



Kronik Hepatit B Hastalarında Karaciğer Biyopsi Sonuçları ile İnvaziv Olmayan Skorlama Yöntemleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Examination of the Correlation Between Liver Biopsy Outcomes and Non-Invasive Scoring Techniques in Patients with Chronic Hepatitis B

Yeliz ÇİÇEK¹(iD), Mustafa Kemal ÇELEN²(iD)

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Makale atfı: Çiçek Y, Çelen MK. Kronik hepatit B hastalarında karaciğer biyopsi sonuçları ile invaziv olmayan skorlama yöntemleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. FLORA 2025;30(3):297-304.

ÖZ

Giriş: Karaciğer biyopsisi fibrozisi tanımlamada altın standart tanı yöntemi olmasına karşın komplikasyon riskinin olması, hastanede yatış gerektirmesi, tüm karaciğer dokusu yerine sadece örnek alınan yerdeki hasar hakkında bilgi vermesi, değerlendirmeyi yapan kişiye bağımlı olması, tekrarın zorluğu ve maliyetinin yüksek olması gibi nedenler, biyopsiden farklı olarak invaziv olmayan test geliştirme arayışına sebep olmuştur. Bu çalışmada hastaların biyopsi sonuçlarının invaziv olmayan fibrozis skorlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Araştırmaya 2016-2020 yılları arasında, 18 yaş ve üzeri, kronik hepatit B tanılı ve karaciğer biyopsisi enfeksiyon hastalıkları kliniğinde yapılan hastalar dahil edildi. Araştırmaya alınan hastaların biyopsi sonuçları eş zamanlı çalışılan tetkiklerden hesaplanan invaziv olmayan skorlar ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen 70 hastanın %54.29'u erkek olup hastaların yaş ortalaması 30.67 ± 10.52 yıl idi. Yapılan istatistiksel analizde histolojik aktivite indeksi (HAI) ile sadece aspartat aminotransferaz (AST) trombosit oranı indeksi (APRI) ($r = 0.285$, $p = 0.017$) arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanırken fibrozis ile APRI ($r = 0.41$, $p = 0.045$) ve Göteborg Üniversitesi siroz indeksi (GUCI) ($r = 0.310$, $p = 0.009$) arasında pozitif yönlü ilişki saptandı. İleri fibrozisli hastaları hafif fibrozisli hastalardan ayırırken, Hanley-McNeal testi kullanılarak yapılan area altı işletim karakteristik eğrisi altındaki alan [under the receiver operating characteristic curve (AUROC)] değerlerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel üstünlük sadece GUCI skorunda saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Her ne kadar karaciğer fibrozisi ve nekroinflamasyonunun değerlendirilmesinde biyopsi altın standart olarak kabul edilse de hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerde, yaygın kullanım imkanı olan invaziv olmayan tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, APRI ve GUCI skorlarının ileri fibrozis ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Özellikle GUCI skoru, yüksek AUROC değeri ile dikkat çekmiş ve tanısal performans açısından öne çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B; Karaciğer biyopsisi; Fibrozis; İnvaziv olmayan yöntemler; Serum biyobelirteçleri

Geliş Tarihi/Received: 30/01/2025 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 30/05/2025



Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası [CC BY-NC 4.0] Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.

©Telif Hakkı 2025 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 25.09.2025

ABSTRACT

Examination of the Correlation Between Liver Biopsy Outcomes and Non-Invasive Scoring Techniques in Patients with Chronic Hepatitis BYeliz ÇİÇEK¹, Mustafa Kemal ÇELEN²¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul Medipol University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Türkiye

Introduction: Although liver biopsy is the gold standard for diagnosing fibrosis, its risk of complications, need for hospitalization, limited sampling, operator dependence, difficulty of repetition, and high cost have prompted the search for non-invasive alternatives. In this study, we aimed to compare the biopsy results of our patients with non-invasive fibrosis scores.

Materials and Methods: The study included patients aged 18 and older who had been diagnosed with chronic hepatitis B (CHB) and had a liver biopsy at the infectious diseases clinic between 2016 and 2020. The biopsy results of the patients included in the study were compared to non-invasive ratings generated from contemporaneous tests.

Results: The study included 70 patients, 54.29% of whom were male, with a mean age of 30.97 ± 11.02 years. The statistical analysis revealed a significant positive correlation between histologic activity index (HAI) and only the aspartate aminotransferase (AST) platelet ratio index (APRI) ($r = 0.285$, $p = 0.017$), whereas fibrosis was significantly correlated with both APRI ($r = 0.241$, $p = 0.045$) and Goteborg University cirrhosis index (GUCI) ($r = 0.310$, $p = 0.009$). In the comparison of area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) values using the Hanley-McNeal test to distinguish patients with advanced fibrosis from patients with mild fibrosis, statistical superiority was observed only for the GUCI score ($p < 0.05$).

Conclusion: While biopsy is widely regarded as the gold standard for the assessment of liver fibrosis and necroinflammation, in regions where the disease is endemic, there is a need for widely accessible non-invasive diagnostic methods. APRI and GUCI scores were discovered to be substantially correlated with advanced fibrosis in this study. The GUCI score, in particular, garnered attention due to its exceptional diagnostic performance and high AUROC value.

Key Words: Hepatitis B; Liver biopsy; Fibrosis; Noninvasive techniques; Serum biomarkers

GİRİŞ

Hepatit B, etkili bir aşıya rağmen önemli bir kamu sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2022 yılında 254 milyon kişi kronik hepatit B (KHB) ile yaşamakta ve her yıl yaklaşık 1.2 milyon kişi enfekte olmaktadır. Her yıl yaklaşık bir milyon kişi KHB enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, 2016-2030 yılları arasında yeni enfeksiyonları %90 ve ölümleri %65 oranında azaltmayı hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmak için tedaviye erişimdeki engellerin aşılması ve tedavi kriterlerinin basitleştirilmesi gerekmektedir^[1].

Türkiye'den yapılan bir çalışmada, hepatit B yüzey antijen pozitifliği %4.57 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre ülkemiz, orta endemik grupta yer almaktadır^[2].

Kronik hepatit B nedeniyle takip edilen bir hastada tedavi kararı verilirken yaş ve aile öyküsü dikkate alınmakla birlikte hepatit B virüsü (HBV) DNA, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ve

karaciğer hastalığının derecesi kararın verilmesinde en önemli kriterlerdir. Karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde invaziv olmayan testlerin kullanımı artmasına rağmen karaciğer biyopsisi hala altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Karaciğer fibrozisini öngörmek, evrelemek ve prognozu tahmin etmek için invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesi araştırmaları sürmekte olup, bu süreçte hasta yaşı, görüntüleme teknikleri ve serum biyokimyasal parametrelerinin kullanımı önem kazanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, Mart 2015'te, kaynakları kısıtlı ülkelerdeki hastaların fibrozis düzeyinin tespiti amacıyla invaziv olmayan skorlama yöntemlerinden aspartat aminotransferaz (AST) trombosit oranı indeksi (APRI) ve fibrozis-4 (FIB-4)'ü önermiştir^[3,4].

Ülkemizde, Sağlıkta Uygulama Tebliği kriterlerine göre, KHB enfeksiyonunda İshak fibrozis skoru ≥ 2 veya histolojik aktivite indeksi (HAI) skoru ≥ 6 olan hastalar tedaviye uygun bulunmakta ve bu hastaların ilaç ödemeleri Sosyal Sigortalar Kurumu tarafından karşılanmaktaydı. Ancak 2 Kasım

2024'te Resmi Gazete'de yayımlanan tebliğat ile FIB-4 skoru >1.45 veya APRI >0.5 olan hastalar ile birlikte, 40 yaş üzerinde ve HBV DNA düzeyi 20.000 IU/mL olan hastaların da tedavisi geri ödeme kapsamına alınmıştır. Erken dönemde saptanan fibrozis ve başlatılan antiviral tedavi neticesinde hastalığın doğal seyrinde olumlu sonuçlar elde edilmektedir^[5-12].

Bu araştırmanın amacı, karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemi olan histopatolojik inceleme ile invaziv olmayan fibrozis skorları arasındaki ilişkiyi incelemek ve invaziv olmayan yöntemlerin klinik uygulamadaki yerini belirlemektir.

MATERYAL ve METOD

Araştırma kapsamında, Ocak 2016 - Aralık 2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde karaciğer biyopsisi yapılan, 18 yaş ve üzeri 70 naif hastanın tıbbi kayıtları incelenmiştir. Hastalar, karaciğer biyopsisinin potansiyel yararları ve riskleri hakkında bilgilendirilip yazılı onam almıştır. Sekiz saatlik açlık sonrası, ultrasonografi eşliğinde (General Electric HealthCare Ultrasound, Waukesha/Wisconsin) biyopsi alanı, aseptik koşullarda hazırlanıp lokal anestezi uygulanması sonrasında, 18G/25 cm otomatik biyopsi iğnesi (OPTICORE, matek Medikal, Ankara, Türkiye) kullanılarak hastaların karaciğer parankiminden örnek alınmıştır.

Hastaların HAI ve fibrozis derecesi, İshak skorlama sistemi kullanılarak belirlenmiş olup, veriler hastane bilgi sisteminden patoloji raporlarından elde edilmiştir^[13].

Noninvaziv Yöntemler

AST-ALT oranı

AST-ALT oranı (AAR), AST (U/L) / ALT (U/L) formülü ile hesaplanmakta olup, skorun >1 olması ileri fibrozis ile ilişkilendirilmektedir^[14].

AST trombosit oranı indeksi

AST trombosit oranı indeksi= [(AST / normal değerin üst sınırı) / trombosit sayısı (10⁹/L) x 100] formülü ile hesaplanmaktadır^[15].

Fibrozis 4 skoru

Fibrozis (FIB)-4 skoru= yaş (yıl) x AST (U/L) / trombosit sayısı (10⁹/L) x ALT (U/L) ½ formülü ile hesaplanmaktadır^[16].

Göteborg Üniversitesi siroz indeksi

Göteborg Üniversitesi siroz indeksi (GUCI)= Normal AST x INR x 100/trombosit sayısı (x10⁹ /L)^[17]. formülü ile yapılan bir hesaplamadır^[17].

Siroz diskriminant skoru

Aşağıdaki hasta laboratuvar sonuçları için verilen puanların toplanmasıyla hesaplanan siroz diskriminant skoru (CDS) skoru için formül aşağıdaki gibidir^[18].

CDS skoru= Trombosit sayısı + ALT/AST oranı + INR

Trombosit sayısı= >340000= 0; 280000-339000= 1; 220000-279000= 2; 160000-219000= 3; 100000-159000= 4; 40000-99000= 5; <40= 6.

ALT/AST oranı= >1.7= 0; 1.2-1.7= 1; 0.6-1.19= 2; <0.6= 3.

INR= < 1.1= 0; 1.1-1.4= 1;>1.4= 2.

Lok skoru

Lok skoru= -5.56 - [0.0089 x trombosit sayısı (10³ /mm³)] + [1.26 x (AST / ALT)] + [5.27 x INR] Lok = [exp (log odds)] / [1 + EXP (log odds)] formülü kullanılarak oluşturulmuş bir skor olup hepatit C hastalarını kapsayan bir kohort çalışması sonucunda geliştirilmiştir^[19].

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi amacıyla SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma (SS), kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde değerleri sunulmuştur. Gruplar, sayısal değişkenler için Student t testi; kategorik değişkenler ise ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Her skorun fibrozisi göstermedeki doğruluğunu belirlemek için alıcı işletim karakteristiği [receiver operating characteristic (ROC)] ve Youden indeksleri (duyarlılık + özgüllük - 1) hesaplanmıştır. Araştırmada alıcı işletim karakteristik eğrisi altındaki alan [area under receiver operating characteristic (AUROC)] değerinin 1 olması "ideal" olarak değerlendirilirken, AUROC'un 0.5 veya daha küçük olması testin tanısal değer olmadığını göstergesi olarak kabul edildi. Tanı doğruluğu, bu çalışmada belirlenen eşik değerler kullanılarak; duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve odds ratio (OR) ile hesaplandı. Çalışmada AUROC'lar, Hanley-McNeil testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

İncelenen 70 hastanın %54.29'u erkek olup hastaların yaş ortalaması 30.67 ± 10.52 yıl olarak saptandı. Toplam 72 hastanın yer aldığı çalışmada olguların, 70'i kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle izlenmekteydi. Hepatit B ve D koinfeksiyonu bulunan iki hasta analizlere dahil edilmedi. Bir hasta hemotoraks ile komplike olurken 71 hasta 24 saatlik takip sonrasında komplikasyonsuz taburcu edildi. Biyopsi öncesi radyoloji uzmanı tarafından yapılan abdomen ultrasonografisinde hastaların %2.1'inde karaciğerde yer kaplayan oluşum, %8.9'unda parankimde heterojen görünüm, %15.3'ünde hepatosteatoz saptanırken %73.6'sı normal olarak raporlandı. İshak evreleme sistemine göre fibrozis evreleri değerlendirildiğinde, en yüksek hasta sayısı evre 3'te gözlemlendi (%48.6; $n = 35$). Bunu evre 2 (%40.3; $n = 27$), evre 4 (%6.9; $n = 5$), evre 1 (%2.8; $n = 2$) ve evre 6 (%1.4; $n = 1$) izledi.

Evre 0 ve evre 5'te ise hasta bulunmamaktaydı.

Hastaların ortalama fibrozis skoru 2.64 ± 0.76 , HAI'si 4.24 ± 1.90 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel analizde HAI ile sadece APRI ($r = 0.285$, $p = 0.017$) arasında düşük, pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanırken fibrozis ile APRI ($r = 0.241$, $p = 0.045$) arasında düşük pozitif yönlü anlamlı ve GUCI ($r = 0.310$, $p = 0.009$) arasında düşük, pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de, fibrozis ve HAI'nin non-invaziv skorlama yöntemleri ile ilişkisi Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hastalar; hafif hepatiti şiddetli hepatitten ayırmak için incelendiğinde AAR, APRI, FIB-4, CDS, GUCI, Lok skorlarının "cut-off" değerleri sırasıyla >0.28 , >0.41 , >1.4 , >3 , >0.4 ve >0.14 olarak saptandı. Hafif hepatiti şiddetli hepatitten ayırmak için kullanılan sekiz non-invaziv fibrozis skoruna ait "cut-off", AUROC, duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve tanısal olasılık oranı değerleri Tablo 2 ve 3'te gösterilmiş-

Tablo 1. Kronik hepatit B ile takipli hastaların özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD	Minimum - maksimum
Yaş (yıl)	30.67 ± 10.52	18.00-62.00
ALT (U/L)	60.62 ± 104.07	7.90-704.00
AST (U/L)	42.39 ± 82.80	12.00-580.00
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	219795.16 ± 49949.20	113860.00-325000.00
AFP (KU/L)	2.37 ± 2.26	0.35-14.00
INR	1.04 ± 0.14	0.76-1.54
AAR	0.98 ± 0.64	0.04-3.08
APRI	0.53 ± 1.02	0.14-8.70
FIB-4	0.75 ± 0.59	0.04-3.41
CDS	4.14 ± 1.33	1.00-8.00
GUCI	0.65 ± 1.44	0.15-9.94
Lok	0.32 ± 0.20	0.03-0.96

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AFP: Alfa fetoprotein, INR: Uluslararası normalize oran, AAR: AST ALT oranı, APRI: AST trombosit oranı indeksi, FIB-4: Fibrozis 4 skoru, GUCI: Göteborg Üniversitesi siroz indeksi, CDS: Siroz ayırım skoru.

Tablo 2. Fibrozis ve HAI'nin invaziv olmayan skorlama yöntemlerinin ile ilişkisi

	AAR	APRI	FIB-4	CDS	GUCI	Lok
Korelasyon katsayısı (r)	-0.094	0.285	-0.032	0.071	0.219	0.027
p	0.437	0.017*	0.791	0.559	0.069	0.843
Korelasyon katsayısı (r)	-0.067	0.241	0.039	0.067	0.310	0.091
p	0.580	0.045*	0.746	0.584	0.009*	0.430

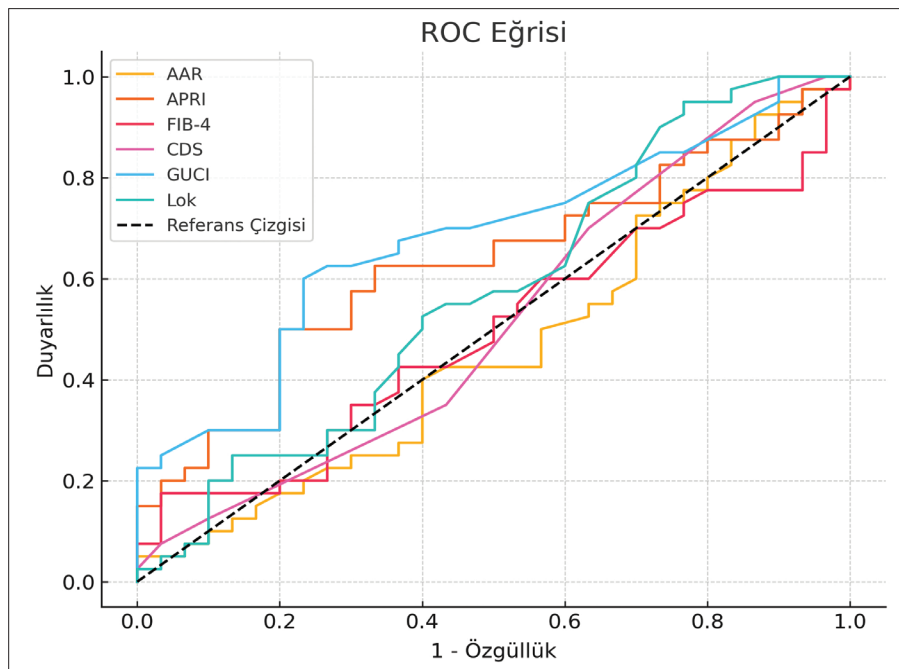
* $p < 0.05$ olarak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

HAI: Histolojik aktivite indeksi, AAR: AST ALT oranı, APRI: AST trombosit oranı indeksi, FIB-4: Fibrozis 4 skoru, GUCI: Göteborg Üniversitesi siroz indeksi, CDS: Siroz ayırım skoru.

Tablo 3. Hafif hepatitli (İshak evre 0-1-2) hastaların, şiddetli hepatitli (İshak evre 3-4-5-6) hastalar ile karşılaştırılması

Test	Cut-off	AUROC	p değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PÖD	NÖD	TTO
AAR	0.28	0.466	0.635	0.92	0.13	0.59	0.57	0.59
APRI	0.41	0.628	0.068	0.5	0.8	0.77	0.55	0.63
FIB-4	1.4	0.494	0.934	0.18	0.97	0.88	0.47	0.51
CDS	3.0	0.516	0.821	0.95	0.13	0.59	0.67	0.6
GUCI	0.4	0.677	0.012	0.6	0.77	0.77	0.59	0.67
Lok	0.14	0.571	0.313	0.95	0.23	0.62	0.78	0.64

AUROC: Area under - receiver operating characteristic, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, TOO: Tanısal olasılık oranı, KK: Korelasyon katsayısı, AAR: AST ALT oranı, APRI: AST trombosit oranı indeksi, FIB-4: Fibrozis 4 skoru, GUCI: Göteborg Üniversitesi siroz indeksi, CDS: Siroz ayırım skoru.

**Şekil 1.** Kronik hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisi için ROC analizi.

tir. Şekil 1'de KHB hastalarında karaciğer fibrozisi için ROC analizi özetlenmiştir. Hafif hepatiti olan hastayı şiddetli hepatiti olan gruptan ayırmada Hanley-McNeal testi kullanılarak yapılan AUROC değerlerinin karşılaştırmasında istatistiksel üstünlük sadece GUCI skorunda saptanmıştır ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Karaciğer hasarının erken ve invaziv olmayan yöntemlerle tespiti, tedaviye erken başlanması ve komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Kronik hepatit B enfeksiyonunun kesin tanısında biyopsi yapılmakta ve HAI ile fibrozis evrelerinin sınıflandırılmasında yaygın olarak İshak evreleme skoru kullanılmaktadır^[1,13].

Araştırmalar, karaciğer biyopsisinin görüntüleme eşliğinde ve deneyimli bir ekip tarafından yapılmasının komplikasyon riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Karaciğer biyopsilerinde ağrı ve bulantı gibi minör komplikasyonlar, hemoraji, hemobiliya, biliyer kolik, pnömotoraks, peritonit ve ölüm gibi majör komplikasyonlar görülebilmektedir.^[20-23] Bu çalışmada, kanama ile komplike olan bir hasta, kanama kontrolü sağlandıktan sonra tam iyileşme ile taburcu edilmiştir.

Literatürde, AAR'nin ≥ 1 olduğu durumlarda belirgin fibrozisi gösterme konusunda pozitif öngörü değerinin %90'a yakın olduğu; <1 olduğu durumlarda ise belirgin fibrozisin olmadığını

gösteren negatif öngörü değerinin %80 civarında olduğu belirtilmiştir^[24]. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada AAR ile fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır^[25]. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak AAR ile fibrozis arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmadaki AAR skorunun %59 pozitif öngörü değeri ve %57 negatif öngörü değeri ise literatürden düşük bulunmuştur. Bunun sebebinin AST ve ALT düzeylerindeki dalgalanmalar olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bir meta-analizde, APRI skorunun 0.5'in altına düştüğü durumlarda negatif öngörü değeri ve sirozu dışlama olasılığının arttığı; 1.5'in üzerine çıktığında ise pozitif öngörü değeri ve siroz olma olasılığının arttığı saptanmıştır. Ancak 0.5 ile 1.5 arasındaki orta kademe değerlerin kesin olarak hangi zonda yer aldığını net bir şekilde açıklamamaktadır^[26,27]. Akgül ve arkadaşları, Chrysanthos ve arkadaşları ile Zh ve arkadaşlarının yaptıkları üç ayrı çalışmada APRI ile fibrozis arasında bir ilişki saptanmaz iken, El-Yassin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APRI ile fibrozisin varlığı arasında ilişki saptanmıştır^[26-29]. Bu çalışmada HAI ile APRI ve fibrozis ile APRI arasında pozitif yönlü ilişki saptanmış olup pozitif öngörü değeri 0.77, negatif öngörü değeri 0.55 olarak saptandı.

Literatürde, FIB-4 skorunun KHB hastalarında belirgin fibrozis ve sirozu tahmin etmek için değerli olduğu, ancak fibrozis ve sirozu dışlamada yetersiz kaldığı vurgulanmıştır^[30]. Fibrozis-4 belirtici, ilk olarak Sterling ve arkadaşları tarafından insan immün yetmezlik virüsü ve hepatit C virüsü koinfeksiyonu sonucu gelişen hepatik fibrozisi değerlendirmek amacıyla kullanılmış olup, FIB-4'ün 1.45 altında olmasının ileri fibrozisi dışlamada yaklaşık %90 negatif öngörü değerine sahip olduğu vurgulanmıştır^[31]. Liu ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada; FIB-4 skorunun anlamlı fibrozis için "cut-off" değeri, 2.25 ve daha yüksek değerler olarak saptanmıştır^[32]. Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada FIB-4 ve yüksek tanı doğruluğuna sahip non-invaziv model iken, fibrozisi öngörmekte; FIB-4 için >1.19 "cut-off" değeri anlamlı bulunmuştur^[25]. Wang ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada; karaciğerdeki anlamlı histolojik değişiklikleri öngörmekte FIB-4 için "cut-off" değer 1.28 olarak saptanmıştır^[33]. Bu çalışmada FIB-4 skoru ile hem fibrozis

derecesi hem de HAI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış; literatürde bildirilen yüksek tanısal performansın aksine, 1.4 "cut-off" değeri için hesaplanan AUROC yalnızca 0.50 olarak belirlenmiştir. Bu sınırlı ayırt edicilik, örneklem büyüklüğü, fibrozis evre dağılımı ve araştırmanın yalnızca kronik HBV enfeksiyonu taşıyan bireylerden oluşması gibi metodolojik faktörlerle açıklanabilir.

Ho ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, CDS'nin hepatoselüler kanserli hastalarda karaciğer fibrozisinin oldukça duyarlı bir belirtici olduğu saptanmış ve CDS skoru, 0.72 AUROC değeri ile Lok ve GUCI indekslerinden anlamlı düzeyde daha üstün bulunmuştur^[34]. Bu çalışmada ise CDS ile fibrozis ve HAI arasında ilişki saptanmadı. Siroz diskriminant skoru indeksinin AUROC değeri 0.516 saptanmış olup Hanley-McNeal testinde CDS indeksinin anlamlı olarak üstünlüğünün olmadığı saptandı.

Göteborg Üniversitesi siroz indeksi skorunun tedavi almamış KHB hastalarında değil, daha çok etiyolojiden bağımsız hepatosellüler kanser tanısı konulmuş hastaları içeren çalışmalarda kullanıldığı saptanmıştır^[35,36]. Ülkemizden Asfuroğlu Kalkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GUCI'nin hem siroz hem de hafif şiddette fibrozisi öngörmekte üstün olduğu bildirilmiştir^[37]. Bu çalışmada GUCI skorunun yüksek AUROC değeri nedeniyle iyi bir tanısal performansa sahip olduğu saptandı.

Lok skoru ile yapılan araştırma sayısı oldukça az olup daha çok kronik hepatit C hastalarında kullanılmıştır^[19]. Bu çalışmalarda AUROC değerleri genellikle 0.75-0.85 saptanmıştır^[38,39]. Araştırmadaki Lok skoruna ait AUROC değerlerinin 0.14 olarak saptanmasının sebebinin altta yatan hastalığın bahsi geçen çalışmalardan farklı olarak KHB olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Araştırmanın sınırlılıkları arasında, tek merkezli ve retrospektif olması, literatürdeki çalışmaların çoğunun hepatit C hastalarında yapılmış olması, ileri fibrozisi olan hasta sayısının azlığı, biyopsilerin aynı patoloğ tarafından değerlendirilmemesi ve çalışmada adı geçen noninvaziv testlerin çoğunun sirozu göstermek için geliştirilmiş testler olmasına rağmen bu çalışmada hastaların karaciğer biyopsisinde ortalama fibrozis skorunun düşük olması yer almaktadır.

Sonuç olarak, karaciğer biyopsisine alternatif olarak geliştirilen invaziv olmayan yöntemler üzerine yapılan araştırmalar son yıllarda artış göstermiştir ancak bu yöntemler, henüz yeterli düzeyde doğruluk ve güvenilirlik sağlamamaktadır.

Araştırma neticesinde APRI ve GUCI skorları ileri fibrozis ile ilişkili saptanmış olup, GUCI skorunun yüksek AUROC değeri nedeniyle daha iyi bir tanısal performansa sahip olduğu düşünüldü.

ETİK KURUL ONAYI

Bu araştırma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih/Sayı: 22.04.2021/275).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: YÇ, MKÇ

Analiz/Yorum: YÇ, MKÇ

Veri Sağlama: YÇ, MKÇ

Yazım: YÇ, MKÇ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: YÇ, MKÇ

Onaylama: YÇ, MKÇ

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report, 2017. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455> (Erişim tarihi: 26.01.2025).
2. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi 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* 2011;11:337. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-337>
3. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
4. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, 2015. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059> (Erişim tarihi: 12.12.2024).
5. Solak-Grassie S, Gozutok F, Coskun B, Dural S, Atakent SD. Karaciğer biyopsisi yapılmış olan HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarının rehberler eşliğinde değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2018;31:37-40. <https://doi.org/10.5152/kd.2018.11>
6. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: Our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:16-26. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.036>
7. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
8. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med* 2001;344:495-500. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440706>
9. Crespo J. The art of predicting fibrosis in hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:153-60. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082006000300001>
10. Mardini H, Record C. Detection of assessment and monitoring of hepatic fibrosis: Biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem* 2005;42:441-7. <https://doi.org/10.1258/000456305774538210>
11. 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. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(86\)80075-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(86)80075-7)
12. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1356-8. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.10010>
13. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80226-6](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80226-6)
14. Sheth 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. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.044_c.x
15. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>
16. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-6. <https://doi.org/10.1002/hep.21669>
17. 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;40:867-72. <https://doi.org/10.1080/00365520510015674>
18. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1302-4.
19. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005;42:282-92. <https://doi.org/10.1002/hep.20772>
20. Tuna N, Yahyaoğlu M, Öztürk G, Öğütlü A, Çalıcı AU, Durmaz Y, et al. Liver biopsy experience. *Viral Hepatitis J* 2012;18:115-9.

21. Erdem H. Karaciğer iğne biyopsisi. Ed: Tabak F, Tosun S. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2013;13-23.
22. Paulson EK, Nelson RC. Techniques of percutaneous tissue acquisition. In: *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. Ed: Gore RMG, Levine MS. Second edition. W.B. Saunders Company 1219-33.
23. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy: A review. *Radiology* 1991;178:253-8. <https://doi.org/10.1148/radiology.178.1.1984314>
24. Giannini E, Testa R. Noninvasive diagnosis of fibrosis: The truth is rarely pure and never simple. *Hepatology* 2003;38:1312-3. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50500>
25. Korkmaz P, Demirtürk N, Batirel A, Yardımcı AC, Çağır Ü, Nemli SA, et al. Noninvasive models to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A study from Turkey. *Hepat Mon* 2017;17:e60266.
26. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-36. <https://doi.org/10.1002/hep.24105>
27. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:389-96. <https://doi.org/10.1097/00042737-200604000-00012>
28. Akgül F, Damar Çakırca T. Kronik hepatit B hastalarında fibrozisi belirlemede noninvazif skorlama sistemlerinin yeri. *Kocaeli Med J* 2023;12:210-5. <https://doi.org/10.5505/ktd.2023.07742>
29. El-Yassin H, Salih R. Evaluation of noninvasive biomarkers in staging of hepatitis b-related fibrosis. *Iraqi Postgraduate Med J* 2022;21:171-6.
30. Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis: A meta-analysis. *PloS One* 2014;9:e105728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105728>
31. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>
32. Liu K, Qin M, Tao K, Liang Z, Cai F, Zhao L, et al. Identification and external validation of the optimal FIB-4 and APRI thresholds for ruling in chronic hepatitis B related liver fibrosis in tertiary care settings. *J Clin Lab Anal* 2021;35:e23640. <https://doi.org/10.1002/jcla.23640>
33. Wang L, Li J, Yang K, Zhang H, Wang Q, Lv X, et al. Comparison and evaluation of non-invasive models in predicting liver inflammation and fibrosis of chronic hepatitis B virus-infected patients with high hepatitis B virus DNA and normal or mildly elevated alanine transaminase levels. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e20548. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020548>
34. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Su CW, He YJ, et al. Current noninvasive liver reserve models do not predict histological fibrosis severity in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2018;8:15074. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33536-2>
35. Takyar V, Surana P, Kleiner DE, Wilkins K, Hoofnagle JH, Liang TJ, et al. Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:127-38. <https://doi.org/10.1111/apt.13834>
36. Feng L, Sun K, Zhang J, Feng G, Zhao Y. A novel non-invasive index using AFP and APTT is associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e008032. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008032>
37. Asfuroğlu Kalkan E, Soykan İ. Role of non-invasive scoring systems in detecting fibrosis in chronic hepatitis B. *Klinik Derg* 2022;35:164-70. <https://doi.org/10.36519/kd.2022.4338>
38. Toson EA, Shiha GE, El-Mezayen HA, Samir W, El-Khininy MM. Noninvasive estimation of liver fibrosis in biopsy-proven hepatitis C virus-infected patients: Angiogenic fibrogenic link. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:199-207. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000775>
39. Zhang TT, Ye SS, Liang J, Bai L. Prognostic value of non-invasive fibrosis indices post-curative resection in hepatitis-B-associated hepatocellular carcinoma patients. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020;245:703-10. <https://doi.org/10.1177/1535370220914252>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yeliz ÇİÇEK

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

İstanbul, Türkiye

E-posta: dr.yelizcicek@gmail.com