

KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE FİBROZİS GÖSTERGESİ OLARAK NON İNVAZİV TESTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeki AYDIN*, Kadir DEMİR**, Atilla ÖKTEN**, Sabahattin KAYMAKOĞLU**, Nihal SALMAYENLİ***, Sadakat ÖZDİL**, Çetin KARACA**, Ahmet DANALIOĞLU**, Gupse KOROĞLU*, Fatih BEŞİŞİK**, Göngör BOZTAŞ**, Zeynel MÜNGAN**, Uğur CEVİKBAS****, Yılmaz ÇAKALOĞLU**

ÖZET

Viral etiyojili karaciğer hastalıklarında PGA [protrombin indeks (PI), γ -glutamil transpeptidaz (GGT), apolipoprotein A1 (Apo A1) seviyeleri] ve PGAA [PGA ve α -2 makroglobulin (A2M) kombinasyonu] skorlarının karaciğer fibrozisini göstermedeki tanısal doğruluğunu saptamak. 140 hasta çalışmaya alındı (74 erkek, ortalama yaş 40,4 \pm 13,9 yıl). Karaciğer ponksiyon biyopsilerinin histolojik incelemelerinde 37 hastada fibrozis saptanmazken 51 hastada evre 1, 20 hastada evre 2, 17 hastada evre 3, 15 hastada evre 4 fibrozis saptandı. İleri fibrozisi saptamada tanısal doğruluk oranları A2M (eşik değer, 2.59 g/l) için %75.7, PGA skoru (eşik değer, 6) için %75, PGAA skoru (eşik değer, 9) için %82.9 ve yeni önerdiğimiz PGA2M skoru (PT, GGT, A2M; eşik değer, 6) için de %82.1 saptandı. Multivaryant analizde PGAA skoru, AST/ALT oranı (≥ 1) ve trombositopeni ileri fibrozis prediktif değişkenleri olarak bulundu. Fibrozis evreleri ile A2M seviyesi arasında önemli pozitif korelasyon saptanırken, Apo A1 arasında korelasyon gösterilemedi. PGAA skorunun < 9 olması veya PGA2M skorunun < 5 olması %90 özgüllük ile ileri fibrozis göstergesi olarak saptandı. PGA ve PGAA skorları, viral karaciğer hastalıklarında, alkolik karaciğer hastalıklarına göre ileri fibrozisin saptanmasında daha düşük duyarlılığa, özgüllüğe ve tanısal doğruluğa sahiptir. PGA2M skoru viral karaciğer hastalıklarında PGA skoruna göre daha duyarlı ve özgüldür. Düşük trombosit sayısı ve AST/ALT ≥ 1 olması ileri fibrozisi gösterebilir.

Anahtar kelimeler: Viral karaciğer hastalığı, hepatik fibrozis, PGA skoru, PGAA skoru

SUMMARY

Evaluation of noninvasive tests as fibrosis markers in chronic viral hepatitis. To determine the diagnostic accuracy of all relevant biochemical parameters, PGA score [prothrombin index (PI), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), apolipoprotein A1 (Apo A1) levels] and PGAA score [PGA plus α -2 macroglobulin (A2M) levels] for the evaluation of hepatic fibrosis in only viral liver diseases. 140 patients (74 male, mean 40,4 \pm 13,9 yr.) underwent liver biopsy with histological diagnosis of chronic viral hepatitis were included (37/51/20/17/15 pts were stage 0/1/2/3/4, respectively). A2M (cut-off value, 2.59 g/l) had 75.7%, PGA (cut-off value, 6) 75%, PGAA (cut-off value, 9) 82.9% and our suggested PGA2M score (PT, GGT, A2M; cut-off value, 6) 82.1% diagnostic accuracy in determining advanced fibrosis. In multivariate analysis, PGAA score, AST/ALT and platelet count were the independent predictive variables of severe fibrosis. There was significant positive correlation between the histological fibrosis scores and A2M levels, but no correlation between the histological fibrosis scores and Apo A1 levels. For a value of PGAA score < 9 or PGA2M score < 5 had 90% specificity for the diagnosis of severe fibrosis. Conclusions: In viral liver disease, in the diagnosis of severe fibrosis, both the PGA and PGAA scores had a lower sensitivity, specificity and accuracy than alcoholic liver disease. PGA2M score is more sensitive and specific than PGA score in viral liver disease. Low platelet count and AST/ALT ≥ 1 may also predict severe fibrosis.

Key words: Viral liver disease, hepatic fibrosis, PGA score, PGAA score.

Mecmuya geldiği tarih: 01.10.2003

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

**** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

◆ Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Proje No: 1068 / 18062001

GİRİŞ

Kronik hepatitli hastalarda karaciğer sirozunun varlığı, gerek tedavinin planlanmasında, gerekse hastalığın prognozunu belirlemede oldukça önemlidir. Karaciğer sirozunun tanısında en güvenilir yöntem karaciğer ponksiyon biyopsisi olarak kabul edilmektedir. Ancak, bazı sirozlu hastalarda hemorajik diyatez nedeniyle biyopsi yapılamamakta ve yapılanlarda da -genelde kör olarak yapıldığından- %24'e varan oranlarda yalnızca negatiflik görülebilmektedir ⁽¹⁰⁾. Aynı zamanda karaciğer ponksiyon biyopsisinin morbitidesi %1, mortalitesi de %0,015 olarak bildirilmektedir ^(9,13). Bundan dolayı, siroz tanısında altın standart olan karaciğer ponksiyon biyopsisinin -özellikle ayaktan izlenen hastalarda- öncelikle düşünülmemesi önerilmekte ve yerine kullanılacak noninvaziv kriterlerin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu amaçla son yıllarda protrombin indeksi, serum gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) ve apolipoprotein A1 (apo A1) düzeylerinin kombinasyonu, PGA skoru veya bunlara alfa-2 makroglobulinin eklenmesiyle elde edilen PGAA skoru gibi biyolojik indeksler daha sık kullanılmakta ve tanısal değerleri araştırılmaktadır ⁽¹⁻⁵⁾. Tüm bu çalışmalarda hasta gruplarının büyük çoğunluğunu alkolik hastalar oluşturmaktadır ⁽¹⁻⁷⁾. Az sayıda viral etiyolojili hastaları da içeren çalışmaların sayısı ise kısıtlıdır ⁽¹⁻³⁾.

Bu çalışmada tümü viral etiyolojili, 140 kronik karaciğer hastasında PGA ve PGAA skorlarının, biyokimyasal diğer parametrelerin ileri fibrozis veya siroz göstergesi olarak; duyarlılığının, özgüllüğünün ve tanısal doğruluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma kapsamına, İç Hastalıkları Gastroenterohepatoloji BD'da Ocak 2001 ve Kasım 2001 tarihleri arasında karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılan 407 hastadan, uygun olan

140 kronik viral hepatitli hasta alındı. Karaciğer biyopsilerinde toplam 37 hastada fibrozis saptanmadı. Bu hastaların 25'inde hepatit B virüsü, 11'inde hepatit C virüsü ve birinde de hepatit B virusu ile hepatit C virüsü birlikte bulunmakta idi. Karaciğer ponksiyon biyopsilerinde değişik derecelerde fibrozis saptanan 103 hastanın etiyolojilerinde; hepatit B virüsü 62, hepatit C virüsü 36, hepatit B+C virüsleri 3, hepatit D virüsü 2 hastada rol oynamakta idi.

Kan biyokimyası incelemeleri Modüler sistem DPP (Roche-Japonya) otomasyon sisteminde yapıldı. Tam kan sayımı (hemogram) ölçümü, Sysmex XE-2100 (Roche) kan sayım cihazı, protrombin aktivasyonu (protrombin indeksi) STAGO ST4 (Fransa) koagülometri cihazı kullanılarak tayin edildi. Apolipoprotein A1 ve alfa 2 makroglobulin düzeyleri nefelometrik yöntem ile Dade Behring Lab. Kitleri kullanılarak ölçüldü. PGA skoru (0-12 puan) ve PGAA skoru (0-16 puan) literatüre uygun olarak hesaplandı (tablo 1) ⁽⁴⁾. Kronik karaciğer hastalığı etiyolojisine yönelik yapılan virolojik tetkiklerden HBsAg (+) ise etken Hepatit B virüsü, anti HCV (+) ise Hepatit C virüsü, anti Delta total (+) bulunanlarda da Hepatit D virusu kabul edildi.

Bu hastaların karaciğer biyopsilerinde Metavir skoruna göre fibrozis derecesi belirlendi ⁽¹¹⁾. Knodell aktivite kriterlerine uygun aktivite skoru belirlendi ⁽¹²⁾. 51 (%49.5) hastada evre I (genişlemiş portal alan, septa yok), 20 (%19.4) hastada evre II (geniş portal alan, az sayıda septa), 17 (%16.5) hastada evre III (geniş portal alan, belirgin septa, siroz yok), 15 (%14.6) hastada evre IV (siroz) saptandı. 37'sinde ise fibrozis yoktu. 71 hastada hafif fibrozis (evre I-II), 32 hastada ileri fibrozis (evre III-IV) saptandı.

İstatistiksel değerlendirilmeler "SPSS for windows 10" paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler iki grup için gruplar arasında eşlenmemiş t-testi ile değer-

Tablo 1. Kronik hepatitlerdeki karaciğer fibrozisinin saptanmasında PGAA skoru

Skor	Protrombin aktivitesi (%)	GGT (U/l)	Apolipoprotein A1 (gr/l)	α -2-Makroglobulin (gr/l)
0	%80 ve üstü	20'nin altı	2 ve üzeri	1.25'in altı
1	%70-79	20-49	1.75-1.99	1.25-1.74
2	%60-69	50-99	1.50-1.74	1.75-2.24
3	%50-59	100-199	1.25-1.49	2.25-2.74
4	%50'nin altı	200 ve üstü	1.25' in altı	2.75 ve üzeri

lendirildi. İki den fazla grup söz konusu ise "one-way ANOVA, Tukey-b" test ile yapıldı. Kategorik değerler "chi-square" testi yerine göre "Fisher exact" test modifikasyonu ile uygulandı. Multivaryant analiz, "logistic regression" testi ile "step-wise-forward LR" değerlendirildi. Olası fibrozis göstergelerinin ileri karaciğer fibrozisini (evre III-IV) göstermedeki yeterliliği "the area under the receiver operating characteristic (AUROC)" ile hesaplandı, yine testler için "cut-off" değerleri AUROC kullanılarak belirlendi. Tüm değerler arasındaki uyum yerine göre "Pearson" ve "Spearman" testleri ile değerlendiril-

di. Deskriptif istatistikler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunuldu. Tüm testler "two-tailed" değerlendirildi ve $p < 0.05$ ise anlamlı olarak yorumlandı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 140 hastanın 74'ü (%52.9) erkek olup ortalama yaşları 40.4 ± 13.9 yıl (14-70 yıl) idi. Viral etiyolojili karaciğer hastalıklarında ileri fibrozisli (evre III veya IV) hastalar, hafif fibrozisli (evre I veya II) veya fibrozissiz hastaların demografik ve biyokimyasal değerleri karşılaştırıldı (tablo 2).

Tablo 2. Fibrozis olmayan veya hafif fibrozis grubu ile ileri fibrozisi olan hasta gruplarının demografik ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	kontrol+hafif fibrozis	ileri fibrozis	p
Hasta sayısı (n)	108	32	
Yaş (yıl)	37.4 ± 13.7	50.5 ± 9.3	<0.001
Cins (E/K)	54/54	20/12	0.23
Alfa2 M (gr/l)	2.2 ± 0.6	2.8 ± 0.8	<0.001
Apo A1 (gr/l)	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.009
PT aktivitesi-indeks (%)	93.5 ± 7.8	87.8 ± 11.9	0.002
GGT (U/l)	41.3 ± 40.4	70.6 ± 45.1	0.002
PGA skoru	4.5 ± 1.1	5.8 ± 1.3	<0.001
PGAA skoru	6.8 ± 1.7	9.1 ± 1.4	<0.001
Aktivite	4.1 ± 3.7	8.7 ± 3.7	<0.001
AST/ALT	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.987
Gamma-globulin (gr/dl)	1.5 ± 0.5	1.9 ± 0.8	0,025
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	207.7 ± 49.5	164.7 ± 56.3	<0.001

Serum Apo A1 düzeyi, protrombin indeksi, trombosit sayısı fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisli gruba göre, ileri fibrozislielerde anlamlı derecede düşük bulundu. Yaş, PGA skoru, PGAA skoru, histolojik aktivite, serum A2M, GGT ve gamma-globulin düzeyleri fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisli gruba göre, ileri fibrozislielerde anlamlı derecede yüksek bulundu.

Multivaryant analizde; yaş gözardı edilerek, apo A1, A2M, GGT, PI, PGA skoru, PGAA skoru, PGA2M skoru, gamma-globulin, AST / ALT oranı ≥ 1 olması, trombositopenin ($< 150 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$) varlığı değerlendirildiğinde; PGAA skoru ($p < 0.001$) ve mutlak değerler yerine AST / ALT oranının ≥ 1 olması ($p = 0.006$) ile trombositopenin varlığı ($p = 0.027$) ileri fibrozis göstergesi olarak bağımsız değişken bulundu.

Serum alfa 2 makroglobulin (A2M) düzeyi ile fibrozisin evreleri arasında anlamlı pozitif uyum saptanmıştır. Apo A1 ile arasında ise anlamlı bir uyum saptanmadı. Serum apolipoprotein A1 düzeyi, fibrozis evreleri ile negatif uyum göstermekte idi. Fakat sadece fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan grup ile ileri fibrozisi olan hasta grupları arasında negatif uyum anlamlı bulundu.

Protrombin aktivitesi ile; fibrozis evreleri arasında negatif uyum saptandı ($p = 0.001$), yine serum A2M düzeyi ile negatif uyumu vardı ($p = 0.039$). Apo A1 ile protrombin aktivitesi arasında uyum yok idi (tablo 3).

Fibrozis göstergelerinin ileri karaciğer fibrozisini göstermedeki etkinliğini araştırmak için "receiver operating characteristic (ROC)" eğrileri çizilerek, eşik değerleri (cut-off) herbiri için belirlenip, bu eşik değerler gözönünde tutularak yapılan değerlendirme ile de testlerin duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif ve negatif prediktif değerleri ve doğruluk dereceleri ve "the area under the receiver operating characteristic (AUROC)" hesaplandı (tablo 4).

TARTIŞMA

Karaciğer sirozunun tanısında en güvenilir yöntem karaciğer ponksiyon biyopsisidir. İleri fibrozis veya siroz tanısında özellikle ayaktan izlenen hastalarda karaciğer ponksiyon biyopsisinin yerini alabilecek, PGA ve PGAA skorları veya hyalüronat, prokollajen N-terminal peptid gibi noninvaziv göstergeler araştırılmaktadır. PGA ve PGAA skorlarının değerlendirildiği bundan önceki çalış-

Tablo 3. Fibrozis evrelerine göre grupların karşılaştırılması ("one-way ANOVA" testi ile)

	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	p
Hasta sayısı (n)	37	51	20	17	15	
Yaş (yıl)	33.1±11.8	36.4±12.6	48.2±14.4	48.6±9.1	52.7±9.5	<0.001
PT aktivitesi (%)	94.7±7.5	92.9±7.7	92.8±8.4	89.7±8.7	85.6± 14.8	0.014
GGT (U/l)	24.4±14.4	40.8±33	73.7±65	65.2±32.8	76.7±56.6	<0.001
Apo A1 (gr/l)	1.2±0.2	1.2±0.2	1.4±0.6	1.0±0.2	1.1±0.3	0.025
Alfa 2 M (gr/l)	2.1±0.6	2.2±0.6	2.2±0.6	2.6±0.8	3.0±0.8	<0.001
PGA skoru	4.1±0.9	4.6±1.1	5.1±1.4	5.6±0.6	6.1±1.7	<0.001
PGAA skoru	6.3±1.5	6.9±1.6	7.4±1.9	8.8±1.2	9.5±1.6	<0.001
AST/ALT oranı	0.7±0.3	0.66±0.2	0.75±0.3	0.8±0.4	1.1±0.6	0.001
γ-globulin (gr/dl)	1.3±0.3	1.6±0.5	1.7±0.6	1.7±0.4	2.1±1.1	0.001
Trombosit-103/mm ³	212±47	207±47	202±60	190±56	136±41	<0.001

Tablo 4. Karaciğerde ileri fibrozisi göstermede eşik değerler ve bu değerlerdeki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değeri (NPD) ve tanısal doğruluk oranları

	değer	p*	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
Protrombin aktivitesi(%)	85	0.021	29.7	85.2	40.7	89.3	73.5
GGT (U/l)	38	<0.001	84.4	63.9	40.9	93.2	68.6
Apo A1 (gr/l)	1.22	0.423	37.5	53.7	19.4	74.4	50
A2M (gr/l)	2.59	<0.001	62.5	79.6	47.6	87.8	75.7
PGA skoru	6	<0.001	56.3	80.1	46.2	86.1	75
PGAA skoru	9	<0.001	68.8	87	61.1	90.4	82.9
AST / ALT oranı	0.82	0.002	56.3	75	40	85.3	70.7
Trombosit (10 ³ /mm ³)	<150	<0.001	43.8	89.8	56	84.3	79.3
AST / ALT oranı	≥ 1	0.001	40.6	87	48	83.2	76.4
Gamma-globulin (gr/dl)	≥2	0.029	50	69.4	34.8	83.3	65

*Bu eşik değerler ile vakalar, ilerlemiş fibrozisin olup olmaması "chi-square" testi ile değerlendirildiğinde bulunan "p" değerleri.

malarda, hasta gurupları genellikle alkolik karaciğer hastalarından oluşmaktadır. Alkolün birçok metabolik etkisinin varlığı, PGA veya PGAA gibi testlerin değerlendirilmesinde farklılık oluşturabilir. Özellikle alkolün apolipoprotein A1 metabolizmasındaki rolü bugün için iyi bilinmektedir (8). Alkol erken dönemde apo A1 sentezini indüklerken, ileri fibrozis veya siroz geliştiğinde hem sentezinin azalmasına hem de yıkımının artmasına neden olmaktadır. Bu durum PGA ve PGAA skorlarının tüm karaciğer hastalarında kullanımını kısıtlayabilir. Bu çalışmada tümü viral etiyolojili hastalar değerlendirilmiştir, bundan dolayı sonuçların literatür ile farklılık göstermesi beklenebilir.

Alkolik karaciğer hastalarında, serum apo A1 düzeyi genellikle steatozda en yüksek ve sirozda en düşük olduğu bildirilmekle birlikte, çelişkili sonuçlar da literatürde mevcuttur (1,4-7). Bu yüzden tek başına kullanımı yerine bazı parametreler ile kombine kullanımı önerilmektedir (4-7). Çalışmamızda, apo A1'in ileri fibrozisi göstermedeki doğruluk derecesi %50 olarak saptandı. Serum apo A1 düzeyleri, fibrozis derecesi ile negatif ancak anlamsız derecede ilişkili idi. Bu durum,

Apo A1'in viral etiyolojili karaciğer hastalarında tek başına ileri fibrozisi belirlemede kullanılamayacağını düşündürmektedir. Alkolik hastalarda, erken dönemde apo A1 seviyelerinin yükselmesi, ileri dönemlerde azalması ile oluşan geniş aralık, fibrozisi belirlemede apo A1'i değerli kılabılır.

Viral etiyolojili karaciğer hastalığında alfa-2 makroglobulinin, ileri fibrozisi göstermede doğruluk derecesini %76.5 olarak bildirilmektedir (1). A2M düzeyi, klinik semptomu olmayan alkolik sirozlu hastalarda, fibrozisi olmayan hastalara göre belirgin yüksek bulunduğu belirtilmektedir (4). Çalışmamızda ileri fibrozisi belirlemede pozitif prediktif değeri %47.6, negatif prediktif değeri %87.8 ve doğruluk derecesi %75.7 idi. A2M ile fibrozis evresi arasında pozitif uyum saptandı. A2M fibrozis derecesine uyumlu olarak artmaktadır ve ileri fibrozisli hastalarda daha yüksek serum düzeylerine rastlanmaktadır. Ancak duyarlılığın yüksek olmaması, düşük serum düzeylerinin değerlendirilmesini daha değerli kılmaktadır. Özellikle 2.59 gr/l eşik değer olarak değerlendirildiğinde, negatif prediktif değer %87.8 olduğu gözönüne alınırsa, bu değer altında bulunan 10 hastanın

9'unda ileri fibrozisin olmadığını söylemek mümkündür.

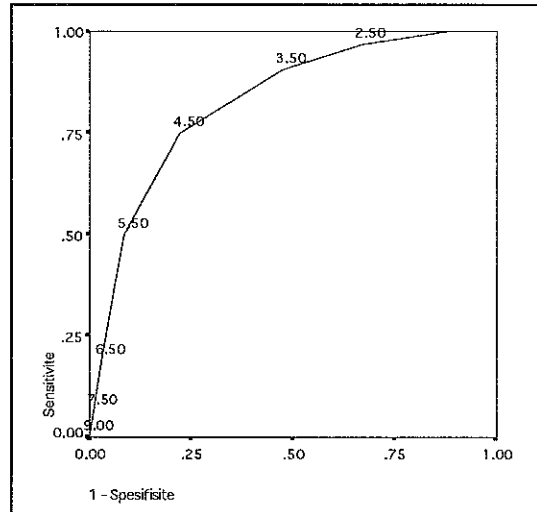
Fibrozis göstergeleri tek başına yeterli pozitif, negatif prediktif ve doğruluk derecelerine sahip değildir, bu göstergelerin değişik kombinasyonları çeşitli skorlama sistemleri ile araştırılmaktadır. PGA skoru, bu amaçla ilk ve en çok çalışılanlardır. PGA skoru alkolik karaciğer hastalarında ileri fibrozisi göstermede doğruluk derecesi %85-90 seviyelerinde bildirilmektedir (2-5). Çalışmamızda ileri fibrozisi göstermedeki duyarlılık %56.3, özgüllük %80.1 ve doğruluk derecesi %75 bulundu. PGA skoru 8 ve üzerinde olan tüm hastalar ileri fibrozisli iken, 3 ve altındaki değerlerde ileri fibrozisli hiçbir hasta bulunmamakta idi. Sonuçlarımız, alkolik hastalarda yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlara göre düşüktür. Bunun nedeninin PGA skorunda yer alan iki parametrenin (protrombin aktivitesi ve apo A1), bizim hasta grubunda fazla farklılık göstermemesidir, bu durum skorun hasta grubumuzda öneminin azalmasına neden olmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi, alkol erken dönemde apo A1 sentezini indüklemekte ve ilerlemiş fibrozisli dönemde ise sentezini azaltmanın yanısıra katabolizmasını da arttırmaktadır (8). İleri fibrozis veya sirozlu hastalarda da protrombin zamanı uzadığı için bu hastalara karaciğer biyopsisi yaplamamıştır. Bunun için hastalar arasında PI'nin değeri de dar alanda kalmaktadır.

Fibrozis göstergesi olarak PGA skorunun değerini arttırmak için son dönemlerde A2M de eklenerek PGAA skoru elde edilmiştir (1,4,5). Klinik semptomu olmayan alkolik karaciğer hastalarında sirozu göstermede PGAA skorunun doğruluk derecesi %90'lar seviyelerinde bildirilmektedir (4,5). PGAA skoru 3 ve altında iken hiç siroz saptanmazken, skor 12 ve üzerinde ise tüm hastalarda siroz bulunmuştur. Çalışmamızda, ileri fibrozisi saptamada duyarlılık %68.8, özgüllük %87, pozitif prediktif değer %61.1, negatif

prediktif değer %90.4, doğruluk derecesi %82.9 olarak değişmekte idi. PGAA skoru 12 ve üzerinde olan tüm hastalar ileri fibrozisli iken, 5 ve altında ise hiç ileri fibrozisli hasta bulunmamakta idi. Sonuçlarımız, literatür ile uyumlu olmasına rağmen, testin değerliliğinin, PGA için bahsedilen nedenlerden dolayı azalmış olduğu dikkati çekti. Ancak, buna rağmen PGAA skoru 9 altında olanlarda 10 hastanın 9'unda ileri fibrozisin olmadığı ve eşik değer 9 alındığında da yapılan değerlendirmenin, 10 hastanın 8'inde doğru olduğu söylenebilir.

Apolipoproteinin yukarıda bahsedilen dezavantajlarını dışlamak için, biz PGA skorunda değişiklik yaparak, apo A1'in yerine A2M'yi kullanarak yeni bir skor, PGA2M'i (PI, GGT ve A2M kombinasyonu) hesapladık ve bunun ileri fibrozisi göstermedeki etkinliğini değerlendirdik. Çalışmamızda, PGA2M skorunun ileri fibrozisi göstermede ROC eğrisi (şekil 1) altında kalan alan 0.824 olup (>0.500) belirgin derecede yüksek bulundu ve AUROC eğrisine göre hesaplanan eşik değer 5 olup, bu değerde pozitif prediktif değer %50, negatif prediktif değer %91.3, doğruluk derecesi %77.1 olarak saptandı. PGA2M skoru 5'in altında bulunduğu, 10 hastadan 9'unun ileri fibrozisli olmadığı söylenebilir.

Şekil 1. PGA2M skorunun ROC eğrisi



Sonuç olarak, PGA ve PGAA skorları viral etiyojili karaciğer hastalıklarında, ileri fibrozisi göstermede, alkolik karaciğer hastalarına göre daha düşük duyarlılığa, özgüllüğe ve doğruluk derecesine sahiptir. PGA skoru, apo A1 yerine A2M kullanılarak değiştirilir ise viral etiyojili hastalarda daha değerli kılınabilir. PGAA skoru 9'un ve PGA2M skoru 5'in altında bulunan 10 hastanın 9'unda, ileri fibrozisin olmadığı söylenebilir. Trombositopeninin varlığı ve AST / ALT oranının ≥ 1 olması da ileri fibrozisi gösterebilir. Ancak, sonuçlarımız viral etiyojili karaciğer hastalarında, mevcut noninvaziv tanı yöntemlerinin karaciğer ponksiyon biyopsisinin yerini alabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda tanı değeri yüksek, daha detaylı ve geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Oberti F, Valsesia E, Pilette C et al: Noninvazive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*; 113: 1609 (1997).
2. Teare JP, Sherman D, Greenfield SM et al: Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet*; 342: 895 (1993).
3. Jiang JJ, Salvucci M, Thepot V et al: PGA score in diagnosis of alcoholic fibrosis. *Lancet*; 343: 803 (1994).
4. Naveau S, Poynard T, Benattar C et al: Alpha-2 macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest. *Dig Dis Sci*; 39: 2426 (1994).
5. Tran A, Hastier P, Barjoan EM et al: Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*; 24: 626 (2000).
6. Poynard T, Abella A, Pignon JP et al: Apolipoprotein A1 and alcoholic liver disease. *Hepatology*; 6: 1391 (1986).
7. Bedossa P, Poynard T, Abella A et al: Apolipoprotein A1 is a serum and tissue marker of liver fibrosis in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*; 13: 829 (1989).
8. Sabesin SM, Weidman SW: Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis: information concerning control of plasma density lipoprotein levels. *Gastroenterology*; 89: 1426 (1985).
9. Cadranel JF, Rufat P, Degos F: Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology*; 32: 477 (2000).
10. Nord JH: Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques. A review. *Gastrointest Endosc*; 28: 102 (1982).
11. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intra-observer and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*; 20: 15 (1994).
12. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al: Formulation and application of a numerical scoring system for accessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*; 1: 431 (1981).
13. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Guisti G: Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol*; 2: 165 (1986).