T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞININ TANI VE EVRELEMESİNDE NON-İNVAZİV SERUM FİBROZİS BİYOBELİRTEÇLERİNE GÖRÜNTÜLEMENİN KATKISI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gülçin YILMAZ

EDİRNE -2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU' ya, Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. H. Ahmet TEZEL' e, destekleri için Prof. Dr. Nermin TUNÇBİLEK ve Prof. Dr. Ufuk USTA' ya ve tüm değerli hocalarıma, asistanlık sürecimi paylaştığım çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Eşime ve her zaman yanımda olan aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 4

- **KRONİK VİRAL HEPATİTLER** 4
- **HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONU** 4
- **HEPATİT C VİRÜSÜ ENFEKSİYONU** 6
- **KARACİĞER FİBROZİSİ** 7
- **KARACİĞER BİYOPSİSİ** 9
- **NON İNVAZİV TESTLER** 10
- **KONVANSİYONEL ULTRASONOGRAFİ** 11
- **PATOLOJİK SKORLAMA SİSTEMLERİ** 12

GEREÇLER VE YÖNTEM 14

BULGULAR 17

TARTIŞMA 41

SONUÇLAR 48

ÖZET 50

SUMMARY 52

KAYNAKLAR 54

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz
ALT : Alanin Aminotransferaz
APRI : AST / Platelet Ratio Index
APTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST : Aspartat Aminotransferaz
AUROC : The Area Under the Receiver Operating Characteristic
DNA : Deoksiribonükleik Asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
ESM : Ekstraselüler Matriks
FIB-4 : Fibrosis-4 Index
FIB4u : Fibrosis-4 Index-Ultrasonografi
GGT : Gama Glutamil Transferaz
GUCI : Göteborg University Cirrhosis Index
HAİ : Histolojik Aktivite İndeksi
HAV : Hepatit A Virüsü
HBeAg : Hepatit B e Antijeni
HBsAg : Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV : Hepatit B Virüsü
HCC : Hepatoselüler Karsinom
HCV : Hepatit C Virüsü

HDV **:** Hepatit D Virüsü

HEV **:** Hepatit E Virüsü

HIV **:** Human Immundeficiency Virus (İnsan İmmunyetmezlik Virüsü)

HSH **:** Hepatik Stellat Hücre

INR **:** International Normalized Ratio

MMP **:** Matriks Metalloproteinaz Proteini

PLT **:** Platelet

PTZ **:** Protombin Zamanı

RNA **:** Ribonükleik Asit

TGF-β **:** Transforming Growth Faktör β

TIMPs **:**Tissue inhibitor of metalloproteinase

USG **:** Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde her yıl yaklaşık iki milyon insan karaciğer hastalıkları nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu ölümlerin bir milyonu sirozun komplikasyonlarına, diğer bir milyonu ise hepatoselüler karsinom (HCC) ve viral hepatitlerin akut komplikasyonlarına bağlı gerçekleşmektedir. Dünya genelinde ölüm nedenlerine bakıldığında siroz 11., HCC ise 16. sıradadır. Siroz ve HCC beraber değerlendirildiklerinde dünya genelindeki ölümlerin %3,5' una neden olmaktadırlar. Bu hastalıklardan kaynaklı ölümlerde 2000 yılı ile kıyaslandığında %0.5' lik artış izlenmektedir (1). Bu hastalıklardan kaynaklı mortalitenin yanında morbidite sıralamasına da bakıldığında yine ilk yirmi hastalığın içinde bulunmaktadırlar (2). Türkiye' ye bakıldığında siroz ve HCC, 2000 yılında gerçekleştirilen Ulusal Hastalık Yükü-Maliyet Etkililik çalışmasında özellikle 60 yaş ve üzeri kişilerde ilk yirmi ölüm nedeni arasında bulunmaktadır (3). Siroz çeşitli karaciğer hastalıklarının ortak son patolojisini temsil etmektedir. Sirozun etiyolojisi çok etkenli olmasına rağmen patolojik görünümleri ortaktır; hepatositlerin dejenerasyonu ve nekrozu, karaciğer parankiminin fibrotik doku ve rejeneratif nodüllerle yer değiştirmesi ve karaciğer fonksiyonlarının kaybı. Fibrozis temel patoloji olarak sirozun öncülüğünü yapmaktadır (4, 5). Fibrozis derecesinin artması ile birlikte siroz gelişmesinin ve viral, viral olmayan karaciğer hastalıklarının komplikasyon oranlarının korele şekilde arttığı izlenmiştir (6, 7). Bu nedenle fibrozis derecesini saptayabilmek önemlidir. Fibrozisi saptamanın girişimsel (karaciğer biyopsisi) ve girişimsel olmayan (serum belirteçleri ve görüntüleme) yöntemleri bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisi, fibrozis yaygınlığı yanında enflamasyon, nekroz, steatoz, sideroz gibi farklı histopatolojik bulguları gösterebilmesi

nedeniyle en iyi yöntem olarak yorumlanmaktadır (8, 9). Ancak girişimsel yöntem olduğundan ağrıya, morbidite ve mortaliteye neden olabilmesi, teknik yöntem, fibrozisin heterojen dağılımı ve tüm organın 1:50000' lik kısmını yansıtması, patologlar tarafından fibrozis derecesinin farklı yorumlanabilmesi ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle girişimsel olmayan yöntemlerin bulunmasına ve geliştirilmesine ihtiyaç doğmuştur (9, 10).

Girişimsel olmayan belirteçler iki ana gruba ayrılır. Bunlar biyolojik yaklaşım olarak tanımlanan serum biyobelirteçleri ve fiziksel yaklaşım olarak belirlenen karaciğer sertliğini ölçen görüntüleme yöntemleridir. Başlıca belirteçler: Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), bilirubin, trombosit sayısı, albumin, international normalized ratio (INR), protrombin zamanı (PTZ), gama globülin, alfa 2 makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein a1, hiyaluronat, doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMPs) ve matriks metalloproteinaz (MMP)' dır. Bu belirteçlerin çeşitli kombinasyonlarını kullanarak formülasyonlara yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi gibi klinik parametrelerin de eklenmesi ile birçok indeks geliştirilmiştir. Bu formüllerin bazıları şu şekildedir: AST / Platelet Ratio Index (APRI), Fibrosis-4 Index (FIB-4), GUCI Göteborg University Cirrhosis Index (GUCI), Hui skoru, Zeng skoru, ALT oranı. Biyobelirteçler arasında patentli olanlar da mevcuttur. Fiziksel yaklaşımı kullanarak karaciğer parankim yapısını inceleyen, ana prensibi fibrozis arttıkça dokunun sertliğinin artmasını baz alan yöntemler, ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans bazlı elastografilerdir (11). Biyobelirteçlerin avantajı kolay uygulanabilirlik, laboratuvarlar arası güvenli tekrarlanabilirlik ve özellikle patentli olmayanlarının yaygın kullanılabilirliğidir (12, 13). Ancak bu belirteçlerin sadece karaciğer spesifik fibrozisi yansıtmamaları, farklı fizyolojik durumlar ve hastalıklarda da değerlerinin etkilenebilmesi gibi dezavantajları mevcuttur. Aynı şekilde elastografi yöntemlerinin de özellikli aletin bulunabilirliği, uygulama sorunları (obezite, asit , yapanın tecrübesi gibi), sirozu iyi göstermesi dışında ara fibrozis değerlerini iyi yansıtmaması ve yanlış pozitiflik (akut hepatit, ekstrahepatik kolestaz, karaciğer konjesyonu, yemek yeme nedenli) gibi dezavantajları mevcuttur (11) .Bu nedenle fibrozisi kestirmede ideal bir marker mevcut değildir.

Araştırmamızın amacı Trakya Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde kronik karaciğer hastalığı tanısı ile takipli hastalarda iki non invaziv işlemi de kullanarak; serum biyobelirteçleri ve karaciğer ultrasonografik görüntülemesi ile fibrozis tayinini en doğru şekilde

yapabilen modeli geliştirmek, böylece karaciğer hastalığının prognozunu girişimsel işlem yapmaksızın öngörebilmektir.

GENEL BİLGİLER

KRONİK VİRAL HEPATİTLER

Önleyici işlemler ve tedavi rejimlerine rağmen viral hepatitlerin küresel yükü önemini korumaktadır. 2015 yılında viral hepatitlere bağlı 1.34 milyon ölüm bildirilmiş olup bu sayı tüberküloz, sıtma ve insan immun yetmezlik virüsünün (HIV) sebep olduğu ölüm sayıları ile benzerdir (14).

Viral hepatitten temel olarak karaciğere özgü beş virüs sorumludur. Bunlar Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV), Hepatit D Virüsü (HDV) ve Hepatit E Virüsüdür (HEV). İçlerinden HBV ve HCV viral hepatit kaynaklı ölümlerin %96' sına sebep olmaktadır. 2015 yılında tahminen 257 milyon kişinin kronik HBV ve 71 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonu ile yaşadığı bildirilmiştir. Kronik viral hepatitin başlıca komplikasyonları siroz ve HCC' dir (15). Kronik viral hepatitler için mutlak son olarak kabul edilen HCC' nin 2018 yılında dünyanın en yaygın 6. kanseri olduğu bildirilmiştir (16).

HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONU

Hepatit B Virüsü enfeksiyonu, dünya çapında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya çapında her yıl yaklaşık 780.000 kişi HBV ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (17). HBV enfeksiyonu dünyada kronik karaciğer hastalığının yaygın bir nedenidir. Perinatal maruziyetten sonra HBV enfeksiyonunun kronikleşme riski %90' dır. Aşılama ile bulaş önemli ölçüde azaltılmış olsa da doğumda yapılan ilk doz aşının yaygınlığı

%39 ile hala düşüktür. 2015 yılında HBV ile enfekte olan kişilerin sadece %9' una tanı konulabildiği ve tedavi kriterlerini karşılayanların sadece %8' inin tedaviye ulaşabildiği bildirilmiştir (18, 19). HBV' nin A' dan J' ye kadar adlandırılan 10 genotipi bulunmaktadır. Ülkemizde yaygın olarak genotip D bulunmaktadır (20).

Hepatit B Virüsü, hepadnaviridae ailesine ait kısmen çift sarmallı bir hepatotropik deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür. HBV küresel şekilde, ortada çekirdek (cor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüsten (Dane partikülü) oluşur. HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen reverse transkriptaz enzimini kodlar ve ribo nükleik asit (RNA) aracılığıyla replike olur (21). Replikasyonda, viral genomik DNA ve polimeraz hepatosit çekirdeğine taşındıktan sonra çift sarmallı halkasal DNA (covalently-closed circular DNA, cccDNA)' ya dönüştürülür. HBV' nin hepatositlerde kalmasından ve antiviral tedavi sonrası izlenen reaktivasyonlardan bu mekanizma sorumludur (22). HBV yüzey antijeninin (HBsAG) serumda 6 aydan fazla varlığı kronik HBV enfeksiyonu tanısı koydurur (23). HBV enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılık, semptomatik hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit zeminde siroz ve komplikasyonları gibi farklı klinik tablolara yol açabilir (24).

Hepatit B Virüsü ile ilişkili karsinogenezin aşamaları iyi bilinmektedir. HBV DNA, genoma entegre olmakta ve genom işlevlerini bozabilmektedir (25, 26). Enfeksiyon sırasında, HBV DNA, genoma entegre edilip kopyalanır, bu da virüsün ve bileşenlerinin çoğalmasını sağlar ve hepatosit içinde inflamatuar sürece neden olur. Tekrarlanan inflamatuar döngüler, karsinogenez için yüksek risk faktörü olan kronik inflamasyon ve siroza yol açabilir. Bununla birlikte, diğer viral hepatitlerle karşılaştırıldığında, kronik HBV enfeksiyonunun klinik önemi, predispozan karaciğer sirozu yokluğunda bile doğrudan HCC' ye neden olma yeteneğidir (27). Kronik HBV enfeksiyonu, HCC hastalarının yarısından fazlasının etiyolojik nedenidir. HBV ile enfekte olan hastalar, olmayan hastalardan yaşam boyu 25-37 kat daha yüksek HCC geliştirme riskine sahiptirler (28, 29). Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı HCC gelişmesi, viral yük, siroz varlığı, HBV genotipi, Hepatit B e antijeni (HBeAg) serolojisi ve kronik HBV enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan viral genom mutasyonları gibi birçok faktörle ilişkilidir. Bu değişkenler yalnızca kronik karaciğer hastalığının ilerlemesinden sorumlu olmakla kalmaz, aynı zamanda anti-viral tedavilere verilen yanıtla da ilişkilidir (30-33). HBsAg pozitifliği genellikle tarama ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, HBeAg' nin HBV ile ilişkili HCC için daha yüksek oran ve daha iyi bir kestirim belirteci olduğunu göstermektedir. HBsAg ve HBeAg pozitif olan hastalarda rölatif risk, sadece

HBsAg pozitif olan hastalara göre altı kat artmıştır (34). Aktif replikasyonu gösteren HBeAg pozitifliği, tekrarlayan nekroz ve rejenerasyona bağlı karsinogenez ile ilişkili bulunmuştur (27).

Hepatit B Virüsü x proteini DNA tamir mekanizmaları ve hücre apopitozis süreçlerini etkilemekte, epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir (35, 36). HBV x proteininin doğrudan onkogenik aktivitesi, kronik aktif inflamasyon süreçleri tarafından güçlendirilerek oksidatif stresin artmasına neden olur ve hipoksi, nekroz, rejenerasyon, anjiogenezis ve hücresel yaşlanma süreçlerini tetikler (37, 38). HBV x proteininin karsinogenez başlangıcı için fibroblastların transformasyonunda Ras proteini ile işbirliği yaptığı gösterilmiştir (39). HBV x proteini, hepatokarsinogenezde yer alan mitojenle aktive olan protein kinaz yolunu aktive eder ve bir tümör baskılayıcı gen olan tümör proteini 53 genini düzenler (40, 41).

Hepatit B Virüs enfeksiyonu HCC' nin en önemli nedenlerindendir, hem siroz zemininde hem de doğrudan HCC ye neden olabilmektedir. Bu nedenle HBV enfeksiyonunun erken tanı ve tedavisi önemlidir.

HEPATİT C VİRÜSÜ ENFEKSİYONU

Kronik karaciğer hastalığının dünya genelindeki önemli nedenlerinden birisi de HCV enfeksiyonudur (42). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre HCV ile enfekte yaklaşık 171 milyon insan olduğu öngörülmektedir (43). Ülkemizde ise tahmini yaygınlığı %1 civarındadır (44). HCV ile enfekte bireylerin %10-20' sinde kendiliğinden iyileşme görülürken, % 80' inden fazlasında kronik enfeksiyon gelişir (45).

Hepatit C Virüsü; yedi ana genotipe ve viral RNA polimerazdaki düzeltme mekanizmasının yokluğundan kaynaklanan önemli genetik farklılıklara sahip 67 tanımlanmış alt tipe ayrılabilir (46, 47). HCV genotiplerinin dağılımına bakıldığında dünya çapındaki vakaların yaklaşık %50' sini genotip 1 oluşturmaktadır. Tip 4' ün Afrika ve Orta Doğu' da, genotip 1' in ise Avrupa ve Kuzey Amerika' da baskın genotip olduğu bildirilmiştir (47).

Kronik HCV enfeksiyonu olan bir bireyde hepatositlerin %30 ila %50' si viral partiküller içermektedir (48). Enfeksiyonu takiben oluşan parankimal hücre hasarı, patojene ve onun spesifik antijenlerine karşı oluşturulan bağışıklık tepkilerinden kaynaklanır. Hepatik makrofajlar ve antijene özgü T hücre aktivasyonundan oluşan, doğal ve kazanılmış immün yanıt eşzamanlı olarak gelişir ve lipid birikimine, transforming growth factor-β (TGF-β) salgılayan hepatik stellat hücrelerin (HSH) aktivasyonuna yol açar. Bu yolla HSH' ların aktive olması ise

karaciğer fibrozisine zemin hazırlar (49). Karaciğer fibrozu HCC başlangıcı için önemli bir risk faktörüdür (50). NS3a protein bileşeninin hepatositlerdeki lipid damlacıklarında lokalize olma ve artan lipid sentezine yol açan "Sterol regulatory element-binding protein-1" aktivasyonu yoluyla yağ asidi sentaz ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (51, 52). Tek başına lipid birikimindeki bu değişiklikler, bağımsız olarak onkogenez ile ilişkili olan oksidatif stresi ve endoplazmik retikulum stresini arttırır (53, 54). Bir çekirdek proteini, kök hücre benzeri hücrelerin çoğalmasına yol açan NANOG transkripsiyon yanıtını başlatır ve tümör oluşumuna katkıda bulunur (55, 56). Ayrıca NS5a' nın hepatositlerde endotoksin ile indüklenen NANOG ekspresyonuna yol açan toll like reseptör-4 (TLR4) ekspresyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (57).

Kronik HCV enfeksiyonun 20 yıllık doğal seyrinde siroz gelişme ihtimali %16 dır. Siroz gelişmiş olan hastalarda da yıllık %1.4-4.9 civarında HCC gelişme riski bulunmaktadır (58). HCV enfeksiyonunda karaciğerin hasarının değerlendirilmesinde altın standart hala karaciğer biyopsisidir. Fakat işlemin invaziv olması komplikasyonlar içermesi invaziv olmayan alternatif testler bulma gereksinimi oluşturmuştur (59).

KARACİĞER FİBROZİSİ

Karaciğerin fibrozisi kronik uyaranlar sonucu gelişen, karaciğerde hasar oluşturan, artmış bağ dokusu birikimiyle sonuçlanan karmaşık ve dinamik bir süreçtir (60). Bu süreç, fibrogenezin uyarılmasını ve fibrolizisin düzenlenmesini içerir (61). Karaciğerin hücresel yapısının %70' i hepatositlerden, %30' u parankim dışı hücrelerden oluşur. Parankim dışı hücre grubunun ise %70' i endotel, %20' si kupffer ve %10' u HSH' lerden oluşur. Hepatik sinüsoidleri döşeyen endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran ağ benzeri destek dokuya ekstraselüler matriks (ESM) denir. HSH; ESM döngüsünü sağlayan MMP ve MMP' yi inhibe eden TIMPs salınımından, A vitamini depolanmasından ve bazal membran tipi gözenekli matriksin sentezlenmesinden sorumludur. HSH fibrozisin temel düzenleyicisidir (62). Hepatosellüler hasar sonrasında HSH' ler aktive olarak kontraktilite, proliferasyon ve fibröz matriks üretimi yapabilen miyofibroblastlara dönüşür. Bu dönüşüm hepatositlerin ve kupffer hücrelerinin salgıladığı TGF-β1, anjiyotensin ve leptin gibi fibrojenik sitokinler tarafından aktive edilir. HSH aktivasyonu yoluyla başlayan fibrojenik süreçte üç aşama yer alır; ölmekte olan hepatositler tarafından sağlanan HSH aktivasyonunun preinflamatuar fazı, HSH' lerin

miyofibroblastlara dönüşmesi için daha fazla uyarıldığı bir inflamatuar faz ve miyofibroblastlar tarafından uyarıcı sitokinler ve ECM bileşenlerinin salgıladığı bir post inflamatuar faz (63).

Hepatik homeostazın herhangi bir nedenle kronik şekilde bozulmasıyla fibrozis başlayabilir. Bu durum sıklıkla kendini karaciğer biyopsisinde inflamatuar hücrelerin varlığıyla gösterir. Hepatik homeostazın bozulması, hepatositlerden, makrofajlardan, HSH' lerden ve inflamatuar hücrelerden kararsız serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimine yol açabilir. Serbest oksijen radikalleri, karaciğer hasarının başlatılması ve sürdürülmesinin güçlü aracılarındandır ve hücresel membranların lipid peroksidasyonuna neden olurlar (64). Karaciğer hasarının tetikleyicisi ne olursa olsun tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde karaciğer parankiminde ESM' nin aşırı yapımı, perisinüzoidal bölgede kollajenler (I, III ve IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hyalüronik asit, proteoglikanlar gibi moleküllerin yoğunlaşması ve skar dokusunun oluşumu yani karaciğer fibrozisi gelişebilir ve bu durum tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonuçlanabilir (61).

Fibrozis, temelde karaciğerdeki inflamasyonu sınırlandırma amacıyla başlar. Karaciğer hasarı; oksidatif stres, apopitotik cisimler, lipopolisakkaritler ve parakrin uyarı gibi yollarla başlatılabilir. Uyaran sonucu hücreler ya apopitozise uğrar ya iyileşme yoluyla normale döner ya da ileri aşamaya geçerler. Bu aşamada proliferasyon, kontraktilite, fibrogenesis, değişken derecede matriks yıkımı, HSH kemotaksisi, lökositlerden sitokin salınımı ve retinoid kaybı gibi değişimlerle fibrozise ilerleme olur ve ESM miktarı artar (65). Bu süreçte hasara sebep olan faktör ortadan kalkarsa fibrotik süreç MMP ile temizlenebilir. Kronik viral enfeksiyonun ve hepatosit hasarının devamlılık göstermesi halinde fibrozis sınırlandırılamayan seviyeye ulaşıp fibroz bağ doku birikimine neden olabilir. Zamanla fibrozis karaciğerin parankim yapısını ve görevlerini bozabilir. Kronik hasar ilerlemeye devam ederse fibroz septa ve nodül oluşumu da sürece eklenebilir ve karaciğer parankiminde portal kan akımına karşı direnç oluşup portal hipertansiyon ve siroz gelişebilir. En sonunda da hepatoselüler yenilenmenin devamlı uyarılması sonucunda HCC gelişebilir (66). Fibrozisin ileri aşamasında, ESM' deki kollajen I,II,IV; elastin, hyalüronan, laminin ve proteoglikan miktarının yaklaşık 6 kat arttığı tespit edilmiştir. Fibrozisin derecesi ilerledikçe karaciğerdeki fonksiyon kaybı da ilerler (61). HBV ve HCV enfeksiyonları kronik inflamasyona ve sürekli yara iyileşmesi yanıtına neden olarak fibrogenezise yol açar. Ek olarak, viral enfeksiyon doğrudan ve dolaylı yoldan profibrojenik tepkiler de ortaya çıkartabilir. HBV x proteini , karaciğerdeki HSH' leri parakrin aktivasyonla indükler (67). İn vitro deneylerde HBV' nin HSH' lerde kollajen I' in proliferasyonunu ve

ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir (68). Yakın zamanda, HbeAg' nin HSH' lerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu TGF-β aracılığıyla indüklediği; ancak hücre ortamından saflaştırılan HBeAg proteininin HSH' leri doğrudan da aktive edebileceği bulunmuştur (69). Birkaç çalışmada HCV çekirdek proteininin ve NS5A' nın proapopitotik, steatoz indükleyici ve kanserojen etkileri olduğu belirtilmiştir (70). HCV' nin doğrudan profibrojenik etkileri; NS3-NS5 replikonunu çoğaltan, profibrojenik faktörleri salgılayan, hem fibrogenezisi uyaran hem de HSH ve miyofibroblastların fibrolitik genlerini ve proteinlerini inhibe eden TGF-β1 salgılayan human hepatoma 7 hücrelerinde gösterilmiştir (71). HCV E2 proteini de HSH' de profibrojenik MMP-2' yi indükler, bu nedenle de fibrogenezis ile ilişkilendirilir (72).

Fibrozisin çözülmesi için başlatıcı nedenin uzaklaştırılması ön koşuldur. HSH' lerin aktivasyonu fibrozisin gelişmesinde önemdir. Fibrozisin gerileme sürecinde ise aktive olmuş HSH' lerin sayısı azalır. Aktive HSH sayısının azalması sessiz duruma geri dönme ya da apopitozis yoluyla olabilir. HSH' lerin sessiz duruma geri dönebildikleri in vitro olarak gözlemlense de in vivo olarak gözlemlenmemiştir . HSH azalması temel olarak apopitozis ile kontrol edilmektedir. İn vitro olarak HSH' lerin spontan apopitozisi gözlemlenmiştir (73).

Karaciğer fibrozisi ilerledikçe karaciğerdeki fonksiyon kaybı da ilerler. Fibrozis zemininde de HCC ve siroz gelişebilir (61). Her yıl yaklaşık iki milyon insanın HCC ve siroz başta olmak üzere karaciğer hastalıkları nedeniyle hayatını kaybettiği göz önüne alındığında fibrozisin erken dönemde non invaziv yöntemlerle tespit edilmesi önem kazanmaktadır (1).

KARACİĞER BİYOPSİSİ

İlk perkütan karaciğer biyopsisi 1923 yılında yapılmış olup bugüne kadar karaciğer hastalıklarının tanı ve evrelemesinde temel yöntem olarak kullanılmıştır (74). Hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için altın standart, karaciğer histolojisidir. Ancak karaciğer biyopsisi invaziv olması, yetersiz numune sebebi ile tekrarlanmasının gerekebilmesi, batılı olmayan ülkelerde uygulanabilirlik ve maliyeti, biyopsi sonuçlarının patologlar arası değişkenlik gösterebilmesi, örnekleme hataları ve siroz için %24 yanlış negatiflik gösterebilmesi sebebi ile alternatif yöntemler bulunmaya çalışılmaktadır (75-78). Bu sebeplerden dolayı hepatik fibrozisi değerlendirmek için non invaziv testler geliştirilmiştir.

NON İNVAZİV TESTLER

AST-Platelet Ratio Indeks

AST-Platelet Ratio İndeks, fibrozisi ve sirozu kabul edilebilir ölçüde öngörebilen en basit belirteçlerden biridir. APRI skoru (AST/AST üst sınırı) x (100/PLT) şeklinde bir formül ile hesaplanır (79). Kronik hepatiti olan hastalarda karaciğer fibrozisinin göstergesi olabilecek testler veya yöntemler daha çok kronik HCV hastalarında ve karaciğer yağlanmasında çalışılmıştır (80). HCV hastalarında yapılmış 40 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, APRI skorunun önemli derecede fibrozisi ve sirozu öngörebileceği gösterilmiştir (81). Kronik HBV enfeksiyonu tanılı hastalarda da siroz için benzer sonuçlar bulunmuştur (82).

Tablo 1: Aspartat Aminotransferaz-Platelet Ratio Index puanlaması

APRI Skoru	Fibrozis durumu
≤ 0.5	Düşük olasılıkta fibrozis ya da siroz
> 0.5 ve ≤ 1	Belirsiz fibrozis, düşük olasılıkta siroz
> 1 ve ≤ 1.5	Yüksek olasılıkta fibrozis, siroz belirsiz
> 1.5 ve ≤ 2	Yüksek olasılıkta fibrozis ama siroz belirsiz
> 2	Belirgin ve yüksek olasılıkta fibrozis ve siroz

APRI: Aspartat Aminotransferaz-Platelet Ratio Index.

Fibrozis-4 Indeks:

Fibrosis-4 Indeks, 2006 yılında Sterling ve arkadaşları tarafından HCV-HIV koenfekte hastalarda karaciğer fibrozisini öngörmek amacıyla geliştirilmiş bir indekstir. Yaş x AST/(PLT x $\sqrt{\text{ALT}}$) formülü ile hesaplanmaktadır. DSÖ de kronik HBV rehberlerinde FIB-4 indeksinin hasta takibinde kullanılmasını önermektedir. Literatürde FIB-4 indeksinin kronik HBV ve HCV hastalarında fibrozis ve sirozu öngörmede kullanılabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (59, 78, 82-84).

Tablo 2: Fibrozis-4 Index puanlaması

FIB-4 Skoru	Fibrozis durumu
<1,45	Düşük olasılıkta siroz
≥1,45 ve ≤3,25	Belirsiz
>3,25	Yüksek olasılıkta siroz

FIB-4: Fibrozis-4 Index.

Goteborg University Cirrhosis Index:

Goteborg University Cirrhosis Index, (AST/AST üst sınırı) x INR x 100/PLT formülü ile hesaplanır. Konvansiyonel karaciğer biyopsisinin komplikasyonlarından kaçınarak fibrozisi ve sirozu kestirebilmek amacıyla, kronik HCV hastalarında 2004 yılında yapılan çalışmalar sonucu kullanıma giren bir non invaziv indekstir (85). Literatürde GUCI' nin HBV hastalarında da kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (86).

Tablo 3: Goteborg University Cirrhosis Index puanlaması

GUCI Skoru	Fibrozis durumu
<1	Düşük olasılıkta siroz
≥1	Yüksek olasılıkta siroz

GUCI: Goteborg University Cirrhosis Index.

KONVANSİYONEL ULTRASONOGRAFİ

Konvansiyonel ultrasonografi; iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen, tekrarlayan incelemelere izin veren, yaygın olarak bulunabilen ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Bu nedenle karaciğer hastalığı tanısıyla tetkik edilen hastaların değerlendirilmesi ve karaciğer fibrozunun girişimsel olmayan teşhisi için sıklıkla ilk seçenek yöntem olarak kullanılır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozisin ilerlediğini düşündüren USG bulguları; rejeneratif nodüller, fibröz septa varlığını yansıtan kaba kontur, yüzey nodülaritesi ve değişen parankimal

ekojeniteyi içerir. Siroz ilerledikçe, karaciğerin sağ lobunda hacim kaybı izlenirken kaudat ve lateral segmentte karakteristik hipertrofi gözlenir, ileri evrede ise karaciğer atrofisi görülür (87).

Bu bulgular yüksek duyarlılık ve özgüllükten yoksun olabilir ve sirozun erken evresinde karaciğer morfolojisi normal olabilir.

PATOLOJİK SKORLAMA SİSTEMLERİ

Histolojik aktivite indeksi (HAİ), Knodell skoru olarak bilinir ve dört parametrenin değerlendirilmesine dayanır. Bunlar periportal nekroz (1-10 puan), parankimal hasar (0-4 puan), portal inflamasyon (0-4 puan) ve fibrozistir (0-6 puan). Knodell skoru, genel histolojik aktiviteyi 0 ile 18 puan aralığında gösterir. Knodell skorlama sisteminin sınırlılığı, nekroenflamasyon (derecelendirme) skorlarının fibrozis (evreleme) skorları ile toplanmasıdır. Bu parametreler farklı lezyonları tarif eder ve açıkça farklı prognostik etkilere sahiptir.

İshak' ın sistemi ise histolojik aktivite indeksinin gözden geçirilmiş bir versiyonudur ve aktivite derecesi ile fibrozis evresini iki ayrı madde olarak tanımlar. Karaciğer fibrozisi İshak fibrozisi puanlamasında; yok (0), hafif (1-2), orta (3-4) ve ağır/siroz (5-6) olarak sınıflandırılır (88).

Tablo 4. İshak Fibrozis Evreleme Sistemi (89)

ISHAK	Histolojik bulgu	METAVIR*
0	Fibrozis yok	**0**
1	Bazı portal alanlarda fibroz genişleme, beraberinde kısa fibröz septalar olabilir veya olmayabilir	**1**
2	Portal alanların çoğunda fibroz genişleme, beraberinde kısa fibröz septalar olabilir veya olmayabilir	**1**
3	Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, beraberinde nadir portal-portal köprüleşme görülür	**2**
4	Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, beraberinde belirgin portal-portal ve portal-santral köprüleşme mevcut	**3**
5	Belirgin portal-portal ve portal-santral köprüleşme, nadir nodüller mevcut (inkomplet siroz)	**3**
6	Siroz	**4**

*****Ishak fibrozis skorunun Metavir skor sistemine göre karşılığı.

Tablo 5. Ishak (Modifiye Knodell) derecelendirme sistemi (89)

	Modifiye Knodell (ISHAK) Derecelendirmesi Nekroenflamatuar skorlar
	A. Periportal veya periseptal interface (sınır) hepatiti
0	Yok
1	Hafif (fokal, az sayıda-birkaç portal alanda)
2	Hafif / orta derecede (fokal portal alanların çoğunda)
3	Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den azında ve devamlı)
4	Şiddetli (portal traktın veya septanın %50'sinden fazlasında ve devamlı)
	B. Konfuluent (Birleşik) nekroz
0	Yok
1	Fokal konfluent nekroz
2	Bazı alanlarda zone III nekrozu
3	Çoğu alanda (lobülde) zone III nekrozu
4	Zone III nekrozu ve nadir porto-sentral köprüleşme
5	Çok sayıda zone III nekrozu ve porto-sentral köprüleşme
6	Panasiner ve multiasiner nekroz
	C. Fokal litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon
0	Yok
1	Bir odak veya her 10x objektif büyütmede birden az
2	Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak
3	Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak
4	Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak
	D. Portal inflamasyon
0	Yok
1	Hafif, portal alanların tümü veya bazılarında
2	Orta derecede, portal alanların tümü veya bazılarında
3	Orta derecede veya şiddetli, portal alanları tümünde
4	Şiddetli, portal alanların tümünde

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde takipli, 2015-2020 tarihleri arasında HBV ve HCV etiyolojisi ile karaciğer parankim biyopsisi yapılan, 18 yaşından büyük 259 hasta alındı. Tez çalışması için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik kurulu 2020/259 protokol no' lu etik kurulu onayı alınmıştır **(Ek-1).**

Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. Viral seroloji sonuçları HBsAg pozitif veya HCV-RNA pozitif olan hastalar
2. Kronik HCV veya HBV hastalığı nedeniyle hastanemizde karaciğer parankim biyopsisi yapılmış olan hastalar
3. Kronik HCV veya HBV hastalığı nedeniyle hastanemizde karaciğer ultrasonografisi yapılmış olan hastalar
4. Kronik HCV veya HBV hastalığı nedeniyle hastanemizde hemogram ve biyokimya tetkikleri yapılmış olan hastalar

Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri

1. Alkol kullanım bozukluğu tanısı olan hastalar
2. Metabolik etiyoloji nedeniyle siroz olan hastalar (Hemakramatozis, Wilson Hastalığı, Alfa-1 Antitiripsin Eksikliği)
3. Otoimmün hepatit tanısı olan hastalar

4. Non alkolik steatohepatit tanısı olan hastalar
5. Primer biliyer kolanjit tanısı olan hastalar
6. Siroza bağlı koagülopati nedeniyle biyopsi yapılamayan hastalar
7. Karaciğerinde, HCC dahil, solid lezyonu olan hastalar

Hastane otomasyon sisteminden hastaların yaş, cinsiyet, etiyoloji, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, total bilirubin, direkt bilirubin, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, total protein, albümin, ALT, AST, ALP, GGT, PTZ, İNR, APTT değerleri kaydedildi. Fakültemiz Radyoloji Anabilim Dalı' nda, 2015-2020 tarihleri arası Toshiba Aplio 500 ve Esaote MyLab 70 USG cihazları kullanılarak yapılan karaciğer ve dalak USG bulguları otomasyon sisteminden taranarak kaydedildi. Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı' nda, 2015-2020 tarihleri arası yapılan karaciğer parankim biyopsilerinin listesi alındı. Karaciğer parankim biyosisi materyallerinin; kasetlenme, tespit, takip, parafinizasyon, deparafinizasyon, alkol ile rehidratasyon işlemleri sonrası Hepatit B Direkt İmmün, Hematoksilen Eozine ve Masson Trichrom boyaları ile boyanmasıyla oluşturulan patoloji preperatlarının incelenmesi ile düzenlenen patoloji raporları otomasyon sisteminden taranarak fibrozis ve HAİ skorları kaydedildi. Hastaların laboratuvar verileri kullanılarak (AST/AST üst sınırı) x (100/PLT) formülü ile APRİ, (AST/AST üst sınırı) x INR x 100/PLT formülü ile GUCİ ve Yaş x AST/(PLT x $\sqrt{\text{ALT}}$) formülü ile FİB-4 skorları hesaplandı; bu skorlara USG raporları incenerek dalak boyut ve karaciğer boyut, heterojenite, mikrolobülasyon ve hepatosteatoz bulguları eklendi; patoloji raporlarından elde edilen HAİ ve Ishak fibrozis skorlamaları ile korelasyon gösteren yeni bir model geliştirilmeye çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenler için normallik koşulu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Üç grubun verileri normal dağılım gösterdiğinde Tek Yönlü Varyans analizi, normal dağılım göstermediğinde Kruskal Wallis testi (Post-Hoc: Dunn-Bonferroni test) kullanılarak karşılaştırıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Pearson'un Ki-kare testi ve Fisher'ın Kesin (Exact) testi ile incelendi. İndeksler üzerinde geliştirme çalışması lojistik regresyon analizi ile gerçekleştirildi. Lojistik regresyon, bir sonucu belirleyen bir veya daha fazla bağımsız değişken bulunan bir veri kümesini analiz etmek için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Lojistik regresyonun amacı, bir dizi bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi tanımlamak için en uygun modeli bulmaktır. İndekslerin tanısal performansı Receiver

Operating Characteristic (ROC) analizi ile incelendi ve Area Under Curve (AUC) değerleri DeLong testi ile karşılaştırıldı. Duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri ölçüleri hesaplandı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. Tüm analizler için istatistiksel yazılım SPSS version 23 (SPSS Inc., Armonk, NY) kullanıldı. ROC analizi için R (Version 4.1.0) programı "pROC" (Version 1.17.0.1) paketi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Araştırmamızda Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Polikliniğine 2015-2020 yılları arasında başvuran 259 hastanın laboratuvar, ultrasonografi ve karaciğer biyopsi sonuçları incelendi.

Araştırmamızda yer alan hastaların medyan yaşı; 54 (19-90) iken, 153 (%59,1)' ü erkek 106 (%40.9)' sı kadındı. Hastalardaki viral hepatit etiyolojisinin 226' sı (%87,3) HBV, 33' ü (%12,7) HCV idi (Tablo 6).

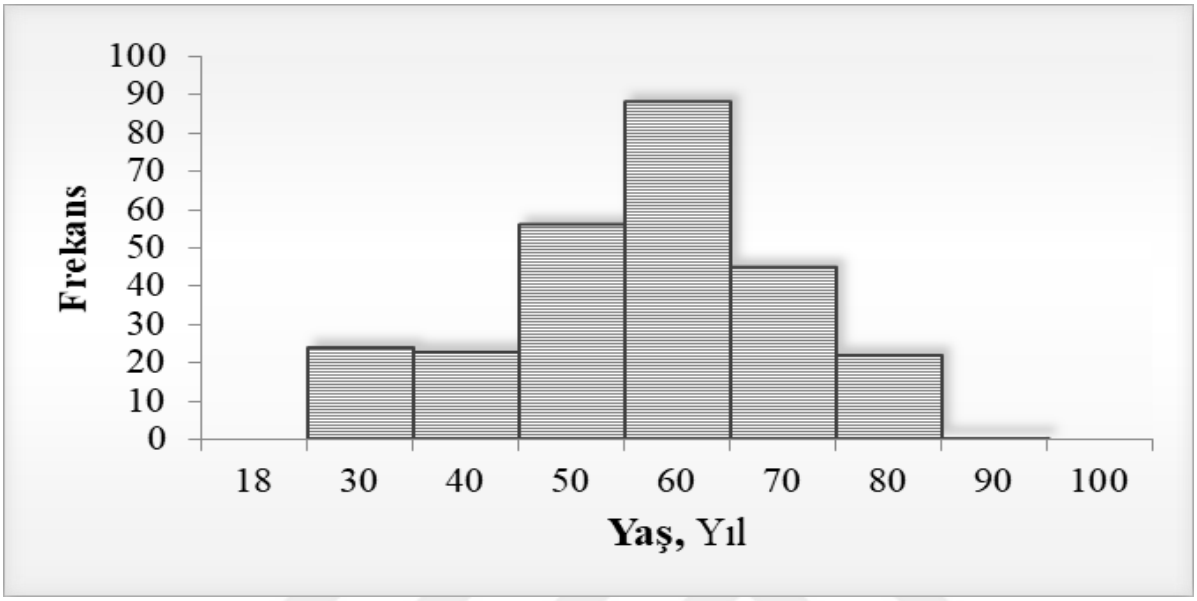
Tablo 6. Hastaların genel özellikleri

	Ort±ss	**Med (Min-Mak)**
Yaş	52,4±13,6	54 (19-90)
Cinsiyet	**n**	**%**
Kadın	106	40,9
Erkek	153	59,1
Etiyoloji	**n**	**%**
HBV	226	87,3
HCV	33	12,7

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum).
HBV:Heaptit B virüsü **HCV**:Hepatit C virüsü.

Şekil 1’ de hastaların yaşlarının dağılımı histogram grafiği şeklinde gösterilmektedir.

Şekil 1. Hastaların yaşlarının dağılımı



Hastalarının laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama hemoglobin düzeyi 14,3±1,5 idi. Hastaların, lökosit sayısının medyan değeri 6,5 (0-15), nötrofil sayısının 3,6 (1-9,8), lenfosit sayısının 2,1 (0,7-5,3) olarak elde edilirken platelet sayısının medyan değeri 204,000 (99,000-425,000) idi.

Total bilirubin ve direkt bilirubine ilişkin medyan değerler sırasıyla; 0,8 (0-4,9) ve 0,2 (0,1-4,6) olarak bulundu.

Protrombin zamanı, INR ve Aptt değerlerine ilişkin medyan değerler sırasıyla; 14 (10,4-19,4), 1 (0,8-1,9) ve 29 (19,3-38) idi. Hastaların tüm laboratuvar değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 7’ de yer almaktadır.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar değerleri

	Ort±ss	Med (Min-Mak)
Hemoglobin	14,3±1,5	14,3 (9,6-18,2)
Lökosit	6,7±2	6,5 (0-15)
Nötrofil	3,8±1,4	3,6 (1-9,8)
Lenfosit	2,1±0,7	2,1 (0,7-5,3)
Platelet	207,900±61,900	204,000 (99,000-425,000)
Total Bilirubin	0,9±0,6	0,8 (0-4,9)
Direkt Bilirubin	0,3±0,4	0,2 (0,1-4,6)
Sodyum	139,2±3,4	139 (104-146)
Potasyum	4,4±0,4	4,4 (3,3-5,6)
Üre	30±12,8	29 (11-180)
Kreatinin	0,8±0,4	0,7 (0,3-5,4)
Total Protein	7,3±0,7	7,4 (0,9-9,5)
Albümin	4,2±0,4	4,2 (1,9-5)
ALT	127±206,3	58 (2-1947)
AST	84,1±128,4	44 (1-1184)
ALP	91,9±39,9	82 (36-309)
GGT	68,9±155,8	34 (7-2260)
Protrombin zamanı	14±1,2	14 (10,4-19,4)
INR	1±0,1	1 (0,8-1,9)
Aptt	28,7±2,7	29 (19,3-38)

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT:**Gama Glutamil Transferaz, **INR**: International Normalized Ratio, **Aptt:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.

Hastaların %6,2 (n=16)' sinde ultrasonografi sonucunda dalakta büyüme tespit edildi. Karaciğerde heterojeniteye hastaların %22,8 (n=59)' inde, mikrolobülasyona %5 (n=13)' inde ve hepatosteatoza %12,7 (n=33)' sinde rastlandı. Hastaların %16,2 (n=42)' sinde de karaciğer boyutunda artış gözlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların ultrasonografi bulguları

	n	%
Dalak boyutu		
Normal	243	93,8
Büyük	16	6,2
Karaciğerde heterojenite		
Yok	200	77,2
Var	59	22,8
Karaciğerde mikrolobülasyon		
Yok	246	95,0
Var	13	5,0
Karaciğerde hepatosteatoz		
Yok	226	87,3
Var	33	12,7
Karaciğer boyutunda artış		
Yok	217	83,8
Var	42	16,2

Hastaların APRI ve GUCI skorlarının medyan değerleri sırasıyla; 0,6 (0-21,8) ve 0,6 (0-26,2) olarak bulundu. Hastalarda FIB-4 skorunun medyan değeri 1,6 (0,2-8,5) olarak elde edildi (Tablo 9).

Tablo 9. İndeksler

	Ort±ss	Med (Min-Mak)
APRI	1,3±2,1	0,6 (0-21,8)
GUCI	1,4±2,4	0,6 (0-26,2)
FIB-4	2,1±1,6	1,6 (0,2-8,5)

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **APRI:** AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 Index.

Hastaların HAİ skorunun medyan değeri 7 (1-16) olup skoru 6' dan düşük olanların oranı %24,7 (n=64) idi. Fibrozis skorunun medyan değeri ise 2 (0-6) olarak elde edilirken İshak fibrozis sınıflamasına göre skoru 6 olanların oranı %0,4 (n=1) idi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların fibrozis ve HAİ skorlarının dağılımı

	Ort±ss / n	**Med (Min-Mak) / %**
HAİ derecesi	**7,7±3,1**	**7 (1-16)**
<6	64	24,7
6-12	173	66,8
>12	22	8,5
Fibroz evresi	**2,5±1,3**	**2 (0-6)**
0	13	5,0
1	42	16,2
2	86	33,2
3	60	23,2
4	29	11,2
5	28	10,8
6	1	0,4

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **HAI:** Histolojik aktivite indeksi.

Hastaların Fibrozis Evrelemelerine İlişkin Analizler

Hastaların fibrozis evreleri; ileri (F5-F6), orta (F3-F4) ve daha düşük skorlardan oluşan evreler olarak üç grupta incelendi ve analizler bu üç grup üzerinden gerçekleştirildi.

İshak Fibrozis skorlamasına göre hastaların yaşları incelendiğinde, fibrozis evre F5-F6 olanlar F0-F1-F2 ve F3-F4 olanlardan, fibrozis evre F3-F4 olanlar F0-F1-F2 olanlardan anlamlı derecede daha ileri yaştaydı (KW: χ^2=25,083, p<0,001, Post-Hoc: sırasıyla; p=0,006, p<0,001, p=0,043). Fibrozis evre F0-F1-F2 olan hastaların medyan yaşı 50,5 (20-90), fibrozis evre F3-F4 olan hastaların medyan yaşı 56 (19-79) ve fibrozis evre F5-F6 olan hastaların medyan yaşı ise 62 (33-80) idi.

Hastaların cinsiyet ve etiyoloji özellikleri İshak Fibrozis Skorlaması açısından incelendiğinde anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; χ^2=0,032, p=0,984, χ^2=4,960, p=0,084).

Hastaların genel özelliklerinin İshak Fibrozis Skorlaması açısından incelenmesinden elde edilen bulgulara Tablo 11' de yer verildi.

Tablo 11. Hastaların genel özelliklerine göre İshak Fibrozis Skorlaması

	Toplam	**İshak Fibrozis Skorlaması**			**Test**
	(n=259)	**F0-F1-F2** (n=141)	**F3-F4** (n=89)	**F5-F6** (n=29)	**p**
Yaş					
Ort±s	52,4±13,6	48,8±14,3	55±10,9	61,8±11,3	χ^2=25,083
Med (Min-Mak)	54 (19-90)	50 (20-90)	56 (19-79)	62 (33-80)	**<0,001***
Cinsiyet					
Kadın	106 (40,9)	57 (53,8)	37 (34,9)	12 (11,3)	χ^2=0,032
Erkek	153 (59,1)	84 (54,9)	52 (34)	17 (11,1)	0,984**
Etiyoloji					
HBV	226 (87,3)	128 (56,6)	72 (31,9)	26 (11,5)	χ^2=4,960
HCV	33 (12,7)	13 (39,4)	17 (51,5)	3 (9,1)	0,084**

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **HBV**:Hepatit B virüsü, **HCV**:Hepatit C virüsü.
Kruskal Wallis testi*, Pearson Ki-kare analizi**

Yapılan incelemede, lökosit ve nötrofil sayısının fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda F0-F1-F2 olan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (Sırasıyla, KW: χ^2=6,642, p=0,036, χ^2=7,833, p=0,020, Post-Hoc: p=0,032, p=0,031).

Hastaların platelet sayısı incelendiğinde, fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda daha düşük evrelerde olan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (KW: χ^2=45,312, p<0,001, Post-Hoc: p<0,001).

Total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri incelendiğinde, fibrozis evreleri açısından anlamlı fark tespit edildi (Sırasıyla; χ^2=6,952, p=0,031, χ^2=14,267, p=0,001). Total bilirubin değeri, fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda F0-F1-F2 olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,019). Fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda daha düşük evrelerde olan

hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek direkt bilirubin değerleri tespit edildi (F5,F6-F0,F1,F2: p=0,001, F5,F6-F3,F4: p=0,040).

Üre değerleri incelendiğinde, fibrozis evreleri açısından anlamlı fark saptandı (χ^2=6,928, p=0,031). Fibrozis evresi F5-F6 olan hastaların üre seviyesi F0-F1-F2 olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,034).

Hastaların albümin değeri fibrozis evreleri açısından anlamlı farklılık gösterdi (χ^2=17,138, p<0,001). Fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda daha düşük evrelerde olan hastalara göre anlamlı derecede düşük albümin değerleri tespit edildi (F5,F6-F0,F1,F2: p=0,001, F5,F6-F3,F4: p=0,009).

Yapılan incelemede, hastaların ALT değerlerinde fibrozis evrelere göre anlamlı fark bulunmazken AST değerlerinde anlamlı derecede fark bulundu (Sırasıyla; χ^2=5,579, p=0,061, χ^2=17,229, p<0,001). Fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda daha düşük evrelerde olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek AST değerleri elde edildi (F5,F6-F0,F1,F2: p<0,001, F5,F6-F3,F4: p=0,013). ALP ve GGT değerleri için yapılan incelemede de fibrozis evreleri ile arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (Sırasıyla; χ^2=9,522, p=0,009, χ^2=30,257, p<0,001). ALP değerleri Fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda F0-F1-F2 olan hastalara göre daha yüksekti (p=0,035). GGT değerleri ise fibrozis evre F5-F6 olan hastalarda F0-F1-F2 ve F3-F4 olanlardan, fibrozis evre F3-F4 olan hastalarda F0-F1-F2 olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (Sırasıyla; p=0,002, p<0,001, p=0,024).

Protrombin zamanı fibrozis evresi F0-F1-F2 olan hastalarda daha yüksek skorlarda olan hastalara göre anlamlı derecede daha azdı (KW: χ^2=17,501, p<0,001, Post-Hoc: sırasıyla; p=0,002, p=0,005).

INR değeri açısından incelendiğinde, fibrozis evresi F0-F1-F2 olan hastalarda daha yüksek skorlarda olan hastalara göre anlamlı derecede daha düşüktü (χ^2=28,682, p<0,001, Post-Hoc: p<0,001). Hastaların laboratuvar değerlerinin İshak Fibrozis Skorlaması açısından incelenmesinden elde edilen bulgulara Tablo 12’ de yer verildi.

Tablo 12. Hastaların laboratuvar değerlerine göre İshak Fibrozis Skorlaması

		İshak Fibrozis skorlaması			Test
	Toplam (n=259)	**F0-F1-F2** (n=141)	**F3-F4** (n=89)	**F5-F6** (n=29)	**p**
Hemoglobin					
Ort±ss	14,3±1,5	14,4±1,6	14,3±1,5	13,9±1,6	F=1,146
Med (Min-Mak)	14,3 (9,6-18,2)	14,3 (10,6-18,2)	14,5 (10,6-17,3)	14,2 (9,6-16,5)	0,319*
Lökosit					
Ort±ss	6,7±2	6,9±2	6,7±1,9	6±1,9	χ^2=**6,642**
Med (Min-Mak)	6,5 (0-15)	6,7 (0-15)	6,5 (2,7-11,9)	5,6 (2,7-10)	**0,036**
Nötrofil					
Ort±ss	3,8±1,4	4±1,4	3,7±1,4	3,3±1,1	χ^2=**7,833**
Med (Min-Mak)	3,6 (1-9,8)	3,8 (1-9,8)	3,4 (1,2-8,7)	3 (1,4-5,2)	**0,020**
Lenfosit					
Ort±ss	2,1±0,7	2,2±0,7	2,1±0,7	2±0,8	χ^2=3,265
Med (Min-Mak)	2,1 (0,7-5,3)	2,1 (0,7-5,3)	2,1 (0,9-5)	1,7 (0,8-4,1)	0,195
Platelet (x10³)					
Ort±ss	207,9±61,9	229,6±60,7	188,5±54,2	162±43,6	χ^2=**45,312**
Med (Min-Mak)	204 (99-425)	220 (109-425)	186 (102-353)	158 (99-251)	**<0,001**
Total Bilirubin					
Ort±ss	0,9±0,6	0,8±0,5	1±0,7	1±0,4	χ^2=**6,952**
Med (Min-Mak)	0,8 (0-4,9)	0,7 (0-4,1)	0,8 (0,1-4,9)	1 (0,1-1,9)	**0,031**
Direkt Bilirubin					
Ort±ss	0,3±0,4	0,3±0,3	0,3±0,5	0,4±0,3	χ^2=**14,267**
Med (Min-Mak)	0,2 (0,1-4,6)	0,2 (0,1-2,4)	0,2 (0,1-4,6)	0,3 (0,1-1,4)	**0,001**
Sodyum					
Ort±ss	139,2±3,4	139,3±2,7	139±4,4	139,2±2,3	χ^2=0,013
Med (Min-Mak)	139 (104-146)	139 (126-146)	139 (104-146)	139 (134-144)	0,993
Potasyum					
Ort±ss	4,4±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	4,4±0,3	χ^2=2,570
Med (Min-Mak)	4,4 (3,3-5,6)	4,4 (3,5-5,6)	4,4 (3,3-5,3)	4,3 (3,9-5,1)	0,277
Üre					
Ort±ss	30±12,8	28,6±9,1	31,2±17,8	32,8±9,3	χ^2=**6,928**
Med (Min-Mak)	29 (11-180)	27 (12-69)	30 (11-180)	31 (18-59)	**0,031**
Kreatinin					
Ort±ss	0,8±0,4	0,8±0,3	0,8±0,5	0,8±0,2	χ^2=1,078
Med (Min-Mak)	0,7 (0,3-5,4)	0,7 (0,4-4,3)	0,8 (0,4-5,4)	0,8 (0,3-1)	0,583

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum). **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT**: Gama Glutamil Transferaz, **INR**: International Normalized Ratio, **Aptt**: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.
Kruskal Wallis testi, Tek yönlü varyans analizi*

Tablo 12. (Devam) Hastaların laboratuvar değerlerine göre İshak Fibrozis Skorlaması

Total Protein					
Ort±ss	7,3±0,7	7,4±0,6	7,3±0,9	7,3±0,7	χ^2=0,991
Med (Min-Mak)	7,4 (0,9-9,5)	7,3 (5,1-9,5)	7,4 (0,9-8,8)	7,3 (5,9-8,9)	0,609
Albümin					
Ort±ss	4,2±0,4	4,2±0,4	4,1±0,4	3,9±0,5	χ^2=**17,138**
Med (Min-Mak)	4,2 (1,9-5)	4,3 (1,9-5)	4,1 (3,1-4,9)	4 (2,8-4,6)	**<0,001**
ALT					
Ort±ss	127±206,3	131,1±240,3	108,7±152,3	162,8±167,6	χ^2=5,579
Med (Min-Mak)	58 (2-1947)	54 (2-1947)	61 (7-820)	110 (6-656)	0,061
AST					
Ort±ss	84,1±128,4	84,1±153,7	75,8±88,4	109,9±91,2	χ^2=**17,229**
Med (Min-Mak)	44 (1-1184)	37 (1-1184)	44 (14-519)	79 (27-424)	**<0,001**
ALP					
Ort±ss	91,9±39,9	86,2±37,9	97,8±43,8	101,5±33,5	χ^2=**9,522**
Med (Min-Mak)	82 (36-309)	79 (36-303)	90 (44-309)	93 (54-168)	**0,009**
GGT					
Ort±ss	68,9±155,8	47,8±61,4	84,2±240,1	125±132,1	χ^2=**30,257**
Med (Min-Mak)	34 (7-2260)	26 (7-462)	40 (10-2260)	71 (21-585)	**<0,001**
Protrombin zamanı					
Ort±ss	14±1,2	13,7±1,3	14,2±0,9	14,5±1,1	χ^2=**17,501**
Med (Min-Mak)	14 (10,4-19,4)	13,7 (10,4-19,4)	14,2 (11,6-16,3)	14,5 (12-16,6)	**<0,001**
INR					
Ort±ss	1±0,1	1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	χ^2=**28,682**
Med (Min-Mak)	1 (0,8-1,9)	1 (0,8-1,9)	1,1 (0,8-1,3)	1,1 (0,8-1,3)	**<0,001**
Aptt					
Ort±ss	28,7±2,7	28,4±2,7	28,9±2,6	29,2±2,4	χ^2=2,200
Med (Min-Mak)	29 (19,3-38)	29 (19,3-37)	29 (21,9-35)	29 (25-38)	0,333

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT**: Gama Glutamil Transferaz, **INR**: International Normalized Ratio, **Aptt**: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.
Kruskal Wallis testi, Tek yönlü varyans analizi*

Yapılan incelemede, karaciğerde heterojenitesi olan hastaların fibrozis evresinin, heterojenitesi olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha ileri evrede olduğu (F5-F6) tespit edildi (χ^2=6,303, p=0,043). Karaciğerde heterojenitesi olan hastaların %18,6' sının fibrozis evresi F5-F6 iken, heterojenitesi olmayan hastalarda bu oran %9 idi.

Karaciğerde mikrolobülasyonu olan hastaların fibrozis evresinin, mikrolobülasyonu olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha ileri evrede (F5-F6) olduğu gözlenirken fibrozisi olmayan ve erken evrede olan hastaların oranı daha azdı (FI=10,072, p=0,004). Karaciğerde

mikrolobülasyonu olan hastaların %15,4' ünün fibrozis evresi F0-F1-F2 ve %30,8' inin fibrozis evresi F5-F6, mikrolobülasyonu olmayan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %56,5 ve %10,2 idi.

Hastaların ultrasonografi bulgularına göre İshak Fibrozis Skorlamasına ilişkin incelemeden elde edilen bulgular Tablo 13' te yer almaktadır.

Tablo 13. Hastaların ultrasonografi bulgularına göre İshak Fibrozis Skorlaması

		İshak Fibrozis skorlaması			**Test**
	Toplam (n=259)	**F0-F1-F2** (n=141)	**F3-F4** (n=89)	**F5-F6** (n=29)	**p**
Dalak Ultrasonografi sonucu					
Normal	16 (6,2)	7 (43,8)	6 (37,5)	3 (18,8)	χ^2=1,276
Büyük	243 (93,8)	134 (55,1)	83 (34,2)	26 (10,7)	0,528
Karaciğerde heterojenite					
Yok	200 (77,2)	116 (58)	66 (33)	18 (9)	χ^2=**6,303**
Var	59 (22,8)	25 (42,4)	23 (39)	11 (18,6)	**0,043**
Karaciğerde mikrolobülasyon					
Yok	246 (95)	139 (56,5)	82 (33,3)	25 (10,2)	**FI=10,072**
Var	13 (5)	2 (15,4)	7 (53,8)	4 (30,8)	**0,004***
Karaciğerde hepatosteatoz					
Yok	226 (87,3)	127 (56,2)	74 (32,7)	25 (11,1)	χ^2=2,386
Var	33 (12,7)	14 (42,4)	15 (45,5)	4 (12,1)	0,303
Karaciğer boyutunda artış					
Yok	217 (83,8)	117 (53,9)	74 (34,1)	26 (12)	χ^2=0,830
Var	42 (16,2)	24 (57,1)	15 (35,7)	3 (7,1)	0,660

Pearson Ki-kare analizi, Fisher'ın Kesin (Exact) testi*

APRI, GUCI ve FIB-4 indeks değerleri incelendiğinde, tüm fibrozis evre grupları arasında anlamlı fark tespit edildi (Sırasıyla; χ^2=31,346, χ^2=33,799, χ^2=59,460, χ^2=40,936, p<0,001).

APRI değerleri, fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda, F0-F1-F2 ve F3-F4 olanlardan, aynı zamanda fibrozis evresi F3-F4 olan hastalarda F0-F1-F2 olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (Sırasıyla; p=0,009, p<0,001, p=0,004).

GUCI değerleri, fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda, F0-F1-F2 ve F3-F4 olanlardan, aynı zamanda fibrozis evresi F3-F4 olan hastalarda F0-F1-F2 olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (Sırasıyla; p=0,003, p<0,001, p=0,005).

FIB-4 değerleri, fibrozis evresi F5-F6 olan hastalarda, F0-F1-F2 ve F3-F4 olanlardan, aynı zamanda fibrozis evresi F3-F4 olan hastalarda F0-F1-F2 olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (Sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p=0,004).

Tablo 14' te hastaların fibrosiz evreleri ile indeks değerleri arasında yapılan incelemeler sonucunda ulaşılan bulgular yer almaktadır.

Tablo 14. Indeks değerlerine göre İshak Fibrozis Skorlaması

		İshak Fibrozis skorlaması			**Test**
	Toplam (n=259)	**F0-F1-F2** (n=141)	**F3-F4** (n=89)	**F5-F6** (n=29)	**p**
APRI					
Ort±ss	1,3±2,1	1,2±2,5	1,3±1,5	2±1,4	χ^2=**31,346**
Med (Min-Mak)	0,6 (0-21,8)	0,5 (0-21,8)	0,7 (0,1-10,2)	1,8 (0,4-6)	**<0,001**
GUCI					
Ort±ss	1,4±2,4	1,2±2,8	1,4±1,7	2,2±1,5	χ^2=**33,799**
Med (Min-Mak)	0,6 (0-26,2)	0,5 (0-26,2)	0,7 (0,2-12,2)	2,1 (0,4-6,1)	**<0,001**
FIB-4					
Ort±ss	2,1±1,6	1,6±1,4	2,3±1,3	3,8±1,9	χ^2=**59,460**
Med (Min-Mak)	1,6 (0,2-8,5)	1,2 (0,2-8,5)	2 (0,5-7,1)	3,6 (1-7,9)	**<0,001**

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **APRI:** AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 İndex.
Kruskal Wallis testi

İndekslerde Ultrasonografi Bulguları ile Model Çalışması

İshak Fibrozis ≥3 için APRI, GUCI ve FIB-4 indekslerinin tanısal performanslarını iyileştirmek amacıyla ultrasonografi bulgularının etkileri incelendi. İncelemeden elde edilen bulgulara Tablo 15' te yer verildi.

Lojistik regresyon analizi sonucunda Fibrozis ≥3 ayrımını saptamada APRI ve GUCI indekslerinin anlamlı olmadığı görüldü (Sırasıyla; p=0,348, p=0,321). Bu nedenle model geliştirme çalışması gerçekleştirilmedi.

Tablo 15. İshak Fibrozis ≥3 için indeksler ve ultrasonografi bulguları ile en iyi sonucu sağlayan son lojistik regresyon modelleri

	İshak Fibrozis skorlaması ≥3			
	ß katsayısı	**SH**	**Odds**	**p**
APRI	0,061	0,065	1,063	0,348
Karaciğerde heterojenite	-0,613	0,312	0,542	0,049
Karaciğerde mikrolobulasyon	1,964	0,787	7,128	0,013
Karaciğerde hepatosteatoz	-0,758	0,384	0,468	0,048
Sabit	2,163	0,975	8,701	0,026
GUCI	0,060	0,060	1,061	0,321
Karaciğerde heterojenite	0,603	0,312	1,828	0,053
Karaciğerde mikrolobulasyon	1,961	0,787	7,105	0,013
Karaciğerde hepatosteatoz	0,830	0,391	2,292	0,034
Sabit	-0,580	0,179	0,560	0,001
FIB-4	0,534	0,109	1,706	**<0,001**
Karaciğerde mikrolobulasyon	1,535	0,810	4,639	**0,058**
Karaciğerde hepatosteatoz	0,897	0,396	2,452	**0,024**
Sabit	-1,456	0,263	0,233	**<0,001**

SH: Standart hata, **APRI:** AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 Index.
Lojistik regresyon analizi

Yapılan incelemede, Fibrozis≥3 ayrımının saptanmasında FIB-4 indeksinin ve karaciğerde hepatosteatoz bulunmasının anlamlı etkisi olduğu görüldü (Sırasıyla; p<0,001, p=0,033). Karaciğerde mikrolobülasyon varlığının modele istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamakla birlikte model uyumuna olan olumlu katkısı sebebiyle son modelde yer almaktadır (p=0,058). "**FIB4u**" olarak isimlendirilen model anlamlı olup modele ilişkin *-2 Log Likelihood* değeri: 313,245, *Cox & Snell R Square* değeri: 0,155 ve *Nagelkerke R Square* değeri: 0,208 ve uyum iyiliği (Hosmer and Lemeshow test) χ^2= 14,237 ve p=0,076 olarak bulundu (p<0,001). Geliştirilen modelin formülü aşağıda yer almaktadır.

Fibroz ≥3 tespiti için;

FIB4u

$$= \frac{1}{1 + e^{-(-1{,}456+0{,}534xFIB-4+1{,}535xKaraciğerde\ mikrolobülasyon+0{,}897xKaraciğerde\ hepatosteatoz)}}$$

İshak Fibrozis ≥5 için APRI, GUCI ve FIB-4 indekslerinin tanısal performanslarını iyileştirmek amacıyla ultrason bulgularının etkileri incelendi. İncelemeden elde edilen bulgulara Tablo 16' da yer verildi.

Lojistik regresyon analizi sonucunda Fibrozis ≥5 ayrımını saptamada APRI ve GUCI indekslerinin anlamlı olmadığı görüldü (Sırasıyla; p=0,082, p=0,087). Bu nedenle model geliştirme çalışması gerçekleştirilmedi.

Yapılan incelemede, Fibrozis ≥5 ayrımının saptanmasında FIB-4 indeksinin anlamlı etkisi olduğu fakat son modelde yer alan karaciğerde mikrolobülasyon durumunun modele anlamlı etkisi olmadığı görüldü (Sırasıyla; p<0,001, p=0,191). Bu nedenle FIB-4 indeksinin performansını iyileştirmek amacıyla yeni bir model geliştirilemedi.

Tablo 16. İshak Fibrozis ≥ 5 için indeksler ve ultrasonografi bulguları ile en iyi sonucu sağlayan son lojistik regresyon modelleri

	İshak Fibrozis skorlaması ≥5			
	ß katsayısı	**SH**	**Odds**	**p**
APRI	0,120	0,069	1,128	0,082
Karaciğerde mikrolobülasyon	1,411	0,639	4,100	0,027
Sabit	-2,365	0,245	0,094	**<0,001**
GUCI	0,105	0,062	1,111	0,087
Karaciğerde mikrolobülasyon	1,395	0,639	4,036	0,029
Sabit	-2,349	0,242	0,095	**<0,001**
FIB-4	0,561	0,112	1,753	**<0,001**
Karaciğerde mikrolobülasyon	0,880	0,673	2,410	0,191
Sabit	-3,647	0,416	0,026	**<0,001**

SH: Standart hata, **APRI:** AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 Index.

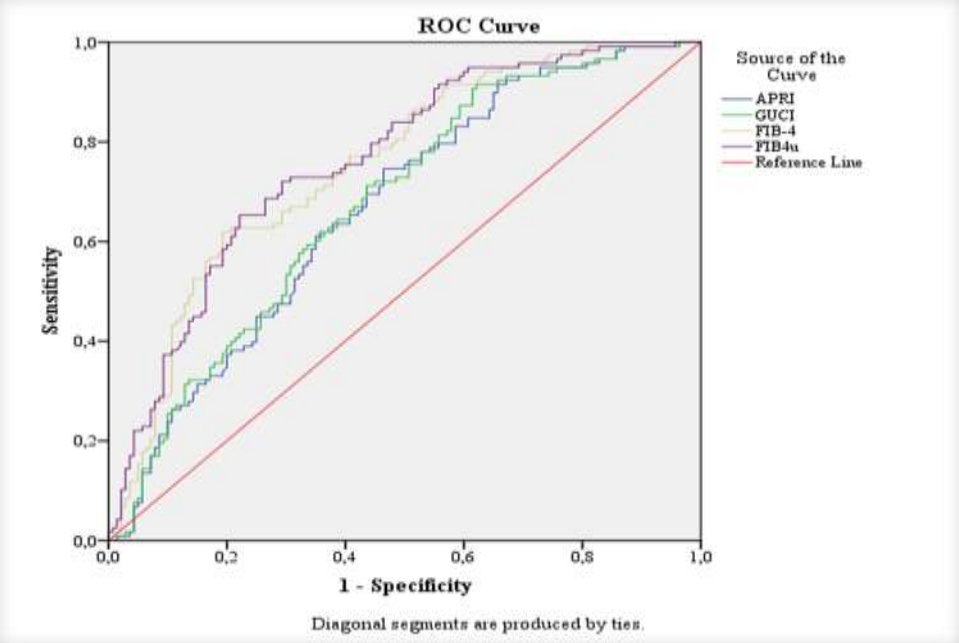
Fibrozis için Roc Analizi Değerlendirmesi

Fibrozis orta ve ileri evrenin (≥3) daha alt evrelerden ayrımı için en yüksek AUC değerlerinin elde edildiği indeksler sırasıyla; (FIB4u 0,760 (%95 GA: 0,702-0,818), p<0,001), FIB-4 (0,753 (%95 GA: 0,694-0,812), p<0,001), GUCI (0,676 (%95 GA: 0,611-0,741), p<0,001) ve APRI (0,667 (%95 GA: 0,601-0,732), p<0,001) idi. FIB-4 ve FIB4u indeksleri APRI ve GUCI indekslerine göre anlamlı derecede daha yüksek performans gösterdi (Sırasıyla; p=0,001, p=0,003). Eşik değerleri APRI için 0,515, GUCI için 0,365, FIB-4 için 1,965 olarak belirlendi. Geliştirilen FIB4u modelinde için 0,456 olarak belirlendi.

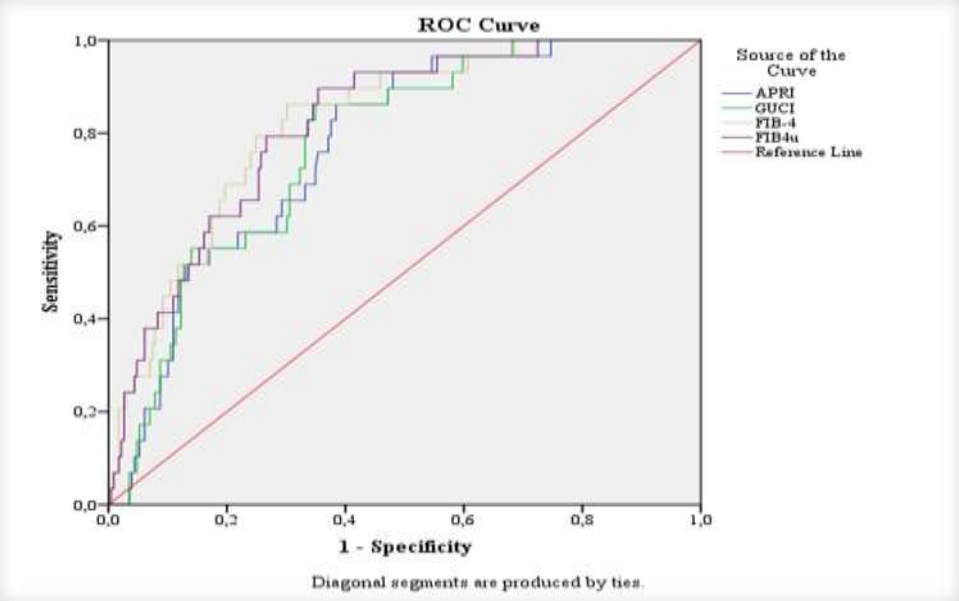
Fibrozis ileri evre (≥5) ayrımı için en yüksek AUC değerlerinin elde edildiği indeksler sırasıyla; FIB-4 (0,818 (%95 GA: 0,748-0,889), p<0,001), GUCI (0,774 (%95 GA: 0,699-0,849), p<0,001), APRI (0,771 (%95 GA: 0,696-0,846), p<0,001) ve FIB4u (0,770 (%95 GA: 0,677-0,862, p<0,001) idi. Yapılan incelemede, Fibrozis ileri evre tanısında indekslerin birbirlerine anlamlı derecede üstünlüklerinin olmadığı görüldü (p>0,05). Eşik değerleri APRI için 0,745, GUCI için 0,905, FIB-4 için 2,080 ve FIB4u için 0,459 olarak belirlendi.

Fibrozis ≥3 ve ≥5 evreleri için APRI, GUCI, FIB-4 ve FIB4u indekslerinin ROC eğrileri Şekil 2 ve Şekil 3' te gösterilmektedir.

Şekil 2. Fibrozis evresi < 3 ve ≥ 3 ayrımı için ROC eğrisi



Şekil 3. Fibrozis evresi <5 ve ≥5 ayrımı için ROC eğrisi



Fibrozis ≥3 ve ≥5 için elde edilen AUC değerlerine, eşik değerlere ve eşik değerlere göre hesaplanan duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri performans ölçülerine Tablo 17' de yer verildi.

Tablo 17. Fibrozis ≥ 3 ve ≥ 5 ayrımları için indekslerin ROC analizi bulguları

	AUC (%95 GA)	Cut-off değeri	Duyarlılık	Seçicilik	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri
APRI						
Fibrozis ≥3	0,667 (0,601-0,732)	0,515	0,737	0,532	0,569	0,708
Fibrozis ≥5	0,771 (0,696-0,846)	0,745	0,862	0,613	0,219	0,972
GUCI						
Fibrozis ≥3	0,676 (0,611-0,741)	0,365	**0,915**	0,379	0,554	**0,841**
Fibrozis ≥5	0,774 (0,699-0,849)	0,905	0,862	0,646	0,236	0,974
FIB-4						
Fibrozis ≥3	0,753 (0,694-0,812)	1,965	0,619	**0,809**	0,703	0,698
Fibrozis ≥5	**0,822 (0,752-0,893)**	2,080	0,862	**0,700**	**0,266**	0,976
FIB4u						
Fibrozis ≥3	**0,760 (0,702-0,818)**	0,456	0,653	0,773	**0,706**	0,727
Fibrozis ≥5	0,818 (0,748-0,889)	0,459	**0,897**	0,643	0,241	**0,980**

APRI: AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 İndex, **FIB4u:** Fibrosis 4 İndex-Ultrasonografi, **AUC:** Area Under Curve.

Tablo 18' de Fibrozis ≥3 ve ≥5 ayrımları için indekslerin performanslarının birbirleri ile karşılaştırmasından elde edilen bulgular paylaşıldı.

Tablo 18. Fibrozis ≥ 3 ve ≥ 5 ayrımları için indekslerin performanslarının karşılaştırması

	Fibrozis ≥3	**Fibrozis ≥5**
APRI - GUCI	0,058	0,581
APRI - FIB-4	**0,001**	0,159
APRI - FIB4u	**0,001**	0,280
GUCI - FIB-4	**0,003**	0,170
GUCI - FIB4u	**0,003**	0,306
FIB-4 - FIB4u	0,672	0,852

APRI: AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 Index, **FIB4u:** Fibrosis 4 Index-Ultrasonografi.

Nekroinflamasyon Derecesine İlişkin Analizler

Kronik hepatitteki nekroinflamatuar aktivitenin derecesi; düşük (<6), orta (6-12) ve yüksek (>12) derece olarak ele alındı ve analizler bu üç grup üzerinden gerçekleştirildi.

HAİ derecesi <6 olan hastalar, 6-12 ve >12 olan hastalara göre daha genç yaştaydı (KW: χ^2= 9,410, p<0,009, Post-Hoc: p=0,004, p=0,026). HAİ derecesi <6 olan hastaların medyan yaşı 49,5 (19-71), 6-12 olanların; 56 (20-90) ve >12 olanların; 55,5 (27-80) idi.

Hastaların HAİ derece grupları açısından cinsiyetleri arasında anlamlı fark saptanmadı (χ^2=0,831, p=0,660). Yapılan incelemede, etiyolojisi HBV ve HCV olan hastalar arasında HAİ derece grupları açısından anlamlı fark tespit edilmedi (χ^2= 2,476, p=0,290).

Hastaların genel özelliklerine göre HAİ derecelerinin incelemesinden elde edilen bulgular Tablo 19' da yer almaktadır.

Tablo 19. Hastaların genel özelliklerine göre Histolojik Aktivite Indeksi derecesi

		HAİ derecesi			Test
	Toplam (n=259)	**<6** (n=64)	**6-12** (n=173)	**>12** (n=22)	**p**
Yaş, Yıl					
Ort±ss	52,4±13,6	47,3±13,8	53,8±13,1	56±13,7	χ^2= 9,410
Med (Min-Mak)	54 (19-90)	49,5 (19-71)	56 (20-90)	55,5 (27-80)	**<0,009***
Cinsiyet	**n/%**	**n/%**	**n/%**	**n/%**	
Kadın	106 (40,9)	27 (25,5)	72 (67,9)	7 (6,6)	χ^2=0,831
Erkek	153 (59,1)	37 (24,2)	101 (66)	15 (9,8)	0,660**
Etiyoloji	**n/%**	**n/%**	**n/%**	**n/%**	
HBV	226 (87,3)	59 (26,1)	147 (65)	20 (8,8)	χ^2= 2,476
HCV	33 (12,7)	5 (15,2)	26 (78,8)	2 (6,1)	0,290**

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **HBV**:Heaptit B virüsü, **HCV**: Hepatit C virüsü.
Kruskal Wallis testi*, Pearson Ki-kare analizi**

Hastaların platelet sayısı incelendiğinde, HAİ derecesi <6 olan hastalarda daha yüksek derecelerde olan hastalardan anlamlı derecede yüksek sonuçlar elde edildiği görüldü (KW: χ^2=17,088, p<0,001, Post-Hoc: (<6)-(6-12): p=0,001, (<6)-(>12): p=0,006).

Total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri incelendiğinde, HAİ gruplarında anlamlı fark tespit edildi (Sırasıyla; χ^2=9,713, p=0,008, χ^2=10,094, p=0,006). Total bilirubin değeri, HAİ derecesi >12 olan hastalarda <6 olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,007). Direkt bilirubin için; HAİ derecesi >12 olan hastalarda daha düşük derecelerde olan hastalardan anlamlı derecede yüksek değerler elde edildi ((<6)-(>12): p=0,004, (6-12)-(>12): p=0,028).

Hastaların albümin değerleri HAİ gruplarında anlamlı farklılık gösterdi (χ^2=20,293, p<0,001). HAİ derecesi <6 olan hastalarda daha yüksek derecelerde olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek albümin değerleri elde edildi ((<6)-(6-12): p=0,001, (<6)-(>12): p<0,001).

Hastaların ALT ve AST değerlerinde HAİ derecesine göre anlamlı derecede fark bulundu (Sırasıyla; χ^2=25,329, χ^2=44,747, p<0,001). HAİ derecesi <6 olan hastalarda daha yüksek skoru olan hastalara göre ve HAİ derecesi orta seviyede (6-12) olan hastalarda >12 olan hastalara göre ALT ve AST' nin anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (Sırasıyla; (<6)-(6-12): ve (<6)-(>12): p<0,001, (6-12)-(>12): p=0,013, p=0,001). HAİ grupları arasında ALP

ve GGT değerleri için yapılan incelemede, tüm HAİ grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Sırasıyla; χ^2=19,707, χ^2=33,851, p<0,001). HAİ derecesi daha yüksek olan gruplarda ALP ve GGT değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (Sırasıyla; (<6)-(6-12): p=0,033, p=0,001, (<6)-(>12): p<0,001, (6-12)-(>12): p=0,005, p<0,001).

Protrombin zamanı HAİ derecesi >12 olan hastalarda, HAİ skoru daha düşük olan hastalara göre anlamlı derecede daha uzundu (KW: χ^2=11,294, p=0,004, Post-Hoc: sırasıyla; p=0,003, p=0,049).

Hastalar, INR değeri açısından incelendiğinde, tüm HAİ grupları arasında anlamlı fark olduğu; daha yüksek HAİ derecesi olan gruplarda INR değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (χ^2=18,288, p<0,001, Post-Hoc: (<6)-(6-12): p=0,016, (<6)-(>12): p<0,001, (6-12)-(>12): p=0,020). Hastaların laboratuvar değerleri ile HAİ derecesinin incelenmesinden elde edilen bulgulara Tablo 20' de yer verildi.

Tablo 20. Hastaların laboratuvar değerlerine göre Histolojik Aktivite Indeksi derecesi

		HAİ derecesi			**Test**
	Toplam (n=259)	**<6** (n=64)	**6-12** (n=173)	**>12** (n=22)	**p**
Hemoglobin					
Ort±ss	14,3±1,5	14,4±1,6	14,2±1,5	14,4±1,6	F=0,407
Med (Min-Mak)	14,3 (9,6-18,2)	14 (10,9-18,2)	14,3 (9,6-17,4)	14,7 (10,6-16,8)	0,666*
Lökosit					
Ort±ss	6,7±2	6,8±2,1	6,7±2	6,6±1,6	χ^2=0,068
Med (Min-Mak)	6,5 (0-15)	6,6 (2,3-15)	6,6 (0-12,2)	6,4 (2,7-9,7)	0,967
Nötrofil					
Ort±ss	3,8±1,4	3,8±1,5	3,8±1,4	3,7±1,1	χ^2=0,027
Med (Min-Mak)	3,6 (1-9,8)	3,7 (1-7)	3,5 (1,1-9,8)	3,8 (1,4-5,9)	0,987
Lenfosit					
Ort±ss	2,1±0,7	2,2±0,7	2,1±0,7	2,1±0,9	χ^2=0,373
Med (Min-Mak)	2,1 (0,7-5,3)	2,1 (0,9-5,3)	2,1 (0,7-5)	2 (0,9-4,1)	0,830
Platelet					
Ort±ss	207,9±61,9	231,7±57	201,9±63	186,3±47,7	χ^2=**17,088**
Med (Min-Mak)	204 (99-425)	222 (119-405)	193 (102-425)	180,5 (99-268)	**<0,001**
Total Bilirubin					
Ort±ss	0,9±0,6	0,7±0,3	0,9±0,6	1,3±1	χ^2=**9,713**
Med (Min-Mak)	0,8 (0-4,9)	0,7 (0,2-1,9)	0,8 (0-4,9)	1,1 (0,1-4,1)	**0,008**
Direkt Bilirubin					
Ort±ss	0,3±0,4	0,2±0,1	0,3±0,4	0,6±0,7	χ^2=**10,094**
Med (Min-Mak)	0,2 (0,1-4,6)	0,2 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-4,6)	0,3 (0,1-2,4)	**0,006**

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT**: Gama Glutamil Transferaz, **INR**: International Normalized Ratio, **Aptt**: Aktive Parsiyel Tromboplastin.
Kruskal Wallis testi, Tek yönlü varyans analizi*

Tablo 20 (devamı). Hastaların laboratuvar değerlerine göre Histolojik Aktivite Indeksi derecesi

		HAİ derecesi			Test
	Toplam (n=259)	**<6** (n=64)	**6-12** (n=173)	**>12** (n=22)	**p**
Sodyum					
Ort±ss	139,2±3,4	138,7±4,9	139,4±2,7	138,7±2	χ^2=2,132
Med (Min-Mak)	139 (104-146)	139 (104-144)	139 (126-146)	139 (134-143)	0,344
Potasyum					
Ort±ss	4,4±0,4	4,4±0,4	4,4±0,4	4,4±0,3	χ^2=0,160
Med (Min-Mak)	4,4 (3,3-5,6)	4,4 (3,8-5,4)	4,4 (3,3-5,6)	4,3 (4-5,1)	0,923
Üre					
Ort±ss	30±12,8	27,9±8,1	30,9±14,7	28,5±5,7	χ^2=2,211
Med (Min-Mak)	29 (11-180)	26 (11-52)	29 (12-180)	30 (18-39)	0,331
Kreatinin					
Ort±ss	0,8±0,4	0,7±0,2	0,8±0,5	0,7±0,2	χ^2=1,237
Med (Min-Mak)	0,7 (0,3-5,4)	0,8 (0,4-1,3)	0,7 (0,4-5,4)	0,7 (0,3-1,1)	0,539
Total Protein					
Ort±ss	7,3±0,7	7,3±0,6	7,4±0,8	7,1±0,6	χ^2=4,851
Med (Min-Mak)	7,4 (0,9-9,5)	7,3 (5,7-8,9)	7,4 (0,9-9,5)	7,2 (5,9-8,1)	0,088
Albümin					
Ort±ss	4,2±0,4	4,3±0,3	4,1±0,4	3,9±0,5	χ^2=**20,293**
Med (Min-Mak)	4,2 (1,9-5)	4,3 (3,4-5)	4,2 (1,9-5)	4 (3-4,5)	**<0,001**
ALT					
Ort±ss	127±206,3	65,2±84,2	122,7±167,5	340±460,8	**χ^2=25,329**
Med (Min-Mak)	58 (2-1947)	36,5 (2-465)	64 (6-1212)	165,5 (15-1947)	**<0,001**
AST					
Ort±ss	84,1±128,4	38,1±27,2	83,7±107,7	221,4±281,2	χ^2=**44,747**
Med (Min-Mak)	44 (1-1184)	28 (1-127)	47 (17-865)	129,5 (26-1184)	**<0,001**
ALP					
Ort±ss	91,9±39,9	77,5±23,4	93,6±42,3	120,7±42,2	χ^2=**19,707**
Med (Min-Mak)	82 (36-309)	75,5 (39-133)	84 (36-309)	112 (54-203)	**<0,001**
GGT					
Ort±ss	68,9±155,8	42,3±77,6	71,3±179,5	128,2±102,8	χ^2=**33,851**
Med (Min-Mak)	34 (7-2260)	22 (7-585)	36 (8-2260)	99,5 (19-444)	**<0,001**
Protrombin zamanı					
Ort±ss	14±1,2	13,7±1,2	14±1,1	14,7±1,1	**χ^2=11,294**
Med (Min-Mak)	14 (10,4-19,4)	13,8 (10,4-16,9)	14 (10,7-19,4)	14,4 (13,1-17,3)	**0,004**
INR					
Ort±ss	1±0,1	1±0,1	1±0,1	1,1±0,1	**χ^2=18,288**
Med (Min-Mak)	1 (0,8-1,9)	1 (0,8-1,3)	1 (0,8-1,9)	1,1 (0,9-1,3)	**<0,001**
Aptt					
Ort±ss	28,7±2,7	28,6±2,8	28,6±2,5	29,7±3,6	χ^2=2,413
Med (Min-Mak)	29 (19,3-38)	29 (19,3-37)	29 (21,4-35)	29,5 (21-38)	0,299

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT**: Gama Glutamil Transferaz, **INR**: International Normalized Ratio, **Aptt**: Aktive Parsiyel Tromboplastin.
Kruskal Wallis testi, Tek yönlü varyans analizi*

Yapılan incelemede, hastaların ultrasonografi bulguları ile HAİ grupları arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0,05).

Hastaların ultrasonografi bulguları ile HAİ derecesinin incelemesine ilişkin incelemeden elde edilen bulgular Tablo 21' de yer almaktadır.

Tablo 21. Hastaların ultrasonografi bulgularına göre Histolojik Aktivite Indeksi derecesi

		HAİ derecesi			Test
	Toplam (n=259)	**<6** (n=64)	**6-12** (n=173)	**>12** (n=22)	**p**
Dalak ultrasonografi sonucu					
Normal	243 (93,8)	61 (25,1)	161 (66,3)	21 (8,6)	χ^2=0,322
Büyük	16 (6,2)	3 (18,8)	12 (75)	1 (6,3)	0,914*
K**araciğerde heterojenite**					
Yok	200 (77,2)	52 (26)	132 (66)	16 (8)	χ^2=0,926
Var	59 (22,8)	12 (20,3)	41 (69,5)	6 (10,2)	0,629
Karaciğerde mikrolobülasyon					
Yok	246 (95)	63 (25,6)	163 (66,3)	20 (8,1)	FI=2.796
Var	13 (5)	1 (7,7)	10 (76,9)	2 (15,4)	0,247*
Karaciğerde hepatosteatoz					
Yok	226 (87,3)	56 (24,8)	151 (66,8)	19 (8,4)	χ^2=0,019
Var	33 (12,7)	8 (24,2)	22 (66,7)	3 (9,1)	0,990
Karaciğer boyutunda artış					
Yok	217 (83,8)	54 (24,9)	143 (65,9)	20 (9,2)	χ^2=1,000
Var	42 (16,2)	10 (23,8)	30 (71,4)	2 (4,8)	0,607

Pearson Ki-kare analizi, Fisher'ın Kesin (Exact) testi*.

APRI, GUCI ve FIB-4 değerleri incelendiğinde, tüm HAİ grupları arasında anlamlı fark tespit edildi (Sırasıyla; χ^2=53,080, χ^2=57,523, χ^2=54,166, χ^2=42,916, p<0,001).

APRI ve GUCI değerleri, HAİ derecelerinin yüksek olduğu gruplarda, daha düşük olduğu gruplara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001).

FIB-4 değerleri için de benzer sonuçlar elde edildi. HAİ derecelerinin yüksek olduğu gruplarda daha düşük olduğu gruplara göre FIB-4 skorunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ((<6)-(6-12): ve (<6)-(>12): p<0,001, p<0,001, (6-12)-(>12): p=0,002).

Tablo 22' de hastaların fibrozis evreleri ile indeks değerleri arasında yapılan incelemeler sonucunda ulaşılan bulgular yer almaktadır.

Tablo 22. Indeks değerlerine göre Histolojik Aktivite Indeksi dereceleri

		HAİ derecesi			Test
	Toplam (n=259)	**<6** (n=64)	**6-12** (n=173)	**>12** (n=22)	**p**
APRI					
Ort±ss	1,3±2,1	0,5±0,4	1,3±1,7	3,4±4,7	χ^2=**53,080**
Med (Min-Mak)	0,6 (0-21,8)	0,4 (0-1,8)	0,7 (0,1-14,4)	1,9 (0,4-21,8)	**<0,001**
GUCI*					
Ort±ss	1,4±2,4	0,5±0,4	1,4±1,9	3,8±5,5	χ^2=**57,523**
Med (Min-Mak)	0,6 (0-26,2)	0,4 (0-1,6)	0,8 (0,1-14,4)	2,2 (0,5-26,2)	**<0,001**
FIB-4					
Ort±ss	2,1±1,6	1,2±0,7	2,3±1,6	3,4±1,6	χ^2=**54,166**
Med (Min-Mak)	1,6 (0,2-8,5)	1 (0,2-3,7)	1,7 (0,4-8,5)	3,1 (1,4-7,8)	**<0,001**

Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, **Med (Min-Mak):** Medyan (Minimum - Maksimum), **APRI:** AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 Index.
Kruskal Wallis testi

Histolojik aktivite indeksi ≥6 için APRI, GUCI ve FIB-4 indekslerinin tanısal performanslarını iyileştirmek amacıyla ultrasonografi bulgularının etkileri incelendi. İncelemeden elde edilen bulgulara Tablo 23' de yer verildi.

Gerçekleştirilen lojistik regresyon analizinde, HAİ ≥6 ayrımının saptanmasında APRI, GUCI ve FIB-4 indekslerinin anlamlı etkisi olduğu görüldü (<0,001). Fakat bu indeksler ultrasonografi bulguları ile birlikte incelendiğinde, ultrasonografi bulgularının anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna ulaşıldı (p>0,05). Bu nedenle APRI, GUCI ve FIB-4 indekslerinin performansını iyileştirmek amacıyla yeni bir model geliştirilemedi.

Tablo 23. Histolojik Aktivite Indeksi ≥6 için indeksler ve ultrasonografi bulguları ile en iyi sonucu sağlayan son lojistik regresyon modelleri

	HAİ ≥6			
	ß katsayısı	**SH**	**Odds**	**p**
APRI	1,791	0,410	5,993	<0,001
Karaciğerde mikrolobülasyon	1,117	1,085	3,056	0,303
Sabit	-0,244	0,275	0,783	0,374
GUCI	1,854	0,417	6,387	<0,001
Karaciğerde mikrolobülasyon	0,977	1,098	2,656	0,374
Sabit	-0,285	0,277	0,752	0,304
FIB-4	1,165	0,230	3,206	<0,001
Dalak boyutu	0,668	0,783	1,950	0,394
Sabit	-1,375	0,883	0,253	0,119

SH: Standart hata, **HAI**: Histolojik Aktivite Indeksi, **APRI:** AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 Index.

Histolojik aktivite indeksi >12 için APRI, GUCI ve FIB-4 indekslerinin tanısal performanslarını iyileştirmek amacıyla ultrasonografi bulgularının etkileri incelendi. İncelemeden elde edilen bulgulara Tablo 24' de yer verildi.

Lojistik regresyon analizi sonucunda HAİ >12 ayrımını saptamada APRI, GUCI ve FIB-4 indekslerinin anlamlı etkisi olduğu görüldü (Sırasıyla; p=0,001, p=0,001, p<0,001). Bununla birlikte ultrasonografi bulgularının kurulan modele anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna ulaşıldı (p>0,05). Bu nedenle yeni bir model geliştirilemedi.

Tablo 24. Histolojik Aktivite Indeksi >12 için indeksler ve ultrasonografi bulguları ile en iyi sonucu sağlayan son lojistik regresyon modelleri

	HAİ >12			
	ß katsayısı	**SH**	**Odds**	**p**
APRI	0,303	0,092	1,353	0,001
Karaciğerde mikrolobulasyon	0,895	0,813	2,447	0,271
Sabit	-2,973	0,310	0,051	<0,001
GUCI	0,286	0,087	1,331	0,001
Karaciğerde mikrolobulasyon	0,863	0,813	2,371	0,289
Sabit	-2,973	0,310	0,051	<0,001
FIB-4	0,420	0,113	1,522	<0,001
Karaciğer boyutunda artış	0,871	1,104	2,390	0,430
Sabit	-4,280	1,177	0,014	<0,001

SH: Standart hata, **HAI**: Histolojik Aktivite Indeksi, **APRI:** AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 İndex.

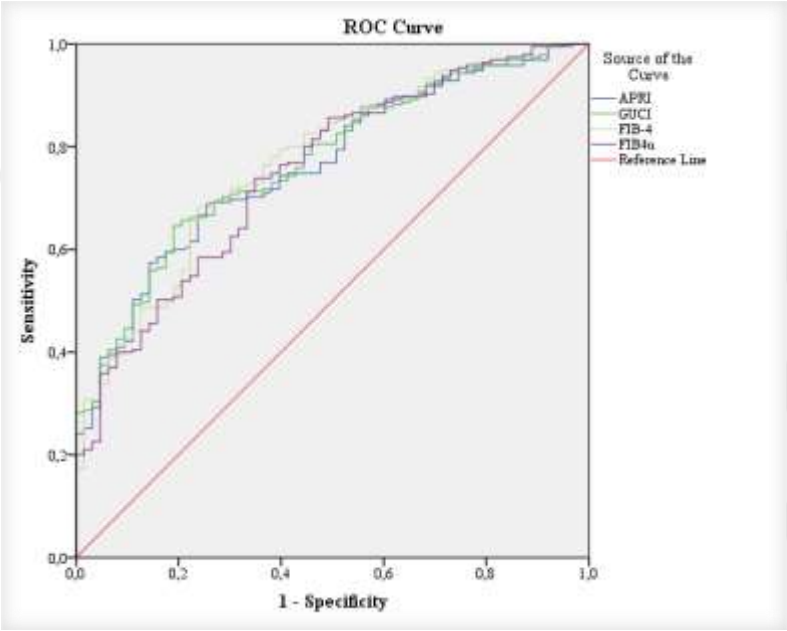
Histolojik Aktivite Indeksi için Roc Analizi Değerlendirmesi

Histolojik Aktivite Indeksi orta ve yüksek dereceden (≥6) daha alt derecelerin ayrımı için en yüksek AUC değerlerinin elde edildiği indeksler sırasıyla; FIB-4 (0,771 (%95 GA: 0,707-0,834), p<0,001), GUCI (0,770 (%95 GA: 0,709-0,832), p<0,001), APRII (0,762 (%95 GA: 0,700-0,825), p<0,001) ve FIB4u (0,738 (%95 GA: 0,671-0,805), p<0,001) idi. Yapılan incelemede, HAİ orta ve yüksek derecenin tespitinde indekslerin benzer performans başarısı gösterdiği saptandı (p>0,05). Eşik değerleri APRI için 0,525, GUCI için 0,615, FIB-4 için 1,450 ve FIB4u için 0,328 olarak belirlendi.

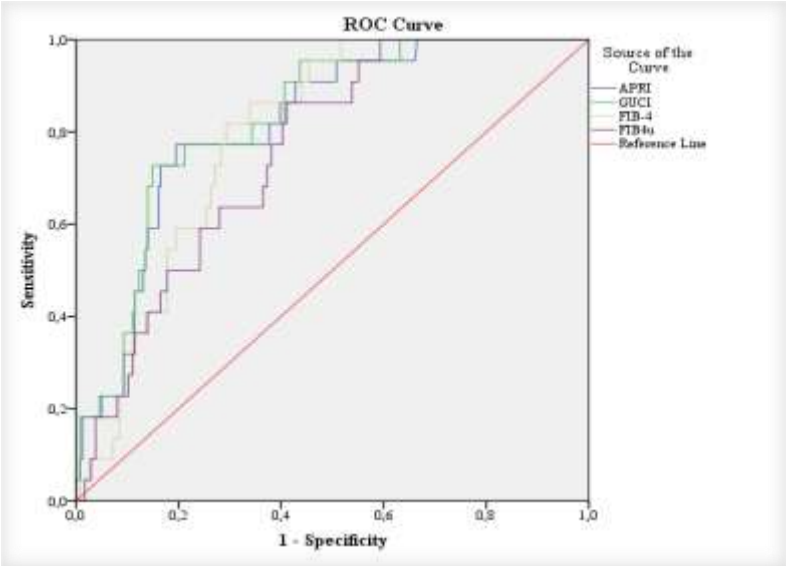
Histolojik Aktivite Indeksi' nin yüksek derecelerinin (>12), daha alt derecelerden ayrımı için en yüksek AUC değerlerinin elde edildiği indeksler sırasıyla; GUCI (0,825 (%95 GA: 0,750-0,900), p<0,001), APRI (0,815 (%95 GA: 0,736-0,894), p<0,001), FIB-4 (0,792 (%95

GA: 0,723-0,861), p<0,001) ve FIB4u (0,768 (%95 GA: 0,687-0,849), p<0,001) idi. Yapılan incelemede, GUCI performansının APRI' ye göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p=0,046). Eşik değerleri APRI için 1,415, GUCI için 1,745, FIB-4 için 2,150 ve FIB4u için 0,424 olarak belirlendi.

Histolojik aktivite indeksi ≥6 ve >12 dereceleri için APRI, GUCI, FIB-4 ve FIB4u indekslerinin ROC eğrileri Şekil 4 ve Şekil 5' te gösterilmektedir.



Şekil 4. Histolojik aktivite indeksi < 6 ve ≥ 6 ayrımı için ROC eğrisi



Şekil 5. Histolojik aktivite indeksi ≤ 12 ve > 12 ayrımı için ROC eğrisi

Histolojik aktivite indeksi ≥6 ve >12 için elde edilen AUC değerlerine, eşik değerlere ve eşik değerlere göre hesaplanan duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri performans ölçülerine Tablo 25' te yer verildi. HAİ ≥6 ve >12 ayrımları için indekslerin performanslarının birbirleri ile karşılaştırmasından elde edilen bulgular Tablo 26' da paylaşıldı.

Tablo 25. Histolojik Aktivite Indeksi ≥6 ve >12 ayrımları için indekslerin ROC analizi bulguları

	AUC (%95 GA)	Cut-off değeri	Duyarlılık	Seçicilik	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri
APRI						
HAİ ≥6	0,762 (0,700-0,825)	0,525	0,687	0,734	0,887	0,435
HAİ >12	0,815 (0,736-0,894)	1,415	0,773	0,802	0,266	0,974
GUCI						
HAİ ≥6	0,770 (0,709-0,832)	0,615	0,641	**0,810**	**0,912**	0,421
HAİ >12	**0,825 (0,750-0,900)**	1,745	0,727	**0,852**	**0,314**	0,971
FIB-4						
HAİ ≥6	**0,771 (0,707-0,834)**	1,450	0,656	0,781	0,901	0,427
HAİ >12	0,792 (0,723-0,861)	2,150	0,818	0,709	0,207	0,977
FIB4u						
HAİ ≥6	0,751 (0,684-0,817)	0,328	**0,738**	0,641	0,862	**0,446**
HAİ >12	0,768 (0,687-0,849)	0,424	**0,864**	0,586	0,162	**0,979**

APRI: AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 Index, **FIB4u:** Fibrosis 4 Index-Ultrasonografi, **HAI:** Histolojik aktivite indeksi.

Tablo 26. Histolojik aktivite indeksi ≥6 ve >12 ayrımları için indekslerin performanslarının karşılaştırması

	HAİ ≥6	HAİ >12
APRI - GUCI	0,199	**0,046**
APRI - FIB-4	0,706	0,589
APRI - FIB4u	0,720	0,228
GUCI - FIB-4	0,982	0,359
GUCI - FIB4u	0,592	0,128
FIB-4 - FIB4u	0,239	0,051

APRI: AST / Platelet Ratio Index, **GUCI:** Göteborg University Cirrhosis Index, **FIB-4:** Fibrosis 4 Index, **FIB4u:** Fibrosis 4 Index-Ultrasonografi, **HAİ**: Histolojik aktivite indeksi.

TARTIŞMA

Dünya genelinde her yıl yaklaşık iki milyon kişi karaciğer hastalıkları sebebiyle hayatını kaybetmektedir. Bu ölümlerin çoğu siroz ve HCC sebebi ile gerçekleşmektedir (1). Siroz ve HCC kronik viral hepatitlerin başlıca komplikasyonlarıdır. HBV ve HCV viral hepatit kaynaklı ölümlerin %96' sına sebep olmaktadır. 2015 yılı verilerine göre dünya genelinde, 257 milyon kişi HBV, 71 milyon kişi ise HCV enfeksiyonu taşımaktadır (15).

Çeşitli kronik karaciğer hastalıklarının ortak son patolojisi sirozdur. Sirozun öncüllüğünü ise fibrozis yapmaktadır (4, 5). Fibrozisin derecesinin artması karaciğer hastalıklarının komplikasyonları ile ilişkilidir (6, 7). Bu nedenle karaciğer hastalarında prognozu öngörebilmek, mortalite ve morbiditeyi azaltabilmek için fibrozisi erken saptayabilmek ve derecelendirebilmek önemlidir. Fibrozisi saptamada USG; APRI, GUCI, FIB-4 gibi çeşitli non invaziv belirteçler ve karaciğer biyopsisi kullanılır. Altın standart yöntem olan karaciğer biyopsisinin invaziv olması, tüm organı yansıtamaması ve fibrozisin karaciğerde heterojen dağılması gibi sebepler yüzünden non invaziv yöntemlerin geliştirilmesine gerek duyulmuştur (9, 10). Bu nedenle çalışmamızda non invaziv serum fibrozis belirteçlerini görüntülemenin katkısı ile güçlendirerek fibrozisi öngörmede biyopsiye en yakın indeksi geliştirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda hastanemiz gastroenteroloji polikliğine 2015-2020 yılları arasında başvuran, HBV ya da HCV sebebi ile karaciğer parankim biyopsisi ve ultrasonografik görüntülemesi yapılan 259 hastanın verileri incelendi. Hastaların laboratuvar verileri kullanılarak APRİ, GUCİ ve FİB-4 skorları hesaplandı, bu skorlara USG raporları incenerek dalak boyut ve karaciğer boyut, heterojenite, mikrolobulasyon, hepatosteatoz bulguları eklendi

ve patoloji raporlarından elde edilen HAİ ve Ishak fibrozis skorlamaları ile korelasyon gösteren yeni bir model (FİB4u) geliştirildi.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 52,4' tü ve hastaların 106' sı (%40.9) kadın, 153'ü (%59.1) erkekti. Literatürde yaş ilerledikçe fibrozisin şiddetinin arttığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (90). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da hastaların yaşı ile fibrozis dereceleri arasında pozitif yönlü korelasyon bulundu. Yaşla birlikte hepatik fibrozis skorunun artışına paralel olarak, anlamlı hepatik nekroinflamasyonu (HAİ>6) olan olguların yaşlarının da anlamlı hepatik nekroinflamasyonu olmayan (HAİ<6) hastaların yaşlarından daha ileri olduğunu saptadık. Cinsiyet ve fibrozis ilişkisi incelendiğinde ise istatiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Cinsiyet ile HAİ arasında korelasyon olup olmadığına bakıldığında da cinsiyet ve fibrozis ilişkisinde olduğu gibi anlamlı bir istatiksel farklılık saptamadık. Sağlam ve arkadaşlarının 304 kronik HBV hastasında yaptığı çalışmada yaş ve cinsiyetle HAİ arasında, yaşla fibrozis arasında anlamlı ilişki bulunduğunu ancak cinsiyetle fibrozisi arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtilmiştir (91). Ancak, 2014 yılında 456 kronik HBV hastasında yapılan başka bir çalışmada ise fibrozis riskinin erkeklerde 4,6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (92). Laboratuvar sonuçlarını incelediğimizde ise klinik bilgilerimiz ile örtüşen ve örtüşmeyen saptamalarda bulunduk. Hipersplenizmli hastalarda anemi, lökopeni ve trombositopeni önemli bulgulardır. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını yansıtan serum proteinleri ve protrombin zamanı da klinikte kullanılan önemli parametrelerdendir. Serum aminotransferaz yükselmeleri histolojik aktivite göstergesi olarak değerlendirilebilir. Serum bilirubinlerinin artması ise ilerlemiş karaciğer hastalığının bir bulgusu ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir (93). Çalışmamızda İshak fibrozis skorları ile laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkiyi incelediğimizde İshak fibrozis skoru artıkça lökosit, nötrofil, platelet ve albümin değerlerinin azaldığını; üre, AST, ALP, GGT, PTZ, İNR, total ve direkt bilirubin değerlerinin ise arttığını saptadık. HAİ derecesi ile laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde, HAİ derecesi arttıkça PLT ve albumin değerlerinin azaldığını; ALT, AST, ALP, GGT, PTZ, İNR, total ve direkt bilirubin değerlerinin ise arttığını saptadık.

Karaciğer hasarında kanda ALT ve AST' nin yükseldiği bilinir; ancak hasarın derecesini belirlemede eşik değerleri net değildir. Literatürde fibrozis ilerledikçe AST klirensinin azaldığı ve mitokondriyal hasar nedeniyle AST' nin ALT' den daha belirgin derecede arttığı bildirilmiştir (94). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde nekroinflamasyonun derecesi ile ALT, AST' nin, fibrozis derecesi ile ise sadece AST' nin pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık (91, 95). Nekroinflamasyonu izleyen süreç olan

fibrozisin, her iki enzimle korele olmasını beklerdik ancak verilerin biyopsiden hemen önceki hafta elde edilmesi ve enzimlerin dalgalı seyrinin fibrozis ile ALT arasında anlamlı ilişki bulamamamızın nedeni olabileceğini düşündük.

Gama glutamil transferaz, proteinlerin yapıtaşı olan aminoasitlerin hücrelere taşınmasında rol alan, hepatosit ve safra epitelinden izole edilen mikrozomal bir enzimdir. GGT seviyesindeki artışlar sirozunun bir belirteci olarak kullanılabilmektedir. Sirozda GGT seviyesindeki artışlar karaciğerde yağlanmanın bir sonucu olarak oluşabilir. Karaciğerde yağlanmaya ikincil hem oksidatif stres hem de inflamasyon oluşabilir (96). Eminler ve arkadaşlarının 2014 yılında 246 HBV ve 151 HCV hastası ile yaptıkları çalışmada GGT' nin, anlamlı hepatik fibrozisi ve HAİ>13 olan hasta gruplarında anlamlı olarak yüksek bulunduğunu belirtmiştir (97). Sağlam ve arkadaşları da çalışmalarında anlamlı fibrozisi olan ve HAİ> 6 olan hastalarda GGT' nin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (91). Biz de çalışmamızda, bahsettiğimiz çalışmalara benzer şekilde, fibrozis ve HAİ skorunun artışı ile GGT seviyelerindeki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğunu saptadık.

Yapılan çalışmalarda karaciğerdeki fibrozisin artmasıyla birlikte hepatositlerde trombopoetin yapımında azalma olduğu ve bunun sonucunda trombositopeni geliştiği bildirilmiştir (84). Iacobellis ve arkadaşlarının 1143 kronik HCV hastasında yaptıkları bir çalışmada platelet düzeyi eşik değerini <140.000/mm3 olarak değerlendirdiklerinde sirozu göstermede duyarlılığı yüksek bulmuşlardır (98). Aygün ve arkadaşları 140 HBV hastasıyla yaptıkları bir çalışmada da fibrozis derecesi yüksek olan hastalarda düşük olanlara göre platelet sayılarının anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmiştir (99). Karasu ve arkadaşları 519 HBV ve 265 HCV hastasında yaptıkları bir çalışmada splenomegalisi olan hastaları dışlayarak, splenik sekestrasyondan bağımsız olarak, kronik hepatit hastalarında platelet düzeyinin fibrozis evresi ve yaşla negatif korelasyon gösterdiğini ancak nekroinflamasyonla platelet arasında korelasyon bulunmadığını bildirmiştir (100). Sağlam ve arkadaşları ise daha önce bahsettiğimiz çalışmalarında platelet düzeyinin hem ileri nekroinflamasyon hem ileri fibroziste anlamlı olarak düşük bulunduğunu belirtmiştir (91). Çalışmamızda platelet düzeyinin hem fibrozis hem de HAİ skoru ile negatif korelasyon gösterdiğini saptadık; ancak Karasu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine splenomegalisi olan hastaları dışlamadık.

Alkalen fosfatazın safra yolu hastalıklarında anlamlı olarak arttığı bilinmektedir; ancak Lun-Gen Lu ve arkadaşları kronik karaciğer yetmezliği olan 200 hastada yaptığı çalışmada ALP yüksekliğinin karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozisle de ilişkili olabileceğini belirtmiştir (101). Aygün ve arkadaşları ise çalışmalarında ALP düzeyi ile fibrozis evrelemesi

arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtmiştir (99). Çalışmamızda ALP düzeyi ile fibrozis ve nekroinflamasyon derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Eşlik eden safra yolu patolojisi, taranan USG bulgularında izlenmemekle beraber daha duyarlı yöntemler ile incelenmediği için anlamlı bir genelleme yapılamayacağını düşünmekteyiz.

Korona virüs-19 pandemisi öncesi prospektif olarak planladığımız; hastaları görüntüleme yöntemlerinden elastografi ile değerlendirmek istediğimiz çalışmamıza sürecin uzaması sebebi ile retrospektif olarak USG raporları eklenerek devam edildi. Çalışmamız retrospektif bir desene sahip olduğu için kullandığımız USG raporları tek bir radyoloji uzmanı tarafından düzenlenmemiş olup raporlarda standart şekilde portal ven çapı, dalak ve karaciğer boyutları nicelik olarak belirtilmemişti. Benzer şekilde kullandığımız patoloji raporları da tek bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmemişti. Hastaların dalak ve karaciğer boyutları yaş, boy ve kiloya göre değişebilmektedir. Otomasyon sisteminde bu verilerin hepsi bulunmadığı için hastalarımızın dalak ve karaciğer boyutlarını yaş, boy ve kilolarına göre standardize etmemiz mümkün olmadı.

Çalışmamızda laboratuvar sonuçlarını kullanarak hesapladığımız APRI, GUCI ve FIB-4 indeksleri; fibrozis ve nekroinflamasyon derecelerine göre hastalar gruplandırıldığında, gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Indekslerin ortalama puanları, fibrozis ve HAİ skorunun yüksek olduğu hasta gruplarında anlamlı derecede daha yüksekti. Fibrozisi ve sirozu öngörebilen en basit belirteçlerden biri APRI skorudur (79). Chun-Tao Wai ve arkadaşları, 2003 yılında 192 kronik HCV hastasının karaciğer biyopsi verileri ve laboratuvar sonuçlarını kullanarak geliştirdikleri APRI skorunun anlamlı fibrozisi (≥F3) %51, sirozu (≥F5) %81 oranında öngörebildiğini bildirmiştir. Çalışmada APRI skorunun AUROC değeri ise anlamlı fibrozisi öngörmede (≥F3) 0,88, sirozu (≥F5) öngörmede 0,94 olarak bildirilmiştir (77). Kronik hepatiti olan hastalarda karaciğer fibrozisinin göstergesi olabilecek testler veya yöntemler daha çok kronik HCV hastalarında ve karaciğer yağlanmasında çalışılmıştır (80). Zhong-Hua Lin ve arkadaşlarının toplamda 8739 HCV hastasını değerlendiren 40 çalışmayı inceledikleri meta-analizlerinde APRI skorunun önemli derecede fibrozis tanısı için 0.77 (≥F2), şiddetli derecede fibrozis için 0.80 (≥F3) ve siroz için 0.83 (F4) AUROC değerleri hesaplanmıştır (81). Kronik HBV enfeksiyonu tanılı hastalarda da siroz için benzer sonuçlar bulunmuştur. Xia Zhu ve arkadaşlarının 175 HBV hastasının karaciğer biyopsileri ve APRI skorları arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada anlamlı fibrozis ve sirozda APRI skoru için AUROC değerlerini sırasıyla 0,81 ve 0,83 bulmuştur (82). Chrysanthos ve arkadaşlarının 284' ü kronik HCV, 205' i kronik HBV hastası olmak üzere 489 hastada yaptıkları diğer bir

çalışmada da APRI skorunu iki grup arasında karşılaştırmış, anlamlı derecede fibrozisi ve sirozu öngörmede APRI skorunun her iki grupta da benzer güçte olduğunu saptamıştır (102). Çalışmamızda ise APRI skorunun AUROC değerleri F≥3 için 0,66, F≥5 için 0,77 bulundu. Diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda çalışmamızdaki APRI skorunun AUROC değerleri fibrozisi göstermede daha düşük bulunmuştur. APRI skorunun nekroinflamasyonu öngörmesini AUROC ile değerlendirdiğimizde ise HAİ≥ 6 için 0,76, HAİ>12 için 0,81 olarak bulundu.

Fibrozisi ve sirozu öngörmede kullanılabilecek bir diğer indeks de GUCI' dir. GUCI, Islam ve arkadaşları tarafından 179 kronik HCV hastasında 2004 yılında yapılan çalışma sonucunda geliştirilmiştir (85). Kandemir ve arkadaşları, 2009 yılında 68 kronik HCV hastasında yaptıkları çalışmada, karaciğer biyopsi patolojileri Knodell skorlaması ile hesaplanan hastaların fibrozisini göstermede GUCI skorunun, evre 3-4 ile evre 1-2' yi belirgin bir doğruluk derecesinde ayırt edebildiğini bildirmiştir (103). Literatürde GUCI' nin HBV hastalarında da kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Özyalvaçlı ve arkadaşları 54 kronik HBV hastasında yaptıkları çalışmada nekroinflamasyonu kestirmede HAİ>4 olan hastalarla HAİ ≤4 olan hastalar karşılaştırıldığında APRI ve GUCI indekslerinin AUROC' larının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu bildirmiştir (86). Çalışmamızda GUCI skorunun AUROC değerleri F≥3 için 0,67, F≥5 için 0,77 bulundu. GUCI skorunun nekroinflamasyonu öngörmesini AUROC ile değerlendirdiğimizde ise HAİ≥6 için 0,77, HAİ>12 için 0,82 olarak bulundu.

Fibrosis-4 Index, 2006 yılında Sterling ve arkadaşları tarafından HCV-HIV koenfekte hastalarda karaciğer fibrozisini öngörmek amacıyla geliştirilmiş bir indekstir. Sterling ve arkadaşları FIB-4 indeksinin fibrozis evre≥4' ü tahmin etmede AUROC' u 0,76 bulunmuştur (78). Vallet ve arkadaşlarının 847 HCV hastasının karaciğer biyopsi sonuçları ve FIB-4 indekslerini inceledikleri çalışmada; anlamlı derecede fibrozis (F3-F4) ve sirozlu hastalarda FIB-4 indeksinin AUROC değerleri, sırasıyla 0,85 ve 0,91 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada FIB-4 indeksinin 847 karaciğer biyopsisini %72.8 oranında doğru şekilde öngördüğü bildirilmiştir (59). Xia Zhu ve arkadaşlarının 175 HBV hastasınının karaciğer biyopsileri ve APRI skorları arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, FIB-4 skoru da değerlendirilmiş, anlamlı fibrozis ve sirozda FIB-4 skoru için AUROC değerleri sırasıyla 0,86 ve 0,77 bulunmuştur (82). Korkmaz ve arkadaşları, 2520 kronik HBV hastasında yaptıkları çalışmada, anlamlı hepatik fibrozisi saptamada FIB-4 indeksinin AUROC' u 0,68 olarak belirtmiştir (84). Sağlam ve arkadaşları ise çalışmalarında FIB-4 değerinin anlamlı hepatik fibrozisi göstermesinde AUROC

değerini 0,68, anlamlı hepatik nekroinflamasyonu göstermesinde ise AUROC değerini yine 0,68 olarak bulmuştur (91). Dünya Sağlık Örgütü de FIB-4 indeksinin kronik HBV hastalarının takibinde kullanılmasını önermektedir (83). Çalışmamızda F≥5 için FIB-4 indeksinin AUROC değeri 0,82; HAİ≥6 için AUROC değeri 0,77 saptanarak literatürdeki çalışmalara benzer AUROC değerlerinin olduğu bulundu.

Çalışmamızda anlamlı bulduğumuz indeksler ve görüntüleme verilerini kullanarak fibrozis ve sirozu kestirebilmek için yeni bir model geliştirmeyi denediğimizde; Ishak fibrozis skoru≥5 için sadece FIB-4 indeksinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu, GUCI ve APRI indekslerinin yükseklikleri ile USG bulgularının ise anlamlı olmadığı belirlendi. Bu bulgular doğrultusunda F≥5 için yeni bir indeks modeli oluşturulamadı. Karaciğer fibrozis derecesinin anlamlı olduğu hastalarda (F≥3) FIB-4, GUCI ve APRI skorları anlamlı derecede yüksekti. F≥3 olan hastalarda indekslere ultrasonografi bulguları eklenerek lojistik regresyon analizi yaptığımızda; FIB-4 indeksine mikrolobülasyon ve hepatosteatoz değişkenlerinin eklenmesiyle oluşturulabilecek yeni bir modelin anlamlı şekilde fibrozisi öngörebileceğini belirledik. Karaciğerde mikrolobülasyon varlığının modele istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı olmamakla beraber model uyumuna olumlu katkı sağladığını belirledik. Bu nedenle FIB4u olarak isimlendirdiğimiz yeni modelde mikrolobülasyona hapatosteatozla birlikte yer verdik. Lojistik regresyon analizinin β katsayılarını kullanarak geliştirdiğimiz yeni indeks FIB4u' nun formulü şu şekildeydi:

$$\frac{1}{1 + e^{-(-1{,}456 + 0{,}534 x FIB-4 + 1{,}535 x Karaciğerde\ mikrolobülasyon + 0{,}897 x Karaciğerde\ hepatosteatoz)}}$$

Çalışmamızda F≥3 olan hastalardaki ortalama AUROC değerleri APRI için 0,66, GUCI için 0,67, FIB-4 için 0,75 iken yeni geliştirdiğimiz FIB4u indeksi için 0,76 olarak saptandı. F≥3 fibrozis evresini kestirmede en başarılı AUROC değerini FIB4u için saptasak da FIB-4 ve FIB4u indekslerinin performansları karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulduk. FIB-4 ve FIB4u' nun performanslarını F≥3 için diğer indekslerle karşılaştırdığımızda ise APRI ve GUCI' den anlamlı olarak daha üstün olduklarını belirledik.

Çalışma verilerimiz değerlendirildiğinde FIB4u indeksinin fibrozisi öngördürmede en az geçerliliği kabul edilmiş diğer indeksler kadar başarılı olarak kullanılabileceğini, ancak FIB-4 indeksinden üstünlüğünün anlamlı olarak yüksek olmadığını saptadık. Dolayısıyla anlamlı fibrozisi kestirmede kolay hesaplanabilen bir indeks olan FIB-4' e USG verilerinin

eklenmesinin daha üstün bir model oluşturmada belirgin farklılık göstermediğini söyleyebiliriz. FIB-4 indeksinin hesaplanmasının, FIB-4' e USG bulgularının eklenmesiyle oluşturduğumuz yeni indeks FIB4u' nun formülü incelendiğinde, FIB4u' dan daha kolay hesaplanabildiği görülmektedir.

Çalışmamızda hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine başvuran 259 hastanın verileri hastanenin otomasyon sistemi taranarak incelendi. Bu otomasyon sisteminde hastaların boy ve karaciğer biyopsisi öncesi kilo verilerinin bulunmaması nedeniyle obezitenin karaciğer patolojisi üzerine olası etkilerini dışlayabilmemiz mümkün olmadı. Hastaların etiyolojileri değerlendirildiğinde %12,7' si kronik HCV, diğerleri ise kronik HBV hastası idi. HCV ve HBV hastalarının aynı patolojik fibrozis skorlama sistemleri ile değerlendirilmesi, non invaziv serum belirteçlerinin her iki patolojide de kullanılabileceğini belirten yayınların olması ve HCV hasta sayısının ayrı bir grup oluşturulduğunda HBV hastalarıyla istatistiksel olarak anlamlı karşılaştırma yapmak için sayıca yetersiz kalması gibi nedenlerle HCV ve HBV hastalarının verileri birlikte değerlendirilmiştir.

Literatürde APRI ve FIB-4 üzerine yapılan 39 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, bu skorlama sistemlerinin sadece orta düzeyde bir duyarlılık ve doğrulukla kronik HBV ile ilişkili fibrozu saptayabildiği ve karaciğer biyopsisi yerine geçemeyeceği; ancak kaynak kısıtlılığı gibi nedenlerle biyopsinin yapılamadığı durumlarda kullanılabilecekleri sonucuna varılmıştır (104). Yeni oluşturduğumuz FIB4u indeksinin performansının FIB-4' ten anlamlı olarak daha yüksek olmadığı göz önüne alındığında, konvansiyonel karaciğer biyopsi sonuçlarını non invaziv şekilde kestirebilmek için daha yüksek kestirim gücüne sahip indekslere ihtiyaç devam etmektedir. Bu ihtiyaca cevap verebilecek kombine non invaziv indekslerin geliştirilebilmesi için iyi belirlenmiş ultrasonografik tanı kriterleri ile değerlendirmeye elastografinin de eklendiği, yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Bu araştırmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine 2015-2020 yılları arasında başvuran, karaciğer parankim biyopsisi, ultrasonografisi ve laboratuvar tetkikleri yapılan 259 kronik HCV ve HBV hastasının verileri değerlendirildi. Bu verilerle non invaziv fibrozis belirteçlerinden APRI, GUCI ve FIB-4 hesaplandı. Karaciğer ve dalak USG bulgularının non invaziv serum belirteçlerine eklenmesiyle oluşturulabilecek yeni bir indeksin fibrozisi kestirmede etkin olup olmadığı ve mevcut indekslerden üstün olup olmadığı incelendi. Araştırma sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

1) İshak fibrozis skoru yüksek olan hasta gruplarında, fibrozis skoru düşük olan hasta grubuna göre APRI, GUCI ve FIB-4 indekslerinin ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

2) İshak fibrozis skoru yüksek olan hasta gruplarında karaciğer USG bulgularında heterojenite ve mikrolobülasyon görülme ihtimali, düşük fibrozis skoru olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

3) Non invaziv indeksler ve karaciğer ultrasonografi bulguları, Ishak fibrozis skoru≥3 olan hastalarda lojistik regresyon modeli ile değerlendirildiğinde non invaziv indekslerden FIB-4' e USG bulgularından karaciğerde hepatosteatoz bulunmasının eklenmesinin kestirim gücüne, mikrolobülasyonun eklenmesinin ise yeni oluşturulan modelin uyumuna katkısının olduğu bulundu.

4) FIB-4' e karaciğerde hepatosteatoz ve mikrolobülasyon parametreleri eklenerek "FIB4u" olarak adlandırdığımız yeni bir model oluşturuldu.

5) İshak fibrozis evresi≥3 olan hastalarda FIB-4 ve FIB4u' nun performansları AUC değerlerine göre karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını; GUCI ve APRI' ye göre ise daha yüksek performans sergilediklerini saptadık.

6) Araştırmamız sonucunda, FIB-4' e USG bulgularını eklemenin anlamlı fibrozisi kestirim gücünde, istatistiksel olarak, anlamlı fark yaratamadığı şeklindedir.

ÖZET

Araştırmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine 2015-2020 yılları arasında başvuran, karaciğer parankim biyopsisi, laboratuvar tetkikleri ve ultrasonografisi yapılan 259 kronik Hepatit C Virüsü ve Hepatit B Virüsü hastasının verileri dahil edildi.

Katılımcıların verileri ile non invaziv fibrozis belirteçlerinden Aspartat transaminaz-Platalet Ratio Index, Göteborg University Cirrhosis Index ve Fibrosis-4 Index hesaplandı. Lojistik regresyon analizi yapılarak fibrozisi kestirmede daha güçlü bir model oluşturabilmek için karaciğer ultrasonografisinde hepatosteatoz ve mikrolobülasyon bulguları, Fibrosis-4 Indekse eklenerek yeni bir model oluşturulabileceği saptandı.

Yeni oluşturduğumuz ve "Fibrosis-4 Index-ultrasonografi" olarak isimlendirdiğimiz modelin İshak fibrozis skoru≥3 olan yani sirozun öncülü olan anlamlı fibrozisi bulunan hastalarda, eğri altı ROC değerleri kıyaslandığında Göteborg University Cirrhosis Index (Eğri altı ROC: 0,67) ve Aspartat transaminaz-Platalet Ratio Index (Eğri altı ROC: 0,66)' den fibrozisi öngörmede daha yüksek performans gösterdiğini; ancak performans açısından Fibrosis-4 Index (Eğri altı ROC: 0,75) ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptandı ("Fibrosis-4 ındex-ultrasonografi" için eğri altı ROC: 0,76) (p=0,67).

Lojistik regresyon analizi ile oluşturduğumuz yeni "Fibrosis-4 Index-ultrasonografi" modeli Fibrosis-4 Indexe göre daha zor hesaplanabilmektedir. Fibrosis-4 Index sadece laboratuvar tetkikleri kullanılarak hesaplanılabilirken "Fibrosis-4 Index-ultrasonografi"'yi hesaplayabilmek için karaciğer ultrasonografi sonuçları da gerekmektedir. İki indeks performans açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu

nedenler de göz önüne alındığında, araştırmamızın bulguları mevcut non invaziv fibrozis belirteçlerine karaciğer ultrasonografi görüntülemesinin anlamlı derecede katkı sağlayamadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: APRI, GUCI, FIB-4, Non invaziv İndeks, Karaciğer Fibrozisi

THE CONTRIBUTION OF IMAGING TO NON-INVASIVE SERUM FIBROSIS BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND STAGING OF CHRONIC LIVER DISEASE

SUMMARY

The data of 259 chronic Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus patients who applied to Trakya University Medical Faculty Gastroenterology Polyclinic between 2015-2020 and had their liver parenchymal biopsy, laboratory tests and ultrasonography done were included in our study.

Aspartate transaminase-Platalet Ratio Index, Göteborg University Cirrhosis Index and Fibrosis-4 Index, which are non-invasive fibrosis markers, were calculated with the data of the participants. It was determined that a new model could be created by adding hepatosteatosis and microlobulation findings in liver ultrasound to Fibrosis-4 Index in order to create a more powerful model in predicting fibrosis by performing logistic regression analysis.

When the area under ROC are compared, the model that we created and named as "Fibrosis-4 Index-ultrasonography" performed better in predicting fibrosis than Göteborg University Cirrhosis Index (The *area under the receiver operating characteristic*: 0.67) and Aspartate transaminase-Platalet Ratio Index (The *area under the receiver operating characteristic*: 0.66) in patients with an Isaac fibrosis score≥3, which means significant fibrosis, a precursor to cirrhosis; however, there was no statistically significant difference in terms of performance when compared with Fibrosis-4 Index (The *area under the receiver operating*

characteristic: 0.75) (The *area under the receiver operating characteristic*: 0.76 for Fibrosis-4 index-ultrasonography) (p=0.67).

The new Fibrosis-4 Index-ultrasonography model we created with logistic regression analysis, can be harder to calculate than Fibrosis-4 Index. While Fibrosis-4 Index can be calculated by using only laboratory tests, liver ultrasound results are also required to calculate Fibrosis-4 Index-ultrasonography. There is no significant difference between two indexes in terms of performance. Considering these, the findings of our study show that liver ultrasound imaging does not significantly contribute to currently used non-invasive fibrosis markers.

Key Words: APRI, GUCI, FIB-4, Non-invasive Index, Liver Fibrosis

KAYNAKLAR

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med 2014;12(1):145.

2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol 2019;70(1):151-71.

3. Hıfzıssıhha TSBRS, Müdürlüğü MBHM. Başkent Üniversitesi. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi Hastalık Yükü Final Rapor Aralık. 2004.

4. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2014;20(23):7312-24.

5. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. Comparative Hepatol 2002;1(1):1.

6. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology 1996;23(6):1334-40.

7. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlouf H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. Hepatology 2011;53(6):1874-82.

8. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard. J Hepatol 2009;50(1):1-3.

9. Almpanis Z, Demonakou M, Tiniakos D. Evaluation of liver fibrosis:"Something old, something new…". Ann Gastroenterol 2016;29(4):445.

10. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38(6):1449-57.

11. Liver EAftSot. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63(1):237-64.

12. Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Messous D, et al. Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. BMC Gastroenterol 2011;11(1):39.

13. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibaut V, Myers RB, Piton A, Thabut D, et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. Clin Chem Labor Med 2004;42(3):323-33.

14. Cox AL, El-Sayed MH, Kao J-H, Lazarus JV, Lemoine M, Lok AS, et al. Progress towards elimination goals for viral hepatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020;17(9):533-42.

15. Organization WH. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief. World Health Organization; 2016.

16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal F. GLOBOCAN estimates of incidence and mortal ity worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018.

17. Tong S, Pan J, Tang J. Study on the structure optimization and anti-hepatitis B virus activity of novel human La protein inhibitor HBSC11. J Med Virol 2019;91(10):1818-29.

18. Zhang W, Aryan M, Qian S, Cabrera R, Liu X. A Focused Review on Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis. Gastroenterol Res 2021;14(3):139-56.

19. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. N Eng J Med 2019;380(21):2041-50.

20. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol 2005;11(13):1976-80.

21. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev 2000;64(1):51-68.

22. Ustaçelebi Ş. Ergünay K. Hepatit B virüsün (HBV) moleküler virolojisi Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed) Viral Hepatit 2007;1:96-107.

23. Ward JW, Hinman AR. What is needed to eliminate hepatitis B virus and hepatitis C virus as global health threats. Gastroenterology 2019;156(2):297-310.

24. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50(3):661-2.

25. Hai H, Tamori A, Kawada N. Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis. World J Gastroenterol 2014;20(20):6236-43.

26. Sung WK, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. Nat Genet 2012;44(7):765-9.

27. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236.

28. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006;118(12):3030-44.

29. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology. 2002;36(5):1206-13.

30. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. Hepatology 2003;37(1):19-26.

31. Westland C, Delaney IV W, Yang H, Chen S-s, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. Gastroenterology 2003;125(1):107-16.

32. Yotsuyanagi H, Hino K, Tomita E, Toyoda J, Yasuda K, Iino S. Precore and core promoter mutations, hepatitis B virus DNA levels and progressive liver injury in chronic hepatitis B. J Hepatol 2002;37(3):355-63.

33. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295(1):65-73.

34. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Eng J Med 2002;347(3):168-74.

35. Tian Y, Yang W, Song J, Wu Y, Ni B. Hepatitis B virus X protein-induced aberrant epigenetic modifications contributing to human hepatocellular carcinoma pathogenesis. Mol Cell Biol 2013;33(15):2810-6.

36. Kew MC. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(1):144-52.

37. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. J Hepatol 2015;62(4):956-67.

38. Xu C, Zhou W, Wang Y, Qiao L. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. Cancer Letters 2014;345(2):216-22.

39. Kim YC, Song K-S, Yoon G, Nam M-J, Ryu W-S. Activated ras oncogene collaborates with HBx gene of hepatitis B virus to transform cells by suppressing HBx-mediated apoptosis. Oncogene 2001;20(1):16-23.

40. Di Bisceglie AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2009;49(S5):S56-S60.

41. Wang C, Yang W, Yan HX, Luo T, Zhang J, Tang L, et al. Hepatitis B virus X (HBx) induces tumorigenicity of hepatic progenitor cells in 3, 5-diethoxycarbonyl-1, 4-dihydrocollidine-treated HBx transgenic mice. Hepatology 2012;55(1):108-20.

42. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Gastroenterol Hepatol 2017;2(3):161-76.

43. Stasi C, Silvestri C, Voller F. Update on hepatitis C epidemiology: unaware and Untreated infected population could Be the key to elimination. SN Comprehensive Clin Med 2020:1-8.

44. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015;21(11):1020-6.

45. Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. Minerva Gastroenterologica Dietologica. 2005;51(1):31-46.

46. Petruzziello A. Suppl-1, M3: epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. Open Virol J 2018;12:26.

47. Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. Infectious Agents Cancer 2016;11(1):1-9.

48. Bantel H, Schulze-Osthoff K. Apoptosis in hepatitis C virus infection. Cell Death & Differentiation 2003;10(1):48-58.

49. Irshad M, Gupta P, Irshad K. Immunopathogenesis of liver injury during hepatitis C virus infection. Viral Immunol 2019;32(3):112-20.

50. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker AN. TGF-β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. Cells 2019;8(11).

51. Loizides-Mangold U, Clément S, Alfonso-Garcia A, Branche E, Conzelmann S, Parisot C, et al. HCV 3a core protein increases lipid droplet cholesteryl ester content via a mechanism dependent on sphingolipid biosynthesis. PloS One 2014;9(12):e115309.

52. Yang W, Hood BL, Chadwick SL, Liu S, Watkins SC, Luo G, et al. Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infection and regulates hepatitis C virus entry and production. Hepatology 2008;48(5):1396-403.

53. Zhang X-Q, Xu C-F, Yu C-H, Chen W-X, Li Y-M. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014;20(7):1768.

54. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Free Radical Biol Med 2020;152:116-41.

55. Machida K. NANOG-dependent metabolic reprogramming and symmetric division in tumor-initiating stem-like cells. Alcohol and Cancer: Springer; 2018. p. 105-13.

56. Zhou J-J, Chen R-F, Deng X-G, Zhou Y, Ye X, Yu M, et al. Hepatitis C virus core protein regulates NANOG expression via the stat3 pathway. FEBS 2014;588(4):566-73.

57. Kumar DBU, Chen C-L, Liu J-C, Feldman DE, Sher LS, French S, et al. TLR4 signaling via NANOG cooperates with STAT3 to activate Twist1 and promote formation of tumor-initiating stem-like cells in livers of mice. Gastroenterology 2016;150(3):707-19.

58. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology 2008;48(2):418-31.

59. 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(1):32-6.

60. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nature Reviews Immunology. 2014;14(3):181-94.

61. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005;115(2):209-18.

62. Boyer TD, Lindor KD. Zakim and Boyer's hepatology: A textbook of liver disease e-book: Elsevier Health Sciences; 2016.

63. Gressner AM, Lotfi S, Gressner G, Haltner E, Kropf J. Synergism between hepatocytes and Kupffer cells in the activation of fat storing cells (perisinusoidal lipocytes). J Hepatol 1993;19(1):117-32.

64. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology 2008;134(6):1655-69.

65. Friedman SL. Hepatic fibrosis—overview. Toxicology 2008;254(3):120-9.

66. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Yoon SK, Bessone F, Wu SS, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9(3):274-6. e1.

67. Martín-Vílchez S, Sanz-Cameno P, Rodríguez-Muñoz Y, Majano PL, Molina-Jiménez F, López-Cabrera M, et al. The hepatitis B virus X protein induces paracrine activation of human hepatic stellate cells. Hepatology 2008;47(6):1872-83.

68. Liu X, Zhu S-T, You H, Cong M, Liu T-H, Wang B-E, et al. Hepatitis B virus infects hepatic stellate cells and affects their proliferation and expression of collagen type I. Chinese Med J 2009;122(12):1455-61.

69. Zan Y, Zhang Y, Tien P. Hepatitis B virus e antigen induces activation of rat hepatic stellate cells. Biochem Biophysical Rescommun 2013;435(3):391-6.

70. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn E. Hepatitis C and liver fibrosis. Cell Death & Differentiation. 2003;10(1):S59-S67.

71. Schulze-Krebs A, Preimel D, Popov Y, Bartenschlager R, Lohmann V, Pinzani M, et al. Hepatitis C virus-replicating hepatocytes induce fibrogenic activation of hepatic stellate cells. Gastroenterology 2005;129(1):246-58.

72. Taniguchi H, Kato N, Otsuka M, Goto T, Yoshida H, Shiratori Y, et al. Hepatitis C virus core protein upregulates transforming growth factor-β1 transcription. J Med Virol 2004;72(1):52-9.

73. Sohara N, Znoyko I, Levy MT, Trojanowska M, Reuben A. Reversal of activation of human myofibroblast-like cells by culture on a basement membrane-like substrate. J Hepatol 2002;37(2):214-21.

74. Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Clin Liver Dis 2005;9(4):667-83.

75. Castera L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. Hepatology 1999;30(6):1529-30.

76. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. Hepatology 2005;41(2):257-64.

77. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive ındex can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38(2):518-26.

78. Sterling R, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa M, Montaner J. S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, et al. Development of a simple noninvasive ındex to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006;43(6):1317-25.

79. 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(2):282-92.

80. Hwang S-J, Luo J-C, Lai C-R, Chu C-W, Tsay S, Lu C, et al. Clinical, virologic and pathologic significance of elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase in patients with chronic hepatitis C. Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed 2000;63(7):527-35.

81. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio ındex for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology 2011;53(3):726-36.

82. Zhu X, Wang L-C, Chen E-Q, Chen X-B, Chen L-Y, Liu L, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio ındex and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. Digestive Dis Sci 2011;56(9):2742-9.

83. Organization WH. Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection: Mar-15: World Health Organization; 2015.

84. Korkmaz P, Demirtürk N, Batırel 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. 2017.

85. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an ındex of standard biochemical serum markers. Scand J Gastroenterol 2005;40(7):867-72.

86. Ozyalvacli G, Kucukbayrak A, Kurt M, Gurel K, Gunes O, Ustun C, et al. Non-invasive fibrosis tests are correlated with necroinflammatory actvity of liver in patients with chronic hepatitis B. La Clinica terapeutica 2014;165(3):e199-204.

87. Heller MT, Tublin ME. The role of ultrasonography in the evaluation of diffuse liver disease. Radiologic Clin North Am 2014;52(6):1163-75.

88. Fiel MI. Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. Clinics in liver disease. 2010;14(4):555-75.

89. Ishak K. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-9.

90. Tan Y, Ye Y, Zhou X, Chen L, Wen D. Age as a predictor of significant fibrosis features in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal alanine aminotransferase. PLoS One 2015;10(4):e0123452.

91. SAĞLAM Ş. Kronik Hepatit B Hastalarında Non İnvaziv Serum Belirteçlerinin Karaciğer Fibrozisini ve Nekroinflamasyonunu Öngördürme Değeri, Yeni Model Geliştirme [Tıpta Uzmanlık Tezi]: T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2019.

92. Demir NA, Kolgelier S, Ozcimen S, Gungor G, Sumer S, Demir LS, et al. Evaluation of the relation between hepatic fibrosis and basic laboratory parameters in patients with chronic hepatitis B fibrosis and basic laboratory parameters. Hepatitis Monthly 2014;14(4).

93. Lok A, McMahon BJ. Practice guidelines committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B. 2001.

94. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. Gastroenterology 2002;122(2):366-75.

95. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 2001;96(11):3142-6.

96. HoRIUCHI S, INOUE M, MORINO Y. γ-Glutamyl Transpeptidase: Sidedness of Its Active Site on Renal Brush-Border Membrane. European J Biochem 1978;87(3):429-37.

97. Eminler AT, Irak K, Ayyildiz T, Keskin M, Kiyici M, Gurel S, et al. The relation between liver histopathology and GGT levels in viral hepatitis: more important in hepatitis B. Turk J Gastroenterol 2014;25(4):411-5.

98. Iacobellis A, Fusilli S, Mangia A, Clemente R, Festa V, Giacobbe A, et al. Ultrasonographic and biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis. Alimentary Pharmacol Therapeut 2005;22(9):769-74.

99. Aygün C, Gözel N, Demirel U, YALNIZ M, ÖZERCAN İH, BAHCECİOĞLU İH. Kronik viral hepatit B tanısı olan hastalarda serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu ilişkisi. Fırat Med J 2010;15:74-8.

100. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y, Ilter T, et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. Digest Dis Sci 2007;52(6):1535-9.

101. Lu L-G, Zeng M-D, Wan M-B, Li C-Z, Mao Y-M, Li J-Q, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. World J Gastroenterol 2003;9(11):2574.

102. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio ındex for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. European J Gastroenterol Hepatol 2006;18(4):389-96.

103. Kandemir Ö, Polat G, Saraçoğlu G, Taşdelen B. The predictive role of AST level, prothrombin time, and platelet count in the detection of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Turkish J Med Sci 2009;39(6):857-62.

104. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio ındex and fibrosis-4 ındex for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. Hepatol 2015;61(1):292-302.

EKLER

EK-1 Etik Kurul Onay Formu

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/259	
	PROTOKOL ADI	Kronik Karaciğer Hastalığının Tanı ve Evrelemesinde Non-İnvaziv Serum Fibrozis Biyobelirteçlerine Görüntülemenin Katkısı	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 12/10**	**Tarih:10.08.2020**	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Gülçin YILMAZ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet T