

## Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorumla Sistemlerinin Yeri

### Role of Non-Invasive Scoring Systems in Detecting Fibrosis in Chronic Hepatitis B

 Fethiye Akgül<sup>1</sup>,  Tuba Damar Çakırca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Batman, Türkiye.

<sup>2</sup>Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye.

#### ÖZ

**Giriş:** Karaciğer biyopsisi fibrozisi tanılamada altın standart tanı yöntemi olmasına karşın komplikasyon riskinin olması, maliyetinin yüksek olması, patoloji sonucunun karaciğerin tamamını yansıtmaması gibi nedenlerden dolayı dezavantajlı olarak görülmektedir. Bu nedenle fibrozisi belirlemede noninvazif tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu çalışmada amacımız hepatit B hastalarında fibrozis ciddiyetini öngörmeye, laboratuvar tetkikleri kullanılarak geliştirilmiş skorların güçlerini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Kronik hepatit B (KHB) tanılı; karaciğer biyopsisi yapıp eş zamanlı laboratuvar tetkikleri olan 171 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Değişkenler arasında farkı değerlendirmek amacıyla, hastalar düşük fibrozisi olanlar (fibrozis skoru<2), yüksek fibrozisi olanlar (fibrozis skoru≥ 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında aspartat aminotransferaz– Alanin Aminotransferaz oranı (AAR), AST trombosit oranı indeksi (APRI), fibrozis 4 skoru (FIB-4), yaş-trombosit indeksi (API), Goteborg Üniversitesi siroz indeksi (GUCI) ve siroz diskriminant skoru (CDS) ve King skoru karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortanca yaşları fibrozis 0-1’de 31, fibrozis 2-3-4-5’te ise 33 idi. Düşük fibrozisi olan 74 hasta (%43.2) ve yüksek fibrozisi olan 97 hasta (%56.7) vardı. FIB-4, AAR, API, APRI, CDS, GUCI ve King skorları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte, Hepatit B virus (HBV) DNA düzeyi ileri fibrozisde anlamlı olarak daha yüksek idi.

**Sonuç:** HBV enfeksiyonu olan hastalarda fibrozis ciddiyetini öngörmeye AAR, APRI, FIB-4, API, GUCI, CDS ve King’s skorlarının yeterli olmadığını; ancak serum HBV DNA seviyelerinin bu skorlara kıyasla fibrozisi öngörmeye daha iyi olduğunu belirledik.

**Anahtar Kelimeler:** kronik hepatit B, fibrozis, karaciğer, HBV DNA

#### ABSTRACT

**Objective:** Although liver biopsy is the gold standard diagnostic method for fibrosis, it is seen disadvantageous for risk of complications, high cost, and pathology result not reflecting the whole liver. Hence, the need to develop noninvasive methods to detect fibrosis has arisen. The aim is evaluate the power of scores developed using laboratory tests in predicting the severity of fibrosis in hepatitis B patients.

**Method:** In this study 171 patients diagnosed with Chronic Hepatitis B, had liver biopsy and had simultaneous laboratory tests were evaluated. To evaluate the difference between the variables, patients were divided into two groups as those with mild fibrosis (fibrosis score <2) and those with advanced fibrosis (fibrosis score ≥ 2). Between these two groups, Aspartate Aminotransferase - Alanine Aminotransferase ratio (AAR), AST Platelet Ratio Index (APRI), Fibrosis 4 Score (FIB-4), Age-Platelet Index (API), University of Goteborg cirrhosis index (GUCI), Cirrhosis Discriminant Score (CDS) and King Score were compared.

**Results:** The median age of the patients is 31 in fibrosis 0-1 and 33 in fibrosis 2-3-4-5. There were 74 patients (43.2%) with mild fibrosis and 97 patients (56.7%) with advanced fibrosis. There was no significant difference between the two groups in terms of FIB-4, AAR, API, APRI, CDS, GUCI and King scores. DNA levels of HBV were significantly higher in advanced fibrosis.

**Conclusion:** AAR, APRI, FIB-4, API, GUCI, CDS and King’s scores were not sufficient to predict the severity of fibrosis in patients with HBV infection; however, serum HBV DNA levels were better in predicting fibrosis compared to these scores.

**Keywords:** chronic hepatitis B, fibrosis, liver, HBV DNA

**Gönderim Tarihi:** 01.12.2022 **Kabul Tarihi:** 12.06.2023

**Correspondence:** Uzm. Dr. Fethiye Akgül, Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Batman, Türkiye. **E-mail:** dr.fethiyeakgul@gmail.com

**Atıf/ Cite as:** Akgül F., Damar Çakırca T. Role of Non-Invasive Scoring Systems in Detecting Fibrosis in Chronic Hepatitis B. Kocaeli Med J 2023; 12 (2): 210-215. doi: 10.5505/ktd.2023.07742

**Copyright** © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

## GİRİŞ

Karaciğer hastalıklarına en sık neden olan etkenler klasik hepatit virüsleridir. Bu virüslerden hepatit B virüsü (HBV) dünya genelinde 300 milyona yakın insanı etkileyen hayatı tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Türkiye’den yapılan epidemiyolojik bir çalışmanın verilerinde; orta endemisite grubunda yer aldığımız belirtilmiş ve hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) prevalansının %4,57 olduğu tespit edilmiştir (2). HBV; siroza, karaciğer yetmezliğine ve karaciğer kanserine ilerleyerek morbidite ve mortaliteye neden olabilen farklı klinik durumlarla karşımıza çıkabilir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu, HBsAg’nin altı aydan daha uzun süre devam etmesidir. KHB dinamik bir hastalıktır ve bu bireyler, değişken serum ALT ve HBV DNA seviyeleri ile farklı klinik fazlardan geçebilir. Serum ALT ve HBV DNA seviyeleri karaciğer fibrozunu ve tedaviye yanıtın yanı sıra tedaviye başlama kararı için de önemlidir. Karaciğer biyopsisi, hepatik fibroz evresinin değerlendirilmesinde altın standarttır (3). Ülkemizde kronik HBV tedavisi Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kurallarına göre düzenlenmekte olup Karaciğer biyopsisinde İshak skoruna göre Fibrozu  $\geq 2$  veya Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)  $\geq 6$  olan hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır. İnvazif bir işlem olan biyopsiye alternatif olarak veya herhangi bir nedenden dolayı biyopsi yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve bazı kan parametreleri kullanılabilir (4). Perkütan karaciğer biyopsisi genellikle güvenli bir işlem olarak kabul edilse de invaziv olması, hemostaz bozukluklarında kontrendike olması, takipte karaciğer biyopsisinin sınırlı kullanılması ve hasta uyumunun düşük olabilmesi bu işlemi kısıtlı kılmaktadır. Ayrıca biyopsi, karaciğerin çok küçük bir bölümünü temsil edebilir ve doğruluğu birçok faktöre bağlı olarak etkilenebilir (5,6). Tüm bu nedenlerden dolayı son zamanlarda biyopsinin yerine geçebilecek noninvaziv yöntemlerin arayışı içine girilmiştir.

Bu çalışmaya tedavi başlama kararı vermek için karaciğer biyopsisi yapılmış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların biyopsi ile eş zamanlı yapılan rutin tetkiklerinden AAR, APRI, FIB-4, API, GUCI, CDS ve King skorları hesaplanmıştır. Hastaların skor sonuçları ile karaciğer biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Haziran, Temmuz ve Ağustos 2022 tarihlerinde Batman ve Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine KHB tanısı ile başvuran, 18 yaşın üzerinde karaciğer biyopsisi ve eş zamanlı kan tetkiki yapılmış hastalardan seçilmiştir. Retrospektif gözlemsel çalışma olarak yapılmıştır. HBV enfeksiyonunun yanında delta hepatiti, insan bağışıklık yetmezlik virüsü, hepatit C tanısı olanlar ve AST, ALT değerlerinde artışa neden olabilecek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bakılan tetkikler ise beyaz küre, trombosit sayısı, HbsAg, hepatit B e antijeni (HbeAg), hepatit B e antikoru (AntiHbe), HBV DNA, ALT, AST, aktif parsiyel tromboplastin zamanı testi (APTT), International normalized ratio (INR), total bilirübin, direkt bilirübin, albümin, total protein, gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP) ve alfa fetoprotein (AFP) idi.

Fibrozisin evrelerinin sınıflandırılması ve nekroinflamasyonun derecelendirilmesi amacıyla yapılan karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi İshak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya uygun olarak yapılmıştır (7). Fibrozis skoru 0-1 olan hastalar

düşük fibrozis, skoru 2 ile 6 arasında olanlar yüksek fibrozis olarak kabul edilmiştir. Düşük ve yüksek fibrozisli gruplar arasında yedi noninvaziv model karşılaştırılmıştır.

Noninvazif Yöntemler: AAR; ilk olarak Fernando De Ritis tarafından 1957’de tanımlanmıştır. Yapılmış olan bu çalışmada; kolestatik karaciğer hastalığı ve kronik hepatitte AAR’nin sıklıkla  $<1.0$  olduğu, sirozda ise bu oranın genellikle  $>1$  olduğu bildirilmiştir. AAR;  $AST (U/lt) / ALT (U/lt)$  formülüne göre hesaplanmış ve skorun  $>1$  olması fibrozisi (F5-6) düşündürmüştür (8).

APRI ise Wai ve arkadaşları tarafından 192 hepatit C hastası ile 2003 yılında yapılmış bir çalışmanın sonucunda ortaya çıkmıştır. APRI,  $APRI = [(AST / normal değer \text{in} \text{ üst sınırı}) / trombosit sayısı (109/lt) \times 100]$  formülü ile hesaplanmış; skorun 0.5 ve altında olması fibrozisin yokluğunu,  $>1.5$  olması ise belirgin fibrozisi (F3-4) ve  $\geq 2$  olması da (F5-6) yüksek fibrozisi düşündürmüştür (9,10).

FIB-4 skoru da yaş (yıl)  $\times$  AST(U/lt) / trombosit sayısı (109/lt)  $\times$  ALT (U/lt)  $\frac{1}{2}$  formülü ile hesaplanmış; skorun 1.45 ve altında olması fibrozisin yokluğunu ve  $>3.25$  olması ise belirgin fibrozisi öngörülebileceği belirtilmiştir (11,12).

API ise trombosit sayılarına (340  $\times$  109/lt, 0 puan; 280-339 $\times$ 109/lt, 1 puan; 220-279 $\times$ 109/lt, 2 puan; 160-219 $\times$ 109/lt, 3 puan; 100-159 $\times$ 109/lt, 4 puan; 40-99 $\times$ 109/lt, 5 puan;  $<40 \times 109/lt$ , 6 puan), yaş (yıl) ( $<30=0$  puan; 30-39=1 puan; 40-49=2 puan; 50-59=3 puan; 60-69, =4 puan;  $\geq 70=5$  puan) göre puanlar verilmiş ve tüm puanların toplanması ile skor elde edilmiştir; 6 ve üstü puanda belirgin fibrozisi,  $<6$  değeri ise fibrozisin yokluğunu gösterebileceği belirtilmiştir (13).

GUCI; AST, PTZ, INR ve trombosit sayıları kullanılarak oluşturulmuş bir skordur. Normal INRx AST $\times 100$ /trombosit sayısı ( $\cdot 109/lt$ ) formülü ile hesaplanır (14).

Cirrhosis discriminant score (CDS); Aşağıda verilen laboratuvar sonuçlarının puanlanmasıyla CDS skoru hesaplanır ve formül aşağıdaki gibidir (15,16).

CDS skoru =Trombosit sayısı:  $>340=0$ ; 280-339=1; 220-279=2; 160-219=3; 100-159=4; 40-99=5;  $<40=6$ , ALT/AST oranı:  $>1.7=0$ ; 1.2-1.7=1; 0.6-1.19=2;  $<0.6=3$ , INR:  $< 1.1=0$ ; 1.1-1.4=1;  $>1.4=2$ . Trombosit sayısı + ALT/AST oranı + INR

KİNG skoru: Age (years)  $\times$  AST (IU/L)  $\times$  INR / platelet count (109/L) olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel hesaplamalar SPSS 20 programı ile yapıldı. Değişkenlerin normalitesi Kolmogorov-Smirnov testi ile tespit edildi. İki grup arasında değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare, Mann-Whitney U-testi veya Student t-testi kullanıldı. Sonuçlar medyan (min-max), ortalama  $\pm$  standart sapma veya n (%) olarak verildi. Fibrozis ile noninvazif skorlama sistemleri arasındaki korelasyonları değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi yapıldı.

**BULGULAR**

Çalışmamıza 104 (%60,8)'ü erkek hasta olmak üzere toplamda 171 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşları fibrozis 0-1'de 31, fibrozis 2-3-4-5'te ise 33 idi. Hastaların ALT, AST, GGT, albumin, bilirubin, INR, HBV DNA gibi laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama HAI; fibrozis 0-1'de 6, fibrozis 2-3-4-5'te ise 5 olarak tespit edildi. 97 (%56,7) hastada İshak fibrozis skoru yüksek fibrozis ile uyumlu olarak (fibrozis 2-3-4-5) saptanırken; 74 (%43,2) hastada İshak skoru düşük fibrozis veya fibrozis yokluğu ile uyumlu olarak (fibrozis 0-1) saptandı. İshak evrelerine göre hasta sayıları "fibrozis 0'dan 5'e kadar sırası ile 12 (%7,01), 62 (%36,2), 77 (%45,02), 17 (%9,9), 2 (%1,1) ve 1 (%0,5) idi. Fibrozis "2-3-4-5" olan grup ile "fibrozis 0-1" olan grup kıyaslandığında, albumin, trombosit, ALT, AST, GGT, INR değerlerinde istatistiksel anlamda fark saptanmaz iken sadece HBV DNA'da anlamlı fark görüldü (Tablo 1).

<b>Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması</b>			
	Evre 0-1 (n=74)	Evre 2-3-4-5 (n=97)	P
Yaş (yıl)	31 (19-61)	33 (18-60)	0,702
Erkek, n (%)	40 (54.1)	64 (66)	0,113
Lökosit (x103/µL)	7481 ± 1837	7520 ± 1942	0,894
Trombosit (x103/µL)	241 ± 52	238 ± 54	0,674
Albumin (g/L)	44 (30-51)	44 (34-52)	0,680
AST (U/L)	24 (7-91)	24 (13-163)	0,155
ALT (U/L)	27.5 (11-196)	29 (7-270)	0,147
Total Bilirubin (mg/dl)	0,53 (0,02-1,78)	0,53 (0,03-1,75)	0,925
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,16 (0,01-0,59)	0,19 (0,01-0,60)	0,215
GGT (U/L)	17 (7-50)	17 (6-260)	0,629
AFP (kU/L)	1,9 (0,1-15,5)	1,8 (0,2-12,8)	0,757
INR	1,05 (0,91-1,38)	1,04 (0,81-1,31)	0,123
HBV DNA (log10 IU/ml)	4,01 (3,31-8,82)	4,59 (3,39-9,71)	<0,001
HAI	6 (2-8)	5 (2-13)	0,314
FIB-4	0,60 (0,26-1,81)	0,68 (0,25-2,92)	0,152
AAR	0,88 (0,39-1,85)	0,79 (0,31-2,86)	0,532
API	3 (0-7)	3 (0-7)	0,874
APRI	0,21 (0,06-0,76)	0,23 (0,08-1,32)	0,118
CDS	4 (1-6)	4 (1-7)	0,539
GUCI	0,24 (0,06-0,94)	0,24 (0,08-1,41)	0,283
King Score	3,59 (0,91-15,14)	4,14 (1,42-24,61)	0,138
Sonuçlar medyan (min-max), ortalama ± standart sapma veya n(%) olarak verildi. AST, aspartat aminotransferaz ; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, gama glutamil transferaz; AFP, alfa fetoprotein; INR, international normalized ratio; HBV, Hepatit B virus; HAI, Histolojik Aktivite İndeksi ; FIB-4, fibrozis 4 score; AAR, AST ALT ratio; API, age-platelet index; APRI, AST platelet ratio index; CDS, Cirrhosis discriminant score; GUCI, Goteburg University cirrhosis index.			

Yüksek fibrozisi, düşük fibrozisten ayırt etmek için AAR, FIB-4, API, APRI, CDS, GUCI ve King skorları kullanıldı. Ancak hiçbirinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Fibrozis varlığı ile FIB-4, AAR, API, APRI, CDS, GUCI ve King skorları arasında korelasyon değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon bulunamadı (Tablo 2).

**Tablo 2. Fibrozis ile Skorların Korelasyonu**

		FIB-4	AAR	API	APRI	CDS	GUCI	King
Fibrozis	Korelasyon katsayısı (r)	0,113	-0,059	0,025	0,144	-0,042	0,115	0,147
	p	0,143	0,446	0,743	0,060	0,585	0,171	0,079

FIB-4, fibrozis 4 score; AAR, AST ALT ratio; API, age-platelet index; APRI, AST platelet ratio index; CDS, Cirrhosis discriminant score; GUCI, Goteburg University cirrhosis index.

**TARTIŞMA**

KHB enfeksiyonu dünya çapında sirozun en yaygın nedenleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle KHB enfeksiyonunda fibrozisin erken ve noninvaziv tanısı, tedaviye hızlı başlanması açısından büyük önem taşımaktadır. KHB enfeksiyonunun kesin tanısında biyopsi yapılmakta ve nekroinflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelerinin sınıflandırılması için İshak'ın skorlaması kullanılmaktadır (7). Karaciğer biyopsisinin hem hekim hem de hasta açısından uygulaması zor invaziv bir girişim olması, nadir de olsa komplikasyonların gelişebilmesi, maliyetinin yüksek olması ve örneklem hatasına neden olabilmesi bu yönetime alternatif noninvaziv yöntemlerin arayışına neden olmuştur. Bu nedenle karaciğer biyopsisi sonuçları ile korelasyon gösteren testlere ulaşmak önemlidir. Yapılan skorlama testleri çoğunlukla yaş, AST, ALT, INR, trombosit sayısı gibi bazı parametrelerin birbirlerine oranı veya çeşitli algoritmalara göre oluşturulan testlerdir (17).

Bu çalışmada yedi noninvazif fibrozis belirteci kullanılmış ancak hiçbirisi fibrozis ile korele bulunamamıştır. Bunlardan biri günlük pratikte en sık kullandığımız AST/ALT oranıyla hesaplanan AAR' dir. Sheth ve arkadaşlarının çalışmasında, kronik hepatit C' li hastalarda bu oranın >1 olması sirozu ve fibrozisi göstermede önemli bir belirteç olduğu bulunmuştur (8). Çalışmamızda ise düşük fibrozis grubunda ortanca AAR değeri 0,88, yüksek fibrozis grubunda ise 0,79 olarak bulunmuştur ve fibrozisi öngörmeye anlamlı bulunmamıştır. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada da AAR'nin düşük fibrozis ve yüksek fibrozis arasında anlamlı fark olmadığı ancak siroz varlığında önemli olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (18).

Başka bir skorda AST ve trombosit sayıları kullanılarak hesaplanan APRI'dir. Yapılan bir çalışmada APRI ile KHB hastalarında fibrozisin varlığı arasında korelasyon saptanmıştır (19). Başka çalışmalarda ise APRI skorunun tek başına karaciğer biyopsisine alternatif olamayacağı sonucuna varılmıştır (20, 21). Bizim çalışmamızda da APRI'nin fibrozisi tahmin etmede her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

Fibrozisi öngörmede kullanılan başka bir skor da yaş ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanan API'dir. Türkiye'den tek merkezin yapmış olduğu bir çalışmada API'nin KHB'li hastalarda belirgin fibrozisi tespit etmede iyi bir gösterge olduğu görülmüştür (22). Bulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da API'nin 6'nın üzerinde olduğunda belirgin fibrozis için duyarlılığın %35 özgüllüğün %95 olduğu ölçülmüştür (23). Bizim çalışmamızda ise hem yüksek hemde düşük fibrozisde ortanca API değeri 3 idi. Bunun nedeni olarak hastalarımızın çoğunun fibrozis 1-2 olması ve yine çoğunlukla genç hastalardan oluşması olabileceği düşünülmüştür.

FIB-4; yaş, trombosit sayısı, AST ve ALT değerleri kullanılarak oluşturulan bir skordur. Sterling ve arkadaşlarının çalışmasında, fibrozisin yokluğunu saptamada negatif prediktif değer (NPD) %90 saptanırken, duyarlılık %70 olarak bildirilmiştir (12). Bulut ve arkadaşlarının çalışmasında ise FIB-4 skoru  $\leq 1,45$  olduğunda hem duyarlılığı hem de pozitif prediktif değerinin (PPD) %83 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca FIB-4 skorunun  $\geq 3,25$  olmasının belirgin fibrozisi göstermede duyarlılığı %47, NPD %80 olarak bulunmuştur (23). Bu çalışmalarda FIB-4'ün KHB hastalarında belirgin fibrozisi göstermede kullanılabilirliği, fakat test sonucunun diğer yöntemlerle desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Yine bir çalışmada FIB-4'ün, KHB'de karaciğer fibrozunun evrelendirilmesi için basit invaziv olmayan belirteç olarak yüksek duyarlılık ve özgüllük ile iyi performans gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ancak bizim çalışmamız bu çalışmaları destekler nitelikte sonuçlanmamıştır. Bir meta-analizin sonucuna göre de FIB-4 indeksi, HBV ile enfekte hastalarda belirgin fibrozis ve sirozu saptamak için değerli olduğu, ancak fibroz ve sirozu dışlamada yetersiz olduğu vurgulanmıştır (24).

Bir diğer noninvaziv fibrozisi belirlemede kullanılan CDS ise trombosit, AST, ALT ve INR değerleri kullanılarak yapılan kolay, ucuz ve hızlı bir testtir. King's skoru ise hesaplamalara yaşın eklendiği bir değerdir. CDS'nin siroz varlığını tahmin etmede güvenilir olduğu tespit edilmiştir (16). King's skorunun ise hafif fibrozisli hastaları belirlemede NPD'nin yüksek olduğu ve hafif fibrozis ile yüksek fibrozisi ayırt etmede kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (25). Yapılan çalışmalarda King's skoru ve CDS indeksinin belirgin fibrozisi belirlemedeki doğrulukları arasında anlamlı ve korele bir ilişki olduğu belirlenmiştir (26,27). Ancak bizim çalışmada bu iki skorda da yüksek fibrozisi saptamada anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. KHB hastalarından oluşan 1454 hastalık seride de King's skorunun yüksek fibrozisi saptamada orta düzeyde tanısıl performansa sahip olduğu belirtilmiştir (28).

GUCI ise AST, PTZ, INR ve trombosit sayıları kullanılarak hesaplanan bir skordur. Hepatit C hastaları ile yapılan bir çalışmada GUCI skorunun APRI skoruna göre yüksek fibrozisi daha iyi tahmin ettiği belirtilmiştir (14). Ülkemizden yapılan bir çalışmaya göre hepatit B için GUCI skoru hem siroz hemde hafif şiddette fibrozis ayırımında üstün olduğu görülmüştür (29). Literatüre bakıldığında ise, GUCI skoru tedavi almamış hepatit B hastalarında yeterince kullanılmamıştır. Daha çok hepatoselüler kanser tanısı olan veya kronik hepatit C hastalarını kapsayan çalışmalarda kullanılmıştır (30,31). Bizim çalışmamızda da GUCI skorunun fibrozisi öngörmede kullanılmayacağı sonucuna varılmıştır.

Afyon ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada HBV enfeksiyonu olan hastalarda fibrozis ciddiyetini öngörmede APRI, FIB-4 ve King's skorunun birbirlerine üstünlüğünün olmadığı, ancak serum HBV DNA seviyelerinin bu skorlara kıyasla fibrozis ciddiyetini öngörmede daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (32). Bizim çalışmamızda da düşük fibrozis ile yüksek fibrozis arasında anlamlı olan tek parametrenin HBV DNA düzeyi olduğu görülmüştür.

Her ne kadar bazı çalışmalarda fibrozisi tahmin etmede noninvaziv skorların kullanılabilirliği belirtilse de 30 noninvaziv skorun değerlendirildiği bir çalışmada, siroz hariç fibrozisin her aşamasını tahmin etmede bu yöntemlerin uygun olmadığı sonucu çıkmıştır (33). Yine 13 noninvaziv skorun değerlendirildiği bir çalışmada sadece FIB-4'ün KHB'li hastalarda fibrozisin boyutunu tahmin etmede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (34).

Karaciğer biyopsisi; fibrozisi belirlemede halen altın standart olarak görülmektedir. Biyopsinin olası komplikasyonları ve maliyeti nedeniyle noninvaziv testler geliştirilmelidir. Çalışmamızda vaka sayısının ve yüksek fibrozisli hasta sayısının az olması nedeniyle noninvaziv testlerin karaciğer biyopsisi ile bir korelasyonu tespit edilemediği düşünülmüştür. Bu nedenle kronik hepatit B tanısı olan hastalarda bu skorlar kullanılarak yapılacak olan prospektif ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik kurul onayı:** Çalışma için Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24 Ekim 2022 tarih ve 325 karar numarasıyla onay alınmıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı:** Tüm yazarlar makalenin tüm aşamalarına katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamıştır.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

**Hasta onamı:** Çalışmamız isimsiz ve retrospektif olarak yapıldığından hasta onamı alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Hepatitis B. 2019, [erişim tarihi 20 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b/>.
2. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayı AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis.2011;11(1):337.
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatol Baltim Md.2018;67(4):1560-99.
4. Kronik Viral Hepatit B Tanı ve Tedavi Rehberi, Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Klavuzu 2017; 15-39.



5. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.*2002;97(10):2614-8.
6. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.*2004;20(3):249-59.
7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.*1995;22(6):696-9.
8. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.*1998;93(1):44-8.
9. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):518-26.
10. Udell JA, Wang CS, Timmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA.*2012;307(8):832-42.
11. 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.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317-25.
13. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat.*1997;4(3):199-208.
14. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol.*2005;40(7):867-72.
15. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.*1997;92(8):1302-4.
16. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Su CW, He YJ, et al. Current noninvasive liver reserve models do not predict histological fibrosis severity in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.*2018;8(1):15074.
17. Li J, Mao RC, Li XL, Zheng JW, Qi X, Yuan Q, et al. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* Mayıs 2018;50(5):482-9.
18. Korkmaz P, Demirturk N, Batrel A, Yardimci AC, Cagır U, Nemli SA, et al. Noninvasive Models to Predict Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Study from Turkey. *Hepat Mon.* 2022;17(12).
19. El-Yassin H, Salih R. Evaluation of noninvasive biomarkers in staging of hepatitis b-related fibrosis.2022;21:171-6.
20. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*2006;18(4):389-96.
21. Zh L, Yn X, Qi D, Q W, Xj J, Sh Z, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53(3).
22. Atay K. Evaluation of Non-invasive Diagnostic Methods as Indicators of Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol.*2019;24(4):272-8.
23. Bulut C, Yetkin M, Çaydere M, Erdiç F, Kınıklı S, Tülek N ve ark. Kronik viral hepatit B hastalarında fibrozisi saptamada noninvasiv yöntemlerin değerlendirilmesi. *FLORA* 2007;12(3):128-34.
24. Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. *PLoS One.*2014;9(8):e105728.
25. Gökcan H, Kuzu UB, Öztaş E, Saygılı F, Öztuna D, Suna N, et al. The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol.*2016;27(2):156-64.
26. Atay K. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2019;16(1):37-41.
27. Karacaer Z, Karadağ FY, Avcı Ö. King's Score may be More Effective in the Determination of Severe Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infections. *Viral Hepat J.* 2017;23(1):20-5.
28. Ekin N, Ucmak F, Ebik B, Tugba Tuncel E, Kacmaz H, Arpa M, et al. GPR, King's Score and S-Index are superior to other non-invasive fibrosis markers in predicting the liver fibrosis in chronic Hepatitis B patients. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2022;85(1):62-8.
29. Asfuroğlu-Kalkan E, Soykan İ. Role of non-invasive scoring systems in detecting fibrosis in chronic hepatitis B. *Klimik Derg.* 2022;35(3):164-70. Turkish.
30. Takyar V, Surana P, Kleiner DE, Wilkins K, Hoofnagle JH, Liang TJ, et al. Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.*2017;45(1):127-38.
31. Feng L, Sun K, Zhang J, Feng G, Zhao Y. A novel non-invasive index using AFP and APTT is associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: a retrospective cohort study. *BMJ Open.*2015;5(9):e008032.

32. Afyon M, Artuk C, Yenilmez E, Şimşek B, Kaya A. Tedavi görmemiş sirozu olmayan hepatit B virüs enfeksiyonu olan erkek hastalarda fibrozis şiddetini öngörmeye laboratuvar indekslerinin değerlendirilmesi. Cukurova Med J Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.2017;42(2):299-299.
33. Dong XQ, Wu Z, Zhao H, Wang GQ, Group CHRFAR. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients. J Viral Hepat.2019;26(2):297-307.
34. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. Scand J Clin Lab Invest. 2013;73(4):300-8.