

Kronik hepatit B'de fibrotest ve actitest karaciğer biyopsisine alternatif olabilir mi?*

Şua Sümer¹, Nazlım Aktuğ Demir¹, Servet Kölgeliler², Lütfi Saltuk Demir³, Onur Ural¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

²Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

Özet

Amaç: Bu çalışmada kronik hepatit B (KHB)'de karaciğer biyopsisinde saptanan fibrozis ve inflamasyon derecesi referans alınarak fibrotestin (FT) fibrozisi ve actitestin (AT) nekroinflamatuvar aktiviteyi belirlemedeki duyarlılığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya 2013 yılı içerisinde takip edilen 53 KHB hastası dahil edildi. Biyopsiler modifiye Knodell skorlama sistemine göre değerlendirildi. Karaciğer biyopsisi yapıldığı gün hastalardan FT ve AT için kan örneği alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 22'si kadın, 31'i erkekti. KHB hastalarında karaciğer biyopsisi ve FT karşılaştırılmasında ciddi fibrozisi tespit etmek için FT'nin duyarlılığı %93.5, seçiciliği ise %54.5 olarak tespit edildi. FT'nin pozitif prediktif değeri (PPD) %74.3, negatif prediktif değeri (NPD) ise %85.7 olarak hesaplandı. FT için ROC analizi sonucu eğri altında kalan alan %75.1'ti (p=0.003). KHB hastalarında karaciğer biyopsisi ve AT karşılaştırılmasında ise ciddi nekroinflamasyonun tespiti için AT'nin duyarlılığı %89.2, seçiciliği %64'tü. PPD %73.5 ve NPD ise %84.2 olarak hesaplandı. AT için ROC analizi sonucu eğri altında kalan alan %65'ti (p=0.001).

Sonuç: KHB'de FT ve AT'nin ciddi fibrozis ve nekroinflamasyonu göstermedeki duyarlılıkları yüksekti. Bununla birlikte FT ve AT biyopsi yapılmaksızın tek başına kullanılacak bir belirteç olarak görülmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, karaciğer biyopsisi, fibrotest, actitest

Abstract

Objectives: In this study, we aimed at investigating the accuracy of fibrotest (FT) in measuring fibrosis and actitest (AT) in measuring necroinflammatory activity by taking the fibrosis and inflammation level found in liver biopsy as reference in chronic hepatitis B (CHB).

Material and Methods: This prospective study included 53 CHB patients who were being monitored in 2013. The biopsies were assessed in line with the modified Knodell scoring system Blood samples were drawn from the patients for FT and AT on the day when their liver biopsies were performed.

Results: Twenty two of the patients included in the study were female and 31 male. FT sensitivity of 93.5% and selectivity of 54.5% was detected to identify severe fibrosis in CHB patients as a result of comparison of liver biopsy with FT. Positive predictive value (PPV) of FT was calculated as 74.3% and negative predictive value (NPV) as 85.7%. ROC curves analysis showed an AUC value of 75.1% for FT (p=0.003). In comparison of the liver biopsy with AT, on the other hand, an AT sensitivity of 89.2% and selectivity of 64% was detected to identify severe necroinflammation in CHB patients. PPV was calculated as 73.5% and NPV as 84.2%. ROC curves analysis showed an AUC value of 65% for AT (p=0.001).

Conclusion: The accuracy of FT and AT in showing fibrosis and necroinflammation in CHB was quite high. However FT and AT does not seem to be a marker to be used alone without performing a liver biopsy.

Key words: Chronic hepatitis B, liver biopsy, fibrotest, actitest

Genel Tıp Derg 2016;26(3):74-79

Alınan: 22.12.2015 / 21.04.2016 / Yayınlanma: 30.09.2016

Yazışma adresi: Dr. Şua Sümer, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

E-posta: suasumer@gmail.com

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli nedeni olup ciddi bir sağlık sorunudur. Kronik HBV taşıyıcılarının sayısı günümüzde 350.000.000'u geçmiş olup her yıl tahminen 500.000-

1.200.000 arasında insan kronik hepatit B (KHB)'ye bağlı komplikasyonlar sebebiyle ölmektedir (1).

KHB tanı, tedavi ve takibinde serolojik tetkikler, viral yükü belirleyen testler ve histopatolojik incelemeler kullanılmaktadır. Bu hastalarda yapılan histopatolojik incele-

meler sonucu fibrozis ve inflamasyon düzeyinin bilinmesi hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde, tedavi protokolünün düzenlenmesinde ve hastanın tedavi cevabının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli parametredir (2-4).

Günümüzde karaciğer biyopsisi, fibrozisin saptanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Fakat karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olduğu için %1-5 komplikasyon gelişme riski ve %0.1-0.01 mortalite riski vardır (5). Ayrıca karaciğer biyopsisinde alınan materyalin örneklem açısından her zaman yeterli olmaması, karaciğer hakkında sınırlı ve/veya eksik bilgi vermesi, diğer yandan biyopsi materyalinin optimal boyutu ile ilgili olarak tam bir fikir birliği bulunmaması diğer dezavantajlarıdır (2,6-8). Bu olumsuzluklar nedeni ile KHB hastalarının değerlendirilmesinde invaziv olmayan histolojik göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Karaciğer biyopsisine alternatif olabilecek invaziv olmayan serum belirteçlerinin güvenilir, tekrarlanabilir ve basit uygulanabilir olması gerekir. Tedavi ile hastalığın progresyonu ve doğal seyri değişiklik gösterebileceği için ideal bir belirtecin hastalığın evresini doğru verebilmesi ve fibrozisteki değişikliklere duyarlı olması gerekir (7).

Karaciğer biyopsisine alternatif olarak geliştirilen invaziv olmayan testlerden biri olan fibrotestte (FT) 5 (alfa 2 makroglobülin, apolipoprotein A1, haptoglobülin, gamaglutamil transferaz ve total bilirübin) ve actitestte (AT) ise 6 serum belirteci (alfa 2 makroglobülin, apolipoprotein A1, haptoglobülin, gamaglutamil transferaz, total bilirübin ve ALT) ile hastanın yaş ve cinsiyeti birlikte değerlendirilir.9-12 Günümüzde FT ve AT'nin KHB ve kronik hepatit C (KHC)'de biyopsiye alternatif olarak kullanımı klavuzlarda rutin olarak önerilmemektedir (13-15). Fakat FT ve AT karaciğer biyopsisine alternatif olarak Eylül 2002'den beri bazı Avrupa ülkelerinde ve Amerika'da lisanslı olarak kullanılmaktadır (2,4,16).

Bu çalışmada karaciğer biyopsisinde bildirilen fibrozis ve inflamasyon derecesi referans alınarak FT'in fibrozisi ve AT'in nekroinflamatuvar aktiviteyi belirlemedeki duyarlılığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya Haziran - Temmuz

2013 tarihleri arasında iki üniversite hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarında takip edilen 53 KHB hastası dahil edildi. Daha önce KHB tedavisi almayan, 18-65 yaş arasında olan, karaciğer biyopsisi yapılmasına engel olan kontrendikasyonu bulunmayan (trombosit sayısı $\geq 50.000/mm^3$, PT < 1.5 inr), HCV veya HIV koenfeksiyonu ve alkol kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Onsekiz yaş altında veya 65 yaş üstünde olan, karaciğer biyopsisi için kontrendikasyonu bulunan ve koinfeksiyon varlığı saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Etik

Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine (2000) uygun şekilde yapıldı. Çalışmanın etik kurul onayı (2013/07-1.7) alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Karaciğer Biyopsisi Değerlendirilmesi

Biyopsi endikasyonu American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kriterlerine göre belirlendi. Hematoksilen Eozin, retikülin ve masson trikrom ile boyanmış kesitler modifiye Knodell skorlama sistemine (17) göre sınıflanarak tek bir patolog tarafından histolojik aktivite indeksleri (HAİ) ve fibrozis skorları açısından raporlandı.

Fibrotest ve Actitest Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi yapıldığı gün hastalardan FT ve AT için kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri satrifüj edilerek serum ayrıldı. FT için alfa 2 makroglobülin, apolipoprotein A1, haptoglobülin, gamaglutamil transferaz ve total bilirübinden oluşan 5 serum belirteci çalışıldı. AT için alfa 2 makroglobülin, apolipoprotein A1, haptoglobülin, gamaglutamil transferaz, total bilirübin ve ALT'den oluşan 6 serum belirteci özel bir laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS 16.0 software programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde yüzde dağılım, median, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Verilerin analizinde duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplandı. ROC eğrisi analizi ile eğri altında kalan alan hesaplandı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 53 KHB hastasının 22'si (%41.5) kadın, 31'i (%58.5) erkekti. Hastaların yaşlarının ortanca değeri 46.5 (19-65) olarak belirlendi.

Tablo 1'de çalışmaya alınan hastalarının modifiye Knodell skorlama sistemi ile değerlendirilen karaciğer biyopsisi sonuçları ile FT ve AT sonuçları karşılaştırıldı. Buna göre; karaciğer biyopsisi ve fibrotest arasında özellikle fibrozis skoru 1 ve 4 olarak tespit edilen hasta sayıları arasında belirgin fark saptandı. Diğer taraftan HAI açısından bakıldığında karaciğer biyopsisi ve actitest arasında özellikle HAI skoru 5-8 arasında tespit edilen hasta sayıları arasında anlamlı fark tespit edildi.

Tablo 1. KHB hastalarının modifiye Knodell skorlamasına göre karaciğer biyopsisi sonuçları ile fibrotest ve actitest sonuçları.

Fibrozis	Karaciğer biyopsisi	Fibrotest
F0	5	7
F1	17	7
F2	22	24
F3	9	6
F4	0	9
Histolojik aktivite indeksi (HAI)	Karaciğer biyopsisi	Actitest
0-4	7	10
5-8	18	9
9-12	14	19
13 ve üstü	14	15

Tablo 2 ve 3'de hastaların karaciğer biyopsisi ile FT ve AT ile saptanan fibrozis düzeyleri hafif (evre 1 ve 2) ve ciddi fibrozis (evre 3 ve 4) ayırımına göre karşılaştırıldı. Buna göre KHB hastalarında karaciğer biyopsisi ve FT karşılaştırılmasında ciddi fibrozisi tespit etmek için FT'nin duyarlılığı %93.5, seçiciliği ise %54.5 olarak tespit edildi. FT için PPD %74.3, NPD ise %85.7 olarak hesaplandı. FT'nin ciddi fibrozis için ROC analizi sonucu eğri altında kalan alanı %75.1'ti (p=0.003) (**Şekil 1**). KHB hastalarında karaciğer biyopsisi ve AT karşılaştırılmasında ise ciddi nekroinflamasyonun saptanmasında AT'nin duyarlılığı %89.2, seçiciliği %64'tü. AT için PPD %73.5 ve NPD ise %84.2 olarak hesaplandı. AT'nin ciddi nekroinflamasyon için ROC analizi sonucu eğri altında kalan alan % 65'ti (p=0.001) (**Şekil 2**).

Tablo 2. KHB'de hafif/ciddi fibrozis ayırımına göre karaciğer biyopsisi ve fibrotestin duyarlılıklarının karşılaştırılması.

		Karaciğer Biyopsisi	
		Ciddi fibrozis	Hafif fibrozis
Fibrotest	Ciddi fibrozis (fibrozis 3-4)	29	10
	Hafif fibrozis (fibrozis 1-2)	2	12

Duyarlılık 29/31 =%93.5

Seçicilik 12/22=%54.5

PPD 29/39=%74.3

NPD 12/14=%85.7

Tablo 3. KHB'de hafif/ciddi nekroinflamasyon ayırımına göre karaciğer biyopsisi ve actitestin duyarlılıklarının karşılaştırılması.

		Karaciğer Biyopsisi	
		Ciddi Nekroinflamasyon	Hafif Nekroinflamasyon
Actitest	Ciddi Nekroinflamasyon (HAI 9 ve üstü)	25	9
	Hafif Nekroinflamasyon (HAI 0-8)	3	16

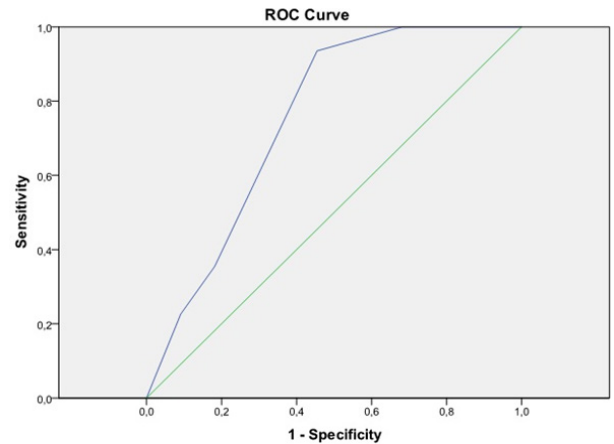
Duyarlılık 25/28 =%89.2

Seçicilik 16/25=%64

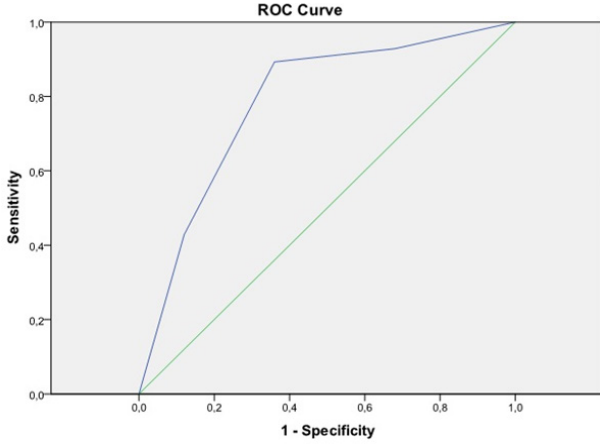
PPD 25/34=%73.

NPD 16/19=%84.2

Şekil 1. Fibrotestin ROC eğrisi.



Şekil 2. Actitestin ROC eğrisi.



Tartışma

Karaciğer biyopsisine alternatif olabilecek invaziv olmayan testler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (18-23). Bu çalışmaların ve metaanalizlerin çoğunda biyopsiye alternatif olmaya en güçlü aday olarak FT ve AT gösterilmektedir (8,12,16,24). Ancak FT ve AT ile ilgili çalışmalar daha çok KHC ve karaciğer yağlanması olan hastalarda yapılan çalışmalardır (9-11,16,18,20,22,23,25,26). KHB'li hastalar ile yapılan çalışma sayısı azdır (2-4,27,28). Bu nedenle bu çalışmada FT ve AT'nin KHB'li hastalarda biyopsiye alternatif bir yöntem olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Literatür taramalarında KHC'li hastalarda FT ve AT'nin karaciğer biyopsisi ile yüksek oranda uyumluluk gösterdiği ve kullanışlı invaziv olmayan bir yöntem olduğu bildirilmektedir (8,9,12,16). Oysa KHB'li hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında farklı yorumlarla karşılanmaktadır. Bazı çalışmalarda FT ve AT'nin KHB'de de aynı KHC'de olduğu gibi karaciğer biyopsisine alternatif olabilecek yüksek duyarlılıkta bir test olduğu bildirilmektedir (3,8,13,24). Bunun yanı sıra FT ve AT'nin KHB'de duyarlılığının düşük olduğunu ve karaciğer biyopsisi yerine geçemeyeceğini bildiren çalışmalar da vardır (2,27,28).

Sonuçlardaki bu değişikliklerin FT ve AT'nin duyarlılığını etkileyen bazı durumlara bağlı olabileceği belirtilmektedir. Gilbert Sendromu varlığında, hemolize bağlı haptoglobulin düzeyinin çok düştüğü durumlarda ve akut inflamasyon varlığında FT ve AT'nin hata payının arttığı, yalancı pozitif ve negatif sonuçlarla karşılaşılabilirliği bildirilmektedir. Sepsis veya akut hemoliz gibi bir inflamasyon varlığında FT analizinin ertelenmesi önerilmektedir

(24). Ayrıca FT ve AT değerlerini saptamada laboratuvarlar arasındaki standardizasyon da önemlidir. Bu test için kullanılan parametreler arasında özellikle GGT ve ALT standardizasyonunun FT'nin değerini artırmada önemli olduğu bildirilmektedir (29).

Bu konudaki çalışmalar incelendiğinde; 209 KHB hastasını kapsayan sadece bir çalışmada FT ve AT'nin KHB'de fibrozis ve nekroinflamasyonu tamamen doğru olarak saptadığı tespit edilmiştir (3). Diğer çalışmalara bakıldığında; Uyar ve ark.'ları (2) 25 KHB hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaları erken ve ileri evre fibrozis olmak üzere gruplara ayırarak FT ile AT'nin biyopsi sonuçlarına göre uyumunu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada KHB'li hastalarda FT'nin ileri fibrozisli hastaları saptamadaki duyarlılığı %100 bulurken, erken evre fibrozisi saptamadaki duyarlılığı düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada AT'nin nekroinflamasyonu saptamadaki duyarlılığı %67 olarak saptanmıştır. Gui ve ark.'larının (28) çalışmasında ise 100 KHB hastasının biyopsi sonuçları FT ve AT sonuçları ile karşılaştırılmış ve aynı şekilde FT'nin ileri evre fibrozisi saptamada duyarlılığı %92 olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara paralel olarak araştırmamızda değerlendirdiğimiz 53 hastanın sonuçlarına göre FT'nin ciddi fibrozisi saptamadaki duyarlılığı %93.5 ve AT'nin ciddi nekroinflamasyonu saptamadaki duyarlılığı %89.2 olarak belirlendi. Çalışmamızda FT ileri evre fibrozisi göstermede, AT ciddi nekroinflamasyonu göstermede başarılı bulundu. Fakat erken evre fibrozis ve nekroinflamasyonu olan hastalarda duyarlılıkları düşük saptandı.

FT ve AT'nin KHB hastalarındaki duyarlılığının araştırıldığı çalışmalar sonucunda Uyar ve ark.'ları (2) ile Gui ve ark.'ları (28) bu testlerin ileri evre fibrozisi göstermede duyarlılıkları yüksek bile olsa erken evre duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle kullanışlı olmadığını bildirirken, Sökücü ve ark.'ları (27) ne erken ne de ileri evrede anlamlı testler olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları Uyar ve ark.'ları (2) ve Gui ve ark.'ları (28) ile uyumluydu. Biz de FT ve AT'yi ileri evre fibrozis ve ciddi inflamasyonu göstermede anlamlı olarak saptadık. Fakat erken evre fibrozis ve hafif inflamasyon varlığını göstermede duyarlılıkları düşüktü. Bu nedenle genel olarak bakıldığında karaciğer biyopsisine göre fibrozis ve inflamasyonu saptamada FT ve AT duyarlılıkları düşük saptandı.

Sonuç olarak; günümüzde KHB tanısında karaciğer biyopsisine alternatif güvenilir, doğru, tekrarlanabilir ve basit uygulanabilir invaziv olmayan serum belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak çalışmamızın sonuçlarına göre KHB'de FT ve AT biyopsi yapılmaksızın fibrozis ve inflamasyon düzeyini belirlemede tek başına kullanılabilir güvenilir bir belirteç olarak saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-38.
2. Uyar C, Akcam FZ, Ciris M, Kaya O, Kockar C, Isler M. Comparison of FibroTest-ActiTest with histopathology in demonstrating fibrosis and necroinflammatory activity in chronic hepatitis B and C. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:470-5.
3. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222-30.
4. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:474-80.
5. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:557-76.
6. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:543-8.
7. Afdhal NH. Biopsy or biomarkers: is there a gold standard for diagnosis of liver fibrosis?. *Clin Chem* 2004;50:1299-300.
8. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:22-39.
9. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.
10. Rossi E, Adams L, Prins A, et al. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003;49:450-4.
11. Gressner OA, Beer N, Jodlowski A, Gressner AM. Impact of quality control accepted inter-laboratory variations on calculated Fibrotest/Actitest scores for the non-invasive biochemical assessment of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2009;409:90-5.
12. Poynard T, Munteanu M, Ngo Y, et al. ActiTest accuracy for the assessment of histological activity grades in patients with chronic hepatitis C, an overview using Obuchowski measure. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:388-96.
13. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, et al. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep*

2011;10:87-97.

14. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41.
15. European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
16. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.
17. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
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. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *Gastroenterol* 2012;12:14.
20. 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;53:726-36.
21. Hui AY, Chan HL, Wong VW, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005;100:616-23.
22. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (Fibrotest-Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The Fibropaca Study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:547-55.
23. Halfon P, Bourliere M, Pénaranda G, Deydier R, Renou C, Fridlund DB. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005;4:1-12.
24. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
25. Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2011;5:625-34.
26. Usluer G, Erben N, Aykin N, et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1873-8.
27. Sökücü S, Gökçe S, Güllüoğlu M, Aydoğan A, Celtik C, Durmaz O. The role of the non-invasive serum marker FibroTest-ActiTest in the prediction of histological stage of fibrosis and activity in children with naïve chronic hepatitis B infection. *Scand J Infect Dis* 2010;42:699-703.
28. Gui HL, Xie Q, Wang H. FibroTest-ActiTest for predicting

liver fibrosis and inflammatory activity in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2008;16:897-901.

29. Férard G, Piton A, Messous D, et al. Intermethod calibration of alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT) results: application to Fibrotest and Actitest scores. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:400-6.