
Kronik Viral Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Saptamada Noninvaziv Yöntemlerin Değerlendirilmesi

Cemal BULUT*, M. Arzu YETKİN*, Muzaffer ÇAYDERE**, F. Şebnem ERDİNÇ*, Sami KINIKLI*, Necla TÜLEK***, Hüseyin ÜSTÜN**, Ali Pekcan DEMİRÖZ*

* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, ANKARA

*** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

ÖZET

Kronik viral hepatitli hastalarda gelişen fibrozisi saptamada noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmada aspartat aminotransferaz (AST)/trombosit oranı (APRI), yaş platelet indeksi (AP indeksi), FIB-4 skoru ve AST/alanin aminotransferaz (ALT) oranı gibi noninvaziv yöntemlerin kronik hepatit B (KHB) hastalarında gelişen belirgin fibrozisi saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri araştırılmıştır. Bu retrospektif çalışmaya 80 (%70)'i erkek, 34 (%30)'ü kadın olmak üzere 114 KHB hastası alınmıştır. Karaciğer biyopsilerinde Scheurer fibrozis skorunun 2 ve üzerinde olması belirgin fibrozis olarak kabul edilmiştir. Bu testlerin sonuçları karaciğer biyopsi sonucuyla karşılaştırılmıştır. Belirgin fibrozis 34 hastada saptanmıştır. İleri yaş, yüksek serum AST ve gama-glutamil transpeptidaz değerleriyle düşük trombosit sayısı belirgin fibrozisin göstergeleri olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu parametreler çok değişkenli analizde incelendiğinde yaşın bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Belirgin fibrozisli hastalarda ortalama APRI skoru, AP skoru ve FIB-4 indeksinin yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Hastalarda belirgin fibrozisin saptanmasında FIB-4 skoru, AP indeksi, APRI skoru ve AST/ALT oranı için ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.827, 0.788, 0.729 ve 0.580 olduğu görülmüştür. FIB-4 indeksi hastaların %75'inde, AP indeksi %77'sinde, APRI indeksi %33'ünde AST/ALT oranı %67'sinde belirgin fibrozisin varlığını veya yokluğunu doğru olarak saptamıştır. Çalışmamız sonucunda belirgin fibrozisin varlığını veya yokluğunu göstermede en iyi sonuçlar FIB-4 ve AP indeksinde saptanmıştır. Yaşın fibrozisi belirlemede önemli bir faktör olduğu, bu nedenle yaşı içeren testlerin daha başarılı olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Karaciğer biyopsi, Fibrozis, Tanı

SUMMARY

Assessment of Noninvasive Methods for Prediction of Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B

Noninvasive markers of liver fibrosis have been most extensively studied. The aim of this study was to evaluate and compare the diagnostic accuracies of some of these simple fibrosis tests, aspartate aminotransferase platelet ratio (APRI), age platelet (AP) index, FIB-4 score and aspartate aminotransferase (AST)/alanin aminotransferase (ALT) ratio (AAR) in patients with chronic hepatitis B (CHB). Eighty male and 34 female patients were included into the study. Liver biopsy of CHB patients were evaluated histologically and significant fibrosis was defined with Scheurer fibrosis score 2 or more. All these test results were compared with liver

histology. Significant fibrosis was detected in 34 patients. Older age, high serum AST and gama-glutamil transferase levels and low platelet count were found as a predictive risk factors for significant fibrosis ($p < 0.05$). Only older age was found independent risk factor by multivariate analysis ($p < 0.001$). In patients with significant fibrosis, high levels of mean FIB-4 score, AP index and APRI were detected ($p < 0.05$). Area under receiver operating characteristic (ROC) curve of FIB-4 score, AP index, APRI and AAR for predicting significant fibrosis were 0.827, 0.788, 0.729 and 0.580, respectively. Existence or exclusion of significant fibrosis was reliably predicted by FIB-4 score, AP index, APRI and AAR in 75%, 77%, 33% and 67% of the patients, respectively. In conclusion, FIB-4 score and AP index were found to be the most suitable scores for predicting existence or exclusion of significant fibrosis in CHB patients. Age was found to be a significant factor indicating the presence of fibrosis, therefore it was thought that, scores using age as a component, might be more successful for predicting fibrosis.

Key Words: Hepatitis B, Chronic, Biopsy, Fibrosis, Diagnosis

Kronik hepatit B (KHB) hastalarında tedavi kararı genellikle serum HBV-DNA, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyonun derecesine ve fibrozisin evresine göre verilmektedir^[1-3]. Biyopsi, karaciğer hastalıklarında fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir^[4]. Genellikle güvenli ve basit bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen invaziv olması, kontrendikasyonlarının varlığı, komplikasyonlara neden olabilmesi, hastanede yatış gerektirmesi, örneklem hatalarına neden olabilmesi, değerlendiren kişiye göre farklı sonuçların alınabilmesi, tekrarının güç olması ve maliyetinin yüksek olması karaciğer biyopsisi yapılmasını tartışmalı kılmıştır^[4-8].

Fibrozisin direkt ya da indirekt göstergeleri olarak yaş, beden kitle indeksi, serum aspartat aminotransferaz (AST), ALT, gama-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), kolesterol, albumin, bilirubin, trombosit, alfa 2 makroglobulin, hiyalüronik asit, haptoglobulin, apolipoprotein A1 gibi pek çok parametre tek başına veya birkaçı bir araya getirilerek oluşturulan skorlama yöntemleri şeklinde kullanılmıştır^[9-18]. Kronik hepatit C (KHC) hastalarında uygulanan bu yöntemlerin, KHB hastalarında uygulamasına dair veriler sınırlıdır^[14-19].

Bu çalışmada belirgin fibrozisin saptanmasında kullanılan AST/trombosit oranı (APRI), yaş platelet indeksi (AP indeks), FIB-4 skoru ve AST/ALT oranı gibi noninvaziv yöntemlerin KHB hastalarında belirgin fibrozisi saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif çalışmaya 1999-2005 yılları arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran ve karaciğer biyopsisi yapılan KHB hasta-

ları dahil edilmiştir. Daha önce tedavi alan hastalar, hepatit B ile birlikte hepatit C ve/veya delta hepatiti koinfeksiyonu saptanan hastalarla biyopsi sonucu yetersiz materyal olarak rapor edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

KHB tanısı altı ay süresince HBsAg pozitifliği, ALT'nin normal sınırlarda veya yüksek olması (normal değer ALT 0-49 IU/L) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Roboscreen, Almanya) ile çalışılan serum örneğinde HBV-DNA'nın saptanmasıyla konulmuştur.

Tüm biyopsi materyalleri aynı ekip tarafından değerlendirilmiştir. Derece ve evrelemenin yapılmasında Knodell histolojik aktivite skoru kullanılmıştır^[20]. Karaciğer biyopsilerindeki fibrozis varlığı Scheuer skoruna göre yapılmıştır^[21]. Fibrozis skoru 0 ve 1 olanlar düşük, 2 ve üzeri olanlar ise belirgin fibrozis olarak kabul edilmiştir. Hastaların biyopsi yapıldığı günkü ALT, AST, GGT, ALP ve hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerleri ile HBeAg ve anti-HBe test sonuçları değerlendirilmeye alınmıştır.

APRI skoru Wai ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde hesaplanmıştır^[14].

APRI= [(hastanın AST değeri/AST'nin normal üst sınır değeri)/hastanın trombosit değeri ($10^9/L$) x 100]

APRI skoru ≤ 0.5 fibrozisin yokluğu ve APRI skoru > 1.5 belirgin fibrozisin göstergeleri olarak kabul edilmiştir.

AST/ALT oranı, serum AST değerinin ALT değerine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Oranın birden büyük ya da eşit olması belirgin fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmiştir^[19].

FIB-4 skoru= (yaş x AST)/trombosit değeri x (ALT)^{1/2} formülü kullanılarak hesaplanmış, skoru ≥ 1.5 olması fibrozis olmadığını ve ≥ 3.25 olması

belirgin fibrozisin varlığının göstergesi olarak kabul edilmiştir^[16].

AP indeksi; yaş 30 ve altı 0 puan, 31 ve 40 arası 1 puan, 41 ve 50 arası 2 puan, 51 ve 60 arası 3 puan, 61 ve 70 arası 4 puan ve 71 yaş ve üzeri 5 puan olarak, trombosit sayısı 225 bin üzeri 0 puan, 200-224 bin arası 1 puan, 175-199 bin arası 2 puan, 150-174 bin arası 3 puan, 125-149 bin arası 4 puan ve 124 bin ve altı değerler 5 puan olarak kabul edilmiş, her hasta için saptanan 2 puan toplanmış ve AP skoru hesaplanmıştır. AP skoru 6 ve üzeri olması belirgin fibrozis göstergesi olarak kabul edilmiştir^[17].

Tüm veriler SPSS 13.0 Windows paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kalitatif değişkenler için ki-kare testi, kantitatif değişkenler için ise Student's t-testi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizde belirgin fibrozisle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametreler lojistik regresyon testiyle çok değişkenli analiz yapılmıştır. Her skorunun fibrozisi göstermedeki doğruluğunu göstermek için "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi çizdirilmiş ve eğri altındaki alan (EAA) hesaplanmıştır. EAA değerinin 1 olması ideal testin karakteristiğidir, buna karşılık EAA'nın 0.5 veya daha küçük olması testin

tanısal değerinin olmadığını göstergesi olarak kabul edilmiştir. Korelasyon testi olarak Spearman korelasyon testi kullanılmış, p değeri 0.05'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 80 (%70)'i erkek, 34 (%30)'ü kadın olmak üzere 114 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 33.8 ± 11.4 yıl idi. Hastaların başvurularında belirlenebilen ortalama hastalık yaşları 41 ay (6-276 ay) idi. Ortalama Knodell skoru 8.5 ± 3.6 ve ortalama fibrozis evresi 1.3 ± 1.0 olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların 44 (%39)'ünde HBeAg ve 70 (%61)'inde ise anti-HBe pozitif olarak saptandı. Bütün hastaların belirtildiği gibi APRI skoru, AP indeksi, FIB-4 skoru ve AST/ALT oranı hesaplandı.

Karaciğer biyopsi sonucuna göre, 34 hastada belirgin fibrozis saptanırken, 80 hastada saptanmadı. Bu iki grup yaş, cinsiyet, serum trombosit, AST, ALT, GGT, AF, HBV-DNA, Knodell skoru, APRI skoru, AP indeksi, FIB-4 indeksi ve AST/ALT oranları yönünden karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Belirgin fibrozisi olan hastalarda ortalama yaşın daha ileri, trombosit sayısının daha düşük, serum AST ve GGT değerlerinin daha yüksek, olduğu görülmüştür ($p <$

Tablo 1. Belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastaların bazı demografik, laboratuvar ve histolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Belirgin fibrozisi olan hastalar (n= 34)	Belirgin fibrozisi olmayan hastalar (n= 80)	p
• Cinsiyet (E/K)	25/9	55/25	0.668
• Yaş (yıl)	42.1 ± 9.9	30.3 ± 10.2	0.000
• Trombosit sayısı (150-400 x 10 ³ /µL)	178.8 ± 6.5	217.0 ± 59.9	0.003
• ALT (0-49 IU/L)	141.3 ± 82.2	117.8 ± 72.9	0.132
• AST (5-46 IU/L)	89.5 ± 43.8	70.3 ± 42.7	0.031
• ALP (40-129 IU/L)	73.3 ± 44.9	80.2 ± 55.5	0.529
• GGT (8-61 IU/L)	55.1 ± 47.3	35.2 ± 29.1	0.007
• HBeAg/anti-HBe pozitifliği	8/26	36/44	0.052
• HBV-DNA değeri	2.2 x 10 ⁸ ± .0.4 x 10 ⁸	6.4 x 10 ⁸ ± 1.2 x 10 ⁸	0.055
• Knodell skoru	12.1 ± 2.6	6.3 ± 2.6	0.000
• Fibrozis skoru	2.7 ± 0.5	0.6 ± 0.5	0.000
• APRI sonucu	1.4 ± 0.8	0.9 ± 1.0	0.026
• AP indeksi	4.2 ± 2.1	2.0 ± 1.9	0.000
• FIB-4 skoru	2.1 ± 1.4	1.1 ± 1.5	0.002
• AST/ALT oranı	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.401

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalin fosfataz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, APRI: AST/trombosit oranı, AP: Yaş platelet indeksi.

0.05). Bu parametreler çok değişkenli analizde incelendiğinde sadece yaşın belirgin fibrozis için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür ($p= 0.0001$). APRI skoru belirgin fibrozisli hastalarda diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p= 0.026$). Benzer şekilde AP skoru ve FIB-4 indeksi de belirgin fibrozisi olan hastalarda yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p= 0.0001$, $p= 0.002$). Buna karşılık AST/ALT oranının ise iki grup arasında farklı olmadığı görülmüştür ($p> 0.05$).

HBeAg pozitif hastalar belirgin fibrozis varlığına göre incelendiğinde, sekiz hastada belirgin fibrozis saptanmış, 36'sında saptanmamıştır. Belirgin fibrozisi olan HBeAg pozitif hastalarda ortalama yaş, ortalama trombosit sayısı, Knodell skoru, AP indeksi, FIB-4 skoru ve AST/ALT oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p< 0.05$). Benzer gruplandırma ve karşılaştırma anti-HBe pozitif 70 hastada da yapılmış ve 26 hastada belirgin fibrozis saptanmıştır. Belirgin fibrozisi olan anti-HBe pozitif hastalarda ortalama yaş, ortalama trombosit sayısı, Knodell skoru, AP indeksi, FIB-4 skoru, ortalama AST ve GGT değerlerinde yükseklik saptanmıştır ($p< 0.05$). Buna karşılık AST/ALT oranında ise düşüklük saptanmıştır ($p< 0.05$).

Hastalarda serum AST ve GGT değeri, trombosit sayısı, APRI skoru, AP indeksi, FIB-4 skoru ve AST/ALT oranıyla belirgin fibrozis varlığı arasındaki korelasyon araştırılmıştır (Tablo 2). Belirgin fibro-

zis ile ortalama yaş, trombosit sayısı, serum AST ve GGT değerleri ile APRI skoru, AP indeksi ve FIB-4 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p< 0.001$).

Araştırılan indekslerin belirgin fibrozisi saptamadaki kesinliğini belirlemek amacıyla ROC eğrisi çizdirilerek EAA belirlenmiştir (Şekil 1). Hastalarda FIB-4 skoru, AP indeksi, APRI skoru ve AST/ALT oranı için EAA'nın sırasıyla 0.827, 0.788, 0.729 ve 0.580 olduğu görülmüştür.

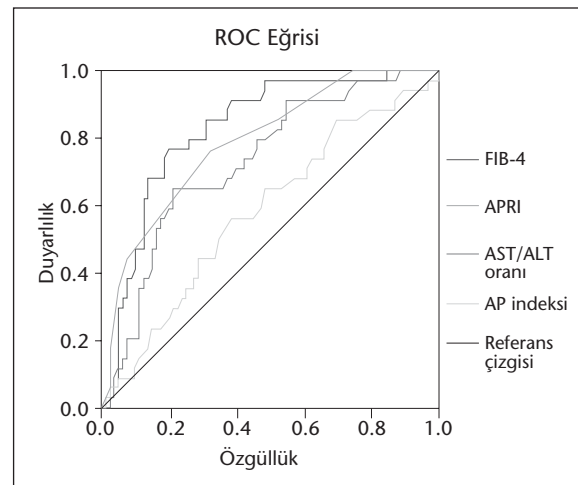
Karaciğer biyopsi sonucunda belirgin fibrozis varlığı referans olarak kabul edilerek APRI skoru, AP indeksi, FIB-4 skoru ve AST/ALT oranının duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir. APRI skoru ≤ 0.5 olmasının belirgin fibrozisin yokluğunu göstermedeki duyarlılığı %33, özgüllüğü %91 olarak bulunmuştur. Belirgin fibrozisi saptamada APRI > 1.5 olmasının duyarlılığı %35, özgüllüğü ise %88, PPD %55 ve NPD %76 olarak hesaplanmıştır. Belirgin fibrozisi olan 34 hastanın 12 (%35)'sinde AP indeksinin 6'nın üzerinde olduğu saptanmıştır ve bu hastalarda AP indeksinin duyarlılığı %35, özgüllüğü %95, PPD %75 ve NPD %78 olarak belirlenmiştir. FIB-4 skoru ≤ 1.45 olmasının fibrozisin yokluğunu göstermedeki duyarlılığı %88, özgüllüğü %59, PPD %83 ve NPD %67 olarak bulunmuştur. AST/ALT oranı hastaların ancak %15'inde belirgin fibrozisi doğru olarak saptamıştır.

APRI indeksi hastaların %33'ünde, AP indeksi %77'sinde, FIB-4 indeksi %75'inde ve AST/ALT

Tablo 2. Belirgin fibrozis varlığı ile yaş, trombosit sayısı, serum AST, GGT seviyeleri, AST/ALT oranı, APRI, AP indeksi ve FIB-4 skoru arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Belirgin fibrozis varlığı	
	Korelasyon katsayısı (r)	p
• Yaş	0.472	0.000
• Trombosit sayısı	-0.295	0.001
• AST	0.239	0.010
• GGT	0.233	0.013
• AST/ALT oranı	0.126	0.114
• APRI	0.363	0.000
• AP indeksi	0.463	0.000
• FIB-4 skoru	0.518	0.000

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, APRI: AST/trombosit oranı, AP: Yaş platelet indeksi.



Şekil 1. Kronik hepatitli hastalarda belirgin fibrozisi saptamak için APRI skoru, AP indeksi, FIB-4 testi ve AST/ALT oranının ROC eğrisi.

Tablo 3. APRI, AP indeksi, FIB-4 skoru ve AST/ALT oranının belirgin fibrozisi saptamadaki duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerleri

	Fibrozisi yok [n= 80 (%)]	Fibrozisi var [n= 34 (%)]	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD %	NPD %
• Toplam hasta						
APRI ≤ 0.5	26 (33)	3 (9)	33	91	90	37
APRI > 0.5	54 (67)	31 (91)				
APRI ≤ 1.5	70 (88)	22 (65)				
APRI > 1.5	10 (12)	12 (35)	35	88	55	76
• Yaş-trombosit						
AP < 5	76 (95)	22 (65)				
AP > 6	4 (5)	12 (35)	35	95	75	78
• FIB-4 skoru						
≤ 1.45	70 (88)	14 (41)	88	59	83	67
> 1.45	10 (12)	20 (59)				
< 3.25	70 (88)	18 (53)				
≥ 3.25	10 (12)	16 (47)	47	88	62	80
• AST/ALT < 1	71(89)	29 (85)				
• AST/ALT ≥ 1	9 (11)	5 (15)	15	89	36	71

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, APRI: AST/trombosit oranı, AP: Yaş platelet oranı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

oranı %67'inde belirgin fibrozisin varlığı veya yokluğunu doğru olarak saptamıştır.

TARTIŞMA

Karaciğer biyopsisinin yaygın kullanımına rağmen bazı kısıtlayıcı yönlerinin olması yeni, invaziv olmayan ve karaciğerdeki fibrozisi doğru olarak gösteren yeni yöntemlere olan gereksinimi artırmıştır^[22]. Bu gelişmeler doğrultusunda fibrozisin direkt göstergeleri, fibrozisin indirekt göstergeleri ve kombine yöntemler kullanılmaya başlanmıştır^[5].

Bu çalışmada, APRI skoru, AP indeksi, FIB-4 skoru ve AST/ALT oranı gibi kolay, invaziv olmayan, tekrarlanabilen ve rutin laboratuvar testleri kullanılarak uygulanabilen dört yöntemin belirgin fibrozisi saptamadaki etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

AP indeksi özellikle KHC hastalarında yaş ve trombosit sayısına 0 ile 5 arasında bir puan verilerek hesaplanan bir indekstir. Bu konuda KHC hastalarında yapılan çalışmalarda, AP indeksinin belirgin fibrozisi saptamadaki tanısallığını gösteren parametre olan EAA sırasıyla 0.74, 0.72 ve 0.78 olarak bildirilmiştir^[15,17,18]. Çalışmamızda bu skor için hesaplanan değer 0.78 olarak bulunmuştur.

KHB hastalarında AP indeksi, fibrozisin varlığı ya da yokluğunu %75 oranında doğru saptamıştır. Bununla birlikte AP indeksinin bütün prediktif değerlerinin KHC hastalarında yapılan çalışmalardan daha düşük olduğu görülmüştür. Bu farklılığın bir nedeni çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalamasının daha düşük olması olabilir. Sözü geçen çalışmalarda AP indeksinin duyarlılığı %45-52 ve özgüllüğü %90-96 arasında değişmektedir^[15,17,18]. Bizim çalışmamızda duyarlılık %35 ve özgüllük %88 olarak bulunmuştur. Benzer sonuçların bulunması bu indeksin KHB hastalarında da kullanılabileceğini göstermiştir.

APRI, AST ve trombosit sayısı gibi kronik hepatitli hastaların rutin takibinde kullanılan parametrelere dayanarak hesaplanan bir orandır. Çalışmamızda APRI ile fibrozisin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmüştür. KHB'li hastalarda saptadığımız ROC eğrisi altında kalan alan 0.73'tür. Bu konuda KHC'li hastalarda yapılan çalışmalarda bulunan EAA değerlerinin 0.78-0.84 arasında değiştiği görülmüştür^[13,15,23,24]. Buna karşılık KHB hastalarında yapılan benzer çalışmalarda bulunan değerler 0.63 ve 0.65'tir^[14,25]. Çalışmamızda bu değerlerin yüksek bu-

lunmasının nedeninin, hasta grubumuzdaki HBeAg negatif hasta oranının diğer çalışmalara göre daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda APRI hastaların %33'ünde belirgin fibrozisin varlığı ya da yokluğunu doğru olarak saptamıştır. Bu oran Chrysantos ve arkadaşlarının çalışmalarında KHB hastaları için %34'tür^[14]. KHB hastalarında belirgin fibrozisi saptamada kullanılan APRI skorunun duyarlılığı ve özgüllüğünün, KHC'li hastalarda yapılan çalışmalarda elde edilen değerlerden daha düşük, KHB'li hastalarda yapılan çalışma sonuçları ile benzer olduğu görülmüştür.

AST/ALT oranı özellikle siroz hastalarında hastalığın seyrini ve prognozunu göstermede basit ve invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır ve bu hasta grubunda APRI skorundan daha faydalı olacağı belirtilmektedir^[26,27]. Ancak çalışmamızda AST/ALT oranıyla ileri derece fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışma grubumuzda sirozlu hastaların olmaması bu oranın tam olarak değerlendirilememesine neden olmuştur.

FIB-4 skoru, APRI skoruna benzemekle birlikte yaş ve serum ALT değerini de parametreleri arasına almış bir skordur. Belirgin fibrozisin varlığını ve yokluğunu göstermek için iki farklı kesim değeri kullanılmaktadır. Sterling ve arkadaşları tarafından bu skoru tanımlandığı ve HCV/HIV koinfeksiyonu olan hastalarla yaptıkları çalışmalarında, belirgin fibrozisin yokluğunu saptamada NPD %90 olarak saptanırken, duyarlılık %70 olarak bildirilmiştir^[16]. Bizim çalışmamızda FIB-4 skoru ≤ 1.45 olduğunda duyarlılık %83, PPD %83 olarak bulunmuştur. Buna karşılık FIB-4 skorunun ≥ 3.25 olmasının belirgin fibrozisi göstermede duyarlılığı %47, NPD %80 olarak bulunmuştur. Bu testin KHB hastalarında belirgin fibrozis varlığını ya da yokluğunu göstermede kullanılabileceği, ancak test sonucunun diğer yöntemlerle desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda incelediğimiz dört testin belirgin fibrozisi saptamadaki doğrulukları karşılaştırıldığında; en iyi sonuçlar FIB-4 skoru ve AP indeksi ile hesaplanmıştır. Yaş fibrozisi belirlemede önemli bir faktördür. Çalışmamızda yaşı içeren testlerin daha başarılı olduğu görülmüştür. Diğer önemli bir konu da KHC hastalarında daha iyi sonuçlar veren bu testlerin KHB hastalarında aynı başarıyı gösterememiş olmalarıdır. Sonuçlarımızın KHC hastalarında yapılan çalışmalardan farklı sonuç vermesinin bir nedeni olarak KHB ve KHC hastalarında fibrozisin patogenezindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünül-

müştür. Karşılaştırdığımız testlerin duyarlılık ve özgüllüklerini artıracak ek testlerin yapılamaması, çalışmamızın retrospektif özelliği nedeniyle önemli bir sınırlayıcı faktör olarak kabul edilmiştir. Bu konuda HBeAg pozitif ve negatif hastaların ayrı ayrı değerlendirildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-61.
2. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1):3-8.
3. Shindo M, Hamada K, Nishioji K, Muramatsu A, Oda Y, Okuno T. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2004;39:260-7.
4. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med* 2001;344:495-500.
5. Crespo J. The art of predicting fibrosis in hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:153-60.
6. Mardini H, Record C. Detection of assessment and monitoring of hepatic fibrosis: Biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem* 2005;42:441-7.
7. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
8. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1356-8.
9. Hui AY, Chan HL, Wong VW, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005;100:616-23.
10. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.
11. Zeng M, Lu L, Mao Y, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005;42:1437-45.
12. Thuluvath PJ, Krok KL. Noninvasive markers of fibrosis for longitudinal assessment of fibrosis in chronic liver disease: Are they ready for prime time? *Hepatology* 2005;100:1981-3.
13. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.
14. Chrysantos NV, Papatheodoritis GV, Savvas S, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:389-96.

15. Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1376-82.
16. Sterling RK, Lissen E, Clumerk N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.
17. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: A simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat* 1997;4:199-208.
18. Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratzu V, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2003; 48:146-53.
19. Sheeth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 44-8.
20. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
21. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scherur PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
22. Friedman SL. Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *Am J Med* 1999;107:27-30.
23. Al-Mohri H, Cooper C, Murphy T, Klein MB. Validation of simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med* 2005;6:375-8.
24. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
25. Wai CT, Cheng CL, Wee A, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver International* 2006;26:666-72.
26. Giannini E, Testa R. Noninvasive diagnosis of fibrosis: The truth is rarely pure and never simple. *Hepatology* 2003;38:1312-3.
27. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-9.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Cemal BULUT

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

06340 Cebeci-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 21.12.2006

Kabul Tarihi: 05.04.2007