



T. C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORTALAMA PLATELET
HACMİ/PLATELET ORANI (MPVP), ORTALAMA PLATELET
HACMİ/LENFOSİT ORANI (MPVL),
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLR)
NÖTROFİL/ALBUMİN ORANI (NPAR)
İLE FİBROZİS İLİŞKİSİ**

Dr. Abdullah ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe KEFELİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2025



T. C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORTALAMA PLATELET
HACMİ/PLATELET ORANI (MPVP), ORTALAMA PLATELET
HACMİ/LENFOSİT ORANI (MPVL),
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLR)
NÖTROFİL/ALBUMİN ORANI (NPAR)
İLE FİBROZİS İLİŞKİSİ**

Dr. Abdullah ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe KEFELİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2025

TEŞEKKÜR

Öncelikle tüm meslek hayatımda yanımda olan tez yazım sürecinde maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim yol arkadaşım, kıymetli eşim Buket ŞAHİN'e ve moral kaynağım biricik oğlum Ali Raşit ŞAHİN'e;

Dünyaya geldiğim ilk andan itibaren desteğini üzerimden eksik etmeyen Babam Ramazan ŞAHİN'e ve hayatımın her anında yardımına koşan, emek veren Annem Sema ŞAHİN'e;

Sevgili kardeşim Zeynep ALTIN ve değerli eşi Ahmet Fatih ALTIN'a, biricik yeğenim Elif ALTIN'a; motivasyon kaynağım Betül ŞAHİN'e,

Tez yazım süreci ve asistanlık sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe Kefeli hocama;

Tez Savunma Sınavına katılım davetimizi geri çevirmeyen ve akademik gelişimimde çok emekleri olan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Berrin AKIN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Alper TOPAL'a;

Asistanlık hayatımda babacan tavırlarıyla üzerimde çok emeği olan Bölüm Başkanımız Prof. Dr. A. Özgür YENİOVA'ya ve Doç. Dr. Hakan ŞIVGIN'a, Doç. Dr. Şafak ŞAHİN'e, Yoğun bakım eğitimimde katkıları olan Prof. Dr. Türker TAŞLIYURT'a, Dr. Nilgün SAVAŞ'a ve her sorunumda desteğini hissettiğim Dr. Öğr. Üyesi Süheyla UZUN'a, Prof. Dr. Abdurrahman ŞAHİN'e;

Asistanlık eğitimimde ayrı yeri olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Merve Çatak'a;

Çalışmalarımda sürekli yanımda olan aynı tandemde bulunmaktan keyif aldığım değerli kardeşim Dr. Sefa ÇETİNKAYA'ya, uzun yıllardır birlikte olduğum dert ortağım kardeşim Dr. Muhammed İNANÇ'a, teknik ve literatür desteği için Dr. Erhan HAMZAÇEBİ'ye;

Her daim abiliğini hissettiğim, asistanlık hayatımda çok emeği olan yardımlarını maddi ve manevi her zaman hissettiğim Dr. Ali ŞAHİN'e;

İç Hastalıkları Anabilim dalındaki tüm hocalarıma ve çok kıymetli mesai arkadaşlarım İç Hastalıkları asistanları, kıymetli ablalarım Dr. Fatma Dilek ZADELEROĞLU'na ve DR. Nigâr Tepe KARAKIŞ'a, Dr. Enes ÖNEL'e, Dr. Aslan MEHDİ'ye, Dr. Merve ERGİN'e, Dr. Cevat TALAY'e, Dr. Sinan SAVAŞ'a, Dr. Emre ERBİN'e, Dr. Hakan GÜR'e, Dr. Fatma Nur Esma AKDAĞ'a, Dr. Kürşat Enes ULU'ya; Dahiliye Uzmanı Dr. Rıdvan ÇÖPÜR'e

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi'ndeki tüm dostlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden türetilen oranların (MPVP, MPVL, NLR, NPAR, PLR) ve yaygın kullanılan non- invaziv skorların (AST/Platelet Oranı (APRI), Fibrozis-4 skoru (FİB-4)) Kronik Hepatit B (KHB) ilişkili karaciğer fibrozisini öngörmedeki tanısal değerini araştırmaktır.

Yöntem: Tek merkezli, retrospektif ve kesitsel bu çalışmaya, 2010–2024 yılları arasında karaciğer biyopsisi yapılmış 600’ün üzerinde hastadan seçilen 117 KHB hastası (60 erkek, 57 kadın) dahil edilmiştir. Fibrozis METAVİR skoru ile F0–F4 arasında sınıflanmış, ayrıca ikili (F0–F1/F2–F4) ve üçlü (F0–1/F2/F3–4) kategoriler oluşturulmuştur. FİB-4 skoruna ikili ($\leq 2,67$ / $> 2,67$) ve üçlü ($\leq 1,45$ / $1,45–3,25$ / $\geq 3,25$) oluşturulmuş ve hematolojik oranlar ile ilişkisi tespit edilmiştir. Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) 0–18 aralığında değerlendirilmiş. ROC analizi, korelasyon ve regresyon testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunun ortalama yaşı $49,2 \pm 13,7$ yıl olup %6’ında siroz saptanmıştır. NPAR ile HAI arasında anlamlı ilişki bulunmuş; FİB-4 ile MPVP ($r=0,462$) ve MPVL ($r=0,464$) arasında orta düzeyde, NLR ile zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır. İleri fibrozis grubunda NLR, GPR ve NPAR ile anlamlı ilişki bulunmuştur. ROC analizlerinde NLR’nin AUC değeri 0,566, NPAR için değer 0,582’dir. MPVP, MPVL ve PLR’nin ayırt ediciliği düşük bulunmuştur. FİB-4 ileri fibrozisi öngörmeye daha yüksek doğruluk göstermiştir.

Sonuç: KHB’de hemogram ve biyokimyasal temelli oranlar tek başına ileri fibrozisi güvenilir şekilde öngörememektedir. Ancak MPV-temelli oranlar, FİB-4 ile orta düzeyde ilişki göstermiş, NLR, NPAR ve GPR’nin ileri fibrozis ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. NLR ise zayıf ayırt ediciliğe sahip bulunmuştur. HAI ile NPAR ilişkili bulunmuş, HAI skoru arttıkça NPAR’de artış izlenmiştir. Bu parametreler, klinik pratikte FİB-4 ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte destekleyici olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B; fibrozis, non-invaziv belirteçler; NLR; MPV; MPVP; MPVL; NPAR; PLR; FİB-4; APRI.

ABSTRACT

Objective: To investigate the diagnostic value of ratios derived from hematological and biochemical parameters (MPVP, MPVL, NLR, NPAR, PLR) and commonly used non-invasive scores (APRI, FIB-4) in predicting liver fibrosis associated with Chronic Hepatitis B.

Methods: This single-center, retrospective, cross-sectional study included 117 patients with HCC (60 male, 57 female) selected from over 600 patients who underwent liver biopsy between 2010 and 2024. Fibrosis was classified between F0 and F4 using the METAVIR score, and binary (F0–F1/F2–F4) and ternary (F0–1/F2/F3–4) categories were also created. The FIB-4 score was created as binary ($\leq 2,67$ / $> 2,67$) and ternary ($\leq 1,45$ / $1,45–3,25$ / $\geq 3,25$) and its relationship with hematological ratios was determined. The Histological Activity Index (HAI) was evaluated on a scale of 0-18. ROC analysis, correlation, and regression tests were used.

Results: The mean age of the study group was $49.2 \pm 13,7$ years, and cirrhosis was detected in 6% of the participants. A significant relationship was found between NPAR and HAI; a moderate correlation was observed between FIB-4 and MPVP ($r=0.462$) and MPVL ($r=0.464$), and a weak correlation was found with NLR. A significant relationship was found between NLR, GPR, and NPAR in the advanced fibrosis group. In ROC analyzes, the AUC value for NLR is 0.566, and for NPAR, the value is 0.582. MPVP, MPVL, and PLR were found to have low discriminatory power. FIB-4 has shown higher accuracy in predicting advanced fibrosis.

Conclusion: Hemogram and biochemical-based ratios alone cannot reliably predict advanced fibrosis in CHB. However, MPV-based ratios showed a moderate correlation with FIB-4, and it was found that NLR, NPAR, and GPR may be associated with advanced fibrosis. NLR, on the other hand, was found to have poor discriminative ability. A relationship was found between HAI and NPAR; as the HAI score increased, an increase was observed in NPAR. These parameters can be used supportively in clinical practice alongside FIB-4 and imaging methods.

Keywords: Chronic hepatitis B; fibrosis; non-invasive markers; NLR; MPV; MPVP; MPVL; NPAR; PLR; FIB-4; APRI.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. Non-İnvaziv testler	3
1.1.1. Görüntüleme Yöntemleri	3
1.1.2. Serum Parametreleri, Oranlar ve Skorlamalar	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Hepatit B virüsü.....	7
2.1.1. Viroloji	7
2.1.2. Tanı ve seroloji	10
2.1.3. Bulaşma Yolları	12
2.1.4. Kronik Hepatit B Doğal Seyri.....	13
2.1.5. Kronik Hepatit B Fazları	13
2.1.6. Kronik Hepatit B Komplikasyonları.....	15
2.1.7. Fibrozis Ve Histopatolojik Skorlamaları	18
2.1.7.1. Fibrozis	18
2.1.7.2. Karaciğer Patolojisi Skorlama Sistemleri	21
2.1.8. Non-İnvaziv Testlerin Kullanımı	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Araştırma Tipi.....	31
3.2. Çalışma Popülasyonu	31
3.3. Veri Toplama ve Değiştirilen Değişkenler	32
3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	33
3.3.2. Dışlama Kriterleri.....	33
3.4. YÖNTEM	33
3.5. İstatistiksel Analiz	34
3.6. Etik Kurul Onayı	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKÇA.....	73

KISALTMALAR

KHB	Kronik Hepatit B
NİT	Non-İnvaziv Testler
HAI	Histolojik Aktivite İndeksi
FİB-4	Fibrozis-4 Skoru
APRI	AST to Platelet Ratio Index
MPV	Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
PLT	Platelet (Trombosit)
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
GGT	Gamma-Glutamil Transferaz
ALB	Albumin
TBIL	Total Bilirubin
DBIL	Direkt Bilirubin
NLR	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (Nötrofil-Lenfosit Oranı)
PLR	Platelet-to-Lymphocyte Ratio (Trombosit-Lenfosit Oranı)
NPAR	Neutrophil-to-Albumin Ratio (Nötrofil-Albumin Oranı)
MASLD	Metabolik Disfonksiyon İlişkili Karaciğer Hastalığı
MPVP	MPV/PLT Oranı
MPVL	MPV/Lenf Oranı
NEU	Nötrofil Sayısı
LENF	Lenfosit Sayısı
WBC	White Blood Cell (Beyaz kan Hücresi)

ROC	Receiver Operating Characteristic (Alıcı işletim karakteristiği)
AUC	Area Under Curve (Eğri altında kalan alan)
HBV	Hepatit B Virüsü
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
SS	Standart Sapma
CAA	Inter quartil (çeyrekler) arası aralık
EASL	Avrupa Karaciğer Araştırmaları Topluluğu
IASL	Uluslararası Karaciğer Araştırmaları Topluluğu
LSEC	Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri
HSC	Hepatik stellat hücreleri
ECM	Hücre dışı matrix
TGF- β	Tümör Growth Faktör- β
PDW	Platelet Dağılım Genişliği

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1.** Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun fazları ve özellikleri
- Tablo 2.** Karaciğer patolojisi değerlendirme sistemlerinin korelasyonları
- Tablo 3.** Modifiye HAI Değerlendirmesi
- Tablo 4.** İshak evrelemesi
- Tablo 5.** Hastaların demografik, FİB-4 skoru, fibrozis derecesi ve siroz durumuna göre dağılımı
- Tablo 6.** Hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin dağılımı
- Tablo 7.** Cinsiyete göre yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırması
- Tablo 8.** FİB-4 skoruna göre ikili sınıflamaya göre yaş, biyokimyasal, hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırması
- Tablo 9.** Fibrozis derecesine göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması
- Tablo 10.** FİB-4 skoruna göre üçlü sınıflandırma ile biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması
- Tablo 11.** Fibroze göre ikili sınıflama biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması
- Tablo 12.** HAI ve FİB-4 skoru ile değerlerin korelasyonu
- Tablo 13.** NPAR, PLR, MPV, NLR, FİB-4 ve MPVL değerlerinin Fibrozis belirlemedeki etkisi
- Tablo 14.** FİB-4 sınıflamalarına göre biyokimyasal ve hematolojik oranların korelasyonu karşılaştırması
- Tablo 15.** Fibrozis derecesi regresyon analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. NPAR oranının $F \geq 2$ fibrozisi öngörmedeki ROC Eğrisi

Şekil 2. MPV oranının $F \geq 2$ fibrozisi öngörmedeki ROC eğrisi

Şekil 3. FİB-4 skorunun $F \geq 2$ fibrozisi öngörmedeki ROC Eğrisi

Şekil 4. MPVP oranının $F \geq 2$ fibrozisi öngörmedeki ROC Eğrisi

Şekil 5. PLR oranının $F \geq 2$ fibrozisi öngörmedeki ROC Eğrisi

Şekil 6. NLR oranının $F \geq 2$ fibrozisi öngörmedeki ROC Eğrisi

Şekil 7. Değerlendirilen oranları $F \geq 2$ fibrozisi öngörmedeki ROC Eğrisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. 1981 yılında etkili ve güvenli aşının geliştirilmesi ve Türkiye’de 1998 yılından itibaren ulusal aşılama programlarının başlatılması ile enfeksiyon prevalansında belirgin bir azalma sağlanmıştır. Ancak son yıllarda artan düzensiz göç hareketleri ve sosyal faktörler nedeniyle HBV sıklığında yeniden bir artış gözlenmektedir. Kronikleşme eğilimi, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişimi gibi ciddi komplikasyonlara yol açması nedeniyle HBV, halen önemli bir enfeksiyöz ajan olarak dikkat çekmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 2022 yılı Global Hepatit Raporu’na göre, dünya genelinde yaklaşık 254 milyon kişi Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu ile yaşamaktadır. Aynı yıl viral hepatitlere bağlı toplam 1,3 milyon ölüm bildirilmiş, bu ölümlerin yaklaşık 1,1 milyonunun HBV ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak küresel veriler, HBV taşıyan bireylerin yalnızca %13’ünün tanı aldığını ve %3’ünün antiviral tedavi altında olduğunu ortaya koymaktadır (2).

Ülkemizde 2015 yılında yayınlanan TURHEP çalışması verilerine göre KHB’nin önceki çalışmalara göre prevalansında azalma tespit edilmesine rağmen aşılama oranının özellikle Türkiye’nin doğusuna doğru gidildikçe daha düşük olduğu ve Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) (+) vakalarda bile farkındalığın %12’nin altında olduğu tespit edilmiştir. Toplumsal farkındalık, aşı çalışmasına hız verilmesi ve eğitim programları önerilmiştir (3). Hastalığın erken tanısı ve uygun tedaviye erişimin artırılması, siroz ve HSK gibi komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle çocukluk döneminde enfekte olan

bireylerde, ileri yaşlarda siroz ve karaciğer kanseri gelişme riski %25–40 arasında bildirilmektedir.

Karaciğer fibrozisi, sirozun erken ve geri dönüşümlü evresi olarak kabul edilir. Fibrozis derecesinin belirlenmesi, tedavi endikasyonunun değerlendirilmesi, hastalığın prognozunun öngörülmesi ve hasta yönetiminin planlanmasında temel belirleyicilerden biridir. Fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir (4). Biyopsi genel olarak güvenli bir yöntem olsa da invaziv yapısı, komplikasyon riski (kanama, enfeksiyon, organ yaralanması vb.), çeşitli nedenlerle hastanede yatış gereksinimi, örnekleme yetersizliği, gözlemci bağımlılığı ve yüksek maliyet gibi kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır.

Literatürde karaciğer biyopsisine bağlı majör komplikasyon oranı %1, mortalite oranı ise %0,01–0,001 olarak bildirilmiştir (5). Fibrozisin ilerlemesi, hastalığın durumu ve aktif karaciğer inflamasyonunun derecesine bağlı olarak hızlı, yavaş veya sporadik olarak seyredebilir (6). Karaciğer fibrozisinin erken tespiti ve doğru evrelemesi, prognozun belirlenmesi, tedaviye başlama zamanının belirlenmesi ve son dönem karaciğer hastalığı ile HSK'nin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (7). İnvaziv testler için uygun fiziksel koşulların her zaman sağlanamadığı ve hastaya bağlı risklerin de mevcudiyeti göz önünde bulundurulduğunda non-invaziv testlerin (NİT) ve görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ve uygulanması halk sağlığı açısından günümüzde giderek önem kazanmaktadır (8).

Son yıllarda, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesine yönelik birçok serolojik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Serum aminotransferazları ve HAİ ilişkisi dahil olmak üzere birçok oran ve hematolojik değer ile çalışmalar yapılmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri ile HAİ arasında korelasyon tespit edilmiştir (9). Skorlamalar arasında Fibrozis-4 (FİB-4) skoru, AST/PLT oranı (APRİ), King, Bonacini, FibroQ, AST/ALT oranı ve GGT/PLT oranı sayılabilir (10). Ayrıca radyolojik ve elastografik

yöntemler (örn. FibroScan®, MRE) karaciğerin fiziksel özelliklerini ve fibrozis derecesini değerlendirmede kullanılmaktadır.

1. 1. Non-İnvaziv Testler

1. 1. 1 Görüntüleme Testleri

Kronik Hepatit B hastalarında karaciğer değerlendirmesinde serum biyobelirteçleri haricinde NİT olarak görüntüleme temelli testler de kullanılmaktadır (11, 12).

a) Titreşim Kontrollü Geçici Elastografi: Vibration Controlled Transient Elastography (VCTE) testi 2003 yılında karaciğer fibrozisinin tek boyutlu elastografi ile invaziv girişim olmadan belirlenmesi için oluşturulmuştur. Bu incelemede, bir ultrason dönüştürücüsü tarafından üretilen düşük genlikli, düşük frekanslı kesme (shear) dalgalarının karaciğer dokusu boyunca yayılması ölçülerek karaciğer sertliği değerlendirme yapılmaktadır. Vibration Controlled Transient Elastografinin karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında yüksek tekrarlanabilirlik ve iç tutarlılığı olduğu belirlenmiştir. Bu test karaciğer fibrozisini değerlendirmek açısından hızlı, güvenilir, tekrarlanabilir ve en sık olarak kullanılan validitesi en yüksek elastografi testi olarak kabul edilmektedir. KHB dışında metabolik disfonksiyon-ilişkili karaciğer hastalığı (MASLD) ilişkili karaciğer fibrozisini erken tespit etmek için kullanılabileceğinden bahsedilmiştir (13).

b) Akustik Radyasyon Kuvvet İmpuls Elastografisi: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastografisi testi ile karaciğer sertliği belirlenmektedir. KHB hastalarında bu teknik ile fibrozis evresinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma olsa da NİT'lerden biri olarak incelenmektedir. Bu testin önemli kısıtlılıkları arasında USG açısından ciddi eğitimi bulunan teknik personel gereksinimi, testin yapılacağı ilgi alanının belirlenmesinde yaşanan zorluklar,

ölçümün çok dar bir aralıkta sonuç vermesi, komorbid hastalık etkilerinin dışlanamaması durumları gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır.

c) Manyetik Rezonans Elastografi (MRE): Bu teknik MR görüntüleme temeline dayanmaktadır. MRE'nin MASLD hastalarında fibrozis evrelemesinde karaciğer biyopsisinin güçlü bir alternatifi olduğu bildirilmiştir. Bu testin, KHB hastalarında serum belirteçleri ile yapılan karaciğer fibrozisi ile sirozu değerlendirmesinden daha iyi sonuçlar verebileceği belirlenmiştir. Karaciğer fibrozisinde F0-F4 arasında VCE'den sensitivitesi ve spesifitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Ek olarak karaciğer biyopsisi ile elde edilen sonuçlara da benzer sonuçlar sağladığı aynı çalışmada gösterilmiştir

ç) İki Boyutlu Kesme-Dalga Elastografisi (2D-SWE): Bu test tekniğinde USG-temelli iki boyutlu (2D – two dimensional) görüntüleme ve kesme-dalga metodu kullanılmaktadır. Doku elastisitesi renkler ile kodlanmış görüntülerin karşılaştırılması ile gösterilmektedir ve böylelikle doku sertliği belirlenmektedir. 2D-SWE testinin, toplam 2623 KHB hastasını içeren 11 çalışmanın sonuçları ile oluşturulmuş bir meta-analiz verisine göre 7,91 kilo paskal ortalama eşik değerinin belirgin karaciğer fibrozisini %88 duyarlılık ve %83 özgüllük oranı ile ortaya koyabildiği belirlenmiştir (15).

Ancak bu yöntemlerin yüksek maliyeti ve ileri teknolojik altyapı gerektirmesi nedeniyle, özellikle biyokimyasal tabanlı non-invaziv testler daha ulaşılabilir ve tercih edilebilir hale gelmiştir.

1. 1. 2 Serum Parametreleri, Oranlar ve Skorlamalar

Kronik inflamasyonun, steatohepatitten ileri fibrozise, siroza ve son dönem karaciğer hastalığına kadar olan süreçte önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu kapsamda, hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerin, karaciğer fibrozisini öngörmede kullanılabilirliği dikkat

çekmektedir. APRI ve FİB-4 skoru, kronik hepatit C(KHC)'de fibrozis öngörülmesi için geliştirilmiş basit skorlardır ancak KHB'de de yaygın olarak incelenmiştir.

Literatürde yaygın kullanılan bazı oranlar aşağıda belirtilmiştir:

-FİB-4 skoru: Yaş, platelet, AST ve ALT parametreleri kullanarak hesaplanan skorlamadır. $FİB-4 \text{ Score} = (\text{Yaş}^* \times \text{AST}) / (\text{Platelet} \times \sqrt{(\text{ALT})})$ formülü ile hesaplanmaktadır

-APRI skoru: AST değeri, AST üst limiti ve platelet değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır. $APRI = (\text{AST IU/L}) / (\text{AST Normal değerin Üst Limiti IU/L}) / (\text{Platelet in } 109/L)$ formülü kullanılarak hesaplanır

-NLR: Nötrofil ile lenfosit oranıyla hesaplanmaktadır.

-NPAR: Nötrofil ile albumin oranıyla hesaplanmaktadır.

-MPVP: Ortalama Platelet Hacmi (MPV) ile Platelet oranıyla hesaplanmaktadır.

-MPVL: Ortalama Platelet Hacmi (MPV) ile Lenfosit oranıyla hesaplanmaktadır.

-GPR: Gamaglutamil Transeferaz ile Platelet oranıyla hesaplanmaktadır.

-PLR: Platelet ile Lenfosit oranıyla hesaplanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan hepatotropik virüsler arasında yer almaktadır. HBV, çift sarmallı DNA içeren, Hepadnaviridae ailesine ait bir virüstür ve kronik hepatit, karaciğer fibrozisi, siroz ve HSK gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, yaklaşık 254 milyon kişi HBV ile enfektidir ve her yıl 1 milyondan fazla kişi HBV ilişkili komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir (2).

Kronik Hepatit B enfeksiyonu, asemptomatik taşıyıcılıktan ciddi karaciğer hastalıklarına kadar geniş bir klinik spektrumda seyredebilir. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi, özellikle endemik bölgelerde ve çocukluk yaş grubunda perinatal ya da erken yaşta maruziyetin yaygın olmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle, HBV enfeksiyonunun erken tanısı ve tedaviye başlama zamanı, hastalığın uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Kronik Hepatit B enfeksiyonunun ilerleyici doğası gereği, özellikle fibrozis ve siroz risklerini beraberinde getirmektedir. Bu komplikasyonlar, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmakta ve uzun süreli izlem gerektirmektedir. Fibrozisin non-invaziv belirteçler ile erken dönemde saptanması, invaziv biyopsi ihtiyacını azaltarak hasta yönetiminde kolaylık sağlamaktadır.

Kronik Hepatit B ile mücadelede en etkili yöntemlerden biri, etkin aşılama programlarıdır. Günümüzde 180'den fazla ülkede HBV'ye karşı aşılama programları yürütülmektedir. Özellikle risk gruplarına yönelik aşılama ve doğumda uygulanan immünoprofilaksi, yeni enfeksiyonların önlenmesinde yüksek başarı sağlamaktadır.

Ancak düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda, doğum sonrası immünoprofilaksinin uygulanamaması ya da gecikmesi nedeniyle enfeksiyonun erken yaşta

alınması ve kronikleşme riski artmaktadır. KHB enfeksiyonunun tedavisinde, nükleoz(t)id analogları (örn. tenofovir, entekavir) antiviral etkinlikleriyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, viral replikasyonu baskılayarak karaciğer hasarını azaltmakta ve fibrozis ile HSK gelişme riskini önemli ölçüde düşürmektedir. Ancak, antiviral tedaviye rağmen bazı hastalarda virolojik direnç gelişebilmektedir (16). Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, özellikle pre-core mutant suşların yaygın olduğu gösterilmiştir; bu mutantlar HBeAg negatif fakat HBV-DNA pozitif seyreden ve daha sessiz ama progresif karaciğer hasarına yol açabilen formlardır (17, 18).

Kronikleşme sürecinde HBV'nin konak bağışıklık sisteminden kaçabilmesindeki en önemli etkenlerden biri, covalently closed circular DNA (cccDNA) olarak bilinen epizomal viral DNA’dır. Sirküler DNA hepatosit çekirdeğinde kromatin benzeri bir yapıda stabil şekilde bulunur ve viral replikasyonun kalıcılığını sağlar. Bu yapı, güncel antiviral tedavilere karşı dirençli olup; virüsün tam eradikasyonunu engellemektedir. Literatürde, cccDNA’nın yarılanma ömrünün yaklaşık 9 ay olduğu belirtilmiş olup, bu nedenle tedavi süresi çoğu zaman ömür boyu izlem gerektirebilir (19). Yukarıda belirtilen nedenlerle, HBV enfeksiyonuna yönelik halk sağlığı politikaları sadece aşılama ile sınırlı kalmamalı; aynı zamanda antiviral tedavilerin optimize edilmesi, antiviral direncin izlenmesi, noninvaziv tanı parametrelerinin geliştirilmesi ve yüksek riskli grupların yakın takibi de bu sürece entegre edilmelidir (20).

2. 1. Hepatit B Virüsü

2. 1. 1. Viroloji

Hepatit B virüsü, dünya genelinde mortalite açısından önde gelen halk sağlığı sorunudur. Her ne kadar etkili aşılarla korunmak mümkün olsa da akut enfeksiyon sonrası gelişen kronik enfeksiyon vakalarında günümüz itibarıyla tam kür sağlanamamaktadır. HBV'nin bağışıklık sisteminden kaçabilme kapasitesi ve antiviral tedavilere karşı direnç

geliştirme potansiyeli, büyük ölçüde cccDNA formunun kararlılığına dayanmaktadır. Mevcut antiviral tedavi seçeneklerinin temel amacı, ileri karaciğer hastalığına ilerlemeyi önlemek ve HSK riskini azaltmaktır.

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinin Ortho Hepadnavirus cinsine ait, zarlı yapıda ve çift sarmallı DNA içeren bir virüstür. Virüs yaklaşık 42 nm çapındadır. Genomu gevşek halkasal (relaxed circular DNA, rcDNA) yapıdadır ve yaklaşık 3.2 kilo baz uzunluğundadır. HBV genomu dört açık okuma çerçevesi (ORF) içerir: X, C, S ve P.

S ve C genleri, aynı ORF üzerinde farklı bölgelerden başlayarak yüzey proteinleri (L, M, S-HBsAg) ve nükleokapsid proteinlerini (HBcAg ve HBeAg) kodlar.

P geni, hem RNA-bağımlı DNA polimeraz hem de RNaz H aktiviteleri göstererek DNA sentezinde rol oynar.

X geni, transkripsiyonel aktiviteyi düzenleyen ve hepatokarsinogenez ile ilişkili HBx proteinini kodlar.

Hepatit B virüsünün ikozahedral kapsidi, 120 adet dimerik HBcAg proteini içerir. HBcAg, 183–185 aminoasitten oluşan N-terminal domain (NTD) ve C-terminal domain (CTD) bölgelerine ayrılır. NTD kapsid stabilitesinden sorumluyken, arginin açısından zengin CTD; viral genomun hücre içine girişi, pgRNA replikasyonu ve ters transkripsiyon gibi işlemlerde görev alır.

Viral enfeksiyonun başlangıcında HBV, hepatosit yüzeyindeki NTCP (sodyum-taurokolat kotransport proteini) reseptörüne pre-S1 bölgesi aracılığıyla yüksek afiniteyle

bağlanır. Virüsün hücre içine alınması epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aracılığıyla gerçekleşen endositoz yoluyla olur. Sitoplazmada serbestleşen nükleokapsid, mikrotübül ağı ve dinein motor proteinleri yardımıyla nükleer por kompleksine (NPC) yönlendirilir. Fosforilasyon sonrası rcDNA salınır ve cccDNA formuna dönüşür. Bu dönüşüm sırasında histon benzeri yapılar oluşur ve cccDNA epizomal olarak nükleusta kalır. CccDNA, viral RNA transkripsiyonunun ve protein sentezinin ana kaynağıdır. Uzun yarılanma ömrü (~9 ay) nedeniyle kronik enfeksiyonun sürmesinde ve tedaviye dirençte belirleyici rol oynar. Mevcut tedaviler cccDNA'yı ortadan kaldıramaz ancak baskılamayı hedefler. CccDNA'dan transkribe edilen pre-genomik RNA (pgRNA), hem viral protein sentezinde hem de genomik DNA sentezinde kullanılır. PgRNA, sitoplazmada HBV polimeraz aracılığıyla ters transkripsiyona uğrayarak negatif DNA ipliği oluşturur, ardından tamamlayıcı pozitif iplik sentezi gerçekleşir. Bu yeni DNA nükleokapsid içinde paketlenir. Kapsidler hücre dışına salınarak yeni viryonlara dönüşür ya da çekirdeğe geri dönerek cccDNA havuzunu arttırır. HBV ters transkripsiyon yoluyla çoğaldığından, replikasyon sırasında virüsün hedefe yönelik mutasyonu yüksektir. Bu durum virüsün genetik çeşitliliğini artırır.

Başlıca mutasyon bölgeleri şunlardır:

Pre-core (G1896A): HBeAg üretimini durdurarak HBeAg negatif Hepatit B'ye yol açar.

Basal core promoter (A1762T/G1764A): HBeAg ekspresyonunu azaltırken replikasyonu artırır.

Polimeraz bölgesi mutasyonları: Lamivudin ve adefovir gibi antivirallere direnç gelişimine neden olabilir.

S bölgesi mutasyonları: Tanısal testlerde yalancı negatiflik ve immün kaçışa neden olabilir.

Hepatit B Virüsü 'nün persistansı, yüksek genetik varyabilitesi ve bağışıklık sisteminden kaçabilme yeteneği hem tanıda hem de tedavide zorluklar yaratmaktadır. Sirküler DNA'nın epizomal kalıcılığı, günümüzde kür sağlayan tedavilerin olmayışında ana etkindir. Bu nedenle HBV'ye yönelik araştırmaların odağında cccDNA baskılanması ve eliminasyonu yer almaktadır (21).

2. 1. 2. Tanı ve Seroloji

Kronik Hepatit B, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte olup, tanısal süreçte serolojik belirteçlerin ve virolojik testlerin bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir (1). Hepatit B virüsü, serolojik belirteçleri Hepatit B çekirdek antikorları (Anti-HBc IgM ve IgG), HBsAg, Hepatit B Yüzey Antijenine karşı oluşan antikor (Anti-HBs), Hepatit B e Antijeni (HBeAg), Hepatit B e antikor (Anti-HBe)'dir.

Belirteç	Açıklama
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
Anti-HBs	HBsAg'ye karşı antikor
HBeAg	Hepatit B E antijeni
Anti-HBe	HBeAg'ye karşı antikor
Anti-HBc IgM	HBcAg'ye karşı IgM antikor

Anti-HBc IgG

HBsAg'ye karşı IgG antikor

HBV DNA

Viral yük

Tanıda ilk adım, HBsAg varlığının saptanmasıdır. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalması, kronik enfeksiyonun temel tanı kriteridir (8). Serumda HBsAg, Hepatit B enfeksiyonunun en bariz göstergesi olarak kabul edilir ve genellikle enzim immunoassay (ELISA) yöntemiyle tespit edilir. HBV enfeksiyonu tanısı HBsAg pozitifliği üzerine kurulmakta ve tanıyı desteklemek için ALT düzeyi, HBV DNA seviyesi, Anti-HBc IgG, HBeAg durumu ve karaciğer fibrozisi değerlendirilmelidir.

Serolojik belirteçlerden HBeAg ve anti-HBe; viral replikasyonun ve bulaşıcılığın göstergesi olarak kullanılır. HBeAg pozitifliği aktif replikasyonu, anti-HBe pozitifliği ise genellikle immün kontrol dönemini işaret eder (21,22).

HBsAg hepatositlerde bulunan intraselüler bir antijen olduğundan serumda tespit edilemez. Serumda bulunan kor (core) antikorları ise akut Hepatit B tanısı için önemli bir belirteçtir. Aynı zamanda anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG belirteçleri enfeksiyonun akut ya da kronik fazda olduğunu ayırt etmede yardımcıdır. Anti-HBc IgM akut enfeksiyonu, anti-HBc IgG ise geçirilmiş veya devam eden bir enfeksiyonu gösterir (2,16,24). Anti-HBs HBV enfeksiyonuna karşı gelişen immün yanıtının göstergesidir. HBeAg prekürsör proteini tarafından üretilir ve genellikle viral replikasyon ile ilişkilidir. HBV enfeksiyonunun doğal seyri değişkenlik göstermektedir. Akut Hepatit B enfeksiyonunda genellikle hastalar tamamen

iyileşirken, bazen hastalık kronikleşebilir ve farklı klinik evrelerde ilerleyebilir. HBV DNA düzeyi hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kritik öneme sahiptir. HBV DNA yüksekliği, aktif hepatit göstergesi olup tedavi kararı için belirleyicidir (8). Bununla birlikte, ALT seviyesinin normal ya da yüksek olması da tedavi stratejilerini belirlemede kullanılır (2, 10,25).

2. 1. 3. Bulaşma Yolları

Hepatit B Virüsü 'nün başlıca bulaşma yolları:

- **Cinsel yolla bulaş (%10-15):** Hepatit B Virüsü, korunmasız cinsel ilişki ile kolaylıkla bulaşabilir. Bu erişkinlerde en yaygın bulaş yoludur.
- **Parenteral bulaş (%10):** Enfekte kan ürünleri, ortak enjektör kullanımı veya sterilize edilmemiş tıbbi/ sanatsal araçlar yoluyla HBV bulaşabilir.
- **Vertikal bulaş (%35-50):** Enfekte anneden doğum sırasında bebeğe geçiş mümkündür. Bu bulaş şekli özellikle endemik bölgelerde önemlidir.
- **Horizontal bulaş (%20-30):** Aynı evde yaşayan bireyler arasında kan, vücut sıvısı, açık yara teması, tıraş bıçağı, diş fırçası gibi kişisel eşyaların paylaşımı ile bulaş olabilir.

2. 1. 4. Kronik Hepatit B Doğal Seyri

Akut HBV enfeksiyonunun belirtileri subklinik seyirden ikterik veya fulminan hepatite kadar değişiklik gösterebilir. Hastalığın ilerleyişi bireyin yaşı, bağışıklık durumu; cinsiyeti ve viral faktörlere (mutasyon, genotip ve replikasyon düzeyi) bağlıdır. HBsAg pozitifliğinin en az

altı ay devam etmesi Hepatit B enfeksiyonunun kronikleştiğini göstermektedir (7). İlave olarak kronik hale dönüşme oranı, bireyin yaşı ve bulaşma şekline göre değişiklik gösterir; erişkinlerde bu oran %5, yenidoğanlarda perinatal temasta %90 ve 1-5 yaş arası çocuklarda %20-50 civarında görülmektedir. Erken yaşta maruziyet kronikleşme ve karaciğer fibrozisi için risk faktörüdür.

2. 1. 5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Fazları

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Topluluğu (EASL), HBV enfeksiyonunun doğal seyrini klinik, virolojik ve biyokimyasal parametrelere göre beş fazda sınıflandırmıştır:

Faz 1 – HBeAg pozitif kronik enfeksiyon (immün toleran faz):

ALT düzeyi normal, HBV DNA düzeyi yüksektir. Hepatositlerde belirgin hasar yoktur, immün sistem henüz viral replikasyonu kontrol altına almamıştır.

Faz 2 – HBeAg pozitif kronik hepatit (immün temizleme fazı):

ALT yükselir, HBV DNA düzeyi azalır. İmmün sistem viral antijenlere karşı yanıt geliştirir, hepatoselüler hasar başlar.

Faz 3 – HBeAg negatif kronik enfeksiyon (inaktif taşıyıcılık fazı):

ALT normal, HBV DNA düşüktür. İmmün sistem virüsü baskılamıştır. Ancak önceki fazlarda oluşmuş karaciğer hasarı mevcuttur.

Faz 4 – HBeAg negatif kronik hepatit (reaktivasyon fazı):

HBV DNA düzeyinde yeniden artış ve buna eşlik eden ALT yükselmesi izlenir. Bu faz genellikle alevlenmeler ve remisyonlarla seyreder.

Faz 5 – HBsAg negatif faz (Gizli Hepatit B enfeksiyonu):

HBsAg saptanamazken anti-HBc pozitifliği vardır. HBV DNA genellikle serumda saptanmaz; ancak karaciğerde cccDNA formunda kalabilir. İmmünsüpresyon altında reaktivasyon riski taşır. Siroz mevcutsa HSK açısından izlem önerilir (1).

Tablo 1. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun fazları ve özellikleri

	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4	Faz 5
AASLD	İmmüntoleran KHB	İmmün aktif HBeAg pozitif KHB İnaktif KHB	İnaktif KHB	İmmün aktif HBeAg negatif KHB	Geçirilmiş KHB (Fonksiyonel kür)
EASL	HBeAg-positif Kronik HBV Enfeksiyonu	HBeAg-positif KHB	HBeAg-negative Kronik HBV Enfeksiyonu	HBeAg-negatif KHB	Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu
APASL	İmmün toleran Kronik HBV Enfeksiyonu (İmmün toleran faz)	HBeAg pozitif KHB (immün reaktif faz)	Düşük replikatif Kronik HBV Enfeksiyonu (Düşük replikatif faz)	HBeAg-negatif KHB (Reaktivasyon fazı)	Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu
Özellikler					
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta	Negatif
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁸ -10 ⁷ IU/mL*	>2×10 ⁴ IU/mL (10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL**)	<2,000 IU/mL	>2,000 IU/mL	Saptanamaz
ALT	Persistan Normal	Yüksek	Persistan Normal	Yüksek	Normal
Histolojik aktivite ***	Yok/Minimal	Orta/Şiddetli	Minimal	Orta/Şiddetli	Yok

2. 1. 6 Kronik Hepatit B Komplikasyonları

Kronik Hepatit B'nin başlıca komplikasyonları siroz ve HSK'dir. Kronik olarak enfekte olanların %20 ile %30'unda bu komplikasyonlar gelişmektedir ve her yıl 650.000 kişinin KHB komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybedeceği öngörülmektedir. Dünya genelinde farkındalık oldukça düşüktür ve genellikle kişiler ileri evre karaciğer hastalığı semptom ve bulguları ile başvurmaktadır (2).

Başlıca komplikasyonlar şunlardır:

1. **Siroz:** Kronik Hepatit B'nin en ciddi komplikasyonlarından biri sirozdur. HBV'ye bağlı kronik inflamasyon, yıllar içinde karaciğerde fibrozisine ve nihayetinde rejeneratif nodüller ile karakterize siroza yol açar. Siroz; karaciğerin anatomik ve fonksiyonel yapısının bozulduğu bir durumdur ve hastalığın doğal seyrinde önemli bir dönüm noktasıdır. Kompansasyon fazındaki siroz yıllarca asemptomatik kalabilirken, dekompansasyon fazına geçişle birlikte asit, hepatik ensefalopati, varis kanamaları ve sarılık gibi ciddi klinik bulgular ortaya çıkar. HBV ilişkili siroz hastalarında HSK riski de oldukça yüksektir ve bu nedenle hastaların düzenli takip edilmesi gereklidir. Siroz tanısı; klinik bulguların yanı sıra laboratuvar testleri (düşük albumin, uzamış INR, trombositopeni), görüntüleme yöntemleri (USG, elastografi) ve karaciğer biyopsisi ile desteklenebilir (2,26).

2. **Hepatoselüler Karsinom:** Kronik Hepatit B, dünya çapında hepatoselüler karsinomun (HSK) önde gelen nedenlerinden biridir. HBV, entegre olabilme özelliği nedeniyle doğrudan onkojenik potansiyele sahiptir. Bu durum, siroz gelişmeden dahi HSK riskini artırabilir. KHB enfeksiyonunda viral yükün yüksek olması, erkek cinsiyet, ileri yaş, ailede HSK öyküsü, genotip C enfeksiyonu ve eşlik eden siroz varlığı HSK gelişiminde belirleyici risk faktörleri arasında yer alır. HBV enfeksiyonunda p53 gen mutasyonları, HBx proteininin proliferatif etkileri ve entegre viral DNA'nın genom instabilitesine katkısı, karaciğer karsinogenezine zemin hazırlar. Sirozlu hastalarda HSK gelişim riski daha yüksektir ancak KHB'ye özgü olarak siroz gelişmeden de HSK gözlenebilir. Bu nedenle, KHB olan bireylerde AFP ve 6 aylık aralıklarla karaciğer ultrasonografisi ile tarama önerilmektedir (8).

3. **Karaciğer Yetmezliği:** Kronik Hepatit B ilerleyici karaciğer hasarına neden olarak siroza ve devamında hepatik fonksiyonların bozulduğu karaciğer yetmezliğine yol

açabilir. Karaciğer yetmezliği; bilirubin düzeyinde artış, protrombin zamanı uzaması, albumin düşüklüğü, asit, hepatik ensefalopati ve koagülopati gibi bulgularla kendini gösterir. Dekompanze siroz tablosuna ilerleyen KHB hastalarında, karaciğerin detoksifikasyon, protein sentezi ve immün fonksiyonları bozulur. Bu hastalar spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması ve HSK gibi komplikasyonlara daha yatkındır. Ayrıca bu grup hastalarda antiviral tedavi, transplantasyon değerlendirmesi ve yoğun izlem gereklidir. Karaciğer yetmezliği gelişimi, hastalığın doğal seyrinde mortaliteyi artıran en ciddi komplikasyonlardan biridir (1).

4. **Akut alevlenmeler:** KHB'nin klinik seyri sırasında spontan ya da tedaviye bağlı olarak akut alevlenmeler meydana gelebilir. Bu ataklar, bağışıklık sisteminin HBV'ye karşı geliştirdiği tepkilerden kaynaklanmakta olup klinik olarak asemptomatik seyredebileceği gibi ciddi karaciğer hasarına da yol açabilir. Alevlenme, HBV DNA düzeyinde artış, hepatosit hasarını gösteren transaminaz yüksekliği ve bazı vakalarda sarılık, koagülopati ve hatta akut karaciğer yetmezliği ile seyredebilir. Özellikle immün toleran fazdan immün aktif faza geçiş veya interferon/NA tedavilerinin kesilmesiyle birlikte alevlenmeler tetiklenebilir. Bu durum, klinisyen açısından tedavi kararlarını doğrudan etkileyen önemli bir parametredir.

5. **Ekstrahepatik komplikasyonlar:** KHB, karaciğer dışı birçok sistemi de etkileyebilir. Bu ekstrahepatik bulguların çoğu, HBV'ye karşı gelişen immün komplekslerin çeşitli dokularda birikmesine bağlıdır. Bu durum otoimmün, vaskülitik ya da hematolojik komplikasyonlarla sonuçlanabilir.

Sık Görülen Ekstrahepatik Bulgular Şunlardır:

- **Poliarteritis nodosa (PAN):** HBV ile ilişkili en iyi tanımlanmış ekstrahepatik manifestasyonlardan biridir. Orta çaplı arterleri tutan nekrotizan vaskülit ile karakterizedir.

Klinik olarak hipertansiyon, abdominal ağrı, böbrek yetmezliği ve periferik nöropati ile kendini gösterebilir (27).

- **Membranöz glomerülonefrit:** Çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülür. Proteinüri ve nefrotik sendrom ile seyredebilir. Patogeneizde HBV'ye karşı oluşan immün komplekslerin glomerüllerde birikimi rol oynar.

- **Dermatolojik bulgular:** Ürtiker, purpura ve vaskülit benzeri döküntüler sık karşılaşılan deri bulgularıdır.

- **Hematolojik bozukluklar:** Anemi, trombositopeni ve lökopeni gibi sitopeniler, hipersplenizm veya immün mekanizmalarla ilişkili olarak gelişebilir (23, 28, 29).

- **Serum hastalığı benzeri sendrom:** Serum hastalığı benzeri prodromal faz, klinik hepatitten 1 ila 6 hafta önce ortaya çıkar ve çok yaygındır, akut KHB'nin %10 ila % 30' unda görülür. Bu sendrom aynı zamanda baskın semptomlarla ilgili olarak “artrit-dermatit prodrom” olarak da adlandırılmıştır. Klinik olarak, eklem endurasyonu ve akut romatoid artritten ayırt edilemeyen poliartralji veya artrit ile karakterizedir (29).

- **Esansiyel mikst kriyoglobulinemi:** Kriyoglobulinler soğuk ortamlarda çöken immunglobulinlerdir. İlerleyici vasküler ve son organ hasarına sebep olabilen nadir bir durumdur. Özellikle Tip 2 mikst kriyoglobulineminin HBV ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Artralji, bitkinlik ve kilo kaybının yanında palpabl purpura ile prezente olabilmektedir(30).

2. 1. 7. Fibrozis Tanımı ve Histopatolojik skorlamalar

2. 1. 7. 1 Fibrozis

Karaciğer fibrozisi; çeşitli nedenlere bağlı kronik karaciğer hasarına yanıt olarak hepatositler içinde fibriler kollajen açısından zengin ekstraselüler matriksin patolojik birikimidir. Fibrozis ilerledikçe, geç evrelerde geri dönüşümsüz olan siroza ilerleyebilir. Karaciğer fibrozisi ve sirozunun ilerlemesinden birden fazla patofizyolojik mekanizma ve hücre tipi sorumludur. Hepatik stellat hücreleri ve miyofibroblast aktivasyonu fibroziste önemli bir olayı temsil eder. Karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinin kapillerizasyonu, ekstraselüler matriks birikimine ve portal basınçta artışa katkıda bulunur. Makrofajlar ve nötrofiller inflamatuvar sitokinler üretir ve hepatik yıldız hücrelerinin aktivasyonunda rol oynarlar. Başlangıçta geri dönüşümsüz olduğu düşünülse de, fibrozisin erken evrelerinin artık geri dönüşümlü olduğu bulunmuştur. Karaciğer fibrozisinin tersine çevirecek spesifik bir tedavi henüz bulunmamakla birlikte, altta yatan hastalıkların yönetiminin ilerlemeyi durdurduğu ve hatta bir dereceye kadar karaciğer fibrozisi tersine çevirerek daha fazla karaciğer hasarı ve sirozla ilişkili komplikasyonları önlediği bulunmuştur.

Karaciğer fibrozisinin ilerlemesi F1'den F4' e veya siroza kadar olan evrelerle tanımlanır. F1 düşük dereceli fibrozis olarak değerlendirilirken; F4 sirozu ifade etmektedir. Siroz rejeneratif nodüllerin oluşumu ile bozulmuş hepatik mimari ve fonksiyon ile karakterizedir. Herhangi bir kronik karaciğer rahatsızlığı, aşırı ekstraselüler matriks protein birikiminin bir sonucu olarak skar dokusunun ilerleyici oluşumu ile tanımlanan hepatik fibroze neden olabilir. Tedavi edilmeyen siroz, özofagus varisleri, asit, hepatik ensefalopati ve hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere ciddi sağlık sorunlarına yol açar.

Sirozun gelişimi karaciğer enflamasyonu, fibrogenез ve anjiyogenез dahil olmak üzere birçok patofizyolojik mekanizmayı içerir. Bu süreçlerin birleşimi, karaciğerin mikrovasküler

dolaşımında değişikliklere yol açarak hepatik endotel hücrelerine giden perfüzyonu azaltır ve nihayetinde işlev bozukluğuna neden olur. Hepatik endotel işlev bozukluğu, sirozda görülen birçok komplikasyonun ana mekanizması olan hepatik portal basıncındaki artışın temel nedenidir.

Fibrozis gelişiminde etkili olan hücreler:

- **Hepatik stellat hücreleri (HSC'ler);** karaciğer fibrozisin hücre dışı matriksin (ECM) birincil kaynağı olarak kabul edilir. Sağlıklı bir karaciğerde, HSC' ler stabildir ve Disse aralığının subendotelyal bölgesinde bulunur ve öncelikli olarak A vitamini depolar. Enflamatuvar sitokinlere, özellikle Tümör Growth Faktör- Beta (TGF- β)'ye maruz kaldıklarında, HSC'ler aktive olur, ECM salgılar, öncelikli olarak kollajen tip I, enflamatuvar reseptörleri ve kemokinleri salgılar.
- **Miyofibroblastlar,** ECM birikimine önemli bir katkıda bulunur. Bu kontraktıl hücreler, normal fonksiyona sahip karaciğerde bulunmaz. Miyofibroblastların, karaciğerde yerleşik aktif HSC'lerden, portal fibroblastlardan ve kemik iliğinden üretilen fibrositlerden kaynaklandığı belirlenmiştir
- **Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC'ler),** karaciğerin sinüzoidal kılcal damarlarını kaplayan özelleşmiş hücrelerdir. Normal koşullar altında LSE' ler, besin alışverişini, antijen sunumunu ve portal vasküler tonusu koruyan; fenestre edici açıklıklara sahip geçirgen bir bariyer oluşturur. Fibrozis durumunda LSEC' ler fenestre edici açıklıklarını kaybeder, kılcallaşır ve erken fibrozis, vazokonstriksiyon ve anjiyogeneze katkıda bulunur. VEGF tarafından yönlendirilen patolojik anjiyogeneze, karaciğer mikro çevresinin sertliğini artırarak, HSC' leri mekanotransdüksiyon yollarıyla daha da aktive eder. Ek olarak, yeni damar oluşumu, HSC'lerin aktivasyonuna katkıda bulunan ve fibrozisi teşvik eden dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) üretimine yol açar (31).

Karaciğer fibrozisinin patogenezinde önemli bir bileşen inflamasyondur. Çeşitli bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşimler, karaciğer fibrozisinin patogenezinde önemli bir rol oynar. Makrofajlar ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler, TGF- β , reaktif oksijen türleri (ROS) ve lipid peroksidasyonu kaynağı sağlar. CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin de karaciğerdeki fibrojeniz sürecini düzenlediği gösterilmiştir. Özellikle Th17 hücreleri, HSC'leri aktive eden IL-17 aracılığıyla fibrozisini teşvik eder. Ekstraselüler Matrix remodelingi fibroziste temel faktörlerden biridir; artmış portal basınç ve anjiyogenez dolayısıyla fibrozis ilerleyişi devam eder; ilerleyen dönemlerde sirozun gelişmesiyle geri dönüşümsüz süreç başlamış olur. Fibrozis düzeyinin belirlenebilmesi için karaciğer biyopsisi yapılmaktadır.

2. 1. 7. 2 Karaciğer Patolojisi Skorlama Sistemleri

Karaciğer biyopsisi sonrasında yapılan değerlendirmelere göre patoloji preparatları sıklıkla 6 skorlama sistemine göre skorlanabilmektedir.

Knodell HAI (Hepatit Aktivite İndeksi): 1981'de yayınlanan Knodell histolojik aktivite indeksi (HAI), türünün ilk sistemidir ve kronik hepatitlerin çeşitli morfolojik lezyonlarının nesnel, yarı kantitatif, tekrarlanabilir açıklaması için bir referans noktası olarak kabul edilmektedir. Parçacık / köprü nekroz 0-10, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz 0-4, portal inflamasyonu 0-4 ve fibrozis 0-4 arası puan alarak değerlendirilir.

IASL: Uluslararası Karaciğer Araştırmaları Topluluğu skorlamasıdır, derece ve fibrozis evresi skorlanır. Grade yok, minimal-az, orta, ciddi olarak; fibrosis ise yok, düşük, orta, ciddi/siroz olarak belirtilir ve etyolojiye yönelik raporlar kombine edilir.

Scheuer puanlama sistemi: İki aktivite değişkeni (Portal/periportal ve lobüler aktivite) ve fibrozisin subjektif değerlendirilmesi ile derece (0-4) ve evre (0-4) belirlenir.

Metavir sistemi: Meta-analysis Of Histological Data In Viral Hepatitis kısaltmasıdır, nümerik bir sistemdir ve iki değişkenin değerlendirildiği (Piecemeal nekrozu (PMN) 0-3 ve Lobüler nekroz 0-2) skorları ile Aktivite skoru (A0-A3) ve fibrozis skoru (F0-F4) ile bir algoritma ile kombine edilir.

Modifiye HAI: PMN 0-4, Köprüleşme nekrozu 0-6, fokal nekroz / apoptoz / fokal inflamasyon 0-4, portal 0-4 ve fibröz 0-6 olarak skorlanır. Aktivite puanları (0-18) ve fibroz puanı ayrı olarak bildirilir (0-6).

Batts-Ludwig sistemi: en yaygın derecelendirme ve evreleme sistemidir (32).

Bileşenleri aşağıda belirtilmiştir.

- Derece: portal/periportal ve lobüler aktivite miktarı
 - Portal / periportal aktivite
- 0: Hiçbiri veya portal yollarla sınırlı
- 1: Minimal, yamalı arayüz hepatiti
- 2: Portal yolların bir kısmını veya tamamını etkileyen hafif arayüz hepatiti
- 3: Tüm portal yolları etkileyen orta dereceli arayüz hepatiti
- 4: Şiddetli arayüz hepatiti / köprü nekrozu
 - Lobüler aktivite
- 0: Hiçbiri
- 1: Minimal- nadir görülen benekli nekroz (biyopside 1-2 ölü hepatosit)
- 2: Hafif- dağınık nekrotik hepatositler
- 3: Orta- birleşik nekroz (ölü hepatosit kümeleri)
- 4: Şiddetli- köprüleşme nekrozu
- Aşama: fibrozis miktarı

- 0: Lifli doku artışı yok
- 1: Lifli portal genişlemesi
- 2: Periportal septalı periportal fibrozis
- 3: Portal-portal fibröz septa ve çarpık mimari ile köprüleme fibrozu
- 4: Nodül oluşumu ile birlikte olası veya kesin siroz

Tablo. 2 Karaciğer patolojisi değerlendirme sistemlerinin korelasyonları

Histolojik Bulgular	IASL*	Batts-Ludwig	METAVIR**
Fibrozis yok	Fibrozis yok	Stage 0	F0
Fibröz portal genişleme	Düşük fibrozis	Stage 1	F1
Periportal fibrozis + az sayıda septa	Orta fibrozis	Stage 2	F2
Sık septa + siroz olmaksızın lobul mimarisinde bozulma (Köprüleşme nekrozu)	Ciddi fibrozis	Stage 3	F3
Muhtemel/Kesin Siroz	Siroz	Stage 4	F4

**Uluslararası Karaciğer Araştırmaları Topluluğu (IASL) **Meta-analysis Of Histological Data In Viral Hepatitis (METAVİR)

Tablo 3. Modifiye HAI Değerlendirmesi

Tanımlama	Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekrozu- PMN)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (Trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitoz ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük büyütmede)	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

Tablo 4. İshak evrelemesi

Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibröz yayılma +/- kısa fibröz septa	1
Çoğu portal alanda fibröz yayılma +/- kısa fibröz septa	2
Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme	3
Portal alanlara fibröz yayılma ve belirgin köprüleşme (Portal-portal ve/veya portal-santral)	4
Belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral) ve nadir nodüller (inkomplet siroz)	5
Siroz	6

2. 1. 8 Non-İnvaziv Testlerin Kullanımı

APRI, AST düzeyinin üst limitine oranı ile trombosit sayısını kullanırken; FİB-4 skoru yaş, AST, ALT ve trombosit değerlerini içerir. Bu skorlar özellikle biyopsi yapılamayan veya elastografi bulunmayan durumlarda fibrozis hakkında ipucu vermek amacıyla önerilmektedir (8). APRI skoru ile ilgili yapılan ilk çalışmada 270 KHC hastası üzerinde yapılan çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış; 192 hasta araştırma grubu, 78 hasta ise kontrol grubu olarak belirlenmiş; her iki grupta da fibrozis ve sirozu en iyi tahmin etme gücüne sahip değerler AST, Plt ve ALP değerleri olduğundan APRI skoru geliştirmiş ve fibrozisi öngörmede yüksek düzeyde etkili olduğu bulunmuştur (33).

APRI skoru ile ilgili yapılan diğer çalışmada KHC hastalarında fibrozisin ön görülmesindeki rolü değerlendirilmiş; belirgin fibroziste orta düzeyde ön görücü olduğu

bulunmuştur. Belirgin fibroziste 0,7 kesme değeri orta-yüksek düzey spesifite ve sensitivite sahip olduğu bulunmuş, ileri fibrozis ve siroz için 1,0 kesme değeri ise orta düzey spesifite ve sensitivite sahip olduğu tespit edilmiştir (34).

FİB-4 skorunun ortaya çıkışı ilk olarak HCV ve HIV birlikteliği bulunan hastalarda karaciğer fibrozisin tespit edilmesi amacıyla. Yapılan çalışmada 1,45 değerinin altındaki değerler için negatif prediktif değeri %89; 3,25 ve üzerindeki değerlerde fibrozis için sensitivitenin %96,6 olduğu tespit edilmiştir; sonuçlar dikkat çekicidir (35). 2019 yılında yapılan diğer çalışmada ise FİB-4, APRI ve diğer skorlarının karşılaştırılmasında; APRI skorunun anlamlı fibroziste tahmin gücünün yüksek olduğu ve FİB-4'ün ise ciddi fibrozis ve siroz durumunda yüksek prediktif değeri olduğu tespit edilmiştir (36).

FİB-4 skoru, başlangıçta HCV için geliştirilmiş olmasına rağmen, HBV hastalarında da ileri fibrozis ve sirozun öngörüsünde yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. Kim ve arkadaşları, 832 HBV hastasında yaptıkları çalışmada FİB-4'ün Nötrofil/Albumin Oranı (NPAR), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve benzeri indekslerden daha üstün olduğunu göstermiştir. İleri fibrozis ve sirozu öngörme önemli bir belirteç olarak bulunan FİB-4 skorun için 1,6 ve 3,6 değerleri baz alındığında sırasıyla 1,6 altındaki değerler için %90 negatif prediktif değer ve 3,6 üzerindeki değerlerde %93,2 pozitif prediktif değer elde edilmiş ve çalışma kohortunda bulunan hastaların %70'inde biyopsi ile tanı konmasına gerek olmadığı bildirilmiştir (37).

Teshale ve arkadaşlarının ABD'de yürütülen geniş bir kohort çalışmasında (CHeCS) APRI ve FİB-4'ün KHB hastalarında fibrozis evresini öngörmede güvenilir olduğunu, ileri fibrozis ve sirozu belirlemede biyopsiye alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Bu bulgu, APRI ve FİB-4 skorlarının etkinlikleri açısından önemlidir (38). Her iki skorun da en

büyük avantajı, rutin biyokimya ve hematoloji testlerinden elde edilen verilerle kolayca hesaplanabilmeleri ve ek bir maliyet veya özel ekipman gerektirmemeleridir.

Dünya Sağlık Örgütü 2015 Hepatit-B kılavuzunda APRI ve FİB-4 skorlarının kullanımı önerilmekte, APRI için >2 , FİB-4 için >3.25 değerleri ileri fibrozis (olası siroz) için yüksek risk olarak belirtilmiştir (23). Xia ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde APRI ve FİB-4 skorlarının orta düzeyde Area Under Curve (Eğri altında kalan alan-AUC) 0,74-0,78; %70 civarında sensitivite ve spesifite ile ileri fibrozisi tespit edebildiğinden bahsedilmiştir (39).

Özellikle EASL 2025 kılavuzu biyopsi yapılamayan ve görüntüleme yöntemlerine ulaşımın kısıtlı olduğu yerlerde APRI ve FİB-4 skorlarının fibrozisin öngörülmesi kullanılabileceğinden bahsetmekte, APRI $> 0,5$ değeri için fibrozis görülme riskinin arttığından bahsedilmektedir (1). FİB-4 için $\leq 0,70$ değeri için de 30 yaş ve üzerindeki hastalarda sirozun dışlanması için kullanılabileceğinden söz edilmektedir (1).

Literatürde 2D-SWE görüntülemesi ile elde edilen fibrozis verilerinin FİB-4 skoru için yaklaşık 1,45 kesme değerine sahip olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olduğu tespit edilmiştir (40).

Özellikle FİB-4, APRI, NLR, ortalama trombosit hacmi (MPV), MPV/Lenfosit Oranı (MPVL), MPV/PLT Oranı (MPVP), albumin düzeyi ve bunların kombinasyonları ile oluşturulan göstergeler (örneğin NPAR) çeşitli inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda prognozu öngörmede kullanılmaktadır (41). Albumin, antioksidan ve antienflamatuvar özellikleri ile siroz gibi karaciğer hastalıklarında hem miktar hem de fonksiyonel olarak etkilenmektedir. Bu nedenle albumin düzeyi ve inflamatuvar göstergeler, fibrozisin non-invaziv tahmininde potansiyel aday belirteçler olarak öne çıkmaktadır (42,43). Bu husus dışında kanser

hastalarında NPAR ve Ca-19-9 düzeyleri ile sağkalım üzerine çalışmalar da mevcuttur (44). KHB dışı bazı olgularda fibrozisi öngörebilmek için biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin oranları kullanılmaktadır, nitekim psoriasis vulgaris ile takip edilen hastalarda karaciğer fibrozisini öngörebilmek için yapılan bir çalışmada APRİ benzeri skorlamaların kullanılabileceğinden bahsedilmektedir. (45)

Literatürde; NLR, MPV, MPVL, MPVP, NPAR gibi parametrelerin, FİB-4 ve APRİ skorlamaların karaciğer fibrozisi ve Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ile olan ilişkileri üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur (28). APRİ ve FİB-4 skorlarının fibrozis öngörmede kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar ve öneriler mevcuttur (23), özellikle METAVİR Fibrozis >2 olması durumunda fibrozisi öngörme düzeylerinin yüksek olduğu ve ileri fibrozis evrelerinde korelasyonun arttığından bahsedilmektedir (46). İleri fibrozis durumunda özellikle FİB-4 skoru yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir ön görücü olarak bulunmuştur (47). Benzer bir çalışmada FİB-4 skoru fibrozisi dışlamak için yüksek doğrulukta idi, 1,45 ve altındaki değerlerin negatif prediktif değeri 0,81'dir (48). FİB-4, diğer invaziv olmayan skorlara kıyasla ileri fibrozisi tespit etmede daha yüksek tanısal doğruluk oranları (örn. 0,678) göstermiştir (49).

APRİ için de benzer çalışmalardan bir meta-analizde güçlü öneri düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir (50).

NPAR, NLR, MPVP, MPVL, GGT-Platelet oranı (GPR) parametreleriyle fibrozis arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların sayısı nispeten daha düşüktür ve literatürdeki veriler değerlendirilmiştir (51). Örneğin, diyabetik olmayan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) için yapılan bir çalışmada NPAR ve NLR değerlerinin fibrozisi öngörmede anlamlı prediktif değeri olduğu gösterilmiş; NPAR'ın daha yüksek çeyreğinde yer alan

bireylerin eski terminolojiyle NAFLD yeni terminolojiyle ise MASLD olasılığının anlamlı ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir (52).

Özellikle NPAR ve ultrason ile tespit edilen Kontrollü Atenüasyon Paterni (CAP) ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada yüksek NPAR ve CAP arasında yüksek düzeyde ilişki tespit edilmiştir (53).

MPV rutin hemogram testinde tespit edilebilen bir değerdir ve inflamasyon ile yakından ilişkilidir (54). Yine benzer bir çalışmada platelet temelli oranların fibrozisinin değerlendirilmesi için değerli bilgiler sağlayabileceğinden bahsetmektedir (55). Ayrıca, NPAR'daki birim artışların ileri fibrozis riskini artırdığı da saptanmıştır Palyatif pankreas kanseri, akut böbrek hasarı, septik şok ve atriyal fibrilasyon hastalarında NPAR düzeyinin sistemik inflamasyonu ve mortalite riskini yansıttığı bildirilmektedir (56).

Bir başka çalışmada NPAR ve NLR oranlarının MASLD'de fibrozis derecesinin belirlenmesindeki rolü kontrastsız karaciğer bilgisayarlı tomografisi eşliğinde Hansflit Unit (HU) değerleri ile değerlendirilmiş; NPAR ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiş, NLR ile ilişki tespit edilememiştir (57). Benzer şekilde, ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada, KHB hastalarında NLR düzeyinin fibrozis şiddeti ile ters orantılı olduğu, ileri fibrozisi olan bireylerde daha düşük NLR değerlerinin saptandığı ve bu oranların yüksek prediktif değer sağlayabileceği belirtilmiştir (58).

PLR (Platelet/Lenfosit Oranı) ile yapılan çalışmalarda da bu oranın viral yük, inflamatuvar yanıt ve ALT düzeyi ile korelasyon gösterdiği; PLR'nin, NLR'ye göre fibrozis ve hastalık progresyonunu daha iyi yansıtabileceği öne sürülmüştür (59). Literatürde bir başka çalışmada KHB'li 100 hasta ve sağlıklı kontrol grubu ele alınmış, KHB'li hasta grubunda PLR

değerlerinin yüksekliği dikkat çekmiştir. Özellikle kompanse karaciğer sirozu hastalar ile immun inaktif hastaları ayırt etmede başarılı bulunduğu belirtilmiştir; NLR değerinin ise kompanse sirozlu hastaların takibinde kullanılabileceği bahsedilmiş, bu iki değerinde fibrozis ilerlemesinin ön görülmesi açısından destekleyici tetkikler olarak kullanılabileceğinden bildirilmiştir (60).

Ayrıca MPV ve NLR oranlarının, NASH (Yeni terminolojiyle MASLD) ve KHB hastalarında ileri fibrozisi öngörmeye değerli olabileceği, bu parametrelerin karaciğer biyopsisinin yerine geçebilecek ya da orta-ileri fibrozis evresine geçişte yol gösterilmesine yardımcı non-invaziv göstergeler arasında değerlendirilebileceği ifade edilmiştir (61).

Son yıllarda King's skoru, GUCI skoru ve GPR oranı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır; toplamda 15 skor ve oranlamanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada King's skoru, GUCI ve GPR kombinasyonunun anlamlı fibrozis öngörüsünde üstün olduğunu gösterilmiştir (60). (Cut-off > 0,3356, $p < 0,0001$) Ayrı ayrı değerlendirildiğinde de yüksek AUC değerlerine sahip oldukları gözlemlenmiştir. (AUC: 0,751, 0,744, 0,704). NİT'lerin ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanıldığı karaciğer sertliği, APRİ ve kadın cinsiyeti içeren (LAW) testi antiviral tedavi başlanması kararı için güçlü bir indikatör olarak belirlenmiştir, fibrozis evre 2 ve üzerindeki hastaları belirlemede etkili bulunmuştur. Tek başına APRİ veya FibroScan'dan daha kuvvetli bir indikatör olduğu görülmüştür (63). Farklı indeksler ile ilgili çalışmalar da mevcuttur, örneğin S-indeksinin (S-index: $1000 \times \text{GGT} / (\text{PLT} \times \text{ALB} (2))$) değerlendirildiği bir çalışmada (64) fibrozis öngörülebilirliği (AUROC değeri) 0,81-0,89 arasında hesaplanmıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında, hematolojik ve biyokimyasal göstergelerin, özellikle NLR, MPV, MPVP, MPVL ve NPAR gibi oranların; Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ve fibrozis

skoru ile ilişkilerinin belirlenmesi, invaziv olmayan yöntemlerin yaygınlaşması açısından önem arz etmektedir. Bu tez çalışmasının amacı, KHB'li hastalarda bazı hematolojik ve biyokimyasal oranların (MPVP, MPVL, NLR, NPAR, PLR) ve literatürde yaygın kullanılan FİB-4 ve APRI gibi skorlamaların karaciğerdeki fibrozis derecesi ve HAİ ile ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca bu parametrelerin kullanımıyla karaciğer fibrozisinin non-invaziv olarak ön görülebilirliğini değerlendirmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Araştırma Tipi

Bu çalışma, tek merkezli, kesitsel ve retrospektif bir araştırmadır.

3. 2. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya 01.01.2010 ile 20.03.2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran; 18–80 yaş aralığında olan ve KHB nedeniyle takip edilen; karaciğer biyopsi patoloji sonuçlarına ulaşılabilen, ayrıca Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), tam kan sayımı ve biyokimya analiz sonuçları mevcut olan hastalar dahil edilmiştir.

3. 3. Veri Toplama ve Değerlendirilen Değişkenler

Çalışmada, KHB tanısı ile takip edilen hastaların karaciğer biyopsi patoloji raporları ve aşağıdaki laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir:

- Nötrofil, lenfosit, trombosit
- Alkalen fosfataz (ALP)
- AST
- ALT
- Albumin
- HBV-DNA

- HBsAg
- HBeAg
- NLR
- MPVP
- MPVL
- NPAR
- PLR
- FİB-4 skoru ikili ve üçlü gruplara ayrılmıştır.(2,67 altı ve üstü ikili gruplar; 1,45 altı,1,45-3.25 arası ve 3,25 üzeri üçlü gruplar)
- APRI skoru
- GPR

Histopatolojik değerlendirmede histolojik aktivite indeksi (HAİ) 0-18 arası değerlerde ve fibrozis skoru yer almakta olup METAVİR Fibrozis Evresi F0, F1, F2, F3 (siroz yok) ve F4 (siroz var) şeklinde sınıflandırılmıştır. Fibrozis evreleri ikili ve üçlü gruplara ayrılmıştır (sağlam F0-F1;hasta F2 ve üzeri,F0-F1/F2/F3).

3. 3. 1. Dâhil Edilme Kriterleri:

01 Ocak 2010 – 20 Mart 2024 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzerinde olan, KHB tanısı ile takip edilen ve HBsAg ile HBV-DNA testlerine erişilebilen karaciğer biyopsisi uygulanmış olan hastalar.

3. 3. 2. Dahil Edilmeme Kriterleri:

18 yaşından küçük olanlar, 80 yaşından büyük olanlar, Eşlik eden HCV, Hepatit D virüsü (HDV) veya HIV enfeksiyonu veya başka bir karaciğer hastalığı bulunanlar, aktif HSK dışındaki malign hastalık öyküsü olan bireyler.

Biyokimyasal ve Hematolojik verilerden elde edilen skorlar ve oranlar

- NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı hesaplandı.
- NPAR: Nötrofil-Albumin Oranı hesaplandı.
- MPVP: MPV/PLT Oranı hesaplandı.
- MPVL: MPV/Lenf Oranı hesaplandı.
- PLR: Trombosit-Lenfosit Oranı hesaplandı.
- FİB-4 skoru: Hastanın yaşı, ALT, AST ve PLT değerleri ile hesaplandı
- APRI: Hastanın AST, AST üst limiti ve PLT değerleri ile hesaplandı

3. 4. YÖNTEM

Hastaların biyokimya, hematoloji ve virolojik tetkik sonuçları ile karaciğer biyopsi raporları, hastane laboratuvar ve arşiv kayıtları üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Uygunluk kriterlerine sahip 600 hastanın dosyası değerlendirilmiş; eksik veri içeren kayıtlar ve

dahil edilme kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Nihai olarak 117 hastanın (60 erkek, 57 kadın) verileri analize dahil edilmiştir. Hastalar demografik verilere göre sınıflandırılmış, cinsiyet ve yaşa göre gruplandırma yapılmıştır. Cinsiyete göre hastaların hematolojik, biyokimyasal değerleri ve bunlardan türetilen oranlar kullanılarak karşılaştırma yapılmış. FİB-4 skorunda literatürde sıklıkla kullanılan $<1,45$, $1,45-3,25$, $>3,25$ olarak 3'lü sınıflama ve 2,67 kestirim noktası ele alınarak 2'li sınıflandırma yapılmıştır (6). Gruplar arasında dağılım, korelasyon analizleri yapılmıştır. Hastaların histopatolojik verileri işlenerek fibrozis evreleri F0-F1 olan grup sağlam grup, F2-F3-F4 hasta grup olarak ikili grup halinde ve F0-F1 düşük fibrozis, F2 orta fibrozis ve F3-F4 ileri fibrozis olarak üçlü gruplar halinde sınıflandırılmıştır, HAİ skoru için 6 ve üzerindeki değerler ile 6 altındaki değerler baz alınmıştır, HAİ ve FİB-4 skorlarının hematolojik, biyokimyasal değerleri ve bunlardan türetilen oranlar ile korelasyonu ayrı ayrı hesaplanarak veriler elde edilmiştir. Fibrozis derecesine göre yapılan gruplandırma sonucunda elde edilen veriler hesaplanan oranlar ile korelasyon açısından değerlendirilmiştir. MPVP, MPVL, NPAR, NLR ve PLR oranlarının regresyon analizi yapılmış ve prediktif performansları değerlendirilmiştir. NİT testlerin fibrozis derecesinin yordanmasında kullanılabileceği hipotezine dayanarak literatürde sıklıkla kullanılan FİB-4, APRİ gibi skorların yanında daha az sıklıkla kullanılan MPVP, MPVL, NPAR, NLR, PLR, GPR gibi oranlar ile istatistiksel analizler yapılmıştır. Dağılımlara göre ortalama ve ortanca değerleri belirlenmiş, bahsedilen gruplar arasında korelasyon, regresyon ve ROC eğrileri belirlenmiştir. Bahsi geçen skorlama sistemlerin ve oranların kullanımı aşağıda bahsedilecek şekilde istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

3. 5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Independent Sample t testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için One-Way ANOVA (post hoc analiz için Tukey testi), parametrik varsayımlar yerine getirilmediğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Mann Whitney U testi, biyokimyasal ve hematolojik değerlerin HAI skoru ve FİB-4 skoru arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman korelasyon analizi, kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi, laboratuvar testlerinin fibrozisi belirlemede en uygun kesme değerini belirlemek için ROC analizi, fibrozis derecesi üzerinde etkili olduğunu düşünölen değişkenlerin belirlenmesinde doğrusal regresyon kullanılmış olup yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkinin düzeyi, korelasyon katsayısının 0-0,29 arasında olması durumunda zayıf; 0,30-0,64 arasında olması durumunda orta; 0,65-0,84 arasında olması durumunda güçlü; 0,85-1 arasında olması durumunda da çok güçlü şeklinde yorumlanmıştır. (65) Verilerin normallik analizi değerlendirilirken değişkenlere ait verilerin hangi dağılımdan geldiğini belirlemek için; Kolmogorov-Smirnov testi istatistik ve p değeri, çarpıklık ve basıklık katsayıları incelenmiş, Tabachnick ve Fidell'in önerisi doğrultusunda p değerinin 0,05'ten büyük olması veya çarpıklık ve basıklık katsayılarının ± 2 sınırları içinde bulunması durumunda verilerin dağılımının normal sınırlar içerisinde olduğu kabul edilmiştir (66).

3. 6. Etik Kurul Onayı

24.05.2024 tarihinde Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 24-KAEK-155 kayıt numaralı ‘Kronik Hepatit B Hastalarında Ortalama Platelet Hacmi/Platelet Oranı (MPVP), Ortalama Platelet Hacmi/Lenfosit Oranı (MPVL), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Nötrofil/Albumin Oranı (NPAR) İle Fibrozis İlişkisi’ adlı çalışmamız onaylanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen KHB hastalarının yaş, cinsiyet, FİB-4 skoru, fibrozis derecesi ve siroz durumuna göre dağılımı Tablo 5’te yer almaktadır.

Tablo 5. Hastaların demografik, FİB-4 skoru, fibrozis derecesi ve siroz durumuna göre dağılımı

Değişkenler		n	%
Yaş	Ortalama:49, 21	117	100
Cinsiyet	Erkek	60	51,3
	Kadın	57	48,7
FİB-4 skoru (ikili sınıflama)	$\leq 2,67$	95	81,2
	$> 2,67$	22	18,8
FİB-4 skoru (üçlü sınıflama)	$\leq 1,45$	80	67,8
	1,45-3,25	20	17,2
	$> 3,25$	17	15,0
Fibrozis derecesi göre üçlü sınıflama	Fibrozis yok	7	6,0
	Hafif fibrozis	47	40,2
	Orta fibrozis	33	28,1
	Şiddetli fibrozis	23	19,7
	Siroz	7	6,0
Fibrozis derecesine göre ikili sınıflama	Sağlam	54	47
	Hasta	63	53
Siroz durumu	Yok	110	94,0
	Var	7	6,0
Toplam		117	100,0

FİB-4:Fibrozis-4 Skoru

KHB hastalarının %51, 3’ünün (n=60) erkek, %81,2’sinin (n=95) ikili sınıflandırmaya göre FİB-4 skorunun $\leq 2,67$ olduğu, %67,8’inin (n=80) üçlü sınıflamaya göre FİB-4 skorunun $\leq 1,45$ olduğu, %40,2’sinin (n=47) fibrozis derecesinin hafif, %94,0’ünde (n=110) siroz olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen bu bulgulara göre fibrozis derecesine göre siroz sayısının

az olduğu, hastalarının çoğunluğunda hafif ve orta derece fibrozis geliştiğı saptanmıştır (Tablo 5).

Hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 6’te yer almaktadır.

Tablo 6. Hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin dağılımı

Değişkenler	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Yaş ortalaması	49,21 $\pm$ 13,79 (19-80)
Hemoglobin (gr/dL)	13,49 $\pm$ 2,35 (6,20-18,40)
Ortalama platelet hacmi (fL) (MPV)	10,05 $\pm$ 1,31 (6-13,10)
WBC (mm ³ = μ m)	7,06 $\pm$ 2,77 (2,14-16,88)
Platelet (10 ³ / μ L)	209,02 $\pm$ 75,53 (30-525)
HAİ skoru	7,44 $\pm$ 3,15 (3-17)
	Median$\pm$SS (min-max)
Nötrofil (10 ³ / μ L)	3,66 $\pm$ 2,14 (1,30-15,40)
Ortalama eritrosit hacmi (fL) (MCV)	87,40 $\pm$ 6,25 (67,70-113,00)
Lenfosit (10 ³ / μ L)	1,99 $\pm$ 0,88 (0,41-6,70)
Albumin (gr/dL)	4,45 $\pm$ 0,55 (1,56-5,20)
Total Bilirubin (mg/dL)	0,56 $\pm$ 1,27 (0,14-13,00)
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,20 $\pm$ 1,06 (0,04-11,00)
ALT (U/L)	20,00 $\pm$ 89,56 (5-747)
AST (U/L)	21,00 $\pm$ 257,14 (11-2735)
GGT (U/L)	20,00 $\pm$ 82,41 (5-846)
HbeAG	0,09 $\pm$ 199,01 (0,10-1813)
MPVP	0,05 $\pm$ 0,04 (0,01-0,35)
MPVL	4,92 $\pm$ 4,36 (1,40-25,85)
NLR	2,00 $\pm$ 3,34 (0,55-35,81)
NPAR	0,81 $\pm$ 0,76 (0,32-6,60)
PLR	99,44 $\pm$ 55,32 (18,86-354,44)
FİB4 Skoru	1,17 $\pm$ 8,92 (0,37-88,37)
APRİ	0,10 $\pm$ 1,20 (0,03-11,64)
GPR	0,10 $\pm$ 0,42 (0,01-2,71)

SS: Standart sapma, HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi, ALT: Alanine aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil transferaz, MPVP: Ortalama Platelet Hacmi/platelet oranı, MPVL: Ortalama platelet Hacmi/Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit, NPAR: Nötrofil/Albumin oranı, PLR: platelet/Lenfosit oranı, APRİ: AST/Platelet oranı, FİB4: Fibrozis-4 skoru, GPR: GGT/PLT oranı U: Ünite, mg: miligram, gr: gram, mL: mililitre, dL: desilitre, L: Litre, fL: femtolitre, μ L: Mikrolitre

Tablo 6’da çalışmada değerlendirilen süreli değişkenler için dağılım incelenmiştir. Yaş, hemoglobin, ortalama platelet hacmi, WBC, MPV, platelet, HBsAg ve HAİ skoru değişkenlerinin normal dağılım gösterdiği belirlenmiş olup bu değişkenlere ait ortalama (mean), standart sapma ve minimum-maximum değerler tabloda sunulmuştur. Diğer değişkenler normal dağılım göstermemesinden dolayı ortanca (median) standart sapma ve minimum-maximum değerler tabloda verilmiştir.

Cinsiyete göre yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırması Tablo 7’te yer almaktadır.

Tablo 7. Cinsiyete göre yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	Cinsiyet		Test değeri / p
	Erkek (n=60)	Kadın (n=57)	
	$\bar{X}$ /median $\pm$ SS	$\bar{X}$ /median $\pm$ SS	
Yaş	48, 87 $\pm$ 12,67	49,58 $\pm$ 14,99	t=-0,278 / p=0,781
Nötrofil (10 ³ /μL)	4,06 $\pm$ 2,13	3,42 $\pm$ 2,16	Z=-1,483 / p=0,138
Lenfosit (10 ³ /μL)	1,93 $\pm$ 0,73	2,00 $\pm$ 1,01	Z=-0,946 / p=0,344
WBC (10 ³ /μL)	6,81 $\pm$ 2,55	6,24 $\pm$ 3,01	Z=-0,624 / p=0,532
HB (gr/dL)	15,00 $\pm$ 2,35	12,70 $\pm$ 1,85	Z=-5,468 / p<,001
PLT (10 ³ /μL)	197,52 $\pm$ 60,94	221,15 $\pm$ 87,25	t=-1,705 / p= 0,091
MPV (fL)	9,89 $\pm$ 1,36	10,23 $\pm$ 1,26	t=-1,373 / p=0,173
MCV (fL)	87,65 $\pm$ 4,99	86,10 $\pm$ 7,32	Z=-1,524 / p=0,127
Albumin (gr/dL)	4,50 $\pm$ 0,62	4,39 $\pm$ 0,48	Z=-1,500 / p=0,134
TB (mg/dL)	0,70 $\pm$ 1,67	0,45 $\pm$ 0,61	Z=-2,689 / p=0,007
DB (mg/dL)	0,23 $\pm$ 1,45	0,17 $\pm$ 0,3	Z=-2,405 / p=0,016
ALT (U/L)	24,50 $\pm$ 107,96	17,00 $\pm$ 65,08	Z=-2,744 / p=0,006
AST (U*/L)	23,00 $\pm$ 352,04	20,00 $\pm$ 73,56	Z=-1,705 / p=0,088
GGT (U/L)	23,50 $\pm$ 112,1	18,00 $\pm$ 21,01	Z=-2,802 / p=0,005
MPVP	0,05 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,06	Z=-1,363 / p=0,173
MPVL	5,10 $\pm$ 4,47	4,77 $\pm$ 4,3	Z=-0,960 / p=0,337
NLR	2,13 $\pm$ 1,55	1,82 $\pm$ 4,55	Z=-2,699 / p=0,007
NPAR	0,88 $\pm$ 0,7	0,77 $\pm$ 0,83	Z=-1,271 / p=0,204

PLR	95,87±64,43	110,18±44,11	Z=-0,335 / p=0,737
HAİ Skoru	7,53±3,23	7,33±3,09	t=0,341 / p=0,733
FİB-4 Skoru	1,95±5,26	1,05±11,63	Z=-1,505 / p=0,132

SS: Standart sapma, WBC: Beyaz kan hücresi, HB: hemoglobin, Plt: Platelet, MPV: Ortalama Platelet

Hacmi, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, TB: total bilirubin, DB: direkt bilirubin, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, MPVP: Ortalama Platelet Hacmi/platelet oranı, MPVL: Ortalama platelet Hacmi/Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit, NPAR: Nötrofil/Albumin oranı, PLR: platelet/Lenfosit oranı, HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi, FİB-4: Fibrozis-4 skoru, t: Independent Sample t testi, Z: Mann Whitney U testi

Tablo 7’te çalışmada değerlendirilen süreli değişkenlerin cinsiyete göre dağılımı ve karşılaştırması incelenmiştir. Cinsiyete göre yaş, PLT, MPV ve HAİ değişkenlerinin normal dağılım gösterdiği belirlenmiş olup bu değişkenlere ait ortalama (mean), standart sapma ve minimum-maksimum değerler tabloda sunulmuştur. Diğer değişkenler normal dağılım göstermemesinden dolayı ortanca (medyan) standart sapma ve minimum-maksimum değerler tabloda verilmiştir.

Erkeklerde Nötrofil, WBC, HB, MCV, Albumin, TB, DB, ALT, AST, GGT, MPVP, MPVL, NLR, NPAR, HAİ Skoru, FİB-4 Skorunun daha yüksek; kadınlarda ise yaş, lenfosit, PLT, MPV, HBsAg ve PLR değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cinsiyet ile değişkenlerin karşılaştırılmasında cinsiyet ile HB, TB, DB, ALT, GGT, NLR arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p<0,05) (Tablo 7).

FİB-4 skoruna göre ikili sınıflamaya göre yaş, biyokimyasal, hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırması Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. FİB-4 skoruna göre ikili sınıflamaya göre yaş, biyokimyasal, hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	FİB-4 Skor Sınıflaması		Test değeri / p
	≤2,67 (n=95)	>2,67 (n=22)	
	median±SS	median±SS	
Yaş	48,00±12,52	64,00±13,47	<i>Z=-4,466 / p<,001</i>
Nötrofil (10 ³ /μL)	3,72±1,88	2,77±3,04	<i>Z=-2,424 / p=0,015</i>
Lenfosit (10 ³ /μL)	2,12±0,82	1,10±0,71	<i>Z=-4,869 / p<0,001</i>
WBC (10 ³ /μL)	6,87±2,49	4,51±3,51	<i>Z=-3,293 / p<,001</i>
Albumin (gr/dL)	4,52±0,46	3,83±0,62	<i>Z=-4,838 / p<,001</i>
Total Bilirubin (mg/dL)	0,51±0,43	1,04±2,65	<i>Z=-4,109 / p<,001</i>
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,18±0,32	0,50±2,30	<i>Z=-5,381 / p<,001</i>
NPAR	0,86±0,59	0,70±1,29	<i>Z=-1,517 / p=0,129</i>
PLR	102,31±53,74	91,73±62,71	<i>Z=-1,392 / p=0,164</i>
ALT	19,00±81,39	23,00±118,53	<i>Z=-1,253 / p=0,210</i>
GGT	19,00±20,56	33,00±177,76	<i>Z=-3,567 / p<,001</i>
NLR	1,92±1,25	2,31±7,15	<i>Z=-3,209 / p=0,001</i>
MPVP	0,04±0,01	0,11±0,07	<i>Z=-4,981 / p<,001</i>
MPVL	4,70±2,49	9,25±6,74	<i>Z=-4,994 / p<,001</i>
PLT (10 ³ /μL)	220,00±61,01	90,50±72,18	<i>Z=-5,326 / p<,001</i>

FİB4: Fibrozis-4 skoru, Z: Mann-Whithney U Testi, SS: Standart Sapma, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Platelet, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, MPVP: Ortalama Platelet Hacmi/platelet oranı, MPVL: Ortalama platelet Hacmi/Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit, NPAR: Nötrofil/Albumin oranı, PLR:platelet/Lenfosit oranı, μL: Mikrolitre, mg: Miligram

FİB-4 skoru sınıflamasına göre yaş, biyokimyasal, hematolojik değerlerin karşılaştırılmasında FİB-4 Skoru sınıflaması ile yaş, nötrofil, Lenfosit, WBC, Albumin, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GGT, HBsAg, NLR, MPVP, MPVL ve PLT'nin ortanca değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 8).

FİB-4 skoru sınıflamasına göre yaş, biyokimyasal, hematolojik değerlerin dağılımı değerlendirilmesinde FİB-4 Skoru $\leq 2,67$ olan grupta Nötrofil, Lenfosit, WBC, Albumin, NPAR, PLR ve PLT ortanca değerlerinin daha yüksek olduğu; FİB-4 Skoru $>2,67$ olan grupta yaş, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, GGT, ortanca değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 8).

FİB-4 ikili sınıflamasında MPVP, MPVL, NLR, NPAR ve PLR değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde MPVP, MPVL, NLR ortanca değerlerinin FİB-4 skoru 2,67'den büyük olanlarda; NPAR ve PLR ortanca değerlerinin 2,67'den küçük olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

FİB-4 ikili sınıflamada MPVP, MPVL, NLR, NPAR ve PLR değerleri ile için karşılaştırmada anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,05$); NPAR ve PLR değerleri ile FİB-4 ikili sınıflaması arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 8).

Fibrozis derecesine göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Fibrozis derecesine göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması

Değişkenler	Fibrozis Derecesi			Test değeri / p
	Düşük Fibrozis (n=54)	Orta Fibrozis (n=33)	Şiddetli Fibrozis (n=30)	
	$\bar{X}/\text{median} \pm \text{SS}$	$\bar{X}/\text{median} \pm \text{SS}$	$\bar{X}/\text{median} \pm \text{SS}$	
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	3,30 $\pm$ 1,53	3,66 $\pm$ 2,44	4,29 $\pm$ 2,57	KW=5,555 p=0,062
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,98 $\pm$ 1,02	2,00 $\pm$ 0,75	1,88 $\pm$ 0,75	KW=0,523 p=0,770
Albumin (gr/dL)	4,45 $\pm$ 0,52	4,48 $\pm$ 0,60	4,35 $\pm$ 0,55	KW=1,493 p=0,474
Total Bilirubin (mg/dL)	0,55 $\pm$ 1,79	0,51 $\pm$ 0,40	0,59 $\pm$ 0,60	KW=0,373 p=0,830
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,20 $\pm$ 1,52	0,17 $\pm$ 0,16	0,20 $\pm$ 0,35	KW=2,107 p=0,349
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	220,00 $\pm$ 70,90	204,00 $\pm$ 69,56	212,00 $\pm$ 90,16	KW=0,518 p=0,772
ALT (U/L)	19,50 $\pm$ 120,33	22,00 $\pm$ 66,47	17,25 $\pm$ 10,51	KW=2,249 p=0,325
AST (U/L)	20,50 $\pm$ 371,44	22,00 $\pm$ 89,85	22,00 $\pm$ 30,98	KW=0,150 p=0,928
GGT (U/L)	20,00 $\pm$ 37,21	21,00 $\pm$ 37,31	20,00 $\pm$ 150,94	KW=0,648 p=0,723
HBsAg	3543,91 $\pm$ 2519,97	4371,30 $\pm$ 2500,60	3588,57 $\pm$ 2342,35	F=1,281 p=0,282
MPVP	0,04 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,04	0,04 $\pm$ 0,06	KW=0,545 p=0,761
MPVL	4,85 $\pm$ 4,77	5,07 $\pm$ 3,76	4,96 $\pm$ 4,33	KW=0,051 p=0,975
NLR	1,96 $\pm$ 1,06	2,00 $\pm$ 1,47	2,08 $\pm$ 6,21	KW=2,908 p=0,234
NPAR	0,77 $\pm$ 0,33	0,78 $\pm$ 0,87	0,93 $\pm$ 1,09	KW=5,503 p=0,064

PLR	105,08±55,50	95,96±44,17	101,04±65,02	KW=1,184 p=0,553
HAİ Skoru	5,00±1,95 ^{ab}	7,00±2,45 ^{ac}	11,00±2,23 ^{bc}	KW=64,699 p<,001

KW: Kruskal Wallis H testi (posthoc analizde Dunn testi), F: One Way ANOVA, a-c: aynı harfe sahip

gruplar arasında anlamlı farklılık vardır, SS: Standart Sapma, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Platelet, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, MPVP: Ortalama Platelet Hacmi/platelet oranı, MPVL: Ortalama platelet Hacmi/Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit, NPAR: Nötrofil/Albumin oranı, PLR: platelet/Lenfosit oranı, FİB4: Fibrozis-4 skoru

Fibrozis derecesine göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerin karşılaştırılmasında fibrozis derecesi ile HAİ Skoru arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p<0,05) (Tablo 9). FİB-4 skoruna göre üçlü sınıflama biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. FİB-4 skoruna göre üçlü sınıflama biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması

Değişkenler	FİB-4 Skoru			ANOVA p/Gruplar Arası Tukey Testi
	Grup-1 <1,45 (n=78)	Grup-2 1,45-3. 25 (n=19)	Grup-3 >3,25 (n=18)	
	$\bar{X}$ /median±SS	$\bar{X}$ /median±SS	$\bar{X}$ /median±SS	
Nötrofil (10³/μL)	4,29±1,63	3,65±1,58	3,61±3,20	0,04/ 2-1* (p=0,0408) 3-1* (p=0,034)
Lenfosit (10³/μL)	2,25±0,81	1,84±0,82	1,14±0,69	0,035/2-1* (p=0,0345) 3-1* (p=0,007)
Albumin (gr/dL)	4,48±0,33	4,26±0,44	3,76±0,68	0,027/2-1* (p=0,0265) 3-1* (p=0,001) 3-2* (p=0,004)
Total Bilirubin (mg/dL)	0,58±0,45	0,70±0,37	0,59±0,60	0,305
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,21±0,35	0,13±0,09	0,20±0,35	0,589

PLT (10³/μL)	240,00±58.0	172,00±36.9	110,00±71,16	0,001/3-2* (p=0,0012) 2-1* (p=0,001)
ALT (U/L)	36,7±89,33	24,00±16,47	67,25±130,51	0,381
AST (U/L)	27,50±43,1	26,00±14,3	229,00±230,98	0,809
GGT (U/L)	23,00±22,21	21,00±14,31	106,00±194,94	0,961/
MPVP	0,044±0,012	0,059±0,016	0,13±0,07	0,002/2-1*(p=0,001) 3-2* (p=0,001)
MPVL	4,94±1,80	6,55±4,12	12,5±6,89	0,035/ 2-1* (p=0,0354) 3-2* (p=0,001)
NLR	2,07±1,02	2,32±1,46	4,61±7,88	0.017/ 3-1* (p=0,013)
NPAR	0,96±0,38	0,85±0,36	1,07±1,41	0,133
PLR	119,12±52,50	117,18±64,17	106,04±61,08	0,595
GPR	0,10±0,09	0,12±0,073	0,86±0,83	0,001/ 3-1* (p=0,0354) 3-2* (p=0,001)

SS: Standart Sapma,WBC: Beyaz kan hücresi,PLT: Platelet, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama

glutamil transferaz, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, MPVP: Ortalama Platelet Hacmi/platelet oranı, MPVL:

Ortalama platelet Hacmi/Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit, NPAR: Nötrofil/Albumin oranı, PLR: platelet/Lenfosit

oranı, FİB4: Fibrozis-4 skoru *2-3 Grup 2 ve 3 karşılaştırması *2-1 Grup 2 ve 1 karşılaştırması *3-1 Grup 1 ve 3

karşılaştırması

Tablo 10 incelendiğinde FİB-4 skoruna göre yapılan üçlü gruplandırmaya (Grup-1: <1,45, Grup-2 1,45-3,25, Grup-3>3,25) göre grupların birbiriyle karşılaştırıldığı ANOVA testi sonucunda anlamlı farklılık içeren değerler post hoc Tukey testi ile değerlendirilmiştir. Nötrofil, lenfosit, albumin, MPVP ve MPVL değerlerinin 1. ve 2. gruplar arasında farklılık gösterdiği izlenmiştir (p=<0,05). NLR değerinin Grup 1 ve 3 arasında farklı olduğu tespit edilmiştir, ayrıca Grup 3 ve 2 arasında da MPVL ve MPVP değerleri arasında farklılık olduğu gözlenmiştir.

FİB-4 üçlü sınıflamasına göre MPVP, MPVL, NLR, NPAR ve PLR değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde MPVP, MPVL, NLR ortanca değerlerinin FİB-4 skoru 3,26'dan büyük olanlarda; NPAR ve PLR ortanca değerlerinin 1,45'ten küçük olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. FİB-4 üçlü sınıflamasına göre MPVP, MPVL, NLR, NPAR ve PLR değerleri ile karşılaştırmasında FİB-4 üçlü sınıflaması ile MPVP, MPVL ve NLR değerleri arasında anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,05$); NPAR ve PLR değerleri ile FİB-4 üçlü sınıflaması arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 10).

Fibrozis sınıflamasına göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerinin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırması Tablo 11'de yer almaktadır.

Tablo 11. Fibrozis sınıflamasına göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerinin dağılımı ve karşılaştırması

	Fibrozis sınıflaması		Test değeri / p
	Sağlam (n=54)	Hasta (n=63)	
	$\bar{X}/\text{median} \pm \text{SS}$	$\bar{X}/\text{median} \pm \text{SS}$	
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	3,32 $\pm$ 1,53	4,00 $\pm$ 2,49	Z=-1,899 / p=0,059
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,98 $\pm$ 1,02	1,99 $\pm$ 0,75	Z=-0,298 / p=0,766
Albumin (gr/dL)	4,45 $\pm$ 0,52	4,44 $\pm$ 0,57	Z=-0,503 / p=0,615
Total Bilirubin (mg/dL)	0,55 $\pm$ 1,79	0,58 $\pm$ 0,50	Z=-0,498 / p=0,619
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,20 $\pm$ 1,52	0,19 $\pm$ 0,27	Z=-1,149 / p=0,250
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	220,00 $\pm$ 70,90	209,00 $\pm$ 79,84	Z=-0,295 / p=0,768
ALT (U/L)	19,50 $\pm$ 120,33	20,00 $\pm$ 48,84	Z=-0,771 / p=0,441
AST (U/L)	20,50 $\pm$ 371,44	22,00 $\pm$ 68,04	Z=-0,101 / p=0,919
GGT (U/L)	20,00 $\pm$ 37,21	20,00 $\pm$ 107,24	Z=-0,799 / p=0,424

MPVP	0,04±0,03	0,04±0,05	Z=-0,003 / p=0,998
MPVL	4,85±4,77	5,07±4,02	Z=-0,169 / p=0,865
NLR	1,96±1,06	2,08±4,43	Z=-1,438 / p=0,150
NPAR	0,77±0,33	0,88±0,98	Z=-1,780 / p=0,034
PLR	105,08±55,50	95,96±55,61	Z=-0,416 / p=0,678

Z: Mann-Whithney U Testi, NOT: Fibrozis sınıflmasında F0-F1: sağlam, F2-F4: hasta olarak

değerlendirilmiştir.

Fibrozis sınıflamasına göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde sağlam grubunda yer alanlarda albumin, direkt bilirubin, PLT ve PLR ortanca değerlerinin daha yüksek; hasta grubunda yer alanlarda nötrofil, lenfosit, total bilirubin, ALT, AST, GGT ortalama, MPVP, MPVL, NLR, NPAR değerlerinin skorunun ortanca değerlerinin daha yüksek olduğu görülmeye karşın istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). (Tablo 11).

Fibrozis sınıflamasına göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerinin gruplar ile karşılaştırmasında sağlam ve hasta grupları ile NPAR skoru arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 11). HAİ skoru ile FİB-4 skorunun yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerle olan ilişkisi Tablo 12’da yer almaktadır.

Tablo 12. HAİ skoru ile FİB-4 skorunun yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerle ilişkisi

	HAİ Skoru		FİB-4 Skoru	
	r	p*	r	p*
Yaş	0,017	0,858	0,644	<,001
Nötrofil($10^3/\mu$L)	0,238	0,010	-0,299	0,001
Lenfosit($10^3/\mu$L)	0,049	0,601	-0,492	<,001
WBC ($10^3/\mu$L)	0,255	0,006	-0,367	<,001
Hemoglobin (g/dL)	-0,030	0,749	-0,203	0,028
PLT	0,086	0,356	-0,664	<,001
MPV	-0,073	0,431	0,189	0,042

Albumin	-0,011	0,908	-0,374	<,001
Total Bilirubin (mg/dL)	-0,026	0,781	0,412	<,001
Direkt Bilirubin (mg/dL)	-0,112	0,232	0,436	<,001
AST	-0,018	0,851	0,486	<,001
GGT	0,007	0,941	0,326	<,001
MPVP	-0,093	0,318	0,621	<,001
MPVL	-0,057	0,538	0,500	<,001
NLR	0,117	0,210	0,224	0,015
NPAR	0,229	0,013	-0,222	0,016
PLR	-0,021	0,821	-0,173	0,062

*Spearman korelasyon analizi, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Platelet, GGT: gama glutamil transferaz,

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, MPVP: Ortalama Platelet Hacmi/platelet oranı, MPVL: Ortalama platelet

Hacmi/Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit, NPAR: Nötrofil/Albumin oranı, PLR: platelet/Lenfosit oranı, FİB-4:

Fibrozis-4 skoru

HAİ skorunun yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerle ilişkisi değerlendirildiğinde Nötrofil ile HAİ skoru arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,238$; $p=0,010$) olduğu belirlenmiş olup nötrofil düzeyi arttıkça HAİ skorunun da arttığı belirlenmiştir. WBC değeri ile HAİ skoru arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,255$; $p=0,006$) olduğu belirlenmiş olup WBC düzeyi arttıkça HAİ skorunun da arttığı belirlenmiştir. NPAR ile HAİ skoru arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,229$; $p=0,013$) olduğu belirlenmiş olup NPAR düzeyi arttıkça HAİ skorunun da arttığı belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 12).

FİB-4 skorunun yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerle ilişkisi değerlendirildiğinde PLR değişkeni hariç tüm değişkenler ile FİB-4 skoru arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Değerlendirmede en yüksek düzeyde ilişkinin PLT ile FİB-4 skoru arasında olduğu belirlenmiştir. Buna göre PLT ile FİB-4 skoru arasında güçlü düzeyde, negatif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=-0,664$; $p<,000$) olduğu belirlenmiş olup PLT düzeyi arttıkça FİB-4 skorunun azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 12).

NPAR, PLR, MPV, NLR, FİB-4 ve MPVL değerlerinin Fibrozis sınıflamasına göre hasta grubunu tespit etmede etkisini belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi Tablo 13'te ve grafiklerde yer almaktadır.

Tablo 13: NPAR, PLR, MPV, NLR, FİB-4 ve MPVL değerlerinin Fibrozis belirlemedeki etkisi

	Area	p	Cut of	Alt	Üst	Sensitivity	Specificity
NPAR	0,582	0,031	0,728	0,478	0,687	0,705	0,399
PLR	0,478	0,678	95,373	0,372	0,584	0,508	0,413
MPVP	0,505	0,931	0,0450	0,338	0,551	0,607	0,430
NLR	0,566	0,039	2,085	0,460	0,671	0,623	0,454
MPVL	0,511	0,775	4,78	0,409	0,622	0,574	0,500

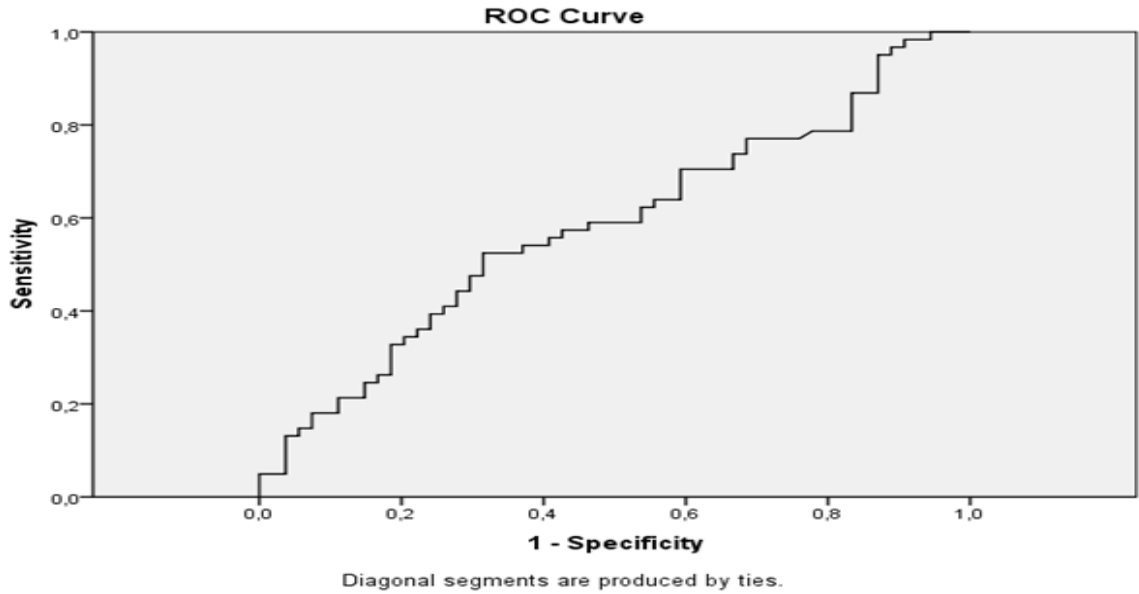
NPAR değerinin eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,582 olup %95 güven aralıkları (0,478-0,687) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,031$). NPAR fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun NPAR kesme değeri (0,728) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %70,5 ve spesifite (özellik) %39,9 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

PLR Eğri altında kalan alan (AUC) 0,478 olup %95 güven aralıkları (0,372-0,584) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,678$). PLR fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun PLR kesme değeri (95,373) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %50,8 ve spesifite (özellik) %41,3 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

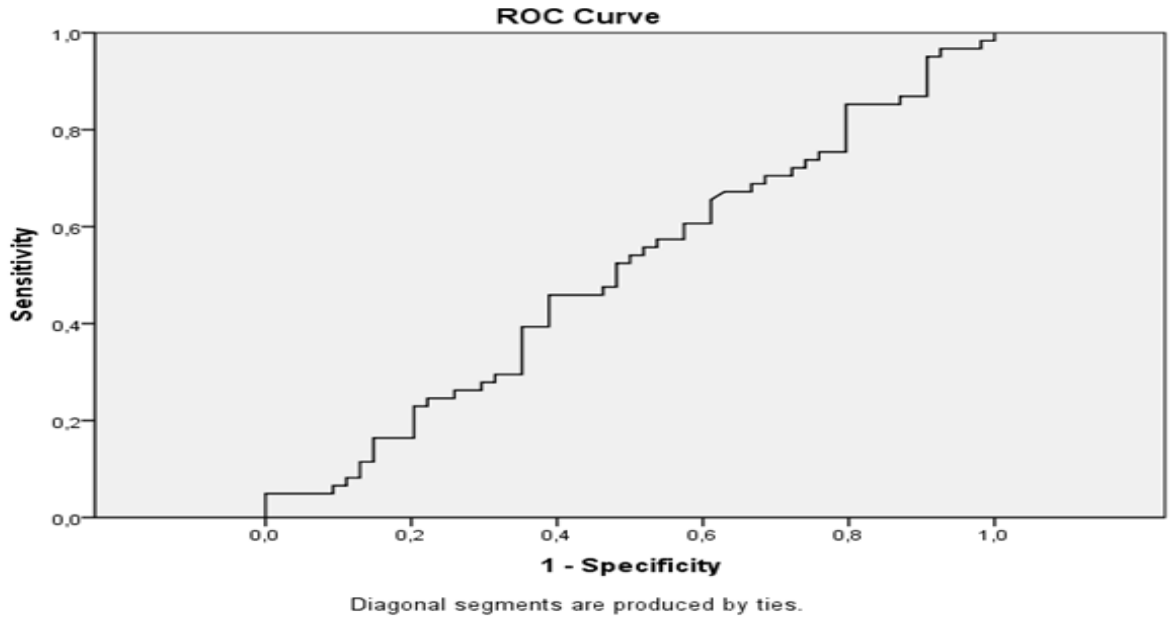
MPVP Eğri altında kalan alan (AUC) 0,505 olup %95 güven aralıkları (0,338-0,551) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,931$). MPVP fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun MPV kesme değeri (10,170) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %60,7 ve spesifite (özellik) %43,0 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

NLR değerinde eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,566 olup %95 güven aralıkları (0,46-0,671) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,226$). NLR fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun NLR kesme değeri (2,085) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %62,3 ve spesifite (özgüllük) %45,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

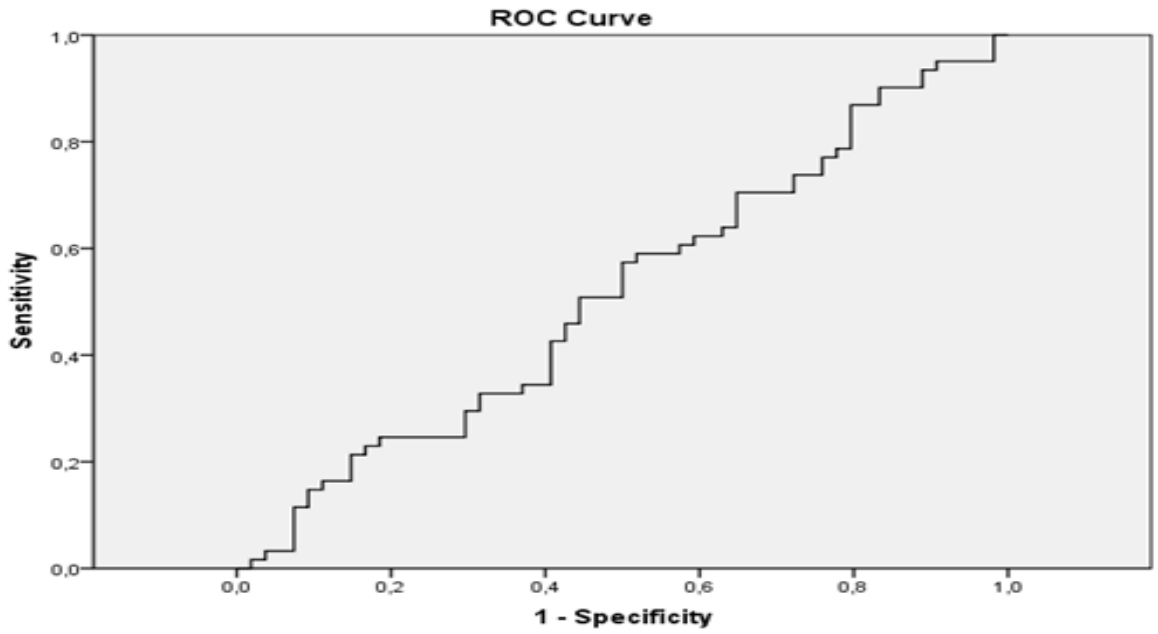
MPVL için eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,511 olup %95 güven aralıkları (0,403-0,615) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,775$). MPVL fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun MPVL kesme değeri (4,78) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %57,4 ve spesifite (özgüllük) %50,0 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).



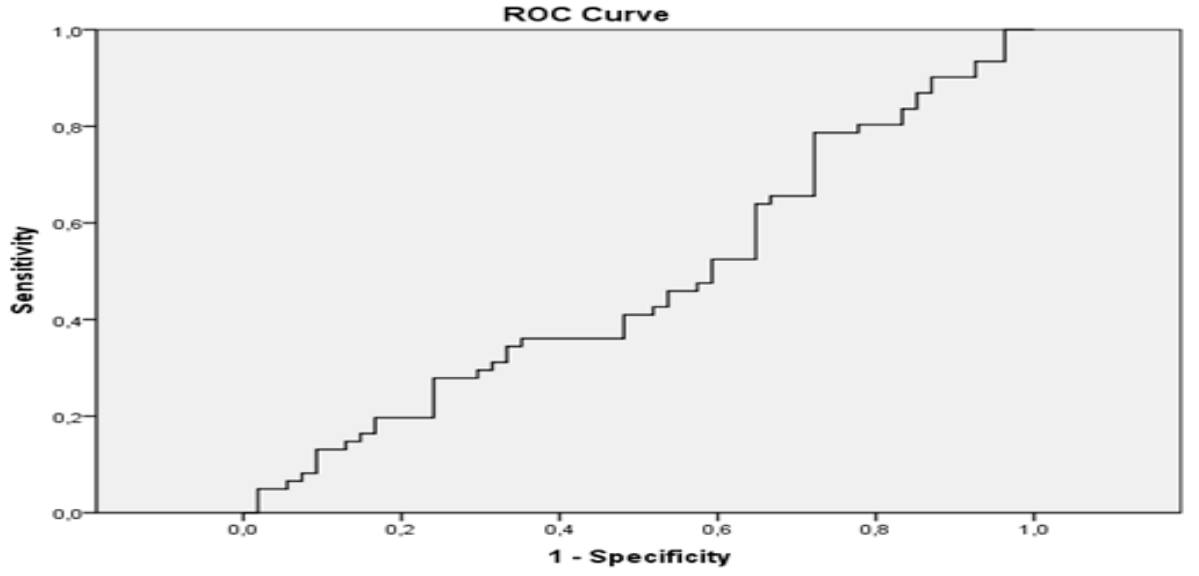
Şekil 1. Fibrozis F>2 için NPAR değerinin ROC eğrisi



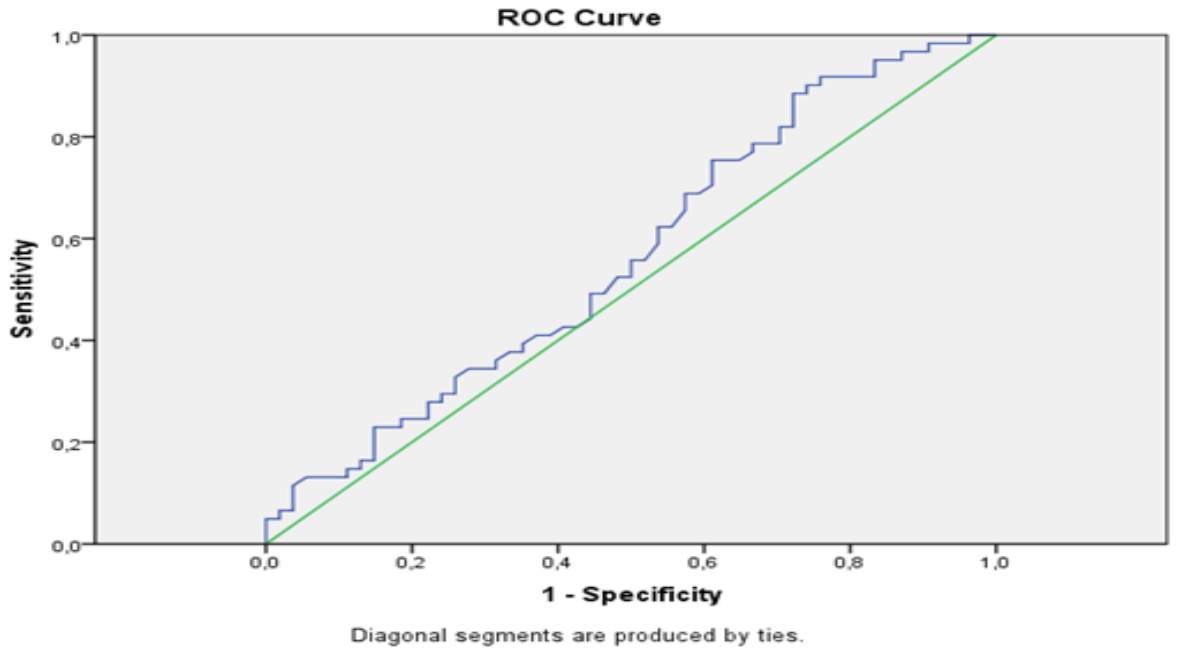
Şekil 2. Fibrozis F>2 için MPVP değerinin ROC eğrisi



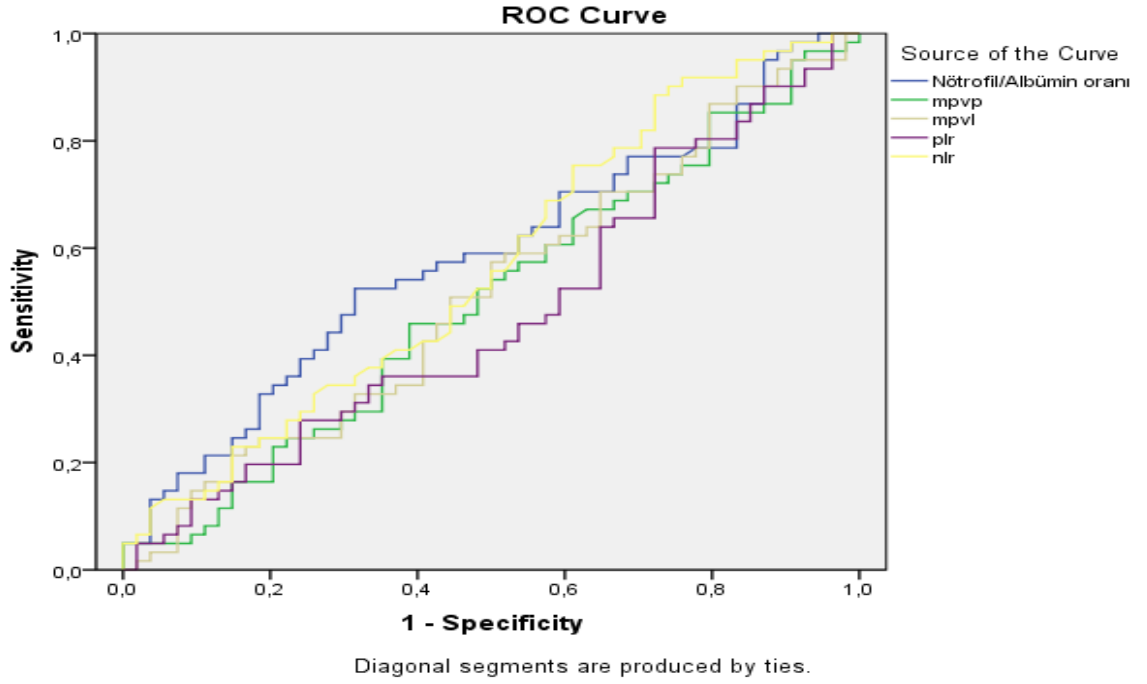
Şekil 3. Fibrozis F>2 için MPVL değerinin ROC eğrisi



Şekil 4. Fibrozis F>2 için PLR değerinin ROC eğrisi



Şekil 5. Fibrozis F>2 için NLR değerinin ROC eğrisi



Şekil 6. Fibrozis F>2 için NPAR, MPVP, MPVL, PLR ve NLR değerlerinin ROC eğrileri

Fibrozisin ikili sınıflamasına göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı ve karşılaştırması Tablo 14'te yer almaktadır.

Tablo 14. FİB-4 sınıflamalarına göre biyokimyasal ve hematolojik oranların korelasyonu karşılaştırması

	FİB-4 ikili sınıflama		FİB-4 üçlü sınıflama	
	r	p*	r	p*
MPVP	0,462	<,001	0,577	<,001
MPVL	0,464	<,001	0,487	<,001
NLR	0,298	0,001	0,257	0,005
NPAR	-0,141	0,130	-0,199	0,031
PLR	-0,129	0,165	-0,163	0,080

*Spearman korelasyon analizi, MPVP: Ortalama Platelet Hacmi/platelet oranı, MPVL: Ortalama platelet Hacmi/Lenfosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit, NPAR: Nötrofil/Albumin oranı, PLR: platelet/Lenfosit oranı, FİB-4: Fibrozis-4 skoru

FİB-4 skorunun ikili sınıflaması ile bazı biyokimyasal ve hematolojik değerler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde FİB-4 ikili sınıflama ile MPVP arasında orta düzeyde, pozitif yönlü anlamlı ($r=0,462$; $p<,001$); MPVL arasında orta düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ($r=0,464$; $p<,001$); NLR arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ($r=0,298$; $p=0,001$) bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Elde edilen bu bulgulara göre MPVP, MPVL ve NLR değeri arttıkça FİB-4 ikili sınıflamanın da arttığı saptanmıştır (Tablo 14).

FİB-4 skorunun üçlü sınıflaması ile bazı biyokimyasal ve hematolojik değerler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde FİB-4 üçlü sınıflama ile MPVP arasında orta düzeyde, pozitif yönlü anlamlı ($r=0,577$; $p<,001$); MPVL arasında orta düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ($r=0,487$; $p<,001$); NLR arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ($r=0,257$; $p=0,005$); NPAR ile zayıf düzeyde, negatif yönlü, anlamlı ($r=-0,199$; $p=0,031$) bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Elde edilen bu bulgulara göre MPVP, MPVL ve NLR değeri arttıkça FİB-4 üçlü sınıflamanın da arttığı; NPAR değeri arttıkça FİB-4 üçlü sınıflamanın azaldığı saptanmıştır (Tablo 14).

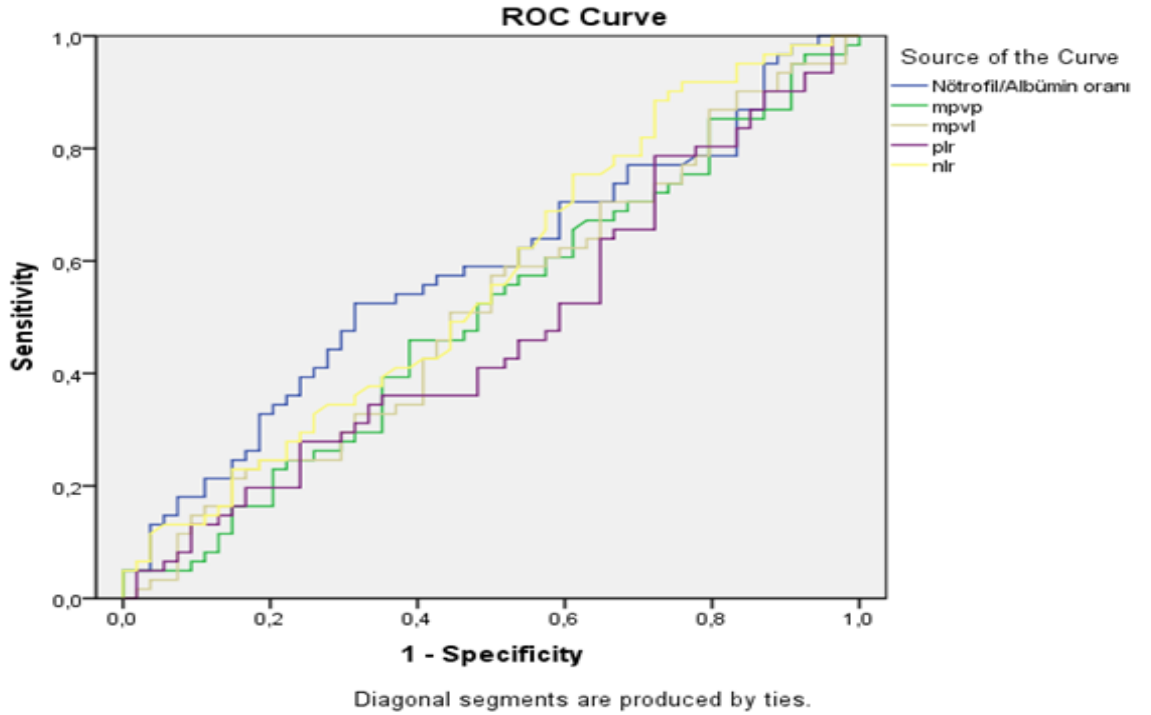
Fibrozis öngörüsünde kullanılabileceği düşünülen oranlara ait regresyon analizi Tablo. 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Fibrozis derecesi regresyon analizi

Fibrozis derecesi bağımsız değişkenleri	β	S. E.	p	95% CL	
				Lower	Upper
MPVP	2,058	4,424	0,643	-6,709	10,826
MPVL	-0,042	0,042	0,313	-0,125	0,040
PLR	0,002	0,003	0,342	-0,003	0,007
NLR	0,032	0,053	0,553	-0,074	0,138
NPAR	0,131	0,182	0,474	-0,230	0,492
$R^2 = 0,018$ $F = 1,426$ $p = 0,221$					

Doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır

Fibrozis derecesi üzerinde etkisi olduğu düşünölen değışkenlerin fibrozis derecesini ne şekilde etkilediğini ortaya koymak için yapılan doğrusal regresyon analizi sonucunda, bu değışkenlerin fibrozis derecesi ile anlamlı bir ilişki oluşturmadaıkları belirlenmiştir ($F=1,426$; $p>0,05$). Bu değışkenler, fibrozis derecesinin %1,8'ini açıklamaktadır. Standartlaştırılmış regresyon katsayılarına göre bu değışkenlerin bağımlı değışken üzerindeki önem sırası değerlendirildiğinde, MPVP ($\beta=2,058$) en yüksek, PLR ($\beta=0,002$) ise en düşük öneme sahip olduğu belirlenmiştir. Regresyon katsayılarının anlamlılık testleri göz önüne alındığında tüm değışkenlerin fibrozis derecesi üzerinde anlamlı yordayıcılar olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).



Şekil 7: Değerlendirilen tüm oranların ortak ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Kronik Hepatit B, dünya genelinde yaygın olarak görülen ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden kronik viral enfeksiyon tablosudur, erken dönemde edinilmesi, eşlik eden ek sorunları da beraberinde getirmesi dolayısıyla yakın klinik izlem gerektirir. KHB hastalarında karaciğer hasarının değerlendirilmesi, klinik yönetim ve tedavi planlanması açısından kritik bir rol oynamaktadır. Fibrozis değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak altın standart olan karaciğer biyopsisi invaziv doğası, karaciğerin belirli kısımları hakkında bilgi verebilmesi, hasta uyumu ve komplikasyon riskleri nedeniyle alternatif yaklaşımları gündeme getirmiştir (67). Çalışmamızda, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerden elde edilen çeşitli oranların (NLR, MPVP, MPVL, NPAR, PLR, FİB-4, APRI, GPR gibi) histopatolojik sonuçlarla olan ilişkisi ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Son yıllarda kısıtlı imkanların bulunduğu merkezlerde fibrozis derecesinin öngörülmesi için NİT kullanımı teşvik edilmektedir (1,8).

Çalışmamızda fibrozis skoru F0-F1 düşük fibrozis, F2 orta düzey fibrozis, F3 ve F4 ise ileri fibrozis olarak sınıflandırılmasının yanında düşük fibrozis evresindeki hastalar (F0-F1) sağlam, orta-ileri fibrozis evresindeki hastalar (F2-F3-F4) hasta olarak kabul edilip ayrı ayrı gruplandırılarak hipotezimizdeki oranlar ile analiz edilmiştir. FİB-4 skoru 2'li ve 3'lü olmak üzere 2 ayrı sınıflandırmaya tabi tutulmuştur (FİB-4 2'li sınıflandırma 2,67 kestirim noktasını içermekte, 3'lü sınıflandırma ise $\leq 1,45$, $1,45-3,25$, $\geq 3,25$ değerlerini esas almıştır). HAI skoru için değerler <6 ve ≥ 6 olarak 2'li olarak gruplandırılmıştır.

KHB hastalarında karaciğer fibrozisinin non-invaziv belirteçlerle tahmin edilmesi, invaziv karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltmak açısından büyük önem taşır (68). Kliniğimizde 14 yıllık süreçte yapılan karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş olup 600'ün üzerinde hasta arasında kriterlerimize uyan 117 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik, biyokimyasal ve patolojik verilerinin dağılımına bakıldığında KHB hastalarının %51,3'ünün

(n=60) erkek, %48,7'sinin kadın (n=57) olduğu; hastaların %81,2'sinin (n=95) ikili sınıflandırmaya göre FİB-4 skorunun $\leq 2,67$ olduğu, %67,8'inin (n=80) üçlü sınıflamaya göre FİB-4 skorunun $\leq 1,45$ olduğu, %40,2'sinin (n=47) fibrozis derecesinin hafif, hastaların %94,0'ünde (n=110) siroz olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen bu bulgulara göre fibrozis derecesine göre siroz sayısının az olduğu, hastalarının çoğunluğunda hafif ve orta derece fibrozis geliştiği saptanmıştır (Tablo 5).

Çalışma grubuna bakıldığında yaş ortalaması $49,21 \pm 13,7$ idi. Hemogloblin ortalaması (gr/dL) $13,49 \pm 2,35$, MPV $10,05 \pm 1$, 31fL ve Plt ortalaması $209,02 \pm 75,53 \times 10^3$ olup çalışma grubunda kemik iliği fonksiyonlarının korunduğunu düşündürmektedir.

FİB-4 Skoru medyanı $1,17 \pm 8,92$ ve APRI medyanı $0,10 \pm 1,20$ düşük-orta fibrozis ihtimali olan hastaların dahil edildiği yönünde değerlendirilmiştir. Albumin medyanı $4,45 \pm 0,55$ gr/dL olarak hesaplanmış ve hastaların karaciğer sentez kapasitesinin korunduğunu düşündürmüştür (Tablo 6).

Çalışmada değerlendirilen değişkenlerin cinsiyete göre dağılımı ve karşılaştırması incelenmiştir. Erkeklerde nötrofil, WBC, HB, MCV, albumin, TB, DB, ALT, AST, GGT, MPVP, MPVL, NLR, NPAR, HAİ Skoru, FİB-4 skorunun daha yüksek; kadınlarda ise yaş, lenfosit, Plt, MPV ve PLR değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cinsiyet ile değişkenlerin karşılaştırılmasında cinsiyet ile HB, TB, DB, ALT, GGT, NLR arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 7).

FİB-4 skoru sınıflamasına göre yaş, biyokimyasal, hematolojik değerlerin dağılımı değerlendirilmesinde FİB-4 Skoru $\leq 2,67$ olan grupta nötrofil, lenfosit, WBC, albumin, NPAR, PLR, plt ortanca değerlerinin daha yüksek olduğu; FİB-4 Skoru $> 2,67$ olan grupta yaş, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, GGT, NLR, MPVP, MPVL ortanca değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 8).

FİB-4 skorunun içerisinde parametrelerin (Yaş, ALT, AST, Plt) dışındaki diğer parametrelerde de (NLR, MPVP, MPVL, NPAR, PLR) farklılık gözlenmiştir, platelet sayısı ve dağılım hacim ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle platelet sayısı ve ortalama platelet hacmine dayalı oranların (MPVP gibi) literatürdeki çalışmalarda ön görücü olarak kullanılabileceğinden bahsedilmektedir (70).

Nitekim tek başına MPV değerinin KHB ve KHC enfeksiyonlarında fibrozisi öngörmede etkili olabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır. Literatürde Tahtacı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, karaciğerin kronik inflamatuvar süreçlerinde trombosit aktivasyonu ve hacim artışı MPV üzerinden izlenebileceği tespit edilmiştir ve bulgular MPV'nin sadece viral hepatitlerde değil, diğer kronik karaciğer hastalıklarında da fibrozis şiddetini yansıtabileceğini göstermiştir (71).

Ülkemizde yapılan çalışmada MPV ve PLR yüksekliğinin KHB'ye bağlı karaciğer fibrozisinin derecesiyle anlamlı ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada MPV'nin KHB'de fibrozis belirteci olarak kullanılabileceğini belirtilmiş; MPV ve PLR'nin birlikte değerlendirildiğinde daha yüksek AUC değerlerinin (0,78-0,82) elde edildiğinden bahsedilmiştir (71). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada benzer şekilde MPV'nin, bazı geleneksel non-invaziv belirteçlere kıyasla şiddetli fibrozisi saptamada daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olabileceği gösterilmiş, MPV'nin tek başına veya MPVP gibi oranlarla birlikte kullanılmasının, fibrozis şiddetinin değerlendirilmesinde basit ve maliyetsiz bir yöntem olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (72). Ekmen ve arkadaşlarının yakın tarihli bir çalışmasında da MPV ve NLR yüksekliğinin fibrozis şiddeti ile pozitif korelasyon göstermesinden bahsedilmiş, MPV'nin inflamasyon belirteci olarak fibrozis progresyonunu yansıtabildiği, NLR ile kombine edildiğinde prediktif gücün arttığı görülmektedir. Özellikle kombine NİT kullanımının prediktif değerinin yüksek olduğu vurgulanmış, basit yöntemler ve düşük maliyetler ile fibrozis öngörülmesinde kullanılabileceği vurgulanmaktadır (73).

Kronik Hepatit B’de sirozu olan ve olmayan hastalarda MPVL farklılığının değerlendirilmesi için yapılan bir diğer çalışmada ise siroz grubunda MPVL anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. MPV’nin mutlak değeri kadar, lenfosit sayısı ile oranının da fibrozis ve siroz ayırımında kullanılabileceğini destekleyen yeni veriler sunmaktadır (74). 2020 yılına ait bir diğer çalışmada da KHC ile takip edilen 81 biyopsi yapılan hasta değerlendirildiğinde MPVP ve MPVL değerlerinin ileri fibrozisi biyopsi ile tespit edilen hastalarda anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir, sonuçlar kısmında ise FİB-4 skorundan daha yüksek AUC değerine ulaşıldığı bildirilmiştir (AUC FİB-4:0,709; AUC MPVP: 0,73 MPVL:0,72) (75).

FİB-4 skoruna göre yapılan ikili gruplar arasında NLR, MPVP, MPVL, NPAR, PLR oranlarında bulunan farklılıklar, FİB-4 skorunun ön görücü rolünün önemi dikkate alındığında, fibrozis tahmini için değerli olabilir. FİB-4 ve APRİ skorları Dünya Sağlık DSÖ kılavuzunda da önerildiği üzere NİT’ler arasında en yaygın kullanılan testlerdir, sağlık hizmetlerine ulaşımın kısıtlı olduğu bölgelerde fibrozis ön görücülüğünde kullanımı için yüksek kanıt düzeyinde öneriler mevcuttur (2). Basit inflamatuvar indekslerden bazılarının (NLR, MPVP, MPVL) FİB-4 skoruna göre yapılan ikili sınıflamada anlamlı farklılık göstermesi hipotezimiz için katkı sunmaktadır (Tablo 8).

Fibrozis derecesine göre yapılan üçlü sınıflandırmada biyokimyasal ve hematolojik değerlerin dağılımı değerlendirildiğinde fibrozis derecesi düşük olanlarda direkt bilirubin, PLT ve PLR ortanca değerlerinin daha yüksek; fibrozis derecesi orta olanlarda lenfosit, albumin, ALT, AST, GGT, MPVP, MPVL ortanca değerlerinin daha yüksek; fibrozis derecesi şiddetli olanlarda nötrofil, total bilirubin, NLR, NPAR, HAİ skorunun daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak gruplar arası dağılım istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır ($p = >0,05$) (Tablo 9). HAİ dışındaki verilerin gruplar arasında farklılık göstermemesi örneklem büyüklüğünün geniş olmaması nedeniyle olduğunu düşündürmektedir, HAİ ve fibrozis arasındaki ilişki ise beklenen bir bulgudur. NLR ve PLR gibi hematolojik oranlar, bazı çalışmalarda fibrozis ile ilişkili bulunmuş

olsa da bu çalışmada istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmalarda özellikle NLR'nin eski terminolojideki inaktif taşıyıcı hastaları belirlemede yetersiz kalmakla beraber ileri evre fibroziste ön görücü olarak kullanılabileceğinden bahsedilmektedir (76,77).

Fibrozis derecesine göre yapılan üçlü gruplamaya (F0-F1: Düşük fibrozis-Grup-1, F2: Orta fibrozis-Grup-2, F3-F4: Yüksek fibrozis-Grup-3) göre grupların birbiriyle karşılaştırıldığı veriler incelendiğinde Gruplar karşılaştırıldığı testte HAİ değeri dışında anlamlılığa ulaşan değer yoktur. (Tablo 9). Biyopsi ile tespit edilen ileri dereceli fibrozisi olan hastalar ile düşük dereceli hastaların karşılaştırılması sonrasında elde edilen verilerde NPAR farklılığı literatür ile uyumludur. NPAR oranı literatürde yeni kullanılmaya başlanan bir biyobelirteçtir (78). NPAR ile ilgili literatür verileri sınırlı olsa da dolaylı olarak elde edilen bulgular, KHB hastalarında fibrozis için kullanım potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. NPAR değeri yüksekliğinin dekompanze siroz ve akut üzerine kronik karaciğer hastalığı olan gruplarda 30 günlük mortalite oranı %10,3 olduğu tespit edilmiştir, NPAR yüksekliğinin prognoz ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. 154 hasta ile yapılan bu çalışmada NPAR yüksekliği mortalite ile ilişki bulunmuştur. Literatürde KHB'li hastalarda yeterli veri olmaması dolayısıyla çalışma sonuçlarımızın literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

NLR ile fibrozis ilişkisi ise muhtelif literatür verileri bulunmaktadır, ülkemizde yapılan 129 KHB ile takip edilen hastanın değerlendirdiği çalışmada NLR düşüşünün fibrozisi öngörme gücü, fibrozis spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bulunmuştur; ancak biyopsi verileri değerlendirildiğinde 79 düşük fibrozis ve 50 ileri fibrozis derecesine sahip hasta değerlendirilmiş ve veriler sonucunda istatistiksel anlamlılık izlenmiştir (79). NLR ile ilgili karşıt görüş bildiren bir çalışmada ise SWE 7.1 kPa üzerinde fibrozisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada FİB-4 skoru; 1,43 kesme değerinde istatistiksel olarak korele ve yüksek AUC değerine sahipken (AUC:0,76, sensitivite %68,8, spesifite %79,8) NLR oranı ise ileri ve düşük dereceli fibrozisi ayırt etme gücünden yoksun bulunmuştur. Histopatolojik veriler ışığında tespit edilen fibrozis düzeyi ile

hematolojik ve biyokimyasal değerlerin ilişkisinin değerlendirildiği analizimizde NPAR ve nötrofil değerlerinin fibrozis ilerledikçe diğer gruplar ile anlamlı farklılık gösterdiği gözlenmiştir.

FİB-4 skorunun üçlü sınıflandırılmasına (Grup-1: <1,45, Grup-2 1,45-3,25, Grup-3>3,25) göre grupların birbiriyle karşılaştırıldığı analizlerde; gruplar arasında nötrofil, beyaz küre ve lenfosit gibi hematolojik parametreler ile albumin değerlerinin farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 10). Oranların değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde ise GPR, MPVP, MPVL, NLR ortanca değerlerinin FİB-4 skoru 3,26'dan büyük olanlarda; NPAR ve PLR ortanca değerlerinin FİB-4 skoru 1,45'ten küçük olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak MPVP, MPVL ve NLR değerleri arasında anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,05$); NPAR ve PLR değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Tablo 10). GPR, MPVL, MPVP ve NLR için özellikle Grup 3 ve diğer gruplar arasında gözlenen farklılık ileri fibrozis öngörüsünde kullanılabileceği yönünde umut vadetmektedir.

Literatürde sıkça kullanılan FİB-4 skorunun fibrozisi öngörmedeki gücü bilinmektedir (44,80). 1,45 değeri altında %96 oranında negatif prediktif değeri olduğu bildirilmiştir. FİB-4 skoruna göre yapılan gruplandırmada yüksek skora sahip grup (Grup-3) ile düşük skora sahip grup arasında MPVP, MPVL, NLR ve GPR değerlerinin farklı olduğu görülmüştür. Özellikle MPVL değerinin tüm gruplar arasında farklılık gösterdiği dikkat çekmektedir, NLR ve GPR gibi sentez ve inflamasyon parametrelerinin birlikte değerlendirilmesine imkân sağlayabilen tetkikleri ile anlamlılık izlenmiştir. Diğer oranlar daha önce tartışılmış olup burada yalnızca GPR tartışılacaktır; GPR için yapılan değerlendirmede GPR değerleri ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Tunuslu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada GPR'nin fibrozisi belirlemedeki gücünün APRİ ve FİB-4 skoru gibi yüksek olmadığı, KHB'li hastalarda fibrozisi öngörme gücünün yetersiz bulunduğu bildirilmiştir (81). Batı Afrika'da düzenli tedavi görmemiş 130 hasta üzerinde yapılan bir diğer çok merkezli çalışmada ise GPR'nin bölge şartları dolayısıyla kullanımı tavsiye edilmiş, multivaryant analizlerde GGT ve Plt değerlerinin belirgin fibrozisi histopatolojik olarak tespit

edilen hasta grubunda anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiş; bu noktadan hareketle GPR değeri içinse ileri fibrozis ve siroz grubunda (Fibrozis evre 2 ve üzerinde) yüksek AUC değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. F2 ve üzeri grupta ön görücülük düzeyi FİB-4, APRI ve FibroScan tetkiklerinden daha yüksek bulunmuştur (GPR AUC 0,72-0,85), sonuç kısmında da özellikle imkanların yetersizliği göz önünde bulundurulduğunda APRI ve FİB-4 skorlarının yerine kullanımı önerilmiştir (54). Bu çalışmadan hareketle 2016 yılında yapılan Çin merkezli bir çalışmada ise sonuçların Batı Afrika'daki hastalardan farklı olarak GPR değerinin APRI ve FİB-4 skorlarına göre düşük öngörü düzeyinde olduğu gözlenmiştir.

1521 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada APRI skorunun belirgin fibrozisten siroza uzanan grupta GPR'ye göre daha yüksek AUC değerlerinde olduğu belirlenmiş (AUC:0,70-0,77 vs. 0,60-0,66) ve GPR'nin Çin popülasyonunda kullanımının önerilmediği görülmüştür (82). 2019 yılına ait bir diğer Çin merkezli çalışmada ise GPR'nin HBV DNA $\geq$ 5 log 10 kopya/mL ve ALT $\leq$ 2 ULN'si olan Çinli HBeAg pozitif hastalarda APRI ve FİB-4'e kıyasla belirgin avantajlar göstermekte olduğu ve bu nedenle bu spesifik popülasyon için kullanımının önerildiği görülmüştür (83). Çok geniş kohortlu yaklaşık 6000 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise GPR değerinin belirgin fibrozis, ileri fibrozis ve siroz bulunan hasta gruplarında orta düzeyde diagnostik değerinin olduğu bildirilmiştir. Sırasıyla belirgin fibrozis, ileri fibrozis ve siroz gruplarında AUC:0,73; 0,77 ve 0,79 olarak bulunmuştur (84). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise GPR'nin ileri fibrozisi öngörmedeki gücünün orta düzeyde olduğu belirtilmiş, siroz için de yüksek düzeyde tanısal performansa sahip olduğu bildirilmiştir (85).

Çalışmamızda PLR değeriyle ilgili tüm sonuçlarda anlamlı sonuç elde edilememesine rağmen literatürde PLR ile ilgili çalışmalarda; PLR düzeyinin HBeAg pozitifliği ve HBV-DNA ile korelasyonun tespit edildiği ve kompanze siroz hastalarında düşük PLR düzeyinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Nitekim Mısır kaynaklı bir çalışmada HBV-DNA düzeyi ve PLR arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir, FibroScan testi ile fibrozis tespit edilen hastalarda ise PLR düzeyinin

fibrozis ilerledikçe düştüğü gözlenmiştir (86). Ding ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada PLR değerinin inflamasyon ve fibrozis düzeyini öngörmedeki güçlü bir belirteç oldukları varsayılmış (87). Shiha ve arkadaşlarının çalışmasında ise PLR'nin tek başına kullanımdan daha çok diğer NİT'ler kombine kullanımında fibrozis hakkında klinik karar vermede kullanılabileceğinden bahsedilmiştir (88). Sonuç olarak FİB-4 skorlarına göre yapılan gruplamalarda (ikili ve üçlü) MPVP, MPVL ve NLR değerleriyle FİB-4 grup 1 'den 3'e (3,26-ileri fibrozis/siroz) doğru gidildikçe anlamlılık farklılık mevcuttur, APRİ ve FİB-4 skorunun yanında bu testlerin kullanımı için ileri çalışmalar gerekmektedir. Biz de çalışmamızda GPR'nin 1 ve 2'nci grupla ile 3'üncü grup arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklı bulduk, biz de GPR'nin tek başına kullanımı ile ilgili farklı görüşler olsa da kombine kullanım için değerlendirilebileceği öngörmekteyiz.

Fibrozis sınıflamasına göre biyokimyasal ve hematolojik değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde sağlam grubunda yer alanlarda albumin, direkt bilirubin, PLT, PLR ortalama değerlerinin daha yüksek; hasta grubunda yer alanlarda nötrofil, lenfosit, total bilirubin, ALT, AST, GGT ortalama, MPVP, MPVL, NLR, NPAR değerlerinin skorunun ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 11). Bu sınıflamada yalnızca NPAR ve HAİ skoru arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 11). NPAR ile gruplar arasında farklılığın olması da literatürle benzerlik göstermekte, özellikle fibrozisin öngörülmesi ve mortalite ön gördürücü etkisine yönelik yapılan çalışmalarda NPAR değerlerinin kullanılabileceğinden bahsedilmektedir. NPAR'ın hem inflamasyon derecesiyle hem de karaciğer fibrozisinin şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (89,90). Yakın tarihli bir çalışmada KHB ile takipli hastalarda akut-üzerine-kronik karaciğer hastalığında NPAR kullanımının 90 günlük mortaliteyi göstermede tek başına etkili olduğu, hatta MELD kadar etkili olduğu, kombine kullanımının katkı sağladığı tespit edilmiştir (91).

Li ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları 459 hastayı içeren çalışmada ve Chen ile arkadaşlarının 2020 yılında 129 hasta üzerinde yapılan çalışmalar esas olarak NLR, PLR ve NPAR gibi NİT'lerin fibrozis öngörmedeki rolü ile ilgili değerlendirme yapmışlardır, özellikle NPAR değerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmalarda özet olarak, ileri fibrozis evresindeki KHB hastalarında NLR, PLR ve özellikle NPAR değerlerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir (92,93). Literatürde NPAR hakkında yapılan diğer çalışmalarda da değerlendirildiğinde diyabetik retinopati riskinin artışından koroner hastalık ilişkili mortalite artışına, son dönem böbrek yetmezliğinde prognozu öngörmeye kadar fazlaca alanda kullanıldığı gözlenmiştir (94,95,96,97). Bizim çalışma verilerimiz ve literatür sonuçları değerlendirildiğinde birden fazla istatistiksel testte anlamlı çıkan NPAR değeri ile ilgili veriler dikkat çekmektedir ve NPAR değerinin fibrozisi öngörmeye kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

HAİ skorunun yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerle ilişkisi değerlendirildiğinde nötrofil ve NPAR ile HAİ skoru arasında pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki (sırasıyla $r=0,238$; $p=0,010$, $r=0,229$; $p=0,013$) olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 12).

FİB-4 skorunun yaş, biyokimyasal ve hematolojik değerlerle ilişkisi değerlendirildiğinde PLR değişkeni hariç tüm değişkenler ile FİB-4 skoru arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Değerlendirmede en yüksek düzeyde ilişkinin PLT ile FİB-4 skoru arasında olduğu belirlenmiştir. Beklendiği üzere PLT ile FİB-4 skoru arasında güçlü düzeyde, negatif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=-0,664$; $p<0,000$) olduğu belirlenmiş olup PLT düzeyi arttıkça FİB-4 skorunun azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 12).

NPAR, PLR, MPV, NLR, FİB-4 ve MPVL değerlerinin fibrozis belirlemedeki etkisinin değerlendirildiğinde tabloda (Tablo 13) NPAR değerinin eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,582 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NPAR fibrozisi öngörmeye tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun NPAR kesme

değeri (0,728) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için %70,5 sensitivite ve %39,9 spesifite (AUC 0,478) olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

PLR eğri altında kalan alan 0,478 şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,678$). PLR fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun PLR kesme değeri (95,373) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %50,8 ve spesifite (özellik) %41,3 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

MPVP Eğri altında kalan alan (AUC) 0,505 olup %95 güven aralıkları (0,338-0,551) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,931$). MPVP fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun MPV kesme değeri (10,170) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %60,7 ve spesifite (özellik) %43,0 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

NLR değerinde eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,566 ve istatistiksel olarak anlamlıdır. NLR fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun NLR kesme değeri (2,085) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %62,3 ve spesifite (özellik) %45,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

MPVL için eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,511 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,775$). MPVL fibrozisi öngörmede tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Fibrozisi belirlemede en uygun MPVL kesme değeri (4,78) şeklinde belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite (duyarlılık) %57,4 ve spesifite (özellik) %50,0 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13). Çalışmamızda NPAR, PLR, MPV, NLR ve MPVL parametrelerinin fibrozisi öngörmedeki tanısal değerleri araştırılmıştır. Bulgularımıza göre NPAR'nin AUC değeri 0,582 olup, kesme değeri 0,728 olarak belirlendiğinde %70,5 sensitivite ve %39,9 spesifiteye ulaşılmıştır. Bu sonuç NPAR'ın fibrozisi öngörmede sınırlı da olsa

kullanılabilir bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. PLR'nin AUC değeri 0,478 olup, kesme değeri 95,3 alındığında %50,8 sensitivite ve %41,3 spesifiteye sahip olması PLR'nin fibrozisi öngörmede tanısal katkısının zayıf olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak hematolojik parametreler arasında NPAR ve kısmen NLR'nin fibrozis öngörüsünde sınırlı da olsa tanısal değer taşıyabileceği, ancak PLR, MPVP ve MPVL'nin bu açıdan anlamlı katkı sunmadığı belirlenmiştir.

Literatürde MPV, serum albumin ve trombosit gibi kolay erişilebilen non-invaziv parametrelerin fibrozis ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bir çalışmada MPV'nin 7,52 fL'nin üzerinde olmasının fibrozis riskini artırdığı, $MPV \geq 10$ fL olduğunda ise ileri fibrozis ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ileri fibrozis ile en güçlü ilişkiyi gösteren parametrenin $Plt < 150 \times 10^3/mm^3$ olması ve bunun %95 özgüllük ile raporlanması dikkat çekicidir (75). MPV, PDW (Platelet Dağılım Genişliğinin), MPVP ve MPVL'nin fibrozisi öngörmedeki rolü hakkında yapılan bir diğer çalışmada fibrozisi öngörmedeki etkili faktörler olduğundan bahsedilmektedir (101). MPVL oranı ile ilgili farklı görüşler de bulunmaktadır.

2024 yılında yapılan Dilcan ve arkadaşlarına ait olan çalışmada MPVL değerine ait analizler incelendiğinde MPVL, ROC eğrisinde AUC:0,53 olarak hesaplanmış ve ileri fibroziste yeterli tanısal performansı göstermemiştir (65).

Ekmen ile arkadaşlarına ait olan çalışmada ise yalnızca MPVL'nin fibrozis derecesi ile zayıf fakat anlamlı bir korelasyonu saptanmıştır ($r = 0,218, P = 0,046$). Dilcan ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde güçlü bir tanısal performansa sahip olmadığı gösterilmiştir (62). Nitekim 2024 yılına ait bir başka çalışmada KHB ile takip edilen sirozlu hastalarda MPVL oranının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunduğu tespit edilmiştir, MPVP oranının diğer parametreler ve görüntüleme yöntemleri (Elastografi, Fibroscan) ile eş-zamanlı

değerlendirilmesi önerilmektedir (78). MPVP değeri için yapılan ROC analizinde AUC:0,505, kesme noktası 0,045 alındığında sensitivite %60,7, spesifite %43 olmaktadır

Buna karşın çalışmamızda MPVP'nin fibrozis ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır. Ancak yalnızca MPVL'nin fibrozis derecesi ile zayıf fakat anlamlı bir korelasyonu olduğu belirlenmiştir ($r=0,218$; $p=0,046$). Bu bulgu, MPVP'nin tek başına yeterli bir parametre olmadığını, ancak MPV'nin farklı hücre oranlarıyla kombinasyonunun (örneğin MPVL) daha anlamlı sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir. Nitekim 2024 yılında KHB ile takip edilen sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada da MPVL oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda MPVP için yapılan ROC analizinde AUC değeri 0,505 olarak bulunmuş, kesme noktası 0,045 alındığında sensitivite %60,7 ve spesifite %43 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, MPVP'nin fibrozis öngörüsünde düşük tanısal güce sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, literatürde de belirtildiği gibi MPVP'nin diğer parametreler ve görüntüleme yöntemleri (örneğin elastografi, Fibroscan) ile değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir

ROC analizi sonuçlarına göre NPAR ve NLR değerlerinin sırasıyla %39,9 ve %45,4 özgüllüğe sahip olduğu gözlenmiştir, literatürde de benzer şekilde fibrozis için ön görücü olabileceği bildirilmiştir. NPAR literatürde yeni önerilen inflamatuvar-nutrisyonel indekslerden biridir ve karaciğer hastalıklarında prognostik veya tanısal belirteç olarak çalışılmaya başlanmıştır. KHB dışında kültür ile kanıtlanmış spontan bakteriyel peritonit olgularında 5. 2 cut-off değeri ile %80 üzerinde özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olduğundan bahsedilmektedir (99). Karaciğer sirozu ilişkili mortaliteyle NPAR oranının değerlendirildiği bir diğer çalışmada da benzer şekilde NPAR yüksekliği ile mortalite arasında yakın bir ilişki olduğundan bahsedilmiştir. Çalışmada örneklem sayısı geniş olmasa da NPAR'ın fibrozis ve mortalite ön görücülüğünde kolayca ulaşılabilen bir tetkik olması dolayısıyla dikkat çekicidir (100). 2023

yılında yayınlanan (2017-2018 NHANES verileri değerlendirilmiş) diyabeti olmayan hastalarda NPAR oranının 0,075 üzerinde olmasının ileri fibrozis için ön görücü olduğundan siroz ve ölüm riski ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya koymuştur (p:0,008). Erken biyobelirteç olarak kullanılabileceğinden bahsedilmektedir (101).

Bizim çalışma bulgumuz olan AUC ~0,62 de göz önüne alındığında, NPAR tek başına güvenilir bir fibrozis göstergesi olmaktan uzaktır. Bununla birlikte, NPAR'ın belirgin yüksek olması (örn. >1,2 gibi değerler) durumunda altta yatan inflamasyon ve fibrozis varlığını düşündürmesi nedeniyle klinisyene yol gösterici olabileceğinden bahsedilebilir; özellikle de diğer NİT'ler birlikte kullanıldığında karar sürecine katkı sağlayabilir. NLR, sistemik inflamasyonun basit bir göstergesi olarak birçok kronik hastalıkta incelenmiştir ve fibrozis öngörüsü için de değerlendirilmiştir. Çalışmamızda NLR'nin fibrozisi öngörmedeki AUC değeri 0,611 bulunmuş, %95 güven aralığı 0,508–0,714 olup p=0,039 ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Nitekim, KHB hastalarında yapılan bir çalışmada NLR $\leq 1,9$ eşik değerinin fibrozis $\geq F2$ 'yi saptamada %80 duyarlılık, %53 özgüllük sağladığı rapor edilmiştir (AUC = 0,67). Yüz yirmi dokuz KHB ile takip edilen hastanın değerlendirildiği ülkemizde yapılan bu çalışmada NLR'nin gelecekteki çalışmalarla da desteklenerek orta-ileri evre fibrozisi öngörmede kullanılabileceği bildirilmiştir. NLR oranı düştükçe hastalarda fibrozisin ilerlediğine dair görüş aynı çalışmada belirtilmiştir. NLR $< 1,9$ olduğu değerlerde fibrozisin orta-ileri düzeyde olduğu bildirilmiştir (102). Karşıt görüş olarak da KHC'li hastalarda yapılan bir çalışmada ise NLR oranının fibrozisi öngörmede kullanılamayacağı bildirilmiş, PLR oranının NLR oranın göre daha yüksek sensitivite ve spesifite sahip olduğu belirtilmiştir (103). Benzer birçok çalışmada KHB ile takip edilen hastalarda NLR oranları ile HAİ skorları arasında herhangi bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Örneğin 2014, 2015 ve 2019 yıllarında 3 çalışmada gelinen ortak nokta NLR ve HAİ skoru arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığıdır. Bu

Çalışmalardan lkemizden yapılan ikisinde (104, 105) hafif ve ileri fibrozis gruplarında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilirken, Çin merkezli diğerkalışmada ise kontrol grubu ile fibrozis grupları arasında herhangi bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir(106).

Diğeryandan metabolik hastalık ilişkili karaciğerk Hastalığı olanlarda ise NLR oranının yüksekliğı ile fibrozis arasında pozitif korelasyon olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Endonezya’da yapılan MASLD ve obezite olgularında NLR oranının yüksekliğı ile transient elastografi ile fibrozis tespit edilen hastaların fibrozis düzeyleri ile NLR oranlarının değerkendirildiğı bu çalışmada pozitif korelasyon dikkat çekmektedir (107). Çalışmanın 106 kişiyle yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışma verilerimiz ve diğerkalışma verilerinin geniş örneklem ile tekrar değerkendirmesi uygun olacaktır.

FİB-4 skorunun ikili sınıflaması ile bazı biyokimyasal ve hematolojik değerkler arasındaki ilişki değerkendirildiğinde; FİB-4 ikili sınıflama ile MPVP arasında orta düzeyde, pozitif yönlü anlamlı ($r=0,462$; $p<,001$); MPVL arasında orta düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ($r=0,464$; $p<,001$); NLR arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ($r=0,298$; $p=0,001$) bir ilişki olduğubelirlenmiştir ($p<0,05$). Elde edilen bu bulgulara göre MPVP, MPVL ve NLR değerkerttıka FİB-4 ikili sınıflamanın da arttığı saptanmıştır (Tablo 14).

FİB-4 skorunun üçlü sınıflaması ile bazı biyokimyasal ve hematolojik değerkler arasındaki ilişki değerkendirildiğinde FİB-4 üçlü sınıflama ile MPVP arasında orta düzeyde, pozitif yönlü anlamlı ($r=0,577$; $p<,001$); MPVL arasında orta düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ($r=0,487$; $p<,001$); NLR arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ($r=0,257$; $p=0,005$); NPAR ile zayıf düzeyde, negatif yönlü, anlamlı ($r=-0,199$; $p=0,031$) bir ilişki olduğubelirlenmiştir ($p<0,05$). Elde edilen bu bulgulara göre MPVP, MPVL ve NLR değerkerttıka FİB-4 üçlü sınıflamanın da arttığı görülmüştür. (Tablo 14).

Çalışmamızda FİB-4 ikili ve üçlü sınıflandırma sonrasında elde edilen gruplar arasında MPVP, MPVL ve NLR oranlarının anlamlı farklılık göstermesi fibrozis öngörüsünde kullanılabileceklerini düşündürmektedir.

Fibrozis derecesi üzerinde etkili olabileceği düşünülen değişkenlerin katkısını değerlendirmek amacıyla yapılan doğrusal regresyon analizi sonucunda, bu değişkenlerin fibrozis derecesi ile anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır ($F=1,426$; $p>0,05$). Modelin toplam açıklayıcılığı yalnızca %1,8 düzeyinde kalmış olup, bu değişkenlerin fibrozisi öngörme gücünün oldukça sınırlı olduğu görülmüştür. Standartlaştırılmış regresyon katsayıları incelendiğinde en yüksek etki büyüklüğüne MPVP'nin ($\beta=2,058$), en düşük etkiye ise PLR'nin ($\beta=0,002$) sahip olduğu belirlenmiştir.

Ancak regresyon katsayılarının anlamlılık testleri dikkate alındığında hiçbir değişkenin fibrozis derecesi üzerinde anlamlı bir yordayıcı olmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$) (Tablo 15). Bu sonucun birkaç olası nedeni olabilir; birincisi, çalışmada değerlendirilen hematolojik parametreler fibrozisin oluşum sürecine dolaylı yoldan etki eden biyobelirteçlerdir; bu nedenle tek başlarına fibrozisi açıklama güçleri sınırlı kalmış olabilir. İkincisi; örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması, istatistiksel gücü azaltarak anlamlı ilişki bulunmasını engellemiş olabilir. Üçüncüsü; fibrozis çok faktörlü bir süreç olduğundan, yalnızca bu parametrelerin dikkate alınması hastalığın kompleks patofizyolojisini yansıtmak için yetersiz kalmış olabilir. Dolayısıyla daha geniş örneklemli, farklı biyobelirteçleri ve görüntüleme yöntemlerini aynı modelde değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek kalmadan fibrozisin öngörülebileceği hipotezinden hareket etmesi ve fibrozis gruplarında özellikle NPAR, NLR, MPVP ve MPVL gibi nispeten kolay ulaşılabilen tetkiklerin sayesinde fibrozisi ön görücü rolüne dair anlamlı istatistiksel sonuçların elde edilmesi dolayısıyla değerli olması yanında kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamızın

retrospektif olmasından dolayı bazı hastaların verilerine ulaşamamasını ve eksik tetkiklerin tamamlanamamasını beraberinde getirmiştir, örneklemin görece küçük olması ve ileri evre fibrozisi olan hastaların sayısının düşük olması grupların sınıflandırılmasını etkilemiştir, tek merkez kaynaklı olması da aynı bölgedeki benzer populasyon üzerinde yapılması dolayısıyla kısıtlılıklardan birisidir. Ayrıca KHB hastalarındaki dominant HBV alt tipinin belirlenmemiş olması da kısıtlılıklardandır. Daha geniş kohorta sahip, çok merkezli çalışmalar ile çalışmamızın verileri değerlendirilebilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kronik Hepatit B ile takip edilen hastalarda NİT kullanımıyla fibrozisin ön görülebileceği hipotezinden hareketle yapılan çalışmamız sonucunda değerlendirilen hematolojik ve biyokimyasal oranlar arasında NPAR (Nötrofil/Albumin oranı) dikkat çekmiştir. Bulgularımıza göre ileri fibrozis grubunda NPAR düzeyi anlamlı şekilde daha yüksektir. Bizim çalışmamızda NPAR için belirlenen cut-off değeri 0,728 olup, sensitivite %70,5 ve spesifite %39,9 olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımız NPAR oranının mevcut haliyle tek başına fibrozis öngörüsünde kullanılsa bile klinik karar verme sürecinde kombine olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

NLR ve PLR, literatürde fibrozis öngörüsünde sık çalışılan parametrelerdir. Çalışmamızda NLR ileri fibrozis grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürle benzer şekilde ileri fibrozisi öngörmede NLR'nin kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bazı çalışmalarda NLR'nin sınırlı prediktif değere sahip olduğu vurgulanması dolayısıyla ileri araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir (95). PLR çalışmamızda anlamlı bulunmasa da literatürde HBV-DNA düzeyi ve HBeAg pozitifliği ile korele olabileceği rapor edilmiştir. MPV, MPVP ve MPVL de fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda özellikle MPVL ile fibrozis arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Literatürde MPV'nin tek başına ya da kombinasyonlarla fibrozis belirtici olabileceği bildirilmesi de bizim verilerimizi desteklemektedir.

FİB-4, DSÖ ve EASL kılavuzlarında da vurgulandığı üzere yaygın kullanılan validasyonu yapılmış NİT'lerdir. Bizim çalışmamızda da FİB-4'ün fibrozisi öngörmede güçlü parametre olduğu, ancak ek hematolojik oranların kombine kullanımının prediktif gücü artırabileceği görülmüştür.

GGT/ Platelet Oranı konusunda literatür farklı sonuçlar sunmaktadır. Afrika kökenli çalışmalarda APRI ve FİB-4'e üstün olduğu, Asya populasyonlarında ise daha düşük prediktif değer gösterdiği rapor edilmiştir bizim verilerimizde GPR ileri fibrozis grubunda anlamlı farklılık göstermiştir.

MPVP ve MPVL gibi MPV türevli oranların fibrozis ön görüşünde kullanılabileceğini düşünmekteyiz, tek başına performansı zayıf olabilse de geniş kohortta bu oranların kombine kullanımdaki sonuçlarını değerlendirmek uygun olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamız KHB’de NPAR’ın yeni ve umut verici bir belirteç olduğunu, ancak tek başına güvenilir olmadığını ortaya koymaktadır. FİB-4 ve APRI gibi yerleşik skorlarla birlikte değerlendirildiğinde NPAR, NLR ve MPVL gibi oranlar klinik karar süreçlerinde ek fayda sağlayabilir. Birden fazla belirtecin kullanılması ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi fibrozis değerlendirmesinde daha doğru sonuçların elde edilmesinde faydalı olabilir. Ancak unutulmamalıdır ki; günümüzde karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilecek mükemmel bir biyokimyasal serum belirteci henüz bulunamamış ve standardize edilememiştir. Karaciğer histolojisini değerlendirmek için invaziv olmayan testlerin kullanılması, karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltabilir, ancak tamamen değiştiremez. Hastaların takibinde invaziv olmayan yöntemlerle, karaciğer biyopsisinin birlikte kullanılması ve hastaların tedavilerinin bu belirteçler, biyopsi sonuçları ve klinikleri ile değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Çalışmamızın retrospektif yapısı ve sınırlı örneklem büyüklüğü önemli kısıtlılıklarından olup, daha geniş prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Öneriler:

1. Klinik uygulama açısından NPAR, NLR, MPV ve türevleri, özellikle biyopsiye erişimin kısıtlı olduğu merkezlerde FİB-4 ve APRI gibi validasyonu yapılmış skorlarla birlikte değerlendirilmeli; tek başına karar verici parametre olarak kullanılmamalıdır.
2. Prospektif ve çok merkezli çalışmalar ile daha geniş hasta popülasyonlarında NPAR’ın fibrozis ve prognoz öngörüsündeki rolü teyit edilmelidir.
3. Kombine biyobelirteç yaklaşımları (örneğin NPAR + FİB-4, NLR + MPV) kullanılarak öngörü gücü artırılmalı; bu kombinasyonların ROC analizleri ve cut-off değerleri belirlenmelidir.

4. NPAR'ın uzun dönem prognoz ve mortalite üzerindeki etkisi araştırılmalı; siroz ve akut-üzerine-kronik hepatit tablolarındaki prediktif değeri ayrıca değerlendirilmelidir.

5. Gelecekte yapılacak çalışmalarda HBV genotipleri ve ko-enfeksiyonlar gibi ek faktörlerin bu oranlar üzerindeki etkisi de analiz edilmelidir.



7. KAYNAKÇA

- 1 European Association for the Study of the Liver. (2025). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 83(2), 502-583.
- 2 World Health Organization. (2022). *Global Hepatitis Report 2022*. World Health Organization.
- 3 Tozun, N., Ozdogan, O., Cakaloglu, Y., Idilman, R., Karasu, Z., Akarca, U., Kaymakoglu, S., Ergonul, O. (n.d.). Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study.
- 4 Campbell, M. S., & Reddy, K. R. (2004). The evolving role of liver biopsy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(3), 249–259.
- 5 Patel, K., & Sebastiani, G. (2020). Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Reports*, 2(2), 100067.
- 6 Parikh, P., Ryan, J. D., & Tsochatzis, E. A. (2017). Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Annals of Translational Medicine*, 5(3), 40.
- 7 Jun, A., Bau, S., Kim, J. S., & Phillips, S. J. (n.d.). Overview of chronic hepatitis B management. *Nurse Practitioner*.
- 8 Terrault, N. A., Lok, A. S. F., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr., Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4), 1560–1599.
- 9 Ozkara, S., Tosun, I., Sari, B., Kiliç, G., Aker, F., Sezikli, M., Güzelbulut, F., & Bor, E. (2011). The Correlation of Serum Transaminase Values with Fibrosis Staging and Necroinflammatory Activity Scores in Chronic Hepatitis. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 31, 68-74.
- 10 Sahin, T., Serin, A., Emek, E., Bozkurt, B., Arikan, B. T., & Tokat, Y. (2019). Effectiveness of Noninvasive Fibrosis Markers for the Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis B+D Induced Cirrhosis. *Transplantation proceedings*, 51(7), 2397–2402. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.193>
- 11 Papastergiou, V., Tsochatzis, E., & Burroughs, A. K. (2012). Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Annals of Gastroenterology*, 25(3), 218-231.
- 12 Salkic, N. N., Jovanovic, P., Hauser, G., & Brcic, M. (2014). FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 109(6), 796–809.
- 13 Siddiqui, M. S., Vuppalanchi, R., Van Natta, M. L., Hallinan, E., Kowdley, K. V., Abdelmalek, M., Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Dasarathy, S., Brandman, D., Doo, E., Tonascia, J. A., Kleiner, D. E., Chalasani, N., & Sanyal, A. J. (2019). Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(1), 156-163.e2.
- 14 Bi, J., Liu, L., Qin, T. (2021). Comparison of magnetic resonance elastography and transient elastography in the diagnosis of hepatic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(8), 8692-8700.
- 15 Zhang, W., Zhu, Y., Zhang, C., & Ran, H. (2019). Diagnostic Accuracy of 2-Dimensional Shear Wave Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 38(3), 733-740.

- 16 Chen, M. B., Wang, H., Zheng, Q. H., Zheng, X. W., Fan, J. N., Ding, Y. L., & Niu, J. L. (2019). Comparative efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 14(11), e0224773.
- 17 Ozgenc, O., Ozacar, T., Erensoy, S., Inan, N., Ari, A., Kuruuzum, Z., & Bilgic, A. (2007). Clinical significance of basal core promoter and precore mutations in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*, 54(80), 2319–2323.
- 18 Bozdayi, G., Türkyilmaz, A. R., Idilman, R., Karatayli, E., Rota, S., Yurdaydin, C., & Bozdayi, A. M. (2005). Complete genome sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus isolated from Turkish patients with chronic HBV infection. *Journal of Medical Virology*, 76(4), 476–481.
- 19 World Health Organization. (2021). *Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination*. World Health Organization.
- 20 Ünal, H. Ü., & Saruç, M. (2017). Kronik hepatit B’de karaciğer biyopsisi ne zaman gerekli? *Güncel Gastroenteroloji*, 21(3), 1–7.
- 21 Altındış, M., & Uğur, A. R. (2022). Hepatit B virüsü: Viroloji, replikasyon ve mutasyonlar. In N. Demirtürk (Ed.), *Hepatit B Virüs Enfeksiyonu* (1st ed., pp. 5–10). Türkiye Klinikleri.
- 22 Dienstag, J. L. (2008). Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*, 359(14), 1486–1500.
- 23 World Health Organization. (2015). *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*. WHO Press.
- 24 Chen, D. S. (2010). Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 52(4), 557–562.
- 25 Yim, H. J., & Lok, A. S. F. (2006). Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*, 43(2 Suppl 1), S173–S181.
- 26 Fattovich, G., Bortolotti, F., & Donato, F. (2008). Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology*, 48(2), 335–352.
- 27 Kim, W. R., Berg, T., Asselah, T., et al. (2016). Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Journal of Hepatology*, 64(4), 773–780.
- 28 Cacoub, P., Saadoun, D., Bourlière, M., Khiri, H., Martineau, A., Benhamou, Y., Varastet, M., Pol, S., Thibault, V., Rotily, M., & Halfon, P. (2005). Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *Journal of Hepatology*, 43(5), 764–770.
- 29 Han, S. H. (2004). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clinics in Liver Disease*, 8(2), 403–418.
- 30 Killeen, R. B., Awais, M., & Mikes, B. A. (2025). Cryoglobulinemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 31 Somnay, K., Wadgaonkar, P., Sridhar, N., Roshni, P., Rao, N., & Wadgaonkar, R. (2024). Liver Fibrosis Leading to Cirrhosis: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. *Biomedicines*, 12(10), 2229.
- 32 Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F., Denk, H., Desmet, V., Korb, G., MacSween, R. N., & et al. (1995). Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 22(6), 696–699.

- 33 Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., & Lok, A. S. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518–526.
- 34 Lin, Z. H., Xin, Y. N., Dong, Q. J., Wang, Q., Jiang, X. J., Zhan, S. H., Sun, Y., & Xuan, S. Y. (2011). Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*, 53(3), 726–736.
- 35 Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., S. Sulkowski, M., Torriani, F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D., & Nelson, M. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43(6), 1317–1325.
- 36 Ben Ayed, H., Koubaa, M., Yaich, S., Rekik, K., Ben Jemaa, T., Maaloul, I., & et al. (2019). 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. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 49(3), 193-198.
- 37 Kim, B. K., Kim, D. Y., Park, J. Y., Ahn, S. H., Chon, C. Y., Kim, J. K., Paik, Y. H., Lee, K. S., Park, Y. N., & Han, K. H. (2010). Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver International*, 30(4), 546-553.
- 38 Mahajan, R., Xing, J., Liu, S. J., Ly, K. N., Moorman, A. C., Rupp, L., Xu, F., & Holmberg, S. D. (2014). Mortality among persons in care with hepatitis C virus infection: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS), 2006-2010. *Clinical Infectious Diseases*, 58(8), 1055-1061.
- 39 Xiao, G., Yang, J., & Yan, L. (2015). Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*, 61(1), 292–302.
- 40 Sonneveld, M. J., et al. (2019). Optimisation of the use of APRI and FIB-4 to rule out cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: results from the SONIC-B study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(7), 538–544.
- 41 Abu Baker, F., Taher Natour, R., Kopelman, Y., Alkilani, A. H., & Abu Mouch, S. (2024). Performance of serum-based biomarkers in fibrosis prediction of chronic hepatitis B patients in real life practice. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, 70(3), 299-305.
- 42 Azab, B., Zaher, M., Weiserbs, K. F., Torbey, E., Lacossiere, K., Ghimire, S., ... & Gholam, M. (2010). Usefulness of neutrophil to albumin ratio in predicting short- and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients. *American Journal of Cardiology*, 106(6), 767–772.
- 43 Zhang, J., Zhang, Y., Li, X., Zhang, H., Huang, W., Wang, Y., et al. (2023). The predictive value of NLR and NPAR in identifying nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in nondiabetic patients: a cross-sectional study. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1213472.
- 44 Tingle, S. J., Ma, G. R. S., Goodfellow, M., Moir, J. A., & White, S. A. (2018). NARCA: A novel prognostic scoring system using neutrophil- albumin ratio and Ca19-9 to predict overall survival in palliative pancreatic cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 118(4), 680-686.
- 45 Tiucă, O. M., Morariu, S. H., Mariean, C. R., Tiucă, R. A., Nicolescu, A. C., & Cotoi, O. S. (2023). Predictive Performances of Blood-Count-Derived Inflammatory Markers for Liver Fibrosis Severity in Psoriasis Vulgaris. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16898.

- 46 Liguori, A., Zoncapè, M., Casazza, G., Easterbrook, P., & Tsochatzis, E. A. (2025). Staging liver fibrosis and cirrhosis using non-invasive tests in people with chronic hepatitis B to inform WHO 2024 guidelines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 10(4).
- 47 Najafi, N., Razavi, A., Jafarpour, H., Raei, M., Azizi, Z., Davoodi, L., Abdollahi, A., & Frouzanian, M. (2024). Evaluation of hepatic injury in chronic hepatitis B and C using APRI and FIB-4 indices compared to fibroscan results. *Annals of Medicine and Surgery*, 90, 105634.
- 48 Mallet, V., Dhalluin-Venier, V., Roussin, C., Bourliere, M., Pettinelli, M. E., Giry, C., Vallet-Pichard, A., Fontaine, H., & Pol, S. (2009). The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29(4), 409-415.
- 49 Bera, C., Hamdan-Perez, N., & Patel, K. (2024). Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 13(7), 1958.
- 50 Wandeler, G., Lemoine, M., Mollet, B., et al. (2023). Systematic review and individual patient- data meta analysis of non-invasive fibrosis markers for chronic hepatitis B in Africa. *Nature Communications*, 14(1), 4849.
- 51 Lemoine, M., Boyd, A., Tiéoulé, M., et al. (2016). The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut*, 65(8), 1369-1376.
- 52 Liu, C.-F., & Chien, L.-W. (2023). Predictive Role of Neutrophil-Percentage-to-Albumin Ratio (NPAR) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Liver Fibrosis in Nondiabetic US Adults: Evidence from NHANES 2017–2018. *Nutrients*, 15(8), 1892.
- 53 Ma, Y., Du, L. Y., Bai, L., & Tang, H. (2022). Association between neutrophil percentage to albumin ratio and short term prognosis of acute on chronic liver failure treated with artificial liver support system. *Frontiers in Physiology*, 13, 965259.
- 54 Iida, H., Kaibori, M., Matsui, K., Ishizaki, M., & Kon, M. (2018). Ratio of mean platelet volume to platelet count is a potential surrogate marker predicting liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, 10(1), 82–87.
- 55 Pan, Y., Muheremu, A., Wu, X., & Liu, J. (2016). Relationship between platelet parameters and hepatic pathology in patients with chronic hepatitis B infection – a retrospective cohort study of 677 patients. *Journal of International Medical Research*, 44(4), 779-786.
- 56 Gong, Y., Li, D., Cheng, B., Ying, B., & Wang, B. (2023). Increased neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Journal of Inflammation Research*, 16, 6271–6281.
- 57 Cucoranu, D. C., Pop, M., Niculescu, R., Kosovski, I. B., Toganel, R. O., Licu, R. A., & Bacărea, A. (2023). The Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-Percentage-to-Albumin Ratio. *Medicina*, 59(7), 1287.
- 58 Kaya, E., Yıldız, H., Korkmaz, M., & Kocaman, F. (2018). Nötrofil/Lenfosit oranı KHB hastalarında fibrozis için prediktif bir parametre olabilir mi? *Viral Hepatit Dergisi*, 24(2), 69–74.
- 59 Shiha, G. E., Toson, E. L., & El-Sawah, R. M. (2017). Neutrophils to lymphocytes and platelets to lymphocytes ratios in patients with chronic hepatitis B virus. *Egyptian Liver Journal*, 7(1), 24–30.
- 60 Zhao, Z., Liu, J., Wang, J., Xie, T., Zhang, Q., Feng, S., Deng, H., & Zhong, B. (2017). Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *International Immunopharmacology*, 51, 1–8.

- 61 Akar, M. (2021). Is mean platelet volume better than other long-used non-invasive parameters in assessing severe fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *Journal of Health Sciences and Medicine*, 4(1), 96-102.
- 62 Dilcan, K. H., & Gozdas, H. T. (2024). Noninvasive evaluation of significant liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 87(3), 388–392.
- 63 Lee, J. M., Seo, Y. S., Kim, T. H., Ahn, J. M., Yim, S. Y., Kim, S. U., Jung, Y. K., Kim, J. H., An, H., Yim, H. J., Yeon, J. E., Lee, H. S., Byun, K. S., Um, S. H., Kim, C. D., & Ryu, H. S. (2017). The LAW index as an accurate indicator of the initiation of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(1), 208-214.
- 64 Zhou, K., Gao, C. F., Zhao, Y. P., Liu, H. L., Zheng, R. D., Xian, J. C., Xu, H. T., Mao, Y. M., Zeng, M. D., & Lu, L. G. (2010). Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(9), 1569-1577.
- 65 Ural, A., & Kılıç, İ. (2013). *Bilimsel araştırma süreci ve SPSS ile veri analizi*. Detay Yayıncılık.
- 66 Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2013). *Using Multivariate Statistics*. Pearson.
- 67 Atay, K. (2019). Kronik hepatit B hastalarında ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ile fibrozis arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 18(1), 7-11.
- 68 Terrault, N. A., Lok, A. S. F., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr., Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4).
- 69 AASLD. (n.d.). Why are non-invasive risk scores such as FIB-4 used? Retrieved from <https://www.aasld.org/liver-fellow-network/core-series/why-series/why-are-non-invasive-risk-scores-such-FIB-4-used>
- 70 Ekiz, F., Yüksel, O., Koçak, E., Yılmaz, B., Altınbaş, A., Çoban, S., Yüksel, I., Üsküdar, O., & Köklü, S. (2011). Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 25(3), 162-165.
- 71 Tahtaci, M., Yurekli, O. T., Bolat, A. D., Balci, S., Akin, F. E., Buyukasik, N. S., & Ersoy, O. (2015). Increased mean platelet volume is related to histologic severity of primary biliary cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 27(12), 1382–1385.
- 72 Kosekli, M. A. (2022). Mean platelet volume and platelet to lymphocyte count ratio are associated with hepatitis B-related liver fibrosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 34(3), 324–327.
- 73 Akar, M. (2021). Is mean platelet volume better than other long-used non-invasive parameters in assessing severe fibrosis in patients with chronic hepatitis B?. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 4(1), 96-102.
- 74 Ekmen, M. O., & Uzman, M. (2023). The Relationship between Mean Platelet Volume and Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Medicina*, 59(7), 1287.
- 75 Elsha, E. S., Siregar, J., & Sungkar, T. (2024). Differences in MPV (Mean Platelet Volume) / Lymphocytes Ratio In Chronic Hepatitis B with and without Cirrhosis Hepatic. *Journal of Society Medicine*, 3(6), 178–183.
- 76 Gozdas, H. T., & Ince, N. (2020). Artmış ortalama trombosit hacmi/trombosit oranı kronik hepatit C'de ileri fibrozu öngörür. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(5), 524–527.

- 77 Yilmaz, B., Aydin, H., Can, G., et al. (2014). The relationship between fibrosis level and blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inactive hepatitis B carriers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(11), 1325-1328.
- 78 Yeşil, A., Coşgun, A., Erdem, E., et al. (2013). Kronik HBV hastalarında fibrozis seviyesi ile kan nötrofil-lenfosit oranı arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 12(3), 66–68.
- 79 Liu, C.-F., & Chien, L.-W. (2023). Predictive Role of Neutrophil-Percentage-to-Albumin Ratio (NPAR) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Liver Fibrosis in Nondiabetic US Adults: Evidence from NHANES 2017–2018. *Nutrients*, 15(8), 1892.
- 80 Kekilli, M., Tanoglu, A., Sakin, Y. S., Kurt, M., Ocal, S., & Bagci, S. (2015). Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World Journal of Gastroenterology*, 21(18), 5575–5581.
- 81 Ghachem, I., Hamzaoui, L., Bachali, A., Rhimi, C., Medhioub, M., Mahmoudi, M., Khsiba, A., & Azouz, M. M. (2024). Performance of GPR score for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B Tunisian patients. *Tunis Medical Journal*, 102(10), 715-721.
- 82 Li, Q., Song, J., Huang, Y., Li, X., Zhuo, Q., Li, W., Chen, C., Lu, C., Qi, X., & Chen, L. (2016). The Gamma-Glutamyl-Transpeptidase to Platelet Ratio Does not Show Advantages than APRI and FIB-4 in Diagnosing Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study in China. *Medicine*, 95(16), e3372.
- 83 Li, Q., Li, W., Huang, Y., & Chen, L. (2016). The gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio predicts liver fibrosis and cirrhosis in HBeAg-positive chronic HBV infection patients with high HBV DNA and normal or mildly elevated alanine transaminase levels in China. *Journal of Viral Hepatitis*, 23(11), 912–919.
- 84 Lian, M. J., Zhang, J. Q., Chen, S. D., Zhang, D. D., Yang, Y. Y., & Hong, G. L. (2019). Diagnostic accuracy of γ -glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio for predicting hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(5), 599–606.
- 85 Ekin, N., Uçmak, F., Ebik, B., Tuncel, E. T., Kacmaz, H., Arpa, M., & Atay, A. E. (2022). GPR, King's Score and S-Index are superior to other non-invasive fibrosis markers in predicting the liver fibrosis in chronic Hepatitis B patients. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 85(1), 62–68.
- 86 Elkilany, H. H., Ghaly, S. M., Abdullah, K. S., Wassfy, W. E., & Said, N. M. (2023). Chronic hepatitis B infection biochemical, virological and tissue treatment response in correlation with platelet-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in Egyptian patients infected with chronic hepatitis B virus. *Egyptian Journal of Haematology*, 48(4), 353–359.
- 87 Ding, R., Zhou, X., Huang, D., Wang, Y., Li, X., Yan, L., ... & Yang, Y. (2021). Predictive performances of blood parameter ratios for liver inflammation and advanced liver fibrosis in chronic Hepatitis B infection. *BioMed Research International*, 2021, 6644855.
- 88 Shiha, G., Toson, E., & El-Sawah, R. (2017). Neutrophils to lymphocytes and platelets to lymphocytes ratios in patients with chronic hepatitis B virus. *Egyptian Liver Journal*, 7(1), 24–30.
- 89 Chen, B., Ye, B., Zhang, J., Ying, L., Chen, Y., & Zhang, J. (2020). Neutrophil-to-Albumin Ratio Is Associated With Liver Fibrosis and Inflammation in Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(2), e23047.
- 90 Li, J., Xu, C., Yu, T., & Wang, Y. (2021). Inflammatory Biomarkers NLR, PLR, and NPAR Predict Liver Fibrosis in HBV-Infected Patients. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 312.

- 91 Waili, Y., Xiang, Y., & Mao, W. (2025). Neutrophil percentage-to-albumin ratio as a novel predictor of mortality in HBV-Related acute-on-chronic liver failure. *Biomarkers in Medicine*, 19(14), 623-628.
- 92 Chen, J., Xia, Y., Zheng, Q., Zhu, Y., & Chen, Y. (2017). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as markers for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 654.
- 93 Shi, Y., Li, Y., Zhang, L., Wang, Y., & Zhao, X. (2021). Platelet-to-lymphocyte ratio in predicting liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International*, 15(1), 120–127.
- 94 Li, X., Gu, Z., & Gao, J. (2024). Elevated neutrophil percentage-to-albumin ratio predicts increased all-cause and cardiovascular mortality among individuals with diabetes. *Scientific Reports*, 14(1), 27870.
- 95 Yu, Y., Zhong, Z., Yang, W., Yu, J., Li, J., Guo, X., Chen, J., Mao, H., & Li, Z. (2023). Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio and Risk of Mortality in Patients on Peritoneal Dialysis. *Journal of Inflammation Research*, 16, 6271-6281.
- 96 He, X., Dai, F., Zhang, X., & Pan, J. (2022). The neutrophil percentage-to-albumin ratio is related to the occurrence of diabetic retinopathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(2), e24334.
- 97 Cui, H., Cao, R., Li, S., Wang, R., Wang, W., Wang, Q., Wang, H., & Ma, H. (2019). The Neutrophil percentage to albumin ratio as a new predictor of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Medical Science Monitor*, 25, 7845-7852.
- 98 Ceylan, B., Mete, B., Fincanci, M., Aslan, T., Akkoyunlu, Y., Ozgüneş, N., Colak, O., Gunduz, A., Senatolar, E., Ozaras, R., Inci, A., & Tabak, F. (2013). Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozu tahmin etmek için trombosit indeksleri kullanan yeni bir model. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 125(15-16), 453-460.
- 99 Mousa, N., Salah, M., Elbaz, S., Elmetwalli, A., Elhammady, A., Abdelkader, E., Abdelsalam, M., El-Wakeel, N., Mansour, M., Hashem, M., El-Emam, O., Elderiny, W., Abdelaziz, M., Elgamal, A., & Habib, A. (2024). Neutrophil percentage-to-albumin ratio is a new diagnostic marker for spontaneous bacterial peritonitis: a prospective multicenter study. *Gut Pathogens*, 16(1), 18.
- 100 Du, X., Wei, X., Ma, L., Liu, X., Guo, H., Liu, Y., & Zhang, J. (2023). Higher levels of neutrophil percentage-to-albumin ratio predict increased mortality risk in patients with liver cirrhosis: a retrospective cohort study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 35(2), 198–203.
- 101 Du, X., Wei, X., Ma, L., Liu, X., Guo, H., Liu, Y., & Zhang, J. (2023). Higher levels of neutrophil percentage-to-albumin ratio predict increased mortality risk in patients with liver cirrhosis: a retrospective cohort study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 35(2), 198–203.
- 102 Gönen, C. (2013). Hepatit B hastalarında nötrofil/lenfosit oranı ile fibrosis arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 12(4), 189-192.
- 103 Alsebaey, A., Elhelbawy, M., & Waked, I. (2018). Platelets-to-lymphocyte ratio is a good predictor of liver fibrosis and insulin resistance in hepatitis C virus-related liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 30(2), 207–211.
- 104 Uluca, U., Sen, V., Güneş, A., Tan, I., Aktar, F., Cubuk, E., & Sabaz, M. N. (2015). Evaluation of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in inactive hepatitis B carriers. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 6(20), 8-13.

- 105 Atay, K. (2019). Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and fibrosis level in patients with chronic hepatitis B. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology*, 18(1), 7-11.
- 106 Chen, L., Lou, Y., Chen, Y., & Yang, J. (2014). Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *International Journal of Clinical Practice*, 68(8), 1034–1040.
- 107 Lesmana, C. R. A., Kencana, Y., Rinaldi, I., Kurniawan, J., Hasan, I., Sanityoso Sulaiman, A., & Gani, R. A. (2022). Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Evaluated Using Transient Elastography (TE) with Controlled Attenuated Parameter (CAP). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 15, 15–22.