

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



KRONİK HEPATİT B'DE NONİNVAZİF FİBROZİS
BELİRTEÇLERİNİN HEPATİK FİBROZİSİ
ÖNGÖRMEDEKİ
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. KEREM HASAN DİLCAN

BOLU 2023

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



KRONİK HEPATİT B'DE NONİNVAZİF FİBROZİS
BELİRTEÇLERİNİN HEPATİK FİBROZİSİ
ÖNGÖRMEDEKİ
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. KEREM HASAN DİLCAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HASAN TAHSİN GÖZDAŞ

BOLU 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kerem Hasan DİLCAN tarafından hazırlanan “**Kronik Hepatit B’de Noninvaziv Fibrozis Belirteçlerinin Hepatik Fibrozisi Öngörmedeki Etkinliklerinin Araştırılması**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından **Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 14/04/2023

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Doç. Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ

.....

Üye

Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DOĞAN

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

.....

Kerem Hasan DİLCAN

ÖZET

**KRONİK HEPATİT B'DE NONİNVAZİV FİBROZİS
BELİRTEÇLERİNİN HEPATİK FİBROZİSİ ÖNGÖRMEDEKİ
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI
TIPTA UZMANLIK TEZİ
KEREM HASAN DİLCAN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. HASAN TAHSİN GÖZDAŞ)
BOLU, NİSAN – 2023**

Amaç: Günümüzde Kronik Hepatit B'ye bağlı morbidite ve mortalite oranları global anlamda halen yüksek seyretmektedir. Hastaların tanı ve tedavi aşamasında karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozis düzeylerini saptamada altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Fakat bu yöntemin tam olarak yerini almasa da; daha ucuz, invaziv olmayan, tekrarlaması kolay yöntemler için son yıllarda literatürdeki araştırmalar giderek yaygınlaşmaktadır. Bu amaçla, bu çalışmada literatürde daha önce tanımlanmış 15 farklı noninvaziv fibrozis belirteci incelenmiş ve karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyonu öngörmedeki tanısal performansları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada kullanılmak üzere 18 yaş üstü, karaciğer biyopsisi olmuş 234 Kronik Hepatit B hastasının yaş, cinsiyet, komorbidite, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, INR, PTZ, MPV, RDW, nötrofil, lenfosit, platelet, hemoglobin, HBV-DNA ve ISHAK skorlama sistemine göre HAI ve fibrozis verileri poliklinik modülleri taranarak kaydedilmiştir. Daha sonra çalışma popülasyonu ılımlı fibrozis ($F \geq 2$), anlamlı fibrozis ($F \geq 3$), ileri fibrozis ($F \geq 4$), siroz ($F \geq 5$) ve HAI ≥ 6 derecelerine göre farklı gruplara ayrılmış ve araştırılan noninvaziv fibrozis belirteçlerinin farklı fibrozis düzeylerindeki tanısal performanslarını incelemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır.

Bulgular: Araştırılan 15 noninvaziv fibrozis belirtecinden API, APRI, FIB-4, GAR, GPR, GUCI, KING ve RPR belirteçlerinin ılımlı fibrozis ($F \geq 2$), anlamlı

fibrozis ($F \geq 3$), ileri fibrozis ($F \geq 4$) ve siroz ($F \geq 5$) evrelerinin tümünde fibrozisi istatistiksel olarak anlamlı öngörebildiği saptanırken; NLR, MLR ve BONACINI belirteçlerinin hiçbir fibrozis evresinde fibrozisi anlamlı olarak öngöremediği tespit edilmiştir. Özellikle siroz ($F \geq 5$) evresini öngörmede eğri altı alanı 0,800 ve üzeri olup tanısal gücü yüksek altı noninvaziv fibrozis belirteci saptanmış ve fibrozis belirteçlerinin tanısal performanslarının fibrozis düzeyi ile korele olarak arttığı tespit edilmiştir. Bunun yanında ılımlı fibrozis ($F \geq 2$), anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) ve ileri fibrozisi ($F \geq 4$) öngörmede tanısal gücü en yüksek belirteç KING olarak saptanırken; sirozu ($F \geq 5$) öngörmede tanısal gücü en yüksek belirteç FIB-4 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda, literatürdeki birçok çalışma ile korele olarak bazı noninvaziv fibrozis belirteçlerinin özellikle sınırlı imkanları olan bölgelerdeki Kronik Hepatit B hastalarında karaciğer fibrozis ve nekroinflamasyon düzeylerini öngörmede kullanılabileceği tespit edilmiştir. Ayrıca tanısal gücü yüksek belirteçlerin kullanımıyla global olarak karaciğer biyopsisi gereksinimini ve bunun yol açtığı morbidite ve mortalite oranlarının azaltılabileceği düşünülmüştür. Ancak bütün bulgulara rağmen biyopsinin karaciğer fibrozis ve nekroinflamasyonunu göstermede günümüzde halen altın standart yöntem olduğu unutulmamalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Noninvaziv Fibrozis Belirteçleri, Kronik Hepatit B, Karaciğer Biyopsisi, Karaciğer Fibrozisi

ABSTRACT

**INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF NONINVASIVE FIBROSIS
MARKERS IN PREDICTING HEPATIC FIBROSIS IN CHRONIC
HEPATITIS B
THESIS IN MEDICINE
KEREM HASAN DILCAN
BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
INFECTIOUS DISEASES
(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. HASAN TAHSIN GOZDAS)
BOLU, APRIL 2023**

Aim: Today, morbidity and mortality rates due to Chronic Hepatitis B are still high globally. The gold standard method for detecting necroinflammation and fibrosis stages in the liver during the diagnosis and treatment of Chronic Hepatitis B patients is liver biopsy. In recent years, studies in the literature has become increasingly common for cheaper, non-invasive, and easy-to-repeat methods although these methods does not completely replace biopsy. For this purpose, in this study, 15 different noninvasive fibrosis markers previously defined in the literature were examined and their diagnostic performance in predicting liver fibrosis and necroinflammation was investigated.

Materials and Methods: Age, gender, comorbidity, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, albumin, INR, PTZ, MPV, RDW, neutrophil, lymphocyte, platelet, hemoglobin, HBV-DNA and according to ISHAK scoring system, HAI and fibrosis data of Chronic Hepatitis B patients who is over the age of eighteen and had a biopsy, were recorded by scanning outpatient modules. Then, the study population was divided into different groups according to the grades of moderate fibrosis ($F \geq 2$), significant fibrosis ($F \geq 3$), advanced fibrosis ($F \geq 4$), cirrhosis ($F \geq 5$) and $HAI \geq 6$ and after that ROC analysis was performed to examine the diagnostic performances of noninvasive fibrosis markers at different fibrosis stages.

Results: Of the fifteen noninvasive fibrosis markers investigated; API, APRI, FIB-4, GAR, GPR, GUCI, KING and RPR markers were found to be predict liver fibrosis significantly in all fibrosis stages. In contrast, NLR, MLR and BONACINI markers could not significantly predict liver fibrosis in any fibrosis

stage. In particular, six noninvasive fibrosis markers' area under the curve was 0.800 and above that means high diagnostic power while predicting cirrhosis ($F \geq 5$) and it was determined that the diagnostic performance of fibrosis markers increased in correlation with the stages of fibrosis. In addition, KING was found to have the highest diagnostic power in predicting moderate fibrosis ($F \geq 2$), significant fibrosis ($F \geq 3$) and advanced fibrosis ($F \geq 4$); FIB-4 was also found to have the highest diagnostic power in predicting cirrhosis ($F \geq 5$).

Conclusions: As a result of this study, it has been determined that some noninvasive fibrosis markers can be used to predict liver fibrosis and necroinflammation levels, especially in chronic hepatitis B patients in resource-limited regions, in correlation with many studies in the literature. In addition, it was thought that the use of markers with high diagnostic accuracy could reduce the unnecessary biopsy procedures and the morbidity and mortality rates caused by this globally. However, despite all the findings, it should be kept in mind that biopsy is still the gold standard method for demonstrating liver fibrosis and necroinflammation.

KEYWORDS: Noninvasive Fibrosis Markers, Chronic Hepatitis B, Liver Biopsy, Liver Fibrosis

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ETİK BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
KISALTMALAR	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Viroloji	5
2.2.1. Viral Replikasyon	7
2.3. Bulaş Yolları.....	7
2.4. Tanı ve Seroloji	8
2.5. İmmunopatogenez	10
2.6. Karaciğer Fibrozisinin Belirlenmesi	12
2.6.1. Karaciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Değerlendirme.....	12
2.6.2. Noninvaziv Yöntemler.....	17
2.6.2.1. Görüntüleme Yöntemleri	17
2.6.2.2. Biyokimyasal Yöntemler	18
2.6.2.2.1. Direkt Serum Belirteçleri.....	19
2.6.2.2.2. İndirekt Serum Belirteçleri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Etik Kurul	24
3.2. Çalışma Populasyonu	24
3.3. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler	24
3.4. Değerlendirmede Kullanılan Noninvaziv Fibrozis Belirteçleri.....	25
3.5. İstatistiksel Analiz.....	25

4. BULGULAR	27
4.1. Belirteçlerin Farklı Fibrozis Evrelerinde Değerlendirilmesi.....	31
4.2. Belirteçler ile fibrozis düzeyi ve HAI arasındaki korelasyon analizi.....	36
4.3. ROC analizleri.....	38
4.3.1. Ilımlı fibrozis ($\geq F2$) için ROC analizi	38
4.3.2. Anlamlı fibrozis ($\geq F3$) için ROC analizi	40
4.3.3. İleri fibrozis ($\geq F4$) için ROC analizi.....	41
4.3.4. Siroz ($\geq F5$) için ROC analizi.....	43
4.3.5. HAI ($<6 \geq 6$) için ROC analizi	47
5.TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	70
7.KAYNAKLAR	72

ŞEKİLLER

Şekil 1. Dünyadaki farklı coğrafi bölgelerin HBV prevalansı; DSÖ, 2015

Şekil 2. 1990-2017 yılları arasında Türkiye’deki farklı yaş gruplarında Akut Hepatit B insidansı; Sağlık Bakanlığı, 2018

Şekil 3. HBV’nin elektron mikroskobunda görünümü

Şekil 4. Dane partikülü şematik çizimi

Şekil 5. İlımlı fibrozisi ($\geq F2$) öngörmeye tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

Şekil 6. Anlamalı fibrozisi ($\geq F3$) öngörmeye tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

Şekil 7. İleri fibrozisi ($\geq F4$) öngörmeye tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

Şekil 8. Sirozu ($\geq F5$) öngörmeye tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

Şekil 9. HAI ≥ 6 derecesini öngörmeye tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

TABLÖLAR

Tablo 1. HBV enfeksiyonunun farklı dönemlerindeki serolojisi

Tablo 2. Karaciğer biyopsisi komplikasyonları

Tablo 3. ISHAK HAI skorum sisteminde nekroinflamasyonun derecelendirilmesi

Tablo 4. Knodell, ISHAK HAI ve Metavir skorum sistemlerinin fibrozise göre evrelendirilmesi

Tablo 5. Çalışmada araştırılan non-invaziv fibrozis belirteçleri ve formülleri

Tablo 6. Çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri

Tablo 7. Çalışma popülasyonu laboratuvar değerlerinin dağılımı

Tablo 8. Noninvaziv fibrozis belirteçlerine ilişkin dağılımlar

Tablo 9. Laboratuvar verilerinin anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) evresine göre karşılaştırılması

Tablo 10. Hemogloblin ve yaş parametrelerinin anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) evresine göre karşılaştırılması

Tablo 11. Cinsiyet, HBeAg ve komorbidite parametrelerinin anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) evresine göre karşılaştırılması

Tablo 12. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ılımlı fibrozis ($F \geq 2$) evresine göre değerlendirilmesi

Tablo 13. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) evresine göre değerlendirilmesi

Tablo 14. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ileri fibrozis ($F \geq 4$) evresine göre değerlendirilmesi

Tablo 15. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin siroz ($F \geq 5$) evresine göre değerlendirilmesi

Tablo 16. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin HAI derecesine (< 6 ve ≥ 6) göre değerlendirilmesi

Tablo 17. Noninvaziv fibrozis belirteçleri ile fibrozis düzeyi arasındaki korelasyon analizi

Tablo 18. Noninvaziv fibrozis belirteçleri ile HAI düzeyi arasındaki korelasyon analizi

Tablo 19. İlimli fibrozisi ($\geq F2$) öngörmde noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

Tablo 20. İlimli fibrozisi ($\geq F2$) öngörmde noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısall performansları

Tablo 21. Anlamlı fibrozisi ($\geq F3$) öngörmde noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

Tablo 22. Anlamalı fibrozisi ($\geq F3$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal performansları

Tablo 23. İleri fibrozisi ($\geq F4$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

Tablo 24. İleri fibrozisi ($\geq F4$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal performansları

Tablo 25. Sirozu ($\geq F5$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

Tablo 26. Sirozu ($\geq F5$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal performansları

Tablo 27. Çalışmada incelenen belirteçlerin farklı fibrozis evrelerindeki eğri altı alanları ve kesim noktaları

Tablo 28. HAI ≥ 6 derecesini öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

Tablo 29. HAI ≥ 6 derecesini öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal performansları

Tablo 30. APRI'nin anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin DSÖ verileri ile karşılaştırılması

Tablo 31. APRI'nin sirozu öngörmedeki tanısal etkinliğinin DSÖ verileri ile karşılaştırılması

Tablo 32. APRI'nin anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin benzer çalışmalar ile karşılaştırılması

Tablo 33. APRI'nin sirozu öngörmedeki tanısal etkinliğinin benzer çalışmalar ile karşılaştırılması

Tablo 34. Benzer çalışmalarda FIB-4'ün anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

Tablo 35. Benzer çalışmalarda FIB-4'ün sirozu öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

Tablo 36. Benzer çalışmalarda API'nin anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

Tablo 37. Benzer çalışmalarda GAR'nin anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

Tablo 38. Benzer çalışmalarda GPR'nin anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

Tablo 39. Benzer çalışmalarda GUCI'nin anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

Tablo 40. Benzer çalışmalarda KING'nin anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

Tablo 41. Benzer çalışmalarda KING'nin sirozu öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

Tablo 42. Benzer çalışmalarda RPR'nin anlamalı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

KISALTMALAR

AAR	: AST/ALT Ratio
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
API	: Age Platelet Index
APRI	: AST/Platelet Ratio Index
AUROC	: Area under ROC curve
ccc DNA	: covalently-closed circular DNA
CDS	: Cirrhosis Discriminant Score
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GAR	: GGT/Albumine Ratio
GGT	: Gama glutamil transferaz
GPR	: GGT/PLT Ratio
GUCI	: Göteborg University Cirrhosis Index
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HMG	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IL	: Interlökin
INR	: International Normalized Ratio
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MLR	: MPV/Lymphocyte Ratio
MMP	: Matrix Metalloproteinase
MPR	: MPV/PLT Ratio
MPV	: Mean Platelet Volume
NK	: Natural Killer-Doğal Öldürücü
NLR	: Neutrophil/ Lymphocyte Ratio
NPD	: Negatif Prediktif Değer
PDGF	: Platelet- Derived Growth Factor
PDW	: Platelet Distribution Width

PLT	: Platelet sayısı
PLR	: PLT/Lymphocyte Ratio
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PTZ	: Protrombin zamanı
RDW	: Red Blood Cell Distribution Width
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RPR	: RDW/PLT Ratio
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
TGF	: Transforming Growth Factor
TIMP	: Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Lökosit
YKL	: Mammalian chitinase-like proteins

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenen, üzerimde büyük emeği olan ve bu yorucu süreçte yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ 'a;

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde çokça emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ ve Prof. Dr. Fatma SIRMATEL'e;

Uzmanlık eğitim sürem boyunca beraber zevkle çalıştığım, birlikte güzel anılar biriktirdiğim kıymetli asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitimi sürecimde her şekilde beni destekleyen sevgili aileme;

Uzmanlık eğitimi sürecimde yardımlarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Uzm. Dr. Merve DİLCAN'a;

Uzmanlık tezimi yazdığım süreçte ihtiyaç duyduğum moral ve motivasyonu her gün bana sağlayan canım kızım Meryem Gülce DİLCAN'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Kerem Hasan DİLCAN

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit b virüsü; akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve karaciğer kanseri gibi klinik tablolara sebep olabilen bir DNA virüsüdür. Dünyada 2 milyar kişinin Hepatit B virüsü ile enfekte olduğu ve 350 milyon kişinin Kronik Hepatit B sebebiyle izlendiği bilinmektedir (1).

Hepatit B virüsü ile enfekte kişilerin karaciğerinde gelişen fibrozis ve buna bağlı komplikasyonlar, morbidite ve mortalitenin asıl sebebidir (2). Bu sebeple karaciğer fibrozis derecesi doğru ve güvenilir şekilde belirlenmelidir. Biyopsi ve histopatolojik inceleme fibrozisi belirlemede altın standart yöntemdir. Fakat bu yöntemin invaziv olması ve komplikasyonları sebebiyle son yıllarda alternatif yöntemler için çalışmalar artarak devam etmektedir (3).

Karaciğer fibrozisini evreleme ve derecelendirme için kullanılabilecek ideal bir belirtecin; noninvaziv, karaciğere spesifik, uygulaması kolay, hızlı ve doğru sonuç veren, kolayca tekrarlanabilen, fibrozisin hastalığın doğal klinik seyri ile ilerlemesini ya da tedavi ile gerilemesini takip etmeye imkan veren özellikleri olmalıdır (4). Bu sebeple direkt ve indirekt serum belirteçleri, transient elastografi, manyetik rezonans gibi invaziv olmayan yöntemlerin önemi her geçen gün artmaktadır (5).

Bu araştırmada Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2010-2022 yılları arasında takipli Kronik Hepatit B hastalarının Ishak skoru ile belirlenmiş karaciğer fibrozis dereceleri, indirekt serum belirteçleri kullanılarak tekrar hesaplanacaktır. Çalışmanın amacı; günümüzde altın standart olan biyopsi işleminin invaziv olması, tüm sağlık merkezlerinde uygulanamaması, pahalı olması, tekrarlanabilir olmaması, karaciğerin sadece bir bölümünün değerlendirilebilmesi ve komplikasyonları sebebiyle hastalar ve klinisyenler açısından risk oluşturmayan, rutin tetkikler ile belirlenebilecek indirekt serum belirteçlerinin tanısal performanslarının belirlenmesi ve kullanılabilir olup olmadıklarının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

İkinci Dünya Savaşı'ndan önce, kalabalık ve sağlıksız koşullarda yaşayan insanlar arasında görülen epidemiler sebebiyle hepatit tablosunun insandan insana bulaştığı tahmin ediliyordu. Fakat bulaşın hangi yolla olduğu ya da bulaşa bir virüsün sebep olduğu bilinmiyordu. 1940'lı yıllarda Frederick Ogden MacCallum isimli karaciğer hastalıkları üzerine uzmanlaşmış bir İngiliz doktor, sarı humma aşısı yapılan askerlerin büyük çoğunluğunda birkaç ay sonra hepatit tablosunun geliştiğini farketmiştir. Sarı humma aşısının insan serumu içerdiğini bilen MacCallum; literatürde de insan serumu içeren aşılarda uygulanması sonrası hepatit vakalarının rapor edilmesi yanı sıra, sterilize edilmemiş enjektörlerin tekrar kullanımı sonrası da hepatit vakalarının bulunması sebebiyle bulaşın kan yoluyla olduğuna kanaat getirmiş, hepatit tablosuna bir virüsün sebep olabileceğinden şüphelenmiştir. Gönüllüler üzerinde araştırmalarını devam ettiren MacCallum, feçes ile kontamine su veya gıdalar ile de insanlar arasında bulaşan hepatit vakalarını farketmiş ve farklı yollarla bulaşan bu hepatit tablolarını Hepatit A ve Hepatit B olarak tanımlamıştır (6,7).

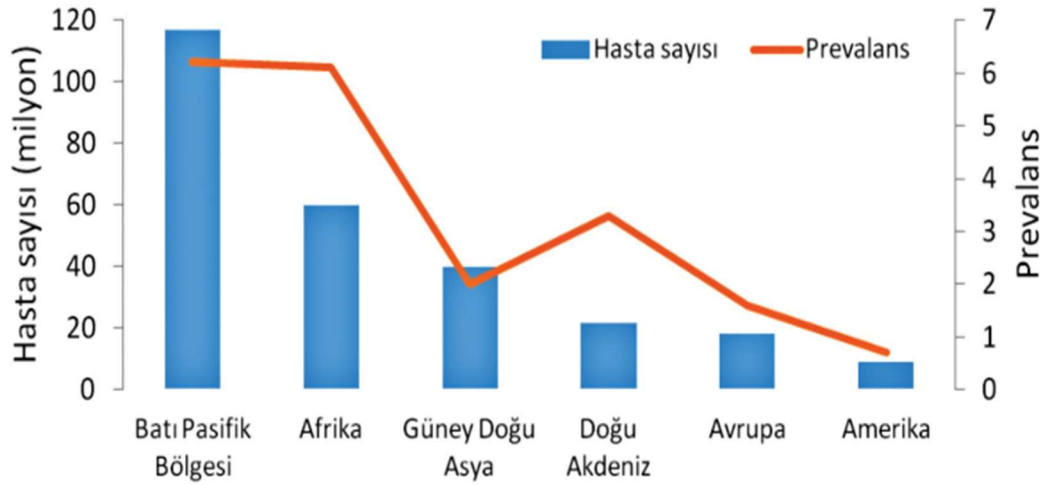
1960'lı yıllara gelindiğinde birçok araştırmaya rağmen Hepatit A ve Hepatit B'ye sebep olan patojen keşfedilememiştir. O yıllarda insan serumundaki proteinlerin genetik polimorfizmini incelemek amacıyla dünyanın farklı yerlerinden serum örnekleri toplayan Baruch Samuel Blumberg; araştırmaları sırasında Harvey Alter ile tanışmış, kan transfüzyonu olan bazı hastalarda gelişen ateş, titreme ve döküntünün sebebini anlamak üzere serum örneklerini incelemeye karar vermişlerdir. 1963 yılında araştırmaları sırasında Avustralyalı bir hastanın serum örneğinde agar difüzyon yöntemi ile buldukları farklı protein molekülüne Avustralya antijeni (Aa) adını vermişlerdir. Avustralya antijeninin sık kan transfüzyonu olan lösemi hastalarının serum örneklerinde de bulunması sebebiyle ilk olarak bu antijenin lösemiye yol açan, genetik polimorfizm gösteren bir protein olduğu düşünülmüştür. Down sendromlu hastalarda lösemi riskinin yüksek olduğunu bilen Blumberg, yaptığı incelemelerde yeni doğan Down sendromlu hastaların serum örneklerinde Avustralya antijeninin olmadığını farketmiş ve bu antijenin genetik polimorfizm gösteren bir protein değil, bir enfeksiyon ile ilişkili olabileceğini düşünmüştür. 1966 yılına gelindiğinde Blumberg ve arkadaşları, serum örneğinde Aa bulunmayan 12 yaşındaki Down sendromlu bir hastada birkaç

ay sonra Aa varlığını saptamışlardır. Aynı hastada hepatit bulgularının da gelişmesi üzerine çalışmaları Avustralya antijeni ve hepatit ilişkisi üzerine yoğunlaştırmışlardır. Blumberg ve arkadaşlarının incelemelerinin literatüre girmesiyle birçok bilim insanı da bu antijenin hepatit ile ilişkisini incelemeye almıştır. 1970 yılında Londra Middlesex üniversitesinde David Maurice Surrey Dane ve arkadaşları, serum örneklerinde Avustralya antijeni olan hastalarda elektron mikroskopisi ile yaptıkları incelemelerde virüs partiküllerini göstermeyi başarmışlardır. Bunun sonucunda Avustralya antijeninin Hepatit B'ye yol açan virüsün bir parçası olduğu kabul edilmiş, ismi önce HAA olarak (hepatitis associated antigen), günümüzde ise HbsAg (hepatitis B surface antigen) olarak değiştirilmiştir. Hepatit B üzerine çalışmalarını devam ettiren Baruch Samuel Blumberg, tanı testleri ve aşı çalışmalarında da büyük rol oynamış ve 1976 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştır (6,7).

Günümüzde Hepatit B ve viral hepatitler, Dünya Sağlık Örgütü tarafından eliminasyon programına alınmış olup 2030 yılında yeni enfeksiyonların % 90, mortalitenin % 65 oranında azaltılması planlanmaktadır. Bu amaçla 1991 yılından itibaren Hepatit B aşısı global anlamda çocukluk çağı rutin aşı programına dahil edilmiştir (8). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının yayınladığı genelge sonrası 1998 yılında Hepatit B aşısı çocukluk çağı rutin aşı programına alınmıştır (9).

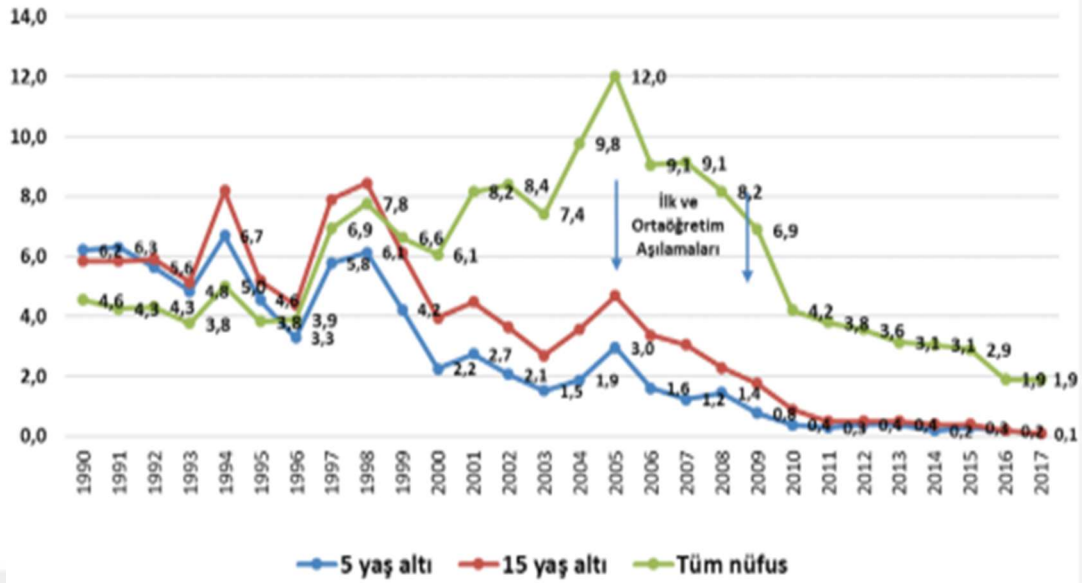
2.1 Epidemiyoloji

Dünyada 2 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu, 257 milyondan fazla insanın Kronik Hepatit B hastası olduğu ve bunların 2.7 milyonunun HIV ile koenfekte olduğu tahmin edilmektedir. Batı Pasifik (% 6.2) ve Afrika (% 6.1) dünyada HBV prevelansının en yüksek olduğu bölgeler olmakla birlikte, HBV ile enfekte nüfusun % 68'ini oluşturmaktadır (Şekil-1). Çin, yaklaşık 93 milyon Kronik Hepatit B hastası ile prevelansın en yüksek olduğu ülkedir. Her yıl yaklaşık 1 milyon insan Hepatit B ile ilişkili komplikasyonlar sebebiyle hayata veda etmektedir (8,10,11).



Şekil 1. Dünyadaki farklı coğrafi bölgelerin HBV prevalansı; DSÖ, 2015

Türkiye; Ortadoğu, Güney ve Doğu Avrupa, Orta Amerika, Orta Asya ülkeleri ve Japonya ile beraber orta endemisite bölgesinde kabul edilir. Ülkemizde Akut Hepatit B insidansı giderek azalmaktadır. Yıllık insidans 2005 yılında yüz binde 12 iken, 2017 yılında yüz binde 1.9'a gerilemiştir (Şekil-2). Türkiye'de yaklaşık 3.3 milyon insanın Kronik Hepatit B hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2009 yılında 18 yaş ve üzeri arasında yapılan bir çalışmaya göre HBsAg pozitifliği % 4, anti-HBc pozitifliği % 30 olarak saptanmıştır. Sadece % 12'sinin bu durumdan haberdar olduğu belirlenmiştir (12–14).



Şekil 2. 1990-2017 yılları arasında Türkiye’deki farklı yaş gruplarında Akut Hepatit B insidansı; Sağlık Bakanlığı, 2018

2.2 Viroloji

HBV ; Hepadnoviridae ailesinin Ortohepadnoviridae cinsinde yer alan hepatotropik bir DNA virüsüdür. A’dan J’ye on farklı genotipte sınıflandırılmıştır. Her genotip farklı coğrafik dağılımlar göstermekle birlikte Türkiye’de baskın olan tip genotip D’dir. Enfeksiyöz kişinin serum örneğinde 3 farklı virüs partikülü görülür. Bunlardan ikisi daha küçük; yaklaşık 20 nm diametere sahip küresel ve yaklaşık 22 nm genişliğinde filamentöz yapılara sahiptir. Bu küresel ve filamentöz yapılar virüs yüzey antijeni ve konak kaynaklı lipid partiküllerinden oluşur. Viral nükleik asit içermediklerinden enfeksiyöz değildirler. Diğer viral partikül ise enfeksiyöz olup Dane partikülü ismi verilir. Dane partikülü 42 nm diametresi ile küresel bir yapıya sahip olup merkezinde lipid zarfın çevrelediği nükleokapsid mevcuttur. Bu nükleokapsid HBcAg, viral polimeraz ve halkasal, çift iplikli, sirküler viral DNA genomundan oluşur (14–17).

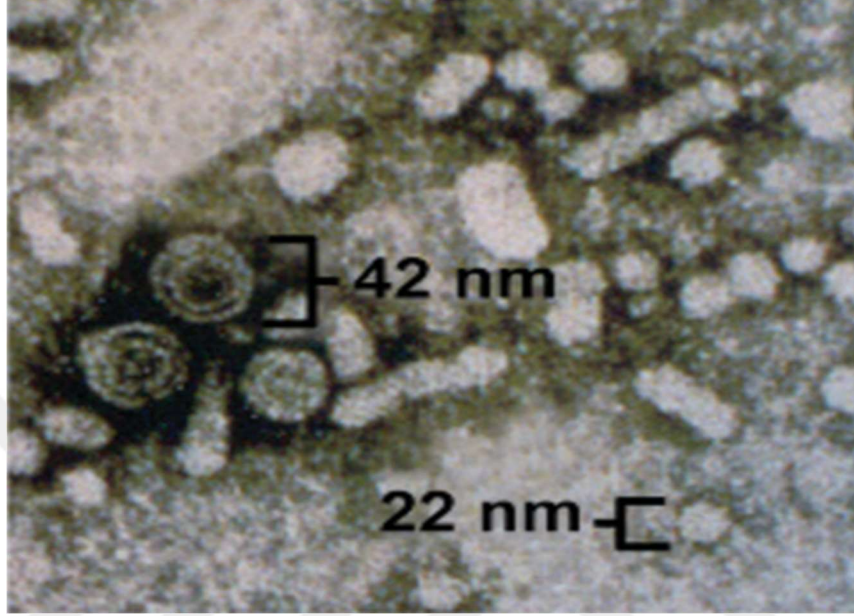
HBV genomu 4 ayrı gen bölgesi içerir;

PreS/S (yüzey) gen bölgesi; HBsAg’nin de içinde olduğu 3 viral yüzey proteinini kodlamakla görevlidir.

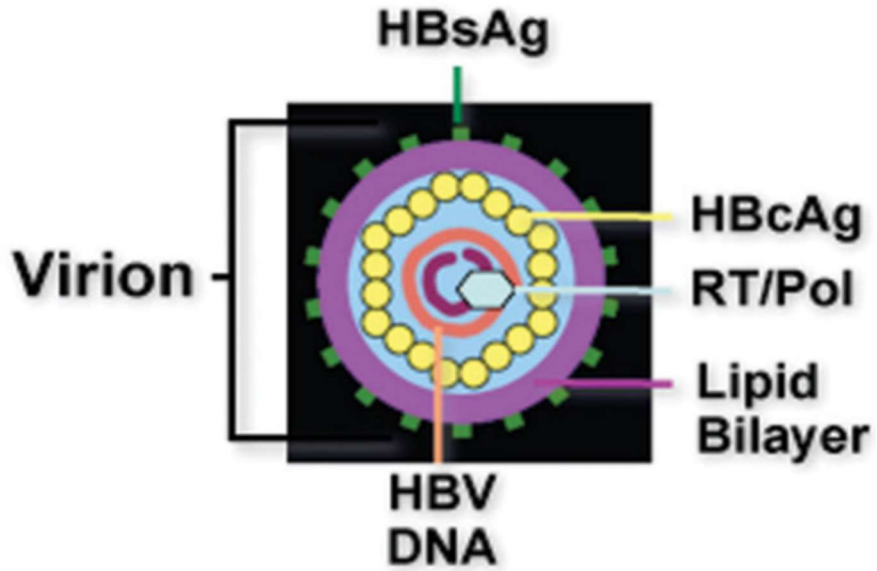
PreC/C (core) gen bölgesi; HBcAg ve HBeAg’yi kodlamakla görevlidir.

P (polimeraz) gen bölgesi; DNA polimeraz, revers transkriptaz ve viral polimerazı kodlamakla görevlidir.

X gen bölgesi; in vivo viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlamakla görevlidir. X proteininin malignite gelişiminde de rol aldığı düşünülmektedir (16,18,19).



Şekil 3. HBV'nin elektron mikroskopunda görünümü



Şekil 4. Dane partikülü şematik çizimi

2.2.1 Viral Replikasyon

HBV, zarfındaki pre-S1 bölgesi ile hepatosit yüzey reseptörlerinden sodyum taurokolat ko-transporting polipeptide (NTCP) bağlanarak endositoz yoluyla sitoplazmaya geçer. Sitoplazmada zarfı soyulur, nükleokapsid içerisindeki gevşek sirküler DNA (rcDNA) hepatosit nükleusuna girer. rcDNA hepatosit nükleusunda çift sarmallı halkasal DNA (cccDNA)'ya dönüşür. cccDNA'nın transkripsiyona uğramasıyla viral proteinlerin sentezinde kullanılacak pregenomik ve subgenomik RNA'lar sentezlenir ve sitoplazmaya çıkar. Sitoplazmada pregenomik RNA'lar kapsid içine alınır, reverse transkriptaz ile negatif ve pozitif zincirli DNA'lar sentezlenir ve tekrar rcDNA oluşur. Nükleokapsid içindeki bu yapı, ya tekrar cccDNA oluşumu için hepatosit nükleusuna alınır ya da golgi ile paketlenerek diğer hepatositleri enfekte etmek için hücre dışına çıkar (16,20).

2.3 Bulaş Yolları

Hepatit B'nin bulaş yolları temel olarak ikiye ayrılır;

Vertikal ya da perinatal bulaş yolu; doğum sırasında enfekte anneden yenidoğana geçiştir. Dünyada en sık görülen bulaş yoludur. HBeAg pozitif ya da HBV-DNA seviyesi 200.000 IU/ml ve üstü olan annelerden aşısız yenidoğana bulaş riski oldukça yüksektir. Özellikle HBeAg pozitif annelerden aşısız infanta bulaş riski % 100'e yakındır. Aşı öncesi 1970'li yıllarda Palmer Basley tarafından Tayland'da yapılan bir çalışmaya göre HBeAg pozitif annelerden doğan çocukların % 85'i, HBeAg negatif annelerden doğan çocukların ise % 32'si kronik olarak enfekte olmuştur. 0, 1 ve 6. Aylarda uygulanan üç doz aşılaması ile Kronik HBV enfeksiyonu prevalansı; HBeAg pozitif annelerden doğan çocuklarda % 90 oranında azalmakta, HBeAg negatif annelerden doğan çocuklarda ise neredeyse sıfıra inmektedir. Bununla birlikte Beasley ve arkadaşlarının HBsAg/HBeAg pozitif annelerden doğan çocuklar arasında yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, doğum sonrası rutin aşılaması ile birlikte HBIG uygulaması yapılan infantların sadece % 6'sında HBsAg pozitifliği görülmüş olup kontrol grubunda bu oran % 88 olarak saptanmıştır (21,22).

Horizontal bulaş yolu; cinsel ilişki ile, sağlık çalışanlarında ya da intravenöz madde kullananlarda steril olmayan enjektörlerin kullanımı sonrası perkütan yolla, dövme işi ile uğraşan ya da dövme yaptıranlarda perkütan yolla, renal diyaliz ünitelerinde enfekte materyal ya da cihazların kullanımı ile HBV'nin

bulaşmasıdır. Enfekte yüzeylerden ciltteki açık yara ya da çizikler aracılığı ile de HBV bulaşabilir. Yapılan bir çalışmada HBsAg pozitif bireylerin yaşadığı evlerin duvarlarında, yemek masalarında, oyuncaklarda, su şişelerinde HBsAg saptanmış olup farklı bir çalışmada HBV'nin zarflı virüs olmasına rağmen oda sıcaklığında 7 gün replikasyonunun devam ettiği saptanmıştır. (21,23,24).

HBV ile enfekte olan bireylerde enfeksiyonun kronikleşme oranı; vertikal yolla bulaş sonrası % 90, horizontal yolla bulaş sonrası 1-5 yaş arası çocuklarda % 20 ile % 60,

büyük çocuklarda ve yetişkinlerde % 5 ile % 10 arasında değişmektedir (21,22,25).

2.4 Tanı ve Seroloji

Hepatit B'nin tanı ve takibinde kullanılan belirteçleri üçe ayırırsak;

Serolojik belirteçler; HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBeAg, anti-HBeAg ,

Biyokimyasal belirteçler; ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, albümin, protrombin zamanı,

Moleküler belirteçler; HBV-DNA ve HBV genotip tayinidir.

HBV ile temastan 1-10 hafta sonra HBsAg pozitifleşir, bu dönem pre-klinik dönem olarak nitelenir. Klinik bulgular ise HBsAg pozitifleştikten 4-10 hafta sonra ortaya çıkar. İyileşen vakalarda HBsAg 6 ay sonra negatifleşir, 6 aydan uzun süre pozitif olması hastalığın kronikleştiğini gösterir. HBV-DNA, Akut Hepatit B tanısında rutin olarak kullanılmazsa da HBsAg'den 3 hafta önce pozitifleşebilir. Viral replikasyonun en önemli göstergesidir. HBeAg de HBsAg ile hemen hemen aydı dönemde pozitifleşir, viral replikasyonun ve infektivitenin göstergelerindendir. Akut Hepatit B enfeksiyonunda ilk pozitifleşen antikor ise anti-HBc IgM olup klinik bulgular ile beraber pozitifleşir. HBsAg'nin erken negatifleştiği ve anti-HBs'nin henüz oluşmadığı nadir vakalarda pozitif olan tek serolojik belirteç anti-HBc IgM'dir, bu döneme "pencere dönemi" adı verilir. Anti-HBc IgM Kronik Hepatit B olgularının akut alevlenmesinde de pozitifleşebilir. Anti-HBc IgG ise iyileşen olgularda anti-HBs ile, kronikleşen olgularda HBsAg ile beraber pozitif kalır. Akut Hepatit B tablosunda ALT ve AST'nin 10 kat, ALP ve GGT'nin yaklaşık 2 kat arttığı görülür. Bilirubin düzeylerinde artış ve PT uzaması hepatosellüler hasarın fazla olduğu vakalarda

görülebılır. Potasyum replasmanına yanıt vermeyen PT uzaması, fulminant hepatit açısından yakın takip gerektirir (17,25,26).

Kronik Hepatit B’de tanısal belirteçler hastalığın bulunduğu faza göre değışebilir. İmmuntoleran fazda; viral replikasyon yüksek olur fakat immün yanıt düşük olduğu için karaciğer biyopsisinde fibrozis ya da inflamasyon nerdeyse yoktur. Bu dönemde viral replikasyonu gösteren HBeAg pozitif, HBV-DNA çok yüksek (tipik olarak >1 milyon IU/ml); ALT ve AST düzeyleri normal ya da minimal yüksektir. İmmünaktif fazda immün yanıtın arttığı görülür. Karaciğer biyopsisinde orta ya da ağır nekroinflamasyon görülür, bazı olgularda fibrozis de eşlik edebilir. Bu dönemde HBeAg pozitif vakalarda HBV-DNA seviyesi 20.000 IU/ml üzerinde, HBeAg negatif vakalarda HBV-DNA düzeyi 2.000 IU/ml üzerinde olur. ALT ve/veya AST düzeyleri ise aralıklı ya da aralıksız olarak yüksek görülür. İnaktif Kronik Hepatit B döneminde HBeAg negatif, anti-HBeAg pozitif olarak görülür. Serum HBV-DNA seviyesi 2000 IU/ml altındadır. ALT ve/veya AST seviyeleri normaldir. Karaciğer biyopsisinde nekroinflamaasyon neredeyse yoktur, çeşitli evrelerde fibrozis görülebilir. Reaktivasyon kliniğı genellikle immunsupresif tedavi alan hastalarda görülür. HBsAg pozitif, HBeAg ve anti-HBeAg pozitif ya da negatif olabilir. HBV-DNA düzeyi 2000 IU/ml üzerinde seyreder. İyileşen ya da serokonversiyon görülen Kronik Hepatit B vakalarında ise HBsAg negatifleşir, anti-HBe IgG pozitif olur. HBV-DNA düzeyi saptanamayacak kadar azalır. Klink ya da histopatolojik olarak da aktif viral hepatit bulgusu saptanmaz. Bazı vakalarda HBsAg negatif iken HBV-DNA pozitif saptanabilir, bu duruma Gizli (occult) Hepatit adı verilir. Bu vakalarda rutin testlerle saptanamayan HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir (17,22,27).

Tablo 1. HBV enfeksiyonunun farklı dönemlerindeki serolojisi

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV-DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
Pencere Dönemi	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş Hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immuntoleran dönem)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB (immunaktif dönem)	+	+/-	-	+	-	+/-	≥ 2000 IU/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif Hepatit B	+	-	-	+	-	+	< 2000 IU/ml	N
Occult Hepatit B	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

AHB: Akut Hepatit B, KHB: Kronik Hepatit B

2.5 İmmunopatogenez

HBV enfeksiyonları; konak immün yanıtı, bulaş yoluna ve maruz kalınan virüs yüküne göre akut-kronik ya da semptomatik-aseptomatik olarak görülebilir. HBV hepatosit nükleusuna entegre olur ve latent kalır. İnkübasyonu uzundur, klinik yanıtın ortaya çıkması 4 haftadan uzun sürebilir. HBV'nin transplant hastalarındaki gibi aşırı immün supresif vakalar haricinde hepatositlere doğrudan sitotoksik etkisi yoktur. Karaciğer hasarı çoğunlukla immün yanıtı bağlı oluşur. İnflamatuvar hücrelerdeki sitotoksik T lenfositlerin baskınlığı ve bazı Kronik Hepatit B olgularında karaciğer hasarının görülmemesi bu durumu destekler niteliktedir. (16,28,29).

Hepatositlerin HBV ile enfekte olması sonrası ilk olarak doğal immün yanıt görülür. Dendritik hücrelerden salınan IFN- α/β ile NK hücrelerinin aktivasyonu sağlanır. NK hücreleri IFN- γ , tümör nekroz faktörü (TNF)- α , transforming büyüme faktörü (TGF)- β ve IL-10 gibi sitotoksik sitokinler salgılamaları sebebiyle antiviral etkinlikleri mevcuttur. Doğal immün yanıtta rol oynayan bir diğer hücre karaciğer

sinüzoidlerinde bulunan makrofajlar olup Kupffer hücreleri olarak adlandırılmışlardır (16)

Kazanılmış immun yanıt haftalar sonra aktifleşir; hem hücresel hem de humoral immun yanıt beraber rol oynar. CD4 + T hücreleri; kupffer ve dendritik hücreler gibi MHC-II eksprese eden hücreler tarafından uyarılır. Sonrasında IL-2 ile CD8 + sitotoksik T hücreleri aktive olur. Bu hücreler perforin/granzim gibi medyatörler, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinler ya da TNF ilişkili apoptoz yolu ile viral klirensden sorumludur. B lenfositleri ise virüs partiküllerini dolaşımdan kaldırarak ya da hepatositlere tutunmasını engelleyerek humoral immun yanıtta görev alırlar (16).

Kronikleşen vakalara ise; dendritik hücrelerin zayıf peptit sunumu, antijenik shift, Th1 hücrelerinin sitokin fonksiyonlarının azalması ya da Th2 hücrelerinin desensitizasyonu sebep olabilmektedir. Ek olarak konak immüngenetik yapısında HLA-B8, HLA-B44, HLA-DR7 gibi haplotidler yerine HLA-DR6 alelinin bulunduğu vakalarda anti-HBs yanıtının düşük olduğu ve kronikleşmenin arttığı görülmüştür. İnflamasyon bölgesinde NK, makrofaj, T lenfosit gibi hücrelerin birikimi ve TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-12/IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı karaciğer disse aralığında bulunan, vitamin A ve yağ depolama görevlisi hepatik stellat hücreler ya da eski adıyla ito hücrelerinin aktive olmasına sebep olur. Bunun sonucunda kollajen ve ekstrasellüler matrix molekülleri aşırı artar. Hasarlı hepatositlerle beraber biriken inflamatuvar hücreler, kollajen ve ekstrasellüler matrix molekülleri karaciğer dokusunda fonksiyon kaybına sebep olur ve bu olaya fibrozis adı verilir (14,16,30).

2.6 Karaciğer Fibrozisinin Belirlenmesi

Rejeneratif özelliğine rağmen karaciğer dokusu, kronik inflamatuvar süreç sonucunda fibroze gider. Bununla birlikte inflamasyona sebep olan enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz hadiselerin uzaklaştırılması, fibrozis sürecinin durmasına ve hatta gerilemesine sebep olabilir (31).

İleri derecede fibrozis ise siroz ve hepatosellüler karsinom gibi ciddi morbidite ve mortalite riski olan olgulara sebep olur (32). Bu sebeple karaciğer fibrozisinin doğru belirlenmesi; hastalığın yönetimi, progresyon ya da regresyon takibi, tedavi planlaması için çok önemlidir (33).

2.6.1 Karaciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Değerlendirme

Günümüzde, karaciğer fibrozisini belirlemede altın standart biyopsidir. Perkütan karaciğer biyopsisi ilk defa Paul Ehrlich tarafından 1883 yılında Almanya’da yapılmıştır. Biyopsi ile fokal ya da diffüz karaciğer hasarının derecelendirmesi ve evrelendirmesi yapılabilir. Karaciğer biyopsisi; Hepatit B, Hepatit C, Primer Biliyer Siroz, Hemakromatozis, Otimmun Hepatit gibi hastalıkların sebep olduğu karaciğer hasarının belirlenmesi ya da karaciğerde yer kaplayan lezyonlar için tanısal amaçlı kullanılabilir (34–36).

İnvaziv bir işlem olması sebebiyle karaciğer biyopsisi çeşitli komplikasyonlara sebep olabilir. Batın sağ üst kadranda ya da sağ omuzda ağrı, kanama, safra kesesi perforasyonu sık görülen komplikasyonlardandır. Pnömoperitonyum, pnömotoraks, subfrenik abse, intrahepatik arteriyovenöz fistül, septik şok ise daha nadir görülen komplikasyonlardır. Mortalite riski ise 10.000-12.000 vakada bir olarak görülmüştür (34,36,37).

Tablo 2. Karaciğer biyopsisi komplikasyonları

KARACİĞER BİYOPSİSİ MAJOR KOMPLİKASYONLARI	
Ölüm	1:10000 – 1:12000
Kanama	1:100
Safra Kaçağı	1:1000
Hafif Ağrı	1:4
Şiddetli Ağrı	1:10 – 1:20
KARACİĞER BİYOPSİSİ NADİR KOMPLİKASYONLARI	
Hemobili	
Pnömooperitonyum	
Pnömoskrotum	
Pnömotoraks	
Septik Şok	
Subfrenik Abse	
İntrahepatik Arteriyovenöz Fistül	
Karsinoid Kriz	

Perkütan biyopsi en ucuz ve en yaygın kullanılan karaciğer biyopsisi yöntemidir. Majör kontraendikasyonları; koagülopati, trombositopeni, işlem öncesi 7-10 gün içerisinde NSAİ kullanılmış olması, ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon, vasküler tümör ya da ekinokokal kist, ultrason ya da perküsyon ile uygun biyopsi alanı saptanamamasıdır. Rölatif kontraendikasyonları ise; morbid obezite, masif asit, hemofili, amiloidoz, sağ plevral kavite ya da sağ hemidiyafram altında enfeksiyon bulunmasıdır. Perkütan biyopsiye ek olarak laparoskopik biyopsi ve transjuguler biyopsi olmak üzere literatürde iki teknik daha mevcuttur. Laparoskopik biyopsi en invaziv ve en pahalı yöntem olup rutin olarak kullanılmaz. Transjuguler biyopsi ise özellikle kanama bozukluğu gibi perkütan karaciğer biyopsisi kontraendike olan vakalar için daha az riskli ve uygun bir alternatiftir (34,36,38).

Histopatolojik değerlendirme; uygun bir biyopsi örneğinin uzunluğu en az 20 mm olmalı ve en az 10 portal alan içermelidir. Karaciğer histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan birçok skrolama sistemi mevcuttur. İlk kez 1968 yılında De Grote ve arkadaşları tarafından günümüz skrolama sistemlerine göre daha basit, sadece PMN oranını baz alan bir skrolama sistemi kullanılmıştır. 1981 yılında Knodell ve arkadaşları tarafından HAI, 1991 yılında Scheuer tarafından Scheuer, 1994'te Desmet ve arkadaşları tarafından IASL

(International Association for the Study of the Liver), 1995'te Batts ve Ludwig tarafından Batts-Ludwig, yine 1995'te Ishak ve arkadaşları tarafından modifiye HAI, son olarak 1996 yılında Bedossa ve arkadaşları tarafından geliştirilen Metavir gibi daha detaylı ve daha kapsamlı skrolama sistemleri günümüzde kullanılmaya devam edilmektedir. (39,40)

Tüm skrolama sistemlerinde amaç; fibrozis yayılımının (evrelendirme) ve fibrozisin ilerlemesi sonucu gelişen hepatosellüler nekroinflamasyonun belirlenmesi (derecelendirme) ve global anlamda ortak bir dil ile ifade edilmesidir. Kronik hepatitlerde fibrozis ilk olarak portal alanlardan başlar ve zamanla komşu portal alanlar arasında (nadiren santral ven ile) köprüleşme ve septalaşma izlenir. İnflamasyon ve nekrozun diffuz yayılımı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumuna ise siroz (ileri evre karaciğer hastalığı) adı verilir. Günümüzde en sık kullanılan skrolama sistemi Modifiye HAI'dir (Modifiye Knodell ya da Ishak HAI) (39).

Tablo 3. ISHAK HAI skarlama sisteminde nekroinflamasyonun derecelendirilmesi

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekrozu)	
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. Knodell, ISHAK HAI ve Metavir skorlama sistemlerinin fibrozise göre evrelendirilmesi

Knodell evrelemesi		Modifiye HAI evrelemesi (ISHAK)		Metavir evrelemesi	
Fibrozis yok	0	Fibrozis yok	0	Fibrozis yok	F0
Portal fibrozis	1	Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1	Portal fibrozis (septa olmadan)	F1
		Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2		
Köprüleşme fibrozisi	3	Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme	3	Portal fibrozis (az sayıda septa)	F2
		Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme	4	Siroz olmadan çok sayıda septa	F3
Siroz	4	Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5	Siroz	F4
		Siroz	6		

Knodell skorlama sisteminin en büyük dezavantajı nekroinflamasyon skorunun (derecelendirme) ve fibrozis skorunun (evreleme) ayrı ayrı değerlendirilememesidir. Modifiye HAI (Modifiye Knodell ya da Ishak HAI) skorlama sisteminde bu ayrımın yapılabilmesi ile beraber fibrozis evrelendirmesinde de daha doğru ve duyarlı sonuçlar alınmıştır (41). Bu skorlama sisteminde fibrozis 6 evre üzerinden değerlendirilir. Evre 5 ve 6 sirotik evreyi gösterir. Histolojik aktivite indeksi (HAI) ise toplam 18 puan üzerinden değerlendirilir. 1-6 puan hafif inflamasyonu, 7-12 puan orta inflamasyonu, 13-18 puan ise ağır inflamasyonu gösterir (17).

2.6.2 Noninvaziv Yöntemler

Biyopsi yöntemi karaciğerin histopatolojik değerlendirmesinde halen altın standart yöntemdir. Fakat belirli dezavantajları ve komplikasyonları olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada; biyopsiye bağlı hastane yatışı gerektiren komplikasyonlar 1970 yılında % 6 iken bu oran 1993 yılında % 3.2'ye gerilemiştir. Kanama en korkulan komplikasyondur. Transjuguler biyopsi yöntemi ile majör ve minör komplikasyonlar % 1-7 aralığına kadar gerilemektedir. Bunun yanında biyopsi ile alınan materyalin büyüklüğü, alındığı karaciğer zonu, subjektif olması histopatolojik değerlendirmenin farklı zamanlarda farklı sonuçlar vermesine sebep olabilir. HCV hastaları arasında yapılan bir çalışmada; biyopsi materyalinin 15 mm uzunlukta olduğunda % 65 doğru evrelendirildiği, 25 mm uzunlukta olduğunda ise % 75 doğru evrelendirildiği görülmüştür. Bütün bunlar klinisyenleri komplikasyon riski düşük, kolay tekrarlanabilen, ucuz ve invaziv olmayan yöntemlerin araştırılmasına ve geliştirilmesine motive etmiştir (42).

2.6.2.1 Görüntüleme Yöntemleri

Geleneksel yöntemlerden USG, BT, MR; karaciğer sirozunun morfolojik özelliklerini gösterebilirler, fakat bu yöntemlerin duyarlılıkları düşüktür. Bununla birlikte fibrozisin erken evrelerini her zaman tespit edemezler. Aynı zamanda bu yöntemlerin subjektif oluşu ve raporların değerlendiren kişiye göre değişebilmesi sebebiyle karaciğer fibrozisini tespit etmek için yeni tekniklere ihtiyaç duyulmuştur (43).

Transient Elastografi (FibroScan ®)

En çok kullanılan elastografi yöntemidir. Tek boyutlu ölçüm yapar. İnterkostal aralıktan karaciğere doğru kısa titreşimler gönderilerek ölçüm yapılır. Sonuçlar kilopaskal (kPa) biriminde 2,5 – 75 kPa arasında değişebilir. Normal değer yaklaşık 5 kPa olup, > 7 kPa anlamlı fibrozisi, $\geq 11-14$ kPa sirozu gösterir. Obezite, asit, dar interkostal aralık, kolestaz, akut hepatit, yakın zamanda yemek yemek, aşırı alkol tüketimi gibi etkenler % 6-23 arasında başarısız ölçümlere sebep olabilir. Taşınabilir olması, hızlı ölçüm yapılabilmesi ve hasta başında uygulanabilmesi en büyük avantajlarındandır. Diğer elastografi yöntemlerinden görece daha ucuz ve ulaşılabilir bir yöntemdir (31,44).

2D-SWE (Two Dimensional Shear Wave Elastography)

İki boyutlu ölçüm yapılabilmesi nedeniyle anatomik görüntü elde edilebilir. Daha pahalı olması sebebiyle ulaşılması zor bir tekniktir. Transient elastografiye göre başarısızlık oranı daha düşüktür. Yeni bir teknik olması sebebiyle tanısal performansının tam olarak bilinmesi için literatürde henüz yeterli çalışma yoktur. Kilopaskal birimi ile ölçülür (44,45).

MR Elastografi

Karaciğer fibrozisini öngörmede tanısal performansı en yüksek olan elastografi yöntemidir. Karaciğer dokusunda 250 cm³ ve üzerinde alanı tarayabilmesi; biyopsiye göre 5000 kat, transient elastografiye göre 250 kat daha fazla alanı değerlendirebileceği anlamına gelir. Bu sebeple % 5'in altında başarısızlık oranı görülür. Kilopaskal birimi ile ölçülür. Kontrast madde ile ölçüm yapılabilmesi HCC lezyonlarının tanımlanabilmesini sağlar. Hasta başı yapılması mümkün değildir (31,43,44).

2.6.2.2 Biyokimyasal Yöntemler

Karaciğer fibrozisi, kronik karaciğer hastalıklarında inflamasyon ve nekrozun artması sonucu dokunun kısmen ya da tümüyle elastikiyetini kaybetmesidir. Kronik inflamasyon ve nekroz, ekstrasellüler matrikste aşırı kollajen üretimine ve kollajen fibrinlerinin birikimine sebep olur. Bunun yanında hepatosit rejenerasyonunun tetiklenmesine sebep olan TGF-a (transforming growth factor-a), EGF (epidermal growth factor), HGF (hepatocyte growth factor) gibi

sitokinler ile hepatosit rejenerasyonunun inhibisyonuna sebep olan TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1), HBGF (heparin binding growth factor) gibi sitokinler arasında dengesizlik oluşur ve bu durum TIMP (tissue inhibitör of metalloproteinases) ve MMP (matrix metalloproteinases) gibi antifibrotik görevleri olan enzimlerin aktivitelerinin azalmasına sebep olur. Bütün bunlar karaciğerin fibroz bantlarla ve yenilenen hepatositlerin oluşturduğu genellikle düzensiz dağılım gösteren rejenerasyon nodülleri ile dolmasına sebep olur. Kollajen birikimin daha az olduğu erken evrelerde fibrozis geri dönüşlü olabilir fakat aşırı kollajen birikiminin ya da rejenerasyon nodüllerinin olduğu ileri fibrozis evrelerinde geri dönüş mümkün olmamaktadır (45).

2.6.2.2.1 Direkt Serum Belirteçleri

Tip I ve Tip IV kollajen, laminin, hiyaluronik asit, YKL-40, MMP, TIMP, TGF- α , TGF- β , PDGF direkt serum belirteçleridir. Direkt olarak ekstrasellüler matrix metabolizmasını gösterirler. Direkt ve indirekt serum belirteçlerinin beraber kullanılarak oluşturulduğu formülasyonlar kompleks noninvaziv fibrozis belirteçleri olarak adlandırılır. Bunlara örnek olarak Enhanced Liver Fibrosis Score (ELF), Hepascore ve Fibro-spect II gösterilebilir. Sadece indirekt serum belirteçleri ile oluşturulan basit noninvaziv fibrozis belirteçlerine göre tanısal doğrulukları genellikle daha yüksektir. Fakat direkt serum belirteçleri özel laboratuvar değerlendirmesi gerektirir ve bu sebeple kompleks noninvaziv fibrozis belirteçlerinin rutin kullanımı yaygın değildir (31,45).

2.6.2.2.2 İndirekt Serum Belirteçleri

Karaciğer fonksiyonunu ve metabolizmasını yansıtır fakat ekstrasellüler matrix metabolizmasını direkt olarak gösteremezler. Bunlara örnek serum aminotransferazları, koagülasyon faktörleri, platelet sayısı, GGT, total bilirubin, alfa-2 makroglobulin ve alfa-2 globulin (haptoglobulin)'dir. Formülasyonları basit noninvaziv fibrozis belirteçlerini oluşturur. Özel laboratuvar gerektirmemeleri ve rutin tetkikler ile düzeylerinin belirlenebilmesi sebebiyle kullanımları daha kolay ve yaygındır (31,45).

AAR

AST / ALT oranıdır. İlk olarak 1957 yılında De Ritis ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (46). Bu oranın > 2.0 olması alkolik karaciğer hastalığı için, < 1.0 olması kronik hepatitler ve kolestatik hepatit için ipucu olabilir. 1988 yılında Ann L. B. Williams ve Jay H. Hoofnagle 177 Kronik Hepatit tablosu olan (100 tanesi Kronik Hepatit B) hastada AST / ALT oranını araştırmışlar ve çalışma sonucunda Non-Alkolik Kronik Hepatit tablosunda AST / ALT oranının > 1.0 olmasının siroz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (47). AAR'nin literatürde kronik viral hepatitlerin yanı sıra Primer Biliyer Siroz, Non-Alkolik Yağlı Karaciğer hastalığı gibi farklı hastalıklarda karaciğer fibrozisini öngörmek için kullanıldığı farklı çalışmalar mevcuttur (48,49).

API

Yaş ve platelet sayısı ile hesaplanabilen noninvaziv fibrozis belirtecidir. 1997 yılında Poynard ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve biyopsi olmuş 500 Kronik Hepatit C hastasının dahil edildiği çalışmada kullanılmıştır. Yaş için; $<30=0$ puan; $30-39=1$ puan; $40-49=2$ puan; $50-59=3$ puan; $60-69=4$ puan; $\geq 70=5$ puan, platelet sayısı için; $\geq 225=0$ puan; $200-224=1$ puan; $175-199=2$ puan; $150-174=3$ puan; $125-149=4$ puan; $<125=5$ puan alır. Sonrasında yaş ve platelet için alınan puanlar toplanır. API 0 ile 10 arasında bir değer alabilir. Çalışmada API'nin 6 veya daha yüksek olmasının orta ve şiddetli nekroinflamasyon mevcudiyetini öngörmeye duyarlılığı % 52, özgüllüğü % 93 saptanmıştır (50).

APRI

$(AST / ULN / PLT) \times 100$ formülü ile hesaplanır. Wai ve arkadaşları tarafından 2003 yılında geliştirilmiştir. Yapılan çalışmada 270 Kronik Hepatit C hastasında APRI'nin anlamlı fibrozis ve sirozu öngörme performansı incelenmiş; eğri altı alan anlamlı fibrozis için 0,800, siroz için 0,890 saptanmış ve tanısal gücü yüksek bir noninvaziv belirteci olarak tespit edilmiştir (51). DSÖ 2015 yılındaki meta-analizinde APRI'nin sınırlı imkanları olan bölgelerde anlamlı fibrozis ve sirozu öngörmek için kullanılabileceğini belirtmiştir (1).

BONACINI (Cirrhosis Discriminant Score (CDS))

Bonacini ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. $PLT + (ALT/AST) + INR$ formülü ile hesaplanır. 1997 yılında yaptıkları çalışmada Kronik Hepatit C tanısı almış 79 hastayı çalışmaya dahil etmişler, geliştirdikleri fibrozis belirtecinin ileri fibrozis ve sirozu öngörme performansını incelemişlerdir. Kesim noktası 8'e göre, ileri fibrozis ve sirozu öngörmeye duyarlılığın % 46, özgüllüğün % 98 olduğunu öne sürmüşlerdir (52).

FIB-4

İlk olarak 2006 yılında Sterling ve arkadaşları tarafından HCV/HIV koenfeksiyonu olan hastalarda ileri fibrozisi öngörme amacıyla geliştirilmiştir. $(Yaş \times AST) / (PLT \times ALT^{1/2})$ formülü ile hesaplanır. Çalışmaya 832 hasta dahil edilmiştir. Tanısal performansına bakıldığında eğri altı alan 0,765; kesim noktası < 1,45'e göre duyarlılık % 70 negatif prediktif değer % 90 saptanmıştır (53). DSÖ 2015 yılındaki meta-analizinde sınırlı imkanları olan bölgelerde anlamlı fibrozisi öngörmeye kullanılabileceğini, siroz için ileri çalışma gerektiğini belirtmiştir (1).

FIB-5

Attallah ve arkadaşları tarafından 2006 yılında Mısır'da geliştirilmiştir. $(Albümin \times 0.3 + PLT \times 0.05) - (ALP \times 0.014 + AST/ALT \times 6 + 14)$ formülü ile hesaplanır. Yapılan çalışmada 455 Kronik Hepatit C hastası incelenmiş, geliştirdikleri noninvaziv fibrozis belirtecinin ileri fibrozis ve sirozu öngörmeye kesim noktası 0 için tanısal performansının; duyarlılık % 98, özgüllük % 97, pozitif prediktif değer % 99 ve negatif prediktif değer % 92 gibi oldukça yüksek olduğu öne sürülmüştür (54). Literatürde FIB-5'in Kronik Hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisini öngörmek için kullanıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır.

GAR

GGT / albümin formülü ile hesaplanır. 2017 yılında Li ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Yapılan çalışmaya 606 Kronik Hepatit B hastası dahil edilmiş, yeni tanımladıkları noninvaziv fibrozis belirtecini APRI ve FIB-4 ile karşılaştırdıklarında, anlamlı fibrozis ve sirozu öngörmeye GAR'nin tanısal performansının daha üstün olduğunu öne sürmüşlerdir (55). Literatüre görece yeni

giren noninvaziv fibrozis belirteçlerinden biri olması sebebiyle bu konu ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır.

GPR

GGT / platelet formülü ile hesaplanır. 2016 yılında Lemoine ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Çalışma Gambiya, Senegal ve Fransa’da olmak üzere çok merkezli yapılmıştır. Üç farklı ülkedeki Kronik Hepatit B hastalarında yeni geliştirdikleri belirtecin anlamlı fibrozis ve sirozu öngörmedeki tanısal performansını APRI ve FIB-4 ile karşılaştırmışlar ve GPR’nin daha üstün bir noninvaziv fibrozis belirteci olduğunu öne sürmüşlerdir (56).

GUCI (Goteborg University Cirrhosis Index)

Birçok noninvaziv fibrozis belirteci gibi ilk olarak HCV hastaları için geliştirilmiştir. $(AST / AST\ ULN \times INR \times 100) / PLT$ formülü ile hesaplanır. 2005 yılında Islam ve arkadaşları İsveç’te yapıları çalışmaya 179 Kronik Hepatit C hastasını dahil etmişler ve APRI’nin sirozu öngörmedeki tanısal performansını incelemişlerdir. Daha sonra APRI’nin formülüne INR eklendiğinde ortaya çıkan GUCI adını verdikleri yeni belirtecin; eğri altı alan (0,850), kesim noktası 1’e göre duyarlılık (% 80), özgüllük (% 78), pozitif prediktif değer (% 31) ve negatif prediktif değer (% 97) sonuçlarında APRI’ye üstün olduğunu belirtmişlerdir (57).

KING

Cross ve arkadaşları 2009 yılında yayınlanan çalışmada KING adını verdikleri yeni noninvaziv fibrozis belirtecinin Kronik Hepatit C hastalarında anlamlı fibrozis ve sirozu öngörmedeki tanısal performansını, aralarında APRI ve FIB-4’ün de bulunduğu altı farklı noninvaziv fibrozis belirteci ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda her iki fibrozis evresinde de tanısal gücü en yüksek belirtecin KING olduğunu tespit etmişlerdir (eğri altı alan 0,790 – 0,910). KING, $(Yaş \times AST \times INR) / PLT$ formülü ile hesaplanır (58).

MLR / MPR / NLR / PLR / RPR

Hemogram ya da tam kan sayımı; rutin olarak kullanılan en temel laboratuvar tetkiklerinden bir tanesidir. Ucuz, ulaşılabilir ve kullanımı kolaydır.

Hemogram parametreleri ile hesaplanan MLR (MPV / lenfosit), MPR (MPV / platelet), NLR (nötrofil / lenfosit), PLR (platelet / lenfosit) ve RPR (RDW / platelet) ise sistemik inflamasyon belirteçleri olup literatürde birçok farklı hastalık için bu amaçla kullanılmıştır. İnflamasyonun karaciğer hastalıklarındaki progresyon ve fibrozis gelişiminde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bu sebeple hematolojik inflamasyon belirteçleri viral hepatitlerde de karaciğer fibrozisini öngörmek amacıyla kullanılmaya devam edilmektedir (59–61).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Bu çalışma; Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi 08/03/2022 tarihli 2022/39 Karar No'lu Etik Kurul onayı alınarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2 Çalışma Populasyonu

01/01/2010 – 01/01/2022 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine başvuran; B18.1 KRONİK VİRAL HEPATİT B, DELTA AJANSIZ tanı kodu almış, 18 yaş üstü, karaciğer biyopsileri yapılmış 384 hastanın verileri bu çalışma için retrospektif olarak toplanmıştır.

Hariç tutulma kriterleri;

1. Dekompanse karaciğer sirozu, otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, başka birviral hepatit tanısının olması,
2. Herhangi bir malignite öyküsünün olması,
3. Haklarında yeterli veriye sahip olunamayan hastalar,
4. 18 yaş altı hastalar,
5. Gebe hastalar olarak belirlenmiştir.

Hariç tutulma kriterleri uygulandığında 384 hastanın 234 tanesinin verileri bu çalışmada kullanılmak için kaydedilmiştir.

3.3. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, PTZ, INR, MPV, RDW, nötrofil, lenfosit, platelet, hemoglobin, HBV-DNA, HAI ve fibrozis verileri poliklinik modülleri taranarak kaydedilmiştir.

3.4. Değerlendirmede Kullanılan Noninvaziv Fibrozis Belirteçleri

Çalışmamızda incelediğimiz 15 noninvaziv fibrozis belirteci ve hesaplamaları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmada araştırılan noninvaziv fibrozis belirteçleri ve hesaplamaları

Belirteç	Formül
APRI	$(AST / ULN / PLT) \times 100$
API	Yaş skoru + PLT skoru Yaş <30=0; 30–39=1; 40–49=2; 50–59=3; 60–69=4; ≥70=5. PLT: ≥225=0; 200–224=1; 175–199=2; 150–174=3; 125–149=4; <125=5
AAR	AST / ALT
KING SKORU	$(Yaş \times AST \times INR) / PLT$
FIB-4	$(Yaş \times AST) / (PLT \times ALT^{1/2})$
NLR	Nötrofil / Lenfosit
GPR	$(GGT / ULN / PLT) \times 100$
RPR	RDW / PLT
GUCI	$(AST / AST\ ULN \times INR \times 100) / PLT$
MLR	MPV / Lenfosit
MPR	MPV / PLT
PLR	PLT / Lenfosit
FIB-5	$(Alb\ddot{u}min \times 0.3 + PLT \times 0.05) - (ALP \times 0.014 + AST/ALT \times 6 + 14)$
BONACINI	PLT + ALT/AST + INR
GAR	GGT / Albümin

(AST-ALT-ALP: IU/L; PLT-Nötrofil-Lenfosit: 10^9L^{-1} ; RDW: %; Albümin: g/L; MPV: fL)

3.5 Karaciğer Histopatolojik Değerlendirmesi

Karaciğer histopatolojik değerlendirmesinde Ishak ya da diğer adıyla Modifiye HAI skarlama sistemi kullanılmıştır. Ishak skarlama sistemine göre;

- Evre 0: Fibrozis yok
- Evre 1: Bazı portal alanlarda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa
- Evre 2: Çoğu portal alanda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa
- Evre 3: Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme
- Evre 4: Portal alanlara fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme
- Evre 5: Belirgin köprüleşme ve seyrek nodüller (inkomplet siroz)
- Evre 6: Siroz olarak değerlendirilir.

3.6 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler MedCalc yazılımı 19.0.7 demo versiyonu (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2019) ile yapılmıştır. Çalışma kriterlerini sağlayan 234 hastanın verileri kaydedildikten sonra çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri, değişkenleri ve araştırmada kullanılan noninvaziv fibrozis belirteçlerinin dağılımları; aritmetik ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve medyan değerleri ile sunulmuştur. Değişkenlerin ve noninvaziv fibrozis belirteçlerinin normalite varsayımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normallik varsayımını sağlayan değişkenler parametrik testlerden Bağımsız Gruplar T-Testi ile, normallik varsayımını sağlamayan değişkenler ve belirteçler nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin Ishak skora sistemi ile belirlenen fibrozis dereceleri ile ilişkilerinin yönünü ve kuvvetini saptamak için Bivariate Spearman's korelasyon analizi testi kullanılmıştır. Çalışmada araştırılan noninvaziv fibrozis belirteçlerinin fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliklerini belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. Eğri altı alan (AUC) 0.9-1 arası olan bir test mükemmel tanısal gücü olan bir test olarak tanımlanırken, 0.9-0.8 arası iyi, 0.8-0.7 arası orta, 0.7-0.6 arası zayıf, 0.6-0.5 arası değersiz bir test olarak değerlendirilmiştir (62,63). p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 234 hastanın 136'sı (% 58) erkek, 98'i (% 42) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 47,7 idi. Tüm hastaların 57'sinde (% 24) farklı bir komorbid hastalık mevcuttur.

HBeAg testi 30 (% 13) hastada pozitif iken 204 (% 87) hastada negatif saptanmıştır. Tüm hastalar içinde anlamlı fibrozisi ($\geq$ F3) olan 77 hasta (% 33) saptanmıştır. Fibrozis derecelerine göre; 21 hasta (% 9) F0, 59 hasta (% 25) F1, 77 hasta (% 33) F2, 56 hasta (% 24) F3, 13 hasta (% 6) F4, 6 hasta (% 2) F5, 2 hasta (% 1) F6 idi. 120 hastanın (% 51) HAI derecesi 6'dan küçük, 114 hastanın (% 49) HAI derecesinin 6 ve üzerinde olduğu görülmüştür. Çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet				
Kadın		98	42	
Erkek		136	58	
Komorbidite				
Evet		57	24	
Hayır		177	76	
HBeAg				
Pozitif		30	13	
Negatif		204	87	
Fibrozis Sınıflaması				
<3		157	67	
≥3		77	33	
Fibrozis				
Fibrozis = 0		21	9	
Fibrozis = 1		59	25	
Fibrozis = 2		77	33	
Fibrozis = 3		56	24	
Fibrozis = 4		13	6	
Fibrozis = 5		6	2	
Fibrozis = 6		2	1	
HAI				
<6		120	51	
≥6		114	49	
Toplam		234	100,0	
	AO±SS	Min.	Max.	Ortanca Değer
Yaş	47,7±11,6	24,0	82,0	48,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar değerleri minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değer olarak Tablo 7’de gösterilmiştir. En büyük ALT değeri 2109 IU/L, en küçük ALT değeri 10 IU/L; en büyük AST değeri 1055 IU/L, en küçük AST değeri 13 IU/L; en büyük ALP değeri 489 IU/L, en küçük ALP değeri 32 IU/L; en büyük GGT değeri 402 IU/L, en küçük GGT değeri 6 IU/L; en büyük total bilirubin değeri 4,5 mg/dL, en küçük total bilirubin değeri 0,1 mg/dL; en büyük albümin değeri 54 g/L, en küçük albümin değeri 27 g/L; en büyük INR değeri 2,5, en küçük INR değeri 0,7; en büyük PTZ değeri 14,9 sn, en küçük PTZ değeri 9,8 sn; en büyük MPV değeri 12,8 %, en küçük MPV değeri 6,2 %; en büyük RDW değeri 23 %, en küçük RDW değeri 11,4 %; en büyük nötrofil değeri $10,3 \times 10^9 L^{-1}$, en küçük nötrofil değeri $1,3 \times 10^9 L^{-1}$; en büyük lenfosit değeri $6,9 \times 10^9 L^{-1}$, en küçük lenfosit değeri $0,5 \times 10^9 L^{-1}$; en büyük platelet değeri $419 \times 10^9 L^{-1}$, en küçük platelet değeri $113 \times 10^9 L^{-1}$; en büyük hemoglobin değeri 17,3 g/dL, en küçük hemoglobin değeri 9,3 g/dL; en büyük HBV-DNA değeri 1463000000 IU/mL, en küçük HBV-DNA değeri 2000 IU/mL; en küçük HAI derecesi 1, en büyük HAI derecesi 16; en küçük fibrozis derecesi 0, en büyük fibrozis derecesi 6 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7. Çalışma popülasyonu laboratuvar değerlerinin dağılımı

	AO±SS	Min.	Max.	Medyan
ALT	69,7±155,7	10,0	2109,0	30,0
AST	43,6±77,0	13,0	1055,0	26,0
ALP	77,3±36,1	32,0	489,0	71,0
GGT	32,4±41,4	6,0	402,0	23,0
T. Bilirubin	0,7±0,4	0,1	4,5	0,6
Albümin	43±3	27	54	43
INR	1,0±0,1	0,7	2,5	1,0
PTZ	12,2±1,0	9,8	14,9	12,2
MPV	8,6±1,3	6,2	12,8	8,5
RDW	15,1±1,7	11,4	23,0	15,2
Nötrofil	3,8±1,3	1,3	10,3	3,6
Lenfosit	2,2±0,7	0,5	6,9	2,1
PLT	227,0±55,4	113,0	419,0	219,0
Hemoglobin	14,4±1,5	9,3	17,3	14,6
HBV DNA	39201783,1±170424861,0	2000,0	1463000000,0	57150,0
HAI	5,8±2,9	1,0	16,0	5,0
Fibrozis	2,0±1,2	0,0	6,0	2,0

Bu çalışmada 15 farklı noninvaziv fibrozis belirteci araştırılmıştır. Belirteçlerin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Noninvaziv fibrozis belirteçlerine ilişkin dağılımlar

	AO±SS	Min.	Max.	Medyan
APRI	0,4±0,6	0,1	8,5	0,3 (0,2-0,5)
FIB-4	1,2±0,7	0,3	7,6	1,0 (0,7-1,4)
NLR	1,9±1,1	0,6	12,1	1,6 (1,2-2,3)
MLR	4,3±2,0	1,2	16,3	3,9 (3,0-5,0)
MPR	0,04±0,01	0,02	0,09	0,04 (0,03-0,05)
RPR	0,07±0,01	0,03	0,15	0,07 (0,06-0,08)
PLR	110,8±43,5	24,0	333,3	102,3 (82,0-129,7)
AAR	0,8±0,3	0,2	2,9	0,8 (0,6-1,0)
API	3,3±1,8	0,0	9,0	3,0 (2,0-5,0)
FIB-5	4,0±4,1	-21,7	16,4	3,8 (1,7-6,3)
GUI	0,5±0,6	0,1	8,1	0,3 (0,2-0,5)
BONACINI	3,8±1,3	0,0	7,0	4,0 (3,0-5,0)
KING	9,7±11,5	1,6	93,6	5,5 (3,6-10,5)
GAR	7,7±11,7	1,3	146,3	5,1 (3,6-7,8)
GPR	0,2±0,3	0,04	4,3	0,1 (0,1-0,3)

Çalışma popülasyonunun biyopsi sonuçları Ishak skorlama sistemine göre değerlendirilmiş ve anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) evresine göre ikiye ayrılmıştır. Anlamlı fibrozisi olan 77 kişi, fibrozis yok-ılımlı fibrozis olan kişi sayısı 157 olarak saptanmıştır. İki grup arasında ALP, GGT, total bilirubin, albümin, INR, PTZ, MPV, RDW, lenfosit için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Anlamlı farklılık saptanan parametreler ise ALT, AST, GGT, total bilirubin, nötrofil, HBV-DNA, HAI ve platelet olarak tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Buna göre anlamlı fibrozisi olanlarda ortalama ALT, AST, GGT, total bilirubin, HBV-DNA, HAI değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; nötrofil ve plateletin anlamlı fibrozisi olanlarda daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Laboratuvar verilerinin anlamlı fibrozis (F≥3) evresine göre karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	Fibrozis <3 (n=157)	Fibrozis ≥3 (n=77)	p değeri *
ALT	26,0 (17,0-46,0)	61,0 (25,0-129,5)	<0,0001
AST	24,0 (18,7-31,0)	38,0 (24,7-68,5)	<0,0001
ALP	70,0 (59,7-85,0)	72,0 (59,7-91,2)	0,4943
GGT	20 (14-30)	28 (22-46)	<0,0001
T. Bilirubin	0,6 (0,5-0,8)	0,7 (0,5-1,0)	0,0304
Albümin	43,0 (41,0-46,0)	43,0 (40,0-45,0)	0,3250
INR	1,0 (0,9-1,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,1303
PTZ	12,2(11,4-13,0)	12,2 (11,7-13,0)	0,2785
MPV	8,5 (7,6-9,4)	8,6 (7,6-9,7)	0,4573
RDW	15,3 (13,9-16,3)	15,2 (14,0-16,1)	0,7060
Nötrofil	3,7 (3,0-4,4)	3,3 (2,7-4,1)	0,0223
Lenfosit	2,2 (1,7-2,6)	2,0 (1,7-2,6)	0,5423
HBV DNA	23270,0 (5429,0-888916,0)	1026000,0 (23205,0-7593700,0)	<0,0001
HAI	5,0 (3,0-6,0)	7,0 (5,0-10,0)	<0,0001
Platelet	230,0 (194,0-263,0)	205,0 (178,7-245,5)	0,0060

*Mann Whitney U

Yaş ve hemoglobin parametreleri anlamlı fibrozis (F≥3) evresine göre iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Analiz sonuçları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hemoglobin ve yaş parametrelerinin anlamlı fibrozis (F≥3) evresine göre karşılaştırılması

Değişken	Fibrozis <3 (n=157)	Fibrozis ≥3 (n=77)	p değeri*
Yaş	46,8±12,2	49,6±10,0	0,0870
Hemoglobin	14,4±1,4	14,5±1,5	0,4811

* Bağımsız Gruplar T-Testi

Cinsiyet, HBeAg ve komorbidite varlığı parametreleri incelendiğinde; anlamlı fibrozis (F≥3) evresine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Analiz sonuçları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Cinsiyet, HBeAg ve komorbidite varlığı parametrelerinin anlamlı fibrozis (F $\geq$ 3) evresine göre karşılaştırılması

Değişken		Fibrozis <3 (n=157)	Fibrozis $\geq$ 3 (n=77)	p değeri*
Cinsiyet	Kadın	67	31	0,7255
	Erkek	90	46	
Komorbidite	Var	43	14	0,1240
	Yok	114	63	
HBeAg	Pozitif	21	9	0,7173
	Negatif	136	68	

*Ki-Kare

4.1 Belirteçlerin farklı fibrozis evrelerinde değerlendirilmesi

Bir sonraki aşamada çalışma popülasyonu Ishak skorlama sistemine göre F $\geq$ 2 (ılımlı fibrozis), F $\geq$ 3 (anlamlı fibrozis), F $\geq$ 4 (ileri fibrozis), F $\geq$ 5 (siroz) ve HAI $\geq$ 6 olarak gruplandırılmıştır. Sonrasında araştırılan noninvaziv fibrozis belirteçlerinin farklı fibrozis evrelerinde anlamlı farklılık gösterip göstermediği ve tanısal etkinlikleri kontrol edilmiştir.

Çalışma popülasyonu ılımlı fibrozis (F $\geq$ 2) evresine göre gruplandırıldığında anlamlı farklılık gösteren 10 noninvaziv fibrozis belirteci tespit edilmiş olup bunlar; APRI, FIB-4, MPR, RPR, AAR, API, GUCI, KING, GAR, ve GPR'dir (p<0.05). NLR, MLR, PLR, BONACINI ve FIB-5 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Analiz sonuçları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ılımlı fibrozis (F $\geq$ 2) evresine göre değerlendirilmesi

Değişken	Fibrozis <2 (n=80)	Fibrozis $\geq$ 2 (n=154)	p değeri*
APRI	0,2 (0,1-0,4)	0,3 (0,2-0,7)	0,0001
FIB-4	0,8 (0,7-1,1)	1,1 (0,8-1,5)	0,0004
NLR	1,6 (1,2-2,2)	1,6 (1,2-2,3)	0,7850
MLR	3,6 (2,8-4,5)	4,0 (3,1-5,3)	0,0742
MPR	0,04 (0,03-0,05)	0,04 (0,03-0,05)	0,0223
RPR	0,06 (0,06-0,08)	0,07 (0,06-0,08)	0,0442
PLR	104,0 (82,8-128,4)	102,1 (81,9-130,6)	0,9554
AAR	0,9 (0,6-1,1)	0,7 (0,5-1,0)	0,0140
API	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,0268
GUCI	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,2-0,7)	<0,0001
BONACINI	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,7452
KING	4,5 (3,4-6,6)	6,3 (4,3-13,8)	<0,0001
GAR	4,0 (2,9-6,5)	5,7 (4,1-8,3)	<0,0001
GPR	0,1 (0,09-0,2)	0,2 (0,1-0,3)	0,0001
FIB-5	3,8 (2,4-5,9)	3,9 (1,4-6,3)	0,6022

*Mann Whitney U

Çalışma popülasyonu anlamlı fibrozis (F $\geq$ 3) evresine göre gruplandırıldığında, ılımlı fibrozise (F $\geq$ 2) göre yapılan analize benzer sonuçlar saptanmıştır. Yine APRI, FIB-4, MPR, RPR, AAR, API, GUCI, KING, GAR ve GPR için anlamlı farklılık saptanırken (p<0.05); NLR, MLR, PLR, BONACINI ve FIB-5 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Analiz sonuçları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin anlamlı fibrozis (F≥3) evresine göre değerlendirilmesi

DEĞİŞKEN	Fibrozis <3 (n=157)	Fibrozis ≥3 (n=77)	p değeri *
APRI	0,2 (0,1-0,3)	0,5 (0,2-0,9)	<0,0001
FIB-4	0,8 (0,7-1,2)	1,3 (0,9-1,7)	<0,0001
NLR	1,7 (1,2-2,3)	1,5 (1,1-2,1)	0,0861
MLR	3,8 (3,0-4,9)	4,0 (3,1-5,4)	0,3886
MPR	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0087
RPR	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0204
PLR	103,8 (84,4-136,1)	101,6 (77,3-127,7)	0,1867
AAR	0,8 (0,6-1,1)	0,7 (0,5-0,9)	0,0075
API	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (3,0-5,0)	0,0062
GUCl	0,2 (0,1-0,3)	0,5 (0,3-0,9)	<0,0001
BONACINI	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,6616
KING	4,9 (3,4-7,1)	10,4 (5,3-18,6)	<0,0001
GAR	4,4 (3,3-6,7)	6,3 (4,7-11,6)	<0,0001
GPR	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,4)	<0,0001
FIB-5	3,8 (1,9-6,5)	4,1 (0,9-6,3)	0,4482

*Mann Whitney U

Bir sonraki aşamada çalışma popülasyonu ileri fibrozis (F≥4) evresine göre gruplandırılmıştır. Önceki analiz sonuçlarına benzer şekilde APRI, FIB-4, MPR, RPR, API, GUCl, KING, GAR ve GPR için anlamlı farklılık saptanırken (p<0.05); NLR, MLR, BONACINI belirteçleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Önceki analiz sonuçlarından farklı olarak PLR ve FIB-5 belirteçleri ileri fibrozis (F≥4) evresine göre anlamlı farklılık gösterirken (p<0.05); AAR belirteci için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05). Analiz sonuçları Tablo 14’te belirtilmiştir.

Tablo 14. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ileri fibrozis (F $\geq$ 4) evresine göre değerlendirilmesi

Değişken	Fibrozis <4 (n=213)	Fibrozis $\geq$ 4 (n=21)	p değeri*
APRI	0,2 (0,2-0,4)	0,5 (0,4-1,0)	<0,0001
FIB-4	0,9 (0,7-1,3)	1,5 (1,4-2,0)	<0,0001
NLR	1,7 (1,2-2,3)	1,4 (1,0-2,2)	0,1744
MLR	4,0 (3,1-5,0)	3,8 (2,9-5,5)	0,6889
MPR	0,04 (0,03-0,05)	0,05 (0,04-0,05)	0,0097
RPR	0,07 (0,06-0,08)	0,09 (0,06-0,1)	0,0017
PLR	105,0 (84,6-133,2)	81,8 (64,8-102,2)	0,0026
AAR	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,0)	0,7572
API	3,0 (2,0-4,0)	5,0 (3,0-6,0)	0,0038
GUCI	0,2 (0,2-0,4)	0,6 (0,4-1,0)	<0,0001
BONACINI	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-6,0)	0,1316
KING	5,2 (3,5-9,0)	13,5 (9,4-20,1)	<0,0001
GAR	5,0 (3,5-7,6)	7,0 (5,9-12,7)	0,0014
GPR	0,1 (0,1-0,2)	0,3 (0,2-0,4)	0,0003
FIB-5	4,1 (1,9-6,3)	2,5 (-0,9-4,2)	0,0050

*Mann Whitney U

Çalışma popülasyonu Ishak skorlama sisteminde siroz olarak tanımlanan F $\geq$ 5 derecesine göre gruplandırıldığında, ileri fibrozis (F $\geq$ 4) evresine göre yapılan analize benzer sonuçlar elde edilmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık gösteren belirteçler APRI, FIB-4, MPR, RPR, PLR, API, GUCI, KING, GAR, GPR ve FIB-5 olurken (p<0.05); NLR, MLR, BONACINI ve AAR belirteçleri için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05). Analiz sonuçları Tablo 15’de belirtilmiştir.

Tablo 15. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin siroz (F $\geq$ 5) evresine göre değerlendirilmesi

Değişken	Fibrozis <5 (n=226)	Fibrozis $\geq$ 5 (n=8)	p değeri*
APRI	0,2 (0,2-0,5)	0,6 (0,5-1,1)	0,0020
FIB-4	0,9 (0,7-1,4)	1,9 (1,4-2,3)	0,0005
NLR	1,6 (1,2-2,3)	1,6 (1,1-1,9)	0,5552
MLR	3,9 (3,0-5,0)	3,8 (3,1-4,2)	0,4913
MPR	0,04 (0,03-0,05)	0,05 (0,04-0,05)	0,0356
RPR	0,07 (0,06-0,08)	0,1 (0,07-0,1)	0,0139
PLR	104,6 (82,8-132,4)	71,6 (56,3-91,9)	0,0034
AAR	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,7-1,0)	0,8358
API	3,0 (2,0-4,0)	5,5 (3,5-6,5)	0,0238
GUCI	0,2 (0,2-0,5)	0,6 (0,5-1,1)	0,0017
BONACINI	4,0 (3,0-5,0)	5,5 (3,5-6,0)	0,0666
KING	5,3 (3,6-10,3)	13,6 (11,6-22,8)	0,0013
GAR	5,1 (3,6-7,6)	9,5 (6,2-14,5)	0,0064
GPR	0,1 (0,1-0,3)	0,4 (0,3-0,5)	0,0007
FIB-5	3,9 (1,9-6,3)	-0,7 (-1,5-3,6)	0,0154

*Mann Whitney U

Çalışma popülasyonu HAI derecesine (<6 ve $\geq$ 6) göre gruplandırıldığında; APRI, FIB-4, MPR, RPR, AAR, API, GUCI, KING, GAR ve GPR belirteçleri için anlamlı farklılık saptanırken ($p<0.05$); NLR, MLR, PLR, BONACINI ve FIB-5 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Analiz sonuçları Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Noninvaziv fibrozis belirteçlerinin HAI derecesine (<6 ve ≥6) göre değerlendirilmesi

Değişken	HAI <6 (n=120)	HAI ≥6 (n=114)	p değeri*
APRI	0,2 (0,1-0,3)	0,4 (0,2-0,7)	<0,0001
FIB-4	0,8 (0,6-1,1)	1,2 (0,8-1,7)	<0,0001
NLR	1,6 (1,2-2,2)	1,6 (1,2-2,4)	0,9261
MLR	3,8 (3,0-4,7)	4,1 (3,1-5,3)	0,1793
MPR	0,04 (0,03-0,04)	0,04 (0,03-0,05)	0,0021
RPR	0,06 (0,05-0,08)	0,07 (0,06-0,08)	0,0004
PLR	105,2 (86,6-131,0)	101,5 (80,0-129,7)	0,2959
AAR	0,8 (0,6-1,1)	0,7 (0,5-1,9)	0,0075
API	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,0011
GUCI	0,2 (0,1-0,3)	0,4 (0,2-0,7)	<0,0001
BONACINI	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,9769
KING	4,5 (3,4-5,8)	8,1 (5,1-17,0)	<0,0001
GAR	4,2 (3,2-6,1)	6,3 (4,4-10,4)	<0,0001
GPR	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,4)	<0,0001
FIB-5	4,0 (1,9-6,8)	3,7 (1,4-5,6)	0,1206

*Mann Whitney U

4.2 Belirteçler ile fibrozis düzeyi ve HAI arasındaki korelasyon analizi

Bu çalışmada araştırılan 15 farklı noninvaziv fibrozis belirtecinin, Ishak skorlama sistemine göre hesaplanan fibrozis ve HAI dereceleri ile ilişkileri olup olmadığı ve ilişki var ise bu ilişkinin yönünü ve kuvvetini tespit etmek amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır. Fibrozis düzeyi ve HAI için yapılan her iki analizde de 15 belirteç arasından aynı 10 tanesinin fibrozis düzeyi ve HAI ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu belirteçler APRI, FIB-4, MPR, RPR, AAR, API, GUCI, KING, GAR ve GPR'dir. Fibrozis düzeyi ve HAI ile en güçlü korelasyonu gösteren belirteç KING olurken ($r:0,404$, $p<0.0001$), negatif korelasyon gösteren tek belirteç AAR ($r:-0,192$, $p<0.0032$) olarak saptanmıştır. Analiz sonuçları Tablo 17 ve Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Noninvaziv fibrozis belirteçleri ile fibrozis düzeyi arasındaki korelasyon analizi

	Fibrozis (r)*	p
APRI	0,390	<0,0001
FIB-4	0,331	<0,0001
NLR	-0,054	0,4038
MLR	0,088	0,1753
MPR	0,194	0,0028
RPR	0,179	0,0061
PLR	-0,081	0,2152
AAR	-0,192	0,0032
API	0,192	0,0031
GUCI	0,391	<0,0001
BONACINI	0,033	0,6088
KING	0,404	<0,0001
GAR	0,350	<0,0001
GPR	0,351	<0,0001
FIB-5	0,066	0,3129

*r: korelasyon katsayısı

Tablo 18. Noninvaziv fibrozis belirteçleri ile HAI düzeyi arasındaki korelasyon analizi

	HAI (r)	p
APRI	0,443	<0,0001
FIB-4	0,379	<0,0001
NLR	-0,049	0,4510
MLR	0,083	0,2027
MPR	0,252	0,0001
RPR	0,241	0,0002
PLR	-0,128	0,0508
AAR	-0,198	0,0024
API	0,246	0,0001
GUCI	0,445	<0,0001
BONACINI	0,009	0,8912
KING	0,455	<0,0001
GAR	0,368	<0,0001
GPR	0,392	<0,0001
FIB-5	-0,109	0,0965

*r: korelasyon katsayısı

4.3 ROC analizleri

Bu çalışmada araştırılan her bir noninvaziv fibrozis belirteci için ayrı ayrı ROC analizleri yapılmıştır. Buradaki amaç; araştırılan noninvaziv belirteçlerinin, Ishak skorlama sistemine göre $F \geq 2$, $F \geq 3$, $F \geq 4$, $F \geq 5$ gibi farklı fibrozis evrelerindeki tanısal performanslarını araştırmak; eğri altı alan, kesim noktası ve belirlenen kesim noktasına göre pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, duyarlılık ve özgüllük değerlerini tespit etmektir.

4.3.1 Ilımlı fibrozis ($\geq F2$) için ROC analizi

Araştırılan noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ılımlı fibrozis ($\geq F2$) evresini öngörmede tanısal performansları incelendiğinde; BONACINI, FIB-5, MLR, NLR ve PLR belirteçlerinin ılımlı fibrozisi ($\geq F2$) öngöremediği tespit edilmiştir. Ilımlı fibrozisi ($\geq F2$) öngörmede tanısal gücü en yüksek noninvaziv fibrozis belirtecini KING olduğu saptanmıştır (eğri altı alan: 0,670, $p < 0.0001$). Optimal kesim noktası olan 7,84'e göre duyarlılık: % 43 özgüllük: % 86 olarak tespit edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 19'da belirtilmiştir.

Tablo 19. Ilımlı fibrozisi ($\geq F2$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

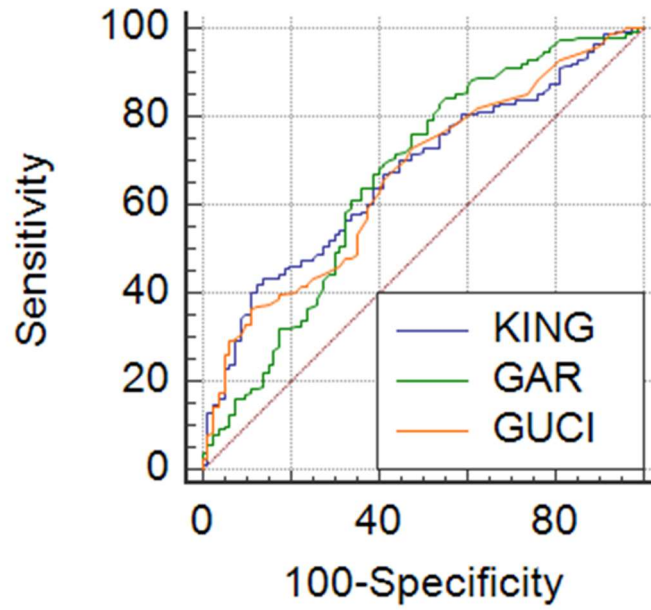
	AUC	SE	95%CI	p
AAR	0,598	0,0390	0,532-0,661	0,0121
API	0,587	0,0386	0,521-0,651	0,0245
APRI	0,659	0,0369	0,595-0,720	<0,0001
BONACINI	0,513	0,0380	0,446-0,578	0,7398
FIB-4	0,642	0,0370	0,577-0,704	0,0001
FIB-5	0,521	0,0390	0,455-0,586	0,5944
GAR	0,664	0,0393	0,600-0,724	<0,0001
GPR	0,655	0,0375	0,590-0,716	<0,0001
GUCI	0,662	0,0367	0,598-0,722	<0,0001
KING	0,670	0,0359	0,606-0,730	<0,0001
MLR	0,571	0,0396	0,505-0,635	0,0724
MPR	0,588	0,0387	0,522-0,652	0,0230
NLR	0,511	0,0396	0,445-0,577	0,7833
PLR	0,502	0,0395	0,436-0,568	0,9549
RPR	0,579	0,0397	0,513-0,643	0,0470

Ilımlı fibrozisi ($\geq F2$) öngörmede, incelenen noninvaziv fibrozis belirteçleri arasında en yüksek duyarlılık % 84 ile GAR belirtecini, en yüksek özgüllük % 86 ile KING belirtecini; en yüksek pozitif prediktif değer % 86 ile KING belirtecini,

en yüksek negatif prediktif değer % 60 ile GAR belirtecinin olduğu saptanmıştır. Analiz sonuçları Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Ilımlı fibrozisi ($\geq F2$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal performansları

	Kesim Noktası	Duyarlılık	LR	Özgüllük	PPD	NPD	Youden index
AAR	$\leq 1,01$	76,62	1,30	41,25	71,5	47,8	0,178
API	> 2	72,73	1,24	41,25	70,4	44,0	0,139
APRI	$> 0,25$	69,48	1,63	57,50	75,9	49,5	0,269
FIB-4	$> 0,99$	61,04	1,95	68,75	79,0	47,8	0,297
GAR	$> 3,66$	84,42	1,53	45,00	74,7	60,0	0,294
GPR	$> 0,18$	59,74	1,65	63,75	76,0	45,1	0,234
GUCI	$> 0,24$	72,73	1,53	52,50	74,7	50,0	0,252
KING	$> 7,84$	43,51	3,16	86,25	85,9	44,2	0,297
MPR	$> 0,03$	67,53	1,32	48,75	71,7	43,8	0,162
RPR	$> 0,06$	61,69	1,41	56,25	73,1	43,3	0,179



Şekil 5. Ilımlı fibrozisi ($\geq F2$) öngörmede tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

4.3.2 Anlamalı fibrozis ($\geq F3$) için ROC analizi

Anlamalı fibrozisi ($\geq F3$) öngörmede belirteçlerin ROC analizleri incelendiğinde; BONACINI, FIB-5, MLR, NLR ve PLR'nin anlamalı fibrozisi ($\geq F3$) öngöremediği tespit edilmiştir. Anlamalı fibrozisi ($\geq F3$) öngörebilen belirteçler arasında tanısal gücü en yüksek olanı ise ılımlı fibrozis ile benzer şekilde KING'dir (eğri altı alan: 0,751, $p < 0.0001$). Kesim noktası 8,18'e göre duyarlılık % 61, özgüllük % 82, pozitif prediktif değer % 62, negatif prediktif değer % 81'dir. Analiz sonuçları Tablo 21'de belirtilmiştir.

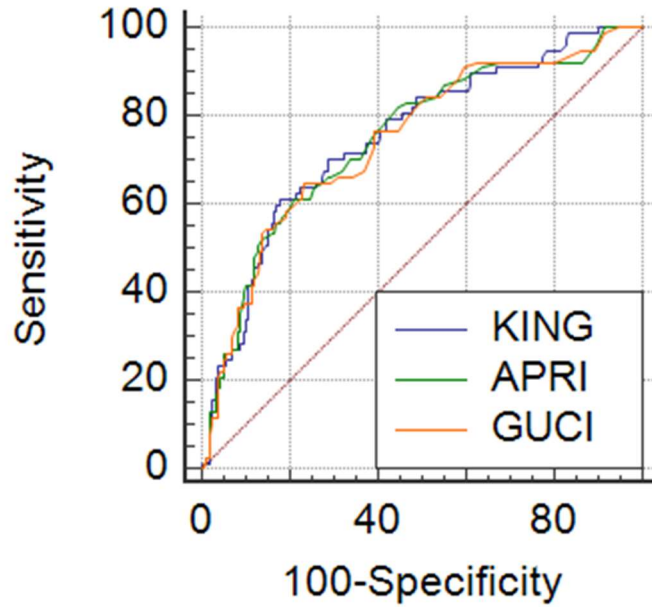
Tablo 21. Anlamalı fibrozisi ($\geq F3$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

	AUC	SE	95%CI	p
AAR	0,608	0,0396	0,542-0,671	0,0066
API	0,608	0,0374	0,543-0,671	0,0038
APRI	0,748	0,0348	0,687-0,802	<0,0001
BONACINI	0,517	0,0415	0,451-0,583	0,6780
FIB-4	0,697	0,0370	0,634-0,755	<0,0001
FIB-5	0,531	0,0414	0,464-0,596	0,4606
GAR	0,701	0,0346	0,638-0,759	<0,0001
GPR	0,704	0,0365	0,641-0,762	<0,0001
GUCI	0,744	0,0349	0,683-0,799	<0,0001
KING	0,751	0,0342	0,690-0,805	<0,0001
MLR	0,535	0,0405	0,469-0,600	0,3912
MPR	0,602	0,0375	0,536-0,665	0,0065
NLR	0,569	0,0415	0,503-0,633	0,0957
PLR	0,553	0,0408	0,487-0,618	0,1924
RPR	0,592	0,0391	0,526-0,655	0,0188

Anlamalı fibrozisi ($\geq F3$) öngörmede belirteçlerin tanısal performansları incelendiğinde; en yüksek duyarlılık % 80 ile API belirtecinin, en yüksek özgüllük % 89 ile AAR belirtecinin; en yüksek pozitif prediktif değer % 62 ile KING belirtecinin, en yüksek negatif prediktif değer % 83 ile GPR belirtecinin olduğu saptanmıştır. Analiz sonuçları Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Anlamli fibrozisi ($\geq F3$) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanisal performansları

	Kesim Noktası	Duyarlılık	LR	Özgüllük	PPD	NPD	Youden index
AAR	$\leq 0,56$	29,87	2,76	89,17	57,5	72,2	0,190
API	> 2	80,52	1,30	38,22	39,0	80,0	0,187
APRI	$> 0,42$	61,04	2,90	78,98	58,7	80,5	0,400
FIB-4	$> 1,01$	71,43	1,97	63,69	49,1	82,0	0,351
GAR	$> 5,37$	68,83	1,86	63,06	47,7	80,5	0,318
GPR	$> 0,17$	76,62	1,80	57,32	46,8	83,3	0,339
GUCI	$> 0,39$	64,94	2,76	76,43	57,5	81,6	0,413
KING	$> 8,18$	61,04	3,42	82,17	62,7	81,1	0,432
MPR	$> 0,03$	74,03	1,32	43,95	39,3	77,5	0,179
RPR	$> 0,07$	46,75	1,47	68,15	41,9	72,3	0,149



Şekil 6. Anlamli fibrozisi ($\geq F3$) öngörmede tanisal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

4.3.3 İleri fibrozis ($\geq F4$) için ROC analizi

İleri fibrozisi ($\geq F4$) öngörmede belirteçlerin tanisal performansları incelendiğinde; AAR, BONACINI, MLR ve NLR belirteçlerinin ileri fibrozisi ($\geq F4$) öngöremeyeceği tespit edilmiştir. İleri fibrozisi ($\geq F4$) öngörmede tanisal gücü en yüksek belirtecin ılımlı fibrozis ve anlamli fibrozis evrelerinde olduğu gibi KING olduğu saptanmıştır (eğri altı alan: 0,805, $p < 0.0001$). Kesim noktası 7,36'ya

göre duyarlılık % 90, özgüllük % 69, pozitif prediktif değer % 22, negatif prediktif değer % 98'dir. Analiz sonuçları Tablo 23'te belirtilmiştir.

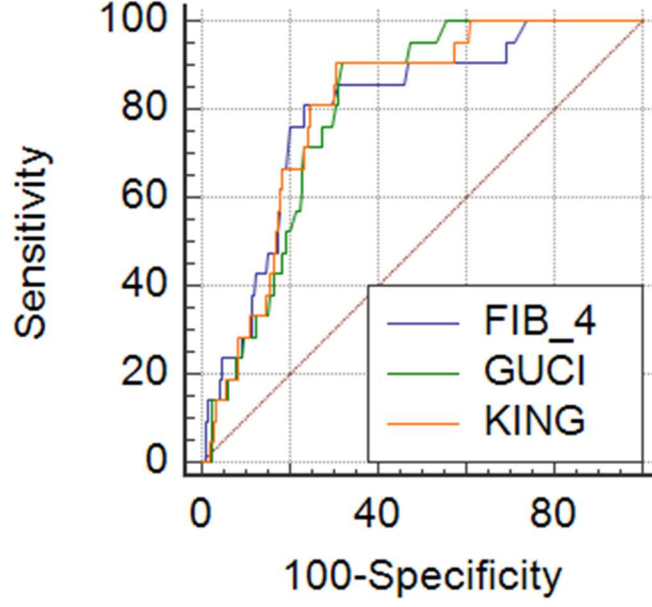
Tablo 23. İleri fibrozisi ($\geq$ F4) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

	AUC	SE	95%CI	p
AAR	0,520	0,0646	0,454-0,586	0,7516
API	0,688	0,0655	0,625-0,747	0,0040
APRI	0,790	0,0371	0,732-0,841	<0,0001
BONACINI	0,599	0,0740	0,533-0,663	0,1798
FIB-4	0,798	0,0469	0,740-0,847	<0,0001
FIB-5	0,686	0,0716	0,622-0,745	0,0095
GAR	0,711	0,0508	0,648-0,768	<0,0001
GPR	0,741	0,0546	0,680-0,796	<0,0001
GUCI	0,798	0,0364	0,741-0,847	<0,0001
KING	0,805	0,0391	0,748-0,853	<0,0001
MLR	0,526	0,0736	0,460-0,592	0,7190
MPR	0,665	0,0602	0,601-0,725	0,0061
NLR	0,590	0,0756	0,524-0,654	0,2346
PLR	0,699	0,0665	0,636-0,757	0,0027
RPR	0,704	0,0702	0,641-0,762	0,0037

İleri fibrozisi ($\geq$ F4) öngörmede; en yüksek duyarlılık % 90 ile APRI, GUCI ve KING'in, en yüksek özgüllük % 94 ile FIB-5'in; en yüksek pozitif prediktif değer % 43 ile FIB-5'in, en yüksek negatif prediktif değer % 98 ile KING belirtecini. Analiz sonuçları Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. İleri fibrozisi ($\geq$ F4) öngörmede noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal performansları

	Kesim Noktası	Duyarlılık	LR	Özgüllük	PPD	NPD	Youden index
API	>4	52,38	2,28	77,00	18,3	94,3	0,293
APRI	>0,35	90,48	2,50	63,85	19,8	98,6	0,543
FIB-4	>1,36	80,95	3,45	76,53	25,4	97,6	0,574
FIB-5	$\leq$ -0,35	47,62	7,80	93,90	43,5	94,8	0,415
GAR	>5,37	85,71	1,96	56,34	16,2	97,6	0,420
GPR	>0,25	76,19	2,70	71,83	21,1	96,8	0,480
GUCI	>0,39	90,48	2,83	68,08	21,8	98,6	0,585
KING	>7,36	90,48	2,96	69,48	22,6	98,7	0,599
MPR	>0,03	85,71	1,44	40,38	12,4	96,6	0,260
PLR	$\leq$ 82,27	61,90	2,81	77,93	21,7	95,4	0,398
RPR	>0,08	57,14	4,06	85,92	28,6	95,3	0,430



Şekil 7. İleri fibrozisi ($\geq F4$) öngörmeye tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

4.3.4 Siroz ($\geq F5$) için ROC analizi

Belirteçlerin sirozu öngörmedeki tanısal performansları incelendiğinde; AAR, BONACINI, MLR, MPR ve NLR'nin sirozu ($\geq F5$) öngöremediği saptanmıştır. Sirozu ($\geq F5$) öngörmeye tanısal gücü en yüksek belirtecin FIB-4 olduğu tespit edilmiştir (eğri altı alan: 0,865, $p < 0.0001$). Kesim noktası 1,23'e göre duyarlılık % 100, özgüllük % 66, pozitif prediktif değer % 9, negatif prediktif değer % 100'dür. Analiz sonuçları Tablo 25'te belirtilmiştir.

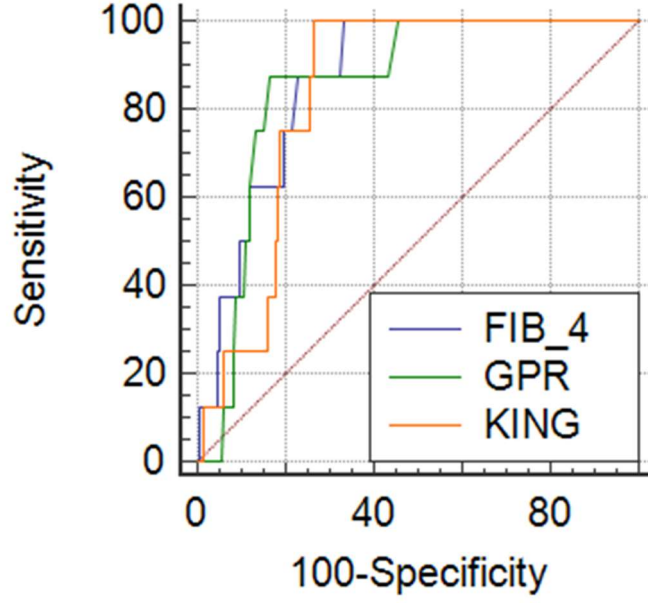
Tablo 25. Sirozu ($\geq F5$) öngörmeye noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

	AUC	SE	95%CI	p
AAR	0,522	0,0812	0,456-0,587	0,7904
API	0,731	0,1110	0,670-0,787	0,0369
APRI	0,821	0,0448	0,766-0,868	<0,0001
BONACINI	0,686	0,1240	0,622-0,745	0,1355
FIB-4	0,865	0,0415	0,814-0,906	<0,0001
FIB-5	0,752	0,1160	0,692-0,806	0,0297
GAR	0,784	0,0588	0,725-0,835	<0,0001
GPR	0,852	0,0474	0,800-0,895	<0,0001
GUCI	0,826	0,0405	0,771-0,872	<0,0001
KING	0,835	0,0367	0,781-0,880	<0,0001
MLR	0,572	0,0930	0,506-0,636	0,4412
MPR	0,711	0,1160	0,649-0,768	0,0684
NLR	0,561	0,1050	0,495-0,626	0,5594
PLR	0,805	0,0699	0,748-0,854	<0,0001
RPR	0,752	0,119	0,691-0,806	0,0346

Belirteçlerin sirozu ($\geq F5$) öngörmedeki tanısal performansları incelendiğinde; en yüksek duyarlılık oranı % 100 ile FIB-4, GAR, GUCI ve KING'in, en yüksek özgüllük % 94 ile FIB-5'in; en yüksek pozitif prediktif değer % 27 ile FIB-5'in, en yüksek negatif prediktif değer % 100 ile FIB-4, GAR, GUCI ve KING'indir. Bu çalışmada incelenen 15 noninvaziv fibrozis belirtecinden 6 tanesinin eğri altı alanı 0,800 ve üzerinde olup tanısal gücü yüksektir. Ayrıca sirozu ($\geq F5$) istatistiksel olarak anlamlı öngörebilen tüm belirteçlerin negatif prediktif değerlerinin % 98 ve üzeri olması bu belirteçlerin sirozu önemli bir oranda ekarte ettiğini göstermektedir. Analiz sonuçları Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Sirozu ($\geq F5$) öngörmeye noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal performansları

	Kesim Noktası	Duyarlılık	LR	Özgüllük	PPD	NPD	Youden index
API	>4	62,50	2,57	75,66	8,3	98,3	0,381
APRI	>0,51	87,50	3,80	76,99	11,9	99,4	0,644
FIB-4	>1,23	100,00	2,97	66,37	9,5	100,0	0,663
FIB-5	$\leq$ -0,66	62,50	10,87	94,25	27,8	98,6	0,567
GAR	>5,43	100,00	2,24	55,31	7,3	100,0	0,553
GPR	>0,37	87,50	5,34	83,63	15,9	99,5	0,711
GUCI	>0,42	100,00	3,05	67,26	9,8	100,0	0,672
KING	>9,3	100,00	3,77	73,45	11,8	100,0	0,734
PLR	$\leq$ 81,85	75,00	3,39	77,88	10,7	98,9	0,528
RPR	>0,09	62,50	6,14	89,82	17,9	98,5	0,523



Şekil 8. Sirozu ($\geq F5$) öngörmeye tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

Bu çalışmada araştırılan 15 noninvaziv fibrozis belirtecini farklı fibrozis evrelerindeki eğri altı alanları ve kesim noktaları, bütünsel bir değerlendirme amacıyla Tablo 27’de bir araya getirilmiştir. Buna göre BONACINI, MLR ve NLR belirteçlerinin Ishak skorlama sistemine göre belirlenen ılımlı fibrozis ($\geq F2$), anlamlı fibrozis ($\geq F3$), ileri fibrozis ($\geq F4$) ve sirozu ($\geq F5$) öngörmeye yetersiz olduğu; API, APRI, FIB-4, GAR, GPR, GUCI, KING ve RPR belirteçlerinin ise bu fibrozis evrelerini öngörebildiği tespit edilmiştir. Bunun yanında AAR belirtecini ılımlı fibrozis ($\geq F2$) ve anlamlı fibrozisi ($\geq F3$) öngörebilirken, ileri fibrozis ($\geq F4$) ve sirozu ($\geq F5$) öngöremediği; FIB-5 ve PLR belirteçlerinin ılımlı fibrozis ($\geq F2$) ve anlamlı fibrozisi ($\geq F3$) öngöremezken ileri fibrozis ($\geq F4$) ve sirozu ($\geq F5$) öngörebildiği; MPR belirtecini ise ılımlı fibrozis ($\geq F2$), anlamlı fibrozis ($\geq F3$) ve ileri fibrozisi ($\geq F4$) öngörebilirken sirozu ($\geq F5$) öngöremediği tespit edilmiştir.

Fibrozis evresi ilerledikçe API, APRI, FIB-4, GAR, GPR, GUCI, KING ve RPR’nin eğri altı alanlarının arttığı, dolayısıyla fibrozisi daha iyi öngörebildikleri tespit edilmiştir. İleri fibrozisi ($\geq F4$) öngörmeye KING belirtecini; sirozu ($\geq F5$) öngörmeye APRI, FIB-4, GPR, GUCI, KING ve PLR’nin eğri altı alanlarının 0,800 ve üzerinde olup tanısal güçlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Analiz sonuçları Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Çalışmada incelenen belirteçlerin farklı fibrozis evrelerindeki eğri altı alanları ve kesim noktaları

	İlmlı Fİbrozis (F≥2)			Anlamlı Fİbrozis (F≥3)			İleri Fİbrozis (F≥4)			Siroz (F≥5)		
	AUC	P	Cut off	AUC	P	Cut off	AUC	P	Cut off	AUC	P	Cut off
AAR	0,598	0,0121	≤1,01	0,608	0,0066	≤0,56	0,520	0,7516	-	0,522	0,7904	-
API	0,587	0,0245	>2	0,608	0,0038	>2	0,688	0,0040	>4	0,731	0,0369	>4
APRI	0,659	<0,0001	>0,25	0,748	<0,0001	>0,42	0,790	<0,0001	>0,35	0,821	<0,0001	>0,51
BONACINI	0,513	0,7398	-	0,517	0,6780	-	0,599	0,1798	-	0,686	0,1355	-
FIB-4	0,642	0,0001	>0,99	0,697	<0,0001	>1,01	0,798	<0,0001	>1,36	0,865	<0,0001	>1,23
FIB-5	0,521	0,5944	-	0,531	0,4606	-	0,686	0,0095	≤-0,35	0,752	0,0297	≤-0,66
GAR	0,664	<0,0001	>3,66	0,701	<0,0001	>5,37	0,711	<0,0001	>5,37	0,784	<0,0001	>5,43
GPR	0,655	<0,0001	>0,18	0,704	<0,0001	>0,17	0,741	<0,0001	>0,25	0,852	<0,0001	>0,37
GUCI	0,662	<0,0001	>0,24	0,744	<0,0001	>0,39	0,798	<0,0001	>0,39	0,826	<0,0001	>0,42
KING	0,670	<0,0001	>7,84	0,751	<0,0001	>8,18	0,805	<0,0001	>7,36	0,835	<0,0001	>9,3
MLR	0,571	0,0724	-	0,535	0,3912	-	0,526	0,7190	-	0,572	0,4412	-
MPR	0,588	0,0230	>0,03	0,602	0,0065	>0,03	0,665	0,0061	>0,03	0,711	0,0684	-
NLR	0,511	0,7833	-	0,569	0,0957	-	0,590	0,2346	-	0,561	0,5594	-
PLR	0,502	0,9549	-	0,553	0,1924	-	0,699	0,0027	≤82,27	0,805	<0,0001	≤81,85
RPR	0,579	0,0470	>0,06	0,592	0,0188	>0,07	0,704	0,0037	>0,08	0,752	0,0346	>0,09

4.3.5 HAI (<6 ≥6) için ROC analizi

Analiz sonuçları incelendiğinde, HAI ≥6 derecesini öngörebilen belirteçlerin AAR, API, APRI, FIB-4, GAR, GPR, GUCI, KING, MPR ve RPR olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). HAI ≥6 derecesini öngöremeyen belirteçler ise BONACINI, FIB-5, MLR, NLR ve PLR olarak saptanmıştır ($p>0.05$). HAI ≥6 derecesini en iyi öngören belirteçler ise APRI, GUCI ve KING olarak tespit edilmiştir (eğri altı alan: 0,32). Analiz sonuçları Tablo 28’de belirtilmiştir.

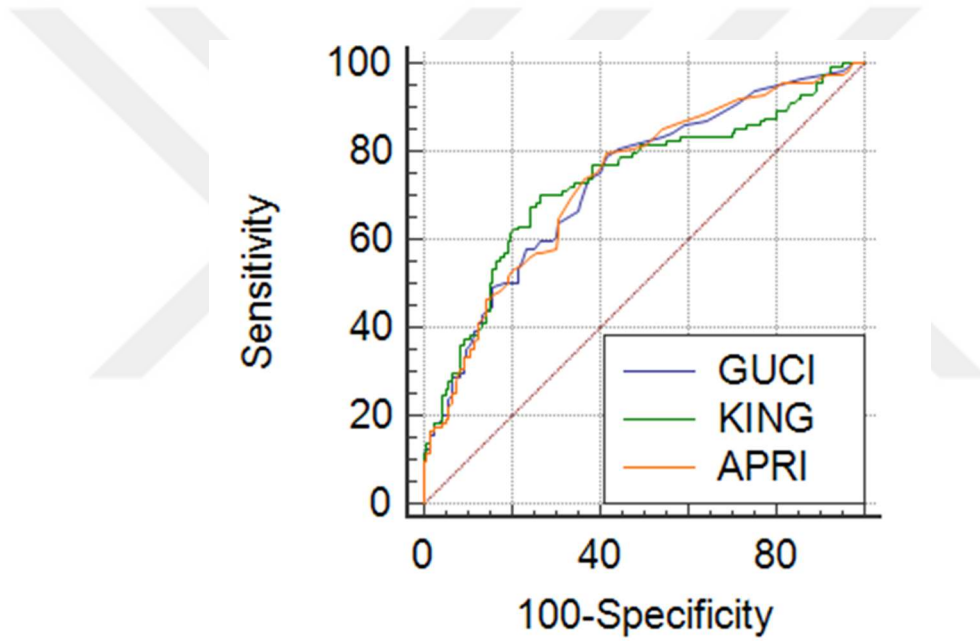
Tablo 28. HAI ≥6 derecesini öngörmeye noninvaziv fibrozis belirteçlerinin ROC analizi sonuçları

	AUC	SE	95%CI	p
AAR	0,601	0,0373	0,535-0,664	0,0067
API	0,622	0,0363	0,556-0,684	0,0008
APRI	0,732	0,0327	0,671-0,788	<0,0001
BONACINI	0,501	0,0372	0,435-0,567	0,9770
FIB-4	0,690	0,0347	0,626-0,748	<0,0001
FIB-5	0,559	0,0376	0,493-0,623	0,1182
GAR	0,700	0,0340	0,636-0,758	<0,0001
GPR	0,707	0,0337	0,644-0,764	<0,0001
GUCI	0,732	0,0326	0,670-0,788	<0,0001
KING	0,732	0,0335	0,671-0,788	<0,0001
MLR	0,551	0,0378	0,485-0,616	0,1785
MPR	0,612	0,0355	0,547-0,675	0,0016
NLR	0,504	0,0381	0,438-0,569	0,9267
PLR	0,540	0,0380	0,473-0,605	0,2981
RPR	0,631	0,0358	0,566-0,693	0,0002

HAI ≥6 derecesini öngörmeye optimal kesim noktaları; APRI için 0,25 (duyarlılık: % 79, özgüllük: % 58), GUCI için 0,26 (duyarlılık: % 78, özgüllük: % 58), KING için 5,7 (duyarlılık: % 70, özgüllük: % 73) olarak tespit edilmiştir. En yüksek duyarlılık % 79 ile APRI’de, en yüksek özgüllük % 77 ile GPR’de saptanırken; en yüksek pozitif prediktif değer % 71 ile KING’de, en yüksek negatif prediktif değer % 75 ile APRI’de tespit edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 29’da belirtilmiştir.

Tablo 29. HAI ≥ 6 derecesini öngörmeye noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal performansları

	Kesim Noktası	Duyarlılık	LR	Özgüllük	PPD	NPD	Youden index
AAR	$\leq 0,84$	62,28	1,47	57,50	58,2	61,6	0,197
API	> 3	52,63	1,71	69,17	61,9	60,6	0,218
APRI	$> 0,25$	79,82	1,92	58,33	64,5	75,3	0,381
FIB-4	$> 1,12$	57,89	2,32	75,00	68,7	65,2	0,328
GAR	$> 4,44$	74,56	1,75	57,50	62,5	70,4	0,320
GPR	$> 0,23$	53,51	2,38	77,50	69,3	63,7	0,310
GUCI	$> 0,26$	78,95	1,89	58,33	64,3	74,5	0,372
KING	$> 5,7$	70,18	2,63	73,33	71,4	72,1	0,435
MPR	$> 0,03$	71,93	1,37	47,50	56,6	64,0	0,194
RPR	$> 0,07$	47,37	1,78	73,33	62,8	59,5	0,207



Şekil 9. HAI ≥ 6 derecesini öngörmeye tanısal gücü en yüksek üç belirtecin ROC eğrileri

5. TARTIŞMA

Kronik Hepatit B; aktif viral replikasyondan bağımsız olarak, HBsAg'nin kanda veya serumda 6 ay ve üzerinde pozitif saptandığı, hepatosellüler hasar ve inflamasyonla seyreden persistan HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kronik Hepatit B hastalarının çoğunluğu, doğumda veya erken çocukluk çağında HBV ile enfekte olur. Dünyada 2 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu, 240 milyon insanın ise kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Dünyada en yüksek prevelansın görüldüğü bölgeler % 5 ile Sahraaltı Afrika, Doğu Asya, Balkanlar'ın bazı kesimleri, Pasifik Adaları ve Güney Amerika Amazon Havzası'dır. Kronik Hepatit B bazı hastalarda inaktif seyredebilirken, bazı hastalarda ise ilerleyen dönemde siroz ve hepatosellüler karsinom gibi son dönem karaciğer hastalıklarına sebep olabilmektedir. Her yıl 650.000 insanın Kronik Hepatit B'ye bağlı komplikasyonlar sebebiyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (1).

HBV hepatotropik bir virüs olup, enfekte hücrelerin immun sistem aracılı ölümüne sebep olur. Kronik Hepatit B sebebiyle karaciğerde oluşan nekroinflamasyonu ve fibrozisi tespit etmek ve antiviral tedavi kararı alabilmek için altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir (1). Perkütan karaciğer biyopsisi ilk defa 1883 yılında Paul Ehrlich tarafından yapılmış, 1958 yılında Menghini'nin geliştirdiği iğne aspirasyon biyopsisi ile kullanımı yaygınlaşmıştır (64,65). Karaciğer biyopsisinin pahalı olması, tüm karaciğer dokusunu temsil edememesi ve histopatolojik incelemenin subjektif olması gibi dezavantajlarının yanı sıra; ağrı, kanama, safra kaçağı, pnömotoraks, subfrenik abse, septik şok gibi önemli komplikasyonlarının olması ve koagülopati, morbid obezite, majör asit gibi kontraendikasyonlarının bulunması sebebiyle, hepatik fibrozisi öngörebilecek daha ucuz, objektif, tekrarlanabilir noninvaziv yöntemlerin önemi her geçen gün artmaktadır (1,34).

Bu çalışmanın amacı; Kronik Hepatit B sebebiyle takip edilen karaciğer biyopsisi olmuş hastaların histopatolojik inceleme sonrası elde edilen Ishak fibrozis ve HAI skorlarını; daha önce literatürde tanımlanmış olan 15 noninvaziv fibrozis belirteci ile karşılaştırmak, bu belirteçlerin hepatik fibrozisi öngörmedeki tanısallık

etkinliklerini araştırmak ve böylece hekimler ve hastalar için daha konforlu alternatif tanı yöntemlerinin kullanımını yaygınlaştırmaktır.

Çalışmaya 01/01/2010 – 01/01/2022 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takipli 234 Kronik Hepatit B hastası dahil edilmiştir. Ishak skorrlama sistemine göre 77 hastada anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) saptanmıştır. Bu çalışmada, bir Kronik Hepatit B hastasında anlamlı fibrozis olma durumunun; yaş, cinsiyet, komorbidite ve HBeAg ile anlamlı ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$). ALT, AST, GGT, HBV-DNA, nötrofil, total bilirubin ve platelet ile anlamlı fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış iken ($p < 0.05$); ALP, albümin, INR, PTZ, MPV, RDW, lenfosit ve hemogloblin ile anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Platelet düzeyi anlamlı fibrozisi olan grupta daha düşük saptanmıştır. Bunun sebebi olarak karaciğerdeki fibrozise sekonder; hem trombopoetin üretiminin azalmasına bağlı kemik iliğinde platelet üretiminde azalma, hem de portal hipertansiyonun artmasıyla kanın dalakta sekestrasyonu ve platelet yıkımında artış olması düşünülmüştür (66). ALT ve HBV-DNA düzeyleri bu çalışmada anlamlı fibrozis grubunda daha yüksek saptanmıştır. Fakat ALT ve HBV-DNA düzeylerinin Kronik Hepatit B'nin farklı dönemlerinde dalgalı seyredebileceği unutulmamalıdır (67). Bununla birlikte serum ALT düzeyi karaciğer fibrozisinin en ileri evresi olan olan sirozda düşük saptanır ve $AST/ALT > 1.0$ olur (47). Ayrıca serum MPV düzeyinin karaciğer fibrozisi ilerledikçe artması beklenir. Bunun sebebi, splenik sekestrasyon sonrası platelet yıkımının hızla artması ve kemik iliğindeki genç trombositlerin dolaşıma daha erken gönderilmesidir (68). Bu alışmada MPV düzeyi ile anlamlı fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Literatürde alışmamızdaki bulguları destekleyen benzer çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmadan farklı olarak Lemoine ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada erkek cinsiyetin anlamlı fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır ($p = 0.02$) (56). elikbilek ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada anlamlı fibrozis ile HBV-DNA düzeyi arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir ($p = 0.838$) (69). Kekilli ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer şekilde cinsiyetin anlamlı fibrozis ile ilişkisi olmadığını saptarken ($p = 0.800$); yaşın anlamlı fibrozisi olan grupta daha yüksek olduğunu

saptamışlardır ($p<0.001$) (70). Eminler ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada bu çalışmadan farklı olarak anlamlı fibrozis grubunda yaş ve INR parametrelerinin daha yüksek olduğunu saptamışlar (her ikisi için de $p<0.001$); HBV-DNA düzeyi ile anlamlı fibrozis arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir ($p=0.510$) (71). Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada yaş ve INR parametrelerinin anlamlı fibrozis grubunda daha yüksek olduğu saptanmış (her ikisi için de $p<0.001$); ALT ve AST düzeyleri ile anlamlı fibrozis arasında ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.194$ ve $p=0.095$) (72). Yine benzer bir çalışmada Khare ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada HbeAg pozitifliğinin anlamlı fibrozis olma durumu ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir ($p=0.006$) (73). Metwally ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobinin anlamlı fibrozis grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.04$) (74). Erdoğan ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları benzer bir çalışmada platelet ile anlamlı fibrozis durumu arasında ilişki saptanmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$) (75). Çalışmalar arasındaki bu farkların; bölgeden bölgeye virüsün baskın genotipinin değişebilmesi, hasta sayılarının farklı olması, histopatolojik incelemenin subjektif olması ve hastaların laboratuvar parametrelerini etkileyebilecek ilaç kullanımları gibi farklı etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada araştırılan 15 noninvaziv fibrozis belirtecinden 10 tanesi karaciğer fibrozis düzeyi ile korele bulunmuştur. Bu belirteçler; APRI, FIB-4, MPR, RPR, AAR, API, GUCI, KING, GAR ve GPR'dir. Fibrozis düzeyi ile en güçlü korelasyon gösteren ilk üç belirteç sırasıyla KING, GUCI ve APRI'dir. AAR ise fibrozis düzeyi ile negatif korelasyon gösteren tek belirteçtir. NLR, MLR, PLR, BONACINI ve FIB-5 ise fibrozis düzeyi ile anlamlı korelasyon göstermeyen noninvaziv fibrozis belirteçleridir.

APRI, 2003 yılında Wai ve arkadaşları tarafından Kronik Hepatit C'li hastalarda anlamlı fibrozis ve sirozu tahmin etme amacıyla geliştirilmiştir (51). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılında yayınlanan 79 çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde, APRI'nin sınırlı imkanları olan yerleşimlerde Kronik Hepatit B hastalarının takibinde anlamlı fibrozis ve sirozu öngörmeye kullanılabileceği belirtilmiştir. Yapılan meta-analizde biri yüksek duyarlılık, diğeri yüksek özgüllük için iki farklı kesim noktası belirlenmiştir. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında;

anlamli fibrozisi öngörmede kesim noktası 0,5 için DSÖ çalışmasında duyarlılık (% 78) ve negatif prediktif değeri (% 80) daha yüksek saptanırken, özgüllük (% 86) ve pozitif prediktif değeri (% 64) bu çalışmada daha yüksek saptanmıştır. DSÖ çalışmasında yüksek özgüllük için belirlenen kesim noktası 1,5 olup, bu çalışmada 1,5'e en yakın bulunan değeri olan 1,39 baz alınmıştır. Buna göre, duyarlılık (% 52) DSÖ çalışmasında daha yüksek saptanırken; özgüllük (% 98), pozitif prediktif değeri (% 77) ve negatif prediktif değeri (% 70) bu çalışmada daha yüksek saptanmıştır (1). Analiz sonuçları Tablo 30'da belirtilmiştir.

Tablo 30. APRI'nin anlamli fibrozisi öngörmedeki tanisal etkinliğinin DSÖ verileri ile karşılaştırılması

Anlamli fibrozis	Kesim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
DSÖ	0,5	% 78	% 60	% 57	% 80
	1,5	% 36	% 92	% 75	% 68
Çalışma sonucu	0,5	% 52	% 86	% 64	% 78
	1,39	% 13	% 98	% 77	% 70

APRI'nin Kronik Hepatit B hastalarında sirozu öngörmedeki tanisal etkinliği incelendiğinde; DSÖ meta-analizinde yüksek duyarlılık için kesim noktasının 1 alınması önerilmiştir. Buna göre; DSÖ meta-analizinde duyarlılık (% 65) ve pozitif prediktif değeri (% 22) bu çalışmaya göre daha yüksek saptanırken, özgüllük (% 90) ve negatif prediktif değeri (% 97) çalışmamızda daha yüksektir. Yüksek özgüllük için ise kesim noktasının 2 alınması önerilmiş fakat bu çalışmada 2'ye en yakın değeri olan 1,66 baz alınabilmiştir. Kesim noktası 1,66 alındığında ise duyarlılık ve pozitif prediktif değeri % 0 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada APRI'nin sirozu öngörmek için belirlenen optimal kesim noktası 0,51'dir. Benzer şekilde Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada saptanan optimal kesim noktası 0,77'ye göre duyarlılık % 76 iken; DSÖ önerisi olan kesim noktası 2'ye göre duyarlılık % 18 saptanmıştır. Yine Çelik ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada saptanan optimal kesim noktası 0,46'ya göre duyarlılık % 65 iken kesim

noktası 2'ye göre duyarlılık % 6'ya gerilemektedir (1,76,77). Analiz sonuçları Tablo 31'de belirtilmiştir.

Tablo 31. APRI'nin sirozu öngörmedeki tanısal etkinliğinin DSÖ verileri ile karşılaştırılması

Siroz	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
DSÖ	1	65	75	22	95
	2	35	89	26	92
Çalışma sonucu	1	37	90	11	97
	1,66	0	97	0	96

Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında APRI'nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal performansı bu çalışma ile benzer olup; çeşitli çalışmalarda eğri altı alan 0,662 ile 0,780; kesim noktası 0,21 ile 0,93 arasında değişmektedir. Yaptığımız çalışmada, anlamlı fibrozisi öngörmede KING'den sonra tanısal gücü en yüksek belirtecin APRI olduğu tespit edilmiştir (eğri altı alan: 0,748, kesim noktası: 0,42, duyarlılık: % 61, özgüllük: % 79, pozitif prediktif değer: % 59, negatif prediktif değer: % 80). Khare ve arkadaşları 113 Kronik Hepatit B hastasını dahil ederek yaptıkları çalışmada APRI'nin anlamlı fibrozisi, kesim noktası 0,93'e göre % 93 ekarte ettiğini saptamışlardır (eğri altı alan: 0,723) (73). Erdoğan ve arkadaşları 221 Kronik Hepatit B hastasını kapsayan çalışmalarında kesim noktası 0,32'ye göre duyarlılığı % 86, negatif prediktif değeri % 89 saptamışlardır (eğri altı alan: 0,670) (75). Sonuçlar Tablo 32'de belirtilmiştir.

Tablo 32. APRI'nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin benzer çalışmalar ile karşılaştırılması

APRI (Anlamlı fibrozis)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,748	0,42	61	79	59	80
Dong B, 2021, Çin (78)	0,760	0,70	66	70	-	-
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,662	0,32	58	68	-	89
Erdoğan S, 2013, Türkiye (75)	0,670	0,21	86	27	34	82
Khare S, 2020, Hindistan (73)	0,723	0,93	-	-	60	93
Huang D, 2019, Çin (79)	0,730	0,58	62	71	-	-
Li Q, 2016, Çin (76)	0,780	0,64	62	82	75	70
Uçar F, 2013, Türkiye (80)	0,662	0,53	73	59	70	63

Bu çalışmada APRI, eğri altı alanı 0,800 ve üzeri olup sirozu öngörmedeki tanısal gücü en yüksek olan 6 belirteçten biridir. Kesim noktası değeri 0,51'e göre duyarlılığı % 87, negatif prediktif değeri % 99 saptanmıştır. Dong ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları meta-analizde, APRI'nin sirozu öngörmedeki tanısal performansını saptamak için 3097 hastanın dahil edildiği 39 çalışma incelenmiştir. Meta-analiz sonucunda ortalama eğri altı alan 0,770; kesim noktası 1,20'ye göre duyarlılık % 61 ve özgüllük % 72 saptanmıştır (78). Xue-Ying Xu ve arkadaşlarının 2014 yılındaki meta-analizinde; 1228 hastanın dahil edildiği 5 çalışma incelenmiş, ortalama eğri altı alan benzer şekilde 0,760 tespit edilmiştir. Kesim noktası <1'e göre ortalama duyarlılık % 84, özgüllük % 54 saptanmıştır. Aynı meta-analizde DSÖ'nün önerdiği kesim noktası değeri 2'ye göre 1409 hastanın dahil edildiği 6 çalışma incelenmiş ve duyarlılığın % 29'a gerilediği saptanmıştır (81). Benzer

çalışmalardaki veriler Tablo 33'te belirtilmiştir. Yapılan meta-analiz ve çalışmalarda özellikle negatif prediktif değer oldukça yüksek olup sınırlı imkanları olan bölgelerde APRI'nin siroz tanısını dışlamak için kullanılabileceğini desteklemektedir.

Tablo 33. APRI'nin sirozu öngörmedeki tanısal etkinliğinin benzer çalışmalar ile karşılaştırılması

APRI (Siroz)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,821	0,51	87	77	12	99
Sebastiani G, 2007, İtalya (82)	0,640	2,00	43	85	53	91
Huang D, 2019, Çin (79)	0,750	2,07	60	62	-	-
Li Q, 2016, Çin (76)	0,830	0,77	76	71	39	93
Dong B, 2021, Çin (78)	0,770	1,20	61	72	-	-
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,837	0,46	65	78	-	97

FIB-4 ilk olarak 2006 yılında Sterling ve arkadaşları tarafından HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozisini öngörmek için kullanılmıştır (53). DSÖ'nün 2015 yılında yayınladığı meta-analizde; FIB-4'ün anlamlı fibrozisi öngörebilmek için sınırlı imkanları olan bölgelerde kullanılabileceği belirtilmiş olup, ileri fibrozis ve sirozu öngörmek için yeni çalışmalar ile doğrulanması ve pekiştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. FIB-4 için APRI'de olduğu gibi yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllük için iki farklı kesim noktası belirlenmiş olup bunlar 1,45 ve 3,25'tir (1).

Yaptığımız çalışmada FIB-4'ün anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal performansına bakıldığında; eğri altı alan 0,697, optimal kesim noktası 1,01'e göre duyarlılık % 71, özgüllük % 63, pozitif prediktif değer % 57, negatif prediktif değer % 72 saptanmış olup benzer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bunların arasında en kapsamlı çalışmalardan biri Dong ve arkadaşlarının 2021 yılında

yaptığı çalışmadır. 7479 Kronik Hepatit B hastasının dahil edildiği 38 çalışmanın incelendiği meta-analizde; ortalama kesim noktası değeri 1,40 (0,6-3,3), ortalama eğri altı alan 0,750 (0,710-0,780), ortalama duyarlılık % 66 (% 62-70), ortalama özgüllük % 70 (% 66-75) olarak tespit edilmiştir (78). 2020 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada Çelik ve arkadaşları, FIB-4’ün kesim noktası 1,05’e göre anlamlı fibrozisi % 88 ekarte edebildiğini tespit etmişlerdir(77). Literatürdeki benzer çalışmaların tanısal performansları Tablo 34’de gösterilmiştir.

Tablo 34. Benzer çalışmalarda FIB-4’ün anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

FIB-4 (Anlamlı fibrozis)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,697	1,01	71	63	57	72
Li Q, 2016, Çin (76)	0,700	1,10	61	74	68	68
Huang D, 2019, Çin (79)	0,740	4,68	60	65	-	-
Hamidi A, 2019, Türkiye (72)	0,678	1,09	60	70	53	77
Dong B, 2021, Çin (78)	0,750	1,40	66	70	-	-
Wang Z, 2022, Çin (83)	0,693	1,22	55	75	-	-
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,650	1,05	58	68	-	88
Udompap P, 2019, Tayland (84)	0,697	1,29	70	63	70	63
Erdoğan S, 2013, Türkiye (75)	0,701	1,02	78	59	45	85

Çalışmamızda fibrozis derecesi arttıkça FIB-4'ün eğri altı alan ve dolayısıyla tanısal performansının arttığı tespit edilmiştir (Tablo 27). DSÖ'nün 2015 yılında yapılan meta-analizinde; FIB-4'ün sınırlı imkanları olan bölgelerde anlamlı fibrozisin tespitinde kullanılabileceği, ileri fibrozis ve siroz için ise çalışmaların artırılması ve pekiştirilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir (1). Yaptığımız çalışmada FIB-4'ün sirozu öngörmedeki tanısal performansına bakıldığında; eğri altı alanı 0,863, optimal kesim noktası 1,23'e göre duyarlılık ve negatif prediktif değer % 100 olarak saptanmış olup FIB-4'ün özellikle sirozun ekarte edilmesinde tanısal gücü oldukça yüksek bir noninvaziv fibrozis belirteci olduğu ve sınırlı imkanları olan bölgelerde kullanılabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde, farklı çalışmalarda da FIB-4'ün negatif prediktif değerinin % 93 ve üzerinde olması dikkat çekmekte ve bu çalışmayı desteklemektedir (Tablo 34). Çelik ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı 539 Kronik Hepatit B hastasının dahil edildiği çalışmada, 10 noninvaziv fibrozis belirteci arasında FIB-4'ün sirozu öngörmedeki tanısal etkinliği KING ve GPR ile birlikte en güçlü üç belirteçten birisi olarak saptanmıştır (77). Dong ve arkadaşları 2021 yılında yayınladıkları meta-analizde ileri fibrozis ve sirozu öngörmede FIB-4'ün tanısal etkinliğinin APRI'ye göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (78). Ding ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları 406 Kronik Hepatit B hastasının dahil edildiği çalışmada FIB-4'ün sirozu öngörmedeki tanısal etkinliği APRI'ye göre daha güçlü bulunmuştur (85). Bu çalışmada 15 noninvaziv fibrozis belirteci arasında sirozu öngörmedeki tanısal etkinliği en güçlü olan belirteç FIB-4 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 35. Benzer çalışmalarda FIB-4'ün sirozu öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

FIB-4 (Siroz)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,865	1,23	100	66	9	100
Li Q, 2016, Çin (76)	0,750	1,6	85	50	29	93
Huang D, 2019, Çin (79)	0,760	7,83	59	58	-	-
Dong B, 2021, Çin (78)	0,820	2,2	65	79	-	-
Ding D, 2015, Çin (85)	0,885	0,41	76	88	39	98
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,873	1,13	75	69	-	97
Udompap P, 2019, Tayland (84)	0,962	2,59	87	88	35	99

1957 yılında De Ritis ve arkadaşları tarafından tanımlanan AAR'nin (AST-ALT oranı), 1988 yılında A. L. Williams ve J. H. Hoofnagle tarafından Kronik Hepatit B hastalarında siroz ile ilişkisi araştırılmış ve sirozda bu oranın >1 olduğu saptanmıştır (46,47). Çalışmamızda AAR'nin ılımlı fibrozis ve anlamlı fibrozisi öngörebildiği (eğri altı alan sırasıyla 0,598 ve 0,608) fakat ileri fibrozis ve sirozu öngöremediği tespit edilmiştir. Literatürde bu çalışma ile benzer sonuçları olan çalışmalar olsa da farklı ya da zıt sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur. Çelik ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları çalışmada; AAR'nin ılımlı fibrozisi öngörebildiği (p=0.02; AUC: 0,578), anlamlı fibrozis (p=0.367) ve sirozu (p=0.780) öngöremediği tespit edilmiştir (77). Sebastiani ve arkadaşlarının 2007 yılında İtalya'da yaptıkları çalışmada AAR'nin ılımlı fibrozisi tespit edemediği, sirozu ise öngörebildiği belirtilmiştir (eğri altı alan: 0,510) (82). Wang ve arkadaşlarının 2022 yılında Çin'de yaptıkları çalışmada AAR'nin ılımlı fibrozis ve

ileri fibrozisi öngörebileceği belirtilmiştir (83). Ding ve arkadaşlarının 2015 yılında Çin’de yaptıkları çalışmada AAR’nin sirozu öngörebileceği saptanmıştır (85). Erdoğan ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada AAR’nin anlamlı fibrozisi öngöremediği tespit edilmiştir ($p>0,05$) (75). Çalışmamızda ileri fibrozisi ($F\geq 4$) olan 21 hasta, sirozu ($F\geq 5$) olan 8 hasta mevcut olup bu gruplardaki hasta sayısının az olması, benzer çalışmalar ile farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olabileceği düşünülmüştür.

API ; 1997 yılında Poynard ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve Hepatit C’li hastalarda anlamlı fibrozisi ($F\geq 3$) öngörmek için kullanılmıştır (50). Çalışmamızda anlamlı fibrozisi öngörmede API için eğri altı alan 0,608 olup kesim noktası 2 için duyarlılık % 80, özgüllük % 38, pozitif prediktif değer % 39, negatif prediktif değer % 80 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada incelenen 15 noninvaziv fibrozis belirteci arasında anlamlı fibrozisi öngörmede duyarlılık % 80 ile en yüksek API için tespit edilmiştir. Tablo 36’da görülebileceği üzere, benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında kesim noktası bu çalışmada daha düşük saptanmış iken, duyarlılık ve negatif prediktif değer daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 36. Benzer çalışmalarda API’nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

API (Anlamlı fibrozis)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,608	2	80	38	39	80
Wang Z, 2022, Çin (83)	0,679	3,5	59	67	-	-
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,603	5,5	23	93	-	85
Erdoğan S, 2013, Türkiye (75)	0,529	5,5	64	38	32	71
Hamidi A, 2019, Türkiye (72)	0,622	3,5	74	37	38	73

BONACINI ilk olarak 1997’de Bonacini ve arkadaşları tarafından Kronik Hepatit C’li hastalarda ileri fibrozis ve sirozu öngörmek için kullanılmıştır (52). Yaptığımız çalışmada, BONACINI’nin Kronik Hepatit B’li hastalarda ılımlı fibrozis, anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve sirozu öngörmeye yeterli olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Literatürde bu çalışmaya benzer ya da farklı sonuçlanmış çalışmalar mevcuttur. Hamidi ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları 202 Kronik Hepatit B hastasının dahil edildiği çalışma ve Erdoğan ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları 221 Kronik Hepatit B hastasının dahil edildiği başka bir çalışma, BONACINI’nin anlamlı fibrozisi ($F\geq 3$) öngöremediğini göstermiştir ($p>0.05$) (72,75). Eminler ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları 237 Kronik Hepatit B hastasının dahil edildiği çalışmada BONACINI’nin anlamlı fibrozisi öngörmeye yeterli olduğu tespit edilmiş ($p<0.05$); eğri altı alan 0,646, kesim noktası 4,5’e göre duyarlılık % 49, özgüllük % 79, pozitif prediktif değer % 57, negatif prediktif değer % 72 saptanmıştır (71). Lee ve arkadaşlarının 2010 yılında Tayvan’da 177 HbeAg negatif Kronik Hepatit B hastası arasında yaptıkları çalışmada BONACINI’nin ılımlı fibrozisi ($F\geq 2$) öngörebildiği saptanmış ($p=0.018$) ve eğri altı alan 0,684, kesim noktası 4’e göre duyarlılık % 35, özgüllük % 87, pozitif prediktif değer % 73, negatif prediktif değer % 57 saptanmıştır (86).

Literatürde MLR ve NLR’nin Kronik Hepatit B hastalarında fibrozis derecesini öngörmeye kullanılabileceğini ya da kullanılamayacağını belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur (69,70,77,87,88). Çalışmamız sonucunda MLR ve NLR’nin ılımlı fibrozis, anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve sirozu öngörmeye yeterli olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

FIB-5; Attallah ve arkadaşları tarafından 2005 yılında geliştirilmiş ve Kronik Hepatit C’li hastalarda ileri fibrozis ve sirozu öngörme amacıyla kullanılmıştır (54). Literatürde FIB-5’in Kronik Hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisini öngörmedeki etkinliği ile ilgili çalışma sayısı kısıtlı olup çalışmamız, aralarında FIB-5’in de bulunduğu 15 farklı noninvaziv fibrozis belirtecinin tanısal performansını inceleyen ilk ve mevcut durumdaki tek çalışmadır. Çalışmamız sonucunda, Tablo 27’de belirtildiği gibi FIB-5’in ılımlı fibrozis ($F\geq 2$) ve anlamlı fibrozisi ($F\geq 3$) öngörmeye yeterli olmadığı; ileri fibrozis ($F\geq 4$) ve sirozu ($F\geq 5$) öngörebildiği tespit edilmiştir. Sapmaz ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları 123 Kronik Hepatit B hastasının dahil edildiği çalışmada; FIB-5’in anlamlı fibrozisi öngörmedeki etkinliği APRI ve FIB-4 ile karşılaştırılmıştır. Analiz

sonucunda FIB-5 için; $p=0.088$, eğri altı alan 0,643, kesim noktası 5,07'ye göre duyarlılık % 83 özgüllük % 45 negatif prediktif değer % 89 olarak saptanmış; APRI ve FIB-4'ün anlamlı fibrozisi daha iyi öngörebildikleri tespit edilmiştir (89). Metwally ve arkadaşlarının 2020 yılında Mısır'da yaptıkları 176 Kronik Hepatit B hastasının dahil edildiği çalışmada, FIB-5'in anlamlı fibrozisi FIB-4'e göre daha iyi öngörebildiği saptanmış ve eğri altı alan 0,800, kesim noktası 7,08'e göre duyarlılık % 23 özgüllük % 98 pozitif prediktif değer % 98 ve negatif prediktif değer % 46 saptanmıştır (74). Yaptığımız çalışma sonucunda FIB-5'in özellikle sirozu öngörebilme etkinliği için eğri altı alan 0,752 gibi yüksek bir değer olsa da; eğri altı alanı 0,800 ve üzeri olan APRI, FIB-4, GPR, GUCI, KING ve PLR belirteçlerinin sirozu öngörmedeki tanısal performansları daha yüksek saptanmıştır.

GAR'nin Kronik Hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisini öngörmede kullanımı ilk olarak 2017 yılında Li ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Çin'de yapılan bu çalışmada GAR'nin anlamlı fibrozis ($F \geq 3$), ileri fibrozis ($F \geq 4$) ve sirozu ($F \geq 5$) öngörmedeki etkinliği APRI ve FIB-4 ile karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda üç fibrozis evresinde de GAR'nin APRI ve FIB-4'den üstün olduğu saptanmıştır (55). 2020 yılında Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada Khare ve arkadaşları, GAR belirtecinin Kronik Hepatit B hastalarında anlamlı fibrozisi öngörmedeki etkinliğini APRI, FIB-4 ve GPR ile karşılaştırmış ve GAR'nin anlamlı fibrozisi sadece APRI'den daha iyi öngörebildiği saptanmıştır (73). Bizim çalışmamızda ise GAR'nin; FIB-4'e göre ılımlı fibrozis ve anlamlı fibrozisi öngörmede üstün olduğu, APRI'ye göre sadece ılımlı fibrozisi öngörmede üstün olduğu saptanmış ve fibrozis evresi ilerledikçe APRI ve FIB-4 belirteçlerinin fibrozisi daha iyi öngörebildikleri tespit edilmiştir (Tablo 27). Çalışmamız; GAR'nin Kronik Hepatit B'li hastalarda karaciğer fibrozisini öngörme amacıyla kullanıldığı literatürdeki sınırlı çalışmalardan biri olmasının yanında, 14 farklı noninvaziv fibrozis belirteci ile karşılaştırıldığı ilk ve mevcut durumdaki tek çalışmadır.

Tablo 37. Benzer çalışmalarda GAR'nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

GAR (Anlamlı fibrozis)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,701	5,37	69	63	47	80
Li Q, 2016, Çin (76)	0,820	0.65	74	77	61	86
Khare S, 2020, Hindistan (73)	0.734	16.918	-	-	60	93

GPR; Lemoine ve arkadaşları tarafından 2016 yılında geliştirilmiştir. Yapılan çok merkezli çalışmada GPR'nin Kronik Hepatit B hastalarında anlamlı fibrozis ve sirozu öngörebilme etkinliği APRI ve FIB-4 ile karşılaştırılmış ve her iki fibrozis derecesinde de APRI ve FIB-4'e göre daha üstün olduğu saptanmıştır (56). Okdemir ve Çakmak'ın 2022 yılında yaptıkları başka bir çalışmada GPR'nin Kronik Hepatit B hastalarında ileri fibrozisi öngörebilme etkinliği araştırılmış ve çalışma sonucunda benzer şekilde GPR'nin ileri fibrozisi APRI ve FIB-4'den daha iyi öngörebildiği tespit edilmiştir (90). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise FIB-4'ün sirozu GPR'ye göre daha iyi öngörebildiği belirtilmiş olup analiz sonucu çalışmamız ile örtüşmektedir (77). Yaptığımız çalışmada GPR'nin ılımlı fibrozis ($F \geq 2$), anlamlı fibrozis ($F \geq 3$), ileri fibrozis ($F \geq 4$) ve sirozu ($F \geq 5$) öngörebileceği saptanmış ve özellikle sirozu öngörmeye FIB-4'den sonra tanısal gücü en yüksek ikinci belirteç olduğu tespit edilmiştir (eğri altı alan 0,852). GPR'nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliği Tablo 38'de benzer çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 38. Benzer çalışmalarda GPR'nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

GPR (Anlamlı fibrozis)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,704	0,17	76	57	47	83
Lemoine M, 2016, Gambia (56)	0.800	0.32	83	69	63	86
Lemoine M, 2016, Fransa (56)	0,720	0,32	73	49	56	67
Lemoine M, 2016, Senegal (56)	0,730	0,32	50	83	59	78
Hamidi A, 2019, Türkiye (72)	0,731	0,15	54	73	50	75
Li Q, 2016, Çin (76)	0,720	0.61	71	69	68	73
Khare S, 2020, Hindistan (73)	0.757	0.44	-	-	60	93
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,666	0.22	70	60	-	90
Wang Z, 2022, Çin (83)	0.687	0.55	57	74	-	-

GUCI (Goteborg University Cirrhosis Index), İslam ve arkadaşlarının 2005 yılında İsveç'te geliştirdikleri noninvaziv fibrozis belirteci olup, 179 Kronik Hepatit C hastasında sirozu öngörmek için kullanılmış ve APRI'ye göre daha üstün olduğu belirtilmiştir (eğri altı alan: 0,850, kesim noktası: 1, duyarlılık % 80, özgüllük % 78, pozitif prediktif değer % 31, negatif prediktif değer % 97) (57). Çalışmamızda GUCI belirtecinin Kronik Hepatit B hastalarında ılımlı fibrozis ($F \geq 2$), anlamlı fibrozis ($F \geq 3$), ileri fibrozis ($F \geq 4$) ve sirozu ($F \geq 5$) öngörebileceği saptanmıştır. Anlamlı fibrozisi öngörmedeki etkinliği için eğri altı alan 0,744, kesim noktası 0,39 (duyarlılık % 65, özgüllük % 76, pozitif prediktif değer % 57, negatif prediktif değer % 81) iken; siroz için eğri altı alan 0,826 (tanısal gücü

yüksek altı belirteçten biri), kesim noktası 0,42 (duyarlılık %100, özgüllük % 67, pozitif prediktif değer % 10, negatif prediktif değer % 100) olarak tespit edilmiştir. Dong ve arkadaşlarının 2018 yılında Çin’de yaptıkları çalışmada 30 farklı noninvaziv fibrozis belirteci karşılaştırılmış ve tedavi alan Kronik Hepatit B hastalarında sirozu öngörme etkinliği en yüksek üç belirteçten birisi GUCI olarak tespit edilmiştir (eğri altı alan: 0,807). Tedavi naif hastalarda ise sirozu öngörme etkinliği daha düşük saptanmıştır (eğri altı alan: 0,730) (91). Giada ve arkadaşlarının 2007 yılında İtalya’da yaptıkları benzer bir çalışmada GUCI’nin Kronik Hepatit B hastalarında sirozu öngörebilmek için tanısal değerleri; eğri altı alan 0,560, kesim noktası 1 alındığında duyarlılık % 21, özgüllük % 91, pozitif prediktif değer % 73, negatif prediktif değer % 83 saptanmıştır (82). Literatürde GUCI için yapılan araştırmaların çoğunluğu Kronik Hepatit C ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı olanlar arasında yapılmış olup Kronik Hepatit B hastalarının dahil edildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Benzer çalışmalar Tablo 39’da belirtilmiştir.

Tablo 39. Benzer çalışmalarda GUCI’nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

GUCI (Anlamlı fibrozis)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,744	0,39	64	76	57	81
Hamidi A, 2019, Türkiye (72)	0,617	0,68	54	61	41	71
Erdoğan S, 2013, Türkiye (75)	0,670	0,31	69	55	40	80
Sebastiani G, 2007, İtalya (82)	0,810	0,20	66	95	98	59
Dong X Q, 2018, Çin (Tedavi Naifler) (91)	0,691	-	-	-	-	-
Dong X Q, 2018, Çin (Tedavi Alanlar) (91)	0,676	-	-	-	-	-

KING; birçok noninvaziv fibrozis belirteci gibi ilk olarak Kronik Hepatit C hastalarının dahil edildiği bir çalışma için geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Cross ve arkadaşları 2009 yılında İngiltere’de King’s College Hospital’da yaptıkları çalışmada; KING’in anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) ve sirozu ($F \geq 5$) öngörebilme etkinliğini FIB-4, AAR, BONACINI, API ve APRI ile karşılaştırmışlar ve her iki fibrozis derecesini de en iyi öngören noninvaziv fibrozis belirtecini KING olduğunu öne sürmüşlerdir. Yapılan çalışmada KING’in anlamlı fibrozis için tanısal değerleri; eğri altı alan 0,790, kesim noktası 12,3 (duyarlılık % 70, özgüllük % 85, pozitif prediktif değer % 81, negatif prediktif değer % 77) iken siroz için tanısal değerleri; eğri altı alan 0,910, kesim noktası 16,7 (duyarlılık % 86, özgüllük % 80, pozitif prediktif değer % 56, negatif prediktif değer % 96) olarak belirtilmiştir (58). Çalışmamızda da KING için benzer sonuçlar elde edilmiştir. On beş noninvaziv fibrozis belirteci arasında korelasyon katsayısı en yüksek ($r=0,404$), ılımlı fibrozis ($F \geq 2$), anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) ve ileri fibrozisi ($F \geq 4$) en iyi öngören (sırasıyla eğri altı alanlar; 0,670, 0,751, 0,805) ve sirozu ($F \geq 5$) FIB-4’den sonra en iyi öngören noninvaziv fibrozis belirteci (eğri altı alan; 0,835) olarak tespit edilmiştir. Literatürde bu çalışmayı destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Çelik ve arkadaşlarının 2020 yılında 539 Kronik Hepatit B hastası arasında yaptıkları benzer bir çalışmada, APRI ve FIB-4’ün de içinde bulunduğu 10 noninvaziv fibrozis belirteci karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak ılımlı fibrozis ($F \geq 2$) ve sirozu ($F \geq 5$) en iyi öngören belirtecin KING olduğu (eğri altı alanlar sırasıyla; 0,599, 0,881), anlamlı fibrozisi ($F \geq 3$) APRI ile beraber en iyi öngören iki belirteçten biri olduğu saptanmıştır (eğri altı alan; 0,657) (77). Dong ve arkadaşlarının 2021 yılında Çin’de yaptıkları meta-analizde KING skoru APRI ve FIB-4 ile karşılaştırılmıştır. Meta-analizde anlamlı fibrozis için dört çalışma (958 hasta), ileri fibrozis için iki çalışma (244 hasta), siroz için üç çalışma (378 hasta) incelenmiş ve sonuç olarak KING’in her üç fibrozis derecesini öngörmeye APRI ve FIB-4’e göre daha iyi olduğunu öne sürmüşlerdir (ortalama eğri altı alanlar sırasıyla; 0,760, 0,780, 0,800) (78). Zhuang ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada benzer şekilde KING’in , anlamlı fibrozis ve sirozu APRI ve FIB-4’e göre daha iyi öngörebildiği saptanmıştır (92). Yine benzer bir çalışmada, Liu ve arkadaşları KING’in Kronik Hepatit B hastalarında sirozu öngörmeye APRI ve FIB-4’den daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (eğri altı alan; 0,889) (93). Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılında yayınladığı meta-analizde sınırlı imkanları olan bölgelerde APRI ve FIB-4’ün

kullanımını önermiştir (1). Bu çalışma ve bu çalışmayı destekleyen diğer çalışmalar KING'in de APRI ve FIB-4 gibi sınırlı imkanları olan bölgelerde kullanılabileceğini göstermektedir.

Tablo 40. Benzer çalışmalarda KING'nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

KING (Anlamlı fibrozis)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,751	8,18	61	82	62	81
Dong X Q, 2018, Çin (Tedavi Naifler) (91)	0,713	-	-	-	-	-
Dong X Q, 2018, Çin (Tedavi Alanlar) (91)	0,684	-	-	-	-	-
Eminler A T, 2015, Türkiye (71)	0,770	11,00	60	83	66	76
Hamidi A, 2019, Türkiye (72)	0,661	8,16	63	57	44	74
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,657	7,10	49	80	-	88
Dong B, 2021, Çin (78)	0,760	7,60	73	67	-	-
Liu J, 2019, Çin (93)	0,734	4,22	78	64	77	66

Tablo 41. Benzer çalışmalarda KING'nin sirozu öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

KING (Siroz)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,835	9,30	100	73	12	100
Dong X Q, 2018, Çin (Tedavi Naifler) (91)	0,765	-	-	-	-	-
Dong X Q, 2018, Çin (Tedavi Alanlar) (91)	0,802	-	-	-	-	-
Zhang X, 2021, Çin (94)	0,748	10,51	76	61	65	73
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,881	7,76	65	84	-	97
Dong B, 2021, Çin (78)	0,800	12,5	73	74	-	-
Liu J, 2019, Çin (93)	0,889	15,68	74	98	89	94

Literatürde MPR'nin çeşitli hastalıklarda inflamasyon belirteci olarak kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur (95–98). Fakat viral hepatitlerde karaciğer fibrozisini belirleme amacıyla yapılan çalışma sayısı nadirdir. Bunlardan bir tanesi Gözdaş ve İnce'nin 2019 yılında 81 Kronik Hepatit C hastasını dahil ederek yaptıkları çalışmadır. Çalışma sonucuna göre; APRI ve FIB-4'ün de aralarında bulunduğu 6 noninvaziv fibrozis belirteci arasında anlamlı fibrozisi en iyi öngören belirtecin MPR olduğu belirtilmiştir (eğri altı alan; 0,737, kesim noktası; 0,047, duyarlılık % 60, özgüllük % 92) (99). İda ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada MPR'nin sirozu öngörebildiği belirtilmiştir (eğri altı alan; 0,780, kesim noktası; 0,80, duyarlılık % 65, özgüllük % 78); fakat bu çalışmada siroz etiyojisi viral hepatitler ile sınırlandırılmamıştır (100). Bu çalışmada MPR'nin Kronik Hepatit B hastalarında ılımlı fibrozis, anlamlı fibrozis ve ileri fibrozisi

öngörebildiği (eğri altı alanlar sırasıyla 0,588, 0,602, 0,665), sirozu ise öngöremediği tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Rutin hemogram testi parametreleri ile hesaplanabilen bir diğer belirteç olan PLR, literatürde daha çok inflamasyon belirteci olarak çeşitli hastalıklar için kullanılmıştır (101–103). Yaptığımız çalışmada PLR'nin Kronik Hepatit B hastalarında ileri fibrozis ve sirozu öngörmek için kullanılabileceği ve özellikle sirozu öngörmede tanısal gücünün yüksek olduğu saptanmıştır (eğri altı alanlar sırasıyla; 0,699, 0,805). 2019 yılında yapılan benzer bir çalışmada Lu ve arkadaşları PLR'nin anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve sirozu öngörebildiğini, özellikle çalışmamız ile uyumlu olarak sirozu öngörmede FIB-4 ile kıyaslanabileceğini öne sürmüşlerdir (eğri altı alan; 0,700, kesim noktası 73,27, duyarlılık % 50, özgüllük % 86, pozitif prediktif değer % 48, negatif prediktif değer % 87) (88). 2021 yılında Köseklî'nin 86 Kronik Hepatit B hastasını ve 66 kişilik kontrol grubunu dahil ederek yaptığı çalışmada, PLR'nin Kronik Hepatit B hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamıştır (104). Ding ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları başka bir çalışmada Kronik Hepatit B hastalarında ileri fibrozis ve sirozu öngörmede PLR'nin tanısal etkinliği NLR'den daha iyi; APRI, FIB-4 ve GPR ile kıyaslanabilir olduğu öne sürülmüş ve ileri fibrozis ve siroz için eğri altı alanlar ve kesim noktaları sırasıyla 0,723 - 79,67 ve 0,757 – 74,27 saptanmıştır (87). Bu çalışmada 15 noninvaziv fibrozis belirteci arasında sirozu öngörmede eğri altı alanı 0,800 ve üzeri, tanısal gücü yüksek olan altı belirteçten biri PLR'dir. PLR'nin Kronik Hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisi ile korelasyonunu araştıran çalışma sayısı literatürde oldukça az sayıda olup bu konudaki çalışma sayısının artırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda incelediğimiz son belirteç olan RPR de PLR ve MPR gibi hastadan sadece rutin hemogram tetkiki istenerek hesaplanabilmektedir. RPR, Kronik Hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisini öngörme amacıyla ilk olarak 2013 yılında Chen ve arkadaşlarının Çin'de yaptıkları çalışmada kullanılmıştır. Yapılan çalışmada RPR'nin anlamlı fibrozis ve sirozu APRI, FIB-4 ve AAR'dan daha iyi öngörebildiği öne sürülmüştür (105). Çalışmamızda da benzer şekilde RPR'nin ılımlı fibrozisten siroza kadar farklı fibrozis evrelerini öngörebildiği saptanmıştır. Literatürdeki benzer çalışmaların tanısal duyarlılık değerleri Tablo 42'de belirtilmiştir. Özellikle anlamlı fibrozisi öngörmede saptanan kesim

noktalarının farklı çalışmalarda benzer olması dikkat çekmektedir. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kesim noktası 0,06 alındığında RPR'nin anlamlı fibrozisi % 89 dışlayabildiği öne sürülmüştür (77).

Tablo 42. Benzer çalışmalarda RPR'nin anlamlı fibrozisi öngörmedeki tanısal etkinliğinin bu çalışma ile karşılaştırılması

RPR (Anlamlı fibrozis)	Eğri Altı Alan	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Bu çalışma	0,592	0,07	46	68	42	72
Chen B, 2013, Çin (105)	0,825	0,10	63	85	77	74
Liu J, 2019, Çin (93)	0.692	0.07	81	48	71	62
Wang J, 2017, Çin (106)	0,681	0.09	48	82	-	-
Lu W, 2019, Çin (88)	0,730	0.08	60	78	75	64
Çelik D, 2020, Türkiye (77)	0,607	0.06	75	42	-	89

Çalışmamız 234 Kronik Hepatit B hastası dahil edilerek yapılmış olup hasta popülasyonunun görece daha az olması kısıtlayıcı faktörlerden bir tanesi olmuştur. Bunun yanında çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması diğer kısıtlayıcı faktörler olarak düşünülebilir. Fakat çalışmamızın Bolu ilinde noninvaziv fibrozis belirteçlerinin araştırıldığı en geniş kapsamlı çalışma olması yanı sıra 15 noninvaziv fibrozis belirtecinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışmadan biri olması sebebiyle önemli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ

DSÖ'nün 2015 yılındaki verilerine göre dünya nüfusunun % 3,5'ine denk gelen 257 milyon insan Kronik Hepatit B hastasıdır. Kronik Hepatit B siroza ve hepatosellüler karsinoma sebep olabilir. Her yıl yaklaşık 1 milyon Kronik Hepatit B hastasının komplikasyonlar sebebiyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Bu sebeple Kronik Hepatit B küresel bir halk sağlığı sorunudur. Bir hastanın Kronik Hepatit B tedavisi alabilmesi için SUT kriterlerine göre karaciğer biyopsisi olması ve histopatolojik incelemede ISHAK skorlama sistemine göre HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olması gerekmektedir. Biyopsi günümüzde karaciğer fibrozis derecesini belirlemede altın standart yöntemdir. Fakat invaziv bir işlem olması sebebiyle önemli komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bu sebeple seri ölçümler ile hasta takibinde kullanılamamaktadır. Bunun yanı sıra maliyetli olması sebebiyle sınırlı imkanları olan bölgelerde kullanımı mümkün olamamaktadır. Son dönemde Kronik Hepatit B hastalarının tanı ve takibinde kullanılabilecek noninvaziv yöntemler ile ilgili çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Hasta yatışına gerek kalmadan, poliklinik şartlarında istenebilen tetkikler ile hastaların tanı ve takibi hekimler ve hastalar için büyük rahatlık sağlayacaktır.

Yaptığımız çalışmada literatürde daha önce kullanılmış 15 farklı noninvaziv fibrozis belirteci farklı fibrozis evrelerinde birbiri ile karşılaştırılmış ve tanısal performansları incelenmiştir. Çalışmamız sonucunda bu belirteçlerin çoğunun özellikle sirozun dışlanmasında kullanılabileceği tespit edilmiştir. 2015 yılında DSÖ'nün meta-analizinde anlamlı fibrozis için APRI ve FIB-4'ün, siroz için APRI'nin sınırlı imkanları olan bölgelerde kullanılabileceği; FIB-4'ün sirozu öngörmede kullanılabilmesi için yeterli çalışma olmadığı belirtilmektedir. Çalışmamızda ise sirozu öngörmede tanısal performansı en yüksek belirtecin 15 belirteç arasından FIB-4 olarak tespit edilmesi yanı sıra; GPR, GUCI VE KING gibi farklı belirteçlerin sirozu APRI'den daha iyi öngörebildikleri tespit edilmiştir. Bunun yanında KING belirtecinin ılımlı fibrozis, anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve sirozu öngörebildiği ve özellikle ileri fibrozis ve sirozu öngörmedeki tanısal gücünün yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak karaciğer biyopsisinin yerini almasa da bu belirteçler birlikte kullanıldığında ya da laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile desteklendiğinde özellikle sınırlı imkanları olan bölgelerde hastaların

tanı ve takibinde kullanılabilecekleri ve böylece karaciğer biyopsisi gereksinimini önemli ölçüde azaltabileceği düşünülmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Guideline For The Prevention, Care And Treatment Of Persons With Chronic Hepatitis B Infection. 2015;(April):124.
2. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol. 2015 Nov 7;21(41):11567–83.
3. Toosi AEK. Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, A Review. Vol. 53, Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne. 2015. p. 304–14.
4. Grigorescu M. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis. 2006;15(2):149–59.
5. Li C, Li R, Zhang W. Progress in non-invasive detection of liver fibrosis. 2018;
6. Patlak M. Beyond discovery. 2000.
7. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: How it began and where we are now. Vol. 10, Virology Journal. 2013.
8. Organisation WH. Global Hepatitis Report. 2017;
9. Tosun S. Ülkemizde Hepatit B Aşılamaşı. Sürekli tıp eğitimi Derg [Internet]. 2002;11(4):140–4. Available from: <http://www.ttb.org.tr/STED/sted0402/hepatit.pdf%0AA> Accessed: 2020-01-12
10. Wu J, Mao W. Review Article Review of Serum Biomarkers and Models Derived from Them in HBV-Related Liver Diseases. 2020;2020.
11. Karadakovan A. Hepatit-B İnfeksiyonu Ve Koruyucu Önlemler. 2002;
12. Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayı AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: A systematic review. BMC Infect Dis [Internet]. 2011;11(1):337. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/337>
13. Bakanlığı S. Türkiye viral hepatit. 2018.
14. Akcam FZ. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu. 2003;211–4.
15. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. Hepatology. 2009 May;49(SUPPL. 5).
16. Tulek N. Hepatit B İnfeksiyonlarının İmmünopatogenezi. 2019;24(1):1–10.
17. Diseases I. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi : Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. 2014;(June):2–18.
18. Cakal B. OKÜLT HEPATİT B VİRUS ENFEKSİYONU : VİROLOJİK VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION : VIROLOGIC AND. :22–42.
19. Ergul AA. Hepatit Virüslerinin Moleküler Biyolojisi.
20. Saru M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. (Şekil 1):183–201.
21. Noele P. Nelson, MD, PhD, MPH^{a,*}, Philippa J. Easterbrook, MD, MPH^b, and Brian J. McMahon Md. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. Vol. 20, Clinics in Liver Disease. W.B. Saunders; 2016. p. 607–28.

22. Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: Clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(12).
23. Petersen NJ, Barrett DH, Bond WW, Berquist KR, Favero MS, Bender TR, et al. Hepatitis B Surface Antigen in Saliva , Impetiginous Lesions , and the Environment in Two Remote Alaskan Villages. 1976;32(4):572–4.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report Updated CDC Recommendations for the Management of Hepatitis B Virus – Infected Health-Care Providers and Students. 2012;61(3).
25. Karnsakul W, Schwarz KB. Hepatitis B and C. Vol. 64, *Pediatric Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2017. p. 641–58.
26. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao J-H, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10>
27. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K, Hwang JP, Jonas MM. Update on Prevention , Diagnosis , and Treatment of Chronic Hepatitis B : AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. 2018;67(4):1560–99.
28. Arslantas D, Us T, Uysal RC, Calık BY, 2020. Hepatit B & Hepatit C Enfeksiyonları, *Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi*, 2020;2(2):108–12.
29. Kili K. Hepatit B İnfeksiyonu ve Konak Cevabı. *flora.* 1996;52–5.
30. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 21;20(23):7312–24.
31. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. Vol. 69, *Gut.* BMJ Publishing Group; 2020. p. 1343–52.
32. Tapper EB, Loomba R, Hospital A, Arbor A, Diego S, Diego S. HHS Public Access. 2020;15(5):274–82.
33. Mehta SH, Buckle GC. NIH Public Access. 2013;6(6):465–71.
34. Siegel CA, Silas AM, Suriawinata AA, Van Leeuwen DJ. Liver biopsy 2005: When and how? [Internet]. Vol. 72, *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE.* 2005. Available from: www.ccjm.org
35. Lim TS, Kim JK. Is liver biopsy still useful in the era of non-invasive tests? Vol. 26, *Clinical and Molecular Hepatology.* Korean Association for the Study of the Liver; 2020. p. 302–4.
36. Ceobanu G, Gheorghe G, Bung S, Bratu OG. ScienceDirect The non-invasive assessment of hepatic fibrosis d a. 2021;794–803.
37. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 6041–52.
38. Sıldıroglu OH, Candas F, Sonmez G, Kara K, Incedayı M, et al. Transjuguler Karaciğer Biyopsisi. 2012;6(4):216–9.
39. Krishna M. Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis. 2021;17(4):222–6.
40. Sogutcu N, Kaya S. Kronik Hepatit B Hastalarında Karaciğer Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. 2020;27(4):403–6.
41. Caviglia GP, Touscoz GA, Smedile A, Pellicano R. Noninvasive assessment of liver fibrosis : key messages for clinicians. :329–35.
42. Mccullough AJ. Assessing liver fibrosis without biopsy in patients with HCV or NAFLD.

:179–86.

43. Horowitz JM, Venkatesh SK, Ehman RL, Jhaveri K, Kamath P, Ohliger MA, et al. Evaluation of hepatic fibrosis: a review from the society of abdominal radiology disease focus panel. *Abdominal Radiology*. 2017;42(8):2037–53.
44. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;13(4):361–74. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1579641>
45. Gheorghe G, Bungău S, Ceobanu G, Ilie M, Bacalbaşa N, Bratu OG, et al. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(2):794–803.
46. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: The transaminase serum activities. *Clin Chim Acta*. 2006;369(2):148–52.
47. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of Serum Aspartate to Alanine Aminotransferase in Chronic Hepatitis Relationship to Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 1988;95(3):734–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(88\)80022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(88)80022-2)
48. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. ORIGINAL ARTICLES The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD.
49. Nyblom H, Björnsson E, Simren M, Aldenborg F, Almer S, Olsson R. The AST / ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. 2006;(8):840–5.
50. Poynard T, Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevallerier M, Degott C, et al. Age and platelet count: A simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hepat*. 1997;4(3):199–208.
51. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–26.
52. Bonacini M, Govindarajan S. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection Utility of a Discriminant Score for Diagnosing Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. 2020;(September 1997).
53. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
54. Attallah AM, Shiha GE, Omran MM, Zalata KR. A discriminant score based on four routine laboratory blood tests for accurate diagnosis of severe fibrosis and/or liver cirrhosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2006;34(3):163–9.
55. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. The gamma-glutamyl transpeptidase to albumin ratio predicts significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. 2017;24(12):1143–50.
56. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut*. 2016;65(8):1369–76.
57. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(7):867–72.
58. Cross TJS, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM. King’s Score: An accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.

2009;21(7):730–8.

59. Mao W, Wu J. Haematologic Indices in Hepatitis B Virus-Related Liver Disease. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.007>
60. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Chapter 5 Markers of Inflammation. 2018;1803:57–79.
61. Goksel S, Ozcelik N, Telatar G, Ardic C. The Role of Hematological Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis of Lung Cancer and in Predicting TNM Stage The Role of Hematological Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis of. *Cancer Invest* [Internet]. 2021;39(6–7):514–20. Available from: <https://doi.org/10.1080/07357907.2021.1938110>
62. Zweig H. Receiver-Operating Clinical Medicine (ROC) Plots : A Fundamental Evaluation Tool in. 1993;39(4):561–77.
63. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes Diagnostic tests 3 : receiver operating characteristic plots. 1994;309(July):1994.
64. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958 Aug;35(2):190–9. PMID: 13562404. *Gastroenterology*. 1958;35(2):190–9.
65. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495–500.
66. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi M, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. 2001;590–5.
67. Sharifi Z. Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection Based on Laboratory Testing. 2014;43(7):990–3.
68. Karagoz E, Ulcay A, Tanoglu A, Kara M, Turhan V, Erdem H, et al. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1320–4.
69. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsiz G, Yurci A, Ozbakir O. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. 2013;5(8):439–45.
70. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bagci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B ? 2015;21(18):5575–81.
71. Tar A, Ayyildiz T, Irak K, Murat K, Gurel S, Dolar E, et al. AST / ALT ratio is not useful in predicting the degree of fi brosis in chronic viral hepatitis patients. 2015;1361–6.
72. Hamidi AA, Oncul A, Ozguven BY, Sevgi DY, Gunduz A, Uzun N. Diagnostic accuracy of different noninvasive scores for detecting advanced fibrosis in chronic hepatitis B. 2019;1439–43.
73. Khare S, Arora A, Sharma P, Dhawan S, Bansal N, Singla V, et al. Performance of non-invasive blood parameters for ruling out significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis b. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(2):143–9.
74. Metwally K, Elsabaawy M, Abdel-Samiee M, Morad W, Ehsan N, Abdelsameea E. FIB-5 versus FIB-4 index for assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B affected patients. *Clin Exp Hepatol*. 2021;6(4):335–8.
75. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(4):300–8.
76. Li Q, Song J, Huang Y, Li X, Zhuo Q, Li W, et al. 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. *Med (United States)*. 2016;95(16):1–6.

77. Celik D, Tatar B, Kose S, Odemis I. Evaluation of the diagnostic validity of noninvasive tests for predicting liver fibrosis stage in chronic hepatitis B patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(3):419–25.
78. Dong B, Lyu G, Chen Y, Lin G, Wang H, Qin R, et al. Comparison of two-dimensional shear wave elastography, magnetic resonance elastography, and three serum markers for diagnosing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;15(9):1077–89. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1880894>
79. Huang D, Lin T, Wang S, Cheng L, Xie L, Lu Y, et al. The liver fibrosis index is superior to the APRI and FIB-4 for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in China. 2019;1–9.
80. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(9):1076–81.
81. Xu XY, Kong H, Song RX, Zhai YH, Wu XF, Ai WS, et al. The effectiveness of noninvasive biomarkers to predict hepatitis B-related significant fibrosis and cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS One*. 2014;9(6).
82. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2007;13(4):525–31.
83. Wang Z, Zhou Y, Yu P, Liu Y, Mei M, Bian Z, et al. Retrospective Evaluation of Non-Invasive Assessment Based on Routine Laboratory Markers for Assessing Advanced Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients. *Int J Gen Med*. 2022;15(May):5159–71.
84. Udompap P, Sukonrut K, Suvannarerg V, Pongpaibul A, Charatcharoenwitthaya P. Prospective comparison of transient elastography, point shear wave elastography, APRI and FIB-4 for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2020;27(4):437–48.
85. Ding D, Li H, Liu P, Chen L, Kang J, Zhang Y, et al. FibroScan, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ratio (AAR), aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4), and their combinations in the assessment of liver fibrosis in patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):20876–82.
86. Lee I, Chan C, Huang Y. Comparative Analysis of Noninvasive Models to Predict Early Liver Fibrosis in Hepatitis B e Antigen-negative Chronic Hepatitis B. 2011;45(3):278–85.
87. Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, et al. Predictive Performances of Blood Parameter Ratios for Liver Inflammation and Advanced Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infection. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
88. Lu W, Zhang YP, Zhu HG, Zhang T, Zhang L, Gao N, et al. Evaluation and comparison of the diagnostic performance of routine blood tests in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B infection. *Br J Biomed Sci*. 2019;76(3):137–42.
89. Sapmaz FP, Büyükturan G, Sakin YS, Kalkan İH, Atasoy P. How effective are APRI, FIB-4, FIB-5 scores in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients? *Med (United States)*. 2022;101(36):E30488.
90. Okdemir S, Cakmak E. A novel non-invasive score for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* [Internet]. 2022;27(1):100544. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100544>

91. Dong XQ, Wu Z, Zhao H, Wang GQ. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients. *J Viral Hepat.* 2019;26(2):297–307.
92. Zhuang Y, Ding H, Zhang Y, Sun H, Xu C, Wang W. Two-dimensional shear-Wave elastography Performance in the noninvasive evaluation of liver Fibrosis in Patients with chronic hepatitis B: Comparison with Serum Fibrosis Indexes. *Radiology.* 2017;283(3):873–82.
93. Liu J, Li Y, Yang X, Ji Y, Zhang Y, Wan Q, et al. Comparison of Two-Dimensional Shear Wave Elastography with Nine Serum Fibrosis Indices to Assess Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Prospective Cohort Study. *Ultraschall der Medizin.* 2019;40(2):237–46.
94. Zhang X, Huang P, Wang X, Zhou K, Chen F, Zhou C, et al. Development and validation of a non-invasive model for diagnosing HBV-related liver cirrhosis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2021;523:525–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.11.004>
95. Osken A, Hacı R, Dinc L, Mehmet A, Arıkan E, Onuk T, et al. Mean platelet volume / platelet count ratio as a predictor of stent thrombosis in patients with ST - segment – elevation myocardial infarction. *Irish J Med Sci (1971 -)* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02626-y>
96. Birick S, Narcı H, Dünder GA, Ayrik C, Türkmenoğlu MO. PT. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.05.075>
97. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. MEAN PLATELET VOLUME TO PLATELET COUNT RATIO AS A PROMISING PREDICTOR OF EARLY MORTALITY IN SEVERE SEPSIS. 2017;47(3):323–30.
98. Tekin YK, Tekin G. Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio , Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio , and Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Count Ratio as Markers of Inflammation in Patients with Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. 2020;35(2):175–80.
99. Gozdas HT, Ince N. Elevated mean platelet volume to platelet ratio predicts advanced fibrosis in chronic hepatitis C. 2019;1–4.
100. Iida H, Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Kon M. Ratio of mean platelet volume to platelet count is a potential surrogate marker predicting liver cirrhosis. 2018;10(1):82–7.
101. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) were Useful Markers in Assessment of Inflammatory Response and Disease Activity in SLE patients. 2015;7595(September).
102. Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, Xiao J. Platelet to Lymphocyte Ratio in Adavanced Cancer: Review and Meta-analysis. 2018;
103. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, Vici P, Pizzuti L, Barba M, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *The Breast* [Internet]. 2019;44:33–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.12.014>
104. Kosekli MA. Mean platelet volume and platelet to lymphocyte count ratio are associated with hepatitis B-related liver fibrosis. 2021;324–7.
105. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to Platelet Ratio: A Novel Noninvasive Index for Predicting Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *PLoS One.* 2013;8(7):1–8.
106. Wang J, Yan X, Yang Y, Chang H, Jia B, Zhao XA, et al. A novel predictive model using

routinely clinical parameters to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget*.2017;8(35):59257–67.

