

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

KRONİK VİRAL HEPATİT HASTALARINDA
BASİT VE GİRİŞİM GEREKTİRMEYEN TESTLER
KARACİĞER FİBROZİS DÜZEYİNİ SAPTAYABİLİR Mİ?

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Müjdat ZEYBEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR

MANİSA 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve desteklerini esirgemeyen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Hakan Yüceyar olmak üzere, Doç.Dr. Ender Ellidokuz, Uzm.Dr. Elmas Kasap ve tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında her zaman desteklerini ve yardımlarını aldığım tez danışmanım Prof.Dr. Hakan Yüceyar'a, Uzm.Dr. Elmas Kasap ve Doç.Dr. Semir Ayhan'a, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Dr.Hafize Akdeniz'e, arşiv çalışmasında yardımlarından dolayı Hemşire Ayşen Sertdemir'e, istatistik analizlerdeki yardımlarından dolayı Doç.Dr. Hülya Ellidokuz'a teşekkür ederim.

Tüm eğitimim ve hayatım boyunca desteklerini her an hissettiğim anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müjdat Zeybel

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. Karaciğer fibrozisine genel yaklaşım	4
1.2. Karaciğer fibrozisi tanı ve değerlendirme yöntemleri	5
1.3. Basit veya rutin kullanılan klinik ve laboratuvar değişkenlerinin analizi ile karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi	8
1.4. Ayrıntılı laboratuvar tetkiklerinin yardımıyla karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi	15
1.5. Radyolojik yöntemler aracılığıyla karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi	16
1.6. Kronik viral hepatitlerin doğal seyri	16
1.7. Amaç.....	17
2. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3. BULGULAR	19
4. TARTIŞMA	27
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	32
6. ÖZET	33
7. ABSTRACT	34
8. KISALTMALAR	35
9. KAYNAKLAR	36

1.GİRİŞ

1.1. Karaciğer fibrozisine genel yaklaşım

Karaciğer fibrozisi; akut veya kronik hasara yanıt olarak hücre dışı matriks proteinlerinin birikimi ve karaciğer yapısının bozulması ile karakterize bir durumdur. Karaciğer fibrozisine neden olan etkenin önüne geçilemezse nodüller, septa oluşumu ve siroz ile sonuçlanır. Fibrozis değişik tipte hasarlar sonucunda oluşabilir. Ancak başlıca nedenleri kronik hepatit virüs enfeksiyonları, alkol kullanımı, karaciğer yağlanması, otoimmün ve genetik hastalıklardır. Bu hasar kronik viral hepatit, alkolik karaciğer hastalığı veya alkol dışı steatohepatitte olduğu gibi yangısal hücre infiltrasyonu ile başlayabileceği gibi hemokromatoziste görüldüğü gibi yangısal yanıt olmadan da ortaya çıkabilir. Bu hastalıkların fibrozise hangi mekanizma ile yol açtığı tam olarak bilinmemekle birlikte, fibrozise neden olabilen çeşitli yollar ortaya konmuştur. Oksidatif stres, artmış TGF- β (transforming growth factor beta) düzeyleri, karaciğer rejenerasyonunda azalma, lipopolisakkaridler tarafından TLR4 (toll like receptor 4) aktivasyonunda olduğu gibi kronik yangı, karaciğer fibrozisi oluşumunda rol oynayan ana mekanizmalardır (1). Hepatik myofibroblastlar normal ve hastalıklı karaciğerde fibrozisin ana kaynağıdır. Karaciğerin yıldız hücreleri travma, yangı veya enfeksiyona yanıt sonucunda dönüşüm göstererek hepatik myofibroblastlar oluşur. Portal fibroblastlar, kemik iliği kaynaklı hücreler ve fibroblastların epitel-mezenkimal dönüşümü hepatik myofibroblastların diğer kaynaklardır. Sağlıklı karaciğerde, yıldız hücreler aktif olmayan ve retinoid depolayan hücrelerdir. Dönüşüm sonucunda oluşan hepatik myofibroblastlar, kollajen ve pek çok medyatör üreterek fibrozise temel oluştururlar (2, 3)

Geçmişte karaciğer fibrozisi veya kollajenden zengin hücre dışı matriksin hepatik parankim ile yer değiştirmesi geri dönüşümsüz bir süreç olarak görülmüştür. Ancak son on yılda bunun aksini gösteren çeşitli kanıtlar nedeniyle günümüzde karaciğer fibrozisi dinamik bir olay olarak görülmektedir (4,5). Bunun en güzel kanıtı, kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda pegile-interferon ve ribavirin tedavisi ile fibrozisin gerilediğinin görülmesidir (6). Karaciğer fibrozisinin gerilemesi otoimmün hepatitli hastalarda, safra yolu obstrüksiyonlarında, primer biliyer siroz ve kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda da gösterilmiştir (7-10). Karaciğer fibrozisinin en

önemli deneysel modelleri olan karbon tetra klorür ve safra yolu ligasyonu modellerinde de etken ortadan kaldırıldığında fibrozisin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (11). Dolayısıyla fibrozis sadece ilerleyici bir durum olmayıp etken ortadan kaldırıldığında veya şiddeti azaldığında apoptozis ve kollajenaz aktiviteleri ile değişkenlik gösterebilmektedir (12). Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı veya risk faktörlerinin varlığında karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi son derece önemlidir. Tedavi verilen veya tedavisiz izlemde bulunan hastalarda da hastalığın aktivitesinin izlenmesi ve prognozun değerlendirilmesi gereklidir.

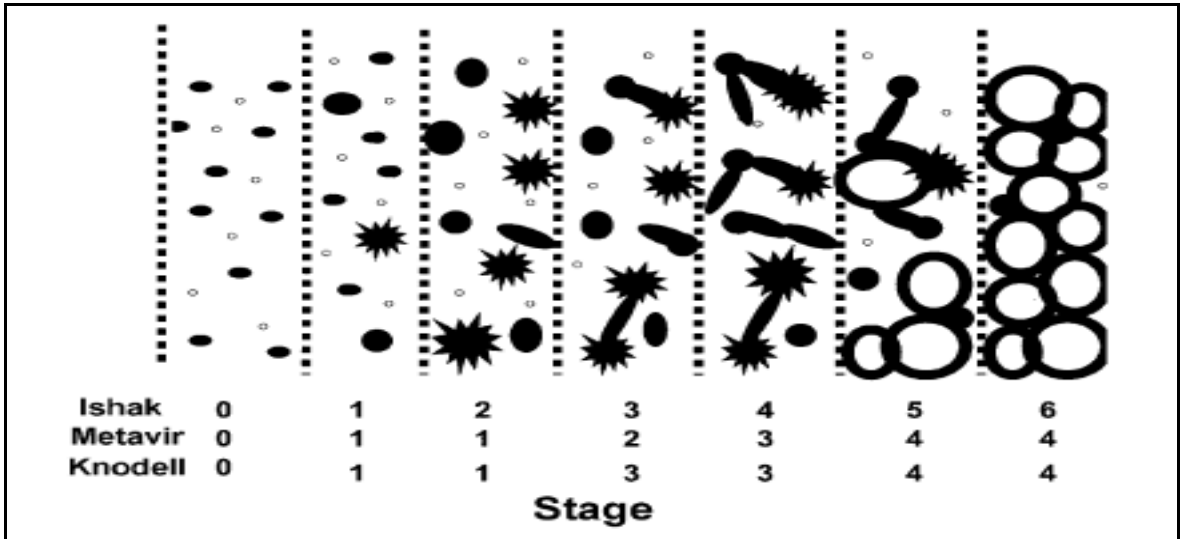
1.2. Karaciğer fibrozisi tanı ve değerlendirme yöntemleri

Günümüzde, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi ve evrelemede altın standart karaciğer biyopsisidir. Karaciğer biyopsisi güvenilir bir yöntem olmasına rağmen girişim gerektirmesi, maliyeti, komplikasyon riski, özellikle tekrarlandığında hastalar tarafından kabul edilebilirliğinin düşük olması, eğitimli hekim gerektirmesi, patolojik değerlendirilmede aynı patolog veya değişik patologlar arasında değişkenlik göstermesi gibi zorlukları vardır. 2000'in üzerinde karaciğer biyopsisinin irdelendiği bir araştırmada biyopsi sonrasında hastaların %2.5'unda komplikasyonlar görülmüştür (13). Biyopsi ilişkili mortalite ise %0.05'tir. Karaciğer biyopsisinde organın sadece 1 / 50 000'i değerlendirildiği için örneklem hatalarına açık bir tanı yöntemidir. Sağ ve sol karaciğer loblarından ayrı olarak laparoskopik olarak biyopsi alındığında hastaların %24'ünde en az bir derece, %33'ünde ise en az bir evre değişiklik olmaktadır (14). Bunun yanında alınan biyopsinin boyutu da önemlidir. 15 mm uzunluğunda alınmış karaciğer biyopsilerinde evreleme %65 doğru yapılırken, 25 mm uzunluğunda alınmış örneklerde bu oran %75 olmaktadır (15). Bu nedenle karaciğer biyopsisi altın standart olmasına rağmen bazen zorlukla gerçekleştirilen bir yöntem olmuştur.

Yakın zamana kadar karaciğer fibrozisi geri dönüşümsüz veya çok yavaş değişkenlik gösteren bir süreç olarak düşünüldüğü için oluşturulan sistemlerde az sayıda patolojik evre kullanılmıştır. Bu sistemlerden en sık kullanılan ve en eski olanı Knodell tarafından tanımlanan Histolojik aktivite indeksidir (HAİ). Knodell skoru olarak da adlandırılan sisteme göre yangı derecelenmesi; peri-portal ve/veya köprüleşme nekrozu varlığı, lobül içi dejenerasyon ile odaksal nekroz ve portal yangıyı değerlendiren üç ana başlıkta derecelendirilir. Fibrozis ise; fibrozis yoksa 0, portal fibrozis varsa 1, köprüleşme fibrozisi varsa 3, siroz varsa 4 olarak evrelenir (16).

Knodell skorumla sisteminin gereksinime yeterince yanıt vermemesi üzerine, 1995 yılında İshak ve arkadaşları yeni bir skorumla sistemi önermiştir (17). İshak sistemi derecelmeyi peri-portal veya peri-septal interface hepatit, birleşen nekroz, odaksal nekroz, apoptozis ve portal yangıya göre 4 başlıkta değerlendirirken fibrozis evrelemesini 6 grupta yapmıştır. Bu evrelemeye göre fibrozis yoksa 0, bazı portal alanlarda fibröz yayılma varsa 1, çoğu portal alanda fibröz yayılma varsa 2, çoğu portal alanda fibröz yayılım ile bazı alanlarda portal-portal köprüleşme varsa 3, belirgin köprüleşme ile birlikte portal fibröz yayılım varsa 4, belirgin köprüleşme ile nadir nodüller varsa 5, siroz varsa 6 olarak evrelenir. Bedossa ve Poynard bundan bir yıl sonra kronik hepatit C hastalarında oluşturdukları Metavir evrelemesini yayınlamışlardır (18). Metavir'e göre evreleme fibrozis yoksa F0, portal fibröz yayılım varsa F1, az sayıda köprüleşme veya septa varsa F2, çok sayıda köprüleşme veya septa varsa F3, siroz varsa F4 olarak yapılır. Kullanılan bütün sistemlerde evre, fibrozisin yerine ve niceliğine göre değerlendirilir. İshak evrelemesi fibrozisi daha ayrıntılı olarak değerlendirmesi nedeniyle daha duyarlı olmasına rağmen, özellikle hepatit C enfeksiyonlu hastalarda ve daha çok Avrupa ve Kuzey Amerika'da Metavir sıklıkla tercih edilen bir sistemdir. Bu evreleme sistemleri Tablo1 ve Şekil 1'de özetlenmiştir (19).

Şekil 1. Knodell, İshak ve Metavir evrelemeleri



19. numaralı kaynaktan alıntı yapılmıştır.

Tablo 1

Knodell evrelemesi		İshak Evrelemesi		Metavir Evrelemesi	
Fibrozis yok	0	Fibrozis yok	0	Fibrosis yok	F0
Portal fibrozis	1	Bazı portal alanlarda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa	1	Portal fibrosis (septa olmadan)	F1
		Çoğu portal alanda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa	2		
Köprüleşme fibrozisi	3	Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme	3	Portal fibrosis (Az sayıda septa)	F2
		Portal alanlara fibröz yayılma ve belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral)	4	Siroz olmadan çok sayıda septa	F3
Siroz	4	Belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral) ve nadir nodüller (inkomplet siroz)	5	Siroz	F4
		Siroz	6		

19 numaralı kaynağa dayanılarak hazırlanmıştır.

Karaciğer biyopsisi ve histolojik değerlendirmesindeki zorluklar, alternatif tanı ve izlem yöntemlerinin geliştirilmesi gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla periferik kan örneklerinden, radyolojik yöntemlerden yararlanılmasına rağmen halen biyopsi ve histolojik incelemenin yerini tutan bir gereç geliştirilememiştir. Bu arayışlar üç grupta irdelenebilir:

1.3. Basit veya rutin kullanılan klinik ve laboratuvar değişkenlerinin analizi ile karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi:

Bu amaçla günümüze kadar trombosit sayımı, AAR (AST/ALT oranı), API (yaş-trombosit göstergesi), APRI (AST trombosit oranı göstergesi), SPRI (dalak trombosit göstergesi), ASPRI (yaş ve SPRI), FİB-4, CDS (siroz diskriminant skoru) testleri gibi yöntemler kullanılmıştır (20).

Trombosit sayımı:

Karaciğer fibrozisini öngörmede kullanılması önerilen en basit yöntemdir. Kronik karaciğer hastalığında trombosit sayımı 3 ana mekanizma ile düşmektedir: Birincisi, bu hastalarda trombosit üretimi azalmaktadır. Trombositler için en önemli büyüme faktörü trombopoetindir. Trombopoetin esas olarak karaciğer ve böbreklerde üretilir. Trombopoetin trombositlere bağlanıp hızla uzaklaştırıldığı için kronik karaciğer hastalarında yapılan çalışmalarda değişik değerler elde edilmekle beraber üretiminde azalma olduğu düşünülmektedir. İkincisi; portal hipertansiyon sonucunda splenomegali nedeniyle trombositlerin dalakta sekestre olmasıdır. Üçüncüsü; kronik karaciğer hastalarında artan trombosit yıkımı ve kısalımış olan yaşam sresidir (21). Kronik hepatit C hastalarındaki var olan kemik iliği baskılanması da trombositopeniye katkıda bulunabilir. Karaciğer fibrozisini öngörmede kullanıldığında genellikle $130 \times 10^9/L$ ve $150 \times 10^9/L$ düzeyi kesme değeri olarak ele alınmıştır. Trombosit sayımı sirozu saptamada kullanıldığında genellikle duyarlılığı düşük (%30-40) ancak özgüllüğü yüksek (%90-100) bir gösterge olmuştur (20,22). Negatif prediktif değeri (NPD) düşük olacağı için biyopsi yapılmadan izlenebilecek hastaların seçiminde çok yararlı bir indeks değildir.

AAR (AST / ALT oranı)

Alkole bağlı karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığını ayırırsak, siroz gelişmeden önce hepatitlerde AST'nin (aspartat aminotransferaz) ALT'ye (alanin aminotransferaz) oranı genellikle birin altında iken siroz geliştikten sonra AST / ALT oranı 1'in üstüne çıkar. Bu nedenle bu oranın karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılması ilk olarak Williams ve Hoofnagle tarafından önerilmiştir (23). Kronik hepatit C hastalarında AST / ALT oranı için kesme değeri 1 alındığında %100 özgüllük, %53.2 duyarlılıkla siroz saptanırken, oran 1'in altında ise

%80.7 hastada siroz saptanmamıştır (negatif prediktif değer) (24). Benzer sonuçlar kronik hepatit B hastalarının da yer aldığı hasta gruplarında gösterilmiştir (25). Kamimoto ve arkadaşları, AST'nin plazmadan klirensinin sinüzoidal karaciğer hücrelerince gerçekleştirildiğini göstermişlerdir. (26). Dolayısıyla hepatosellüler hasar ilerledikçe, fibrozis evresi artıkça AST'nin plazmadaki düzeyi artacaktır.

Forns indeksi

Forns ve arkadaşları, 476 kronik hepatit C hastasının verilerinden yola çıkarak bu formülü hazırlamışlardır (Tablo 2). Forn's indeksi için 4.2 kesme değeri alındığında anlamlı fibrozisin (Metavir F2-F4) dışlanması %94 duyarlılık, %51 özgüllük ve %94 negatif prediktif değer ile gerçekleştirilmiştir. Anlamlı fibrozisin varlığının tanınmasında Forn's indeksi için 6.9 değerinin alınması sadece %69 pozitif prediktif değer (PPD) üretmiş ve yetersiz kalmıştır. (27)

Tablo 2

$$\text{Forns indeksi} = 7.811 - 3.13 \times \ln(\text{trombosit sayımı}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) \\ + 3.467 \times \ln(\text{yaş}) - 0.0014 \times \text{kolesterol}$$

CDS (siroz diskriminant skoru)

Trombosit sayımı, ALT / AST oranı ve protrombin zamanı (veya İNR) düzeylerinden yararlanılarak hesaplanır. Bu puanların toplamı CDS skoru olarak adlandırılmaktadır. Çizelgeye göre 0-11 arasında değerlendirilebilir (tablo 3). CDS değerinin 8 ve üzerinde olması fibrozis için kesme değeri olarak kullanılmıştır. CDS, 8 ve üzerindeyse ileri derecede fibrozisi %46 duyarlılık ve %98 özgüllükle saptamıştır (28). Kronik hepatit C hastalarında sonradan yapılan çalışmalara göre de CDS, ileri evre fibrozisi saptamada duyarlılığı çok düşük (%10), ancak özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri çok yüksek (%100) olan bir değerlendirme yöntemidir (20).

Tablo 3

Trombosit (X10 ⁹ /L)	ALT/AST oranı	İNR	Puan
>340	>1.7	<1.1	0
280-339	1.2-1.7	1.1-1.4	1
220-279	0.6-1.19	>1.4	2
160-219	<0.6		3
100-159			4
40-99			5
<40			6

APİ (yaş ve trombosit göstergesi)

Yaş ve trombosit sayımından yararlanılarak hesaplanır. Çizelgeye göre 0-10 arasında değerlendirilir. 6 ve üzerindeki değerler fibrozisi saptamada anlamlı kabul edilir (Tablo 4). APİ için 6 ve üzerindeki değerler orta ve ciddi karaciğer fibrozisini %93 özgüllük ve %52 duyarlılıkla öngörmektedir. Ancak negatif prediktif değeri düşük olduğu için, hastalar düşük skorlu olduklarında karaciğer biyopsisi gerekli olmaktadır (20,29).

Tablo 4

Yaş	Trombosit (X10 ⁹ /L)	Puan
<30	>225	0
30-39	200-224	1
40-49	175-199	2
50-59	150-174	3
60-69	125-149	4
>70	<125	5

Pohl skoru

Pohl ve arkadaşlarının 2001 yılında kronik hepatit C hastalarında oluşturdukları verilerden yola çıkarak ciddi fibrozis ve sirozu (Metavir F3 ve F4) saptamak için öne sürdükleri formüldür. AST / ALT oranı 1 ve üzerinde, trombosit sayımı $150 \times 10^9/L$ ve altında ise pozitif olarak kabul edilmektedir. Pohl skoru pozitif ise F3 ve F4 fibrozisi %99.1 duyarlılık, %85.0 özgüllük ile öngörür. Pozitif prediktif değeri % 93.1, negatif prediktif değeri ise %41.2'dir. Düşük duyarlılığı nedeniyle AST / ALT oranı 1 ve altında veya trombosit sayımı $150 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde ise karaciğerin histolojik değerlendirmesi yine de gerekli olmaktadır (20, 30).

APRI (AST'nin trombosit sayımına oranı)

AST değerinin laboratuardaki AST üst sınırına bölünmesi ve trombosit sayımından yararlanılarak hesaplanır (Tablo 5). 2003 yılında Wai ve arkadaşlarının kronik hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisinin öngörülmesi için oluşturdukları formül, ilk çalışmada anlamlı fibrozisin saptanmasında 0.88, sirozun saptanmasında 0.94 ROC değerleri göstermiştir (31). Ancak araştırmacılar çalışmanın sonunda tek bir kesme değeri belirlememişlerdir. Sirozun öngörülmesinde APRI için kesme değeri 1 alındığı takdirde, duyarlılık %89, özgüllük %75, kesme değeri olarak 2 alındığında ise duyarlılık %57, özgüllük %93 olarak değerlendirilmiştir. Sonradan yapılan ve kronik hepatit C'li hastaların yer aldığı çalışmaların değerlendirildiği bir analizde APRI için kesme değeri 1 alındığında siroz tanısı %76 duyarlılık ve %71 özgüllükle konulmuş, negatif prediktif değer %91 olarak saptanmıştır. APRI için kesme değeri 0.5 alındığında ise anlamlı fibrozis %81 duyarlılık ve %50 özgüllükle tanınmıştır, negatif prediktif değer ise %80'dir. Dolayısıyla APRI 0.5 kesme değeri ile anlamlı fibrozisi kabul edilebilir başarı ile dışlamaktadır. Bu grubun hastaların %35'i olduğu göz önüne alındığında hastaların yaklaşık üçte birine biyopsi yapılmadan izlenebileceği öne sürülmüştür (32). Kronik hepatit B'li hastalarda ise APRI indeksi hem anlamlı fibrozisin saptanmasında hem de sirozun saptanmasında yetersiz kalmıştır. Bu çalışmada sirozun saptanmasında APRI (AUROC: 0.64) tek başına trombosit sayımından (AUROC: 0.76) bile daha başarısız olmuştur (33).

Tablo 5

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST / ULN}}{\text{Trombosit sayımı (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

ULN: ALT için normalin üst sınırı

SPRİ (Dalak boyutunun trombosit sayımına oranı) ve ASPRİ (yaş ve dalak boyutunun trombosit sayımına oranı):

SPRİ ultrasonografide ön aksiler çizgiden ölçülen vertikal dalak boyutu ve trombosit sayımından yararlanılarak hesaplanır (Tablo 6). ASPRİ ise SPR indeksinden elde edilen puana hastanın yaşına göre ek puan eklenilerek elde edilen bir indekstir. Hastanın yaşı 30'un altında ise ekleme yapılmaz. Hasta yaşı 30-39 arasındaysa 1, 40-49 arasındaysa 2, 50-59 arasındaysa 3, 60-69 arasındaysa 4, 70'in üzerindeyse 5 puan eklenilir.

Tablo 6

$$\text{SPRİ} = \frac{\text{Dalak boyutu (cm)}}{\text{Trombosit sayımı (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

346 hepatit B enfeksiyonlu hastada yapılan bir çalışmada, sirozun saptanmasında ASPRİ için kesme değeri <5 alındığında %100 duyarlılık, %32 özgüllük ve %100 negatif prediktif değer elde edilmiştir. ASPRİ için 12 değeri kesme alındığında %35 duyarlılık, %99.6 seçicilik ve %96.3 pozitif prediktif değer saptanmıştır. ASPRİ için Metavir F0-3 ile F4 ayrımında AUROC 0.908'dir. Aynı çalışmada SPRİ de değerlendirilmiş, ancak başarısı ASPRİ'ye göre düşük kalmıştır. Sirozun saptanmasında SPRİ için kesme değeri 3 alındığında duyarlılık %100, özgüllük %4 iken, kesme değeri olarak 9 alındığında duyarlılık %49.3, özgüllük %96.9 olarak saptanmıştır (34).

FİB-4

İlk olarak HIV ve HCV enfeksiyonu beraberliğinde yapılan APRICOT çalışması (AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial) verilerinden yola çıkarılarak oluşturulmuş bir formüldür (Tablo 7). Bu hasta grubunda İshak'a göre 0-3 ve 4-6 evrelerinin ayrılmasında AUROC değeri 0.765 saptanmıştır (35). Bu çalışmada

1.45'in altındaki FİB-4 sonuçlarının ileri fibrozisi (İshak evre 4-6) dışlamadaki negatif prediktif değeri %90, duyarlılığı %70 saptanmıştır. FİB-4 değeri 3.25'in üzerinde olduğunda ise ileri fibrozisi göstermekteki pozitif prediktif değeri %65, özgüllüğü ise %97'dir. Sonraki yıllarda kronik hepatit C'li hasta grubunda yapılan bir çalışmada, FİB-4 değeri 1.45'in altında olduğu takdirde ciddi fibrozisi (Metavir F3 ve F4) dışlamadaki negatif prediktif değeri %94.7 ve duyarlılığı %74.3 olarak saptanmıştır. FİB-4 değeri 3.25'in üzerinde ise ciddi fibrozisi %82.1 pozitif prediktif değer ve %98.2 duyarlılıkla saptamaktadır (36).

Tablo 7

$$\text{FIB-4} = \text{yaş (yıl)} \times \frac{\text{AST (U/L)}}{\text{Trombosit sayımı}-(10^9/\text{L})} \times \text{ALT (U/L)}^{1/2}$$

P2/MS

2009 yılında Lee ve arkadaşları, kronik hepatit B ve C'ye bağlı kronik karaciğer hastalığında fibrozisi öngörebilecek, basit ve girişim gerektirmeyen bir testin kullanımını önermişlerdir (37). Tablo 8'de formülün açılımı verilmiştir.

Tablo 8

$$\text{P2/MS} = \frac{(\text{Trombosit sayımı}-10^9/\text{L})^2}{\text{monosit fraksiyonu (\%)} \times \text{polimorfonükleer lökosit fraksiyonu (\%)}$$

Formülden anlaşılacağı üzere P2/MS sadece tam kan sayımı verileri kullanılarak hesaplanan basit bir testtir. Kullanımı ucuz ve basittir. Lee ve arkadaşları bu testin geçerliliğini 105 kronik hepatit B ve 42 kronik hepatit C hastasının bulunduğu bir hasta grubunda değerlendirmiştir. P2/MS, histolojik sirozu (Metavir F4) APRİ ve FİB-4'e göre daha başarılı olarak saptamıştır (37). Histolojik siroz açısından AUROC değerleri P2/MS için 0.952, APRİ için 0.658, FİB-4 için 0.776 saptanmıştır. P2/MS <45 olduğunda, histolojik sirozu %93,5 özgüllük ve 11,27 olumlu olasılık oranı (PLR) ile saptarken P2/MS > 60 olduğunda histolojik sirozu %100 duyarlılık ve 0 olumsuz olasılık oranı (NLR) ile öngörmüştür. Anlamli fibrozisin değerlendirilmesinde de (Metavir F2-F4) P2/MS (AUROC: 0.873) gerek APRİ (AUROC: 0.644) gerekse de

FİB-4 (AUROC: 0.707)'ten anlamlı olarak başarılı bulunmuştur. P2/MS <62 olduğunda Metavir F2-F4 fibrozisi %92.9 özgüllük ve 8.58 PLR ile saptarken, >115 değeri alındığında anlamlı fibrozisi %96.8 duyarlılıkla dışlamıştır. P2/MS bu araştırmada aynı zamanda özofagus varislerinin varlığının öngörülmesinde benzer başarı sağlamıştır.

Sadece kronik hepatit B olgularında yapılan bir başka çalışmada P2/MS <30 olduğunda sirozu saptamadaki negatif prediktif değeri % 69, pozitif prediktif değeri % 91.3, duyarlılığı %31, özgüllüğü ise %98.1'dir. P2/MS > 83 olduğunda histolojik sirozu dışlamadaki negatif prediktif değeri %91.1, pozitif prediktif değeri %73.4, duyarlılığı %87.7, özgüllüğü ise %80.2'dir (38). Her iki çalışmanın özet sonuçları karşılaştırılmalı olarak tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9

	Düşük eşik değeri (ciddi fibrozis varlığı)		Yüksek eşik değeri (ciddi fibrozis yokluğu)	
	Lee ve ark.	Kim ve ark.	Lee ve ark.	Kim ve ark.
Histolojik siroz saptanması (Metavir F4 fibrozis)				
P2/MS	<45	<30	>60	>83
Duyarlılık (%)	72.7	31.0	100	87.7
Özgüllük (%)	93.5	98.1	82.3	80.2
Olumsuz olasılık oranı	0.29		5.64	0
Anlamlı fibrozis saptanması (Metavir F2, F3, F4)				
P2/MS	<62		>115	
Duyarlılık (%)	61.2		96.8	
Özgüllük (%)	92.9		47.6	
Olumsuz olasılık oranı	0.42		0.07	

Bu formülün karaciğer fibrozisini hangi mekanizma ile öngördüğü araştırmacılar tarafından tam olarak anlaşılamamıştır. Portal hipertansiyon nedeniyle gelişen hipersplenizm granulosit, eritrosit ve trombositlerin dalakta sekestre olmasına neden olur. Dolaşımda azalan granulosit sayısını kompanse etmek için serum GM-CSF (granulosit ve makrofaj koloni uyarıcı faktör) düzeyi artar. Ancak GM-CSF reseptörleri kemik iliğindeki lenfoid öncüllerde bulunmazken, nötrofil ve monositlerde bulunur. Dolayısıyla serum GM-CSF düzeylerindeki artış nötrofil ve monositlerin lenfositlere göre daha fazla üretilmesine neden olur. Bu durum sirozlu hastalarda nötrofil ve monosit oranının normal sınırlar içinde kalmasına rağmen göreceli olarak artmasına neden olur.

1.4. Ayrıntılı laboratuvar tetkikleri ile karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi:

Rutinde kullanılan testler dışında daha ayrıntılı analizler ile karaciğer fibrozisinin öngörülmesi fikri MULTIVIRC çalışma grubunun 2001'de yayınladıkları sonuçlarından sonra ortaya çıkmıştır. Araştırmacıların 339 kronik hepatit C hastasından elde ettikleri sonuca göre fibrozisi en iyi saptayan göstergeler sırasıyla $\alpha 2$ makroglobulin, haptoglobin, GGT (gamma glutamil transferaz), γ globulin, total bilirubin ve apolipoprotein A olarak (sırasıyla AUROC değerleri: 0.749, 0.704, 0.672, 0.680, 0.611, 0.554) saptanmıştır (39). Bu çalışma Fibrotestin temelini oluşturmuştur. Değişik ticari isimlerle (Fibrotest, Fibrosure, Actitest) $\alpha 2$ makroglobulin, haptoglobin, GGT, ALT, total bilirubin, apo A1, yaş ve cinsiyete göre hesaplanan testler üretilmiştir. 2007 yılında 30 çalışmayı ve 3282 hastayı ele alan meta-analizde, Fibrotestin F2-4 ile F0-1 ayırımında kronik hepatit C'li hastalarda AUROC değeri 0.85, Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda ise 0.80 olarak saptanmıştır (40). Bu sonuçlarla Fibrotest karaciğer biyopsisine iyi bir alternatif gibi gözükse de çeşitli ülkelerde 100-320 Euro arasındaki maliyeti kullanımını kısıtlamaktadır. Bir başka problem de kronik hepatit C'li hastalarda normal serum transaminaz değerleri olan hastalarda Fibrotestin değerinin düşüklüğüdür. Fibrotestin, Metavir F2 ve üzeri fibrozisi saptamaktaki etkinliğini değerlendiren bir araştırmada yüksek serum transaminaz değerli olgularda AUROC değeri 0.79 iken, normal serum transaminaz değerli olgularda AUROC 0.70 olarak değerlendirilmiştir (41). Bu durum olguların yaklaşık %15-30'unun değerlendirilmesinde problem oluşturmaktadır.

FibroSpect II; serum hyaluranik asid, TIMP-1, alfa-2 makroglobulin düzeylerine göre oluşturulan bir göstergedir. Kronik hepatit C'li hastalarda hiç fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisli olguların (İshak evre 0-2) ileri derecede fibrozisli olgulardan (İshak evre 3-6) ayrılmasında Fibrospect II %93 duyarlılık, %66 özgüllük ve %94'lik negatif prediktif değere sahiptir. Ancak Fibrotestte olduğu gibi maliyetinin yüksekliği ve fibrozisi saptamada biyopsiye göre yetersiz kalmaları nedeniyle yeterince yaygınlaşmamıştır (42).

1.5. Radyolojik yöntemler aracılığıyla karaciğer fibrozisinin saptanması:

Elastografi, son on yılda doku elastikliğinin değerlendirilmesinde önemli bir atılım olurken, Fibroscan bu amaçla en sık kullanılan araç olmuştur. Karaciğerin sağ lobundan en az 10 değişik bölgeden ölçüm yapılarak fibrozis değerlendirilir. Değerlendirilen bölge yaklaşık 1 cm çapında ve 4 cm uzunluğundadır, dolayısıyla karaciğer biyopsisinde değerlendirilen hacmin 100 katı kadar doku hakkında fikir sahibi olunmaktadır. Asit varlığı, obesite ve kolestaz tetkikin değerini düşürmektedir. 6 kPa (kiloPascal) ve altındaki değerler hafif düzeydeki fibrozisi gösterir. 12 kPa ve üzeri değerler ileri derecede fibrozis için anlamlı kabul edilmektedir (43). 183 kronik hepatit C hastasında FibroScan, FibroTest ve APRI'yi değerlendiren bir çalışmada, Metavir F2 ve üzeri fibrozis saptanmasında AUROC değerleri sırasıyla 0.83, 0.85 ve 0.78 iken, F4 fibrozisin saptanmasında ise sırasıyla 0.95, 0.87 ve 0.83'tür (44).

Karaciğer fibrozisinin histolojik değerlendirme yapılmadan öngörülmesinde bunun dışında magnetik rezonans spektroskopisi, magnetik rezonans elastografi, Splenik Doppler İmpedans indeksi gibi çeşitli yöntemler de kullanılmıştır. Ancak maliyet etkinliğinin düşük olması ve yöntemi uygulayan kişiye bağımlı olması nedeniyle yaygınlaşmamıştır.

1.6. Kronik viral hepatitlerin doğal seyri ve fibrozis değerlendirme gereklilikleri

Hepatit C virüsü ile karşılaşan bireylerin %85'inde kronik hepatit gelişmektedir. Transfüzyon ilişkili hepatit (A ve B dışı) nedeniyle 8-14 yıl izlenmiş olan olguların %15-24'ünde siroz gelişmektedir. Hepatit C virüsü ilişkili kronik karaciğer hastalığı nedeniyle 4-11 yıl izlenmiş olan hastaların %8-46'sında siroz, %10-19'unda

hepatosellüler kanser geliştiği görülmüştür (45). Kronik hepatit C seyri sırasında hastalığın derece ve evresini değerlendirmek, eşlik edebilen alkol dışı steatohepatit, hemokromatozis gibi durumları dışlamak, hastalığın ilerleyişini görmek, hepatosellüler karsinom veya varis taramasına başlama kararını vermek ve tedavi kararı vermek için biyopsi alınması gerekebilmektedir. Genotip 2 ve 3 hastalarında %80'i bulan kalıcı viral yanıt oranı bu hasta grubunda biyopsi yapılmasını tartışılır kılmıştır. Ancak ülkemizde de hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan genotip 1'de %50'yi bulan kalıcı viral yanıt nedeniyle biyopsi daha önemli gözükmektedir. 2009 yılında Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Birliğini yayınladığı tedavi kılavuzunda, kronik hepatit C'li hastalarda, hasta ve hekim, hastalığın prognozu ve tedavi kararı verilmesinde fibrozis evresini öğrenmek istediği takdirde karaciğer biyopsisi düşünölmelidir ibaresi yer almaktadır (46). Ülkemizde olguların çoğunluğunun genotip 1b olduğu ve Sağlık Bakanlığınının tedavi kılavuzları göz önünde bulundurularak çoğu olguda hekimler karaciğer biyopsisi önermektedir.

Hepatit B virüsü ile perinatal dönemde karşılaşılan bireyler %90'ın üzerinde kronikleşme gösterirken, erişkin dönemde bu oran %1'e kadar düşmektedir. Hbe antijeni pozitif olan olguların yılda %1.6-3.8'sinde, 5 yıllık kümülatif değerlendirmede %8-20'sinde siroz geliştiği görölürken, Hbe antijeni negatif olguların yıllık %2.8-9.7'sinde siroz gelişmektedir (47, 48). Karaciğer biyopsisi ve fibrozis evresinin değerlendirilmesi, kronik hepatit B'li hastalarda daha da önemlidir. İmmüntoleran, kronik hepatit ve inaktif taşıyıcı ayırımında histolojik değerlendirme, serum transaminaz değerleri ve HBV DNA düzeyi ile birlikte kritik rol oynamaktadır. Hem ülkemiz hem de Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Birlikleri hepatit B tedavi ve prognoz değerlendirmelerinde biyopsisinin önemini vurgulamaktadır (49,50).

1.7. Amaç

Çalışmamızın amacı kronik viral hepatit hastalarında karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde periferik kan testlerini temel alan göstergelerin ve son yayınlanan P2/MS formölünün, altın standart olan karaciğer biyopsisi ile karşılaştırılması ve tanıdaki rollerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Celal Bayar Üniversitesi (CBÜ), Gastroenteroloji Bilim Dalı, Karaciğer Hastalıkları Polikliniği dosyaları temel alınarak geriye dönük olarak veriler elde edildi. 2005-2010 yılları arasında kronik viral hepatit (kronik hepatit B, C, D) nedeniyle izlemde olan ve CBÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde karaciğer biyopsileri yapılmış 18 yaşının üzerindeki hastalar araştırmaya alındı. Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri pozitif olan hastalar araştırmadan çıkarıldı:

1. Karaciğer transplantasyonu yapılmış olgular
2. Hepatosellüler karsinomlu olgular
3. Son 3 ay içinde immünsupresif tedavi almış olan olgular
4. Eşlik eden hematolojik hastalığı olanlar
5. Herhangi bir nedenle GM-CSF (granulosit monosit koloni uyarıcı faktör) kullananlar
6. Kronik hepatit dışında aktif infeksiyonu bulunan olgular
7. HIV infeksiyonu bulunan olgular
8. Primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, hemakromatozis, Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği gibi eşlik eden kronik karaciğer hastalığı nedenleri bulunanlar
9. Beş yıl ve üzerinde 40 gr/gün üzerinde alkol öyküsü bulunanlar
10. Karaciğer biyopsisi fibrozis evrelemesi için yetersiz olanlar

Hastaların karaciğer biyopsisi yapıldığı dönemde elde edilmiş olan üç ayrı tam kan sayımındaki hemoglobin, trombosit, lökosit değerleri, polimorfonükleer lökosit yüzdesi, monosit ve lenfosit yüzdesi, protrombin zamanı ve İNR değerleri not edildi. Biyopsi döneminde farklı tarihlerde yapılmış olan üç ayrı biyokimya incelemelerindeki AST, ALT, GGT, ALP, kreatinin, albumin, direk ve total bilirubin değerleri dosyalardan araştırıldı. Hastaların patolojik değerlendirmeleri geriye dönük olarak dosyalardan alındı ve İshak'a göre yapılmış olan evrelemeleri göz önüne alındı.

İstatistik analizler IBM SPSS ® Statistics 17 programı ile yapıldı. Karaciğer fibrozisini saptamada kullanılan trombosit sayımı, API, Pohl skoru, AAR, CDS, APRI, FİB-4, P2MS göstergeleri ile İshak evreleri arasındaki ilişki McNemar kare testi ile araştırıldı. İshak evresine göre hastalar iki ana grupta değerlendirildi. İshak evresi 0,1, 2 ve 3 olan hastalar hafif fibrozis, İshak evresi 4, 5 ve 6 olan hastalar ise ciddi fibrozis grubu olarak ayrıldı. Kappa değeri 0.45 üzerinde ise uyumlu ve p değeri 0.05'in altında ise anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

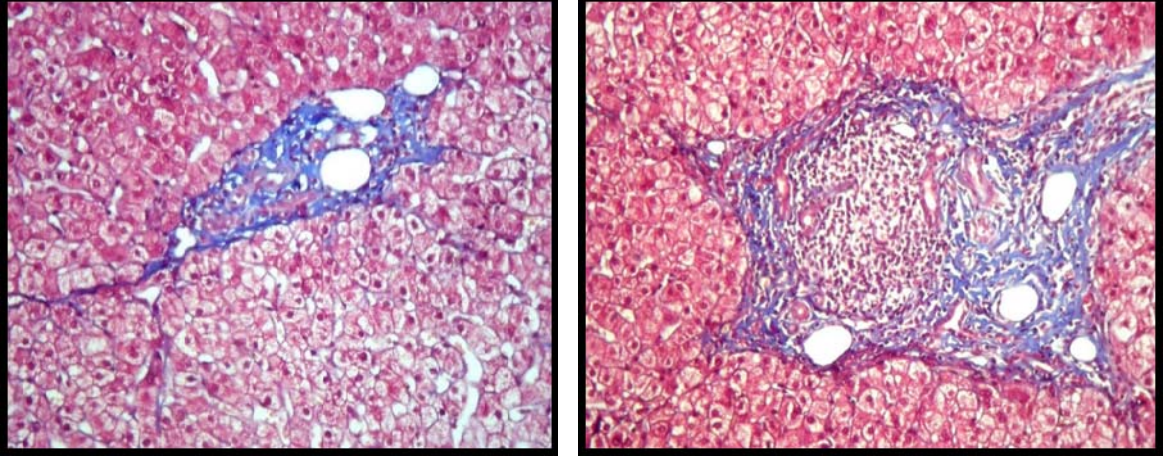
Yaptığımız dosya taramasında 151 hastaya kronik viral hepatit ön tanısıyla karaciğer biyopsisi yapılmış olduğu görüldü. Dışlama kriterlerinden herhangi biri pozitif olan veya geçmişe dönük verilerinde yetersizlik olduğu görülen 10 hasta çalışmadan çıkarılarak 141 hastanın verileri çalışmaya temel alındı. 141 hastanın 49'u kadın, 101'i erkek olup, yaş ortalaması 43.51 (18-72) olarak saptandı. Hastaların 104'ünde hepatit B enfeksiyonu, 29'ünde hepatit C enfeksiyonu, 5'inde kronik hepatit B ve C enfeksiyonu, 3'ünde kronik hepatit B ve D enfeksiyonu mevcuttu. Hastaların karaciğer fibrozisini saptamada kullanılan testlere temel oluşturan veriler tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10

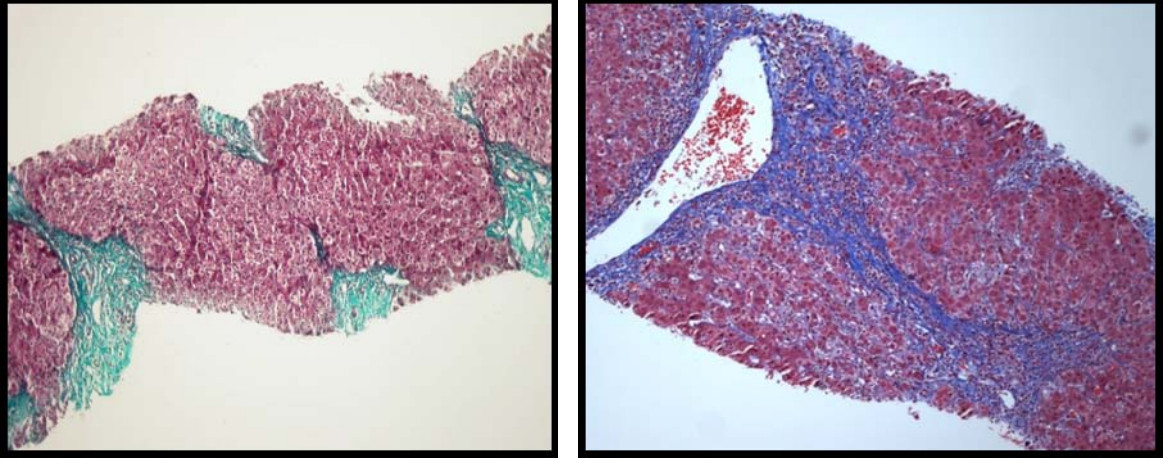
	Ortalama ± standart sapma		Ortalama ± standart sapma
Lökosit (/mm ³)	6746 ± 1822	AST (IU/L)	67.94 ± 67.24
Trombosit (10 ⁹ /L)	214 ± 68.2	ALT (IU/L)	89.73 ± 54.32
Hemoglobin (g/dl)	13.9 ± 1.61	T.Bilirubin (mg/dl)	1.08 ± 1.03
Lenfosit (%)	32.95 ± 8.26	D.bilirubin (mg/dl)	0.38 ± 0.94
Monosit (%)	7.98 ± 2.21	GGT (U/L)	40.35 ± 38.09
PMNL (%)	55.30 ± 10.45	ALP (U/L)	77.99 ± 33.06
PZ (sn)	13.1 ± 1.28	Albumin (g/dl)	3.88 ± 0.46

Hastaların karaciğer fibrozis değerlendirilmesi patolojik inceleme sonucunda yapılan İshak evrelemesine göre yapıldı. Bu evrelemeye göre fibrozis yoksa 0 (şekil 2), bazı portal alanlarda fibröz yayılma varsa 1 (şekil 3), çoğu portal alanda fibröz yayılma varsa 2 (şekil 4), çoğu portal alanda fibröz yayılım ile bazı alanlarda portal-portal köprüleşme varsa 3 (şekil 5), belirgin köprüleşme ile birlikte portal fibröz yayılım varsa 4 (şekil 6), belirgin köprüleşme ile nadir nodüller varsa 5 (şekil 7 ve 8), siroz varsa 6 (şekil 9) olarak evrelendi. İshak'a göre 53 (%57.5) hastanın evre 0, 36 (%25.5) hastanın evre 1, 14 (%9.9) hastanın evre 2, 19 (%13.4) hastanın evre 3, 10 (%7.0) hastanın evre 4, 9 (%6.3) hastanın evre 5 olarak değerlendirildiği görüldü.

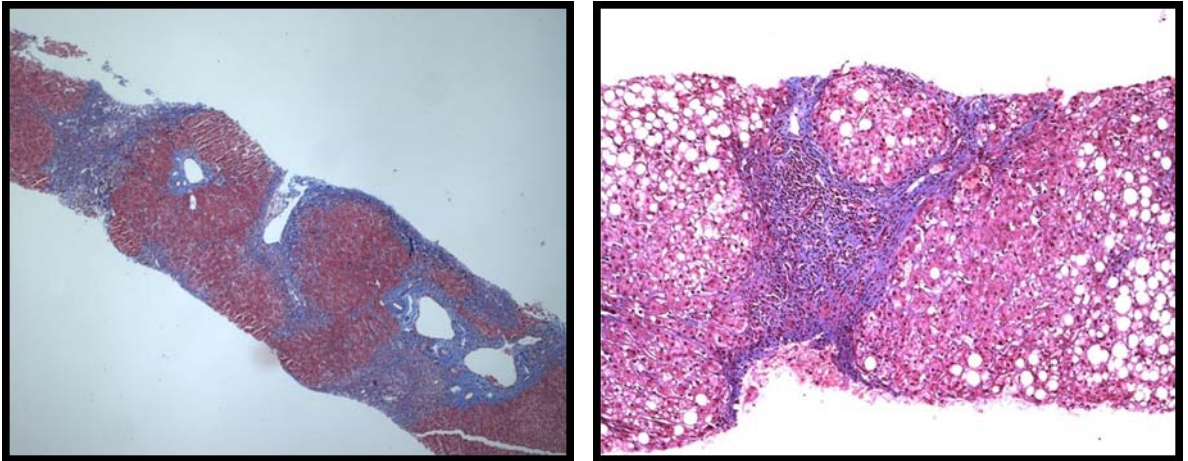
Şekil 2 ve 3. İshak evre 0 ve 1, Mason trikom boyası. (X200 büyütme)



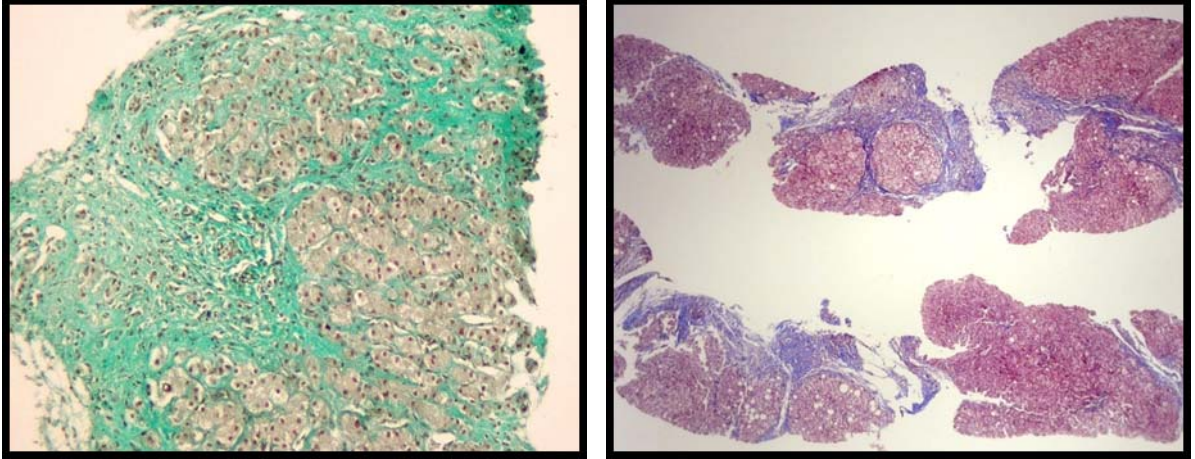
Şekil 4 ve 5. İshak evre 2 ve 3, Mason trikom boyası. (X40 büyütme)



Şekil 6 ve 7. İshak evre 4 ve 5, Mason trikom boyası (X100 büyütme)



Şekil 6 ve 7. İshak evre 5 ve 6, Mason trikrom boyası (X200 ve X40 büyütme)



Fibrozis göstergelerinin geçerliliği iki grupta değerlendirildi. İlk grupta (I. Grup) kronik hepatit B, C veya ko-enfeksiyonlarının olduğu 141 hasta yer alırken ikinci gruba (II. Grup) sadece hepatit B enfeksiyonu olan hastalar alındı. Fibrozis göstergelerinin hafif fibrozis (İshak evre 0, 1,2 ve 3) ve ciddi fibrozisi (İshak evre 4, 5 ve 6) ayırt etmedeki değerlilikleri değerlendirildi.

İlk ve en basit gösterge olarak trombosit sayımının hafif ve ciddi fibrozisi ayırt etmedeki güvenilirliği araştırıldı. Trombosit sayımı için $130 \times 10^9/L$ kesme değeri alındığında, tüm hastaların yer aldığı ilk grupta (Tablo 11) hafif ve ciddi fibrozisi ayırt etmede %91.8 seçicilik göstermesine rağmen %26.3 gibi düşük duyarlılığı olduğu görüldü (Pozitif prediktif değer: %33.3, negatif prediktif değer: %88.8). Sadece Hepatit B enfeksiyonu olan II. grupta ise trombosit sayımı bu ayrımı %28.5 duyarlılık, %94.4 seçicilik, %44.4 pozitif prediktif değer ve %89.4 negatif prediktif değer ile gerçekleştirdi (Tablo 12).

Tablo 11. I. Grup hastalarında trombosit sayımının değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
Trombosit sayımı $< 130 (10^9/L)$	5 (33.5)	10 (66.7)	15
Trombosit sayımı $> 130 (10^9/L)$	14 (11.1)	112 (88.9)	126
	19 (13.5)	122 (86.5)	141

Tablo 12. II. Grup hastalarında trombosit sayımının değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
Trombosit sayımı < 130 (10 ⁹ /L)	4 (44.4)	5 (55.6)	9
Trombosit sayımı > 130 (10 ⁹ /L)	10 (10.5)	85 (89.5)	95
	14 (13.5)	90 (86.5)	104

APİ (yaş ve trombosit göstergesi) trombosit sayımının yanında hasta yaşını da dikkate alan bir değerlendirmedir. Tüm hastaların yer aldığı grupta hafif-ciddi fibrozis ayırımında duyarlılık %58.3, seçicilik %81.1, pozitif prediktif değer %3.3, negatif prediktif değer ise %89.1 olarak saptandı. Hastanın yaşının da göz önüne alınmasının değerlendirmenin duyarlılığını bir miktar artırdığı görüldü (Tablo 13). II. grupta ise duyarlılık % 42.8, seçicilik %85.5, pozitif prediktif değer %31.5, negatif prediktif değer %86.5 olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 13. I. Grup hastalarında APİ'nin değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
APİ ≥ 6	7 (23.7)	23 (76.7)	30
APİ < 6	12 (10.8)	99 (89.2)	111
	19 (13.5)	122(86.5)	141

Tablo 14. II. Grup hastalarında APİ'nin değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
APİ ≥ 6	6 (31.6)	13 (68.4)	19
APİ < 6	8 (9.4)	77 (90.6)	85
	14 (%13.5)	90 (86.5)	104

Pohl skoru trombosit sayımı, serum AST ve ALT düzeylerine göre hesaplanmaktadır. Tüm hepatit hastalarının yer aldığı ilk grupta Pohl skoru, hafif-ciddi fibrozis ayırımını %15.7 duyarlılık ve %94.2 seçicilik ile yapmıştır (PPD: %30.0,

NPD: %87.7). II. grupta ise bu ayrımı %14.2 duyarlılık ve %95.5 seçicilik ile yaptığı görüldü (PPD: %33.3, NPD: %87.7) (Tablo 15 ve 16).

Tablo 15. I.Grup hastalarında Pohl skorunun değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
Pohl skoru pozitif	3 (30.0)	7 (70.0)	10
Pohl skoru negatif	16 (12.2)	115 (87.8)	131
	19 (13.5)	122 (86.5)	141

Tablo 16. II.Grup hastalarında Pohl skorunun değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
Pohl skoru pozitif	2 (33.3)	4 (66.7)	6
Pohl skoru negatif	12 (12.2)	86 (87.8)	98
	14 (13.5)	90 (86.5)	104

CDS trombosit sayımı, AST, ALT ve İNR düzeyine göre hesaplanan bir göstergedir. Tüm hastaların yer aldığı ilk grupta %21.0 duyarlılık, %90.9 seçicilik (PPD: %26.6, NPD: %88.0) ile hafif-ciddi fibrozis ayrımını yapabildiği görüldü (Tablo17). II. Grupta da benzer duyarlılık (%21.4), seçicilik (93.3), PPD (%33.3) ve NPD (%88.4) sağladığı görüldü (Tablo18).

Tablo 17. I. Grup hastalarında CDS göstergesinin değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
CDS \geq 7	4 (26.7)	11 (73.3)	15
CDS < 7	15 (11.9)	111 (88.1)	126
	19 (13.5)	122 (86.5)	141

Tablo 18. II.Grup hastalarında CDS göstergesinin değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
CDS \geq 7	3 (33.3)	6 (66.7)	9
CDS < 7	11 (11.6)	84 (84.4)	95
	14 (13.5)	90 (86.5)	104

AAR, AST'nin ALT'ye oranını göstermektedir. AAR ilk grupta %27 seçicilik ikinci grupta ise %15.5 seçicilik ile hafif-ciddi fibrozis ayırımı yapmaktadır. Bu nedenle hafif ciddi fibrozis ayırımında oldukça zayıf bir gösterge olduğu görülmektedir. APRİ trombosit sayımı ve serum AST değerlerine göre hesaplanır. Tüm hastalarda %73.6 duyarlılık ve %55.7seçicilik ile hafif-ciddi fibrozis ayırımı yapabilmekte iken sadece hepatit B hastalarında daha özgül olduğu (%85.5) görülmektedir (Tablo 19 ve 20).

Tablo 19. I.Grup hastalarında APRİ göstergesinin değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
APRİ > 0.5	14 (20.6)	54 (79.4)	68
APRİ \leq 0.5	5 (6.8)	68 (93.2)	73
	19 (13.5)	122 (86.5)	141

Tablo 20. II. Grup hastalarında APRİ göstergesinin değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
APRİ > 0.5	11 (22.0)	39 (78.0)	50
APRİ \leq 0.5	3 (5.6)	51 (94.4)	54
	14 (13.5)	90 (86.5)	104

FİB-4 yaş, trombosit sayımı, serum AST ve ALT düzeylerine göre hesaplanmaktadır. FİB-4 göstergesi ile ilgili yapılmış çalışmaları da göz önünde bulundurarak, araştırmamızda iki kesme değerinin fibrozis evresi ile uyumunu araştırdık. I. Grup hastaların değerlendirilmesinde, FİB-4 için 1.45 kesme değerinin hafif-ciddi fibrozis ayırımında 3.25'e göre oldukça duyarlı (%78.9 ile %36.8) olduğu sonucuna varılmıştır. FİB-4 için 1.45 kesme değerinin ciddi fibrozis için negatif prediktif değeri %95.2'dir (Tablo 21). İkinci grup hastaların analizinde ise 1.45 kesme değerinin hafif-ciddi fibrozis ayırımında duyarlılığı %85.7 ve özgüllüğü %74.5 olarak elde edilmiştir. Hepatit B nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalarımızda FİB-4 (kesme değeri: 1.45)'ün negatif prediktif değeri %97.1 gibi oldukça yüksek bir rakama erişmektedir (Tablo 22).

Tablo 21. I. Grup hastalarında FİB-4 skorunun değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
FIB-4 \geq 3.25	7 (38.9)	11 (61.1)	18
FIB-4 \leq 3.25	12 (9.8)	111 (90.2)	123
	19	122	141
FIB-4 \geq 1.45	15 (26.3)	42 (73.7)	57
FIB-4 \leq 1.45	4 (4.8)	80 (95.2)	84
	19	122	141

Tablo 22. II. Grup hastalarında FİB-4 skorunun değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
FIB-4 \geq 3.25	5 (45.5)	6 (54.5)	11
FIB-4 \leq 3.25	9 (9.7)	84 (90.3)	93
	14	90	104
FIB-4 \geq 1.45	12 (35.3)	22 (64.7)	34
FIB-4 \leq 1.45	2 (2.9)	68 (97.1)	70
	14	90	104

P2MS; trombosit sayımı, tam kan sayımındaki monosit yüzdesi ve polimorfonükleer lökosit yüzdesi kullanılarak hesaplanan bir göstergedir. I. Grupta P2MS'nin hafif-ciddi fibrozis ayırımında iki farklı kesme değeri kullanıldı (Tablo 23 ve

24). P2MS için 115 kesme değeri alındığında %73.6 duyarlılık, %51.6 seçicilik ve %92.4 negatif prediktif değer elde edildi. II. Grup hastalarda ise P2MS için 30'un altındaki değerlerin oldukça seçici bir şekilde ciddi fibrozis tanısını doğrularken, 83'ün üzerindeki değerlerin ciddi fibrozisi %94.2 negatif prediktif değeri ile dışladığı görüldü.

Tablo 23. I. Grup hastalarında P2MS skorunun değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
P2MS <62	9 (25.7)	26 (74.3)	35
P2MS ≥ 62	10 (9.4)	96 (90.6)	106
	19	122	141
P2MS <115	14 (19.2)	59 (80.8)	73
P2MS ≥ 115	5 (7.4)	63 (92.6)	68
	19	122	141

Tablo 24. II. Grup hastalarında P2MS skorunun değerlendirilmesi

	Fibrozis		Toplam
	Ciddi (%)	Hafif (%)	
P2MS <30	4 (57.1)	3 (42.9)	7
P2MS ≥ 30	10 (10.3)	87 (89.7)	97
	14	90	104
P2MS <83	10 (29.4)	24 (70.6)	34
P2MS ≥ 83	4 (5.7)	66 (94.3)	70
	14	90	104

4.TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığında nedene özgül karaciğer tedavileri her geçen gün gelişim göstermesine rağmen, günümüzde bu hastaların tedavisinde karaciğer transplantasyonu dışında etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Karaciğer fibrozisinde hasara neden olan etken uzaklaştırıldığında fibroziste gerileme veya düzelme olduğunun görülmesi hepatoloji alanında birçok gelişmeye neden olmuştur. Her ne kadar ileri evre siroz vakalarında tam düzelme henüz gösterilememiş olsa da fibrozis gelişiminin durdurulabilmesi veya kısmi de olsa geri döndürülebilmesi kronik karaciğer hastalarında önemli bir gelişmedir.

Karaciğer fibrozisinin hangi mekanizmalar ile düzeldiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu konuda iki önemli mekanizma ortaya çıkarılmıştır. Bunlardan biri aktive olmuş karaciğer yıldız hücrelerinin tekrar sessiz fenotipe geri dönmesidir. Bu durum hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiş olup, in vivo kanıt henüz elde edilememiştir. Bir diğer mekanizma ise aktifleşmiş yıldız hücrelerin apoptozis ile temizlenmesidir. Bu apoptotik aktivitede hepatositler, NK (natural killer) ve Kupffer hücreleri rol oynamaktadır (51).

Karaciğerde yangıyı ve fibrozisi düzeltmek için nedene özgül veya sonuca odaklı birçok tedavi yöntemi halen geliştirilme aşamasındadır (52). Hangi mekanizma ile olursa olsun karaciğer fibrozisinin dinamik bir süreç olduğu kabul edilerek monitorize edilmesi gereklidir. Günümüzde karaciğer fibrozisinin tanı ve değerlendirilmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak, karaciğer biyopsisi girişim gerektiren, az da olsa komplikasyon riski bulunan, eğitimli hekim gerektiren ve maliyetli bir yöntemdir. Bazen hastalar tarafından kabul edilmemektedir. Ayrıca dinamik süreç olduğunu öğrendiğimiz ve çoğu hepatit etiyolojisinin yaşam boyu devamlılık gösterdiğini bildiğimiz bir durumda (özellikle kronik hepatit B hastalarında) hastalara tekrar karaciğer biyopsisi yapma gerekliliği doğmaktadır. Bu nedenler karaciğer fibrozisinin girişim gerektirmeyen yöntemlerle de izlenmesi gerekliliğini doğurmuştur. Bu konudaki araştırmalar üç ana grupta değerlendirilebilir: Birincisi basit ve rutinde yapılan laboratuvar tetkiklerinden yola çıkan göstergelerdir. İkincisi daha karmaşık ve rutinde yapılmayan laboratuvar tetkikleri ile oluşturulan göstergelerdir. Üçüncüsü ise radyolojik yöntemler yardımıyla oluşturulan göstergelerdir. İkinci ve üçüncü grupta yapılan incelemelerin maliyeti yüksek olup, ülkemiz şartlarında karaciğer biyopsisi ve patolojik inceleme maliyetinin üzerindedir.

Fibrozis değerlendirmesinde, bugünkü koşullarda, altın standart olan bir yöntemden daha pahalı bir göstergenin kullanılması doğru olmayacaktır. Biz de, ülkemizde birinci grup testlerin daha maliyet etkin olabileceğini düşündük ve ilk grup testlerin değerliliğini, özellikle son yıllarda oluşturulan formüller de göz önünde bulundurularak araştırdık.

Çalışmamıza kronik karaciğer hastalığı etkenleri olan kronik hepatit B,C ve D enfeksiyonlu olguları aldık. Bu testlerin değerliliğini tüm izole ve ko-enfeksiyonlu olgularda (1.Grup) ve sadece hepatit B enfeksiyonu olan olgularda (2.Grup) araştırdık. İşhak evrelerine göre hafif fibrozis (evre 0, 1, 2, 3) ve ciddi fibrozis (evre 4,5 ve 6) ayırımında yapılan testlerin genel değerlendirmesi Tablo 25 ve 26'da verilmiştir.

Tablo 25. I. Grup hastalarda fibrozis göstergeleri

Gösterge	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPD (%)	NPD (%)
Trombosit sayımı < 130 (10⁹/L)	26.3	91.8	33.3	88.8
API ≥ 6	58.3	81.1	23.3	89.1
Pohl skoru Pozitif	15.7	94.2	30.0	87.7
CDS ≥ 7	21.0	90.9	26.6	88.0
AAR > 1	63.1	27.0	11.8	82.5
APRI > 0.5	73.6	55.7	20.5	93.1
FIB-4 ≥ 3.25	36.8	90.9	38.8	90.2
FIB-4 ≥ 1.45	78.9	65.5	26.3	95.2
P2MS < 62	47.3	78.6	25.7	90.5
P2MS < 115	73.6	51.6	19.1	92.6

PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer

Genel olarak yaptığımız değerlendirmede, gerek 1. grupta gerekse sadece hepatit B enfeksiyonlu olguların olduğu 2. grupta testlerin hafif-ciddi fibrozis ayırımında AAR dışında oldukça seçici olduğu görülmektedir.

AST / ALT oranının birin üzerine çıkması alkolik karaciğer hastalığı ve Wilson hastalarında erken evrelerde de oldukça sık görülen bir durumken diğer karaciğer

hastalığı etyolojilerinde hastalığın ileri evrelerinde sık karşılaşılr. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda da AST / ALT oranının birin üzerine çıkması oldukça duyarlı olmasına rağmen özgülüğü oldukça düşük kalmaktadır. Literatürde %36 ile %52 arasında duyarlılık gösteren test, bizim çalışmamızda da 1. Grupta %27.7, ikinci Grupta %15.5 seçicilik göstermiştir (20, 53). Özellikle hepatit B enfeksiyonlu hastalarda hafif-ciddi fibrozis ayırımında testin daha da az değerli olduğu görülmektedir.

Trombosit sayımı da hekimlerin karaciğer sirozunu öngörmeye günlük pratikte oldukça sık değerlendirdikleri bir testtir. Daha önce yapılan çalışmalarda ciddi fibrozisi öngörmeye özgülüğü %90'ın üzerinde iken, duyarlılığı %30-50 arasında saptanmıştır (20, 37). Araştırmamızda trombosit sayımı için $130 \times 10^9/L$ kesme değeri alındığında, 1. grupta %91.8, 2. grupta ise %94.4 seçicilik elde edilmiştir. Değerler oldukça iyi gözükmele birlikte, duyarlılıkları sırasıyla %26.3 ve %28.5'dir. 141 hastalık birinci grupta sadece 14 hastada, 104 hastalık 2.Grupta ise sadece 10 hastada $130 \times 10^9/L$ 'nin altında bulunması tetkikin değerini azaltmaktadır (20, 22).

Tablo 26. II. Grup hastalarda fibrozis göstergeleri

Gösterge	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPD (%)	NPD (%)
Trombosit sayımı < 130 ($10^9/L$)	28.5	94.4	44.4	89.4
APİ ≥ 6	42.8	85.5	31.5	90.5
Pohl skoru Pozitif	14.2	95.5	33.3	87.7
CDS ≥ 7	21.4	93.3	33.3	88.4
AAR >1	64.2	15.5	10.5	73.6
APRI > 0.5	78.5	56.6	22.0	94.4
FIB-4 ≥ 3.25	35.7	93.3	45.4	90.3
FIB-4 ≥ 1.45	85.7	74.5	35.2	97.1
P2MS < 30	28.5	96.6	57.1	89.6
P2MS < 83	71.4	73.3	29.4	94.2

Araştırmamızda Pohl skoru da trombosit sayımı gibi hafif-ciddi fibrozisin ayırt edilmesinde oldukça yüksek seçicilik göstermesine rağmen (%94.2-%95.5) duyarlılığı

çok düşük düzeyde kalmıştır. İlk yayınlandığında ileri sürülen yüksek duyarlılık değerlerine sonradan yapılan çalışmalar gibi biz de araştırmamızda elde edemedik (20, 30). Çalışmamızda CDS göstergesinin değerlendirmesinde kesme değeri olarak 7 ve üzerini kullandık. CDS analizlerimiz de Pohl skoru ve trombosit sayımı ile benzerlik göstermektedir. Her iki grupta yaptığımız analizde, CDS göstergesi hafif-ciddi fibrozis ayırımında yüksek seçicilik (sırasıyla %90.9 ve %93.3) ve düşük duyarlılık (sırasıyla %21.0 ve 21.4) göstermektedir. Bu sonuçlarımız literatürdeki hepatit B ve C enfeksiyonlu hastalarda yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda API'nin orta ve ciddi fibrozisi %93 seçicilik ve %52 duyarlılıkla ayırt ettiğini göstermekteydi (29). Araştırmacılar trombosit sayımına yaş faktörünü de ekleyerek duyarlılığını artırmışlardı. Biz de çalışmamızda hafif-ciddi fibrozis ayırımında 1. Grupta %58.3 duyarlılık ve %81.1 seçicilik elde ettik. Tek başına trombosit sayımına göre daha duyarlı olan inceleme, hepatit B enfeksiyonlu hastalarda bu niteliğini önemli ölçüde yitirdiği için değerliliği azalmaktadır.

APRİ, hepatit C enfeksiyonlu hastalarda oldukça değerli olduğu bildirilen bir göstergedir. Hepatit B enfeksiyonlu olgularda sonradan yapılan çalışmalarda ise aynı derecede başarılı olmadığı görülmüştür (31-33). Biz araştırmamızda hafif-ciddi fibrozis ayırımında 0.5 kesme değeri kullanarak oldukça iyi negatif prediktif değerler elde ettik (1.grupta %93.1, ikinci grupta %94.4). Bu değerlendirme göz önüne alındığında, hepatit B enfeksiyonlu hastaların %51.9'unda APRİ 0.5'in altındadır ve biyopsi yapılmadan ciddi karaciğer fibrozisi dışlanabilmektedir.

FİB-4 göstergesi ilk olarak HIV ve HCV birlikteliğinde test edilen ve olumlu sonuçlar alınması üzerine viral hepatitlerde kullanılan bir göstergedir (35,36). Biz de çalışmamızda önceki çalışmalarda olduğu gibi 1.45 ve 3.25 kesme değerlerini kullandık. Özellikle hepatit B enfeksiyonlu olgularda hafif-ciddi fibrozis ayırımında %85.7 duyarlılık, %74.5 seçicilik ve %97.1 negatif prediktif değer elde ettik. Diğer bir deyişle; FİB-4'ün 1.45'in altında olduğu 70 hepatit B enfeksiyonlu olgunun sadece 2'sinde ciddi fibrozis saptadık. Bu değerlerin literatürdeki tüm verilerden daha iyi olduğu görülmektedir.

P2MS, 2009 yılında hepatit C enfeksiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada geçerliliği gösterilen bir testtir (37). Sadece tam kan sayımı verileri kullanıldığı için ucuz ve basittir. Sonrasında hepatit B enfeksiyonlu olgularda yapılan bir araştırmada

da oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (38). Biz araştırmamızda literatürdeki iki çalışma verilerini de göz önüne alarak, 1.Grup ve 2. Grupta 2 farklı kesme değeri ile analiz yaptık. Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda P2MS 83'ün üzerinde olduğu takdirde ciddi fibrozisi %94.2 ile dışladığını tespit ettik. Bu sonuç, önceden hepatit B enfeksiyonlu olgularda yapılan çalışma ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda oldukça iyi sonuçlar ortaya çıkmasına rağmen, araştırmamızın güçlü olmayan bazı noktaları mevcuttur. Birincisi; araştırmamız retrospektif niteliktedir ve verilerin önemli bir kısmı hasta dosyalarından elde edilmiştir. Yapılmış olan tetkikler, hastanemiz laboratuvarında farklı zamanlarda çalışılmış olan testlerden elde edilen verilerdir. İkincisi; önceden yapılmış bazı çalışmalarda tedavi alan hastalar dahil edilmiş olsa da, birçok çalışmaya naive hastalar alınmıştır. Biz araştırmamıza tedavi almakta olan hastalarımızı da dahil ettik. Üçüncüsü; bütün karaciğer örnekleri tek patolog tarafından değerlendirilip evrelenmiştir. Bu tip araştırmalarda birden fazla patologun aynı örnekleri inceleyerek yaptığı evreleme daha değerli olmaktadır.

Kronik viral hepatitlerde hafif-ciddi fibrozis ayrımında tüm parametreler gözden geçirildiğinde; AAR göstergesi klinikte yaygın olarak kullanılmasına rağmen seçiciliği düşük bir testtir ve fibrozisi öngörmeye oldukça yetersiz kalmaktadır. Trombosit sayımı, Pohl skoru ve CDS yüksek seçicilikleri olmasına rağmen düşük duyarlılıkları nedeniyle ancak ileri derecede karaciğer hasarı oluştuğunda pozitif sonuç elde edilmekte, orta düzeyde fibrozisi olan olguları saptayamamaktadır. Bu nedenle negatiflikleri çok değerli değildir. APİ, özellikle hepatit B enfeksiyonlu hastalarda fibrozis değerlendirmesinde yeterli bulunmamıştır. APRİ, FİB-4 ve P2MS hafif-ciddi fibrozis ayrımında gösterdikleri yüksek negatif prediktif değerler ile oldukça olumlu sonuçlar göstermiştir. Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda ciddi fibrozisin dışlanması APRİ ve FİB-4'ün gösterdiği %94.4 ve %97.1 negatif prediktif değerler, hastaların yarısından fazlasında biyopsi yapılmadan ileri derecede fibrozisin dışlanması yeterlilik göstermiştir. Prospektif olarak planlanmış olan çalışmalar sonucunda hastaların bir kısmı biyopsi yapılmadan bu göstergeler ile izlenebilir.

Araştırmamız APRİ, FİB-4 ve P2MS'nin kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda hafif-ciddi fibrozis ayrımının yapılmasında oldukça değerli olduğunu göstermiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, kronik viral hepatit hastalarında karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde, rutinde kullanılan testleri temel alan göstergeleri ve son yayınlanan P2/MS formülünü karaciğer biyopsisi ile karşılaştırmayı ve tanıdaki rollerini retrospektif olarak değerlendirilmeyi amaçladık.

141 hastanın verileri çalışmaya temel alındı. 141 hastanın 49'u kadın, 101'i erkek olup, yaş ortalaması 43.51 (18-72) olarak saptandı. Hastaların 104'ünde hepatit B enfeksiyonu, 29'ünde hepatit C enfeksiyonu mevcuttu.

Araştırdığımız göstergelerin kronik viral hepatit hastalarında hafif-ciddi fibrozis ayırımındaki sonuçlarına göre üç ana grupta değerlendirebiliriz:

Birinci grupta AAR ve APİ göstergeleri yer almaktadır. AAR tüm hastaların bulunduğu I.grupta hafif-ciddi fibrozisi %63.1 duyarlılık, %27.0 seçicilik ve %82.5 NPD ile ayırt etmiştir. II.grupta AAR %64.2 duyarlılık, %15.5 seçicilik ve %73.6 NPD göstermiştir. APİ için aynı değerler I. ve II. Grupta sırasıyla %58.3 ve %42.8 duyarlılık, %81.1 ve %85.5 seçicilik ve %89.1 ve 90.5 NPD göstermiştir. Her iki gösterge de bu sonuçlar ile hafif-ciddi fibrozisi öngörmeye yetersiz bulunmuştur.

İkinci grupta yüksek seçicilik ve düşük duyarlılık gösteren göstergeler yer almaktadır. Trombosit sayımı, Pohl skoru ve CDS bu grupta değerlendirilebilir. I. grupta hafif-ciddi fibrozis ayırımında trombosit sayımı, Pohl skoru ve CDS sırasıyla %26.3, %15.7 ve %21.0 duyarlılık gösterirken, sırasıyla %91.8, %94.2 ve %90.9 seçicilik elde etmiştir. II. Grupta ise trombosit sayımı, Pohl skoru ve CDS hafif-ciddi fibrozis ayırımında sırasıyla %28.5, %14.2, %21.4 duyarlılık, %94.4, %95.5, %93.3 seçicilik göstermektedir.

Üçüncü grupta ise negatif prediktif değeri yüksek olan göstergeler bulunmaktadır. Bu göstergeler APRİ, FİB-4 ve P2MS'dir. I. grupta APRİ, FİB-4 ve P2MS sırasıyla %93.1 %95.2 %92.6 negatif prediktif değer göstermektedir. Sadece hepatit B enfeksiyonlu olgularda ise hafif-ciddi fibrozis ayırımında APRİ, FİB-4 ve P2MS sırasıyla %94.4, %97.1 ve %94.2 negatif prediktif değer göstermiştir.

Bizim, çalışmamız verileri doğrultusunda önerimiz; daha yüksek sayıda hasta ile prospektif hazırlanmış bir çalışma ile APRİ, FİB-4 ve P2MS'nin etkinliğinin kronik hepatit B hastalarında gösterilmesidir. Bu gerçekleştiği takdirde, kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda hastaların yarısında biyopsi yapılmadan ciddi fibrozis dışlanabilir.

6. ÖZET

Kronik Viral Hepatit Hastalarında Basit ve Girişim Gerektirmeyen testler Karaciğer Fibrozis Düzeyini Saptayabilir Mi?

Kronik viral hepatit hastalarının yıllık %2-8'inde siroz gelişmekte olup, bu hastalara tedavi kararı verilmesinde ve izlemesinde fibrozis evresinin bilinmesi gereklidir. Araştırmamızda, retrospektif olarak tam kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinden elde edilen trombosit sayımı, AAR, Pohl skoru, CDS, FİB-4, APİ, APRİ, FİB-4 ve P2MS göstergelerini altın standart olan karaciğer biyopsisi evresi ile karşılaştırdık. Çalışmaya 107'si hepatit B enfeksiyonu ve 34'ü hepatit C enfeksiyonu olmak üzere 141 hasta (49'u kadın, 101'i erkek, yaş ortalaması 43.5) alındı. Hafif-ciddi fibrozis ayırımında AAR; %63.1 duyarlılık, %27.0 seçicilik, APİ ise %58.3 duyarlılık, %81.1 seçicilik göstermiş olup yetersiz bulunmuştur. Trombosit sayımı, Pohl skoru ve CDS gösterdiği yüksek seçicilik (sırasıyla %91.8, %94.2 ve %90.9) ile ciddi fibrozisli hastaların saptanmasında yararlı olmasına rağmen duyarlılıkları (sırasıyla %26.3, %15.7 ve %21.0) oldukça düşüktür. Tüm çalışma grubunda, APRİ, FİB-4 ve P2MS ciddi fibrozisin dışlanmasında sırasıyla %93.1 %95.2 %92.6 negatif prediktif değer göstermiştir. Sadece hepatit B enfeksiyonlu olgularda ise %94.4, %97.1 ve %94.2 negatif prediktif değer göstermiştir. Araştırmamız, kronik viral hepatitlerde APRİ, FİB-4 ve P2MS'nin karaciğer fibrozisinin izleminde ve ciddi fibrozisi dışlayarak karaciğer biyopsisi yapılacak hastaların seçiminde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik viral hepatit, karaciğer fibrozisi, fibrozis göstergeleri, APRİ, FİB-4, P2MS

7. ABSTRACT

Can basic and noninvasive tests predict the liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis?

Chronic viral hepatitis is associated with progression to development of cirrhosis in 2%-8% of the patients per year that requires the monitorization of liver fibrosis. We investigated the validation of the platelet count, AAR, Pohl score, CDS, FIB-4, API, APRI, and P2MS in prediction of fibrosis in patients with chronic viral hepatitis, with respect to liver biopsy, retrospectively. We included 141 patients (female: 49, male: 101) with chronic viral hepatitis and with the mean age of 43.5. AAR and API showed 63.1% and 58.3% sensitivity and 27.0% and 81.1% specificity, respectively. Platelet count, Pohl score and CDS revealed high specificity (91.8%, 94.2% ve 90.9%, respectively) but low sensitivity (26.3%, 15.7% ve 21.0%, respectively) in detecting patients with significant liver fibrosis. In whole study group, APRI, FIB-4 and P2MS excluded significant fibrosis with negative predictive value of 93.1%, 95.2%, 92.6%, respectively. In patients with chronic hepatitis B, APRI, FIB-4 ve P2MS excluded significant fibrosis with negative predictive value of 94.4%, 97.1% and 94.2%, respectively. Our study revealed that APRI, FIB-4 ve P2MS is helpful in monitorization of liver fibrosis and excluding significant liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis.

Key words: Chronic viral hepatitis, liver fibrosis, predictors of fibrosis, APRI, FIB-4, P2MS

8. KISALTMALAR

TGF- β :	transforming growth factor beta
TLR:	toll like receptor 4
AAR:	AST/ALT oranı
APİ:	yaş-trombosit göstergesi
APRİ:	AST trombosit oranı göstergesi
SPRİ:	dalak trombosit göstergesi
ASPRİ:	yaş ve SPRİ
CDS:	siroz diskriminant skoru
NPD:	negatif prediktif değer
PPD:	pozitif prediktif değer
AST:	aspartat aminotransferaz
ALT:	alanin aminotransferaz
GM-CSF:	granulosit ve makrofaj koloni uyarıcı faktör
GGT:	gamma glutamil transferaz

9. KAYNAKLAR

1. Brenner DA. Molecular pathogenesis of liver fibrosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009;120:361-368
2. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655-1669
3. Mann DA, Mann J. Epigenetic regulation hepatic stellate cell activation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:S108-111
4. Muddu AK, Guha IN, Elsharkawy AM, ve ark. Resolving fibrosis in the diseased liver: translating the scientific promise to the clinic. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(4): 695-714
5. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2006;43:S82-S88
6. Poynard T, McHutchison J, Manns M ve ark. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122;1303-1313
7. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127;981-985
8. Hammel P, Couvelard A, O'toole D, ve ark. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344: 418-423
9. Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ. Sustained biochemical and histologic remission of primary biliary cirrhosis in response to medical treatment. *Ann Intern Med* 1997;126:682-688
10. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, ve ark. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35: 749-755
11. Iredale JP, Benyon RC, Pickering J ve ark. Mechanims of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549

12. Issa R, Williams E, Trim N ve ark. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001;48(4):548-57
13. Cadranel JF, Rufat P, Degos F ve ark. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477-481
14. Regev A, Nerho M, Jeffers LJ ve ark. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:2614-2618
15. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
16. Knodell RG, Ishak KG, Black WC ve ark. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in a asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;5:431-435
17. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, ve ark. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696-699
18. Bedossa P, Poynard T, The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293
19. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007;47:598-607
20. Lackner C, Struber G, Liegl B ve ark. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1376-1382
21. Witters P, Freson K, Verslype C, ve ark. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1017-1029
22. 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
23. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-739
24. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, ve ark. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-48

25. Giannini E, Botta F, Fasoli A, ve ark. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1249-1253
26. Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S ve ark. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isoenzymes: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology* 1985;5:367-75
27. Forn X, Ampurdanes S, Llovet JM, ve ark. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36:986-992
28. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, ve ark. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1302-1304
29. Stepanova M, Aquino R, Alsheddi A, ve ark. Clinical predictors of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 (baskıda)
30. Pohl A, Behling C, Oliver D, ve ark. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3142-3146
31. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, ve ark. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526
32. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C related fibrosis: a systemic review. *Hepatology* 2007;46: 912-921
33. Wai CT, Cheng CL, Wee A, ve ark. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2006;26:666-672
34. Kim BK, Kim SA, Park YN ve ark. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007;27:969-76
35. Sterling RK, Lissen E, Clumeck ve ark. (APRICOT klinik araştırmacıları). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325
36. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B ve ark. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-36

37. Lee JH, Yoon JH, Lee CH, ve ark. Complete blood count reflects the degree of oesophageal varices and liver fibrosis in virus-related chronic liver disease patients. *J Viral Hepat.* 2009;16:444-452
38. Kim BK, Han KH, Park JY, ve ark. External validation of P2/MS and comparison with other simple non-invasive indices for predicting liver fibrosis in HBV-infected patients. *Dig Dis Sci.* 2009 Aralık (baskıda).
39. Imbert-Bismut, Ratziu V, Pieroni L, ve ark. (MULTIVIRC Group). Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075
40. Poynard T, Morra R, Halfon P, ve ark. Meta-analyses of Fibro Test diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40
41. Sebastiani G, Vario A, Guido M, ve ark. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases. *J Viral Hepat.* 2008;15:212-218.
42. Christensen C, Bruden D, Livingston S, ve ark. Diagnostic accuracy of a fibrosis serum panel (FIBROSpect II) compared with Knodell and Ishak liver biopsy scores in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat.* 2006;13:652-658
43. Stasi C, Arena U, Vizzutti F, ve ark. Transient elastography for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis: The missing tool? *Dig Liver Dis.* 2009;41:863-866
44. Castera L, Vergniol J, Foucher J, ve ark. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343-350.
45. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:S21-28
46. Ghany, MG, Strader DB, Thomas DL ve ark. Diagnosis, Management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2009;49: 1335-1373
47. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352
48. McMahon B. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49:S45-55
49. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007 (Turkish Association for the study of liver). *Turk J Gastroenterol* 2008;19:207-230

50. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50: 227-242
51. Friedman SL. Hepatic fibrosis- overview. *Toxicology* 2008;254: 120-129
52. Li F, Wang J. Targeted delivery of drugs for liver fibrosis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6:531-541
53. Parise ER, Oliveira AC, Figueiredo-Mendes C, ve ark. Noninvasive serum markersin the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2006;26:1095-1099