

Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorum Sistemlerinin Yeri

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

Emra Asfuroğlu-Kalkan¹ , İrfan Soykan² 

¹Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik hepatit; karaciğerdeki inflamasyonun 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etyolojik, klinik ve patolojik açılarından tanımlanan bir durumdur. Etiyolojide, hepatit B virusu en önemli nedenlerinden biridir. Günümüzde, karaciğer biyopsisi altın standart test olarak kabul edilmekle birlikte komplikasyon riski, invazif olması ve maliyeti nedeniyle alternatif yöntem arayışına neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı; daha önce tedavi almamış kronik hepatit B tanılı hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) - alanin aminotransferaz (ALT) oranını ("AST ALT ratio - AAR"), AST trombosit oranı indeksini ("AST platelet ratio index - APRI"), fibrozis 4 skorunu ("fibrosis 4 score - FIB-4"), yaş-trombosit indeksini ("age-platelet index - API"), Hui skorunu, Lok skorunu, Göteborg Üniversitesi siroz indeksini ("Goteburg University cirrhosis index - GUCI") ve siroz diskriminant skorunu ("Cirrhosis discriminant score - CDS") hesaplayarak karaciğer biyopsi sonucunu öngörebilme güçlerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışmaya Mart 2013 - Kasım 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nin Gastroenteroloji Klinikleri'nde ve 2019-2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde karaciğer biyopsisi yapılan naiv olgular dahil edildi. Olguların karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak noninvazif skorları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza, 45 (%28.3) kadın, 114 (%71.7) erkek olmak üzere 159 hasta dahil edildi. AAR, APRI, FIB-4, API, Hui skoru, Lok skoru, GUCI ve CDS olmak üzere sekiz noninvazif fibrozis belirteci kullanıldı. Sirozu, siroz olmayan hastadan; hafif hepatiti, şiddetli hepatitten ayırmada, GUCI ve Hui noninvazif fibrozis belirteçleri sayısal olarak diğer tüm parametrelerden üstün olarak saptandı. Siroz olan hastayı siroz olmayan gruptan ayırırken, Hanley-McNeal testi kullanılarak yapılan AUROC ("area under - receiver operating characteristic") değerlerinin karşılaştırmasında ise istatistiksel üstünlük sadece AAR ve API'ye karşı bulunmaktaydı ($p<0.001$; $p<0.001$).

Sonuçlar: Çalışmamızda, birçok belirteç başarılı olmakla birlikte AUROC değerlerinin birbirlerinden anlamlı düzeyde üstünlüklerinin olmadığı görüldü ve tek başlarına karaciğer biyopsisine alternatif olamayacakları saptandı.

Anahtar Sözcükler: kronik hepatit B, fibrozis, karaciğer

ABSTRACT

Objectives: Chronic hepatitis is a clinical and pathological condition defined by etiological, clinical, and pathological aspects, in which inflammation in the liver continues for more than six months. Hepatitis B virus is one of the most important causes of etiology. Although liver biopsy is accepted as the gold standard test, there is a need to search for an alternative method due to the risk of complications, invasiveness, and cost. Our aim in this study was; to evaluate the predictive value of calculating fibrosis four scores (FIB -4), age platelet index (API), AST ALT ratio (AAR), AST platelet ratio index (APRI), Hui score, Goteburg University cirrhosis index (GUCI) indices in relation to liver biopsy in patients with chronic hepatitis B diagnosis who have not received any treatment before.

Methods: The study included treatment-naive cases who underwent liver biopsy at Ankara University School of Medicine Hospitals Gastroenterology Clinics between March 2013 and November 2017 and at Ankara City Hospital Gastroenterology Clinic between 2019-2021. Non-invasive scores of the cases were evaluated simultaneously with liver biopsy.

Results: A total of 159 patients, 45 (28.3%) female and 114 (71.7%) male, were included in our study. Eight non-invasive fibrosis markers were used, including APRI, FIB-4, AAR, API, CDS, Lok, GUCI, and Hui. GUCI and Hui non-invasive fibrosis markers were numerically superior to all other parameters in differentiating mild hepatitis from severe hepatitis and patients with cirrhosis, without cirrhosis. In the comparison of area under - receiver operating characteristic (AUROC) values using the Hanley-McNeal test to differentiate the cirrhosis patient from the non-cirrhosis patient, statistical superiority was found only against AAR and API ($p<0.001$, $p<0.001$).

Conclusion: Although many markers were found successful in our study, AUC values were not significantly superior to each other, and we determined that they could not be an alternative to liver biopsy on their own.

Keywords: chronic hepatitis B, fibrosis, liver

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2017 yılında yayınlanan verilerine göre; tüm dünyada 257- 296 milyon kişinin HBsAg (hepatit B yüzey antijeni) taşıdığı, bu sayının günümüzde 300 milyonu geçtiği ve her yıl bu rakama 1.5 milyon yeni enfeksiyonun eklendiği tahmin ediliyor (1). Ülkemizde ise 2011 yılında yapılan epidemiyolojik bir çalışmada; ülke genelinde HBsAg prevalansı %4.57 saptanmış ve orta endemisine grubunda yer aldığımız vurgulanmıştır (2). Hepatit; hepatik inflamasyon sonucu gelişen hücre nekrozu ve karaciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır. Kronik hepatit ise; karaciğerdeki inflamasyonun 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etyolojik, klinik ve patolojik açılardan tanımlanan bir durumdur. Etiyolojik çok sayıda faktör rol oynamakla birlikte, Hepatit B virusu en önemli nedenlerinden biridir (3). Kronik hepatit B (KHB) tanısı almış bireylerde, karaciğer fibrozis ve histolojik aktivite derecesini belirlemek tedavi yaklaşımı için temel basamaktır. Karaciğer biyopsisi; karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde altın standart testtir. Ancak bu yöntem; invazif, hastane yatışı gerektiren, işlem sonrası %1-5 arasında komplikasyon, %0.1-0.01 arasında mortalite riski bulunan ve sık tekrarlanamayan pahalı bir yöntemdir. Ayrıca karaciğer biyopsisi tüm karaciğerin sadece 1/50 000'ini örneklediğinden, karaciğerin bütünü temsil edememekte ve %20-30'a varan örneklem hataları yapılabilmektedir (4). Bu nedenlerden dolayı son yıllarda karaciğer biyopsisinin yerine geçebilecek, karaciğer fibrozisini gösteren, evreleme yapabilen, prognozu tahmin edebilecek, noninvazif, kolay, ucuz, tekrarlanabilir, komplikasyon riski olmayan yöntemler araştırılmıştır. Bazı görüntüleme teknikleri ve çeşitli serum biyokimyasal testlerine dayalı yöntemler geliştirilmiştir. DSÖ Mart 2015'te; kaynak kısıtlı bölgelerde APRI ve FIB-4 gibi sadece iki veya üç laboratuvar testini içeren noninvazif yöntemleri, anlamlı fibrozis düzeyini tespit etmek için önermiştir (5, 6).

Bu çalışmada, daha önce hiç tedavi almamış KHB'li hastalarda karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak aspartat aminotransferaz (AST) - alanin aminotransferaz (ALT) oranı ("AST ALT ratio - AAR"), AST trombosit oranı indeksi ("AST platelet ratio index - APRI"), fibrozis 4 skoru ("fibrosis 4 score - FIB-4"), yaş-trombosit indeksi ("age-platelet index - API"), Hui skoru, Lok skoru, Göteborg Üniversitesi siroz indeksi ("Göteborg University cirrhosis index - GUCI") ve siroz diskriminant skoru ("Cirrhosis discriminant score -CDS") hesaplandı ve bu indekslere ait kendi "cut- off" değerlerimiz hesaplanarak karaciğer biyopsisini öngörme güçleri değerlendirildi.

YÖNTEMLER

Çalışmaya Mart 2013 - Kasım 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nin Gastroenteroloji Klinikleri'nde ve 2019-2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde karaciğer biyopsisi yapılan naiv (daha önce tedavi almamış) KHB olguları dahil edilmiştir. Nekroinflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozisin evrelerinin sınıflandırılması için karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi Ishak ve arkadaşlarının (7) çalışmasına uygun olarak yapılmıştır.

Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 27 Nisan 2022 tarih ve E2-22-1704 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Noninvazif Yöntemler

Aspartat Aminotransferaz (AST) -Alanin Aminotransferaz (ALT) Oranı ("AST ALT Ratio - AAR")

AAR ilk olarak 1957'de Fernando De Ritis tarafından tanımlanmıştır. Söz konusu çalışmada; kronik hepatit ve kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalarda AAR'nin genellikle <1.0 olduğu, siroz gelişiminde ise sıklıkla

bu oranın >1'e yükseldiği bildirilmiştir. AAR aşağıdaki formüle göre hesaplanır; skorun >1 olmasının belirgin fibrozisi (F5-6) öngörmektedir (8).

$$AAR = \frac{AST (U/Lt)}{ALT (U/Lt)}$$

AST Trombosit Oranı İndeksi ("AST Platelet Ratio Index - APRI")

Wai ve arkadaşları (9) tarafından 2003 yılında 192 hepatit C tanılı hasta ile yapılmış bir çalışmadır. APRI, aşağıdaki formüle göre hesaplanır; skorun 0.5 olması fibrozisin yokluğunu, >1.5 olması belirgin fibrozisi (F3-4) ve ≥ 2 olması (F5-6) ileri fibrozisi öngörmektedir (9, 10).

$$APRI = \left[\frac{AST / \text{normal değerin üst sınırı}}{\text{trombosit sayısı (10}^9/\text{Lt)}} \times 100 \right]$$

Fibrozis 4 Skoru (FIB-4)

FIB-4 skoru, aşağıdaki formül ile hesaplanır; skorun 1.45 olması fibrozisin olmadığını ve >3.25 olması belirgin fibrozisi öngörmektedir (11, 12).

$$FIB-4 = \left[\text{yaş (yıl)} \times \frac{AST(U/Lt)}{\text{trombosit sayısı (10}^9/\text{Lt)}} \times \frac{ALT (U/Lt)}{100} \right]$$

Yaş-Trombosit İndeksi ("Age-Platelet Index - API")

Yaş (yıl) (<30=0 puan; 30-39=1 puan; 40- 49=2 puan; 50-59=3 puan; 60-69, =4 puan; $\geq 70=5$ puan) ve trombosit sayılarına (340 x 10⁹/Lt, 0 puan; 280-339 10⁹/Lt, 1 puan; 220-279 10⁹/Lt, 2 puan; 160-219 10⁹/Lt, 3 puan; 100-159 10⁹/Lt, 4 puan; 40-99 10⁹/Lt, 5 puan; <40 10⁹/Lt, 6 puan) göre puanlar verilir ve her iki puanın toplanması ile skor elde edilir; 6 belirgin fibrozisi, <6 değerleri ise fibrozisin olmadığını göstermektedir (13).

Hui Skoru

Hui skorunun özelliği; vücut kitle indeksi ("body mass index - BMI"), trombosit sayısı, serum albümin ve bilirubin gibi ortak klinik ve laboratuvar parametrelerinin bileşimi olmasıdır. Özellikle hepatit C hastalarında oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir fibrozis belirteci olmakla birlikte son çalışmalarda hepatit B ve hepatit D için de F3 fibrozisinin belirlenmesinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur. Hui skoru hesaplama formülü aşağıda verilmiştir (14).

$$\text{Hui skoru} = 3.148 + [0.167 \times \text{BMI}] + [0.088 \times \text{serum bilirubin (mg/dl)}] - [0.151 \times \text{serum albumin (mg/dl)}] - [0.019 \times \text{trombosit (10}^3/\mu\text{l)}]$$

Lok Skoru

Lok skoru, hepatit C deneme ("trial") hastalarını kapsayan büyük bir kohort çalışmada geliştirilmiştir (15). Trombosit, AST, ALT ve INR ("international normalized ratio")'den oluşan formülü aşağıda verilmiştir.

$$\text{Log odds} = -5.56 - [0.0089 \times \text{trombosit sayısı (10}^3/\text{mm}^3)] + [1.26 \times \frac{AST}{ALT}] + [5.27 \times \text{INR}]$$

$$\text{Lok} = \left[\frac{\exp(\text{log odds})}{1 + \exp(\text{log odds})} \right]$$

Göteborg Üniversitesi Siroz İndeksi ("Göteborg University Cirrhosis Index - GUCI")

AST, PTZ, INR ve trombosit sayılarını kullanarak aşağıdaki formülle yapılan bir hesaplama değildir. İslam ve arkadaşları (16) 2005 yılında 179 hepatit C hastası ile yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre GUCI skorunun APRI skoruna kıyasla ileri fibrozisi daha iyi tahmin ettiği görüşünü ortaya atmıştır.

$$\text{GUCI Skoru} = \text{Normal AST} \times \text{INR} \times 100 / \text{trombosit sayısı (} \times 10^9/\text{Lt)} \text{ şeklindedir.}$$

Tablo 1. Hastaların Bazal Karakteristik ve Laboratuvar Parametreleri

	Tüm Hastalar (n=159)	Evre 0-1-2-3-4 n=149 (%93.7)	Evre 5-6 n=10 (%6.3)	p
Yaş (Medyan±SS)	44.53±11.97	44.21±10.25	47.12±14.31	0.054
Kadın / Erkek n (%)	45 (%28.3) / 114 (%71.7)	43 (%28.9) / 106 (%71.1)	2 (%20) / 8 (%80)	0.18
BMI (kg/m ² , (x±SD))	27.14±4.1	27.48±4.49	25.9±3.9	0.07
ALT [U/lt, (x±SS)]	91.33±43.74	94.18±32.21	85.11±29.23	0.23
AST [U/lt, (x±SS)]	73.37±49.81	75.01±56.41	65.15±41.81	0.34
Total Bilirubin [mg/dl, (x±SS)]	1.48±0.35	1.51±0.27	0.78±0.37	0.25
Direkt Bilirubin [mg/dl, (x±SS)]	0.46±0.12	0.43±0.11	0.92±0.19	0.1
ALP [U/lt, (x±SS)]	37.84±15.21	38.21±10.57	31.22±12.23	0.7
GGT [U/lt, (x±SS)]	46.43±13.19	49.45±15.06	43.54±11.26	0.28
Trombosit [10 ³ /µl, (x±SS)]	170.24±82.93	200.34±54.42	98.33±54.9	<0.001
Albumin [g/dl] (x±SS)]	4.0±1.1	4.5±1.3	3.0±1.1	0.002
WBC [X10 ³ /lt, (x±SS)]	8.33±4.05	8.51±4.14	7.81±3.85	0.59
HBV DNA (log10 IU/ml) (x±SD)	6.43 ± 1.8	6.47 ± 1.21	6.27 ± 1.43	0.062
INR (x±SD)	1.04 ± 0.11	1 ± 0.24	1.1±0.2	0.56
HAI	8.31 ± 3.66	8.0 ± 3.5	8.9 ± 3.7	<0.001

SD: Standart sapma, BMI: "Body mass index", INR: International normalized ratio", HAI: Hepatik aktivite indeksi.

Siroz Diskriminant Skoru ("cirrhosis discriminant score -CDS")

Aşağıdaki hasta laboratuvar sonuçları için verilen puanların toplanmasıyla hesaplanan CDS skoru için formül aşağıdaki gibidir (17, 18).

CDS skoru = Trombosit sayısı + ALT/AST oranı + INR

Trombosit sayısı: >340=0; 280-339=1; 220-279=2; 160-219=3; 100-159=4; 40-99=5; <40=6.

ALT/AST oranı: >1.7=0; 1.2-1.7=1; 0.6-1.19=2; <0.6 =3.

INR: < 1.1=0; 1.1-1.4=1; >1.4=2.

İstatistiksel Analizler

Sayısal veriler, ortalama ± standart sapma; kategorik veriler ise oran olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin analizinde t-test; normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar, sayısal değişkenler için Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak; kategorik değişkenler ise χ^2 veya Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı. Her skorun fibrozisi göstermedeki doğruluğunu göstermek için "Receiver Operating Characteristic (ROC)" ve Youden indeksleri (duyarlılık + özgüllük - 1) hesaplanmıştır. Karaciğer inflamasyonunun indirekt göstergesi olan laboratuvar parametreleri kullanılarak belirlenen noninvazif skorlama sistemlerinin başarısı; literatürdeki bir çok çalışmada iki grubu birbirinden ayırmada en yüksek duyarlılık ve özgüllüğün olduğu değer ("cut-off") üzerinden ROC analizi yapılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda da, AUROC ("area under - receiver operating characteristic") değeri hesaplandı. AUROC

değerinin 1 olması "ideal" olarak değerlendirilirken, AUROC'un 0.5 veya daha küçük olması testin tanısıl değerinin olmadığını göstergesi olarak kabul edildi. Tam doğruluğu, bu çalışmada belirtilen eşik değerler kullanılarak; duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve "odds ratio (OR)" ile değerlendirildi. AUROC'lar, Hanley-McNeil testleri kullanılarak karşılaştırıldı (19). Ayrıca kullanılan testlerin tanısal performansı; doğru sınıflandırma ve tanısıl olasılık oranı aracılığıyla değerlendirildi. Doğru sınıflandırma değeri, değerlendirilen test tarafından doğru olarak sınıflandırılan hastaların yüzdesinin belirlendiği bir testtir. Tanısıl olasılık oranı için 1< olan değerler, testin hastalık durumu olanlar ile olmayanlar arasında ayırım yapmadığını gösterirken; >1'den büyük değerler ayırt edici özelliklere sahip olduğunu gösterir. Verilerin istatistiksel analizi, SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") versiyon 21.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

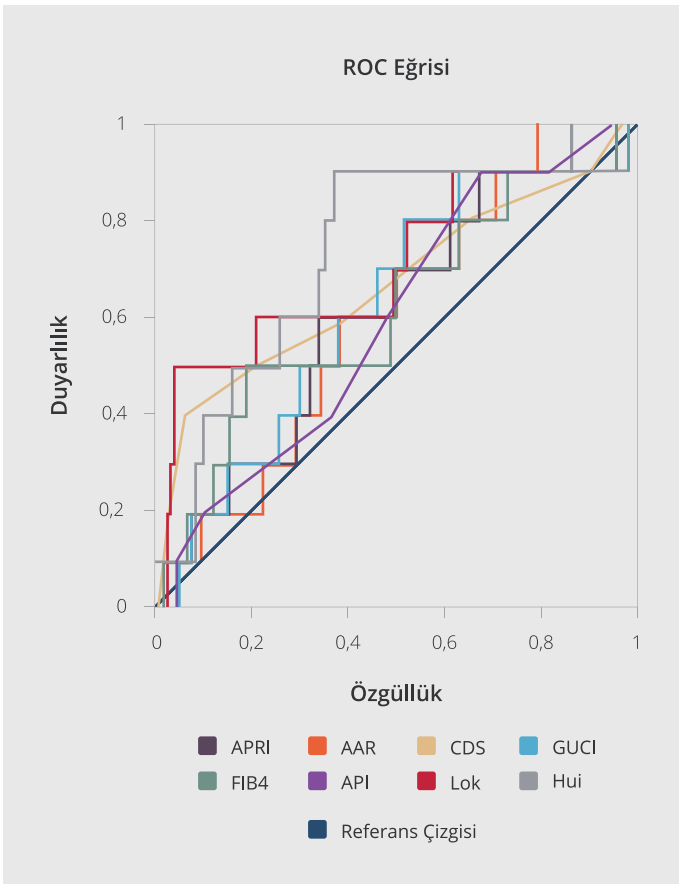
BULGULAR

Çalışmamıza 45 (%28.3) kadın, 114 (%71.7) erkek olmak üzere toplamda 159 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 44.53±11.97, vücut kitle indeksleri 27.14±4.10 kg/m² olarak saptandı. Hastaların AST, ALT, GGT, ALP, albumin, INR, bilirubin, HBV DNA gibi laboratuvar parametrelerine ait değerler Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama hepatik aktivite indeksi ("hepatic activity index - HAI") 8.81±3.66 olarak tespit edildi. On (%6.3) hastada İshak fibrozis skoru ileri fibrozis ile uyumlu olarak "evre 5-6" saptanırken; 94 (%59.1) hastada İshak skoru "erken evre" veya fibrozis yokluğu ile uyumlu olarak "evre 0-1-2" şeklinde saptandı. İshak evrelerine göre hasta sayıları "evre 0'dan 6"ya kadar sırası ile 24 (%15.1), 45 (%28.3), 25 (%15.7), 35 (%22), 20 (%12.6), 8 (%5) ve 2 (%1.3) idi. "Evre 5-6" fibrozisi olan grup ile "evre 0-1-2-3-4" olan grup kıyaslandığında, trombosit, albumin sayıları belirgin olarak daha düşük saptanırken; ALT, AST, ALP, GGT ve HBV DNA değerlerinde istatistiksel anlamda fark saptanmadı (Tablo 1). Sirozu, sirotik

Tablo 2. Siroz (İshak Evre 5-6) Hastasının, Siroz Olmayan (İshak Evre 0-1-2-3-4) Hasta ile Karşılaştırılması

Testler	"Cut-off"	AUROC	Duyarlılık	Özgüllük	PÖD	NÖD	TTO	KK
APRI	> 0.62	0.7 (0.51-0.81)	0.78 (0.26-0.88)	0.66 (0.58-0.73)	0.35 (0.1-0.85)	0.91 (0.1-0.98)	4.88 (0.77-10.67)	0.65 (0.37-0.83)
FIB-4	<1.85	0.71 (0.41-0.95)	0.72 (0.13-0.95)	0.74 (0.1-0.89)	0.65 (0.1-0.89)	0.84 (0.51-1)	9.6 (4.1-25.6)	0.78 (0.4-1)
AAR	>0.7	0.69 (0.11-0.99)	0.56 (0.11-0.84)	0.74 (0.38-0.91)	0.37 (0.12-0.99)	0.86 (0.39-1)	6.3 (4.4-17.2)	0.71 (0.5-0.9)
API	>2	0.64 (0.35-0.99)	0.72 (0.1-0.94)	0.52 (0.23-0.88)	0.52 (0.15-0.96)	0.7 (0.21-0.89)	3.8 (1.4-11.6)	0.69 (0.12-0.88)
CDS	>6	0.7 (0.2-1)	0.31 (0.2-0.65)	0.8 (0.2-0.95)	0.62 (0.18-1)	0.84 (0.3-0.98)	25.6 (11.6-72.5)	0.7 (0.20-0.89)
Lok Skoru	>0.58	0.74 (0.41-1)	0.62 (0.3-1)	0.78 (0.4-1)	0.73 (0.35-1)	0.81 (0.4-1)	32.8 (10.5-88.3)	0.85 (0.15-1)
GUCI	>0.52	0.75 (0.5-1)	0.62 (0.34-1)	0.79 (0.4-0.95)	0.75 (0.41-0.99)	0.8 (0.22-0.95)	27.3 (10.2-87.5)	0.84 (0.43-0.95)
Hui Skoru	> 0.26	0.77 (0.12-0.99)	0.62 (0.1-0.92)	0.89 (0.1-1)	0.6 (0.1-0.9)	0.93 (0.37-1)	16.4 (3.1-26.8)	0.62 (0.36-1)

AUROC: AUROC ("area under - receiver operating characteristic"), **PÖD:** Pozitif öngörü değeri, **NÖD:** Negatif öngörü değeri, **TTO:** Tanısal olasılık oranı, **KK:** Korelasyon katsayısı

**Şekil 1.** Tablo 2'ye ait şekil.

olmayan kronik hepatitten ve hafif hepatiti şiddetli kronik hepatitten ayırt etmek için APRI, FIB-4, AAR, API, CDS, Lok, GUCI, Hui olmak üzere sekiz noninvazif fibrozis belirteci kullanıldı. Siroz hastalarını siroz olmayan hastalardan ayırmakta kullanılan belirteçlerden FIB-4, APRI, CDS, Lok, GUCI ve Hui 0.7'nin üzerinde AUROC değerine sahipken bu belirteçlerin Youden indekse göre hesaplanan "cut-off" değerleri sırasıyla; >1.85, >0.62, >6, >0.58, >0.52 ve >0.26 olarak saptandı. AAR ve API skorlarının ise AUROC değerleri 0.6'nın üzerindeyken bu belirteçlerin "cut-off" değerleri ise sırasıyla >0.7 ve >2 idi. Sirozlu hastaları, siroz olmayan hastalardan ayırmak için kullanılan sekiz noninvazif fibrozis belirteci için "cut-off", AUROC,

duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negative öngörü değeri, tanısal olasılık oranı ve korelasyon katsayısı değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Hasta kohortu; hafif hepatiti, şiddetli hepatitten ayırmak için kullanıldığında ise belirteçlerden FIB-4, APRI, CDS, Lok, GUCI ve Hui skorlarının AUROC değerleri 0.7'nin üzerinde saptanırken bu belirteçlerin "cut-off" değerleri sırasıyla >1.2, >0.34, >3, >0.23, >0.49 ve >0.16 olarak saptandı. Yine aynı grupları ayırmada API ve AAR belirteçlerinin AUROC değerleri 0.6'nın üzerindeydi. Hafif hepatiti, şiddetli hepatitten ayırmak için kullanılan sekiz noninvazif fibrozis belirteci için "cut-off", AUROC, duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negative öngörü değeri, tanısal olasılık oranı ve korelasyon katsayısı değerleri Tablo 3'te verilmiştir. Tablo 2 ve 3'e ait figürler, Figür 1 ve 2 olarak verilmiştir. Sirozu, siroz olmayan hastadan; hafif hepatiti şiddetli hepatitten ayırmada kullanılan GUCI ve Hui noninvazif fibrozis belirteçleri sayısal olarak diğer tüm parametrelerden üstündü. Siroz olan hastayı siroz olmayan gruptan ayırırken Hanley-McNeal testi kullanılarak yapılan AUROC değerlerinin karşılaştırmasında ise istatistiksel üstünlük sadece AAR ve API'ye karşı bulunmaktaydı ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Hafif hepatiti şiddetli hepatitten ayırmada saptanan AUROC değerlerinin Hanley-McNeal testine göre değerlendirmesinde ise GUCI ve Hui belirteçleri API, AAR ve CDS'ye göre istatistiksel olarak daha üstündü ($p < 0.001$, $p < 0.012$ ve $p < 0.04$). Çalışmamızda test performansı; duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri ve AUROC eğrileri gibi geleneksel nicel göstergelerle değerlendirildi. Bu göstergeler, bir arada kullanıldıklarında, bir testin ayırt etme kabiliyetini belirlemede değerli unsurlardır. Ancak, hiç biri bir testin performansını değerlendirmek için tek başına yeterli olabilecek nitelikte değildir. Bu nedenle çalışmamızda, korelasyon katsayısı ve tanısal olasılık oranı aracılığıyla tanısal doğruluğu da değerlendirdik. Tablo 2 ve 3'te fibrozis belirteçlerine ait tanısal doğrulama oranı ve korelasyon katsayısı değerleri verildi. Tüm testlerin tanısal doğrulama oranı değerleri 1'in üzerinde saptandı.

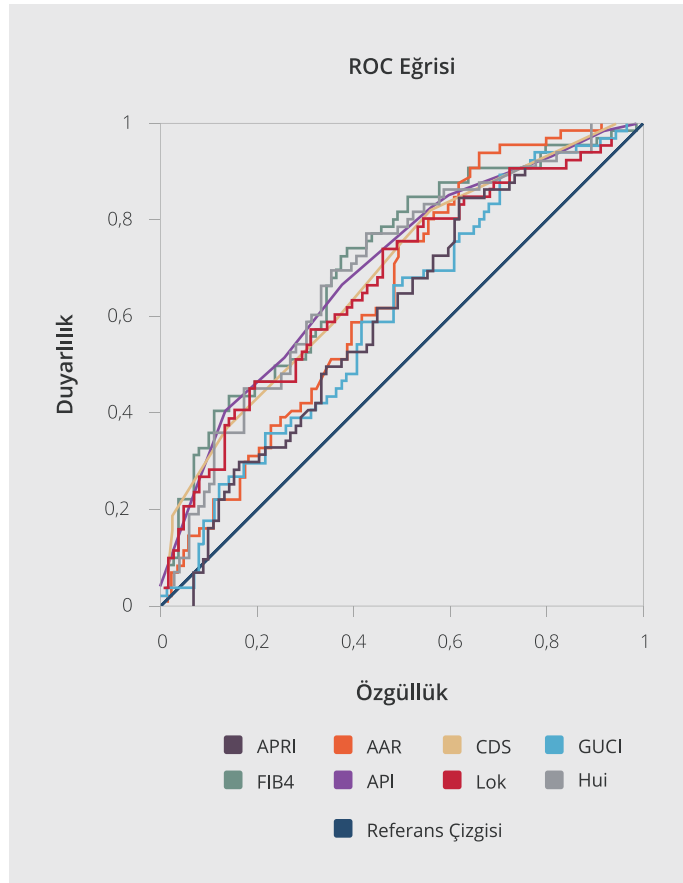
İRDELEME

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde sıklıkla İshak'ın (7) modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Karaciğerde meydana gelen fibrozisin derecesinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standart yöntem olmakla birlikte, invazif bir işlem oluşu, komplikasyonlarının varlığı, maliyeti ve histopatolojik değişikliklerin parankim içindeki heterojen dağılımı sebebiyle çeşitli alternatif yöntemler aranmaktadır. Son yıllarda karaciğer biyopsisine alternatif olarak çeşitli biyokimyasal parametreler ve görüntüleme yöntemleri fibrozisin derecesini tahmin etmede kullanılmıştır. Karaciğerde fibrozisi göstermede kullanılan invazif olmayan testler direkt ve indirekt olarak iki grupta incelenebilir. Direkt testler; glikoprote-

Tablo 3. Hafif hepatitli (İshak Evre 0-1-2) hastanın, şiddetli hepatitli (İshak Evre 3-4-5-6) Hasta ile Karşılaştırılması

Testler	"Cut-off"	AU-ROC	Duyarlılık	Özgüllük	PÖD	NÖD	TOO	KK
APRI	> 0.34	0.7 (0.49-0.83)	0.75 (0.24-0.95)	0.62 (0.54-0.79)	0.31 (0.1-0.92)	0.85 (0.12-0.88)	4.2 (0.65-11.6)	0.61 (0.35-0.81)
FIB-4	> 1.2	0.72 (0.40-0.92)	0.71 (0.15-0.96)	0.72 (0.1-0.9)	0.62 (0.1-0.9)	0.84 (0.42-1)	9.5 (4.3-28.7)	0.76 (0.43-1)
AAR	>0.59	0.68 (0.10-0.99)	0.58 (0.10-0.84)	0.75 (0.22-0.9)	0.36 (0.11-0.98)	0.85 (0.31-1)	6.2 (4.3-17.5)	0.70 (0.45-0.9)
API	>3	0.68 (0.30-0.99)	0.78 (0.1-0.95)	0.5 (0.31-0.8)	0.33 (0.21-0.96)	0.74 (0.22-0.89)	4.8 (1.1-12.3)	0.73 (0.10-0.9)
CDS	>3	0.74 (0.4-0.97)	0.60 (0.5-0.85)	0.81 (0.31-1)	0.64 (0.22-0.95)	0.86 (0.20-1)	25.4 (9.7-82.5)	0.92 (0.24-1)
Lok Skoru	>0.23	0.8 (0.4-1)	0.71 (0.30-0.99)	0.81 (0.5-1)	0.6 (0.3-0.98)	0.95 (0.2-1)	36.4 (18.5-120.4)	0.82 (0.4-1)
GUCI	>0.49	0.8 (0.20-1)	0.64 (0.25-0.97)	0.81 (0.5-1)	0.46 (0.1-0.96)	0.92 (0.4-1)	8.5 (2.5-21.9)	0.75 (0.2-0.92)
Hui Skoru	> 0.16	0.81 (0.15-0.99)	0.64 (0.1-0.91)	0.9 (0.1-1)	0.61 (0.1-0.9)	0.95 (0.35-1)	15.2 (3.0-27.1)	0.59 (0.28-1)

AUROC: AUROC ("area under – receiver operating characteristic"), PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, TOO: Tanısal olasılık oranı, KK: Korelasyon katsayısı

**Şekil 2.** Tablo 3'e ait şekil.

inler, tip IV kollajen, hyalüronik asit, amino-terminal peptid ve prokollajen III, metalloproteinazlar ve metalloproteinazların doku inhibitörlerinin serumdaki düzeylerinin saptanmasına dayalı testlerken, invazif testler ise genellikle AST, ALT, trombosit sayısı, INR, yaş, BMI gibi çeşitli parametrelerin birbirlerine oranı veya çeşitli algoritmalara bağlı testlerdir (7, 19, 20).

Çalışmamızda kullanılan sekiz noninvazif fibrozis belirteci de oldukça yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip testlerdir. Ancak toplum kökenli validasyonu yapılmadığı için Kafkas ırkından hastaların yer aldığı çalışmamızda biz kendi "cut-off" değerlerimizi kullandık.

APRI skoru; kronik hepatitli hastaların rutin takibinde bakılan AST ve trombosit sayısı parametreleriyle fibrozisi tahmin etmek için hesaplanan bir orandır. Skorlama sistemi ilk kez Wai ve arkadaşları (9) tarafından hepatit C'li hastalarda kullanılmıştır. Söz konusu çalışmada, fibrozis ve sirozu öngörmek için yapılan hesaplamalarda APRI'nin AUROC değeri sırasıyla 0.80 ve 0.89 olarak saptanmıştır. APRI skoru için yapılan bir meta-analizde, APRI skorunun 0.5'in altına düştüğü durumlarda, negatif öngörü değeri ve sirozu dışlama olasılığı artmış; puanlar 1.5'in üzerine çıktığında ise pozitif öngörü değeri ve siroz olma olasılığının artmış olduğu saptanmıştır. Bu durum; <0.5 - >1.5 arasındaki orta kademe değerlerin kesin olarak hangi zonda yer aldığı net olarak açıklamaz. AST değerinin belirgin fibrozisi olmayan ancak hepatik aktivite indeksi artmış karaciğerlerde yüksek olması hepatosit mitokondriyelindeki hasar ve AST klirensindeki azalma nedeniyle olabilir. Bunun yanında AST ve ALT düzeylerindeki dalgalanmalar APRI testinin kullanımı için sınırlama getirmektedir. Bu nedenle, APRI skoru tek başına hastalığı dışlamak için yeterince duyarlı değildir (21, 22). Korkmaz ve arkadaşlarının (23) 40 merkezin katıldığı ve 2520 KHB hastasını kapsayan çalışmasında, APRI skorunu da kullanmış olup duyarlılık %56.57 ve özgüllük %71.41 olarak saptanmıştır; AUROC değeri ise 0.688 olarak hesaplanmıştır.

Kronik hepatitli hastalarda yapılan diğer çalışmalarda bu değer 0.65-0.84 arasında değiştiği görülmüştür (11-13, 24). Çalışmamızda APRI belirteci için AUROC değeri 0.7 olarak saptanmış olup diğer çalışmalara göre olağan aralıktadır. Ancak Hanley-McNeal testinde diğer belirteçlere göre anlamlı aralıkta saptanmamasının aşağıdaki nedenlerden kaynaklandığını düşünüyoruz (10-13, 25):

- İleri fibrozis grubundaki hastalarımızın trombosit değerlerinin diğer çalışmalara göre daha yüksek olması,
- Çalışmamızdaki ileri fibrozisi olan hasta sayısının azlığı,
- HAI değeri yüksek ancak fibrozis skoru düşük olan hastalarda da geçici AST düşüklüğü olabileceği,
- Literatürdeki çalışmaların çoğunun hepatit C ile yapılmış olması.

Dört parametreye dayalı olan fibrozis indeksi (FIB-4); AST, ALT düzeyi, trombosit sayısı ve olgunun yaşı kullanılarak hesaplanan bir formüsyondür (10,11). Bu yaklaşımın temel dayanakları; yaş ile birlikte hastalık süresinin ve dolayısıyla fibrozisin artışı, AST değerinin mitokondriyel hasar ve klirensindeki azalmadan dolayı ALT değerinden daha fazla yükselişi ve periportal fibrozis ile birlikte trombopoetin ve trombosit değerlerindeki azalış olarak sıralanabilir (26). FIB-4 belirteci ilk olarak Sterling ve arkadaşları (12) tarafından 2006 yılında 868 hastanın dahil edildiği insan immün yetmezlik virusu (HIV) ve hepatit C virusu (HCV) koenfeksiyo-

nu sonucu oluşan hepatik fibrozisi değerlendirmek için uygulanmış olup 1.45'ten düşük değerlerde anlamlı fibrozisi dışlamada, 3.25'ten yüksek değerlerde ise anlamlı fibrozisin varlığını doğrulamada yüksek özgülük ve duyarlılığa sahip olduğu vurgulanmıştır. Lee ve arkadaşlarının (27) 2021 yılında yaptıkları çalışmada; APRI ve FIB-4 skorlarının alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olanlarda ve karaciğer ile ilgili mortalite ve morbiditenin risk sınıflamasında, biyopsi ile karşılaştırılabilir performansla sahip olduğu gösterilmiştir. Solak-Grassie ve arkadaşlarının (28) 2018 yılında yaptıkları çalışmada; FIB4 skoru ve İshak HAI skoru arasında korelasyon bulunurken ($p=0.03$); İshak fibroz skoru ($p=0.5$) ile korelasyon tespit edilmemiştir. Liu ve arkadaşlarının (29) 2021 yılında yaptıkları çalışmada; FIB-4 skorunun anlamlı fibrozis için "cut-off" değeri, 2.25 ve daha yüksek değerler olarak saptanmıştır. Korkmaz ve arkadaşlarının (23) KHB hastalarında yaptıkları çok merkezli çalışmada; FIB-4 ve APRI, fibrozis evresi için en yüksek tanı doğruluğuna sahip noninvazif model iken; FIB-4 ve API, siroz için en yüksek tanısallık doğruluğuna sahip noninvazif model olarak tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada fibrozisi öngörmede; FIB-4 için >1.19 "cut-off" değeri anlamlı bulunmuştur. Wang ve arkadaşlarının (30) 2020 yılında yaptıkları çalışmada; karaciğerdeki anlamlı histolojik değişiklikleri öngörmede FIB-4 için "cut-off" değer 1.28 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, siroz olan hastayı siroz olmayan hastadan ayırmada <1.85 "cut-off" değeri; hafif şiddetli fibrozisi şiddetli fibrozisten ayırmada ise >1.2 "cut-off" değeri, AUROC değerinin >0.7 olması koşuluyla anlamlı düzeyde bulundu.

Literatürde, AAR değerinin fibrozisi belirlemede APRI değerine göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Söz konusu çalışmalarda, AAR değerinin ≥ 1 olduğu durumlarda belirgin fibrozisi gösterme konusunda pozitif öngörü değerinin %90'lara yakın olduğu; AAR değerinin <1 olduğu durumlarda ise belirgin fibrozisin olmadığını gösteren negatif öngörü değerinin %80'lerde olduğu gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamızda ise AAR skoru için AUROC değeri her iki grup için sırası ile 0.68 ve 0.69 olarak tespit edildi. AUROC değerlerindeki bu düşüklüğün sebebinin; KHB hastalarında AST ve ALT'nin serum konsantrasyonlarındaki sentezlenme, salınma, metabolik dağılım veya klirenslerindeki değişikliklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

API; 1997 yılında Poynard ve arkadaşları (13) tarafından HCV tanısı olan 500 hasta üzerine yapılan çalışmada, histolojik lezyonların varlığını öngörmek için geliştirilmiştir. Diğer noninvazif fibrozis belirteçlerinde olduğu gibi yaş ile birlikte fibrozisin artışı ve böylelikle trombosit sayısındaki düşüş esasına dayanan bu indeks literatürde 0.65-0.78 arasında birçok farklı AUROC değerine sahiptir (32). Çalışmamızda, 0.64 ve 0.68 olarak iki AU-ROC değerine sahip olan API değeri literatür ile uyumlu bir özgülük ve duyarlılığa sahip olmakla birlikte Hanley- McNeal testi ile değerlendirildiğinde diğer hiçbir belirtece göre anlamlı düzeyde üstün olarak saptanmadı.

Ho ve arkadaşları (18) tarafından yapılan bir çalışmada, hepatoselüler kanserli ("hepatocellular carcinoma – HCC") hastalarda karaciğer fibrozisinin oldukça duyarlı bir belirteci olarak belirtilen CDS skoru, 0.72 AUROC değeri ile Lok ve GUCI indekslerinden anlamlı düzeyde daha üstün olarak bulunmuştur. Çalışmamızda CDS indeksinin AUROC değeri 0.7'nin üzerinde olup literatür ile benzer oranda özgülük ve duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür. Ancak literatürden farklı olarak yapılan Hanley-McNeal testinde CDS indeksinin anlamlı olarak hiç bir üstünlüğünün olmadığı saptanmıştır.

Literatürde Lok indeksi ile yapılan çalışma sayısı kısıtlı olup daha çok kronik hepatit C hastalarında kullanıldığı görülmüştür (15). Bu çalışmalarda AUROC değerleri genellikle 0.75 - 0.85 arasındadır. Lok belirteçine ait çalışmamızdaki AUROC değerleri de 0.74 - 0.80 değerleri arasında olup literatür ile uyumlu olmakla birlikte diğer belirteçlerde olduğu gibi Hanley-McNeal testinde de anlamlı üstünlüğü saptanmamıştır (33, 34).

Zhang ve arkadaşlarının (35) 2004-2010 yılları arasında hepatit B'ye bağlı HCC gelişen hastalarda yaptığı çalışmada, GUCI indeksi için AUROC değeri 0.7 olarak saptanmış olup bu değer özellikle ileri evre HCC gelişen siroz hastalarını predikte etmekte oldukça başarılı bulunmuştur.

Dong ve arkadaşlarının (36) 536 tedavi almamış ve 236 tedavi almış hastanın yer aldığı çalışmada, fibrosis skorlarını belirlemede GUCI skoru için AUROC değeri 0.76 olarak saptanmıştır. Otuz noninvazif skorun değerlendirildiği bu çalışmada, AUROC değerlerindeki yüksekliklere rağmen noninvazif skorların hiç birinin fibrosis evrelerini belirlemede tek başlarına kullanılamayacağı vurgulanmıştır.

Literatüre göre, gerek Hui gerekse GUCI skorları tedavi almamış yeni tanılı hepatit B hastalarında yeterince kullanılmış değildir. Her iki skorlama sistemi de daha çok kronik hepatit C hastaları veya etyoloji bağımsız hepatoselüler kanser tanısı bulunan hastaları içeren çalışmalarda kullanılmıştır (14, 37). Bu bağlamda, GUCI ve Hui belirteçleri için çalışmamızdaki AUROC değerleri az sayıdaki literatür çalışması ile uyumludur. AUROC değerleri arasındaki farkın anlamlılığı esasına dayanan Hanley-McNeal testi, literatüre yeni yeni girmektedir. Hepatit B hastalarında noninvazif skorların değerlendirildiği çalışmamız, literatürde kendi alanında bu testin kullanıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda, Hanley-McNeal testine göre; GUCI ve Hui skorları gerek siroz gerek hafif şiddette fibrozis ayırmada özellikle AAR ve API belirteçlerine göre anlamlı düzeyde üstün bulundu.

Sonuç olarak; karaciğer biyopsisine alternatif olarak araştırılan ve noninvazif yöntemlerle ilgili yapılan çalışmalar, son yıllarda artmış olmakla birlikte yeterli düzeyde doğruluk derecesine ulaşamamıştır. Geliştirilen yöntemlerin geniş hasta kitlelerinde uygulanamaması, kan tetkiklerinin biyopsi ile aynı gün alınmaması, değerlendirilmede aynı fibrozis skorlama sisteminin kullanılmaması, karşılaştırılan biyopsi örneklerinin aynı yetkinlikte patologlar tarafından değerlendirilmemesi, çalışmalardaki farklı etnisiteler ve dolayısıyla virus genotipinin farklı olması sebebiyle hiçbir noninvazif belirteç net olarak standardize edilememiştir. Bu nedenle genel kanı bir kaç noninvazif belirtecin birlikte veya fibroscan gibi alternatif noninvazif metotlar ile kombine kullanılmasıdır. Nitekim çalışmamızda da birçok belirtecin sonuçları başarılı olmakla birlikte AUROC değerlerinin birbirlerinden anlamlı düzeyde üstünlüklerinin olmadığı saptanmış ve tek başlarına karaciğer biyopsisine alternatif olamayacakları tespit edilmiştir.

Çalışmamız, iki merkezli bir çalışma olup tedavi almamış 159 hepatit B hastasını kapsamaktadır; bu durum çalışmamızın doğal kısıtlılığıdır. Bu bağlamda daha çok merkezin yer aldığı hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmaları yapmak literature oldukça fayda sağlayacaktır.

Hasta Onamı

Retrospektif dosya taraması şeklinde bir çalışma olup hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 27 Nisan 2022 tarih ve E2-22-1704 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – E.A.K., İ.S.; Tasarım – E.A.K., İ.S.; Denetleme – E.A.K., İ.S.; Kaynak ve Fon Sağlama – E.A.K., İ.S.; Malzemeler/Hastalar – E.A.K., İ.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme – E.A.K., İ.S.; Analiz ve/veya Yorum – E.A.K., İ.S.; Literatür Taraması – E.A.K.; Makale Yazımı – E.A.K.; Eleştirel İnceleme – İ.S.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

- Global Hepatitis Report, 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization. [erişim 27 Mart 2022]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
- Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011;11:337. [CrossRef]
- Thomas CH. *Hepatitis B and D*. Medicine. 2007;35(1):39-42.
- Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(3):249-59. [CrossRef]
- European Association for Study of Liver; EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-64. [CrossRef]
- Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, 2015 [Internet]. Geneva: World Health Organization. [erişim 27 Mart 2022]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059>
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9. [CrossRef]
- Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(1):44-8. [CrossRef]
- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26. [CrossRef]
- Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012;307(8):832-42. [CrossRef]
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6. [CrossRef]
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25. [CrossRef]
- Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat*. 1997;4(3):199-208. [CrossRef]
- Takyar V, Surana P, Kleiner DE, et al. Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):127-38. [CrossRef]
- Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology*. 2005;42(2):282-92. [CrossRef]
- Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(7):867-72. [CrossRef]
- Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(8):1302-4.
- Ho SY, Liu PH, Hsu CY, et al. Current noninvasive liver reserve models do not predict histological fibrosis severity in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2018;8(1):15074. [CrossRef]
- Li J, Mao RC, Li XL, et al. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Dig Liver Dis*. 2018;50(5):482-9. [CrossRef]
- Patel K, Nelson DR, Afdahl N, et al. Prospective evaluation of a serum (Fibro-Spect II) panel to predict fibrosis in chronic HCV Patients. *Gastroenterology*. 2004;126(suppl 2):A-708.
- Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36. [CrossRef]
- Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(4):389-96. [CrossRef]
- Korkmaz P, Demirturk N, Batirel A, et al. Noninvasive models to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A study from Turkey. *Hepat Mon*. 2017;17(12):e60266. [CrossRef]
- Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Charlotte F, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci*. 2003;48(1):146-53. [CrossRef]
- Myers RP, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2419-25. [CrossRef]
- Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e105728. [CrossRef]
- Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41(2):261-70. [CrossRef]
- Solak-Grassie S, Gözütok F, Coşkun B, Dural S, Atakent ŞD. [Evaluation of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who had undergone liver biopsy in accordance with the guidelines. *Klimik Derg*. 2018;31(1):37-40. Turkish. [CrossRef]
- Liu K, Qin M, Tao K, et al. Identification and external validation of the optimal FIB-4 and APRI thresholds for ruling in chronic hepatitis B related liver fibrosis in tertiary care settings. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(2):e23640. [CrossRef]
- Wang L, Li J, Yang K, et al. Comparison and evaluation of non-invasive models in predicting liver inflammation and fibrosis of chronic hepatitis B virus-infected patients with high hepatitis B virus DNA and normal or mildly elevated alanine transaminase levels. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(23):e20548. [CrossRef]
- Giannini E, Testa R. Noninvasive diagnosis of fibrosis: the truth is rarely pure and never simple. *Hepatology*. 2003;38(5):1312-3. [CrossRef]
- Bulut C, Yetkin MA, Çaydere M, et al. Kronik viral hepatit B hastalarında fibrozisi saptamada noninvaziv yöntemlerin değerlendirilmesi. *Flora* 2007;12:128-34.
- Şahin T, Süleymanlar İ. Evaluation of liver fibrosis by ten noninvasive methods in patients with chronic hepatitis B: A comparative study. *Akd Med J*. 2018;1:18-24. [CrossRef]
- Toson EA, Shiha GE, El-Mezayen HA, Samir W, El-Khininy MM. Noninvasive estimation of liver fibrosis in biopsy-proven hepatitis C virus-infected patients: angiogenic fibrogenic link. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):199-207. [CrossRef]
- Zhang TT, Ye SS, Liang J, Bai L. Prognostic value of non-invasive fibrosis indices post-curative resection in hepatitis-B-associated hepatocellular carcinoma patients. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(8):703-10. [CrossRef]
- Dong XQ, Wu Z, Zhao H, Wang GQ; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. 2019;26(2):297-307. [CrossRef]
- Feng L, Sun K, Zhang J, Feng G, Zhao Y. A novel non-invasive index using AFP and APTT is associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008032. [CrossRef]