T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA FİBROZİSİN ÖNGÖRÜLMESİNDE INR/ALBÜMİN ORANININ FIB-4 SKORU VE KARACİĞER BİYOPSİ VERİLERİ İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Halil Eralp

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA FİBROZİSİN ÖNGÖRÜLMESİNDE INR/ALBÜMİN ORANININ FIB-4 SKORU VE KARACİĞER BİYOPSİ VERİLERİ İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Halil Eralp

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Kadir Kayataş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin başından itibaren bilgisi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hekimliğin yanında iyi bir insan olmanın önemini unutmamamı sağlayan tez danışmanım ve kliniğimizin idari ve eğitim sorumluluğunu yapmış değerli hocam Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN, Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ, Doç. Dr. Sevil ÖZKAN'a,

Dahiliye uzmanlığı eğitimim süresinde aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm dahiliye asistanı doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım zor anlarda her zaman yanımızda olan hastanemiz sekreter, hemşireleri ve personellerine,

Eğitim ve öğretimdeki en büyük şansım olan ilkokul öğretmenim Ayten AYALP'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Negar ERALP'e ve beni yetiştiren canım annem Serap ERALP'e ve tüm aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Halil ERALP

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR..... iii

İÇİNDEKİLER..... iv

KISALTMALAR..... v

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ..... vii

ÖZET..... ix

ABSTRACT..... xi

GİRİŞ VE AMAÇ..... 1

GENEL BİLGİLER..... 3

GEREÇ VE YÖNTEM..... 15

BULGULAR..... 18

TARTIŞMA..... 28

SONUÇLAR..... 31

KAYNAKLAR..... 32

EKLER..... 36

ÖZGEÇMİŞ..... 37

KISALTMALAR

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

Anti HBs: Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Antikor

Anti-HBe: Hepatit B e Antijenine Karşı Antikor

APRI: "AST to Platelet Ratio Index"

AST: Aspartat Aminotransferaz

BMI: "Body Mass Index"

Crp: C-Reaktif Protein

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DNA: Deoksiribonükleik Asit

E-GFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

FIB-4: Fibrozis-4

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HAI: Histolojik Aktivite İndeksi

HAV: Hepatit A Virüsü

HbA1C: Hemoglobin A1c

HBeAg: Hepatit B e Antijeni

HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HBV: Hepatit B Virüsü

HCC: "Hepatocellular Carcinoma"

HCV: Hepatit C Virüsü

HDV: Hepatit D Virüsü

Hgb: Hemoglobin

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

IgG: İmmünglobulin G

INR: International Normalized Ratio

KHB: Kronik Viral Hepatit B

KHC: Kronik Viral Hepatit C

KHD: Kronik Viral Hepatit D

Lym: Lenfosit

MDRD: "Modification of Diet in Renal Disease"

MRI/MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Neu: Nötrofil

ORF: "Open Reading Frame"

Peg IFN: Pegile İnterferon

Peg IFN- a: Pegile İnterferon Alfa

Plt: Platelet

PT: Protrombin Zamanı

TAF: Tenofovir Alafenamid

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

USG: Ultrasonografi

VCTE: "Vibration-controlled Transient Elastography "

WBC: "White Blood Cells"

YOAK: Yeni Nesil Oral Antikoagülan

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: İshak Skoru (Modifiye Knodell Skoru)

Tablo 2: Hepatit B tedavisinde kullanılan antiviral ajanların dozları ve kullanım süreleri

Tablo 3: Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 4: Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş Verileri

Tablo 5: Cinsiyete Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Tablo 6: Çalışmaya Alınan Hastaların FIB-4 Skoru Verilerine Göre Gruplandırılması

Tablo 7: FIB-4 Skoru Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Tablo 8: FIB-4 Skoru Grupları Arasında INR/Albümin Oranının Karşılaştırılması

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların APRI Skoru Verilerine Göre Gruplandırılması

Tablo 10: APRI Skoru Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Tablo 11: APRI Skoru Grupları Arasında INR/Albümin Oranının Karşılaştırılması

Tablo 12: Çalışmaya Alınan Hastaların HBV DNA Verilerine Göre Gruplandırılması

Tablo 13: HBV DNA Gruplarına Göre, Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Tablo 14: HBV DNA Grupları Arasında INR/Albümin Oranının Karşılaştırılması

Tablo 15: INR/Albümin Oranı ile Hastaların Demografik, Biyokimya, Hemogram, HBV DNA, AFP, FIB-4 Skoru ve APRI Skoru Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 16: Karaciğer Biyopsisi Modifiye İshak Skorlama Skalası HAİ Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Tablo 17: Karaciğer Biyopsisi İshak Skorlama Skalası Fibrozis Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Grafik 1: FIB-4 Skoru Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Grafik 2: APRI Skoru Gruplarına Göre, Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Grafik 3: HBV DNA Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Grafik 4: Karaciğer Biyopsisi İshak Skorlama Skalası HAİ Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Grafik 5: Karaciğer Biyopsisi İshak Skorlama Skalası Fibrozis Gruplarına Göre, Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

ÖZET

AMAÇ

Ülkemizde karaciğer sirozunun en sık sebebi viral hepatitlerdir. Hepatit B bulaşı ise günümüzde sirozun en sık etkeni olarak gösterilmektedir. Hepatit B virüsü etkenine yönelik küratif bir antiviral tedavi ajanı bulunamamıştır ancak mevcut antiviral tedavi ajanları ile karaciğer sirozuna ilerleme, önemli ölçüde yavaşlatılmaktadır ve siroza bağlı gelişen komplikasyonların gelişimi de aynı ölçüde azalmaktadır.

Hepatit B bulaşı olan hastalarda tedavi başlama kararı, karaciğer biyopsisindeki HAI (Histolojik Aktivite Skoru) ve fibrozis derecesine bakılarak alınmaktadır. Ancak günlük pratikte Hepatit B bulaşı olan her vakada biyopsi yapılması imkansızdır. Sadece seçilmiş hasta grubunda biyopsi yapılmasına karar verilmektedir. Bu noktada, Dünyanın birçok merkezinde yapılan çalışmalar ile, karaciğer fibrözünün erken evrede tanınabilmesine yönelik kolay erişilebilir, ucuz ve güvenilir aynı zamanda invaziv olmayan yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu hususta, literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde; INR/Albümin oranın kullanımının sınırlı ve yetersiz olduğu görülmüştür. Bu çalışma, karaciğerin sentez yeteneğini gösteren bu iki önemli parametrenin birbirine oranının erken evre fibrozisin saptanmasına yardımcı olacağı düşüncesiyle tasarlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. 01.01.2010 - 01.02.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Klinikleri'ne başvuran Kronik Hepatit B hastaları hastanemiz "Health Information Systems" otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak belirtilen tarihler arasındaki 99 hasta çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda kullandığımız hem FIB-4 hem de APRI Skorları ile yapılan karşılaştırmaların her ikisinde de fibrozis açısından düşük dereceli olan gruplardaki INR/Albümin oranının, yüksek fibrozis grubunda yer alan hastalardaki orana göre daha düşük olduğu saptandı. Bu korelasyon, istatiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri <0,001).

Karaciğer biyopsisi verileri ile ilgili yapılan korelasyon analizlerinde de biyobelirteçlerle yapılan analizlere benzer sonuçlar elde edilerek hem HAI hem de fibrozis evrelemesindeki değer arttıkça hastalardaki INR/Albümin oranında da artış görüldü. Değerlendirme parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (p değeri <0,001).

SONUÇ

INR/Albümin oranı ile karaciğer fibrozisi arasındaki korelasyonunu göstermek için planladığımız bu çalışmamızda fibrozis derecesi arttıkça oranın da anlamlı şekilde yükseldiği saptandı. Aynı zamanda INR/Albümin oranı ile ALT, AST, AFP ve PLT değerleri arasındaki karşılaştırmalar da istatiksel açıdan anlamlı sonuçlanmıştır. HBV DNA seviyeleri ile arasında bakılan oranın korelasyonu sadece HBV DNA seviyesi 20.000 IU/ml üzerindeki iken anlamlı sonuçlanmıştır.

Elde edilen veriler neticesinde INR/Albümin oranının karaciğer fibrozisini değerlendirme hususunda literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

ANAHTAR KELİMELER

FIB-4 skoru, Fibrozis, INR/Albümin oranı, Kronik Hepatit B

ABSTRACT

AIM

Viral hepatitis is the most common cause of liver cirrhosis in our country. Hepatitis B transmission is the most common cause of cirrhosis nowadays. A curative antiviral treatment for the hepatitis B virus agent has not been found, but the progression to liver cirrhosis is significantly slowed down with current antiviral treatment agents and the development of cirrhosis-related complications is also reduced to the same extent.

The decision to start treatment in patients with hepatitis B infection is taken by looking at the HAI (Histological Activity Score) and the degree of fibrosis in liver biopsy. However, in daily practice, it is impossible to perform a biopsy in every case with hepatitis B infection and it is decided to perform a biopsy only in a selected patient group. At this point, with studies carried out in many centers of the world, easily accessible, inexpensive and reliable as well as non-invasive methods are being developed for the diagnosis of liver fibrosis at an early stage. In this regard, when the studies in the literature are examined, it has been seen that the use of the INR/albumin ratio is limited and insufficient. This study was designed with the thought that the ratio of these two important parameters, which show liver synthesis ability, to each other will help to detect early stage fibrosis.

MATERIALS AND METHODS

Our study is a retrospective study. Chronic Hepatitis B patients who applied to Internal Medicine Diseases, Gastroenterology and Infectious Diseases Clinics in “Sağlık Bilimleri Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi” between 01.01.2010 - 01.02.2022 were retrospectively examined through the automation system of our hospital’s Health Information Systems. Considering the inclusion and exclusion criteria, 99 patients between the specified dates were included in the study.

RESULTS

In comparisons made with both FIB-4 and APRI Scores, it was determined that the INR/Albumin ratio in the groups with low fibrosis grade was lower than the ratio in the patients in the high fibrosis group. This correlation was found to be statistically significant (p value <0.001).

In the correlation analyzes performed on liver biopsy data, similar results were obtained with the analyzes performed with biomarkers, the INR/Albumin ratio is increased as the value in both HAI and fibrosis staging increased. A statistically significant relationship was found between the parameters (p value <0.001).

CONCLUSION

In this study, which we planned to show the correlation between INR/Albumin ratio and liver fibrosis, it was found that the ratio increased significantly as the degree of fibrosis increased. At the same time, comparisons between INR/Albumin ratio and ALT, AST, AFP and PLT values were also statistically significant. The correlation between HBV DNA levels and the rate observed was significant only when the HBV DNA level was above 20,000 IU/ml.

As a result of the data obtained, we believe that the INR/Albumin ratio will contribute to the literature in evaluating liver fibrosis.

KEYWORDS

Chronic Hepatitis B, Fibrosis, FIB-4 score, INR/Albumin ratio

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), DNA formunda bulunan tek hepatotropik virüstür. İnsan karaciğerlerini enfekte eder ve nekroinflamatuar, fibrotik ve kanserojen etkiler gösterir [1]. Kronik hepatit B tanısı olan hastaların %15-40 kadarı siroz, dekompanse karaciğer hastalığı, hepatoselüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonlarla veya ölümle sonuçlanır. İleri karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer nakli gerekebilir [2]. Bu nedenle, kronik hepatit B hastalarının erken dönemde tanınması, yakın takip edilmesi ve yeterli endikasyonları karşılayan durumlarda antiviral tedavilerin başlanması; bahsi geçen komplikasyonlarda ve ölüm oranlarında ciddi azalmaya sebep olacaktır.

Hepatit B'ye bağlı sözü geçen komplikasyonların ve buna bağlı ölümlerin oranını azaltmak için birtakım testler, görüntülemeler ve karaciğer biyopsisi yapılabilmektedir. Yakın zamana kadar karaciğer fibrozisinin evrelemesi ancak karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmekteydi. Karaciğer biyopsisi, hastaların %0.03'ünde ölüm ve %3'e varan oranlarda da ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır (Dienstag, 2002). Bu nedenle, karaciğer fibrozunun teşhisi ve evrelemesi için doğru, noninvaziv bir teste ihtiyaç vardır [4]. FIB-4 ve APRI gibi skorlar karaciğer fibrozunu saptamak için yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerdir [5]. "Fibroscan" ise, karaciğer fibrözünü değerlendirmede yeni bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Titreşim kontrollü geçici elastografi (VCTE) tekniğine dayalı, noninvaziv bir yöntemdir ve hepatit B ve C enfeksiyonlarında karaciğer sirozunu saptamak için sırasıyla %87 ve %91 oranında duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir; ancak, bazı dezavantajları da vardır. Örneğin; asit, santral obezite (BMI >30 kg/m2), akut hepatit (ALT >200 U/L) vb. varlığında kullanımı kısıtlıdır [6].

APRI ve FIB-4 Skoru gibi biyogöstergelerin "Fibroscan" gibi karaciğer fibrozunu göstermede kullanılan görüntüleme yöntemleri ile birleştirilmesi, hastanın fibrozisinin derecesini doğru bir şekilde değerlendirme de oldukça etkin görülmüştür. Hatta en az karaciğer biyopsisi kadar değerli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [7]–[9].

KHB yönetimi için hala daha güvenilir, invazif olmayan ve uygun maliyetli biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Karaciğerde henüz siroz gelişmemiş KHB tanılı hastalarda da HCC görülme olasılığı vardır [10]. Bu nedenle, başta HCC olmak üzere KHB'ye bağlı komplikasyonları daha iyi tanı koymak ve teşhis etmek için biyobelirteçlerin belirlenmesi, önemli bir klinik ve araştırma önceliği olmaya devam etmektedir [11].

Biz de bu çalışma ile günümüzde kullanılan biyobelirteçlerde kullanımı çok kısıtlı olan ancak günlük pratikte oldukça sık yararlandığımız INR ve albümin değerlerinin oranının, karaciğer fibrozisi hakkında objektif bir bilgi verebileceğini öngererek hipotezimizi oluşturduk. Çalışma amacımız, bu alanda etkin olarak kullanılabilecek, ucuz ve kolay erişilebilir bir belirteç ile tıp dünyasına katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

KRONİK HEPATİT B

Tanım

Kronik HBV enfeksiyonunun teşhisi, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan uzun süre devam etmesi gösterilerek konulur.

Epidemiyoloji

Dünya çapında yaklaşık iki milyar insanın geçmiş veya mevcut HBV enfeksiyonu kanıtına sahip olduğu ve 296 milyon kişinin kronik taşıyıcı (yani hepatit B yüzey antijeni [HBsAg] için pozitif) olduğu tahmin edilmektedir [11], [12].

Etiyoloji

HBV, *Hepadnaviridae* familyasından *Orthohepadnavirus* cinsinde yer alan, hepatotrop, zarflı, kısmen çift sarmallı, 3.2 kb uzunluğunda bir DNA virüsüdür. Virüs genomu "pol" (P), "env" (E), "core" (C) ve X olmak üzere dört tane okuma çerçevesine "open reading frame" (ORF) sahiptir.

HBV'nin toplamda dört temel bulaşma yolu vardır. Bunlar enfekte kan ve vücut sıvılarıyla olan perkütan (parenteral) bulaşma; semen ve vajinal sekresyonlara bağlı cinsel bulaşma; enfekte anneden yenidoğana bulaşma (vertikal) ve enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın ve uzun süreli temasa bağlı horizontal bulaşmadır.

HBV'nin replikasyon sırasında yüksek viral kopya sayısı ve ters transkriptaz enziminin hata düzeltme ("proofreading") aktivitesinden yoksun olmasına bağlı olarak, HBV genotipleri, subgenotipleri, mutantlar ve rekombinantlar meydana gelmektedir.

Değerlendirme

1. Öykü ve fizik muayene:

Hastalarda hepatit C virüsü (HCV), hepatit delta virüsü (HDV) ve/veya HIV ile koenfeksiyon için risk faktörleri; alkol kullanımı; ailede HBV enfeksiyonu ve hepatosellüler karsinom (HCC) öyküsü sorgulanmalı; fizik muayenede ise sirozun belirti ve semptomları ile birlikte Hepatit B'nin ekstrahepatik manifestasyonları detaylı olarak incelenmelidir.

2. Laboratuvar testleri:

Tam kan sayımı, trombosit sayısı, karaciğer fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz [AST], alanin aminotransferaz [ALT], toplam bilirubin, alkalin fosfataz [ALP], Gama Glutamil Transferaz [GGT], albümin), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve HBV replikasyonu için testler (HBeAg, HBeAg'ye karşı antikor [anti-HBe], HBV DNA) periyodik olarak bakılmalıdır. HAV immunoglobulin G (IgG) antikoru ile hepatit A virüsüne (HAV) karşı bağışıklık testi, bağışıklığı bilinmeyen hastalarda yapılmalıdır.

Hastaların 6 aylık periyotlarla yapılan takiplerinde HCC açısından karaciğer USG ile AFP bakılması, tek başına karaciğer USG ile taramaya oranla daha yüksek oranda HCC yakaladığı için beraber bakılması önerilmektedir [13].

Enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullanımı öyküsü olan ve HDV'nin yaygın olduğu ülkelerden (örneğin, Güney veya Doğu Avrupa ülkeleri) göç etmiş hastaları HDV koenfeksiyonu açısından taramak gerekli; bununla birlikte, çoğu görüş, kronik hepatit B'li tüm hastalarda HDV için bir kerelik tarama yapılmasını önermektedir.

Rutin taramadan geçmemiş olanlarda ve HIV için devam eden risk faktörleri olan kişilerde (örneğin, enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı, çoklu cinsel maruziyet, erkeklerle seks yapan erkekler) HIV enfeksiyonu taranmalıdır.

3. Görüntüleme:

Risk altındaki hastaların HCC sürveyansı için, birçok kılavuza uygun olarak altı aylık aralıklarla abdominal ultrason önerilmektedir [14]–[16].

Karaciğer görüntüleme seçenekleri arasında ultrason, HCC'nin saptanması için en az duyarlı olanıdır [17], [18]. Ancak dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya karaciğer için MRG incelemeleri birçok uygulamada sürveyansa dahil edilir ve bazı uygun hastalara uygulanır [17].

Karaciğer fibrözünün invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri (VCTE) ile değerlendirmeleri, özellikle karaciğer sertliği ölçümleri, karaciğer biyopsileri yerine giderek daha fazla kullanılmaktadır [19].

4. Karaciğer Biyopsisi:

Çoğu kronik hepatit B hastası için karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmaz. Ancak aşağıdaki belirtilen durumlarda, karaciğer biyopsisi faydalı olabilir:

- Sürekli olarak ALT yüksek olarak saptanan ancak sürekli olarak düşük HBV DNA saptanan hastalarda Karaciğer hastalığının diğer nedenlerini dışlamak için,

- Tedavi kriterlerini karşılamayan ancak histolojik olarak aktif veya tedaviden fayda görecek ilerlemiş karaciğer hastalığı riski taşıyan hastalar. Bunlar, ALT düzeyleri normal veya hafif yükselmiş (normalin üst sınırının <2 katı), sürekli yüksek HBV viral yükü (örn. >6 ay) ve aşağıdaki risk faktörlerinden biri olan hastaları içerir:

• Yaş> 40 yıl

• Ailede HCC öyküsü

Karaciğer biyopsi kararı, karaciğer hastalıkları konusunda konsültan görüşü alınarak vaka bazında verilmelidir.

Literatürde birçok karaciğer biyopsisi skorlama sistemi bulunmaktadır. Son yıllarda hem globalde hem de ülkemizde en yaygın kullanılan skorlama sistemi Ishak Skoru (Modifiye Knodell Skoru) olup; karaciğerdeki değişiklikleri, histolojik ve fibrötik değişikler olmak üzere iki ana başlık altında inceler [20].

Tablo 1: İshak Skoru (Modifiye Knodell Skoru)

Modifiye HAI Derecelendirmesi: Nekroinflamatuvar Skorlar	Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti ("piecemeal" nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme (Portal-portal yanı sıra portal-santral)	4
Belirgin köprüleşme (Portal-portal ve/veya portal-santral ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

Tedavi

Tedaviye başlama kararı öncelikle karaciğer fibrözünün veya sirozun varlığına veya yokluğuna, ALT düzeyine ve HBV DNA düzeyine bağlıdır.

Başvuru anında tedavi endikasyonu olmayan ve tedaviyi erteleme kararı verilen hastalarda, karaciğer hastalığı ve/veya HBV replikasyonu daha sonra aktif hale gelebileceğinden karaciğer biyokimyasal testleri, HBV DNA ve HBeAg durumları belirli periyodik aralıklarla izlenmelidir.

HBV'ye sekonder hayatı tehdit eden karaciğer hastalığı (Fulminan akut karaciğer yetmezliği, kronik HBV'nin şiddetli alevlenmesi veya dekompanse siroz) olan hastalar antiviral tedaviye başlanmalıdır. Bu tür hastalar karaciğer nakli için de değerlendirilmelidir [21].

Nucleos(t)ide analog tedavisinin karaciğer hastalığını stabilize ettiği ve bazı durumlarda karaciğer yetmezliğini tersine çevirdiği gösterilmiştir. (Fontana et al., 2002) Antiviral tedavi, bu hastalarda karaciğer transplantasyonu gerektirmesi durumunda HBV'nin tekrarlama riskini de azaltır.

Kompanse sirozlu ve HBV DNA >2000 IU/mL (>104 kopya/mL) olan hastalar, HBeAg durumu veya serum ALT düzeyi ne olursa olsun antiviral tedavi ile tedavi edilmelidir. Sirozlu ve düşük HBV DNA düzeyleri olan hastaların, saptanamayan HBV DNA düzeyleri olanlara göre hepatosellüler karsinom riskinin daha yüksek olduğunu gösteren veriler bulunduğundan, HBV DNA düzeyleri 2000 IU/ml'den düşük olsa bile tedavi düşünülmelidir [22].

Sirozu olmayan HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA> 20.000 uluslararası birim/mL (>105 kopya/mL) ve ALT >2 x ULN olduğunda tedavi başlatılmalıdır. [23] Kompanse karaciğer hastalığı olan yeni tanı almış HBeAg-pozitif hastalarda spontan HBeAg serokonversiyonunun oluşup oluşmayacağını görmek için tedavi üç ila altı ay ertelenmelidir.

HBeAg negatif kronik hepatitli hastalarda (ALT >2 x üst limit ve HBV DNA >2000 IU/ml) tanısı konur konmaz tedaviye hemen başlanabilir çünkü tedavi olmadığında sürekli remisyon nadirdir [23]. ALT <2 x üst limit olanlar için, HBeAg-

negatif kronik hepatitin dalgalı seyri nedeniyle inaktif bir taşıyıcı durumu HBeAg negatif kronik hepatitten ayırt etmek için seri takip gereklidir. Karaciğer biyopsisi, tedavinin gerekli olup olmadığını belirlemek için serum HBV DNA seviyeleri >2000 IU/mL olan ve normal veya hafif yüksek ALT düzeyine sahip HBeAg-negatif hastalarda düşünülmelidir. Alternatif olarak, fibröz evresini değerlendirmek için elastografi gibi noninvaziv testler kullanılabilir.

Yukarıda bahsi geçen tüm hasta gruplarına ek olarak immünsüpresif tedavi alan hastalar, gebeler ve hepatoselüler karsinoma tanılı hastalar gibi özel endikasyonu olan gruplarda antiviral tedavi endikasyonu bulunmaktadır.

1. Antiviral Tedavi Hedefleri:

Antiviral tedavinin hedefleri; HBV DNA'nın baskılanması, HBeAg kaybı (başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalarda) ve HBsAg kaybıdır. Sürekli bir viral yanıt ise, özellikle hem HBeAg hem de HBsAg negatifleşenlerde, neredeyse her zaman serum ALT'nin normalleşmesi, nekroinflamatuar aktivitede bir azalma ve zamanla fibrözde da bir azalma eşlik eder. Antiviral tedavi ayrıca kronik HBV'den kaynaklanan uzun vadeli komplikasyon riskini (örneğin, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom) ve ayrıca HBV'nin bulaşma riskini azaltabilir.

2. Antiviral ajanlara genel bakış:

Kronik HBV için tedavi stratejileri tipik olarak Peg IFN veya nükleos(t)ide analoglarını (örn. entecavir ve tenofovir) içerir [24]. Bu tür protokollerin mevcut olduğu seçilmiş hastalarda araştırma amaçlı tedaviler düşünülebilir. Ayrıca HBV tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmeye devam edilmektedir. Tedavi görmemiş çoğu hasta için tenofovir veya entecavir tercih edilir çünkü her ikisi de iyi tolere edilir, güçlü antiviral aktiviteye sahiptir ve ilaca dirençli virüs için seçilme riski düşüktür.

Tablo 2: Hepatit B tedavisinde kullanılan antiviral ajanların dozları ve kullanım süreleri

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180 µg haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir	245 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

3. Tedavide izlem:

En az iki ardışık ziyarette, her üç ayda bir HBV DNA saptanamayana kadar bakılmalıdır. Daha sonra sıklığı altı ayda bir azaltılmalıdır.

Üç ayda bir aminotransferazlar izlenmelidir. Tespit edilemeyen HBV DNA'sı veya normalleşmiş ALT değeri olan hastalarda sıklık altı ayda bire düşürülebilir.

HBeAg pozitif olan hastalarda 12 ayda bir HBeAg ve anti-HBe serokonversiyon olup olmadığını belirlemek için bakılmalıdır. HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmişse, sonucu doğrulamak için HBeAg ve anti-HBe'yi tekrar edilmelidir.

HBsAg saptanamayan HBV DNA'sı olan hastalarda yıllık olarak test edilmelidir.

Ek olarak, antiviral ilaçlara karşı olumsuz reaksiyonları da takip etmek gereklidir. TDF veya adefovir kullanan hastalarda, kreatinin ve fosfat her üç ila altı ayda bir izlenmelidir. Dekompanse sirozu olanlar için kreatinin daha sık izlenmelidir (örn. her bir ila üç ayda bir).

4. Tedavi süresi ve sonlanım noktası:

İnterferon tedavisi alan hastalarda, 48 haftalık sınırlı bir tedavi süresi mevcuttur.

Oral ilaçlar için optimal tedavi süresi iyi belirlenmemiştir. Nükleos(t)ide analog tedavisi alan hastaların çoğu en az dört ila beş yıllık tedavi almaları gerekmektedir. Bazı hasta grupları için süresiz tedavi gerekebilir. Sirozlu hastalarda uzun süreli tedavi özellikle önemlidir.

Genel Önlemler

1. Alkol kullanımı:

Aşırı alkol kullanımı (erkekler için >40 gr/gün ve kadınlar için >20 gr/gün) karaciğer hastalığının kötüleşmesi ve hepatoselüler karsinom riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Güvenli bir şekilde tüketilebilecek alkol miktarı kesin olarak bilinmemekle birlikte, sirozu olan hastalarda hastalara tamamen alkolden uzak durmalarını önermek mantıklıdır.

2. Aşılar:

Kronik HBV'li hastalard özellikle hepatit A aşısı olmak üzere uygun aşılanma programına alınmalıdır.

3. Bulaşı önleme:

HBV bulaşı olan hastalara cinsel yolla bulaşma (yani, tek eşli bireylerde eşlerin ve sabit seks partnerlerinin aşılanması ve birden fazla partneri olan kişilerde prezervatif kullanımı dahil güvenli seks uygulamaları), perinatal bulaşma, kan yoluyla bulaşma ve çevresel maruziyet riski konusunda bilgi verilmelidir.

4. Hepatoselüler karsinom açısından tarama:

Kronik HBV'li seçilmiş hastalarda hepatosellüler karsinom (HCC) için periyodik tarama yapılmalıdır.

Aşağıdakiler için her altı ayda bir ultrason taraması (alfa-fetoprotein taraması yapılsın ya da yapılmasın) önerilmektedir:

- Sirozlu tüm HBsAg-pozitif hastalar,

- HCC için yüksek risk taşıyan HBsAg-pozitif yetişkinler:

  • 40 yaş üstü Asyalı erkekler

  • 50 yaş üstü Asyalı kadınlar

  • HCC öyküsü olan birinci derece aile üyesi olan kişiler

  • HDV'li kişiler

  • Afrika kökenli Amerikalılar

PROTROMBİN ZAMANI VE INR

Protrombin zamanı (PT), doku faktörüne maruziyet durumlarında, plazmanın pıhtılaşması için geçen süredir; bu, ekstrinsik ve ortak pıhtılaşma yollarını değerlendirmede kullanılır.

Protrombin Zamanı ve INR Ölçüm Metodu

PT testi, sitratlı hasta plazmasının doku faktörü ve fosfolipid varlığında yeniden kalsifiye edilmesi ve bir fibrin pıhtısının oluşması için geçen sürenin belirlenmesi ile gerçekleştirilir. Bir fibrin pıhtısı oluşumu görsel, optik veya elektromekanik yöntemlerle tespit edilir. Sonuç saniye cinsinden ölçülür ve kontrol değerine bakılıp orana bakılarak INR ile birlikte rapor edilir.

INR = [Hasta PT ÷ Kontrol PT]

Protrombin Zamanı ve INR'nin Klinik Kullanımı

PT ve INR kliniklerde farklı amaçlarla kullanılabilmektedir. Bu durumlara örnek olarak:

- Açıklanamayan kanamanın değerlendirilmesi
- Dissemine intravasküler koagülasyon tanısında
- Varfarin tedavisinin izlenmesi
- Karaciğer sentez kabiliyetinin değerlendirilmesi

Protrombin Zamanında Uzama ve INR'de Artış Nedenleri

1. K vitamini antagonistleri:

Varfarin gibi K vitamini antagonistleri, prokoagülan faktörler II, VII, IX ve X'in translasyon sonrası modifikasyonlarına müdahale ederek PT'nin uzamasına neden olur.

2. Diğer antikoagülanlar:

Parenteral direkt trombin inhibitörü argatroban ve diğer oral antikoagülanlar (YOAK'lar) dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban dahil olmak üzere mevcut direkt etkili antikoagülanların tümü PT'yi uzatır.

3. K vitamini eksikliği:

Potansiyel nedenler arasında bozulmuş beslenme, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı veya yağ malabsorpsiyon sendromları yer alır. K vitamini eksikliği hafif olduğunda, faktör VII üzerindeki baskın etki nedeniyle sadece PT uzayabilir. Ancak ciddi K vitamini eksikliğinde hem PT hem de aPTT uzayabilir.

4. Karaciğer hastalığı:

Karaciğer hastalığı, hem K vitaminine bağımlı hem de K vitamininden bağımsız pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin azalmasıyla ilişkili olabilir. Karaciğer hastalığı hafif olduğunda, faktör VII üzerindeki baskın etkiye bağlı olarak yalnızca PT uzayabilir. Ancak ciddi ve/veya kronik karaciğer hastalığında hem PT hem de aPTT uzayabilir. Daha da önemlisi, karaciğer hastalığı aynı zamanda antikoagülan faktörlerin üretiminin azalmasıyla da ilişkilidir. Bu nedenle, uzamış bir PT genel hemostatik tabloyu yansıtmaz.

5. DİK:

Yaygın intravasküler pıhtılaşmada, pıhtılaşma faktörleri tüketilir ve tükenir. Bu, uzamış PT ve aPTT ile sonuçlanabilir. Daha da önemlisi, antikoagülan faktörler de tükenebilir ve PT genel hemostatik tabloyu yansıtmaz.

ALBÜMİN

Albümin kantitatif olarak en önemli plazma proteinidir. Vücut sıvılarında yaklaşık 300 ila 500 g albümin bulunur ve ortalama yetişkin karaciğeri günde yaklaşık 15 g (günde 200 mg/kg) albümin sentezler. Hızlı albümin kaybı veya serum albümin konsantrasyonunda düşüş olduğu durumlarda sentez hızı iki katına çıkabilir.

Serum albümin konsantrasyonu; albüminin dağılım hacmine, sentez ve yıkılma oranına göre değişkenlik gösterir. Albümin sentezi ve işlevi, beslenme durumu, serum onkotik basıncı, sitokinler ve hormonlar dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından düzenlenir [25], [26].

Albüminin Klinik Kullanımı

Hipoalbüminemi her zaman karaciğerin sentez disfonksiyonun varlığını yansıtmaz çünkü sistemik inflamasyon, nefrotik sendrom ve yetersiz beslenme dahil olmak üzere çeşitli başka durumlar sorumlu olabilir.

Hastalarda serum albümin konsantrasyonu 3 g/dl'nin altında olduğunda kronik karaciğer hastalığı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipoalbüminemi, siroz gibi kronik karaciğer bozukluklarında daha sık görülür. Albümin konsantrasyonundaki düşüş, genellikle azalan albümin sentezi ile ciddi karaciğer hasarını yansıtır [27]. Ancak plazma hacmindeki belirgin artış nedeniyle karaciğer sentez kabiliyeti normal olsa dahi, asitli hastalarda hipoalbüminemi görülebilir [28].

Serum albümin düzeylerinin siroz ve hepatoselüler karsinomda prognostik değeri vardır [29].

Tüm bilgiler ışığında, karaciğer hastalığı şüphesi olmayan hastalarda tarama için serum albümin konsantrasyonun rutinde ölçülmesi önerilmemektedir. Serum albümininin rutin olarak ölçüldüğü 449 hastayı içeren bir çalışmada elde edilen verilere göre %13 hastada anormal albümin değeri saptanmış ve bu hastalardan sadece ikisinde hipoalbüminemi klinik olarak anlamlı bulunmuş [30].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. 01.01.2010 - 01.02.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Klinikleri'ne başvuran Kronik Hepatit B hastaları hastanemiz "Health Information Systems" otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak belirtilen tarihler arasındaki 99 hasta seçildi. Kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil Etme Kriterleri

- 18 yaş ve üzerindeki hastalar
- Bilinen Hepatit B bulaşı ile takip edilen, henüz tedavi almamış ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalar
- Karaciğer biyopsisi yapılmadan önceki 20 gün veya yapıldıktan sonraki 20 gün içinde INR ve albümin düzeyi bakılan hastalar

Hariç Tutma Kriterleri

- Hipoalbüminemiye sebep olabilecek komorbid hastalığı bulunanlar:
  - Protein enerji malabsorbsiyon tanısı olan hastalar,
  - İnflamatuar bağırsak hastalığı olanlar,
  - Kronik enteriti olanlar,
  - Akut şiddetli sistemik inflamasyon durumu olan hastalar,
  - Kronik İnflamatuar hastalığı olanlar,
  - Herhangi bir malign neoplazmı bulunan hastalar,
  - Yanık tedavisi görenler,
  - MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) hesaplamasına göre e-GFR<60 ml/dk altında kalan hastalar,
  - Nefrotik sendrom tanısı olanlar,
  - Kalp yetmezliğine bağlı volüm yükü nedeni ile diüretik tedavisi kullanan hastalar,

• Kontrolsüz diabetes mellitus tanısı olanlar (biyopsi öncesi 3 ay veya sonrası 3 ay içerisinde; tekrarlayan açlık hiperglisemisi (>300 mg/dl) olanlar veya HbA1C'nin normal üst sınırın iki katından yüksek olanlar)
- Bilinen hepatit B bulaşı dışında ek kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Antikoagülan tedavi alan hastalar
- Bilinen kanama bozukluğu olan hastalar

ÇALIŞMANIN DİZAYNI

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Kronik Hepatit B enfeksiyonu tanısı, en az 6 aydan uzun süredir HBsAg pozitifliği olan hastalar olarak kabul edildi. Hastaların biyopsi öncesi ve sonrası 20 gün içindeki INR, albümin, ALT, AST, ALP, GGT hemogram, AFP, HBV DNA değerleri retrospektif olarak değerlendirilip kaydedildi. Modifiye İshak Skoru sistemine göre raporlanan karaciğer biyopsi verileri kaydedildi. Çalışma sonucunda elde edilen veriler istatistiksel açıdan değerlendirildi. Elde edilen veriler ile hastaların karaciğer biyopsi verileri ile karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Çalışmanın gücü 1- β (β : II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir ve genel olarak araştırmaların %80 güce sahip olmaları gerekmektedir. Cohen'in etki büyüklüğü katsayılarına göre; INR/Albümin oranı ile Modifiye İshak Skoru arasındaki korelasyonu orta düzeyde (r:0.300) etki büyüklüğüne sahip olacağı öngörüldüğünde α=0.05 düzeyinde %80 güç elde etmek için çalışmaya en az 82 kişi alınması gerektiği hesaplanmıştır. Cohen, J.(1988) Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı, normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup

karşılaştırmalarında Independent Samples t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Oneway Anova Test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Bonferroni testi; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Bonferroni Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p< 0.05 düzeyinde değerlendirildi.

KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü. HBTC (hemosense-inverness medical®) kullanılarak elektrokimyasal metod ile INR ölçümü yapıldı. PT (Protrombin Zamanı) ve INR analizi Coag AMTX II-Trinity Biotech cihazı ile yapıldı.Serum Albümin ise BCP yöntemi (ALBm, Beckman Coulter, ABD) ile Beckman Synchron LX20 (Beckman Coulter, ABD) analizörlerinde yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 99 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 57 (%57,6) erkek; 42 (%42,4) kadın bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 42,2±10,9 olarak saptandı. (Tablo 3)

Tablo 3: Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	42	42,4
Erkek	57	57,6
Toplam	99	100

Tablo 4: Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş Verileri

	Ortalama	Ss	Ortanca	Min	Max
Yaş	42,2	10,9	42	18	73

Çalışmaya alınan hastaların erişkin grubunda olması dışında ek bir özellik aranmadı. Randomize olarak çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 42,2 olarak saptandı. Yaş aralığı 18 ile 73 arasında değişiklik göstermektedir (Tablo 4).

Tablo 5: Cinsiyete Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Cinsiyet	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	**p**
Erkek	0,26	0,04	0,25	0,20	0,36	0,543*
Kadın	0,26	0,03	0,25	0,20	0,36	

* Mann-Whitney-U testi

Cinsiyete göre çalışmaya alınan hastaların INR/Albümin oranın dağılımı arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. (p değeri 0,543) (Tablo 5).

Tablo 6: Çalışmaya Alınan Hastaların FIB-4 Skoru Verilerine Göre Gruplandırılması

FIB-4 Skoru	N	%
1,30-2,67	28	%28,3
<1,30	63	%63,6
>2,67	8	%8,1

Çalışmaya alınan hastaların FIB-4 Skoruna göre 63'ü (%63,6) fibrozis açısından düşük, 8'i (%8,1) fibrozis açısından yüksek riskli bulunmuştur (Tablo 6).

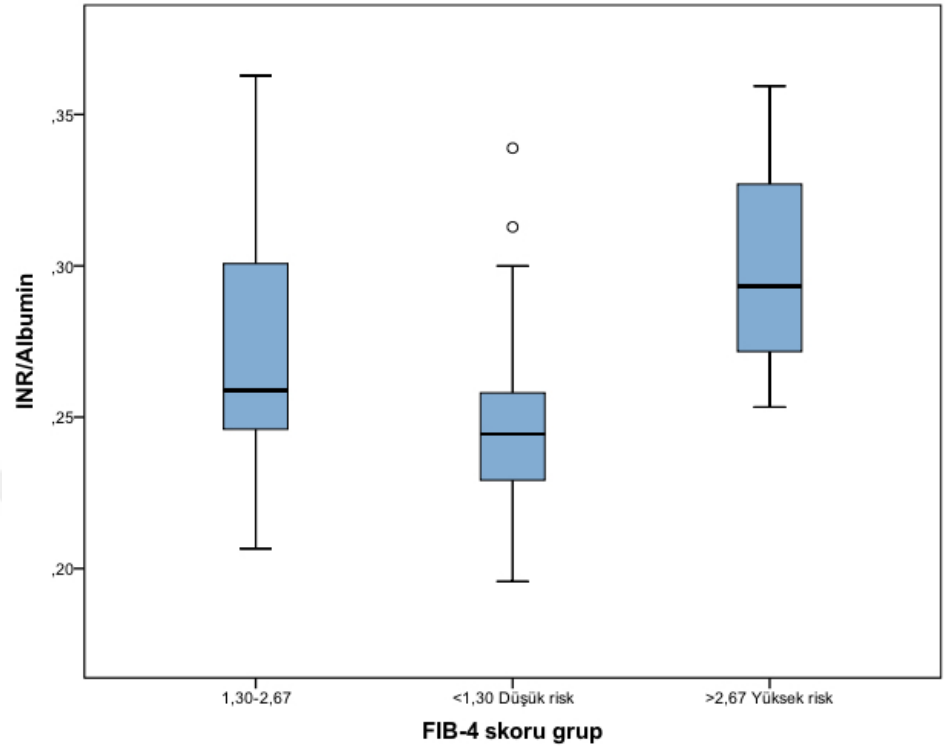
Tablo 7: FIB-4 Skoru Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

FIB-4 skoru grup	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	p
1,30-2,67	0,27	0,04	0,26	0,21	0,36	
<1,30	0,25	0,03	0,24	0,20	0,34	**<0,001***
>2,67	0,30	0,04	0,29	0,25	0,36	

*Kruskall Wallis testi

Elde veriler ile FIB-4 Skoruna göre fibrozis açısından düşük riskli olan hasta grubunda INR/Albümin oranı 0,25 iken, fibrozis açısından yüksek riskli olan hasta grubunda bu oran 0,30 olarak daha yüksek saptanmıştır. Tablo 7'de, görüldüğü gibi istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır (p değeri <0,001).

Grafik 1: FIB-4 Skoru Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı



Tablo 8: FIB-4 Skoru Grupları Arasında INR/Albümin Oranının Karşılaştırılması

FIB-4 skoru grup	P*
1,30-2,67 & <1,30 Düşük risk	**0,006***
1,30-2,67 & >2,67 Yüksek risk	0,087
<1,30 Düşük risk & >2,67 Yüksek risk	**<0,001***

*Mann-Whitney-U test

INR/Albümin oranı FIB-4 skoru düşük risk olan grupta FIB-4 skoru anlamsız olan gruba göre daha yüksek saptandı (p=0,006). INR/Albümin oranı FIB-4 skoru düşük risk olan grupta yüksek risk olan gruba göre daha düşük görüldü bu oran Tablo 8'de görüldüğü gibi istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (p<0,001).

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların APRI Skoru Verilerine Göre Gruplandırılması

APRI Skoru	n	%
0,5-1,5	24	%24,2
<0,5 Düşük risk	65	%65,7
>1,5 Yüksek risk	10	%10,1

Çalışmaya alınan hastaların APRI Skoruna göre 65'i (%65,7) fibrozis açısından düşük, 10'u (%10,1) fibrozis açısından yüksek riskli bulunmuştur (Tablo 9).

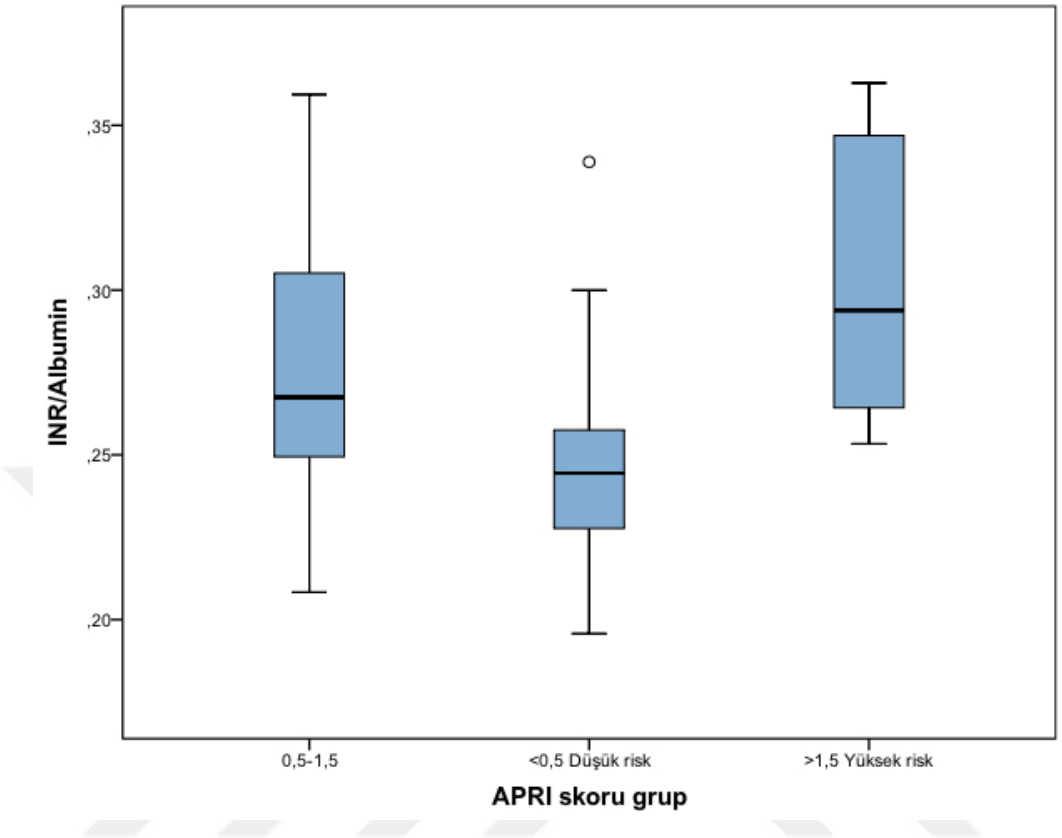
Tablo 10: APRI Skoru Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

APRI skoru grup	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	p
0,5-1,5	0,27	0,04	0,27	0,21	0,36	**<0,001***
<0,5	0,24	0,02	0,24	0,20	0,34	
>1,5	0,30	0,04	0,29	0,25	0,36	

*Kruskall Wallis testi

Tablo: 10'da gösterilen veriler, APRI Skoruna göre karşılaştırıldığında, fibrozis açısından düşük riskli olan hasta grubunda INR/Albümin oranı 0,24 iken, fibrozis açısından yüksek riskli olan hasta grubunda bu oran 0,30 olarak daha yüksek saptanmıştır. Mevcut farklılık istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır. (p değeri <0,001)

Grafik 2: APRI Skoru Gruplarına Göre, Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı



Tablo 11: APRI Skoru Grupları Arasında INR/Albümin Oranının Karşılaştırılması

APRI skoru grup	P*
0,5-1,5 & <0,5 Düşük risk	**0,001**
0,5-1,5 & >1,5 Yüksek risk	0,089
<0,5 Düşük risk & >1,5 Yüksek risk	**<0,001**

*Mann-Whitney-U test

Tablo: 11'da verilen istatistikler Grafik 2 üzerindeki gibi gösterilmektedir. INR/Albümin düzeyi APRI skoru düşük risk olan grupta APRI skoru anlamsız olan gruba göre daha yüksek görüldü (p=0,001). INR/Albümin düzeyi APRI skoru düşük risk olan grupta yüksek risk olan gruba göre daha düşük saptandı (p<0,001). Yalnızca APRI Skoru anlamsız grup ile APRI Skoru'na göre fibrozis açısından yüksek riskli grup mukayese edildiğinde, elde edilen veriler istatistiki açıdan anlamlı sonuç vermemektedir (p 0,089)

Tablo 12: Çalışmaya Alınan Hastaların HBV DNA Verilerine Göre Gruplandırılması

HBV DNA (IU/ml)	n	%
Veri yok	9	%9,1
<2.000	8	%8,1
2.000-20.000	23	%23,2
>20.000	59	%59,6

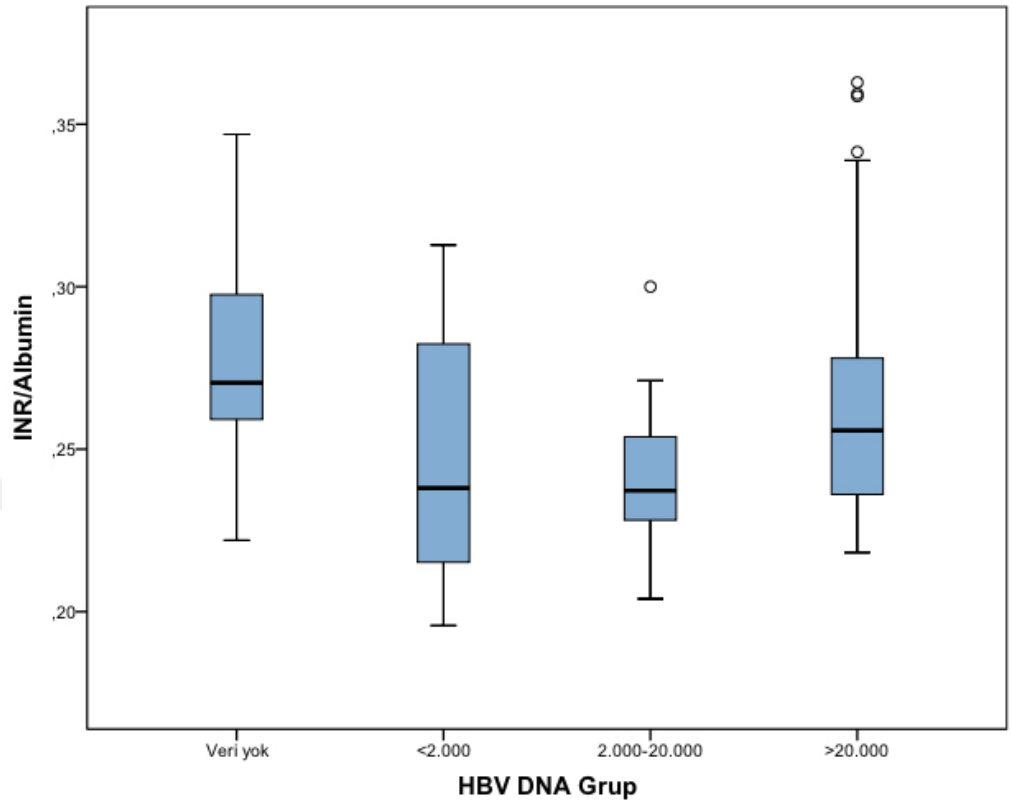
Tablo 13: HBV DNA Gruplarına Göre, Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

HBV DNA (IU/ml)	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	p
Veri yok	0,28	0,04	0,27	0,22	0,35	**0,021***
<2.000	0,25	0,04	0,24	0,20	0,31	
2.000-20.000	0,24	0,02	0,24	0,20	0,30	
>20.000	0,26	0,04	0,26	0,22	0,36	

*Kruskall Wallis testi

HBV DNA değerlerine göre; HBV DNA düzeyi 2.000 IU/ml altında olan hastaların INR/Albümin oranı 0,25; 2.000 ile 20.000 arasında olan hastalarda oran 0.24 ve HBV DNA düzeyi 20.000 IU/ml üzerinde olan hastalarda ise oran 0.26 olarak saptanmıştır (Tablo 13). Hastalardaki HBV DNA oranı ile INR/albümin oranı arasında anlamlı korelasyon görülememiştir (p değeri 0,021). Mevcut veriler grafik üzerinde de Grafik 3'teki gibi görülmektedir.

Grafik 3: HBV DNA Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı



Tablo 14: HBV DNA Grupları Arasında INR/Albümin Oranının Karşılaştırılması

HBV DNA Grup	P*
<2.000 & 2.000-20.000	0,982
<2.000 & >20.000	0,223
>20.000 & 2.000-20.000	**0,007**

* Mann-Whitney-U test

HBV DNA <2.000 IU/ml olan ve 2.000-20.000 IU/ml arası olan gruplar arasında INR/Albümin düzeyi benzer fakat HBV DNA>20.000 IU/ml olan grupta INR/Albümin düzeyi HBV DNA 2000-20.000 IU/ml olan gruba göre daha yüksek idi (p=0,007).

Tablo 15: INR/Albümin Oranı ile Hastaların Demografik, Biyokimya, Hemogram, HBV DNA, AFP, FIB-4 Skoru ve APRI Skoru Verilerinin Karşılaştırılması

Veriler	r	p
Yaş	0,085	0,402
HBV DNA	0,178	0,077
ALT	0,360	**<0,001***
AST	0,443	**<0,001***
CRP	0,016	0,873
WBC	-0,125	0,219
Neu	-0,151	0,135
Lym	-0,020	0,844
Hgb	0,000	0,998
Plt	-0,306	**0,002***
Kreatinin	0,076	0,452
AFP	0,022	0,828
FIB-4 skoru	0,430	**<0,001***
APRI skoru	0,466	**<0,001***

INR/Albümin oranı ALT, AST, FIB-4 ve APRI skoru ile orta derecede pozitif korelasyon göstermekteydi. (p değeri <0,001)

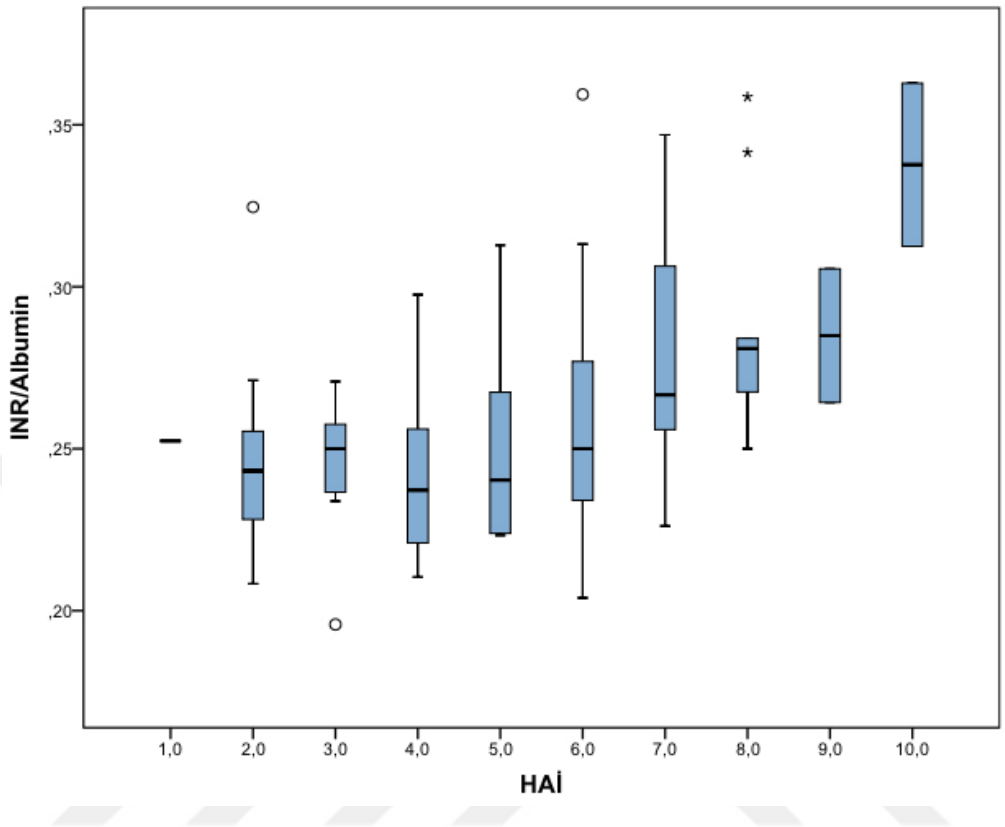
Tablo 16: Karaciğer Biyopsisi Modifiye İshak Skorlama Skalası HAI Gruplarına Göre Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

HAI	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	p
1	0,25	.	0,25	0,25	0,25	**0,002***
2	0,25	0,03	0,24	0,21	0,32	
3	0,25	0,02	0,25	0,20	0,27	
4	0,24	0,02	0,24	0,21	0,30	
5	0,25	0,03	0,24	0,22	0,31	
6	0,26	0,04	0,25	0,20	0,36	
7	0,28	0,04	0,27	0,23	0,35	
8	0,29	0,04	0,28	0,25	0,36	
9	0,28	0,03	0,28	0,26	0,31	
10	0,34	0,04	0,34	0,31	0,36	

*Kruskall Wallis testi

Çalışmaya alınan hastalardaki Modifiye İshak Skoru HAİ evrelemesindeki derece arttıkça INR/Albümin oranında da artış olduğu saptanmıştır. (p değeri 0,002)

Grafik 4: Karaciğer Biyopsisi İshak Skorlama Skalası HAI Gruplarına Göre, Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı



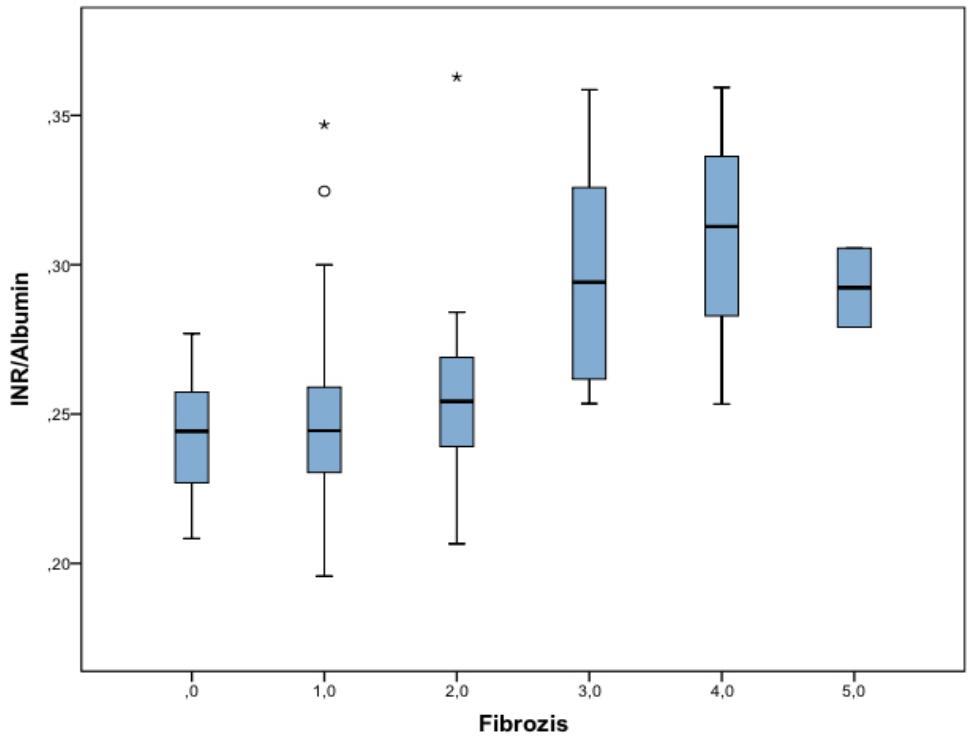
Tablo 17: Karaciğer Biyopsisi İshak Skorlama Skalası Fibrozis Gruplarına Göre, Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı

Fibrozis	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	p
0	0,24	0,02	0,24	0,21	0,28	**<0,001***
1	0,25	0,03	0,24	0,20	0,35	
2	0,26	0,04	0,25	0,21	0,36	
3	0,30	0,04	0,29	0,25	0,36	
4	0,31	0,04	0,31	0,25	0,36	
5	0,29	0,02	0,29	0,28	0,31	

*Kruskall Wallis testi

Çalışmaya alınan hastalardaki Modifiye İshak Skoru fibrozis evrelemesindeki derece arttıkça INR/Albümin oranında da artış olduğu saptanmıştır. Bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (p değeri 0,001)

Grafik 5: Karaciğer Biyopsisi İshak Skorlama Skalası Fibrozis Gruplarına Göre, Çalışmaya Alınan Hastaların INR/Albümin Oranının Dağılımı



Karaciğer fibrözünü göstermede kullanılan en objektif veri olan karaciğer biyopsi verileri ile INR/Albümin oranının karşılaştırıldığı grafik incelendiğinde, fibrozis artışı ile INR/Albümin oranı arasında pozitif korelasyon görülmüştür (p değeri 0,001).

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza henüz herhangi bir antiviral tedavi rejimi almamış ve karaciğer biyopsisi yapılmış 99 kronik hepatit B hastası dahil edilmiştir. Grup içerisinde yer alan hastaların, biyopsi sırasındaki değerleri kaydedilerek, INR/Albümin oranı ile karşılaştırılmıştır. Özellikle karaciğer fibrözünü erken evrede saptayabilmek adına bakılan biyobelirteçlerle (FIB-4 Skoru, APRI Skoru) ve direkt olarak karaciğer fibrözünü gösteren biyopsi skorları ile korelasyonlar yapılmıştır.

Biyobelirteçler ile yapılan karşılaştırmaların her ikisinde de fibrozis açısından düşük dereceli olan gruplardaki INR/Albümin oranının, yüksek fibrozis grubunda yer alan hastalardaki INR/Albümin oranına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon istatiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Karaciğer biyopsisi verileri ile ilgili yapılan korelasyon analizlerinde de biyobelirteçlerle yapılan analizlere benzer sonuçlar elde edilerek hem HAI hem de fibrozis evrelemesindeki değer arttıkça hastalardaki INR/Albümin oranı da artış göstermiştir. Değerlendirme parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

HBV DNA ile INR/Albümin oranın karşılaştırıldığı veriler incelendiğinde anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Sadece HBV DNA>20.000 IU/ml olan gruptaki INR/Albümin düzeyi; HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,007). Oysa, literatürde HBV DNA oranı ile karaciğer fibrozisi ile ilgili yapılan çalışmalar mevcut olup fibrozis ile HBV DNA oranı arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konulmuştur [19]. Bu yetersizlik; çalışmaya alınan 9 hastada, biyopsi yapılan yakın tarihe ait HBV DNA değerine ilişkin herhangi bir veri görülememesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu hususta, daha fazla sayıdaki bir popülasyonda yapılacak çalışmanın anlamlı sonuçlar doğuracağı öngörülmektedir.

Mevcut bilimsel çalışmalara da bakıldığında da görülmüştür ki, HBV DNA değeri ile karaciğer fibrozisi arasında korelasyon vardır. Sanai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, fibrozis tespitinde ve tanısal doğrulukta kayıp olmadan, hastaların yakalanabilmesinde daha düşük HBV DNA düzeylerinin kullanılmasının yararlı olabileceği görüşü öne çıkmıştır [31]. Bizim tezimizde bu korelasyonun istatiksel olarak anlamlı saptanmamasındaki temel neden olarak her iki çalışma dizyanının biribirinden farklı olması düşünülebilir. Sanai ve arkşadaşlarının yaptığı çalışmada, HBV DNA düzeyleri aynı olan gruptaki hastalar yine kendi içerisinde ALT seviyenin normal ya da normalden daha yüksek şeklinde, iki subgruba ayrılmıştır. Karaciğer fibrözü açısından kıymetli olduğu bilinen ALT seviyesine göre HBV DNA düzeyleri arasında yapılan korelasyonun istatistiki açıdan anlamlı çıktığı bildirilmiştir. Çalışmamızda HBV DNA düzeyleri ile fibrozis arasındaki ilişkinin anlamsız sonuçlanmasındaki diğer neden olarak; çalışmaya alınan 9 hastada, biyopsi yapılan yakın tarihe ait HBV DNA değerine ilişkin herhangi bir veri görülememiştir. Çalışma grubunun %10'luk kesimindeki veri eksikliğinin istatistiki yetersizliğe sebebiyet verebileceği düşünülmektedir. Bu hususta, daha fazla sayıdaki bir popülasyonda yapılacak çalışmanın anlamlı sonuçlar doğuracağı öngörülmektedir.

Ayrı ayrı ALT, AST ve platelet (PLT) değerleri ile INR/Albümin oranı korelasyonunun verileri karşılaştırıldığında veriler istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır. ($p<0,001$) Tezimiz içerisindeki biyobelirteçlerde de ALT, AST ve PLT değerlerinin kullandığı ve yine literatürde de bu markerlara çokça başvurulduğu bilinmektedir. Ding ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, INR/platelet oranı ile kronik hepatit B hastalarındaki karaciğer fibrözünü incelemesi yapılmış. INR/Platelet oranının belirgin fibröz, ilerlemiş fibröz ve sirozu öngörmedeki EAA'ları sırasıyla 0.74, 0.76 ve 0.86 olarak saptanmıştır. APRI, FIB-4 ve GPR ile karşılaştırıldığında ise INR/Platelet oranının, belirgin fibrozis için karşılaştırılabilir prediktif etkinliğe ve ilerlemiş fibröz ve siroz için daha iyi prediktif performansa sahip olduğu görülmüş. [32]. Bu çalışmadaki sonuçtan farklı olarak, erken evrelerdeki fibrozise ilişkin değişikliklerde dahi istatistiki açıdan anlamlı veriler elde edebilmemiz, INR/Albümin oranının henüz biyopsi yapılmamış hastalarda fibrozisi erkenden tanıyabilmemize yardımcı olduğunu kanıtlamaktadır. Bu açıdan

değerlendirildiğinde, yeni geliştirilen biyobelirteçlerde kullanılabilir olduğu ortaya konulmuştur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar neticesinde biyokimyasal belirteçler ile birlikte radyolojik görüntülemelerin birlikte bakılması karaciğer biyopsisi öncesi fibrozisi öngermede daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Özellikle Fibroscan ile yapılan çalışmalar fibrozis hakkında daha net bilgiler vermektedir [19]. Bu çalışmamızda, herhangi bir görüntüleme yöntemi ile INR/Albümin oranı arasındaki korelasyon karşılaştırılmasına yer verilmemiştir. İlerde yapılacak bir retrospektif ya da prospektif çalışma ile INR/Albümin oranı arasındaki ilişkinin incelenmesi kendi çalışma dizaynımızdaki eksik kalan kısmın tamamlanmasında önemli bir parametre olacaktır.

INR ve albümin değerleri; diğer bir mekanizma nedeni ile farklı sonuçlanabileceği öngörülen durumlar hariç tutularak çalışmaya dahil edilmiştir. INR ve albümin birçok mekanizmadan, hastalıktan, durumdan veya ilaçtan etkilenebilmektedir. Bu parametrelerin taranması ve sadece seçili hasta gruplarında verilerin kullanılabilir olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Ancak çalışmamızın temel noktalarından biri olan erken evrede fibrozisin yakalanması olup; bu gruptaki hastaların hali hazırda yaşam beklentisi uzun, komorbiditelerin az ve buna bağlı ilaç kullanımlarının da sayılı olduğu fark edilmiştir. Bu nedenle diğer faktörlere bağlı olarak INR ve albüminin kullanılamayacağı çok az hasta grubunun olacağı öngörülmektedir. INR ve albüminin bu hususta, etkin olarak yaygın kullanım alanına sahip olup olmadığını değerlendirmek için ek bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmaya katılan grup tedavi almamış hastaları içermekte olup, veriler karaciğer biyopsi anındaki tek ölçüm değerleri göz önüne alınarak elde edilmiştir. Tedavi kararı alınmış hastalarda, tedavi sırasındaki takiplerin değerlendirilmesinde INR/Albümin oranın incelenmesi için ek çalışma oluşturulabilir. Hali hazırda fibrozisi ilerlemiş hasta grubunda tedavi sonrasında, INR/Albümin oranının, fibrözün gerilemesi ile korele olabileceği öngörülmektedir. Böyle bir veri ile de bu oranın hem tanısal anlamda hem de hastaların takibinde kullanılabilecek önemli bir parametre olarak kullanılabileceğini ortaya koyacaktır.

6. SONUÇ

INR/Albümin oranı ile karaciğer fibrozisi arasındaki korelasyonu, göstermek için planladığımız bu çalışmamızda fibrozis derecesi arttıkça oranın yükseldiği saptandı. Bu çalışmayı dizayn ederken evrensel olarak kabul görmüş biyokimyasal belirteçler (FIB-4 VE APRI skoru) ve karaciğer biyopsi verileri kullanılmıştır. Aynı zamanda INR/Albümin oranı ile ALT, AST, AFP ve PLT değerleri arasındaki karşılaştırmalar da istatiksel açıdan anlamlı sonuçlanmıştır. HBV DNA seviyeleri ile arasında bakılan oranın korelasyonu sadece HBV DNA seviyesi 20.000 IU/ml üzerindeki iken anlamlı sonuçlanmıştır.

INR/Albümin oranının tek başına karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğu tezimizde görülmüşse de başka biyokimyasal parametrelerin de içinde olduğu formülasyonlarla da çalışmalar yapılabileceği muhakkaktır. Aynı zamanda, karaciğer fibrozisinde kullanımı kanıtlanmış görüntüleme yöntemleri ile prospektif çalışmaların planlanarak, INR/Albümin oranının hem tanı anında hem hastaların takibinde kullanabileceğini gösterebilir.

Güncel tıp pratiğinde, karaciğer fibrözünün erken evrede saptanabilmesi için kullanılan birçok biyobelirteç ve görüntüleme yöntemi bulunmaktadır. Ancak henüz tam olarak tek başına yeterli, ucuz ve kolay erişilebilen bir metod bulunamamıştır. Bu bakış açısı ile yürüttüğümüz tezimiz, literatüre katkı sağlayacak ve yeni yapılacak incelemelere ilham olabilecek bir çalışma özelliği taşımaktadır.

KAYNAKLAR

[1] M. F. Yuen *et al.*, "Hepatitis B virus infection," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, Jun. 2018, doi: 10.1038/NRDP.2018.35.

[2] C. L. Lai and M. F. Yuen, "The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points," *Ann Intern Med*, vol. 147, no. 1, pp. 58–61, Jul. 2007, doi: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00010.

[3] J. L. Dienstag, "The role of liver biopsy in chronic hepatitis C," *Hepatology*, vol. 36, no. 5 Suppl 1, Nov. 2002, doi: 10.1053/JHEP.2002.36381.

[4] R. Masuzaki *et al.*, "Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis: Current and Future Clinical and Molecular Perspectives," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 14, pp. 1–18, Jul. 2020, doi: 10.3390/IJMS21144906.

[5] J. Lee *et al.*, "Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review," *Liver International*, vol. 41, no. 2, p. 261, Feb. 2021, doi: 10.1111/LIV.14669.

[6] D. Lucidarme *et al.*, "Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C," *Hepatology*, vol. 49, no. 4, pp. 1083–1089, 2009, doi: 10.1002/HEP.22748.

[7] G. Sebastiani *et al.*, "SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C," *Hepatology*, vol. 49, no. 6, pp. 1821–1827, Jun. 2009, doi: 10.1002/HEP.22859.

[8] G. Sebastiani *et al.*, "Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C," *J Hepatol*, vol. 44, no. 4, pp. 686–693, Apr. 2006, doi: 10.1016/J.JHEP.2006.01.007.

[9] L. Castéra *et al.*, "Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis

C," *Gastroenterology*, vol. 128, no. 2, pp. 343–350, 2005, doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.

[10] R. F. Velázquez *et al.*, "Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis," *Hepatology*, vol. 37, no. 3, pp. 520–527, Mar. 2003, doi: 10.1053/jhep.2003.50093.

[11] A. Schweitzer, J. Horn, R. T. Mikolajczyk, G. Krause, and J. J. Ott, "Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013," *Lancet*, vol. 386, no. 10003, pp. 1546–1555, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.

[12] J. J. Ott, G. A. Stevens, J. Groeger, and S. T. Wiersma, "Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity," *Vaccine*, vol. 30, no. 12, pp. 2212–2219, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.VACCINE.2011.12.116.

[13] K. Tzartzeva *et al.*, "Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis," *Gastroenterology*, vol. 154, no. 6, pp. 1706-1718.e1, May 2018, doi: 10.1053/J.GASTRO.2018.01.064.

[14] V. A, M. T, S. G, S. R, and S. A, "Hepatocellular carcinoma," *Lancet*, vol. 400, no. 10360, pp. 144–151, Aug. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4.

[15] J. A. Marrero *et al.*, "Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases," *Hepatology*, vol. 68, no. 2, pp. 723–750, Aug. 2018, doi: 10.1002/HEP.29913.

[16] P. R. Galle *et al.*, "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma," *J Hepatol*, vol. 69, no. 1, pp. 182–236, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.JHEP.2018.03.019.

[17] N. C. Yu *et al.*, "CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis," *Clin*

Gastroenterol Hepatol, vol. 9, no. 2, pp. 161–167, Feb. 2011, doi: 10.1016/J.CGH.2010.09.017.

[18] A. Colli *et al.*, "Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review," *Am J Gastroenterol*, vol. 101, no. 3, pp. 513–523, Mar. 2006, doi: 10.1111/J.1572-0241.2006.00467.X.

[19] G. L. H. Wong *et al.*, "Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography," *Am J Gastroenterol*, vol. 103, no. 12, pp. 3071–3081, Dec. 2008, doi: 10.1111/J.1572-0241.2008.02157.X.

[20] K. Ishak *et al.*, "Histological grading and staging of chronic hepatitis," *J Hepatol*, vol. 22, no. 6, pp. 696–699, 1995, doi: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.

[21] H. Kwon and A. S. Lok, "Hepatitis B therapy," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 8, no. 5, pp. 275–284, May 2011, doi: 10.1038/NRGASTRO.2011.33.

[22] D. H. Sinn *et al.*, "Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load," *Hepatology*, vol. 62, no. 3, pp. 694–701, Sep. 2015, doi: 10.1002/HEP.27889.

[23] N. A. Terrault *et al.*, "Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance," *Hepatology*, vol. 67, no. 4, pp. 1560–1599, Apr. 2018, doi: 10.1002/HEP.29800.

[24] A. S. F. Lok *et al.*, "Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis," *Hepatology*, vol. 63, no. 1, pp. 284–306, Jan. 2016, doi: 10.1002/HEP.28280/SUPPINFO.

[25] A. Pietrangelo, A. Panduro, J. R. Chowdhury, and D. A. Shafritz, "Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat.," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 89, no. 6, p. 1755, 1992, doi: 10.1172/JCI115778.

[26] M. Bernardi *et al.*, “Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives,” *Gut*, vol. 69, no. 6, p. 1127, Jun. 2020, doi: 10.1136/GUTJNL-2019-318843.

[27] M. A. Rothschild, M. Oratz, D. Zimmon, S. S. Schreiber, I. Weiner, and A. van Caneghem, “Albumin synthesis in cirrhotic subjects with ascites studied with carbonate-14C,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 48, no. 2, p. 344, 1969, doi: 10.1172/JCI105990.

[28] F. L. Lieberman and T. B. Reynolds, “Plasma Volume in Cirrhosis of the Liver: Its Relation of Portal Hypertension, Ascites, and Renal Failure,” *J Clin Invest*, vol. 46, no. 8, pp. 1297–1308, Aug. 1967, doi: 10.1172/JCI105622.

[29] H. Li *et al.*, “Prognostic Value of Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Liver Transplantation,” *J Cancer*, vol. 11, no. 8, p. 2171, 2020, doi: 10.7150/JCA.39615.

[30] S. J. O. Veldhuyzen van Zanten *et al.*, “The clinical importance of routine measurement of liver enzymes, total protein and albumin in a general medicine outpatient clinic: a prospective study,” *Neth J Med*, vol. 40, no. 1–2, pp. 53–61, Feb. 1992, Accessed: Dec. 17, 2022. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1579186/

[31] F. M. Sanai *et al.*, “Discriminant value of serum HBV DNA levels as predictors of liver fibrosis in chronic hepatitis B,” *J Viral Hepat*, vol. 18, no. 7, pp. e217–e225, Jul. 2011, doi: 10.1111/J.1365-2893.2011.01437.X.

[32] R. Ding *et al.*, “INR-to-platelet ratio (INPR) as a novel noninvasive index for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B,” *Int J Med Sci*, vol. 18, no. 5, p. 1159, 2021, doi: 10.7150/IJMS.51799.