Tenofovir	0.004	0.004
AAR-	Entekavir	0.013	0.001
MPV-	Tenofovir	<0.001	<0.001
MPV-	Entekavir	<0.001	0.002
PLT-	Tenofovir	0.001	0.002
PLT-	Entekavir	<0.001	<0.001
*Wilcoxon p			

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, API: Yaş/platelet indeksi, AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLT: Platelet.

TDF ve ETV verilen hastalarda API dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki grupta API ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

TDF ve ETV verilen hastalarda AAR dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki ilaç için de AAR ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

TDF ve ETV verilen hastalarda MPV dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki ilaç için de MPV ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

TDF ve ETV verilen hastalarda PLT dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki ilaç için de PLT ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

TDF ile ETV alan hastalar, parametrelerin değişimleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Mann-Whitney U $p > 0.05$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Karaciğer fibrozu, siroz ve karaciğer ile ilişkili komplikasyon gelişme riski ile ilişkilidir. Karaciğer fibrozunun şiddetini değerlendirmek, KHB'li hastalarda tedavi kararının ve prognozun belirlenmesine yardımcı olacaktır. Karaciğer biyopsisi geleneksel olarak karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi için referans yöntem olarak kabul edilmiştir, ancak karaciğer biyopsisi hayatı tehdit eden komplikasyon riski taşıyan pahalı ve invaziv bir prosedürdür; bu, kitle taraması ve takip değerlendirmesi için karaciğer biyopsisinin kullanımını sınırlar. Bu nedenle, fibrozisin değerlendirilmesinde non-invaziv yöntemlerin dahil edilmesi teşvik edilmektedir. Bu non-invaziv yöntemler sayısız serum belirteçlerini, görüntüleme tekniklerini ve kombine indeksleri/skorları içermektedir. Çeşitli çalışmalarda, indirekt fibrozis belirteçlerinin tanıda büyük bir önemi olduğu gösterilmiştir (12-17).

KHB hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar, karaciğer fibrozunun ilerlemesi ile düşük trombosit sayısı ve yüksek AST değerleri arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (15). Dünya Sağlık Örgütü'nün KHB yönetimi yönergelerine göre, anlamlı fibrozis tanısı için (METAVIR $\geq F2$), APRI'nin duyarlılığı %78 iken özgüllüğü %92 idi. Siroz tanısı için APRI'nin duyarlılığı %65 iken özgüllüğü %89 idi (16). Yapılan bir meta-analizde, APRI skoru 0.5'in altına düştüğü zaman, negatif prediktif değeri artmış ve sirozu dışlama olasılığı artmıştır. Benzer şekilde, puanlar 1.5'in üzerine çıktıkça pozitif prediktif değer artmış ve siroz olma olasılığı artmıştır. Bu orta kademe değerlerin kesin olmadığını ima eder; bu nedenle, tek başına APRI skoru hastalığı dışlamak için yeterince duyarlı değildir (17,18). Bizim çalışmamız, tedavi altında her iki grupta, zaman içerisinde APRI değerlerinin anlamlı şekilde azaldığını ortaya koymuştur. APRI ölçümlerinde yıllar içerisinde gözlenen bu gerileme fibrozisteki iyileşmeyi yansıtıyor olabilir. APRI değerlerinde azalma açısından gruplar arasında bir fark yoktu.

Tablo 6. İlaçların belirteçler üzerindeki değişimlerinin birbirlerine göre karşılaştırılması

		Tenofovir Ort. ±SS	Entekavir Ort. ±SS	p1
APRI	Başlangıç	0.99±1.02	1.02±1.42	0.57
	3. yıl	0.51±0.64	0.36±0.25	0.62
	5. yıl	0.45±0.68	0.31±0.16	0.97
FIB-4	Başlangıç	0.74±1.01	0.54±0.43	0.55
	3. yıl	0.72±0.83	0.54±0.52	0.16
	5. yıl	0.71±0.63	0.59±0.62	0.24
API	Başlangıç	4.35±2.37	4.42±2.36	0.84
	3. yıl	3.81±2.56	3.90±2.34	0.77
	5. yıl	3.98±2.36	3.82±2.34	0.81
AAR	Başlangıç	1.07±0.36	1.02±0.35	0.44
	3. yıl	1.04±0.32	0.95±0.28	0.22
	5. yıl	0.92±0.31	0.86±0.29	0.44
MPV	Başlangıç	9.39±1.28	9.38±1.56	0.62
	3. yıl	10.78±1.3	10.66±1.31	0.66
	5. yıl	7.97±1.41	8.47±1.9	0.38
PLT	Başlangıç	179 811±69 092	175 725±51 570	0.42
	3. yıl	203 094±73 585	207 000±77 695	0.83
	5. yıl	203 603±74 057	205 150±59 714	0.97

p1 Mann-Whitney U

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, FIB-4: Fibrozis indeksi based faktör 4, API: Yaş/platelet indeksi, AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLT: Platelet.

Yaş parametresi ve ALT değeri dahil edildiğinde, FIB-4 skoru APRI ile eşleşen istatistiklere sahiptir. FIB-4 ≥ 1.45 olarak alındığında, hafif fibrozu şiddetli fibrozdan %71 duyarlılık ve %73 spesifikasyon ile farklılaştırmıştır (19). Sirozun saptanması için FIB-4'ün 1.6 ve 3.6 kesme değerleri sırasıyla %93 negatif prediktif değer ve %90 pozitif prediktif değer sağlamıştır (20). Çalışmamızda, TDF grubunda üç ölçüm arasında FIB-4 açısından istatistiksel anlamlı olmayan bir düşüş gözledik, ancak ETV grubunda zaman içerisinde düşüş eğilimi gözlenmedi. Her iki gruptaki FIB-4 değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında aralarında bir fark saptanmadı.

AAR, özellikle siroz vakalarında prognoz ve progresyonun gösterilmesi için invaziv olmayan ve basit bir testtir. Bu oranın etkisi siroz ve fibrozis ilerledikçe daha da belirgin hale gelir. AAR oranının 1'in altında olması kronik hepatit için, oranın 1'in üstünde olması siroz için karakteristik olduğu bilinmektedir. Literatür, siroz vakalarının tanısında APRI skorlarına göre daha yararlı olacağını vurgulamaktadır (12, 21). Giannini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AAR için cut-off değeri 1 olarak alındığında sensitiviteyi %75, spesifiteyi %97 olarak ölçmüşlerdir (12). Bizim çalışmamızda, karaciğer fibrozisinde bir azalmayı düşün-

dürebilecek şekilde her iki grupta AAR değerleri zaman içerisinde anlamlı şekilde azalma eğilimindeydi. AAR değerlerinde azalma açısından gruplar arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi.

Bazı çalışmalar şiddetli fibrozisi olan hepatit B hastalarında ortalama yaş, serum AST ve serum gama-glutamil transpeptidaz (GGT) ölçümlerinin daha yüksek ve trombosit sayısının ise daha düşük olduğunu bildirmiştir (13,22,23). Bu çalışmada, PLT değerlerinin her iki grupta zaman içerisinde anlamlı olarak artış gösterdiği görüldü. Fibrozisteki regresyon PLT ölçümlerindeki artışla yansıtıyor olabilir. PLT değerlerindeki bu yükseliş kullanılan antivirallerden bağımsız gibi görünmektedir.

Yaş parametresi ve PLT değerine dayanarak hesaplanan API'i, fibrozisin öngörülmesi için kullanılabilir bir başka invaziv olmayan testtir. 6 ya da üzerindeki bir API'nin, septal fibroz, orta ile şiddetli nekroinflamatuvar lezyonlar ve/veya siroz gibi önemli histolojik bulgular anlamına geldiği bilinmektedir. ≥ 6 skoru olan bir hasta muhtemelen karaciğer biyopsisi olmadan tedavi edilebilir, ancak daha düşük bir skor için karaciğer biyopsisi gerekebilir. Önceki çalışmalar API'nin AUROC değerinin 0.763 ± 0.043 olduğunu göstermiştir. Hepatit C için 0.74 ve hepatit B

için 0.78 olarak ölçülmüştür ve 6 veya daha yüksek değerler için %52 duyarlılığa ve %93 özgüllüğe sahiptir (13,14). Çalışmamızda API değerlerini incelediğimizde, her iki grupta da üç ölçüm arasında istatistiksel anlamlı bir azalma bulduk. API değerlerindeki düşüş fibrozisteki iyileşmenin indirekt bir bulgusu olabilir. TDF ve ETV gruplarında API'yi açısından gözlenen düşüş istatistiksel anlamlı değildi.

MPV, trombosit boyutunu tanımlar ve rutin olarak kan sayımıyla ölçülür. KKH'da trombosit yaşam döngüsü, splenik sekestrasyon nedeniyle azalır, bu da yeni trombositlerin sirkülasyona bırakılmasında ve kemik iliği trombosit üretiminde bir artışa neden olur. Kemik iliği üretimindeki artışın inflamasyon nedeniyle hepatit B hastalarında daha yüksek interlökin (IL)-6 değerleri ile gerçekleştiği kaydedilmiştir (23,24). Bu raporlar göz önüne alındığında, dolaşımda yeni trombositlerin ortaya çıkması ve KKH'da fibrozis skorunun artması nedeniyle, MPV'nin de artması beklenmektedir. Bu çalışmamızda, her iki grupta da üç ölçüm arasında MPV açısından anlamlı bir fark bulundu. İlginç olarak çalışmamızda 3. yıl MPV değerlerinin bazale göre artış gösterdiği ancak ilerleyen süreçte bazal değerlerin altına düşmüş olduğu gözlemlendi. Bu konuda belki daha ileri çalışmalar yapılması gerekebilir. MPV'nin 5. yıl değerlerindeki azalma fibrozisteki gerilemeyi yasıtıyor olabilir.

Karaciğerdeki fibrozisin, KHB hastalarında antiviral tedavi ile geri dönüşümlü olduğu bilinmektedir (5,6). Ancak, antiviral tedavilerin KHB hastalarında invaziv olmayan testler üzerindeki etkisini araştıran literatür çok sınırlıdır. Basar ve arkadaşları çalışmalarında, ortalama 15.8 ay boyunca antiviral tedavi sonrası vakaların invaziv olmayan test değerlerinde anlamlı düşüşler gözlemlenildi (27). Köksal ve arkadaşları ise yaptığı bir diğer çalışmada, her iki tip (ETV ve TDF) tedavi alan hastaların 12. ve 24. ay APRI, FIB-4 ve RDW-trombosit oranı skorlarında anlamlı bir düşüş

ve trombosit sayısında anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (28). Son zamanlarda, Li ve ark. anlamlı karaciğer histolojik lezyonu olan 104 KHB hastasında 3 yıllık ETV tedavisinden sonra APRI ve FIB-4 değerlerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir (29). Biz de çalışmamızda hastaların APRI, AAR, API, MPV ve PLT değerlerinde 3 ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulduk. Antiviral tedavi ile invaziv olmayan testlerde görülen iyileşmenin 5. yılda da devam ettiğini ortaya koyduk. Bu sonuçlar, fibrozisteki gerilemenin bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir.

İnvaziv olmayan biyobelirteçler üzerindeki değişimler için her iki ilaç karşılaştırıldığında birbirleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. İlaçların bu göstergelerde sağladıkları iyileşmenin devamlı olduğunu ancak bu iyileşmeyi sağlamada birbirlerine üstün olmadıklarını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, karaciğer biyopsisi, KHB hastalarındaki fibrozisin hem tanısında hem de tedaviye yanıtın takibinde altın standart olarak kabul edilirken, her durumda uygulanabilir olmayabilir. Bununla birlikte, invaziv olmayan skorlar, tanı için karaciğer biyopsisinin yerini alamaz, kronik viral hepatit B'nin oral antiviral ilaçlarla tedavisinde yanıtı izlemek için kullanılabilir. Prospektif randomize tedavi sonu biyopsi sonuçlarını içeren çalışmalara, invaziv olmayan skorlarla tedavi etkinliğinin optimum karşılaştırılması için ihtiyaç vardır.

Fibrozis ölçümleri için önerdiğimiz non-invaziv testlerin hepsi maliyet etkin, erişimi kolay, tekrarlanabilir ve laboratuvarlar arasında oldukça uygulanabilir testlerdir. Söz konusu testlerin dezavantajı, karaciğer hastalıkları için özel olmadıklarıdır; bu da sonuçların eşlik eden diğer koşullardan kolayca etkilenebileceği anlamına gelir.

KHB tedavisinde birinci basamak tedavide verilen TDF ve ETV'in etkin oldukları ancak fibrozisin geriletilmesinde birbirlerine üstünlükleri olmadıklarını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-85. Erratum in: J Hepatol 2013;58:201.
2. Zani C, Pasquale L, Bressanelli M, et al. The epidemiological pattern of chronic liver diseases in a community undergoing voluntary screening for hepatitis B and C. Dig Liver Dis 2011;43:653-8.
3. Yalaki S, Yalçın MS, Zerman A. Malign karaciğer kitleleri, 127 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Van Tıp Derg 2018;25:17-21.
4. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. N Engl J Med 2001;344:418-23.
5. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2010;52:886-93.
6. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381:468-75.
7. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:921-31.

8. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-17.
9. Ke W, Liu L, Zhang C, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e98865.
10. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:247-52.
11. Park JW, Kwak KM, Kim SE, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol* 2017;17:39.
12. Giannini E, Botta F, Fasoli A, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999;44:1249-53.
13. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: A simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat* 1997;4:199-208.
14. Shin WG, Park SH, Jang MK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008;40:267-74.
15. Sterling RK, Lissen E, Clumker N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43:1317-25.
16. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with Chronic Hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015.
17. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-36.
18. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807-20.
19. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:409-15.
20. Kim BK, Kim DY, Park JY, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* 2010;30:546-53.
21. Park SY, Kang KH, Park JH, et al. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:246-51.
22. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G, et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci* 2007;52:1535-9.
23. Pokora Rodak A, Kiciak S, Tomaszewicz K. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume as predictive factors for liver fibrosis and steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Ann Agric Environ Med* 2018;25:690-2.
24. Ceylan B, Fincanci M, Yardimci C, et al. Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:606-12.
25. Basar Ö, Yılmaz B, Ekiz F, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:152-8.
26. Koksal AR, Alkim H, Boga S, et al. Effect of entecavir and tenofovir treatment on noninvasive fibrosis scores: Which one is better? *Am J Ther* 2016;23:e429-38.
27. Li Q, Chen L, Zhou Y. Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy. *Clin Exp Med* 2018;18:273-82.