

Kronik Hepatit B Hastalarında İnvaziv Ve Non-İnvaziv Karaciğer Fibrozis Göstergelerinin Karşılaştırılması

Comparison of Invasive and Non-Invasive Liver Fibrosis Indicators in Chronic Hepatitis B Patients

Abdulkerim ÖZÇELİK¹ , Mehmet ÇELİK¹ , Ahmet ŞAHİN² ,
Mehmet Reşat CEYLAN¹ , Nevin Güler DİNÇER³ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Muğla, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Karaciğer biyopsisi fibrozisin evrenmesi için altın standarttır. Bu işlem oldukça güç, komplikasyonları olan ve invaziv bir işlemdir. Bu çalışmada kronik viral hepatit B tanılı hastalarda karaciğer fibrozisini öngörmede kullanılan non-invaziv yöntem sonuçlarının karaciğer biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve metod: Çalışmaya 2010-2022 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde kronik viral hepatit B tanısıyla takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılmış olan 156 hasta dahil edildi. İSHAK skorlama sistemine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Fibrozisi olmayan ve hafif fibrozisi olan hastalar F0 (Evre 0, 1, 2), orta-ağır fibrozisi olan hastalar ise F1 (Evre 3, 4, 5) olarak gruplandırıldı. Yaş, cinsiyet, hemogram ve biyokimyasal bazı parametreler kullanılarak FIB-4, APRI, AAR, KING, AGAP, FIBROQ, FI, FCI, GPR, GUCI ve ALBI skorları hesaplandı.

Bulgular: Hastaların %74,4'ü (n = 116) F0, %25,6'sı (n=40) ise F1 grubunda yer alıyordu. Hastaların yaş medyanı 39.00 [49-31] yılı. Hastaların 89'u erkek (%57,1) ve 67'si (%42,9) kadındı. FIB-4 ($p<0.001$), APRI ($p<0.001$), KING ($p<0.001$), AGAP ($p<0.001$) ve GUCI ($p<0.001$) skorlamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken diğer skorlamalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ROC analizine göre tanı performansı en yüksek olan non-invaziv skor GUCI (0.796) idi ve bu skor için kesme değeri ≥ 0.70 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmada özellikle tanısal performans bakımından GUCI yararlı bir skor olarak tespit edildi. Karaciğer biyopsisinin invaziv bir işlem olması, komplikasyon riskini taşıması gibi negatif etkileri göz önünde bulundurulduğunda non-invaziv skorlama sistemlerinin fibrozisi tahmin etmede yararlı olacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Fibrozis, Non-invaziv, Hepatit, GUCI

Abstract

Background: Liver biopsy is the gold standard for staging fibrosis. This procedure is quite difficult, has complications and is invasive. Various scores were defined using biochemical tests to define the fibrosis stage and it was aimed to define the fibrosis stage without biopsy.

Materials and Methods: The study included 156 patients who were followed up with a diagnosis of chronic viral hepatitis B and had a liver biopsy performed at the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Harran University Faculty of Medicine Hospital between 2010 and 2022. The patients were divided into two groups according to the ISHAK scoring system. Patients with no fibrosis and mild fibrosis were grouped as F0 (Stage 0, 1, 2), and patients with moderate-severe fibrosis were grouped as F1 (Stage 3, 4, 5). FIB-4, APRI, AAR, KING, AGAP, FIBROQ, FI, FCI, GPR, GUCI and ALBI scores were calculated using age, gender, complete blood count and some biochemical parameters.

Results: 74.4% (n = 116) of the patients were in the F0 group and 25.6% (n = 40) were in the F1 group. The median age of the patients was 39.00 [49-31] years. 89 of the patients were male (57.1%) and 67 (42.9%) were female. While the difference between FIB-4 ($p<0.001$), APRI ($p<0.001$), KING ($p<0.001$), AGAP ($p<0.001$) and GUCI ($p<0.001$) scores was found to be statistically significant, no significant difference was found between other scores. According to ROC analysis, the non-invasive score with the highest diagnostic performance was GUCI (0.796), and the cut-off value for this score was ≥ 0.70 .

Conclusions: In the study, GUCI was found to be a useful score, especially in terms of diagnostic performance. Considering the negative effects of liver biopsy, such as being an invasive procedure and carrying the risk of complications, it can be said that non-invasive scoring systems will be useful in predicting fibrosis.

Keywords: Chronic hepatitis B, Fibrosis, Non-invasive, Hepatitis, GUCI

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Abdulkerim ÖZÇELİK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.ozcelik@outlook.com

Geliş tarihi / Received: 18.10.2024

Kabul tarihi / Accepted: 22.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1569203

Çalışmamız 2024 tarihli 10672030 tez referans numaralı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV), *Hepadnaviridae* ailesinde yer alan, hepatositleri enfekte eden, replikasyon döngüsünü oluşturan ve çekirdekte varlığını sürdüren küçük, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür (1).

Tahminen iki milyar insanda geçmiş veya mevcut HBV enfeksiyonuna dair serolojik kanıtlar bulunmaktadır. Dünya çapında her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon rapor edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 yılı verilerine göre yaklaşık 296 milyon kronik HBV enfeksiyonu tanılı hastanın olduğu, 820.000 kişinin yaşamını yitirdiği raporlandı. HBV enfeksiyonunun doğal seyri akut, inaktif enfeksiyondan karaciğer sirozu (KC-S) ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyebilen aktif kronik enfeksiyona kadar değişen çok çeşitli ve geniş bir sonuç yelpazesine sahiptir (2).

HBV prevelansının düşük olduğu bölgelerde en sık bulaş yolları ortak enjektör kullanımı, yüksek riskli cinsel temastır. Yüksek prevelansa sahip bölgelerde anneden bebeğe vertikal geçiş en sık bulaş yoludur. Sağlam olmayan cilt veya mukozaların gözyaşı, tükürük veya kan içeren sekresyonlarla sık veya uzun süreli teması, diş fırçası gibi kişisel bakım malzemelerinin paylaşılmasından da bulaşma meydana gelebilir (3).

HBV esasen karaciğeri etkilemektedir. Viral proteinler ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim hepatosit hasarı ve doku onarımı döngüsüne yol açar. Bu onarım zamanla ilerleyici karaciğer fibrozuna yol açar. Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi, hastalığın prognozunu belirlenmesi ve tedavinin aciliyetinin yanı sıra tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından hayati öneme sahiptir (4).

Karaciğer biyopsisi kronik karaciğer hastalığının teşhisinde, nekroinflamatuvar aktivitenin derecelendirilmesinde ve karaciğer fibrozunun evrelendirilmesinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Ancak örnekleme hatası, özellikle biyopsi örnekleri küçük veya parçalı olduğunda, karaciğer fibrozisinin derecesinin eksik tahmin edilmesine yol açabilir. Ayrıca karaciğer biyopsisi invaziv olması ve ölüm dahil majör komplikasyonlara neden olabilmesi nedeniyle tekrarlanan değerlendirmeler için uygun değildir. Bu nedenle, karaciğer fibrozunun non-invaziv yöntemlerle değerlendirilmesi için çeşitli serum biyobelirteçleri, birleşik indeksler ve görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır (5). Bu çalışmada kronik viral hepatit B tanılı hastalarda karaciğer fibrozisini öngörmede kullanılan non-invaziv yöntem sonuçlarının karaciğer biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak yapılmış olup 2010-2022 yılları arasında Harran Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran; 18 yaşından büyük, Kronik viral hepatit B tanılı, tedavi kararı verilmek amacıyla karaciğer biyopsisi yapılan hastalar dahil edildi. Dekompanse karaciğer hastalığı, karaciğer sirozu, otoimmün hepatit, insan immun yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus=HIV), hepatit C virüsü (HCV) ko-enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, lökosit (White blood cell=WBC), hemoglobin (HGB), trombosit (platelet=PLT), kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), albumin, total bilirubin, alfa-fetoprotein (AFP), international normalized ratio (INR), gamaglutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfat (ALP) ve karaciğer biyopsisi İSHAK fibrozis skoru kullanıldı.

Fibrosis-4 (FIB-4) indeksi: $[\text{yaş (yıl)} \times \text{AST (IU/L)}] / [\text{trombosit sayısı (10}^9/\text{L)} \times \text{ALT (IU/L)}]^{3/2}$

AST-trombosit oranı indeksi (AST to platelet ratio index=APRI): $\text{AST (U/L)} / \text{AST normalin üst sınırı} \times 100 / \text{PLT (10}^9/\text{L)}$

AST-ALT oranı (AST-ALT ratio=AAR): $\text{AST (U/L)} / \text{ALT (U/L)}$
Göteborg Üniversitesi Siroz indeksi (Göteborg University Cirrhosis index=GUCI): $[\text{AST (U/L)} / \text{AST normalin üst sınırı}] \times \text{INR} \times 100 / \text{PLT (10}^9/\text{L)}$

KİNG: $\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)} \times \text{INR} / \text{PLT (10}^9/\text{L)}$,

Albumin-Bilirubin (ALBI): $(\log[\text{Bilirubin}(\mu\text{mol/L})] \times 0.66) + (\text{Albumin}[\text{g/L}] \times -0.085)$,

Fibrozis indeksi (Fibrosis Index= FI): $8 - 0.01 \times \text{PLT (10}^9/\text{L)} - \text{Albumin (g/dl)}$,

Fibrosis-siroz indeksi (The Fibrosis-Cirrhosis Index=FCI): $(\text{ALP (U/L)} \times \text{bilirubin} [\mu\text{mol/L}]) / (\text{Albumin}[\text{g/L}] \times \text{PLT (10}^9/\text{L)})$,

FİBRO katsayısı (Fibro-quotient=FİBRO Q): $[10 \times \text{Yaş} \times \text{AST (U/L)} \times \text{INR}] / [\text{PLT (10}^9/\text{L)} \times \text{ALT (U/L)}]$,

AGAP Skor: $[\text{AST} \times \text{GGT}] \times [\text{Yaş} / \text{Platelet}^2]$

Gama-glutamyl transpeptidaz/Trombosit oranı (Gamma-glutamyl transpeptidase/ Platelet ratio=GPR): $\text{GGT (IU/L)} / [\text{GGT (IU/L)} \text{ NÜS} \times \text{PLT (10}^9/\text{L})] (6-16)$.

Hastaların patolojik evrelemesinde İSHAK skoru kullanıldı. İSHAK evreleme skoruna göre;

Evre 0: Fibrozis yok

Evre 1: Bazı portal alanlarda fibröz yayılma +/- kısa fibröz septa

Evre 2: Çoğu portal alanda fibröz yayılma +/- kısa fibröz septa

Evre 3: Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme

Evre 4: Portal alanlara fibröz yayılma ve belirgin köprüleşme

Evre 5: Belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral) ve nadir nodüller (inkomplet siroz)

Evre 6: Siroz (17).

Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları ve tetkiklerine ait veriler hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla tarandı. Kan tetkiklerine uygun skorlamalar hesaplandı. İshak fibrozis skoruna göre hastalar iki gruba ayrıldı. Fibrozisi olmayan ve hafif fibrozisi olan hastalar F0, orta-ağır fibrozisi olan hastalar ise F1 olarak kategorize edildi. Evre 0, 1 ve 2 olan hastalar F0 grubunu; evre 3,4 ve 5 olan hastalar F1 grubunu oluşturdu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22 ve Jamovi paket programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ilk olarak hastaların tanımlayıcı özellikleri araştırılmıştır. Sürekli değişkenler

merkezi eğilim ölçülerinden ortalama ve ortanca ile dağılım ölçülerinden standart sapma (std) ve Kartiller Arası Açıklık (interquartile range=IQR) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise yüzde ve frekans ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek amacıyla Tek Örneklem Kolmogorov-Smirnov (KS) testinden yararlanılmıştır. İki gruplu ortalama karşılaştırma testleri için, değişkenlerin normal dağılımı durumunda İki Örneklem Bağımsız T testi, normal dağılım varsayımını sağlamaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon hesaplamalarında, değişkenin normal dağılımı durumunda Pearson, normal dağılmaması durumunda ise Spearman korelasyon katsayılarından yararlanılmıştır. Non-invaziv skorlamaların tanı performansını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirildi. Kesme değerlerinin belirlenmesi için Youden indeksten yararlanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya Harran Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde 2010 -2022 yılları arasında takip edilip karaciğer biyopsisi yapılmış olan 156 kronik HBV enfeksiyonu tanılı hasta dahil edildi. Hastaların %74,4'ü (n = 116) fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan hastalardan, %25,6'ı (n=40) ise ağır fibrozisi olan hastalardan oluşmaktaydı. Bunun dışında %42,9'u (n = 67) kadın, %57,1'i (n=89) erkek, yaş medyanı 39.00[49-31] yılı. İshak fibrozis skoruna göre F0 olan hastaların %43,1'i (n = 50) kadın, %56,9'u (n=66) erkek, yaş medyanı 37.50 [15.00], F1 grubundaki hastaların %42,5 'i (n=17) kadın, %57,5'i (n=23) erkek, yaş ortalaması 42,05±13,085 idi. Bunun dışında F0 ve F1 grubundaki hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.332$). Tüm hastaların laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tüm hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	Medyan [IQR]	Laboratuvar değerleri	Medyan [IQR]
WBC (mm ³)	7032.00 [2600]	ALBUMİN (mg/dL)	4.00 [0.40]
HGB (g/dL)	14.00 [2.20]	T.BİL (mg/dL)	0.70 [0.50]
PLT (mm ³)	233.00 [61.50]	AFP (ng/mL)	2.70 [1.75]
KRE (mg/dL)	0.74 [0.20]	INR	1.00 [0.13]
ALT (U/mL)	37.00 [39.25]	GGT (U/L)	29.00 [22.00]
AST (U/mL)	29.00 [19.00]	ALP (U/L)	84.00 [29.25]

WBC: Lökosit, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, KRE: Kreatinin, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T.BİL: Total bilirubin, AFP: Alfa-fetoprotein, INR: İnternational Normalized Ratio, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz IQR: interquartile range

Hastaların fibrozis grubuna göre laboratuvar değerleri ve ortalama karşılaştırma test sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. F0 fibrozis grubunda WBC, PLT, total bilirubin ortalama değerleri daha yüksek saptanırken; F1 grubunda HGB, kreatinin, AST, ALT, albümin, AFP, INR, GGT, ALP daha ortalaması

daha yüksek saptandı. F0 fibrozis grubundaki hastalar ile F1 fibrozis grubundaki hastaların PLT, ALT, AST, INR ve ALP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 2. Hastaların fibrozis grubuna göre laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	F0	F1	p
WBC (mm ³)	7437.70±1869.67	6987.75±1641.99	0.178
HGB (g/dL)	14.00 [2.40]	14.22±1.81	0.785
PLT(mm ³)	236.50 [64.25]	214.53±69.17	0.002
KRE(mg/dL)	0.700 [0.200]	0.800 [0.300]	0.213
ALT (U/mL)	34.00 [29.25]	61.50 [71.75]	<0.001
AST (U/mL)	25.50 [16.50]	41.50 [43.75]	<0.001
ALB (mg/dL)	4.00 [0.40]	4.022±0.49	0.920
T.BİL (mg/dL)	0.800 [0.500]	0.708±0.303	0.180
AFP (ng/mL)	2.55 [1.55]	3.00 [1.95]	0.073
INR	1.00 [0.11]	1.033±0.09	0.002
GGT (U/L)	29.00 [24.00]	30.00 [22.25]	0.633
ALP (U/L)	81.50 [31.00]	87.00 [22.50]	0.047

Fibrozis gruplarına göre non-invaziv skorlamaların tanımlayıcı istatistikleri Tablo 3 de verilmiştir. Buna göre F1 grubundaki hastalar F0 grubu ile karşılaştırıldığında; F1 grubunda FIB-4, APRI, AAR, KING, AGAP, FIBROQ, FI, FCI, GPR ve GUCI skorları yüksek saptanırken ALBI skoru düşük saptandı.

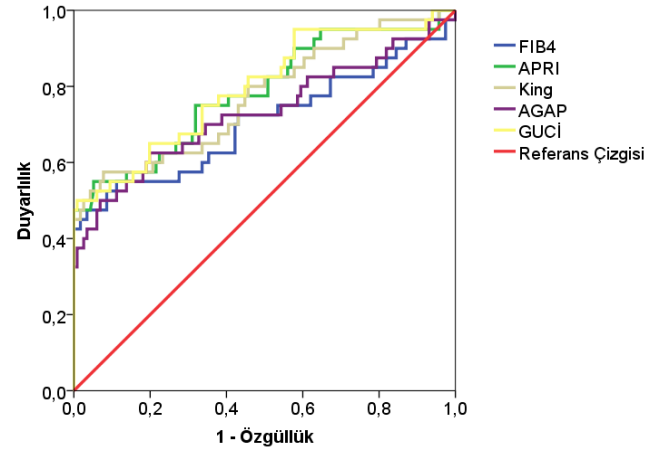
F0 fibrozis grubundaki hastalar ile F1 fibrozis grubundaki hastaların FIB4, APRI, KING, AGAP ve GUCI skorlamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Diğer skorlamalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo 3. Fibrozis gruplarına göre non-invaziv skorlamalarının tanımlayıcı istatistikleri

	F0	F1	p
FIB4	0.748±0.28	1.59±1.33	<0.001
APRİ	0.34[0.24]	0.63 [0.84]	<0.001
AAR	0.79±0.25	0.81±0.31	0.840
KİNG	4.02 [2.59]	9.05 [15.91]	<0.001
AGAP	0.46[0.45]	1.17 [3.65]	<0.001
FIBROQ	1.19[0.79]	1.43[1.73]	0.076
FI	1.53±0.54	1.83±0.94	0.065
FCI	0.057 [0.05]	0.07 [0.08]	0.126
GPR	0.19 [0.18]	0.25 [0.22]	0.070
GUCl	0.32[0.23]	0.65 [0.84]	<0.001
ALBI	-0.436±0.13	-0.469±0.15	0.184

FIB-4: Fibrosis-4 indeksi, APRİ: AST-trombosit oranı indeksi (AST to platelet ratio index), AAR: AST-ALT oranı (AST-ALT ratio), FIBROQ: FİBRO katsayısı (Fibro-quotient score), FI: Fibrozis indeksi (Fibrosis Index), GPR: Gama-glutamil transpeptidaz/Trombosit oranı, GUCl: Göteborg Üniversitesi Siroz indeksi (Göteborg University Cirrhosis index), ALBI: Albümin-bilirubin skoru

Tablo 4 non-invaziv skorlamaların tüm hastalar için ROC analizi sonuçlarını, Şekil 1 ise anlamlı bulunan non-invaziv skorlamalar için ROC eğrilerini göstermektedir. Buna göre, F1 fibrozis grubundaki hastaları tespit etme performansı anlamlı bulunan non-invaziv skorlamalar sırasıyla FIB4, APRİ, KİNG, AGAP ve GUCl olarak bulundu. AUC (ROC eğrisi altında kalan alan) değerleri incelendiğinde, tanı performansı en yüksek olan non-invaziv skorun GUCl (0.796) olduğu ve bu skor için kesme değerinin ≥ 0.70 olduğu görüldü. Anlamlı bulunan tüm non-invaziv skorlamalar için özgüllük yüzdeleri, bir başka ifadeyle, F0 fibrozis grubundaki hastaları doğru ayırt etme başarısı daha yüksek bulundu. Benzer şekilde, anlamlı bulunan non-invaziv skorlamaların NPD yüzdeleri yani F0 fibrozis grubu olarak tahmin edilenlerin gerçekte F0 fibrozis grubu olma oranları daha yüksek bulundu.

**Şekil 1.** Tüm hastalar için anlamlı non-invaziv skorlamaların ROC eğrisi**Tablo 4.** Tüm hastalar için non-invaziv skorlamaların ROC analizi sonuçları

	Kesme Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük(%)	PPD (%)	NPD (%)	AUC	p
FIB4	≥ 1.33	47.50%	96.55%	82.61%	84.21%	0.706	<0.001
APRİ	≥ 0.61	55%	94.83%	78.57%	85.94%	0.786	<0.001
AAR	≤ 0.63	37.50%	70.69%	30.61%	76.64%	0.506	0.916
KİNG	≥ 7.71	57.50%	92.24%	71.88%	86.29%	0.773	<0.001
AGAP	≥ 1.25	50%	93.10%	71.43%	84.38%	0.731	<0.001
FIBROQ	≥ 2.60	27.50%	96.55%	73.33%	79.43%	0.594	0.075
ALBI	≥ -0.54	35%	80.17%	37.84%	78.15%	0.556	0.289
FI	≥ 2.12	40%	87.93%	53.33%	80.95%	0.592	0.083
FCI	≥ 0.07	57.50%	65.52%	36.51%	81.72%	0.581	0.126
GPR	≥ 0.20	67.50%	53.45%	33.33%	82.67%	0.596	0.070
GUCl	≥ 0.70	50%	99.14%	95.24%	85.19%	0.796	<0.001

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, AUC: Eğri altında kalan alan

Tartışma

Kronik hepatitin, kronik parankim hasarından karaciğer sirozu ile sonuçlanan karaciğer fibrozuna yol açtığı gösterilmiştir. Karaciğer fibrozunun farklı aşamaları klinik stratejileri etkileyebilir. Bu nedenle karaciğer fibrozisinin evresinin değerlendirilmesi, HBV ile ilişkili hastalıkların ilerlemesini önleyebilmek adına kritik öneme sahiptir (18). Karaciğer biyopsisi, karaciğer fibroz evresinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir. Ancak invazivlik, ilişkili

komplikasyon riski ve gözlemciler arası değişkenlik gibi sınırlamaları vardır. Bu sınırlamalar göz önüne alındığında, yakın zamanda karaciğer biyopsisinin yerini alacak invaziv olmayan testler geliştirilmiştir (19). Bu çalışmada 2010-2022 yılları arasında Harran Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalına başvuran karaciğer doku biyopsisi yapılmış kronik viral hepatit B hastaları dahil edildi. Hastaların karaciğer biyopsisi sonucunda hesaplanmış olan İSHAK fibrozis skorları, biyopsiden hemen

önce bakılmış biyokimyasal tetkikleri kullanılarak hesaplanan non-invaziv fibrozis göstergesi skorlar ile karşılaştırıldı. Çalışmaya 156 hasta dahil edildi. Bu çalışmada non-invaziv yöntemlerin karaciğer biyopsisi sonucundaki histopatoloji sonuçlarını ne kadar yansıttığının ve fibrozisi ön görmede hangi skorlama sistemlerinin daha etkili olduğunun araştırılması amaçlandı.

Aygün ve ark. (20) çalışmasında 140 hastanın karaciğer biyopsi sonuçları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde 57 (%40,7) hastada düşük fibrozis skoru (evre 0-2) saptanırken 83 (%59,3) hastada yüksek fibrozis skoru (evre 3, 4) saptanmış. Düşük fibrozis skoru olan hasta grubu ile yüksek fibrozis skoru olan hasta grubu arasında total bilirübin, ALP, total protein, PTZ, HGB, HBsAg titresi, HBV DNA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) iki grup arasında yaş, AST, ALT, PLT, GGT, albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda fibrozisi olmayan ve hafif fibrozisi olan hastalar ile ağır fibrozisi olan hastalar arasında ALT ($p<0.001$), AST ($p<0.001$), PLT ($p=0.002$), INR ($p=0.002$), ve ALP ($p = 0.047$) değerleri için anlamlı fark saptandı.

Akgül ve ark. (21) çalışmasında KHB tanılı 171 hasta değerlendirmiş, İshak skoruna göre fibrozis skoru 0-1 olan hastalar düşük fibrozis, skoru 2 ile 6 arasında olanlar yüksek fibrozis olarak kategorize edilmiş. Hastaların karaciğer biyopsisi histopatoloji sonuçları ile AAR, APRI, FIB-4, API, GUCI, CDS ve KING skorları karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır ($p>0.05$). Fibrozis varlığı ile FIB-4, AAR, API, APRI, CDS, GUCI ve KING skorları arasında herhangi bir korelasyon bulunamadığı ifade edilmiştir. Ayrıca HBV DNA düzeyi ileri fibrozisde anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (21). Şahin ve ark. tarafından 2018 yılında yayınlanan çalışmaya 158 hasta dahil edilmiş. Çalışmaya alınan hastalar karaciğer biyopsi sonuçlarına göre 2 ana gruba ayrılarak; İshak fibrozis skoru ≥ 3 anlamlı fibrozis, ≤ 2 ise anlamlı olmayan fibrozis

olarak kabul edilmiş. Anlamlı fibrozis grubunda 92, anlamlı fibrozis olmayan grupta ise 66 hasta tespit edilmiş. Her iki gruptaki hastalarda 10 farklı non-invaziv fibrozis skoru ayrı ayrı hesaplanmış. Bu amaçla literatürde daha önceden kullanılan PAPAS, AAR (AST/ALT oranı), FORNS indeks, FIB-4 indeksi, LOK indeks, AP (AST/Platelet) oranı, FIBROQ indeks, KING skoru, CDS (Bonacini indeksi) ve RPR (RDW/Platelet oranı) indeksleri ile hepatik fibrozis değerleri tüm hastalar için ayrı ayrı hesaplanmış. Çalışmada LOK, FIB-4, Fornis, AP indeksi, CDS ve RPR için p değeri anlamlı ($p<0,05$) olarak bulunurken, Kings, Fibro-Q test, PAPAS ve AAR indeksleri için istatistiksel olarak farklılık gösterilememiştir. Çalışmada ROC analizine göre non-invaziv indekslerin cutt-off değerleri sırasıyla AAR = 0,562, Fornis indeks = 0,604, FIB-4 indeks = 0,608, PAPAS skoru = 0,565, AP indeksi= 0,625, Fibro-Q indeks = 0,589, Kings skoru = 0,590, CDS = 0,598, RPR = 0,614 ve Lok indeks = 0,631 olarak belirlenmiş. Yazarlar bu veriler ışığında KHB hasta grubunda Lok indeksinin fibrozis tesbitinde en etkin non-invaziv yöntem olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ROC analizine göre non-invaziv skorların cutt-

off değerleri sırasıyla FIB-4=1.33, APRI=0.61, AAR=0.63, KING=7.71, AGAP=1.25, FIBROQ=2.60, ALBI= 0.54, FI=2.12, FCI=0.07, GPR=0.20 GUCI=0.70 olarak belirlendi. Çalışmamızda F1 fibrozis grubundaki hastaları tespit etme performansı istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) bulunan non-invaziv skorlamalar sırasıyla FIB4, APRI, KING, AGAP ve GUCI olarak bulundu. AUC (ROC eğrisi altında kalan alan) değerleri incelendiğinde, tanı performansı en yüksek olan non-invaziv skorun GUCI (0.796) olduğu ve bu skor için kesme değerinin ≥ 0.70 olduğu görülmektedir.

Karacaer ve ark. (22) çalışmasında 277 hastayı İshak fibrozis skoruna göre ilk grupta hafif fibrozis (0-2) ve ikinci grupta yüksek fibrozis (3-6) olmak üzere iki gruba ayırmış. Çalışmada FIB-4, GUCI, KING, APRI, FIBROQ, AAR skorları incelenmiş. İki çalışmada da GUCI, KING, APRI, FIB-4 skorları için istatistiksel açıdan anlamlı farklar görüldü. Her iki çalışmada AAR skoru için iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda FIBROQ skoru için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken, bu çalışmada FIBROQ skoru anlamlı tespit edilmiştir.

Okdemir ve ark. (8) çalışmasında yeni geliştirdikleri AST x GGT x Yaş / Platelet² olarak formülize edilmiş AGAP skorunu hesaplamış. Fibrozis skoru düşük (0-2) ve yüksek(3-5) olan iki grup karşılaştırıldığında AGAP skoru için cut-off değeri 3.289 iken AUC 0.842, sensitivite %77, spesifite %77, PPD %77.67, NPD %77.61, $p<0.001$ olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda cut-off değeri 1.25 iken AUC 0.731, sensitivite %50, spesifite %93.10, PPD %71.43, NPD %84.38 olarak tespit edildi ($p<0.001$). İki çalışmada da AGAP skoru için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Ben Ayed ve ark. (23) çalışmasında KHB tanısı alan toplam 179 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiş. Tanı anında AAR, GPR, APRI ve FIB-4 skorları hesaplanmış. Daha sonra APRI ve FIB-4 puanlarını yeni bir birleşik puanda birleştirmiş. Çalışmaya dahil edilen hastaların karaciğer biyopsi sonuçları METAVİR evrelemesine göre 3 gruba ayrılmış (F0-1, F2 ve F3-4 olmak üzere 3 grup). APRI ve FIB-4 skorları için her iki çalışmada p değeri anlamlı ($p<0,05$) saptanmıştır. İki çalışmada da AAR ve GPR skoru için istatistiksel açıdan anlamlı p değeri elde edilememiştir.

Bir diğer non-invaziv test olan ALBI skoru başlangıçta sirozlu hastaları prognozlarına göre sınıflandırmak için oluşturulmuştur. Fujita ve ark. 2019 yılında yayınladıkları çalışmada hepatit C hastalarında kronik hepatit ve sirozda karaciğer fibrozisi evrelemesi için ALBI skorunun tanısız yeteneklerini değerlendirmiş. ALBI skoru istatistiksel açıdan anlamlı saptanmış (24). Bizim çalışmamızda ALBI skoru için anlamlı farklılık saptanmadı.

GPR skoru hepatik fibrozun öngörülmesinde büyük değere sahip olan, hepatik fibrozun derecesini değerlendirmek için yeni bildirilen bir modeldir. Hu ve ark. 2017 yılında yayınladıkları bir çalışmada 390 hastayı retrospektif incelemiş. Karaciğer biyopsi sonuçlarına göre hepatik fibrozis dereceleri F1'den F4'e GPR skorunun hepatik fibrozis evresi ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüş (25). Bizim çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.

Ahmad ve ark. (16) çalışmasında HCV ile enfekte 157 hastayı incelemiştir. HCV fibrozunu ayırt etmek için kullanılan AAR, APRI, FI, FIB-4 skorlarını test etmiştir. ALP, bilirubin, serum albümini ve trombosit sayısından oluşan yeni bir fibrozis-siroz indeksi (FCI) elde etmiştir. $FCI = [(ALP \times Bilirubin) / (Albümin \times Trombosit \text{ sayısı})]$. Fibrozis evrelerini F0-F1 (minimal fibrozis), F2-F3 (ileri fibrozis), F4 (siroz) ve F2-F4 (önemli fibrozis) olarak gruplandırmıştır. AAR dışındaki APRI, FI ve FIB-4 indekslerinin düzeyinde fibrozis ile korele anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda FCI ve FI skorları için istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç olarak kronik viral hepatit B yaklaşık dünyada 300 milyon insanı etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık ilerleyen dönemde karaciğer fibrozisi ve beraberinde karaciğer sirozu, karaciğer kanseri, karaciğer yetmezliği gibi mortalite ve morbiditesi yüksek durumlara neden olmaktadır. Karaciğer fibrozisi ileri evrelerde olan hastaların tespiti ve bu hastalara antiviral tedavinin başlanması açısından fibrozisin evresini belirlemek bu sebeple oldukça önemlidir. Karaciğer biyopsisi fibrozis evresini belirlemek için günümüzde altın standart yöntemdir. Kanama, işlem sonrası ağrı, batın içi organ yaralanması gibi çeşitli hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca işlem bütün karaciğer parankimi hakkında yeterli görüş bildirmemektedir. İşlemin tekrarlanması hasta konforu için güçtür. Bu nedenle uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği daha kolay yöntemlere ihtiyaç vardır. Karaciğer fibrozisini test eden non-invaziv skorlar geliştirilmiştir. Literatür tarandığında bu skorların HCV, HBV, HCC ve HCV-HIV ko-enfeksiyonu gibi kronik karaciğer hastalarında çeşitli çalışmalarda fibrozis evreleri ile korelasyonu incelenmiştir. Karaciğer hastalığının evresi ile korele olan çeşitli biyokimyasal parametreler kullanılarak bu skorlar hesaplanmıştır. Bu çalışmamızda FIB-4, APRI, AAR, KING, AGAP, FIBROQ, FI, FCI, GPR, GUCI ve ALBI olmak üzere 11 non-invaziv skoru inceledik. FIB4, APRI, KING, AGAP ve GUCI skorlamaları istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken; AAR, FIBROQ, FI, FCI, GPR ve ALBI skorları literatür ile uyumsuz şekilde anlamsız tespit edildi. Tüm hastalar için incelendiğinde tanı performansı en yüksek olan non-invaziv skorun GUCI olduğu saptandı. Kronik HBV hastalarında non-invaziv skorlar tedavi kararı vermek için kullanılabilir.

Etik onam: Bu çalışmanın yapılabilmesi için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 22.05.2023 tarih ve HRÜ/2023/09/15 sayılı karar ile izin alındı. Çalışmadaki tüm işlemler Dünya Tabipleri Birliği Helsinki Bildirgesine göre yapıldı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Literatür Tarama: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Tasarım: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Veri toplama: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Analiz ve yorum: A.Ö., M.Ç., N.G.D.

Makale yazımı: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Eleştirel incelenmesi: A.Ö., M.Ç., N.G.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies. International journal of molecular sciences. 2020;22(1): 213-224.
2. Sant'Anna TB, Araujo NM. Hepatitis B Virus Genotype D: An Overview of Molecular Epidemiology, Evolutionary History, and Clinical Characteristics. Microorganisms. 2023;11(5): 1101-1105.
3. Koc Ö M, Robaey G, Yildirim B, Posthouwer D, Hens S, Koek GH. Horizontal hepatitis B virus transmission through non-sexual close contact in Turkish chronic hepatitis B patients living outside of Turkey. Acta gastro-enterologica Belgica. 2018;81(4):503-508.
4. Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Annals of translational medicine. 2017;5(3):40-53.
5. Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. World journal of gastroenterology. 2014;20(34):12031-12038.
6. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md). 2003;38(2):518-526.
7. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology (Baltimore, Md). 2006;43(6):1317-1325.
8. Okdemir S, Cakmak E. A novel non-invasive score for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Ann Hepatol. 2022;27(1):100544. doi: 10.1016/j.aohp.2021.100544.
9. Ohta T, Sakaguchi K, Fujiwara A, Fujioka S, Iwasaki Y, Makino Y, et al. Simple surrogate index of the fibrosis stage in chronic hepatitis C patients using platelet count and serum albumin level. Acta medica Okayama. 2006;60(2):77-84.
10. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. Gut. 2016;65(8):1369-1376.
11. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(6):550-558.
12. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. Scandinavian journal of gastroenterology. 2005;40(7):867-872.
13. Hsieh Y-Y, Tung S-Y, Lee I-L, Lee K, Shen C-H, Wei K-L, et al. FibroQ: an easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. Chang Gung Med J. 2009;32(6):614-622.
14. Cross TJ, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. European journal of gastroenterology & hepatology. 2009;21(7):730-738.
15. Asfuroğlu-Kalkan E, Soykan İ. Kronik Hepatit B Hastalarında

- Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorum Sistemlerinin Yeri. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*. 2022;35(3): 164-170.
16. Ahmad W, Ijaz B, Javed FT, Gull S, Kausar H, Sarwar MT, et al. A comparison of four fibrosis indexes in chronic HCV: development of new fibrosis-cirrhosis index (FCI). *BMC gastroenterology*. 2011;11(4): 1-10.
 17. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-699.
 18. Zeng DW, Dong J, Liu YR, Jiang JJ, Zhu YY. Noninvasive models for assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(29):6663-6672.
 19. Cheng R, Tan N, Luo H, Kang Q, Xu X. Noninvasive Methods for Detecting Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Single-Center Retrospective Study. *Infection and drug resistance*. 2023;16(9):6323-6331.
 20. Aygün, C., Gözel, N., Demirel, U., Yalınz, M., Özercan, İ. H., & Bahçecioglu, İ. H. Kronik viral hepatit B tanısı olan hastalarda serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu ilişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2010;15(2): 74-78.
 21. Akgül F, Çakırca TD. Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorum Sistemlerinin Yeri. *Kocaeli Med J* 2023;12 (2): 210-215.
 22. Karacaer Z, Avcı Ö, Yılmaz Karadağ F. King's Score may be More Effective in the Determination of Severe Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infections. *Viral Hepatitis Journal/Viral Hepatit Dergisi*. 2017;23(1): 20-25.
 23. Ben Ayed H, Koubaa M, Yaich S, Rekik K, Ben Jemaa T, Maaloul I, et al. A new combined predicting model using a non-invasive score for the assessment of liver fibrosis in patients presenting with chronic hepatitis B virus infection. *Medecine et maladies infectieuses*. 2019;49(8):607-615.
 24. Fujita K, Oura K, Yoneyama H, Shi T, Takuma K, Nakahara M, et al. Albumin-bilirubin score indicates liver fibrosis staging and prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology research : The official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2019;49(7):731-742.
 25. Hu YC, Liu H, Liu XY, Ma LN, Guan YH, Luo X, et al. Value of gamma-glutamyltranspeptidase-to-platelet ratio in diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(41):7425-7432.