



## Karaciğer Fibrozisinin İnvazif Olmayan Dolaylı Biyokimyasal Belirteçleri Non-Invasive Indirect Biochemical Markers for Liver Fibrosis

Hüseyin Kayadibi<sup>1</sup>, Erdim Sertoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adana Asker Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Ankara Mevki Asker Hastanesi, Anittepe Dispanseri, Biyokimya Laboratuvarı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Liver fibrosis may be due to a variety of chronic liver diseases and may occur as a result of the healing process of liver damage. Although liver biopsy is accepted as the gold standard method in diagnosis and follow-up of patients with fibrosis currently, due to the serious complications like severe pain, internal bleeding, pneumothorax, and rarely death and even fault in the diagnostic accuracy like sampling error, various assessments by different pathologists and even by the same pathologist, interest in alternative methods is increasing day by day. In the light of these improvements, many studies have been performed on indirect non-invasive biochemical markers that can be used instead of liver biopsy, in the last decade. APRI, Forns index, FIB-4, AST-ALT ratio, age-platelet index, hepascore, fibrotest, fibroindex, fibrometer and fibrosis index are the most commonly used ones of these tests. While having some advantages like ease of accessibility, low complication rate, and lower costs, these tests cannot be used as the gold standard method due to the unsatisfactory diagnostic accuracy values. However, these indices have a high diagnostic value especially in the diagnosis and exclusion of significant fibrosis (METAVIR F2-4) and cirrhosis (METAVIR F4).

**Key words:** Marker, biochemical, fibrosis, non-invasive, liver.

### ÖZET

Karaciğer fibrozisi karaciğerin çeşitli kronik hastalıklarına bağlı olarak ve karaciğer hasarının iyileşme sürecinin bir sonucu olarak gelişebilir. Hastalardaki fibrozisin tanı ve takibinde günümüzde kullanılan altın standart metot karaciğer biyopsisi olarak kabul görmekle birlikte şiddetli ağrı, kanama, pnömotoraks ve hatta ölüm gibi çok ciddi komplikasyonlara neden olabildiği ve örnekleme hatası, farklı patoloj ve hatta aynı patoloj tarafından farklı değerlendirmelerin yapılabilmesi gibi tanısız



doğruluk sapmalarından dolayı alternatif tanı ve takip yöntemlerine yönelim gün geçtikçe artmıştır. Bu gelişmeler ışığında son on yılda karaciğer biyopsisi yerine kullanılacak invazif olmayan dolaylı biyokimyasal belirteçler üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. APRI, Forns indeks, FIB-4, AST-ALT oranı, yaş-platelet indeksi, hepaskor, fibrotest, fibroindeks, fibrometre ve fibrozis indeksi bu testlerden en çok kullanılanlarıdır. Bu testler kolay ulaşılabilirlik, düşük maliyet ve minimum komplikasyon riskleri gibi avantajlara sahip olsa da ortalama tanısal doğruluk değerlerinin istenen düzeyde olmaması nedeni ile altın standart test olarak kullanılabilmesi şu an için mümkün değildir. Ancak özellikle belirgin fibrozis (METAVIR F2-4) ve sirozun (METAVIR F4) tanısı ve dışlanmasında bu indekslerin tanısal değeri yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Belirteç, biyokimyasal, fibrozis, invazif olmayan, karaciğer.

## Giriş

Karaciğer fibrozisine neden olan faktörler başlıca iki ana başlıkta (konjenital ve kazanılmış) incelenebilir. Konjenital nedenli olanlar (metabolik hastalıklar, hemakromatozis, Wilson hastalığı,  $\alpha$ 1 antitripsin eksikliği) çok nadir olmakla birlikte daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve süreç daha hızlı ilerlediğinden indeks ve dolaylı belirteçlerle incelenme ve takip aşamasına gelmeden genellikle biyopsi ile tanı konmaktadır<sup>1</sup>. Kazanılmış fibrozis ise, bir dizi patojen ve toksik faktöre, farklı seviyelerde maruz kalma neticesinde ortaya çıkmaktadır. Örneğin, uzun süreli aşırı alkol tüketimi, kolestatik, demir veya bakır birikimi, kronik viral hepatitler ve NAFLD varlığı bunlar arasında sayılabilir<sup>2</sup>. Bunlardan en sık olanı kronik viral hepatitler (KVH) dir (HBV ve HCV). KVH'de fibrozis genellikle portal alanda başlar<sup>3</sup>. Patogenezinde virüs ve konağa ait faktörler bir arada rol alır (oksidatif stres, hepatik steatoz ve viral proteinler ile viral replikasyona bağlı demir depolarında artış). Ayrıca, HCV veya HBV ile mono-enfekte olan hastalara kıyasla HIV-HBV ve HIV-HCV ile ko-enfekte olan hastalarda karaciğer hastalığının ilerlemesinin daha hızlı olduğu da bilinmektedir<sup>4</sup>.

Alkolik karaciğer hastalığında fibrotik değişiklikler etanolün parçalanması neticesinde ortaya çıkan asetaldehit ve reaktif oksijen türleri (ROS) neticesinde perisentral ve perisinüzoidal bölgelerde başlamaktadır<sup>5</sup>. NAFLD ve onun alt türü olan NASH ise, günümüz batı toplumlarında sıklığı gittikçe artan (erişkin nüfusun %30'unu etkileyen), sıklıkla metabolik sendrom (MS) ve komponentleri obezite, tip 2 diyabet (T2DM), dislipidemi ve insülin direnci ile ilişkili olan bir metabolik hastalıktır. Hastalığın evresi ile değişiklik göstermekle birlikte NAFLD'e fibrozis eşlik edebilmektedir<sup>6</sup>.

Bu derlemede HBV ve HCV hastalarında gelişebilen belirgin fibrozis ve sirozun tanı ve dışlanmasında ön plana çıkan dolaylı biyokimyasal serum belirteçleri ve indeksleri bir arada değerlendirmeyi ve birbirleri ile kıyaslamayı amaçladık.

## Karaciğerde Fibrozis Gelişimi

Karaciğerin hücresel yapısının yaklaşık % 70'ini hepatositler, %30'unu ise parankim dışı hücreler oluşturur. Parankim dışı hücre topluluğunun büyük kısmını ise endotelial hücreler (%70), Kupffer hücreleri (%20) ve hepatik stellat hücreler (HSH-%10) oluşturur. Sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran jelatinimsi ağ benzeri destek dokuya ekstraselüler matriks (ESM) denir. ESM'in başlıca üretim yeri HSH'dir<sup>7</sup>.

Hepatosellüler hasar neticesinde aktive olan HSH'ler kontraktilite, proliferasyon ve fibröz matriks üretimi yapabilen myofibroblastlara dönüşür. Bu aktivasyon hepatositlerin ve kupffer hücrelerinin salgıladığı faktörler sonucunda olur. Neticede etyolojisi ne olursa olsun tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonuçlanabilen karaciğer parankimasında ESM'in aşırı yapımı, perisinüzoidal bölgede kollajenler (I, III ve IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hyalüronik asit, proteoglikanlar gibi moleküllerin yoğunlaşması ve skar dokusunun oluşumu süreci yani karaciğer fibrozisi gelişebilir<sup>6</sup>.

HSH aktivasyonu iki aşamada olmaktadır. Birinci aşama başlangıç aşamasıdır. Karaciğerde gelişen hasar oksidatif stres, apoptotik cisimler, lipopolisakkaridler ve parakrin uyarı yoluyla başlar. Uyarılan hücreler çeşitli nedenlerle ya apoptozis veya iyileşme yoluyla normale döner ya da ikinci aşamaya geçer. Bu aşamada proliferasyon, kontaktilite, fibrogenesis, değişken matriks yıkımı, HSH kemotaksisi, lökositlerden sitokin salınımı ve retinoid kaybı gibi değişiklikler görülür, fibrozis ilerler ve sonuçta. ESM miktarı artar<sup>8</sup>.

Fibrozis ilk olarak karaciğerdeki inflamasyonu sınırlandırmaya yardım etmek için başlar. Zamanla hasara neden olan etken ortadan kalkınca, bu fibrotik platform iyileşmenin son evreleri ile birlikte matriks proteinazları tarafından ortadan kaldırılır. Kronik viral enfeksiyon veya hepatosellüler hasarın devamı halinde ise fibrozis patolojik düzeye kadar ulaşır aşırı fibröz bağ dokusu birikimi meydana gelebilir. Zamanla, bu süreç karaciğerin normal parankimal yapısını ve neticede işlevini bozabilir. Kronik karaciğer hastalığı ilerledikçe karaciğer fibrozisine septa ve nodül oluşumu eklenebilir, bu durum portal kan akımını sekteye

uğratıp portal hipertansiyon ve siroz oluşumu ile neticelenebilir. En sonunda da hepatosellüler rejenerasyonun sürekli uyarılması neticesinde hepatosellüler karsinom (HCC) gelişebilir. Bununla birlikte hepatik fibrozis hatta siroz erken dönemde tespit edilebilirse bu süreç fibrotik yanıtın bastırılmasıyla tersine çevrilebilir<sup>9,10</sup>.

Fibrozisin ileri aşamalarında, ESM bileşenlerinin normalden yaklaşık altı kat daha fazla kollajen (I, III ve IV), fibronektin, elastin, laminin, hyalüronan ve proteoglikan içerdiği bulunmuştur<sup>6</sup>. Ayrıca oluşan fibrozisin seviyesine de bağlı olarak karaciğerin fonksiyonel işlevlerinde bozulmalara neden olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında ve özellikle son on yılda, fibrozisin düzeyini değerlendirmek amacıyla, gerek ESM komponentlerinin ölçümü (direk belirteçler), gerek karaciğer fonksiyonlarının dolaylı göstergesi durumunda olan bazı biyokimyasal belirteçlerin tayini ve gerekse farklı belirteçlerin kombinasyonu ile oluşturulmuş çeşitli indeksler geliştirilmiş ve bunların özellikle belirgin fibrozisin (METAVIR F2-4) ve sirozun (METAVIR F4) tanı ve takibindeki etkinlikleri araştırılmıştır.

## Karaciğer Fibrozisinde Kullanılan Testler

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde, altın standart tanı yöntemi olan karaciğer biyopsisi ve son zamanlarda üzerinde pek çok çalışma yapılan dolaylı serum fibrozis belirteçleri ön plana çıkmaktadır.

### 1. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde günümüzdeki altın standart testtir<sup>11</sup>. En çok perkutan karaciğer biyopsi tekniği kullanılır, fakat bazı komplikasyonları, örnekleme hatası ve değerlendirme farklılıkları gibi sınırlamaları vardır. Biyopsi sonrası ağrı (%10-30), ciddi komplikasyonlar (%0.3) ve ölüm (%0.003) nadir de olsa görülebilmektedir<sup>12</sup>. Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkin karaciğerinin 1/25.000 ile 1/50.000'ini oluşturduğu için karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen hastalıklarda tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini doğru bir şekilde yansıtamayabilir. Son çalışmalarda optimum karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20 mm uzunluğunda ve 11 tam portal alan ihtiva etmesi önerilmektedir<sup>13</sup>. Aynı biyopsi materyalinin farklı hatta aynı patoloğ tarafından farklı zamanlarda değerlendirildiği çalışmalarda bile uyum oranında farklılıklar saptanmıştır<sup>14</sup>. Ayrıca karaciğer biyopsisi tedavinin etkinliğini izlemek için pratik bir yöntem değildir.

Yukarıda sayılan kısıtlılıklar ve işlemin zorluğu nedeni ile karaciğer hastalıklarının tanı ve takibinde girişimsel olmayan yöntemlere olan yönelim gün geçtikçe artmıştır (Tablo 1). Girişimsel olmayan yöntemler başlangıçta kronik HCV'li hastalarda çalışılıp değerlendirilirken son zamanlarda HBV'li hastalarda biyopsi ihtiyacını azaltmaya yönelik eşik değer belirleme çalışmalarında da yaygın kullanılır hale gelmiştir<sup>11</sup>. Girişimsel olmayan yöntemler içerisinde de dolaylı serum fibrozis belirteçleri esas ilgi odağı haline gelmiştir.

## 2. Dolaylı Serum Fibrozis Belirteçleri

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde, özellikle kronik HCV hastalarında, birçok serum belirteci kullanılmıştır<sup>15-17</sup>. Önerilen belirteçler arasında, doğrudan belirteçler karaciğerde ESM'in birikimi veya uzaklaştırılmasını yansıtırken dolaylı belirteçler karaciğer fonksiyonlarını dolaylı olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır (Tablo 2). Ayrıca direk ve dolaylı belirteçlerden elde edilen sonuçları bir araya getirerek kullanan kombine indeksler de mevcuttur. FibroTest bu verileri bir araya getiren ilk algoritmadır<sup>18</sup>. Sonrasında başka skorlama sistemleri de önerilmiştir<sup>19-34</sup> ki bunlardan dördünün formülü ilgili patent şartları gereği ticari bir sır konumundadır.

İdeal bir belirteçte aranan özellikler; fibrozisin farklı evrelerini tespit etmede son derece duyarlı ve özgün olmalı; kolay ulaşılabilir, ucuz ve tekrarlanabilir olmalı; karaciğer hastalığı ve tedavi protokollerinin izlenmesinde kullanışlı olmalı; ve diğer hastalıklara bağlı yanlış pozitif sonuçlara duyarlı olmamalı şeklinde sıralanabilir.

Bu derlemede karaciğer fibrozisinin tanısında son on yılda ön plana çıkan ve pek çok klinik çalışma ile değerlendirilen invazif olmayan dolaylı biyokimyasal belirteçlerin ve indekslerin genel bir değerlendirmesi yapılmıştır. Girişimsel olmayan tanı yöntemlerinin performansları, referans metod olan karaciğer biyopsisi ile her bir parametrenin ilgili hastalık gruplarındaki "eğri altında kalan alanlarının (AUROC)" sonuçları karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede AUROC  $\geq$  0.90 olan belirteçler biyopsiye alternatif olarak sunulurken,  $>80$ - $<90$  arasındakiler yüksek değerde,  $<80$  olanlar ise düşük değerde olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca HBV ve HCV hastalarının değerlendirildiği geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalardaki farklı eşik değerlerin AUROC değerleri de Tablo 3'de sunulmuştur.

**Tablo 1. Karaciğer biyopsisi ve invazif olmayan biyokimyasal serum belirteçlerinin karşılaştırılması**

	Karaciğer Biyopsisi	İnvazif Olmayan Biyokimyasal Serum Belirteçleri
Avantajları	Tanısal belirsizlik durumunda direkt tanı koyma Üst üste binen sendromlarda kesin tanı Kalıtsal hastalıkların kesin tanısı Semikantitatif Eşlik eden patolojilerin değerlendirilebilmesi Bazı hastalıkların yönetiminde periyodik iğne biyopsisi önemlidir (Otoimmün hepatitte karaciğer biyopsisindeki plazma hücre skoruna göre immunsupresif tedavinin düzenlenmesi <sup>66</sup> , karaciğer naklinden sonra ret ve nüksün değerlendirilmesi)	Genel fibrozisin ölçümü
Limitasyonları	Örnekleme hatası Değerlendirene bağımlılık Sıklıkla hospitalizasyon gerektirmesi	Kullanılan belirteçlerin analizlerine bağlı kısıtlılıklar
Komplikasyonları	Şiddetli ağrı, pnömotoraks, hemotoraks, kanama, infeksiyon ve perforasyon <sup>67</sup>	
Ulaşılabilirliği	Yüksek maliyet Eğitimli personel ihtiyacı	Avantajları
Kontrendikasyonları	Kesin: işbirliği yapmayan hasta, şiddetli koagülopati, ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı Göreceli: asit, morbid obezite, olası vasküler lezyonlar, amiloidoz	Sonuçları etkileyebilecek koşullar: hemoliz, böbrek yetmezliği, otoimmün trombositopeni, Gilbert sendromu

**Tablo 2. Doğrudan ve dolaylı biyokimyasal serum belirteçleri**

Karaciğer Fibrozisinin Doğrudan Belirteçleri	Karaciğer Fibrozisinin Dolaylı Belirteçleri
1. <b>Ekstrasellüler Matris Enzimleri:</b> Prolil-hidroksilaz, monoaminoksidaz, lizil oksidaz, lizil hidroksilaz, galaktoziltransferaz, kollajen peptidaz, N-Asetil-β-D-glukozaminidaz.	<b>AAR</b> <b>AARP</b> <b>APRI</b> <b>AARPRI</b>
2. <b>Kollajen Yıkım Parçaları:</b> Prokollajen tip I ve III'e ait (N-terminal propeptid, C-terminal propeptid), kollajen tip IV'e ait (Domain NC1 ve 7S), kollajen tip VI.	<b>API</b> <b>CDS</b> <b>AGR</b> <b>FIB-4</b>
3. <b>Glikoproteinler ve Matris metalloproteinler:</b> Laminin, undulin, vitronektin, tenaskin, YKL-40, MMP-2, TIMP-1, TIMP-2, sICAM-1, sVCAM-1.	<b>Pohl skoru</b> <b>Forn's indeksi</b>
4. <b>Glikozaminoglikanlar:</b> Hyaluronan.	<b>PI</b> <b>GUCI</b> <b>GAPI</b> <b>Hepaskor</b> <b>Fibroskor</b> <b>Lok's model</b> <b>APGA indeksi</b> <b>PAPAS indeksi</b> <b>Fibro-quotient (FibroQ)</b>
5. <b>Sitokinler:</b> TGF-β, CTGF	

**MMP;** matris metalloproteinaz, **TIMP;** metaloproteinaz doku inhibitörü, **sICAM-1;** Hücrelerarası yapışma molekülü-1, **sVCAM-1;** vasküler hücre yapışma molekülü-1, **TGF-β;** transforme edici büyüme faktörü beta, **CTGF;** bağ dokusu büyüme faktörü

**Tablo 3. İnvazif olmayan ve sık kullanılan bazı dolaylı biyokimyasal belirteçlerin klinik performansları**

Belirteç	Etyoloji-Hasta Sayısı	Eşik değerler	AUC ≥F2	AUC F4
<b>Forn's indeksi</b>	<b>HCV:</b> 476 <sup>19</sup> , 202 <sup>37</sup> , 436 <sup>49</sup> , 180 <sup>60</sup> , 150 <sup>42</sup> , 70 <sup>43</sup> , 235 <sup>48</sup>	< 4.2 - > 6.9 <sup>a</sup>	0.81 <sup>19†</sup> , <b>0.86</b> <sup>19†</sup> , 0.84 <sup>37</sup> , 0.75 <sup>49</sup> , 0.78 <sup>60</sup> , 0.80 <sup>42</sup> , 0.76 <sup>48</sup>	<b>0.88</b> <sup>37,42</sup> , 0.87 <sup>43</sup>
	<b>HBV:</b> 110 <sup>53</sup> , 386 <sup>44</sup> , 149 <sup>45</sup> , 73 <sup>61</sup>		0.63 <sup>53</sup> , 0.72 <sup>44</sup> , 0.74 <sup>45</sup> , 0.68 <sup>61</sup>	<b>0.89</b> <sup>44</sup> , 0.81 <sup>45</sup>
	<b>HBV:</b> 76 <sup>46</sup>	4.04 (≥F2); 5.58 (F4)	<b>0.75</b>	0.78
<b>APRI</b>	<b>HCV:</b> 270 <sup>20</sup> , 202 <sup>37</sup> , 228 <sup>47</sup> , 180 <sup>60</sup> , 150 <sup>42</sup> , 235 <sup>48</sup> , 70 <sup>43</sup> , 237 <sup>62</sup> , 436 <sup>49</sup>	>0.5 - <1.5 (≥F2) <sup>b</sup> >1 - <2 (F4) <sup>b</sup>	<b>0.88</b> <sup>20</sup> , 0.81 <sup>37</sup> , 0.81 <sup>60</sup> , 0.77 <sup>42</sup> , 0.71 <sup>48</sup> , 0.65 <sup>62</sup> , 0.76 <sup>49</sup>	<b>0.94</b> <sup>20</sup> , 0.85 <sup>37</sup> , 0.84 <sup>42</sup> , 0.76 <sup>43</sup> , 0.86 <sup>47</sup> , 0.81 <sup>48</sup> , 0.86 <sup>49</sup>
	<b>HBV:</b> 386 <sup>44</sup> , 458 <sup>50</sup> , 521 <sup>51</sup> , 237 <sup>63</sup> , 175 <sup>52</sup> , 149 <sup>45</sup> , 110 <sup>53</sup> , 668 <sup>54</sup> , 346 <sup>55</sup> , 264 <sup>64</sup>		0.72 <sup>44</sup> , 0.74 <sup>50</sup> , 0.71 <sup>63</sup> , 0.81 <sup>52</sup> , 0.78 <sup>45</sup> , 0.72 <sup>53</sup> , <b>0.86</b> <sup>64</sup>	0.79 <sup>44</sup> , 0.82 <sup>45</sup> , <b>0.85</b> <sup>50</sup> , 0.78 <sup>51</sup> , 0.83 <sup>52</sup> , 0.64 <sup>53</sup> , 0.73 <sup>54</sup> , 0.75 <sup>55</sup>
<b>AAR</b>	<b>HCV:</b> 490 <sup>65</sup> , 202 <sup>37</sup> , 228 <sup>47</sup>	1	0.54 <sup>65</sup> , <b>0.71</b> <sup>62</sup>	0.61 <sup>37</sup> , <b>0.76</b> <sup>47</sup>

	237 <sup>62</sup> HBV: 458 <sup>50</sup> , 521 <sup>51</sup> , 141 <sup>56</sup> , 346 <sup>55</sup> , 125 <sup>57</sup> , 110 <sup>53</sup> , 264 <sup>64</sup> , 668 <sup>54</sup>		<b>0.59</b> <sup>50</sup> , 0.58 <sup>56</sup> , 0.48 <sup>64</sup>	<b>0.73</b> <sup>50,51,54</sup> , 0.63 <sup>56</sup> , 0.68 <sup>55</sup> , 0.65 <sup>57</sup> , 0.51 <sup>53</sup>
API	HCV: 202 <sup>37</sup> , 228 <sup>47</sup> , 237 <sup>62</sup>	≥4 (≥F2); ≥6 (F4)	<b>0.79</b> <sup>37</sup> , 0.74 <sup>62</sup>	0.85 <sup>37</sup> , <b>0.88</b> <sup>47</sup>
	HBV: 521 <sup>51</sup> , 668 <sup>54</sup> , 346 <sup>55</sup> , 264 <sup>64</sup>		<b>0.77</b> <sup>64</sup>	0.91 <sup>51</sup> , <b>0.93</b> <sup>54</sup> , 0.89 <sup>55</sup>
Hepask or	HCV: 117 <sup>25</sup> , 436 <sup>49</sup> , 180 <sup>60</sup>	≥0.5 (F2≥); >0.84 (F4)	<b>0.85</b> <sup>25</sup> , 0.82 <sup>49</sup> , 0.79 <sup>60</sup>	<b>0.94</b> <sup>25</sup> , 0.89 <sup>49</sup>
	HBV: 386 <sup>44</sup>		0.77	0.78
	HBV: 76 <sup>46</sup>	0.322 (≥F2); 0.518 (F4)	<b>0.78</b>	<b>0.82</b>
FIB-4	HCV: 202 <sup>37</sup> , 237 <sup>62</sup>	<1.45 - >3.25 (≥F2)	<b>0.80</b> <sup>37</sup> , 0.79 <sup>62</sup>	0.85 <sup>37</sup>
	HBV: 458 <sup>50</sup> , 521 <sup>51</sup> , 149 <sup>45</sup> , 668 <sup>54</sup>		0.80 <sup>50</sup> , 0.72 <sup>45</sup>	0.86 <sup>50</sup> , 0.90 <sup>51</sup> , 0.79 <sup>45</sup> , <b>0.93</b> <sup>54</sup>
	HBV: 175 <sup>52</sup>	1.70 (≥F2); 1.90 (F4)	<b>0.86</b>	0.77
	HCV: 150 <sup>42</sup>	<0.60 - >1.00 (≥F2) <1.45 - >3.25 (F4)	0.76	<b>0.87</b>
FibroTes t	HBV: 4248 <sup>58</sup>	0.48 (≥F2); 0.87 (F4)	0.84	<b>0.87</b>
	HCV: 117 <sup>25</sup>		0.79	<b>0.97</b>
	HBV: 110 <sup>53</sup>	0.48 (≥F2); 0.74 (F4)	<b>0.85</b>	0.76
	HCV: 436 <sup>49</sup>		<b>0.80</b>	0.86
	HCV: 356 <sup>59</sup>	0.44 (≥F2); 0.56 (F4)	<b>0.79</b>	0.86
FibroİN deks	HCV: 360 <sup>32</sup>	1.25	0.86	-
	HCV: 70 <sup>43</sup>	-	-	<b>0.76</b>
Fibrome ter	HBV: 46 <sup>26</sup> , 386 <sup>44</sup>	0.5	<b>0.87</b> <sup>29</sup> , 0.78 <sup>59</sup>	<b>0.84</b> <sup>44</sup>
	HCV: 337 <sup>26</sup>		<b>0.88</b>	-
	HCV: 436 <sup>49</sup>	0.41 (≥F2); 0.88 (F4)	0.82	0.89
	HCV: 356 <sup>59</sup>	0.57 (≥F2); 0.88 (F4)	0.78	<b>0.94</b>
Fibrozis İndeksi	HCV: 202 <sup>37</sup>	>1.2 - <2.0 (≥F2) <sup>c</sup> >1.9 - <2.7 (F4) <sup>c</sup>	<b>0.87</b>	<b>0.91</b>



**AST**; aspartat aminotransferaz, **ALT**; alanin aminotransferaz, **AAR**; AST/ALT oranı, **APRI**; AST-to-platelet ratio index, **API**; age-platelet indeks, **FibroQ**; Fibro-quotient, **GGT**; Gamaglutamil transpeptidaz.

<sup>†</sup>doğrulama grubu

<sup>‡</sup>tahmin grubu

\*KVH: Kronik viral hepatit

<sup>a</sup> < 4.2 olan değerlerde belirgin fibrozis ve/veya siroz beklenmemektedir. > 6.9 olan değerlerde ise belirgin fibrozis ve/veya siroz beklenmektedir. Bu iki değer arası ise belirsizdir ve karaciğer biyopsisi önerilen gruptur.

<sup>b</sup> >0.5 - <1.5 arası belirgin fibrozis için karaciğer biyopsisi önerilen gruptur. >1 - <2 arası ise siroz için karaciğer biyopsisi önerilen gruptur.

<sup>c</sup> >1.2 - <2.0 arası belirgin fibrozis için karaciğer biyopsisi önerilen gruptur. >1.9 - <2.7 arası ise siroz için karaciğer biyopsisi önerilen gruptur.

Orijinal yayında eşik değeri ve AUC değerleri belirtilmemiş olan indeksler için '-' işareti kullanılmıştır.

#### Formüller:

**AAR**: AST/ALT oranı.

**API**: Yaş skoru+Platelet skoru.

(Yaş <30=0; 30-39=1; 40-49=2; 50-59=3; 60-69=4; ≥70=5).

Platelet sayısı (×10<sup>9</sup>/L): ≥225=0; 200-224=1; 175-199=2; 150-174=3; 125-149=4; <125=5).

**APRI**: ([AST/AST'nin üst referans limit değeri]/Platelet sayısı [10<sup>9</sup>/L])×100.

**Forns Index**: 7.811-3.131×ln (platelet sayısı)+0.781×ln (GGT)+3.467×ln (yaş)-0.014×kolesterol (mg/dL).

**FIB-4**: Yaş (yıl) X AST (U/L) / [Platelet sayısı (10<sup>9</sup>/L)×(ALT)<sup>1/2</sup> (U/L)].

**Hepaskor**: y/(1+y)

y=exp[-4.185818-(0.0249×yaş)+(0.7464×cinsiyet)+(1.0039×α2-makroglobulin)+(0.0302×hyaluronik asit)+(0.0691×bilirubin)-(0.0012×GGT)].

**FibroTest**: 4467×log [α2-makroglobulin (g/L)]-1357×log [haptoglobin (g/L)]+0.0821×[yaş (yıl)] +1737×log [bilirubin (μmol/L)]-1184×[apolipoprotein A1 (g/L)]+0.301×cinsiyet (erkek=1, kadın=0)-5.054.

**FibroQ**: (10×yaş×AST×INR)/(Platelet sayısı×ALT).

**Fibroindex**: 1.738-0.064 (platelet sayısı [10<sup>9</sup>/L])+0.005 (AST [IU/L])+0.463 (gamma globulin [g/dL]).

**Fibrometre**: 0.4184×glukoz (mmol/L)+0.0701×AST (IU/L)+0.0008×Ferritin (μg/L)-0.0102×platelet sayısı (10<sup>9</sup>/L)-0.0260×ALT (U/L)+0.0459×vücut ağırlığı (kg)+0.0842×yaş (yıl)+11.6226.

**Fibrosis İndeks**: -2.948 + 0.562 x Forns index + 0.288 x APRI + 0.006 x Platelet count (10<sup>9</sup> /L).

## Klinik Pratikte Tercih Edilebilecek Dolaylı Biyokimyasal Testler

HBV ve HCV hastalarında belirgin fibrozis ve sirozun tanısı ve dışlanmasında belirgin fibrozis için ≥0.85 ve siroz için ise ≥0.90 AUC değerlerini baz alarak en iyi performans gösteren testleri belirlemeyi amaçladık. Bu belirteçler arasında en yaygın kullanılan ve doğruluğu en çok araştırılmış olan APRI'dir. Çünkü bu test hem yüksek doğruluk payına sahip hem de kolay ulaşılabilir. Bu testlerden FibroTest, Fibrometre ve Hepaskor gibi patentli olanların yaygınlığı maliyetlerinden dolayı biraz daha azdır. FibroTest, Fibrometre ve Hepaskor gibi patentli testlerin APRI ile prospektif olarak karşılaştırıldığı büyük bir çalışmada (913 HCV ve

284 HBV hastasından oluşan) AUROC değerlerinin 0.72-0.78 arasında değiştiği ve skorlar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir<sup>35</sup>. Sirozlu hastalarda da, AUROC değerleri daha yüksek olsa da (0.77-0.86 arasında) yine skorlamalar arası anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Forns indeksi, FIB-4 ve APRI gibi patentsiz testler daha düşük performans gösteriyor gibi gözükse de ek masraf gerektirmediklerinden, kolay hesaplanabildiklerinden ve hemen hemen her yerde mevcut olduklarından dolayı daha avantajlı gözükmektedirler.

Fibrozisi değerlendirmek için kullanılan dolaylı biyokimyasal belirteçlerin avantajları uygulanabilirliklerinin (%95) ve laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliklerinin<sup>22,23</sup> yüksek olması ile kullanılabilirliklerinin yaygın olmasıdır. Ancak, hiçbir karaciğere spesifik değildir ve sonuçlar komorbid durumlardan çoğunlukla etkilenebildiğinden sonuçların yorumlanmasını kritik önem taşımaktadır. Örneğin, FibroTest ve Hepascore Gilbert sendromu olan veya hemolizli hastalarda hiperbilirubinemi mevcudiyeti nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir<sup>24</sup>. Benzer şekilde, akut hepatitli hastalarda, aminotransferaz sonuçlarının dahil edildiği APRI, Forns indeksi, FIB-4 veya Fibrometre testlerinde de yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir.

## Sonuç

Sonuç olarak; HCV hastalarındaki belirgin fibrozisin tanı ve dışlanması için APRI (AUC: 0.88), Fibrometre (AUC: 0.88), Fibrozis indeksi (AUC: 0.87), Forns indeksi (AUC: 0.86) ve Fibroindeksi (AUC: 0.86) tercih edilebilecekken, sirozun tespiti ve dışlanması için ise Fibrotest (AUC: 0.97), APRI (AUC: 0.94), Fibrometre (AUC: 0.94), Hepaskor (AUC: 0.94) ve Fibrozis indeksi (AUC: 0.91) tercih edilebilir. HBV hastalarında belirgin fibrozisin tanı ve dışlanması için Fibrometre (AUC: 0.87), APRI (AUC: 0.86), FIB-4 (AUC: 0.86) ve Fibrotest (AUC: 0.85) tercih edilebilecekken, sirozun tespiti ve dışlanması için ise FIB-4 (AUC: 0.93), API (AUC: 0.93) ve Forns indeksi (AUC: 0.89) tercih edilebilir.

Klinik pratikte, hastalardaki belirgin fibrozisin ( $\geq$  F2) ve/veya sirozun (F4) tanısı ve dışlanmasında 0.85'den büyük AUC değerine sahip dolaylı biyokimyasal belirteçlerin kullanımı uygun denilebilir. Son yaklaşımlarda birden fazla biyokimyasal belirtecin kombine edilmesinin<sup>36-40</sup> bu hastalardaki tanısal doğruluğu arttıracığı ileri sürülmüştür. Ayrıca, yapılan çalışmalar incelendiğinde siroz hastalarında dolaylı biyokimyasal belirteçlerin daha iyi bir performansa sahip olduğu dikkatimizi çekmiştir<sup>20,25,37,40-59</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsisinden önce biyokimyasal testlerin ve indekslerin birinci basamak tarama

testi olarak kullanılmasının özellikle belirgin fibrozis ve sirozun tespiti ve dışlanması doğru yol gösterici olup gereksiz karaciğer biyopsisi yapılmasını önleyebileceği vurgulanmıştır. Ancak şu da unutulmamalıdır ki HBV ve HCV hastalarının invazif olmayan testler ile değerlendirilmesi için son 10 yılda çok büyük ilerlemeler olsa da günümüzde karaciğer biyopsisi yerine kullanılacak mükemmel bir dolaylı biyokimyasal serum belirteci yoktur.

## Kaynaklar

1. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77:519-27.
2. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:91.
3. Fontana L, Jerez D, Rojas-Valencia L, Solis-Herruzo JA, Greenwel P, Rojkind M. Ethanol induces the expression of alpha1(I) procollagen mRNA in a co-culture system containing a liver stellate cell-line and freshly isolated hepatocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1362:135-44.
4. Lin W, Wu G, Li S, Weinberg EM, Kumthip K, Peng LF et al. HIV and HCV cooperatively promote hepatic fibrogenesis via induction of reactive oxygen species and NF{kappa}B. *J Biol Chem*. 2011;286:2665-74.
5. Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of Alcohol-Induced Hepatic Fibrosis: A Summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology*. 2006;43:872-8.
6. Bataller R, Brenner DA. Liver Fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115:209-18.
7. McCuskey RS. Anatomy of the liver. In Zakim end Boyer's hepatology: A Textbook of Liver Disease. *Hepatology*, 5th ed (Boyer TD, Wright TL, Manns MP): 3-21. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2006.
8. Friedman SL. Hepatic fibrosis: overview. *Toxicology*. 2008;254:120-9.
9. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:274-6.
10. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:886-93.
11. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med*. 2001;344:495-500.
12. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med*. 1993;118:150-3.
13. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:249-59.

14. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev.* 2007;28:3-10.
15. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:95–106.
16. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134:1670-81.
17. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2009; 16:300-14.
18. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357:1069-75.
19. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-92.
20. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518-26.
21. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode C, Oh E, Smith KM et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2004;41:935-42.
22. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:271-9.
23. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004;127:1704-13.
24. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology.* 2004;39:1239-47.
25. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem.* 2005;51:1867-73.
26. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology.* 2005;42:1373-81.

27. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology*. 2005;42:282-92.
28. 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;40:867-72.
29. Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK 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.
30. Zeng MD, Lu LG, Mao YM, Qiu DK, Li JQ, Wan MB et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology*. 2005;42:1437-45.
31. Fontana RJ, Kleiner DE, Bilonick R, Terrault N, Afdhal N, Belle SH et al. Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2006;44:925-35.
32. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45:297-306.
33. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V 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.
34. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Naishadham D, Sterling RK et al. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008;47:789-98.
35. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010;53:1013-21.
36. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:686-93.
37. Kayadibi H, Yasar B, Ozkara S, Serdar MA, Kurdas OO, Gonen C. The diagnostic accuracy of the Forns index, platelet count and AST to Platelet Ratio Index derived fibrosis index for the prediction of Hepatitis C virus-related significant liver fibrosis and cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74:240-7.
38. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50.

39. Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS ONE*. 2008;3:e3857.
40. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Rousselet MC, Sturm N, Foucher J et al. A new combination of blood test and Fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1255-63.
41. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 2009;50:59-68.
42. Güzelbulut F, Çetinkaya ZA, Sezıklı M, Yaşar B, Ozkara S, Övünç AO. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22:279-85.
43. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography--establishment of the method for measurement. *Radiology*. 2011;258:610-7.
44. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1569-77.
45. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Shi JP et al. Prediction of significant fibrosis and cirrhosis in hepatitis B e-antigen negative patients with chronic hepatitis B using routine parameters. *Hepatol Res*. 2013;43:441-51.
46. Başar O, Yimaz B, Ekiz F, Giniş Z, Altınbaş A, Aktaş B et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:152-8.
47. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-54.
48. Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat*. 2006;13:659-70.
49. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol*. 2012;56:55-62.
50. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2013;8:e68780.

51. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK et al. External validation of P2/MS and comparison with other simple non-invasive indices for predicting liver fibrosis in HBV-infected patients. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2636-43.
52. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci.* 2011;56:2742-9.
53. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007;13:525-31.
54. Kim BK, Kim do Y, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int.* 2010;30:546-53.
55. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007;27:969-76.
56. Wai CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E, Chua W et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2006;26:666-72.
57. Lee KG, Seo YS, An H, Um SH, Jung ES, Keum B et al. Usefulness of non-invasive markers for predicting liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:94-100.
58. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis b: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Feb 18. [Epub ahead of print].
59. Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2007;46:395-402.
60. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2007;46:775-82.
61. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:1076-81.
62. Hsieh YY, Tung SY, Lee K, Wu CS, Wei KL, Shen CH et al. Routine blood tests to predict liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2012;18:746-53.
63. Seto WK, Lee CF, Lai CL, Ip PP, Fong DY, Fung J et al. A new model using routinely available clinical parameters to predict significant liver fibrosis in chronic hepatitis B. *PLoS One.* 2011;6:e23077.

64. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis.* 2008;40:267-74.
65. Cheung RC, Currie S, Shen H, Bini EJ, Ho SB, Anand BS et al.; VA HCV-001 Study Group. Can we predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C patients using routine blood tests in our daily practice? *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:827-34.
66. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1510-6.
67. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49:1017-44.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Hüseyin Kayadibi

Adana Asker Hastanesi,

Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

Seyhan, Adana-Turkey

e-mail: mdkayadibi@yahoo.com