

Hepatit C enfeksiyonunda karaciğer histopatolojik evreleri ile albümin-bilirubin skoru arasındaki ilişki

The relationship between histopathological stages of liver fibrosis and albumin–bilirubin score in chronic hepatitis C infection

①Harun ERDAL¹, ②Ayfer BAKIR², ③Mustafa GÜNEY³, ④Armağan GÜNAL⁴, ⑤Cemal Nuri ERÇİN⁵, ⑥Ahmet UYGUN⁵, ⑦Mustafa GÜLŞEN⁵

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, ³Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ⁴Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ⁵Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Karaciğer fibrozunu değerlendirmek için birçok invaziv olmayan biyokimyasal indeksler geliştirilmiştir. Bu çalışmada albümin-bilirubin skorunun kronik hepatit C virüs enfeksiyonunda gelişen karaciğer fibrozunun tahmininde karaciğer biyopsisine alternatif bir tanı yöntemi olup olamayacağını değerlendirilmesi ve diğer biyokimyasal belirteçler olan fibrosis-4 ve aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Yaş aralığı 20 ile 82 arasında değişen, karaciğer biyopsisi yapılmış, 27'si erkek ve 11'i kadın toplam 38 kronik hepatit C virüs enfeksiyonlu hasta değerlendirildi. Albümin-bilirubin, fibrosis-4 ve aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeks skorları hesaplandı. Albümin-bilirubin skorunun fibrosis evre >2 ve ≥4'ü ayırt etme yeteneği ROC analizi ile değerlendirildi ve fibrosis-4 ve aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeks skoru ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Albümin-bilirubin skorunun fibrosis evre >2 ve fibrosis evre ≥4 tanısı için ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.767 (95% CI: 0.564-0.969) ve 0.956 (95% CI: 0.889-1.000) bulunurken, fibrosis-4 için 0.863 (95% CI: 0.714-1.000) ve 0.926 (95% CI: 0.833-1.000), aspartat aminotransferaz/ trombosit oran indeks skoru için 0.667 (95% CI: 0.450-0.884) ve 0.640 (95% CI: 0.378-0.901) idi. **Sonuç:** Bulgulara göre albümin-bilirubin skorunun fibrosis evre >2 ve ileri karaciğer fibrozunu (fibrosis evre ≥4) tahmin edebileceği değerlendirilmiştir. Albümin-bilirubin skorunun fibrosis tahminindeki performansı, aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeks skoru ve fibrosis-4 ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu ancak fibrosis evre >2 tahmininde fibrosis-4'ün, fibrosis evre ≥4'de ise aspartat aminotransferaz/ trombosit oran indeks skorunun daha güvenilir sonuç verdiği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüs, kronik hepatit C, albümin-bilirubin skor, aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi, fibrosis-4 indeksi

Background and Aims: Many noninvasive biochemical indices have been developed to evaluate liver fibrosis. This study aimed to evaluate whether albumin–bilirubin score might be used as an alternative diagnostic method to performing liver biopsy to help predict liver fibrosis developing in patients with chronic hepatitis C virus infection and compare the score with other biochemical markers, for example, fibrosis-4 and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) scores. **Material and Methods:** A total of 38 patients between the ages of 20 and 82 who had chronic hepatitis C virus infection and who underwent liver biopsy were evaluated. The patients were 27 males and 11 females. Albumin–bilirubin score, fibrosis-4, and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index score were calculated. Whether albumin–bilirubin score could differentiate fibrosis stage >2 from fibrosis stage ≥4 was evaluated by ROC analysis, and the score was compared with fibrosis-4 and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index scores. **Results:** The areas under the ROC curve for predicting fibrosis stage >2 and advanced liver fibrosis (fibrosis stage ≥4) according to the albumin–bilirubin score were 0.767 (95% CI: 0.564–0.969) and 0.956 (95% CI: 0.889–1.000), respectively, while they were 0.863 (95% CI: 0.714–1.000) and 0.926 (95% CI: 0.833–1.000) according to fibrosis-4 score and 0.667 (95% CI: 0.450–0.884) and 0.640 (95% CI: 0.378–0.901) according to aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index score. **Conclusions:** According to the findings, it was concluded that albumin–bilirubin score could predict fibrosis stage >2 and advanced liver fibrosis (fibrosis stage ≥4). When the performance of albumin–bilirubin score in the prediction of fibrosis was compared with that of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and fibrosis-4 scores, the results were similar. However, fibrosis-4 score gave more reliable results in the prediction of fibrosis stage >2, while albumin–bilirubin score gave more reliable results in the prediction of advanced liver fibrosis (fibrosis stage ≥4).

Keywords: Hepatitis C virus, chronic hepatitis C, albumin–bilirubin score, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, fibrosis-4 index

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu Dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının önemli nedenlerinden biridir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre global

olarak yaklaşık 71 milyon kronik HCV ile enfekte kişiyi olduğunu tahmin edilmektedir (2). Türkiye’de ise tahmini HCV seroprevalansı %1 civarındadır (3).

İletişim: Harun ERDAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
Tel: +90 312 304 40 70 • E-mail: drharunerdal@gmail.com

Erdal H, Bakır A, Güney M, et al. The relationship between histopathological stages of liver fibrosis and albumin–bilirubin score in chronic hepatitis C infection. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:25-30. DOI: 10.17941/agd.714880

Geliş Tarihi: 12.02.2020 • Kabul Tarihi: 12.03.2020

Enfekte bireylerin %80'inden fazlasında kronik enfeksiyon gelişir (4). Kronik HCV enfeksiyonu başlangıcından itibaren 20 yıl içinde siroz gelişme olasılığı yaklaşık %16'dır (5). Sirozlu hastalarda hepatosellüler karsinom (HCC) gelişim riski ise yılda %1.4-4.9'dur (6-8).

Karaciğer biyopsisi HCV enfeksiyonunda hepatik patolojinin değerlendirilmesinde halen altın standart tanı yöntemidir. Ancak, işlemin invaziv olması, sonuçların geç çıkması ve işleme bağlı komplikasyon riskleri nedeniyle fibrozis öngörüsü için daha invaziv olmayan alternatif yöntemler geliştirilmiştir (9,10). Fibrozis-4 indeks (FIB-4) (yaş, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve trombosit) ve aspartat aminotransferaz/trombosit oranı (APRI) indeksleri gibi non-invaziv fibrozis belirteçlerinin bu amaçla klinik pratikte kullanımı, önerilmektedir (11-14).

Albümin-bilirubin skoru (ALBI) ise HCC ile birlikte olan ve olmayan sirozlu hastalarda prognozu öngörmek için geliştirilmiş bir belirteçtir (15). Bu skorlama sisteminin kronik hepatit tanılı hastalarda fibrozis öngörüsündeki tanısallık doğruluğu yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmada HCV ile enfekte kronik hepatitli hastalarda karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde ALBI skorunun öneminin belirlenmesi ve ayrıca diğer non-invaziv yöntemler olan, FIB-4 ve APRI skoru ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamızda, Ekim 2016- Eylül 2019 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kronik hepatit C nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Aşağıdaki kriterlere uygun tüm vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterler (1) anti-HCV ve HCV-RNA pozitif olması; (2) daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış olması; (3) karaciğer biyopsisi ile aynı günde veya en geç üç gün önce yapılan ALBI, APRI ve FIB-4 skorlamasına izin veren laboratuvar değerlendirmelerinin mevcut olması; (4) karaciğeri etkileyen başka bir komorbid hastalık olmaması; (5) immün baskılanmanın olmamasıdır.

Etik kurul onayı, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Etik kurul no: 2019/19/366).

Serolojik ve Moleküler Analiz

Anti-HCV ve HCV-RNA testleri Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Viroloji Laboratuvarında çalışılmıştır. Anti-HCV serum ya da plazmada kemilümi-

nesan enzim immünoassay (CMIA) tekniği ile Architect anti-HCV reaktif kiti (Abbott, Almanya) kullanılarak Architect i2000SR sistemi (Abbott, ABD) ile çalışılmıştır. HCV-RNA'nın saptanmasında; izolasyon cihazı (Magnesia 2448 Anatolia Geneworks, Türkiye) ve HCV-RNA izolasyon kiti (Viral DNA/RNA izolasyon kiti, Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı. Real-time PCR kiti (Bosphore HCV Quantification Kit v2, Türkiye) ile hazırlanan PCR karışımı Real-Time PCR cihazında (Montania 4896 Anatolia Geneworks, Türkiye) amplifiye edilmiştir.

Biyokimyasal Skorlama

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik ve biyokimyasal veriler: yaş, trombosit sayısı, aspartat aminotransferaz (AST) seviyesi, alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi, total bilirubin (T. Bil) ve serum albümini (Alb) kullanılmıştır. Testler Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. ALBI skorları, orijinal tanımlanan formüle göre hesaplanmıştır: $(\log_{10} T.Bil [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{Alb} [\text{g/L}] \times -0.085)$ (15).

FIB-4 skoru, yaş (yıl) \times AST [U/l] / (trombosit [$10^9/l$] \times (ALT [U/l])^{1/2}) Sterling'in formülü kullanılarak hesaplanmıştır (17).

APRI skoru ise Wai'nin formülü (AST / Normalin üst limiti 40 IU/L)/trombosit sayısı (trombosit $\times 10^9/L$) $\times 100$ kullanılarak hesaplanmıştır (18).

Histopatolojik Değerlendirme

Patoloji Anabilim Dalı arşivinde; çalışmaya dahil edilen hastalara ait karaciğer iğne biyopsi histopatoloji raporları yeniden gözden geçirildi. Hematoksilen eozin ve Masson trikrom histokimyasal boyaması uygulanmış preparatlardan yapılmış olan mikroskopik değerlendirmede saptanan ve patoloji raporunda bildirilen kronik hepatit aktivite derecesi ve fibrozisin evresi histopatolojik veri olarak kayıt altına alınmıştır. Kronik hepatitin derecelendirmesinde ve fibrozisin evrelenmesinde; Ishak Modifiye Hepatit Aktivite İndeksi (mHAI) derecelendirme ve evreleme sistemi kullanılmıştır. Bu sistem skorlamasında; aktivitenin derecesi 0-18, fibrozisin evresi ise 0-6 arasında değişmektedir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 25 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde tanımlayıcı analizler (medyan ve çeyrekler arası aralık), ki kare analizi ve Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testleri uygulandı. Ortanca değerleri

Mann-Whitney U testi veya Kruskal Wallis kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi. Fibrozis evre (F) >2 ve ≥4 tahmininde, ALBI skor, APRI ve FIB-4 İndeks performansları Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile araştırıldı. Karaciğer biyopsi histolojisi altın standart tanı yöntemi kabul edilerek ALBI, APRI ve FIB-4'ün fibrozis tahmininde optimal cut-off değerlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri, pozitif ve negatif olabilirlik oranı, doğruluk değerleri, standart formüllere göre belirlendi. Tüm istatistikî değerlendirmelerde %95 güven aralığı belirlendi. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş aralığı 20 ile 82 arasında değişen, 27'si erkek ve 11'i kadından oluşan toplam 38 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 24.5 yıl ve çeyrekler arası aralık (IQR) 20-61 idi. Erkeklerin ortalama yaşı (21 yıl, IQR=20-26), kadınların ortalama yaşından (62 yıl, IQR=47-76) daha küçüktü (p<0.001).

Karaciğer biyopsi incelemeleri sonuçlarına göre, 11 hasta F1, 12 hasta F2, 4 hasta F3, 3 hasta F4 ve 1 hasta F5 olarak tespit edilmiştir. Yedi hastada ise fibrozis saptanmadı.

Histopatolojik aktivite düzeyi (HAD)'ndeki farklılıklara göre <5, 5-9 ve >9 olmak üzere üç gruba ayrıldı. HAD <5 olan hasta sayısı 8, 5-9 arasında olan 26 hasta, 9'dan büyük olarak ise 4 hasta bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın HCV-RNA viral yükünün ortalama değeri 2.85×10^6 IU/ml (IQR= 1.8×10^5 - 1.6×10^7) idi. HCV-RNA viral yük ortalama değeri, F ≤2'de 1.5×10^6 IU/ml (IQR= 9.1×10^4 - 1.6×10^7), F>2'de 7.1×10^6 IU/ml (IQR= 8.5×10^5 - 1.6×10^7) olarak bulunmuştur (p=0.28).

Karaciğer biyopsisi sırasındaki diğer demografik ve klinik veriler, Tablo 1'de özetlenmiştir.

ALBI Skor

F ≤2'de ALBI skoru (ortalama) -2.90 (IQR= -3.08 ve -2.82), F >2'nin üstünde ALBI skoru (ortalama) değeri ise -2.52 (IQR= -2.89 ve -2.39) idi (p=0.02).

Farklı HAD'de ALBI skorlarındaki dalgalanmalar değerlendirilmiştir. HAD <5'de ALBI (ortalama) puanı -2.90 (IQR, -3.38 ve -2.79), 5-9'da -2.91 (IQR,-3.04 ve -2.75) ve >9'da -2.39 (IQR, -2.57 ve -2.32) idi (p=0.02).

F >2 tahmininde ALBI skorunun -2.80 değerinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve %76.7 olup, eğri altında kalan alan (AUC) 0.767 (95% CI: 0.564-0.969), p=0.02 idi. F ≥4 tahmininde ALBI skorunun -2.44 değerinde, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %94.1 olup AUC 0.956 (95% CI: 0.889-1.000), p=0.003 idi.

FIB-4 İndeksi

F ≤2'de FIB-4 indeksi (ortalama) 0.48 (IQR, 0.36. ve 0.96), F >2'nin üstünde FIB-4 indeksi (ortalama) değeri ise 2.22 (IQR=1.30 ve 2.91) idi (p=0.002).

Tablo 1. Kronik hepatit C nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış tedavi naif (n=38) hastanın temel özellikleri

Fibrozis Evresi	Toplam	F0	F1	F2	F3	F4	F5*
Hasta sayısı	38	7	11	12	4	3	1
Yaş	24.5 (20-61)	20 (20-25)	21 (20-40)	40.5 (20-62)	43 (25-73)	72 (70-75)	
Cinsiyet, erkek/kadın	27/11	6/1	10/1	8/4	1/3	1/2	1/0
Albümin, g/L	42 (40-44)	42 (40-42)	44 (43-45)	43 (40-45)	41.5 (41-45)	36 (30-36.5)	36
AST, U/L	36.5 (25-56)	24 (23-33)	36 (25-63)	49.5 (31.5-61)	65 (38-181)	36 (28-37)	42
ALT, U/L	44.5 (26-77.5)	36 (21-66)	46 (34-82)	60.5 (40-102)	93.5 (24-311)	22 (19-24)	41
Total bilirubin µmol/L	11.2 (8.6-14.2)	10.3 (8.6-12)	10.3 (6.9-13.8)	12.9 (10.3-16.8)	12 (8.2-22.4)	13.8 (12-23.2)	10.3
Trombosit, 10 ⁹ /L	249 (204-276)	225 (207-246)	274 (234-318)	262 (197-285)	253 (209-310)	177 (129-178)	265

ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz,* Bir hasta

HAD <5'de FIB- 4 indeksi (ortanca) 0.51 (IQR, 0.39 ve 1.19), 5-9'da 0.48 (IQR, 0.36 ve 1.67) ve >9'da 2.63 (IQR, 1.86 ve 3.42) idi (p=0.02).

F >2 tahmininde FIB-4 puanı 0.99 değerinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %87.5 ve %76.7 olup AUC 0.863 (95% CI: 0.714-1.000), p=0.002 idi. F ≥4 tahmininde FIB-4 puanı 1.69 değerinde ayırt etmede duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %82.4 olup AUC 0.926 (95% CI: 0.833-1.000), p= 0.006 idi.

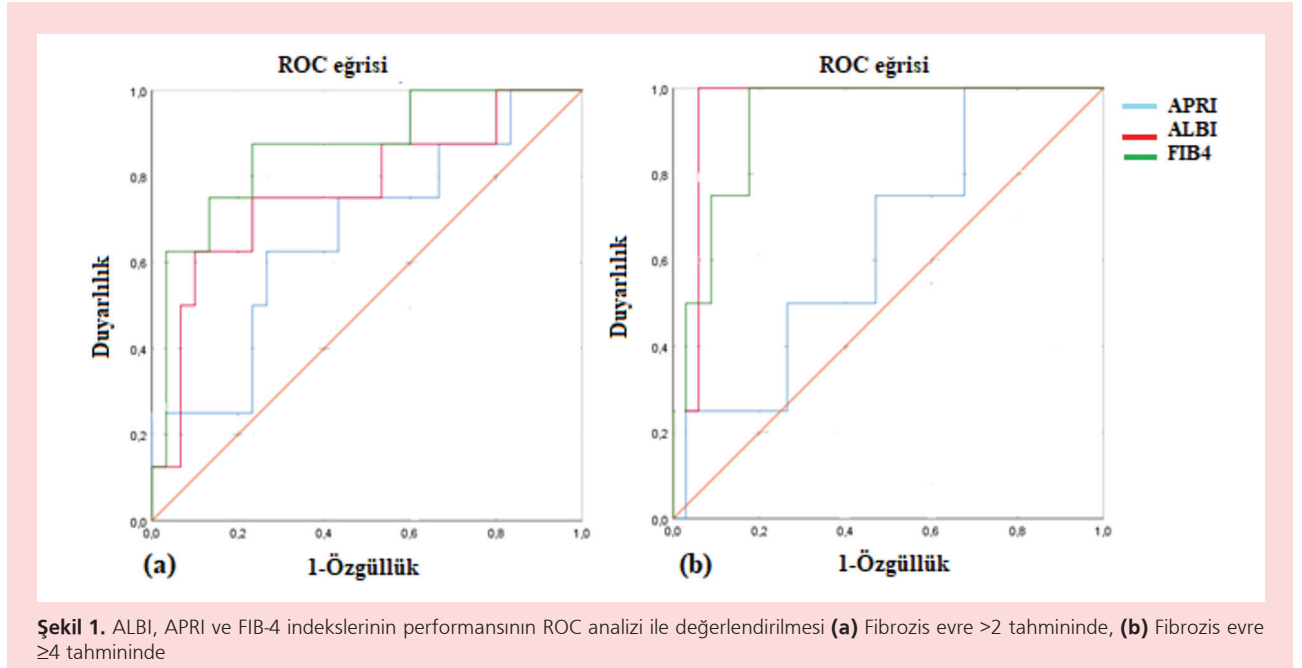
APRI Skoru

F ≤2'de APRI skoru (ortanca) 0.38 (IQR= 0.26 ve 0.54), F >2'nin üstünde APRI (ortanca) değeri ise 0.53 (IQR=0.31 ve 0.99) idi (p=0.15).

HAD <5'de APRI (ortanca) 0.36 (IQR, 0.22 ve 0.55), 5-9'da 0.38 (IQR, 0.26 ve 0.58) ve >9'da 0.53 (IQR, 0.43 ve 0.83) idi (p=0.33).

F >2 tahmininde APRI skoru 0.39 değerinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve %56.7 olup AUC 0.667 (95% CI: 0.450-0.884), p=0.15 idi. F ≥4 tahmininde APRI skoru 0.39 değerinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %50 olup AUC 0.640 (95% CI: 0.378-0.901), p= 0.37 idi.

F >2 ve ≥4 tahmininde ALBI skor, APRI ve FIB-4 indeks performanslarının ROC analizi eğrileri Şekil 1'de, farklı biyokimyasal skorlama formüllerinin F >2 ve ≥4 tahmininde optimal cut-off değerleri ve duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir.



Tablo 2. Kronik hepatit C hastalarında İshak fibrozis evresini tahmin etmede ALBI, APRI ve FIB-4 indekslerinin doğruluğunu belirlemek için ROC analizi sonuçları

	Cut-off Değeri	Sn, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	+LR	-LR	Doğruluk, %	AUC	95% CI	p
Tüm hastalar											
ALBI											
F >2	-2.80	75	76.7	46.2	92	3.21	0.33	76.3	0.767	0.564-0.969	0.02
F ≥4	-2.44	100	94.1	66.7	100	17	0	94.7	0.956	0.889-1.000	0.003
APRI											
F >2	0.39	75	56.7	31.6	89.5	1.73	0.44	60.5	0.667	0.450-0.884	0.15
F ≥4	0.39	75	50	14.3	94.1	1.42	0.53	50	0.640	0.378-0.901	0.37
FIB-4											
F >2	0.99	87.5	76.7	50	95.8	3.75	0.16	79	0.863	0.714-1.000	0.002
F ≥4	1.69	100	82.4	40	100	5.67	0	84.2	0.926	0.833-1.000	0.006

AUC; eğri altı alan, Sn; duyarlılık, Sp; özgüllük, PPV; pozitif prediktif değer, NPV; negatif prediktif değer, +LR; pozitif olasılık oranı, -LR; negatif olasılık oranı.

TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğer biyopsisi prognoz ve tedavi yönteminin belirlenmesi için yapılmaktadır (19). Karaciğer biyopsisi, kronik hepatit C tanısında altın standart bir yöntem olmasına rağmen invaziv bir işlem olması, ağrı, kanama gibi bazı komplikasyonlar açısından risk taşıması ve sonuçların geç çıkması, karaciğerdeki yapısal değişiklikleri değerlendirmek için kolay uygulanabilir, düşük maliyetli alternatif yöntemler geliştirilmesine neden olmuştur (20). Çalışmamızda kronik HCV’li hastalarda oldukça önemli olan fibrozis evresi tahmininde ALBI, APRI ve FIB-4 skorlarının performansı araştırılmıştır.

Bu çalışma; kronik HCV’li hastalarda fibrozis tahmini için ALBI skorunun sonuçlarının değerlendirildiği nadir çalışmalardan biri olması açısından önemlidir. Çalışmada ALBI skoru ile, F >2 için hesaplanan AUROC değeri 0.767 olarak tespit edilmiştir. İleri karaciğer fibrozisinin göstergesi olan (F ≥4) için AUROC değeri 0.956 bulunmuştur. F >2 için cut-off -2.80 değerinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %76.7, F ≥4 için cut-off -2.44 değerinde bulunmuş ve duyarlılık ve özgüllük ise sırasıyla %100 ve %94.1 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre ALBI skorunun karaciğer fibrozisinin tanı ön görüşünde güvenle kullanılabileceği düşünülmüştür. ALBI skoru başlangıçta sirozlu hastaları prognozlarına göre sınıflandırmak için oluşturulmuş bir modeldir (15). Bu nedenle literatür çalışmalarında kronik HCV’li hastalarda karaciğer fibrozisi ile ALBI arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar oldukça azdır. Fujita ve ark.nın çalışmasında, kronik HCV’li 382 hastada ALBI skorunun fibrozis tahmini için AUROC değerini 0.786 ve cut-off -2.561 değerinde, sirotik ve non-sirotik olguların ayrımında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %73.2 ve %87.1 bulunmuştur (16).

Karaciğer biyopsisi karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde altın standart olsa da günümüzde neredeyse APRI skoru ve FIB-4 gibi invaziv olmayan yöntemlerle yer değiştirmektedir (21,22). Bu invaziv olmayan skorların temel avantajı, genellikle düşük maliyetli ve kullanımlarının çok basit olmasıdır. Hesaplamalar basit, hızlıdır ve standardizasyon gerektirmez (23). APRI ve FIB-4 skorlarının karaciğer fibrozunu değerlendirmede oldukça güvenilir olduğu kanıtlanmakla birlikte, farklı hasta popülasyonlarında doğrulanmasına ihtiyaç vardır (24,25). Yapılan çalışmalarda APRI skorunun anlamlı fibrozis için doğruluğu

%60 ile %82 arasında, siroz için ise %60 ve %88 arasında verilmiştir (26,27). Çalışmamızda APRI skoru F >2 ve F ≥4 hastalarda AUROC sırasıyla 0.667 ve 0.640 bulunmuştur. En iyi duyarlılık ve özgüllüğü gösteren cut-off değeri ise F >2 için 0.39 (duyarlılık %75, özgüllük %56.7), F≥4 için 0.39 (duyarlılık %75, özgüllük %50) olarak tespit edilmiştir. Kronik HCV’li hastalarda yapılan diğer çalışmalarda ise AUROC değerleri 0.717 ile 0.891 arasındadır (27,28). Bu çalışmada APRI indeksinin AUROC değerleri diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Hasta sayısının az olmasının bu düşüklük ile ilgili olduğu düşünülebilir.

FIB-4’ün ileri fibrozis öngörüsü ile ilgili yapılan çalışmalarda da yüksek negatif ve pozitif prediktif oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (23). Çalışmamızda FIB-4 skoru F >2 ve F ≥4 olan hastalarda ROC analizi ile AUC sırasıyla 0.863 ve 0.926 idi. En iyi duyarlılığı ve özgüllüğü gösteren cut-off değeri ise F >2 için 0.99 (duyarlılık %87.5, özgüllük %76.7), F ≥4 için 1.69 (duyarlılık %100, özgüllük %82.4) tespit edilmiştir. Kronik HCV’li hastalarda yapılan diğer çalışmalarda ise ROC AUC değerleri 0.783 ile 0.879 arasında saptanmıştır (28,29). Çalışmaya dahil edilen hasta sayımız diğer çalışmalara göre az olmakla birlikte sonuçlarımız FIB-4 indeksinin fibrozis tahmininde güvenilir bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Bunlardan en önemlisi hasta sayımızın az olmasıdır. Ayrıca bu tür çalışmalarda hasta sayısı ile birlikte toplumun genelini temsil etmesi amacıyla çok merkezli yapılmasının daha uygun olduğu düşünülmektedir. Son olarak çalışmanın seyri sırasında önemli prognostik faktörler hakkında veri toplanmasını engelleyebilecek retrospektif yapıda olması da kısıtlayıcı etken olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, kronik hepatit C hastalarında fibrozisi değerlendirmek için altın standart yöntem olan invaziv karaciğer biyopsisine alternatif olan non-invaziv ALBI skorunun fibrozis tahminindeki performansı incelenmiş olup sonuçlar diğer non-invaziv APRI ve FIB-4 skorları ile benzer bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında F >2 tahmininde nispeten FIB-4 daha güvenilir sonuçlar verirken F ≥4’de ise ALBI skoru daha değerli sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte daha geniş hasta grubunda ALBI skorunun performansının doğrulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

“Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.”

KAYNAKLAR

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-76.
2. Hepatitis C [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-6.
4. Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:31-46.
5. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.
6. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-10.
7. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
8. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al.; HALT-C Trial Group. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-48.
9. 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;46:32-6.
10. Lidbury BA. Predicting liver disease post hepatitis virus infection: In silico pathology and pattern recognition. *EBioMedicine* 2018;35:10-11.
11. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:361-74.
12. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection, 2015.
13. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
14. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int* 2017;11:1-30.
15. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33:550-8.
16. Fujita K, Oura K, Yoneyama H, et al. Albumin-bilirubin score indicates liver fibrosis staging and prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2019;49:731-42.
17. 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;43:1317-25.
18. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.
19. Cadranel JF, Noursbaum JB. Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie [Current trends in liver biopsy indications in chronic liver diseases]. *Presse Med* 2012;41:1064-70.
20. Trifan A, Stanciu C. Checkmate to liver biopsy in chronic hepatitis C? *World J Gastroenterol* 2012;18:5514-20.
21. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:772-9.
22. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):308]. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):807-20.
23. 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;46:32-6.
24. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010;375:1419-20.
25. Castera L, Chouteau P, Hezode C, et al. Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:711-5.
26. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006;12:3682-94.
27. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686-93.
28. Cordie A, Salama A, El-Sharkawy M, et al. Comparing the efficiency of Fib-4, Egy-score, APRI, and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2018;90:1106-11.
29. Cheng CH, Chu CY, Chen HL et al. Subgroup analysis of the predictive ability of aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) for assessing hepatic fibrosis among patients with chronic hepatitis C. [published online ahead of print, 2019 Nov 29]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;S1684-1182(19)30138-0.