

**Kronik hepatit B enfeksiyonunda  
şiddetli fibrosizi belirlemede King  
skoru daha etkin olabilir**

**Dr. ZEHRA KARACAER**

# Giriş-Amaç

**Kronik hepatit B (KHB) hastalarında fibrozisin değerlendirilmesi hem hastalığın prognozunun hem de antiviral tedavi ihtiyacının belirlenmesi için gereklidir**

# Giriş-Amaç

**Fibrozisi belirlemede karaciğer biyopsisi «altın standart» olarak tanımlanmakla birlikte, son yıllarda biyopsinin bazı zorlukları nedeniyle non-invaziv yöntemler geliştirilmiştir .**

# Giriş-Amaç

**Non-invaziv yöntemlerin birçoğu fibrozisin erken evrelerini birbirinden ayırd edememektedir. İleri dönem fibrozisi belirlemede karaciğer biyopsisinin yerine kullanılabilecek biyolojik belirteç bulunmamaktadır. Ancak bu yöntemler biyopsi yapılması gereken hastaları tespit etmede yol gösterici olabilmektedir.**

# Giriş-Amaç

**Bu çalışmada KHB'li hastalarda ileri dönem fibrozisi tespit etmede kullanılan bazı non-invaziv indirekt biyokimyasal belirteçlerin performanslarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.**

# Yöntem

- \* Retrospektif, iki merkezde
- \* 01.01.2015 - 01.06.2016 tarihleri arasında,
- \* Karaciğer iğne biyopsisi yapılan,
- \* Naiv, KHB hastalar
- \* Demografik, biyokimyasal, virolojik ve histopatolojik sonuçlar dosya bilgilerinden elde edilmiştir.

# Non-invaziv biyokimyasal belirteçler

- \* **Aspartat aminotransferaz - trombosit oranı (APRI),**
- \* **Fibrosis 4 Index (FIB4),**
- \* **Goteburg Universty Cirrhosis Index (GUCI),**
- \* **King skoru,**
- \* **FibroQ skoru,**
- \* **Aspartat aminotransferaz - alanin aminotransferaz oranı (AAR),**
- \* **Cirrhosis Discriminate Score (CDS) - Bonacini,**
- \* **Yaş-trombosit indeks (AP)**

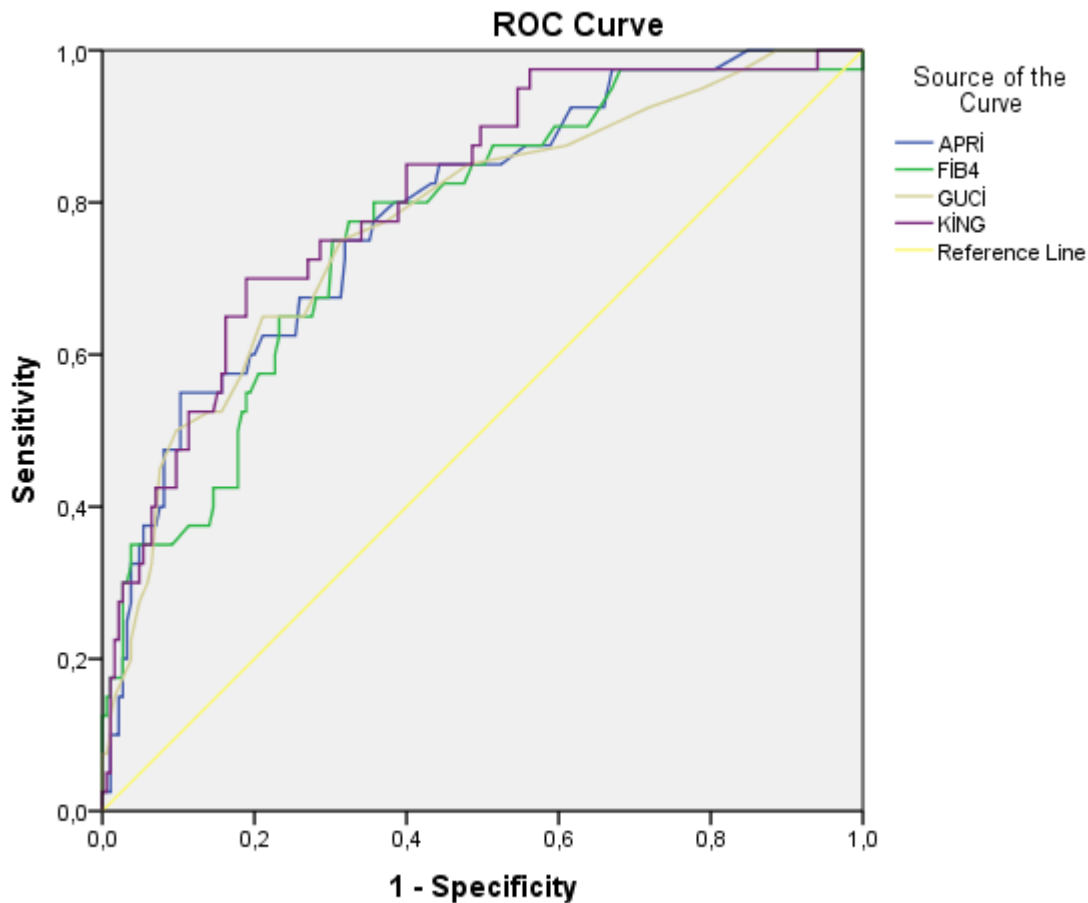
METODLAR	FORMÜLLER							
APRI	$(AST, \text{ normal değerin üst limiti}) / \text{trombosit sayısı } (10^9/L) \times 100$							
FIB4	$\text{yaş (yıl)} \times AST (U/L) / \text{trombosit sayısı } (10^9/L) \times ALT (U/L)^{1/2}$							
GUCI	$\text{normal AST (U/L)} \times INR \times 100 / \text{trombosit sayısı } (10^9/L)$							
King	$\text{yaş (yıl)} \times AST (IU/L) \times INR / \text{trombosit sayısı } (10^9/L)$							
FibroQ	$(10 \times \text{yaş (yıl)} \times AST \times INR) / (\text{trombosit sayısı } (10^9/L) \times ALT)$							
AAR	$AST (U/L) / ALT (U/L)$							
	Parametreler	0	1	2	3	4	5	6
CDS								
	INR	<1,1	1,1-1,4	>1,4				
	ALT/AST oranı	>1,7	1,7-1,2	1,19-0,6	<0,6			
	trombosit sayısı (x1000/mm <sup>3</sup> )	>340	340-280	279-220	219-160	159-100	99-40	<40
AP								
	yaş (yıl)	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	>70	
	trombosit sayısı (x1000/mm <sup>3</sup> )	>225	200-224	175-199	150-174	125-149	<125	



# KHB Hastalarının Özellikleri (n:225)

Değişkenler		Medyan	Min-Maks
Yaş (yıl)		27	19-69
Cinsiyet			
	Erkek (n/%)	179/79,6	
	Kadın (n/%)	46/20,4	
HBeAg negatif (n/%)		129/57,3	
HBV DNA (IU/ml)		72000	0-9,9x10 <sup>9</sup>
Trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> /μl)		234	80-431
INR		1,04	0,8-1,46
AST (U/L)		32	11-503
ALT (U/L)		52	10-1053
APRI		0,41	0,11-7,38
FIB4		0,57	0,10-6,21
GUCI		0,22	0,13-0,67
King		4,4	1,31-156,12
FibroQ		0,84	0,07-6,59
AAR		0,65	0,08-2,66
CDS		3	0-8
AP		1	0-9
Fibrosis skoru (0-5)			
	F0-2 (n/%)	185/82,2	
	F3-6 (n/%)	40/17,8	
HAI skoru (0-15)			
	G0-7 (n/%)	186/82,7	
	G7-18 (n/%)	39/17,3	

# APRI, FIB4, GUCI ve King

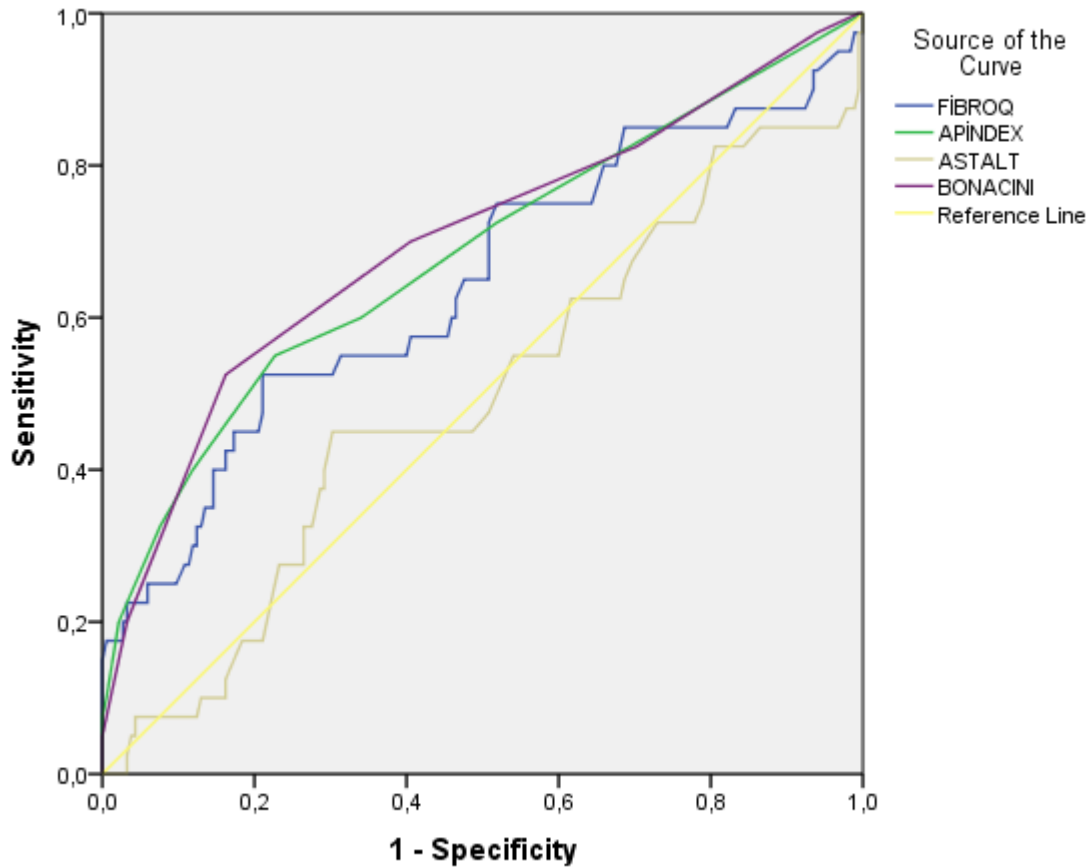


Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve	
Test Result Variable(s)	Area
APRI	,787
FIB4	,768
GUCI	,775
King	,807

# FibroQ, AP, AAR, BONACINI

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area
FIBROQ	,643
APINDEX	,683
<b>ASTALT</b>	<b>,493</b>
BONACINI	,700

# Non-invasiv metodların şiddetli fibrozisi belirlemede performansları (F3-6)

METOD	Cut-off değeri	AUC (95% CI)	P değeri	Duvarlılık (%)	Özeüllük (%)	NPD (%)	PPD (%)	DA (%)	LR+	LR-
APRI	0,47*	0,787 (0,710-0,863)	<0,001	72	68	92	33	69	2,3	0,4
	≤0,5			67,5	73,5	91,3	35,5	72	2,5	0,4
	>1,5			30	96,2	86,1	63,2	84	7,9	0,7
FIB4	0,73*	0,768 (0,688-0,849)	<0,001	75	70	92,8	34,9	71	2,5	0,4
	<1,45			35	91,9	86,7	48,3	82	4,6	0,7
	>3,25			10	100	84,1	100	84	NA	0,9
GUCI	0,24*	0,775 (0,693-0,857)	<0,001	75	69	92,7	34,1	70	2,4	0,4
	>0,2			92,5	28,1	94,5	21,8	40	1,4	0,3
	≥1			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
King	5,76*	0,807 (0,734-0,880)	<0,001	73	73	92,4	36,3	72	2,6	0,4
	≥12,3			42,5	91,9	88,1	53,1	85	3,8	0,6
	≥16,7			37,5	93,5	87,4	55,6	84	5,8	0,7
FibroQ	0,915*	0,643 (0,537-0,748)	0,005	57,5	57,3	86,2	22,5	57	1,4	0,7
	≥1,6			42,5	82,7	86,9	34,7	76	2,6	0,7
AAR	0,6*	0,493 (0,389-0,597)	0,887	52,5	47	82,1	17,6	48	1	1
	≥1			10	83,8	81,2	11,8	71	0,7	1,1
CDS	3*	0,700 (0,600-0,799)	<0,001	70	59,5	90,2	27,2	61	1,7	0,5
	≥8			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AP	0,5*	0,683 (0,581-0,784)	<0,001	72,5	48,1	89	23,2	52	1,4	0,6
	≥6			20	97,8	85	66,7	84	20	0,9

AUC: Eğri altında kalan alan, NPD: negatif prediktif değeri, PPD: pozitif prediktif değeri, DA: tanısal doğruluk değeri, LR+: pozitif olabilirlik oranı, LR-: negatif olabilirlik oranı

# Tartışma ve Sonuç

## \* Trombositopeni;

- \* trombositlerin splenik sekestrasyonu,
- \* kemik iliğinde üretimin baskılanması
- \* hematopoetik büyüme faktörü trombopoetin aktivitesinin azalması (1)

## \* AST seviyesindeki artış;

- \* klirenste azalma
- \* mitokondriyal hasar kaynaklı AST'nin salınmasında artma (2)

## \* Protrombin zamanı; karaciğerin sentez fonksiyonlarını yansıtır ve sirozun en erken göstergelerinden biridir (2)

## \* Yaş; ilerledikçe fibrozisin şiddeti artmaktadır (3)

1. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000–7.

2. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006;15(2):149–59.

3. 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):1–17.

# Tartışma ve Sonuç

- \* Çalışmamızda şiddetli fibrozisi belirlemede AST, trombosit sayısı, yaş veya INR'nin kullanıldığı yöntemlerin daha başarılı olduğu gözlenmiştir.
- \* NPD %90'nın üzerinde ve PPD'nin çok düşük olması, bu yöntemlerin gerçek sağlamları belirlemede etkili bir şekilde kullanılabileceklerini göstermiştir.
- \* Bu durum çalışmamızda hafif fibrozisli vakaların daha fazla olması ile açıklanabilir.
- \* Diğer çalışmalarda olduğu gibi kullanılan cut-off değeri yükseldikçe metodun seçiciliği artmaktadır (1,2).

1. 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.

2. 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.

# Tartışma ve Sonuç

Sonuç olarak;

Çalışma grubumuzda King skoru ile en yüksek eğri altında kalan alan (AUC) ve pozitif olabilirlik oranı (LR+) elde edilmiştir. Ancak diğer performanslar açısından önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Tanısal doğruluk değerinin (DA) daha yüksek olması nedeniyle KHB hastalarında King skorunun şiddetli fibrozisli hastaları belirlemede daha seçici olduğu söylenebilir.

Non-invaziv metodların performansı sirozlu hastalarda artmaktadır. Bu nedenle benzeri bir çalışmanın **sirozlu hastalarla** karşılaştırılarak yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

**TEŐEKKÖR EDERİM**