
Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Gelişen Fibrozisin Saptanmasında Aspartat Aminotransferaz/Trombosit Oranının Değerlendirilmesi

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

* SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

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

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

ÖZET

Karaciğerde oluşan fibrozisin saptanmasında aspartat aminotransferaz/trombosit oranı (APRI), hastaların rutin takibinde kullanılan parametrelerinden yararlanılarak hesaplanan bir orandır. Bu çalışmada APRI skorunun kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC)'li hastalardaki belirgin fibrozisi saptamadaki yeri araştırılmıştır. Bu retrospektif çalışmaya 1999-2005 yılları arasında kliniğimize başvuran KHB ve KHC infeksiyonu olan ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalar dahil edilmiştir. APRI skorunun ≤ 0.5 olması, hastalarda belirgin fibrozisin bulunmadığını ve APRI skorunun > 1.5 olması, hastalarda belirgin fibrozisin varlığı olarak kabul edilmiştir. Fibrozis skoru 0 ve 1 olanlar düşük, 2 ve üzeri olanlar ise ileri/belirgin fibrozis olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya 97 (%63)'si erkek, 58 (%37)'i kadın olmak üzere 155 hasta alındı. Hastaların 41'inde KHC ve 114'ünde KHB infeksiyonu vardı. Hastaların ortalama Knodell skoru 8.5 ± 3.6 ve ortalama fibrozis evresi 1.3 ± 1.0 olarak tespit edildi. Fibrozis evresi 2 ve daha üzerinde olan ve belirgin fibrozisi olan 50 hastanın 34'ünde KHB ve 16'sında KHC mevcuttu. Belirgin fibrozisi olan hastalarda ortalama yaş ve gama-glutamil transpeptidaz değerleri ile Knodell skoru diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Buna karşılık ortalama trombosit sayısı belirgin fibrozisli hastalarda diğer hastalara göre daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Kırk üç hastada APRI skoru ≤ 0.5 olarak saptandı. Bu hastaların 8 (%18)'inde; APRI skoru $0.5 < APRI \leq 1.5$ olan 87 hastanın 29 (%33)'ünde ve APRI skoru > 1.5 olan 23 hastanın 13 (%57)'ünde belirgin fibrozis vardı. APRI skoru > 1.5 olan grupta belirgin fibrozis daha yüksek oranda saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). APRI ≤ 0.5 ve APRI > 1.5 'in belirgin fibrozisin varlığını ve/veya yokluğunu doğru olarak hesaplama oranı tüm hastalar değerlendirildiğinde %31 idi. Sonuç olarak; APRI skoru karaciğerdeki fibrozisin varlığı ve derecesini saptamada karaciğer biyopsisinin yerini tutmadığı görülmüştür, ancak karaciğer biyopsisinin yapılmadığı hastalarda karaciğerdeki fibrozisi saptamaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, Kronik, Hepatit C, Fibrozis

SUMMARY

Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index for the Evaluation of Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis

The aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), developed for the diagnosis of significant liver fibrosis, and is calculated by the simple parameters used for the routine follow-up of the chronic hepa-

titis patients. The aim of this study was to evaluate the value of APRI for predicting significant fibrosis in chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) patients. CHB and CHC patients who were admitted to our clinic and were performed liver biopsy between 1999 to 2005 were included into the study. APRI values of 0.5 or less and greater than 1.5 were evaluated for predicting significant fibrosis. Fibrosis was considered to be insignificant in cases with scores 0 to 1 and significant in cases with scores 2 and 3. Ninety-seven male and 58 female patients were included into the study. CHB was present in 114 patients and CHC was present in 41 patients. Average Knodell and fibrosis score of the patients were 8.5 ± 3.6 and 1.3 ± 1.0 , respectively. Significant fibrosis was detected in 50 of 155 patients and 34 of them were infected with CHB. CHC were detected in rest of them. Average age, serum gamma-glutamyl-transpeptidase, Knodell scores and thrombocytopenia were detected statistically high in patients with significant fibrosis ($p < 0.05$). Significant fibrosis was observed in 8/43 patients with $APRI \leq 0.5$, 29/87 (%33) patients with $0.5 < APRI \leq 1.5$ and 13/23 (%57) patients with $APRI > 1.5$ ($p < 0.05$). The combination of $APRI \leq 0.5$ and $APRI > 1.5$ classified correctly %31 of patients with and without significant fibrosis. In conclusion, APRI can not replace liver biopsy for the detection of significant fibrosis in chronic hepatitis patients, but it might be helpful in cases in which liver biopsy could not be performed.

Key Words: Hepatitis B, Chronic, Hepatitis C, Fibrosis

Kronik viral hepatitler kronik karaciğer hasarının en önemli nedenleri arasındadır, siroz ve hepatoselüler karsinomaya neden olabilmektedir. Kronik viral hepatitli hastalarda tedavinin planlanması ve hastalığın prognozunu belirlenmesi amacıyla kullanılan en önemli kriterler karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar aktivitenin ve fibrozisin derecesidir^[1]. Karaciğerdeki fibrozisi saptamak için değişik invaziv ve invaziv olmayan yöntemler kullanılmaktadır^[2-4]. Bu yöntemler arasında karaciğer biyopsisi altın standart yöntemdir, ancak biyopsinin invaziv bir yöntem olması nedeniyle, son yıllarda karaciğerde oluşan fibrozisi tespit etmek için invaziv olmayan pek çok tanısal yöntem geliştirilmiştir. Ekografi, elastografi, manyetik rezonans görüntüleme, hematolojik ve biyokimyasal test ve/veya bu testlerin değişik kombinasyonlarından oluşan farklı serolojik indeksler bu yöntemler arasındadır^[2-6]. Bu yöntemlerden birisi de aspartat aminotransferaz (AST) trombosit sayısı oranının hesaplandığı [Aspartat aminotransferaz platelet ratio index (APRI)] APRI skorudur. Son yıllarda geliştirilen bir skorlama sistemi olan APRI, hastaların rutin takibinde kullanılan parametrelerin kullanıldığı, kolay hesaplanabilen ve belirgin fibrozisi ve sirozu anlamlı oranda yakalayabilen bir hesaplama yöntemidir^[7].

Bu çalışmada, APRI skorunun kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC)'li hastalardaki belirgin fibrozisi saptamadaki yeri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif çalışmaya 1999-2005 yılları arasında SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İn-

feksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran, 16 yaş ve üzeri KHB ve KHC enfeksiyonu olan ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalar dahil edilmiştir. Daha önce tedavi alan hastalar, hepatit B ile birlikte hepatit C ve/veya delta hepatiti koinfeksiyonu saptanan hastalar ile biyopsi sonucu yetersiz materyal olarak rapor edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

KHC tanısı altı aydır antihepatit C virüsü (anti-HCV) pozitifliği ile birlikte HCV-RNA pozitifliği ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin normal ALT değerinden yüksek ve/veya normal olması ile; KHB tanısı ise altı ay süresince HBsAg pozitifliği ve ALT'nin normal değerden yüksek olmasıyla konulmuştur.

Tüm biyopsi materyalleri aynı kişi tarafından değerlendirilmiştir. Grade ve evrelemenin yapılmasında Knodell histolojik aktivite skoru kullanılmıştır^[8]. Karaciğer biyopsilerindeki fibrozis varlığı Scheuer skoruna göre yapılmıştır^[9]. Fibrozis skoru 0 ve 1 olanlar düşük, 2 ve üzeri olanlar ise ileri/belirgin fibrozis olarak kabul edilmiştir.

Hastaların biyopsi yapıldığı günkü ALT, AST, gamma-glutamyl transpeptidaz (GGT), alkalin fosfat (AF) ve hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayılarını değerlendirmeye alınmıştır. APRI skoru belirtildiği gibi hesaplanmıştır^[7].

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

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

Tüm veriler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kalitatif değişkenler için ki-kare testi, kantitatif değişkenler için ise Student's t testi kullanılmıştır. APRI skorunun fibrozisi göstermedeki kesinliğini göstermek için ROC eğrisi çizdirilmiştir. Korelasyon testi olarak Spearman testi kullanılmış, p değeri 0.05'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 97 (%63)'si erkek, 58 (%37)'i kadın olmak üzere 155 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 37.7 ± 13.0 yıl idi. Hastaların başvurularında ortalama hastalık yaşları 37 ay (6-276 ay) idi. Çalışmaya alınan hastaların 41'i KHC ve 114'ü KHB idi. Hastaların 16 (%10)'sında ALT düzeyi, 37 (%24)'sinde AST düzeyi normal saptandı. Karaciğer biyopsisinde ortalama Knodell skoru 8.5 ± 3.6 ve ortalama fibrozis evresi 1.3 ± 1.0 olarak tespit edildi. Hastaların bazı laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. KHB'li hastaların %61'i anti-HBe ve %39'unda HBeAg pozitif olarak bulundu.

KHB'li ve KHC'li hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır; KHB'li hastaların KHC'li hastalara göre daha genç olduğu, ortalama AST, ALT ve AF değerlerinin KHB'li hastalarda, ortalama Knodell skorunun ise KHC'li hastalarda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p > 0.05$), (Tablo 1). Ortalama fibrozis evresi KHC'li hastalarda

daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmadı ($p > 0.05$).

Fibrozis evresi 2 ve daha üzerinde olan ve belirgin fibrozisi olan 50 hastanın 34'ünde KHB ve 16'sında KHC mevcuttu. Belirgin fibrozis saptanan hastalar ile diğer hastalara ait laboratuvar ve histolojik özellikler Tablo 2'de verilmiştir. Belirgin fibrozisi olan hastalarda ortalama yaş ve GGT değerleri ile Knodell skoru diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$), (Tablo 2). Buna karşılık ortalama trombosit sayısı belirgin fibrozisli hastalarda diğer hastalara göre daha düşük saptandı ($p < 0.05$). KHB ve KHC'li hastalar ayrı olarak belirgin fibrozis varlığı açısından kendi içlerinde değerlendirildiğinde; belirgin fibrozisi olan KHB hastalarında yukarıda belirtilen parametrelere ek olarak ortalama AST değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). Belirgin fibrozisli KHC hastalarında sadece Knodell skorları, belirgin fibrozisi olmayan KHC hastalarına göre daha yüksek saptandı ($p < 0.05$) ve bakılan diğer parametrelerde istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Hastaların APRI skoru belirtilen yöntemle hesaplandı, sonuçlar Tablo 3'te sunulmuştur^[7]. APRI skoru ile fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = 0.30$ ve $p < 0.01$). APRI skorunun ≤ 0.5 olması, hastalarda belirgin fibrozisin bulunmadığı ve APRI skorunun > 1.5 olması, hastalarda belirgin fibrozisin varlığı olarak kabul edildi.

Tablo 1. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastaların bazı laboratuvar ve histolojik özellikleri

	KHB (n= 114)	KHC (n= 41)	Toplam (n= 155)	p
• Cinsiyet(E/K)	80/34	17/24	97/58	0.002
• Yaş	33.8 ± 11.4	48.5 ± 10.8	37.7 ± 13.0	0.000
• Hemoglobin	12.5 ± 5.1	11.5 ± 5.4	12.3 ± 5.2	0.267
• Beyaz küre	6764 ± 1974	6360 ± 2136	6659 ± 2018	0.278
• Trombosit	205.7 ± 62.9	219.1 ± 74.7	209.2 ± 66.3	0.267
• ALT	124.8 ± 76.2	78.2 ± 39.4	112.5 ± 71.4	0.000
• AST	76.0 ± 43.7	52.2 ± 20.6	69.7 ± 40.3	0.001
• AF	78.1 ± 52.1	56.1 ± 42.2	72.3 ± 50.6	0.016
• GGT	41.1 ± 36.5	45.8 ± 54.4	42.4 ± 41.8	0.538
• Knodell Skoru	8.1 ± 3.7	9.6 ± 2.9	8.5 ± 3.6	0.021
• Fibrozis	1.24 ± 1.06	1.54 ± 0.98	1.32 ± 1.04	0.115
• ALT/AST oranı	1.69 ± 0.64	1.54 ± 0.92	1.65 ± 0.72	0.266

KHB: Kronik hepatit B, KHC: Kronik hepatit C, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, AF: Alkalen fosfataz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz.

Tablo 2. Belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastaların bazı demografik, laboratuvar ve histolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Belirgin fibrozisi olan hastalar (n= 50)	Belirgin fibrozisi olmayan hastalar (n= 105)	p
• Cinsiyet (E/K)	64/41	33/17	0.668
• Yaş	45.1 ± 10.9	34.2 ± 12.5	0.000
• Hemogloblin	11.6 ± 5.7	12.6 ± 4.9	0.262
• Beyaz küre	6302 ± 2007	6830 ± 2010	0.128
• Trombosit	185.4 ± 74.7	220.5 ± 62.3	0.002
• ALT	116.9 ± 77.9	110.3 ± 68.2	0.591
• AST	77.5 ± 41.5	66.0 ± 39.46	0.096
• AF	69.5 ± 43.0	73.7 ± 54.1	0.629
• GGT	56.1 ± 48.0	35.8 ± 37.0	0.004
• Knodell Skoru	12.1 ± 2.4	6.7 ± 2.6	0.000
• Fibrozis	2.66 ± 0.48	0.68 ± 0.47	0.000
• ALT/AST oranı	1.52 ± 0.67	1.72 ± 0.74	0.112

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, AF: Alkalen fosfataz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz.

Kırk üç hastada APRI skoru ≤ 0.5 olarak saptandı. Bu hastaların 8 (%18)'inde, APRI skoru $0.5 < APRI \leq 1.5$ olan 87 hastanın 29 (%33)'unda ve APRI skoru > 1.5 olan 23 hastanın 13 (%57)'ünde belirgin fibrozis vardı. APRI skoru > 1.5 olan grupta belirgin fibrozis daha yüksek oranda saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Belirgin fibrozisi olmayan hastalarda APRI skorunun ≤ 0.5 olmasının duyarlılığı %33, özgüllüğü %84 olarak bulundu. Belirgin fibrozisi olmayan hastalarda APRI ≤ 0.5 olmasının pozitif prediktif değeri (PPD) %81 ve negatif prediktif değeri (NPD) %38 olduğu görüldü. Belirgin fibrozisi olan hastalarda APRI skorunun > 1.5 olmasının duyarlılığı %26, özgüllüğü ise %90'dı. Bu değerlerin PPD ve NPD sırasıyla %57 ve %72 olarak hesaplandı.

APRI skorunun belirgin fibrozisi saptamadaki duyarlılığı sadece KHB hastaları değerlendirildiğinde %35, özgüllüğü ise %88'di. Aynı oranların KHC'li hastalarda ise %6 ve %100 olduğu görülmüştür. APRI ≤ 0.5 ve APRI > 1.5 'in belirgin fibrozisin varlığını ve/veya yokluğunu doğru olarak hesaplama oranı tüm hastalarda %31, KHB hastalarında %33 ve KHC hastalarında %24 olarak tespit edildi (Tablo 3).

Belirgin fibrozisin saptanması için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (EAA) 0.69 olarak saptandı (Şekil 1). EAA, KHB hastaları için 0.73 ve KHC hastaları için ise 0.63 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

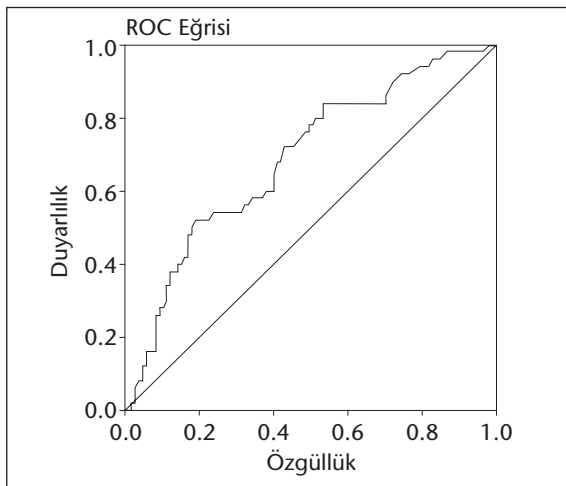
Kronik viral hepatitler karaciğerde fibrozisle seyreden ve siroza yol açabilen ilerleyici bir hastalıktır. Karaciğerde oluşan fibrozisin belirlenmesinde en sık kullanılan ve altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir, ancak invaziv bir girişim olması, komplikasyonlara neden olabilmesi, karaciğerin çok küçük bir parçası (yaklaşık olarak 1/50.000) alındığı için karaciğer morfolojisinin bazen tam olarak değerlendirilememesi, yetersiz materyal alınmasına bağlı ($< 1-1.5$ cm) örnekleme hataları, hastaların 12-24 saat hastanede yatırlamak zorunda olunması, tekrar gerektiğinde hastalar tarafından kabul oranının düşük olması ve işlem maliyeti karaciğer biyopsisinin uygulanabilirliğini etkilemektedir.^[2-4,6]

Karaciğer biyopsisinin yaygın kullanımına rağmen bu kısıtlayıcı nedenler yeni, invaziv olmayan ve karaciğerdeki fibrozisi doğru olarak gösteren alternatif yöntem arayışlarına yol açmıştır^[10]. Bu arayışlar sonucunda fibrozisin direkt göstergeleri, fibrozisin indirekt göstergeleri veya kombine yöntemler olmak üzere değişik modeller kullanılmaya başlanmıştır^[2]. Fibrozisi belirlemede kullanılacak ideal bir yöntem, karaciğere spesifik, fibrozisin derecesini doğru olarak gösteren, her laboratuvarında kolayca uygulanabilen, tekrarlanabilen, standardizasyonu kolay ve ucuz bir yöntem olmalıdır.^[2,4] Apolipoprotein A1, haptoglobulin, α -2 mikroglobulin, hiyaluronik asit,

Tablo 3. APRI skorunun belirgin fibrozisi saptamadaki prediktif değeri

	Belirgin fibrozis yok		Belirgin fibrozis var		Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD %	NPD %
	n	%	n	%				
• Toplam hasta								
APRI ≤ 0.5	35	33	8	16	33	84	81	38
APRI > 0.5	70	67	42	84				
APRI ≤ 1.5	95	90	37	74	26	90	57	72
APRI > 1.5	10	10	13	26				
• KHB								
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
• KHC								
APRI ≤ 0.5	9	36	5	31				
APRI > 0.5	16	64	11	69	36	64	64	41
APRI ≤ 1.5	25	100	15	94				
APRI > 1.5	0	0	1	6	6	100	100	63

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, KHB: Kronik hepatit B, KHC: Kronik hepatit C.



Şekil 1. Kronik hepatitli hastalarda belirgin fibrozisi saptamak için APRI skorunun ROC eğrisi (EAA değerinin 1 olması ideal testin özelliğidir, buna karşılık EAA'nın 0.5 veya daha küçük olması testin tanısız değerinin olmadığını gösterir).

pro-kollajen proteinleri, tip I, III ve IV kollajen proteinleri, GGT, AST ve ALT, AST/ALT oranı, trombosit sayısı, fibrozisin göstergeleri olarak tek başlarına veya diğer biyokimyasal veya hematolojik testlerle birlikte değişik skor modelleri içinde kullanılmışlardır.^[2-4,6,7,11]

APRI skoru ilk olarak Wai ve arkadaşları tarafından KHC hastalarında tanımlanan, AST ve trombosit sayımı gibi günlük pratikte sıklıkla kullanılan ve karaciğerdeki fibrozisten etkilenen iki testle hesaplanabilen kolay ve invaziv olmayan bir yöntemdir.^[7] Yapılan çeşitli çalışmalarda karaciğerdeki fibrozisin artmasıyla birlikte hepatositlerde trombopoetin yapımında azalma olduğu ve bunun sonucunda trombositopeni geliştiği bildirilmiştir.^[12,13] İleri karaciğer hastalıklarında mitokondriyal hasar gelişmekte ve bunun sonucunda da serum AST seviyelerinde yükselmeler olabilmektedir.^[14,15] Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak belirgin fibrozisli hastalarda ortalama trombosit seviyesi belirgin fibrozisi olmayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır. Serum AST seviyesi belirgin fibrozisi olan KHB'li hastalarda daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda APRI skoru ile fibrozisin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte saptadığımız ROC EAA (0.69) Wai ve arkadaşlarının çalışmalarında saptadıkları değerden (0.80) daha düşüktür.^[7] Kronik hepatitli hastalarda yapılan diğer çalışmalarda bu değer 0.65-0.84 arasında değiştiği görülmüştür.^[16-20] Çalışmamız sonucunda saptanılan değer diğer araştırmacıların sonuçlarına göre daha düşüktür. Bu düşüklüğün nedeni hasta grubumuzun yaş or-

talamasının diğer çalışmalara göre daha genç olması nedeniyle hastalarımızda belirgin fibrozisin gelişmemesine ve KHB'li hastalarımızın sayısının daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamız sonucunda APRI, hastaların %31'inde fibrozisin olması ya da olmamasını doğru olarak saptamıştır. Bu oran Chrysantos ve arkadaşlarının çalışmalarında %36, Wai ve arkadaşlarının çalışmalarında ise %50'dir^[7,16]. Çalışmamızda APRI skorunun belirgin fibrozisi göstermedeki duyarlılığı %26, özgüllüğü %91 olarak saptanmıştır. Bu oranlar Chrysantos ve arkadaşlarının çalışmalarında sırasıyla %31 ve %86, Wai ve arkadaşlarının çalışmalarında ise %41 ve %95 olarak bildirilmiştir^[7,16]. APRI skorunun duyarlılığının incelendiği diğer bazı çalışmalarda bu oranın %41-54.2 arasında değiştiği görülmüştür^[18,19,21]. APRI skorunun fibrozisi saptama oranındaki bu farklılıklar araştırmacıların çalışma popülasyonu olarak aldıkları kronik hepatitli hastaların KHB veya KHC olmasıyla ilişkili olabilir. APRI skorunun duyarlılığının yüksek saptanıldığı çalışmalar incelendiğinde çalışma grubunun sadece KHC'li hastalardan oluştuğu görülmüştür. Çalışmamızda hem KHB ve KHC'li hastalar incelenmiştir. KHB hasta sayısının fazla olması APRI skorunun duyarlılığının daha düşük olarak saptanmasının nedeni olabilir. Bu sonuca etki eden bir başka faktörde fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılan derecelendirme yöntemleri arasındaki farklılıktan kaynaklanabilir. Çalışmamızda fibrozisin derecelendirilmesi için Scheurer evrelendirme sistemi kullanılmıştır. Diğer çalışmalar incelendiğinde fibrozisin derecelendirilmesinde Ishak evrelendirme sisteminin kullanıldığı görülmüştür. Bu iki evreleme sistemi arasındaki farklılıklar da APRI skorunun duyarlılığını etkileyebileceği düşünülmüştür.

Sadece KHB hastalarının dahil edildiği bir çalışmada APRI skorunun duyarlılığı %71.2 ve özgüllüğü %70.3 olarak bildirilmiştir^[22]. Bu çalışmada belirgin fibrozisi saptamak için APRI skorunun üst değeri daha düşük bir değer olarak seçilmiş olması (APRI= 1) bu farklılığın nedeni olabilir.

Çalışmamızda KHB'li hastalarda APRI skoru \leq 0.5 olması durumunun PPD daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık KHC'li hastalarda belirgin fibrozisin varlığını destekleyen APRI skoru $>$ 1.5 olmasının PPD daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar APRI skorunun KHB'li hastalarda belirgin fibrozisin yokluğunu, KHC'li hastalarda belirgin fibrozisin varlığını göstermede daha başarılı olduğunu göstermiştir.

Kronik viral hepatitli hastalarda AST ve ALT değerlerinin dalgalanma göstermesi APRI skorunun kullanılmasını sınırlayan en önemli nedenlerdir. AST

değeri normal veya normale yakın hastalarda daha düşük APRI değerlerinin ileri derece fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmesi bu sorunu çözebilir^[23].

Çalışmamızda yaş, ortalama trombosit sayısı ve ortalama GGT düzeyi ileri düzey fibrozisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde AST, AF, yaş, GGT, kolesterol, protrombin zamanı da fibrozis olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır^[16,24]. AST/ALT oranı özellikle siroz hastalarında hastalığın seyrini ve prognozunu göstermede kullanılan basit ve invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır ve bu hasta grubunda APRI skorundan daha faydalı olacağı belirtilmektedir^[25,26]. Bizim çalışmamızda bu oranla ileri derece fibrozis arasındaki ilişkiye bakılmış istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak; APRI skoru çalışmamızda belirgin fibrozisin varlığını/yokluğunu %31 oranında saptamıştır. Bu yöntemin karaciğerdeki fibrozisin varlığı ve derecesini saptamada karaciğer biyopsisinin yerini tutmadığı görülmüştür, ancak karaciğer biyopsisi yapılamayan hastalarda karaciğerdeki fibrozisi saptamaya yardımcı olabilir. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):47-56.
2. Crespo J. The art of predicting fibrosis in hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:153-60.
3. 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.
4. Mardini H, Record C. Detection assesment and monitoring of hepatic fibrosis: Biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem* 2005;42:441-7.
5. Myers RP, Tainturier MH, Ratzu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222-30.
6. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):161-72.
7. Wai CT, Greenon 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.
8. 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.

9. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scherurer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
10. Friedman SL. Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *Am J Med* 1999;107:27-30.
11. 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. *J Viral Hep* 1997;4:199-208.
12. Adinolfi LE, Giordo MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001;113:590-5.
13. Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, Morino Y. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozymes: Evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology* 1985;5:367-75.
14. Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002;122:366-75.
15. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A, et al. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: A sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1984;4:893-6.
16. Chrysantos NV, Papatheodoritis GV, Savvas S, et al. Aspartate aminotransferase to platelet index ratio for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:389-96.
17. Myers RP, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis: A comparison with historical features in patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2419-25.
18. 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.
19. Lakner 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.
20. 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.
21. Romero Gomez M, del Campo M, Otero MA, et al. Comparative study of two models that use biochemical parameters for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 2005;124:761-4.
22. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, et al. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:340-7.
23. Fabris C, Smirne C, Toniutto P, et al. Assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: The role of AST to platelet ratio index. *Clin Biochem* 2006;39:339-43.
24. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92.
25. Giannini E, Rosso D, Botto F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218-24.
26. Giannini E, Testa R. Noninvasive diagnosis of fibrosis: The truth is rarely pure and never simple. *Hepatology* 2003;38:1312-3.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. M. Arzu YETKİN

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

06340 Cebeci-ANKARA

e-mail: arzumyetkin@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 01.08.2006

Kabul Tarihi: 07.12.2006