



# Karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlamalar malign-benign kolestaz ayırımında kullanılabilir mi?

Can the scoring used in liver diseases be used to differentiate malignant and benign cholestasis?

Yusuf Bünyamin KETENCİ<sup>1</sup>, Ufuk AVCIOĞLU<sup>2</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Samsun

**Giriş ve Amaç:** Kronik safra yolu hastalıkları hepatositlerde bilirubin ve karaciğerden ekskrete edilen toksinlere daha uzun süre maruziyete neden olarak hepatosit fonksiyonlarını bozmaktadır. Ayrıca karaciğerin primer maligniteleri gibi safra yolu malignitelerinin de fibrotik karakterde olduğunu öne süren yayınlar vardır. Bu bilgiler ışığında kronik ve malign safra yolu tıkanıklığı oluşturan kolestatik hastalıkların, akut ve benign safra yolu tıkanıklığı oluşturan hastalıklara göre karaciğer fonksiyonlarını daha fazla bozduğu ve karaciğer fibrozisini artırdığı düşünülebilir. Çalışmamızda rutin testlerle ölçülebilen ve karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlardan; R-faktör, son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum, albümin-bilirubin skoru, albümin-alkalen fosfataz oranı, aspartat aminotransferaz-trombosit oranı, aspartat aminotransferaz-trombosit oranı, dört faktörü temel alan fibrozis indeksi (fibrozis-4) ve gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranı'ndan hangilerinin malign nedenli kolestaz tanısını koymakta yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Temmuz 2019 - Temmuz 2021 tarihleri arasında obstrüktif kolestaz tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Akut ve benign nedenli kolestaz tanısı alan hastalar Grup 1, kronik ve malign nedenli kolestaz tanılı hastalar Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Hastaların ilk başvuru zamanındaki laboratuvar değerleri kullanılarak; R-faktör, son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum, albümin-bilirubin skoru, albümin-alkalen fosfataz oranı, aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi, fibrozis-4 indeksi ve gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranı skorları hesaplandı, tanıları ile tanı anındaki skorları arasındaki ilişki değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya 116'sı erkek (%57.4), 86'sı kadın (%42.6) toplam 202 hasta dahil edildi. Grup 1'de 92 (%45.5), Grup 2'de 110 (%54.5) hasta yer almaktaydı. Grup 1 ve Grup 2 arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark görülmedi. Grup 1'de sık görülen hastalıklar kolanjit, koledokolitiazis ve safra çamuru ile biliyer pankreatit iken Grup 2'de ise pankreas başı kansinomuydu. Değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden alkalen fosfataz, total ve direkt bilirubin maligniteye işaret eden en önemli testlerdi ( $p < 0.001$ ). Karaciğer hastalığı skorlarından R-faktör ( $p < 0.001$ ), son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum ( $p < 0.001$ ) ve albümin-bilirubin skoru ( $p = 0.023$ ) Grup 2, albümin-alkalen fosfataz oranı ( $p < 0.001$ ), aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi ( $p < 0.001$ ) ve fibrozis-4 indeksi ( $p < 0.001$ ) Grup 1 lehine anlamlıydı ancak gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranı için her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p = 0.242$ ). Tanı konma süreleri içinde Grup 1'deki hastaların nihai tanıları çoğunlukla ultrasonografi ile konmakta iken ( $p < 0.001$ ), Grup 2'deki hastalar bilgisayarlı tomografi ile tanı almaktaydı ( $p < 0.001$ ). **Sonuç:** Çalışmamız kronik karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlardan R-faktör, son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum ve albümin-bilirubin skoru malign nedenli kolestatik hastalıkların tanısında, albümin-alkalen fosfataz oranı, aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi ve fibrozis-4 indeksinin benign nedenli kolestatik hastalıkların tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilirliğini, gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranının ise bu ayırmada kullanılamayacağını göstermektedir. Bu tip öngörücü skorlar, anamnez ve muayene bulguları ile birlikte yorumlanarak hastaların tetkik ve tedavi planlarının daha hızlı sağlanmasını kolaylaştırabilir.

**Anahtar kelimeler:** Noninvaziv fibrozis skorları, karaciğer fibrozisi, kolestaz, kolanjiokarsinoma

**Background and Aims:** Chronic biliary tract diseases impair hepatocyte functions by causing longer exposure to bilirubin in hepatocytes and toxins excreted from the liver. In addition, there are publications suggesting that biliary tract malignancies, like primary malignancies of the liver, are also characterized by fibrosis. In the light of this information, it can be thought that cholestatic diseases that cause chronic and malignant bile duct obstruction worsen liver functions and increase liver fibrosis than diseases that cause acute and benign biliary tract obstruction. In our study, we aimed to investigate which scoring systems used in liver diseases (R-factor, the model for end-stage liver disease-natrium, albumin-bilirubin score, alkaline phosphatase-to-platelet ratio, aspartate aminotransferase to platelet ratio index, fibrosis-4 score and gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio) could be used as an auxiliary method in the diagnosis of malignant cholestasis. **Material and Method:** The files of patients who were diagnosed with obstructive cholestasis in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Gastroenterology Clinic between July 2019 and July 2021 were reviewed retrospectively. Patients diagnosed with acute and benign cholestasis were classified as Group 1, and patients with chronic and malignant cholestasis were classified as Group 2. Using the laboratory values of the patients at the time of first application; R-factor, the model for end-stage liver disease-natrium, albumin-bilirubin score, alkaline phosphatase-to-platelet ratio, aspartate aminotransferase to platelet ratio index, fibrosis-4 score and gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio scores were calculated, and the relationship between their diagnosis and their scores at the time of diagnosis was evaluated. **Results:** A total of 202 patients, 116 male (57.4%) and 86 female (42.6%), were included in the study. There were 92 (45.5%) patients in Group 1 and 110 (54.5%) patients in Group 2. There was no significant difference between Group 1 and Group 2 in terms of demographic characteristics. Common diseases were cholangitis, choledocholithiasis, biliary sludge and biliary pancreatitis in Group 1, and pancreatic head carcinoma in Group 2, respectively. Among the laboratory parameters, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin were the most important tests indicating malignancy ( $p < 0.001$ ). Among the liver disease scores; R-factor ( $p < 0.001$ ), the model for end-stage liver disease-natrium ( $p < 0.001$ ) and albumin-bilirubin score ( $p = 0.023$ ) were significant in favor of Group 2, while alkaline phosphatase-to-platelet ratio ( $p < 0.001$ ), aspartate aminotransferase to platelet ratio index ( $p < 0.001$ ) and fibrosis-4 score ( $p < 0.001$ ) were significant in favor of Group 1, but there was no significant difference between the two groups in terms of gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio ( $p = 0.242$ ). The final diagnosis of the patients in Group 1 was mostly made by ultrasonography ( $p < 0.001$ ), whereas the patients in Group 2 were diagnosed with computed tomography ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Our study showed that R-factor, the model for end-stage liver disease-natrium and albumin-bilirubin score could be used as an auxiliary method in the diagnosis of malignant cholestatic diseases. Alkaline phosphatase-to-platelet ratio, aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 score could be used as an auxiliary method in the diagnosis of benign cholestatic diseases. However, gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio could not be used in this distinction. Such predictive scores could be interpreted together with the anamnesis and examination findings, making it easier for patients to be examined and treated more quickly.

**Key words:** Noninvasive fibrosis scores, liver fibrosis, cholestasis, cholangiocarcinoma

## GİRİŞ

Kolestatik hastalıklar İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Acil Servis başvurularında önemli bir yer arz etmektedir. Kolestatik hastalıklara sahip hastalar başvurularında tamamen asemptomatik bir klinik tablodan septik şoka varıncaya kadar geniş bir klinik yelpaze ile karşımıza çıkmaktadır. Kolestatik hastalıklar safra akışının etkilendiği lokalizasyona göre intrahepatik ve ekstra hepatik, etiyolojiye göre benign ve malign, gelişme süresine göre ise akut ve kronik olarak sınıflanabilirler. Çoğunlukla akut ve benign nedenler ile kronik ve malign nedenler birbiriyle örtüşmektedir. Ancak primer sklerozan kolanjit (PSK) ve primer biliyer kolanjit (PBK) gibi benign ve kronik nedenler de mevcuttur. Bu nadir nedenler bir kenara bırakıldığı zaman akut-benign ve kronik-malign hastalıklar olarak iki temel ekstrahepatik kolestatik hastalık grubu oluşturulabilir. Çalışmalar göstermektedir ki bilirubin ve karaciğerden atılan toksinlere uzun süreli maruziyet, hepatosit fonksiyon bozukluğuna ve hepatik fibrozise neden olmaktadır (1). Karaciğer biyopsisi ve FibroScan taramaları kullanılarak yapılan çalışmalar ise uzun süreli kolestatik karaciğer fibrozisini artırdığını desteklemektedir (2).

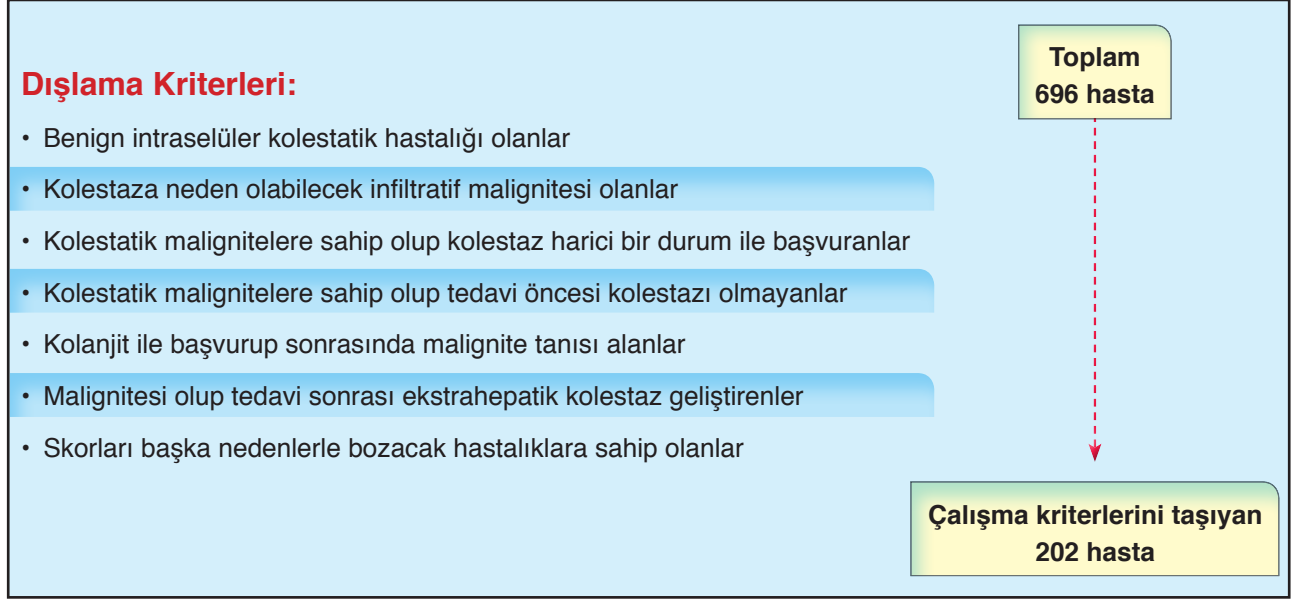
Bu bilgiler ışığında çalışmamızda karaciğer hastalıklarında kullanılan ve rutin laboratuvar tetkikleri ve medikal kalkülatörlerle yatak başı hesaplanabilen skorlamalardan, R-faktör, son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum (MELD-Na), albümin-bilirubin skoru (ALBI), albümin-alkalen fosfataz oranı (AAPR), aspartat aminotransferaz-trombosit oran indeksi (APRI), dört faktörü temel alan fibrozis indeksi (FIB-4) ve gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranından (GPR) hangilerinin benign ve malign kolestatik ayrımında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı kliniğinde Temmuz 2019-Temmuz 2021 tarihleri arasında obstrüktif kolestatik tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların malign-benign kolestatik ayrımı için anamnez, radyolojik görüntülemeler, patoloji sonuçları göz önüne alındı. Alkolik hepatit, toksik hepatit, akut viral hepatit gibi benign intraselüler kolestatik hastalıklar değerlendirmeye alınmadı. Bahsi geçen maligniteler dışındaki nöroendokrin tümör, lenfoma, primer hepatosellüler karsinom gibi kolestatik neden olabilecek maligniteler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kolestatik malignitelere sahip olup da kolestatik harici bir durum (karın ağrısı, kilo kaybı vb.) ile başvuran ve tedavi öncesi kolestatik geliştirmeyen hastalar, her iki grupta da değerlendirilebilecek kolanjit ile başvurup sonrasında malignite tanısı alan hastalar, daha önce belirtilen malignitelere sahip olup tedavi sonrası ekstrahepatik kolestatik geliştiren hastalar, PBK, PSK, dekompanze siroz, kronik böbrek hastalığı, varfarin kullanımı gibi fibrozis skorlarını başka nedenlerle bozacak hastalıklara sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta seçimi akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları, kolestatik nedeni, lokalizasyonu ve tanı aldığı görüntüleme yöntemi bilgileri, hastaneye başvuru dönemlerinde çalışılan rutin laboratuvar testlerinden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gamma glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), albümin, total bilirubin, direkt bilirubin ve trombosit (PLT) değerleri hastane veri yönetim sisteminden toplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kolelitiazis, kolanjit, biliyer pankreatit ve Oddi sfinkter disfonksiyonu tanılarına sahip olanlar akut-benign



**Şekil 1** Hasta seçimi akış şeması

nedenler olarak değerlendirildi ve Grup 1 olarak adlandırıldı. Periampuller tümör, pankreas başı adenokarsinomu, hiler kolanjiyelüler karsinom ve safra kesesi karsinomlu hastalar ise kronik-malign nedenler olarak değerlendirildi ve Grup 2 olarak adlandırıldı. Hastaların ilk başvuru değerleri baz alınarak R-Faktör, MELD-Na, ALBI, AAPR, APRI, FIB-4 ve GPR skorları hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 23.0 for Windows paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), %25- %75 yüzdelerlik değerlere karşılık geldiği noktalar ile sunulmuştur. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, sağlandığı durumlarda ise Student-t testi kullanılmış olup, karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlar ile malignensi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi ve 0.05'ten küçük p değerleri ista-

tistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Skorlarının maligniteye işaret eden cut-off değerleri için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi yapıldı ve grafikler ile sunuldu.

### Etik Kurul

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 30.09.2021 tarih ve 2021/442 sayılı kararı ile onay almıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

### BULGULAR

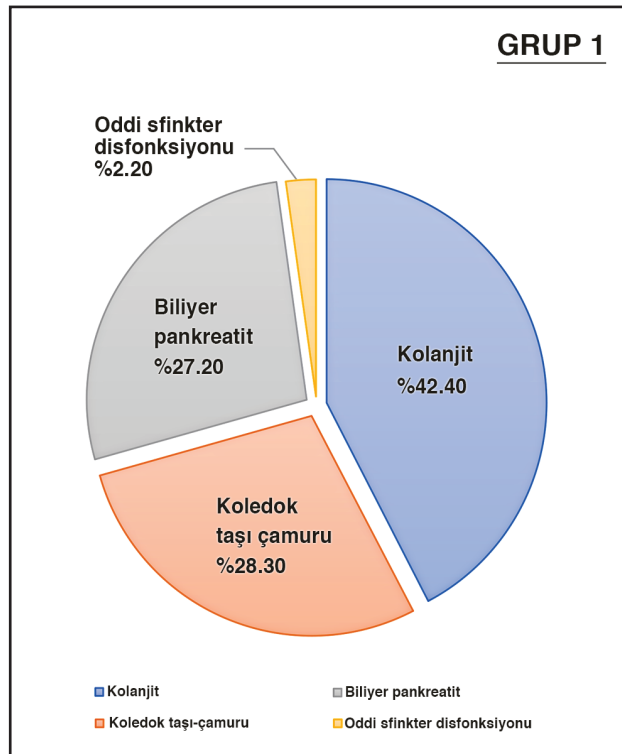
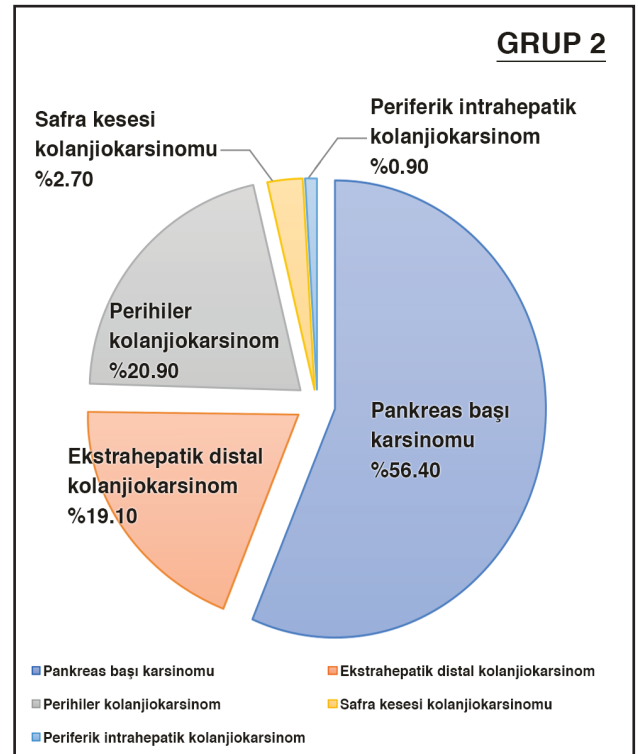
Toplam 696 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi, çalışma kriterlerini taşıyan 202 hasta çalışmaya alındı. Grup 1'de 92 (%45.5), Grup 2'de 110 (%54.5) hasta yer almaktaydı. Grup 1'de kadın Grup 2'de ise erkek hastalar çoğunlukta idi. Ancak demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Gruplara göre hastaların demografik özellikleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1** Grup 1 ve 2'deki hastaların demografik özellikleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri

	Grup 1 n = 92	Grup 2 n = 110	p
<b>Yaş</b>	66.51 ± 9.78	65.14 ± 15.81	0.469
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	42 (45.7)	74 (67.3)	
Kadın	50 (54.3)	36 (32.7)	
<b>Sigara</b>	1 (1.1)	5 (4.5)	0.223
<b>Ek hastalık</b>			
Diyabetes Mellitus	35 (38)	29 (26.3)	0.076
Hipertansiyon	28 (30.4)	31 (28.2)	0.726
Koroner arter hastalığı	26 (38.3)	17 (15.5)	0.027
Hiperlipidemi	2 (2.2)	1 (0.9)	0.592
<b>Ek hastalık yok</b>	37 (40.2)	52 (47.3)	0.314

Grup 1'de kolanjit, Grup 2'de ise pankreas başı karsinomu en sık konulan tanılardı. Gruplara göre

hastaların tanı dağılım grafikleri Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.

**Şekil 2** Grup 1'deki hastaların tanı dağılım grafiği.**Şekil 3** Grup 2'deki hastaların tanı dağılım grafiği.

Laboratuvar değerlerinden ALP, total bilirübin ve direkt bilirübin düzeyleri açısından gruplar arası ilişki anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Çalışmaya dahil edilen hastalarda medyan laboratuvar değerleri ve bu değerlerin gruplar arası anlamlılık düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalar tanı konma sürecindeki nihai görüntüleme yöntemleri açısından değerlendirildiğinde; ultrasonografinin Grup 1'de, bilgisayarlı tomografinin ise Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık kullanıldığı saptandı ( $p < 0.001$ ). Hasta gruplarına göre nihai tanı konma yöntemleri Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışma için kullanılan skorlardan fibrozis skorlarının hiçbirisi normal dağılım göstermezken prognoz skorlarından ALBI ve MELD-Na skorları normal dağılım gösterdi. Değerlendirilen karaciğer skorları içinde R-Faktör, MELD-Na ve ALBI skorları istatistiksel olarak Grup 2 lehine anlamlı iken, AAPR skoru Grup 1 lehine anlamlı sonuçlar gösterdi. APRI ve FIB-4 skorları Grup 1 lehine anlamlı iken GPR skorunda ise her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. R-Faktör, prognostik skorlar ve fibrozis skorlarının hasta gruplarına göre medyan/ortalama değerleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 2** Hastaların medyan laboratuvar değerleri ve bu değerlerin hasta grupları arası anlamlılık düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	p
<b>ALT</b>	175 U/L (%25 - 75: 103.25 - 345.25)	171.50 U/L (%25 - 75: 95 - 300)	0.495
<b>ALP</b>	193.0 U/L (%25 - 75: 145.75 - 298.75)	438 U/L (%25 - 75: 336 - 600)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>GGT</b>	458 U/L (%25 - 75: 250.25 - 668.75)	508 U/L (%25 - 75: 309 - 707.9)	0.257
<b>Total bilirübin</b>	5.05 mg/dL (%25 - 75: 3.7 - 7.55)	11.65 mg/dL (%25 - 75: 6.9 - 16)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Direkt bilirübin</b>	4.35 mg/dL (%25 - 75: 2.8 - 6.225)	9.95 mg/dL (%25 - 75: 6 - 13.8)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Albümin</b>	3.5 mg/dL (%25 - 75: 3.1 - 3.8)	3.55 mg/dL (%25 - 75: 3.1 - 3.9)	0.393
<b>PLT</b>	238 $10^3$ /uL (%25 - 75: 121 - 471)	296 $10^3$ /uL (%25 - 75: 145 - 331)	0.271

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; ALP: Alkalin fosfataz; GGT: Gama glutamil transferaz; PLT: Trombosit.

**Tablo 3** Hasta gruplarına göre nihai tanı konma yöntemleri

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Toplam n (%)
Ultrasonografi	54 (58.7)	21 (19.1)	75 (37.5)
Bilgisayarlı tomografi	19 (20.7)	46 (42.6)	65 (32.5)
MR-MRCP	12 (13)	20 (18.5)	32 (16)
ERCP	5 (5.4)	18 (16.7)	23 (11.5)
EUS	2 (2.2)	3 (2.8)	5 (2.5)

MR-MRCP: Manyetik rezonans görüntüleme-manyetik rezonans kolanjiopankreatografi; ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi; EUS: Endoskopik ultrasonografi.

**Tablo 4** R-Faktör, prognostik skorlar ve fibrozis skorlarının hasta gruplarına göre medyan/ortalama değerleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	p
<b>R-Faktör</b>	3.00 (%25 - 75: 1.00 - 5.00)	1.00 (%25 - 75: 1.00 - 2.00)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>AAPR</b>	0.17 (%25 - 75: 0.12 - 0.24)	0.75 (%25 - 75: 0.04 - 0.7)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>ALBI</b>	-1.7963 (SD: ± 0.47492)	-1.62 (SD: ± 0.602)	0.023
<b>MELD-Na</b>	14.087 (SD: ± 6.56)	17.57 (SD: ± 4.564)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>APRI</b>	0.705 (%25 - 75: 0.45 - 1.062)	0.43 (%25 - 75: 0.28 - 0.8)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>FIB-4</b>	3.155 (%25 - 75: 1.89 - 5.23)	2.29 (%25 - 75: 1.53 - 3.27)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>GPR</b>	4.55 (%25 - 75: 2.44 - 6.868)	5.2315 (%25 - 75: 2.46 - 9.53)	0.242

AAPR: Albümin alkalın fosfataz oranı; ALBI: Albümin – bilirübin skoru; MELD-Na: Son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum; APRI: Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi; GPR: Gama glutamil transferaz-trombosit oranı.

**Tablo 5** Malignite saptamak için gereken skor değerleri, sensitivite ve spesifite yüzdeleri

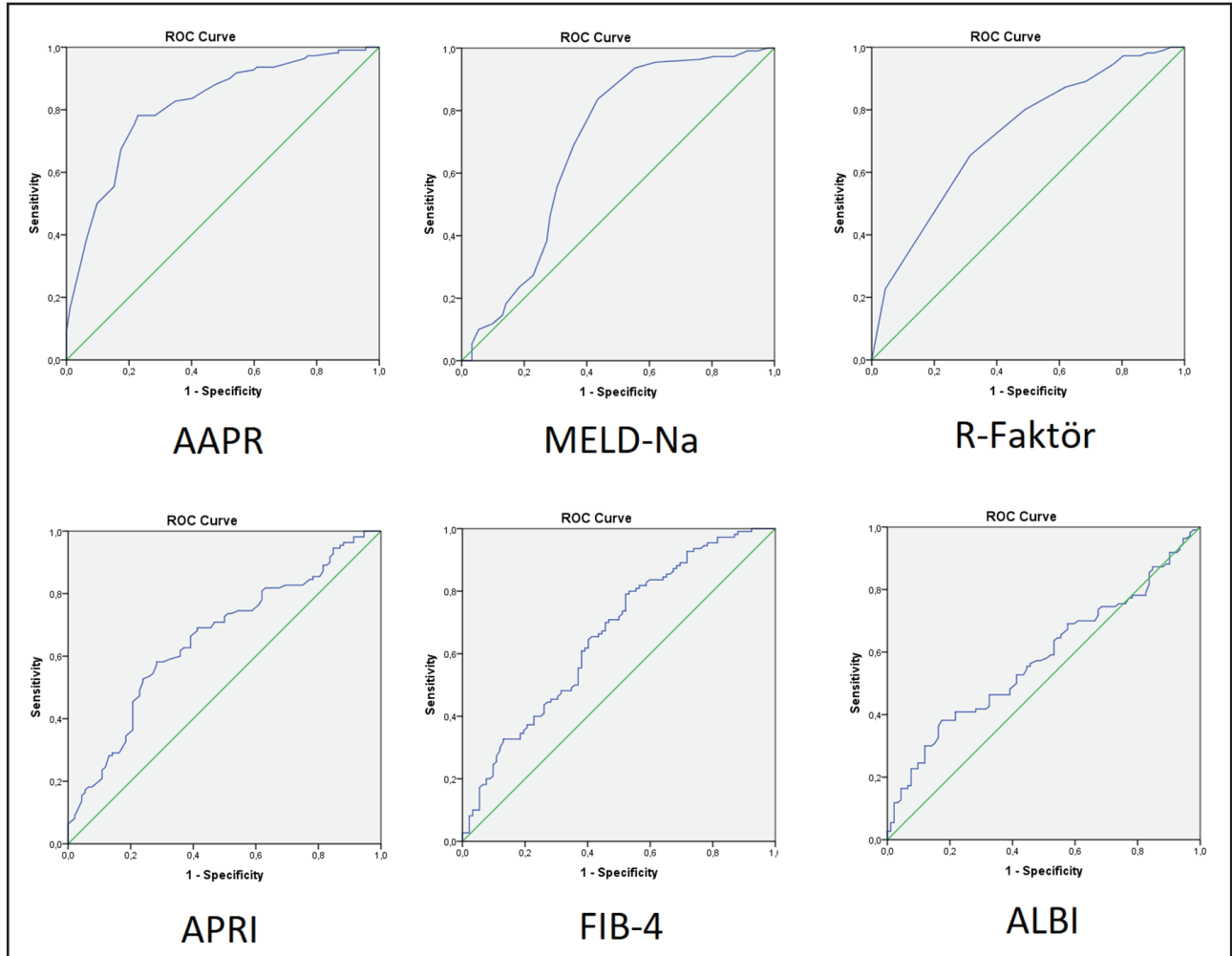
	AUC	Cut-Off	Sensitivite	Spesifite
<b>AAPR</b>	0.816, %95 CI (0.758 - 0.875)	0.125	%78	%66
<b>MELD-Na</b>	0.692, %95 CI (0.615 - 0.770)	15.50	%69.1	%64.1
<b>APRI</b>	0.816, %95 CI (0.758 - 0.875)	0.59	%66	%61.9
<b>FIB-4</b>	0.660, %95 CI (0.584 - 0.773)	2.68	%61.8	%61.9
<b>R-Faktör</b>	0.722, %95 CI (0.652 - 0.791)	2.50	%80	%51.2
<b>ALBI</b>	0.578, %95 CI (0.499 - 0.656)	-1.7950	%57.3	%52.8

AAPR: Albümin alkalın fosfataz oranı; MELD-Na: Son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum; APRI: Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi; FIB-4: Fibrozis 4 oranı; ALBI: Albümin - bilirübin skoru.

Yapılan ROC analizinde, GPR ve ALBI düzeylerinde anlamlı kesim noktası izlenmezken R- Faktör en yüksek sensitivite, AAPR en yüksek spesifite değerlerine sahipti. Skorların ROC eğrileri Şekil 4'te, skorlar kullanılarak malignite saptamak için gerekli değerler Tablo 5'te gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmaya 116'sı erkek (%57.4), 86'sı kadın (%42.6) toplam 202 hasta dahil edildi. Benign kolestatik hastalıklar grubunda 92 (%45.5), malign kolestatik hastalıklar grubunda 110 (%54.5) hasta yer aldı. Gruplar arasında demografik özellikler



**Şekil 4** Çalışmada değerlendirilen skorların ROC eğrileri.

AAPR: Albümin alkalın fosfataz oranı; MELD-Na: Son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum; APRI: Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi; FIB-4: Fibrozis 4 oranı; ALBI: Albümin - bilirübin skoru.

açısından anlamlı fark görülmedi. Değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden ALP, total ve direkt bilirübin maligniteye işaret eden testlerdi ( $p < 0.001$ ). Karaciğer hastalığı skorlarından R-faktör ( $p < 0.001$ ), MELD-Na ( $p < 0.001$ ) ve ALBI ( $p = 0.023$ ) malign kolestatik hastalıklar, AAPR ( $p < 0.001$ ), APRI ( $p < 0.001$ ) ve FIB-4 ( $p < 0.001$ ) benign kolestatik hastalıklar grubu lehine anlamlıydı. GPR'de ise her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p = 0.242$ ). Tanı konma süreçleri içinde benign kolestatik hastalıklara sahip hastaların nihai

tanıları çoğunlukla ultrasonografi ile konmakta iken ( $p < 0.001$ ), malign kolestatik hastalıklara sahip hastalar bilgisayarlı tomografi ile tanı almaktaydı ( $p < 0.001$ ).

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki uzamış kolestaz, karaciğerin fonksiyonel değerlendirmelerinde bozulmaya neden olmaktadır. Laboratuvar verilerinin anlamlı düzeyde farklılık göstermesini baz alırsak, karaciğer değerlendirme skorlarının da bu yönde şekil alması beklenir. Kronisite ve dolayısıyla maligniteye işaret eden total

bilirubin, direkt bilirubin ve alkalen fosfataz gibi değerleri pozitif yönde kullanan skorların da maligniteye işaret etmesi, bu skorları negatif yönde kullanan skorların malignite açısından ters yönde anlamlı çıkması beklenir. Aynı zamanda laboratuvar değerlerinden, anlamlı düzeyde maligniteye işaret etmeyen değerleri kullanan skorların veya anlamlı değerleri hem pozitif hem negatif yönde kullanan skorların da maligniteyi n görme kapasiteleri tahmin edilemez. Prognostik skordardan MELD-Na skoru, total bilirubin, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), kreatinin ve sodyumu kullanmaktadır. INR, kreatinin ve sodyum düzeyinin malignite ile ilgisi beklenmemektedir. Ancak total bilirubin yine bu skorun anlamlı olarak maligniteye işaret etmesine neden olmuştur. ALBI skoru total bilirubin gibi maligniteye işaret etme konusunda güçlü bir yöntemi pozitif yönde kullanırken, albümini negatif yönde kullandığından maligniteye işaret etmesi şaşırtıcı olmamıştır. AAPR (albümin-alkalen fosfataz) skoru, ALP gibi güçlü malignite göstergelerinden birini negatif yönde, albümini ise pozitif yönde kullanmakta ve bu nedenle akut hastalık lehine anlamlı görülmektedir. Kolestatik veya hepatosellüler hasar ayırımında kullanılan ve 2'nin altındaki değerlerde kolestatik lehine yorumlanan R-faktör; çalışmamızda 2.5 cut-off değerlerinde %80 sensitivite ve %51.2 spesifite ile malign kolestatik gösteriyordu. Bu durum kronik kolestatik hasara eşlik eden hepatosellüler hasarın varlığı ile açıklanabilir. ROC analizleri göz önüne alındığında, AAPR, MELD-Na, APRI, FIB-4, R-faktör değerleri anlamlı cut-off değerleri sundu. Eğri altında kalan alanlara bakıldığında sadece AAPR skorunun 0.8'in üstünde olduğu diğerlerinin < 0.7 olduğu görülmektedir. Bu durum AAPR skorunun 0.125 cut-off değerinin üzerinde benign kolestatik hastalıkları n görmede güçlü bir test olduğuna ve diğer skorların tanısıl değerinin sınırlı olduğuna işaret etmektedir. ALBI ise maligniteye işaret etmesine rağmen anlamlı bir kesim noktası göstermedi.

Uzamiş kolestatik ve biliyer malignitelerin hepatik fibrozisi arttırdığı birçok çalışma ile gündeme getirilmiş ve bu anlamda moleküler testlerden görüntülemeye birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen rutin laboratuvar testleri ile kolay bir ayırım modeli geliştiren çalışmalar çok azdır. Francesca Saffioti ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, hepatik fibrozisi değerlendirmede kullanılan geliştirilmiş karaciğer fibrozu (ELF-enhanced liver fibrosis) skorunun kolanjiokarsinomlu hastalarda PSK'den bağımsız olarak artış gösterdiği bildirilmiş ve PSK tanısı ile takipli hastalarda kolanjiokarsinom taramasının bu testle yapılması önerilmiştir (3). ELF skorunun hesaplanmasında, hepatik matriks metabolizmasını değerlendiren hyalüronik asit (HA), doku metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1), tip 3 prokollajen polipeptit (PIIINP) kullanılır (4). Ancak bu çalışmada, yazarlar fibrozis skorunun ilerlemiş hastalığa sekonder mi yüksek çıktığı yoksa bizzat kolanjiokarsinomun etkisi yüzünden mi yüksek çıktığı konusunda emin olamamışlar ve bu konuda kolanjiokarsinomun dezmoplastik bir doğasının olduğunu belirten Sirica ve Gores'in derlemesine atıfta bulunmuşlardır (5). Bu derlemede ise alfa-düz kas aktin pozitif kanser ilişkili fibroblastların aktivasyonu ile üretimi artan ekstraselüler matriks proteinlerin, proinvasiv büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin, matriks modifiye edici enzimlerinin kolanjiokarsinomun dezmoplastik reaksiyonunda dramatik bir rolü olduğu ve bu reaksiyonun ise artmış malign davranış paternine ve terapötik dirence neden olduğu belirtilmiştir (6). Kolestatik fibrotik karakteri görüntüleme yöntemleri ile de değerlendirilmiş ve bu açıdan FibroScan elastografi önemli bulunmuştur (7). FibroScan elastografi ölçümü ile kolestatik arasındaki ilişkiyi değerlendiren Millonig ve ark. ekstrahepatik kolestatik ile başvuran hastalarda yaptığı çalışmada işlem öncesi ve işlem sonrası FibroScan ölçümlerini takip etmiş, işlem sonrası fibrozis sko-



runun gerilediğini ve bilirübin düşüşünün fibrozis skorunda azalma ile yüksek düzeyde korele olduğunu saptamışlardır (2). Yakın zamanda Kubo ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların FibroScan elastografi ve Virtual Touch Quantification (VTQ) ile değerlendirmesinde biliyer drenaj sonrası 7. günde karaciğer fibrozis görüntülerinde ve skorlarında gerileme izlendiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda bu skorların total bilirübin, prokollajen-III-peptid ve hyalüronik asit düzeyleri ile korelasyonunu saptamışlardır (8). Yashima ve ark. 2009 yılında karaciğer fibrozisi ve obstrüktif sarılık arasındaki ilişkiyi FibroScan elastografi ile değerlendirmek için yaptıkları çalışmada daha büyük bir grup ile çalışarak yine bu korelasyonu ortaya koymuş ve obstrüksiyonu ortadan kaldıracı girişim sonrası elastisite ölçüm değerlerinin anlamlı düzeyde gerilediğini göstermişlerdir (9). Bu çalışmaların sonuçları Fibroscan elastografi ölçümlerinin kolestaz durumunda ölçüm yapılan doku bölgesindeki aktif enflamasyon ve ödemden etkilenecek hatalı yüksek çıkabileceğini düşündürmektedir. G. Tag ve ark.nın 2015 yılında yaptıkları bir hayvan deneyinde, 40 erkek rat üzerinde safra yolu ligasyonu işlemi uygulanmış ve ratlar başlangıç, progresyon ve uzun dönem sonuçlar olarak üç ayrı dönemde incelenerek deneklere işlem sonrası ikinci ve üçüncü haftalarda açık biyopsiler yapılmıştır. Bu deneyde genelde işlem sonrası 2. günde deneklerin cildinde ikter görülmüş. 10. günde perisinüzoidal fibrozis, 20. günde periportal fibrozisin gelişmiş olduğu gözlenmiştir. Fibrojen boyunca alfa-düz kas aktin üretiminin arttığı, hücrelerarası matriksin arttığı, artmış vimentin üretiminin fibroblast ve myofibroblastları indüklediği gözlenmiştir (10). Çalışmamızdaki akut (benign) ve kronik (malign) obstrüktif sarılığı olan hastalar arasında hastaneye başvuru döneminde bakılan laboratuvar değerlerine göre hesaplanan fibrozis skorları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; APRI ve FIB-4; akut (benign) hastalık lehine an-

lamlyken GPR'de iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum fibrozis skorlarının malignite lehine anlamlı laboratuvar değerlerini negatif yönde kullanması veya hiç kullanmaması ile açıklanabilir. Fibrozis skorlarının hesaplanması için kullanılan laboratuvar değerlerinin hasta başvuru dönemine ait olması ve obstrüksiyon çözüldükten sonra tekrar hesaplanmaması ise çalışmamızın eksikliklerinden birisidir.

Birçok malign hastalıkta tanı anında tümör belirteci olarak bilinen biyokimyasal testler bulunmaktadır. Bu belirteçler genelde bahsedilen kanser hücreleri tarafından üretildikleri için malignensi durumunda serumdaki seviyesi yükselmektedir. Kolanjiokarsinomda karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) kullanılması da bu duruma bir örnektir. Tümör belirteçleri çoğu zaman o hücrelere spesifik çıktılar olmadıkları için sıklıkla yalancı pozitifliğe de neden olmaktadır.

Bu yüzden her ne kadar bu malign hastalıklar ile yüksek ilişkide olsalar da tanı ve tarama amaçlı kullanılamamaktadır. Özellikle malign kolestaz ile ilişkisi bulunan CA 19-9 testi için yalancı pozitifliğinin yüksek olması nedeniyle tümör taramasında kullanılamayacağına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Diğer tümör belirteçlerinde olduğu gibi CA 19-9 düzeyi malign nedenli kolestatik hastalıklar için tanı açısından yönlendirici olsa da tümör hücrelerine spesifik olmadıklarından birçok benign durumda da serum düzeylerinde yükseklik görülebilmektedir. Kolestatik hastalarda yapılan bir çalışmada, CA 19-9 değerinin benign tanı hastaların %61'inde, malign tanı hastaların ise %86'sında yüksek çıktığı ve her iki hasta grubunda da başarılı biliyer drenaj sonrası belirgin bir şekilde düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca drenaj sonrası 90 U/ml üzerinde kalan CA 19-9 düzeylerinin malign kolestazı göstermesi açısından önemli olduğu görülmüştür (11). Ancak biliyer hamartom (Von Meyenburg hastalığı) gibi benign malformasyonlarda bile yıllar süren CA 19-9 yüksekliği saptan-

miş olgu sunumları da mevcuttur (12). Benign ve malign kolestazın ayırımında yeterli duyarlılığa sahip olmaması ve rutin laboratuvar tetkikleri arasında olmaması nedeniyle çalışmamızda CA 19-9 seviyeleri değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızda, malign nedenlere bağlı kolestaz tanısı alan hastalara belirgin şekilde farklı görüntüleme yöntemleri ile nihai tanı konulduğunu gözlemledik. Akut-benign nedenli hastalar daha çok ultrasonografi gibi non-invaziv ucuz ve hızlı bir yöntemle tanı alıp tedavi yöntemine geçilirken, kronik-malign nedenli kolestaz tanısı alan hastalara basamak yöntemi ile birkaç görüntüleme yöntemi sonunda asıl tanısı konmakta idi. Bu nedenle hastaların henüz laboratuvar aşamasında iken doğru görüntüleme yöntemlerine yönlendirilmesinin tanı açısından daha hızlı ve düşük maliyetli olacağı aşikardır.

Çalışmamız kronik karaciğer hastalıklarında kullanılan skordardan MELD-Na, ALBI ve R-faktörün malign kolestaz tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu tip öngörücü skorlar, anamnez ve muayene bulguları ile birlikte yorumlanarak hastaların tetkik ve tedavi planlarının hem daha hızlı hem de daha doğru yapılmasını sağlayabilir.

**Etik Kurul:** Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan 30.09.2021 tarih ve 2021/442 sayılı kararı ile onay almıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklerasyon protokolüne uyulmuştur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Finans Beyanı:** Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

## KAYNAKÇA

1. Glaser SS, Gaudio E, Miller T, Alvaro D, Alpini G. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e7.
2. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718-23.
3. Saffioti F, Roccarina D, Vesterhus M, et al. Cholangiocarcinoma is associated with a raised enhanced liver fibrosis score independent of primary sclerosing cholangitis. *Eur J Clin Invest* 2019;49:e13088.
4. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015;62:188-97.
5. Sirica AE, Gores GJ. Desmoplastic stroma and cholangiocarcinoma: clinical implications and therapeutic targeting. *Hepatology* 2014;59:2397-402.
6. Sirica AE. The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:44-54.
7. Alahdab YÖ, Yılmaz Y. Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17:59-64.
8. Kubo K, Kawakami H, Kuwatani M, et al. Liver elasticity measurement before and after biliary drainage in patients with obstructive jaundice: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2016;16:65.
9. Yashima Y, Tsujino T, Masuzaki R, et al. Increased liver elasticity in patients with biliary obstruction. *J Gastroenterol* 2011;46:86-91.
10. Tag CG, Sauer-Lehnen S, Weiskirchen S, et al. Bile duct ligation in mice: induction of inflammatory liver injury and fibrosis by obstructive cholestasis. *J Vis Exp* 2015;96:52438.
11. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198:333-9.
12. Souza-Gallardo LM, de la Fuente-Lira M, Galaso-Trujillo R, Martínez-Ordaz JL. Persistent elevation of Ca 19-9 and an unexpected finding. A case report. *Cir Cir (English Edition)* 2017;85:449-53.