

Araştırma

Kronik Hepatit B ve C Enfeksiyonlarında Fibrozisi Göstermede Non-invaziv Yöntemlerin Değerlendirilmesi*

Onur KAYA¹, Füsün Zeynep AKÇAM¹, Yonca SÖNMEZ², Arzu TIĞLI¹, Metin ÇİRİŞ³

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ISPARTA

*Bu çalışma IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresinde (3-6 Nisan 2008, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Günümüzde kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu olan hastaların antiviral tedavilerine başlanmadan önce karaciğer biyopsisinin yapılması önerilmektedir. İşlem çeşitli komplikasyonlara yol açabildiğinden dolayı son dönemlerde invaziv olmayan testlerin etkinlikleri denenmektedir. Bu çalışmada KHB ve KHC hastalarında, karaciğer fibrozisinin çeşitli indirekt göstergelerinin (APRI, AP, FIB4, AAR) etkinliklerinin değerlendirilmesini amaçladık. Kronik hepatit C'li 30 hasta, kronik hepatit B'li 39 hasta olmak üzere toplamda 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaşlar KHB olgularında 38.3, KHC olgularında ise 49.13 olarak bulunmuştur. Kronik hepatit B'li olgularda belirgin fibrozisi saptamada APRI, FIB4, AAR, AP skorları için ROC eğrisi altında kalan alanlar sırasıyla 0.718, 0.758, 0.444 ve 0.853 idi. Kronik hepatit C'li olgularda belirgin fibrozisi saptamada APRI, FIB4, AAR, AP skorları için ROC eğrisi altında kalan alanlar ise sırasıyla 0.724, 0.768, 0.520, 0.692 idi. Çalışmanın sonuçlarına göre AP indeksinin KHB'li olgularda belirgin fibrozisi tespit etmede iyi bir gösterge olduğu düşünüldü. Ancak bu non-invaziv testlerin değerlendirilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, kronik hepatit C, fibrozis.

SUMMARY

Evaluation of Non-invasive Methods for Prediction of Fibrosis in Chronic Hepatitis B and C Infections

Currently, liver biopsy is recommended before antiviral treatment for patients with chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) infections. Because of it may cause several complications, efficacy of non-invasive tests have been established lately. In this study, we aimed to evaluate the efficacy of several indirect markers of liver fibrosis (APRI, AP, FIB4, AAR) in CHB and CHC patients. In total, 69 patients (30 CHC patients and 39 CHB patients) were included. The mean age was 38.3 in CHB patients and 49.13 in CHC patients. In CHB patients, the areas under receiver operating characteristic curve in the prediction of significant fibrosis

were 0.718, 0.758, 0.444, and 0.853 for APRI, FIB-4, AAR, and AP, respectively, whereas they were 0.724, 0.768, 0.520, and 0.692 in CHC patients, respectively. According to the results of this study, AP index may be considered as a good indicator for predicting significant fibrosis in CHB subjects. However, larger studies are needed to evaluate the efficacy of non-invasive tests.

Keywords: Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, fibrosis

GİRİŞ

Kronik viral hepatitler gerek ülkemizde gerekse tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Bu hastalıkların karaciğerde oluşturdukları fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite derecelerinin bilinmesi tedavide önemli bir yer tutmaktadır (1, 2). Günümüzde karaciğer fibrozisini göstermede perkutan karaciğer biyopsisi altın standarttır. Bununla birlikte bu invaziv yöntemin %1-5 arasında komplikasyon riski, %0.1-0.01 arasında mortalite riski bulunmaktadır. Ayrıca işlem sonrası hastanın 12-24 saat hastane koşullarında takibi gerekmektedir. Alınan örneklerin değerlendirilmesinde hatalar olabilmektedir (1-5). Bu nedenlerden dolayı karaciğer fibrozisini göstermede son 10 yılda invaziv olmayan laboratuvar yöntemlerine ilgi artmıştır. Bu çalışmada kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC)'li hastalarda bazı invaziv olmayan laboratuvar testlerinin karaciğer fibrozisini göstermedeki başarısını değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya Ocak 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde karaciğer biyopsisi yapılan naiv (daha önce tedavi almamış) KHB ve KHC olguları dahil edilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede fibrozis 0 veya 1 olanlar düşük fibrozis ya da fibrozis olmadığı, 2 ve üzeri olanlar ise belirgin fibrozisli olarak kabul edilmiş olup değerlendirme aynı patolog tarafından yapılmıştır. Non-invaziv yöntemlerden Aspartat aminotransferaz-Platelet Ratio Index (APRI)=[hastanın AST (Aspartat aminotransferaz) değeri/AST'nin normal üst sınırı]/hastanın trombosit değeri ($10^9/L$) $\times 100$ formülüne göre hesaplanmış, skor ≤ 0.5 fibrozis yokluğunu, >1.5 belirgin fibrozisi (6); Aspartate-Alanine aminotransferase Ratio (AAR)=AST/ALT (Alanin aminotransferaz) formülüne göre hesaplanmış ve ≥ 1 olması belirgin fibrozisi (7); FIB4 skoru=(yaş \times AST)/trombosit değeri \times (ALT) $^{1/2}$ ile hesaplanmış ve skorun <1.45 olması fibrozis olmadığını ve >3.25 olması belirgin fibrozisi (8, 9);

Age-Platelet (AP) Index (yaş ve trombosit sayılarına göre puanlar verilip, her iki puanın toplanması (<30 yaş: 0 puan, 30-39 yaş:1 puan, 40-49 yaş: 2 puan, 50-59 yaş: 3 puan, 60-69 yaş: 4 puan, ≥ 70 yaş: 5 puan, trombosit sayısı $\geq 340 \times 10^9/L$: 0 puan, 280-339 $10^9/L$: 1 puan, 220-279 $10^9/L$: 2 puan, 160-219 $10^9/L$: 3 puan, 100-159 $10^9/L$: 4 puan, 40-99 $10^9/L$: 5 puan, $<40 \times 10^9/L$: 6 puan) ile hesaplanmış ve ≥ 6 ise belirgin fibrozisi, <6 ise fibrozis olmadığını göstermektedir (10). Histopatolojik olarak belirgin fibrozisi olan ve olmayan olgularda AST, ALT, GGT (Gama-glutamil transferaz), APRI, AP, FIB4, AAR değerleri ve Knodell skorları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bahsedilen dört testin belirgin fibrozisi göstermedeki duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerleri hesaplanmış, ROC (receiver operating characteristic) eğrisi ve eğri altında kalan alanla (EAA) değerlendirilmiştir. Duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerler yüzde ve değerleri ve %95 güven aralıkları ile belirtilmiştir. Güven aralığı ne kadar dar ise tanı testinin o kadar hassas olduğu düşünülür. Birden çok tanı testinin karşılaştırılmasına olanak sağlayan ROC eğrisi çiziminde y ekseninde tanı testinin duyarlılık (doğru olumlular), x ekseninde ise 1-özgüllük (yalancı olumlular) değeri yer alır. Eğri üzerindeki nokta, sol üste kaydıka doğru olumluluk oranı artarak bire, yanlış olumluluk oranı azalarak sıfıra yaklaşmış olur. İdeal ROC eğrisinde oluşan çizim tüm kareyi kapsar ve eğri altında kalan bire ulaşır. Dolayısıyla eğri altında kalan alan bire ne kadar yakınsa o tanı testinin duyarlılığı o kadar yüksek, özgüllüğü ise o kadar düşük olup gücü yani testin tanı koyduruculuğu o kadar yüksektir (11). Veri analizinde istatistik paket programı olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 kullanılmıştır.

BULGULAR

Olguların 39'u KHB, 30'u KHC şeklindeydi. Kronik hepatit B olgularının yaş ortalamaları 38.3 ± 11.4 , KHC olgularının yaş ortalamaları ise 49.13 ± 10.06 idi. Kronik hepatit B ve KHC olgularının histopatolojilerinde belirgin fibrozisi olanlarda

Knodell skoru, yine KHB olgularının yaşları ve GGT değerleri daha yüksek, trombosit değerleri daha düşük bulunmuş ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 1). Fibrozisi göstermede kullanılan non-invaziv yöntemlerin genel olarak duyarlılıkları ve pozitif prediktif değerleri düşük, özgüllükleri ve negatif prediktif

değerleri yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 2 ve Tablo 3). Non-invaziv testlerin ROC eğrisi elde edilmiş, eğri altı alanlara bakıldığında KHB'li hastalarda sadece AP skorunun yüksek olup diğer skorların düşük olduğu; KHC'li hastalarda ise tümünün düşük olduğu görülmektedir (Tablo 4).

Tablo 1. KHB'li ve KHC'li olgularda belirgin fibrozis olanlarda ve olmayanlarda bazı parametrelerin karşılaştırılması

	KHB Fibrozis		p	KHC Fibrozis		p
	Yok/düşük	Belirgin		Yok/düşük	Belirgin	
Yaş	35.12	50.62	0.001*	48.60	51.80	0.759
AST	46.06	84.0	0.258	38.96	49.60	0.200
ALT	77.38	141.50	0.244	48.08	60.60	0.303
Trombosit ($10^9/L$)	226	180	0.049*	242.24	229.80	0.487
<i>Knodell</i>	5.45	11.50	0.001*	5.24	11.60	0.002*
GGT	31.61	69.50	0.004*	51.52	74.60	0.055

* $p < 0.05$

Tablo 2. Kronik hepatit B olgularında non-invaziv yöntemlerin fibrozisi göstermedeki duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerleri (%) ve güven aralıkları

Hepatit B	Fibrozis Yok/Düşük (n)	Fibrozis Var (n)	Duyarlılık,% (%95 GA)	Özgüllük,% (%95 GA)	PPD,% (%95 GA)	NPD,% (%95 GA)
APRI ≤ 0.5	16	3	62.5 (30.4-86.5)	51.6 (34.8-68.0)	25.0 (10.8-47.2)	84.2 (61.6-95.3)
APRI > 0.5	15	5				
APRI ≤ 1.5	30	6	25.0 (6.3-59.9)	96.8 (82.4-99.9)	66.7 (20.2-94.3)	83.3 (67.7-92.5)
APRI > 1.5	1	2				
AP ≤ 5	27	4	50.0 (21.5-78.5)	87.1 (70.5-95.4)	50.0 (21.5-78.5)	87.1 (70.5-95.4)
AP ≥ 6	4	4				
FIB4 < 1.45	29	3	62.5 (30.4-86.5)	93.5 (78.3-99.2)	71.4 (35.2-92.4)	90.6 (75.0-97.5)
FIB4 ≥ 1.45	2	5				
FIB4 ≤ 3.25	31	5	37.5 (13.5-69.6)	100.0 (90.4-100.0)	100.0 (90.4-100.0)	86.1 (70.8-94.3)
FIB4 > 3.25	-	3				
AAR < 1	28	5	37.5 (13.5-69.6)	90.3 (74.3-97.4)	50.0 (18.7-81.2)	84.8 (68.6-93.8)
AAR ≥ 1	3	3				

PPD: Pozitif prediktif değer

NPD: Negatif prediktif değer

GA: Güven aralığı

Tablo 3. Kronik hepatit C olgularında non-invaziv yöntemlerin fibrozisi göstermedeki duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerleri (%) ve güven aralıkları

Hepatit C	Fibrozis Yok/Düşük (n)	Fibrozis Var (n)	Duyarlılık,% (%95 GA)	Özgüllük,% (%95 GA)	PPD,% (%95 GA)	NPD,% (%95 GA)
APRI ≤0.5	17	2	60.0 (22.9-88.4)	68.0 (48.3-82.9)	27.3 (9.2-57.1)	89.5 (67.4-98.3)
APRI >0.5	8	3				
APRI ≤1.5	25	5	-	100.0 (88.4-100.0)	-	83.3 (65.9-93.1)
APRI >1.5	-	-				
AP ≤5	22	3	40.0 (11.6-77.1)	88.0 (69.2-96.6)	40.0 (11.6-77.1)	88.0 (69.2-96.6)
AP ≥6	3	2				
FIB4 <1.45	23	5		92.0 (73.9-98.9)		82.1 (63.9-92.6)
FIB4 ≥1.45	2	-				
FIB4 ≤3.25	25	5		100.0 (88.4-100.0)		83.3 (65.9-93.1)
FIB4 >3.25	-	-				
AAR <1	18	4	20.0 (2.0-64.0)	72.0 (52.2-85.9)	12.5 (0.1-49.2)	81.8 (60.9-93.3)
AAR ≥1	7	1				

PPD: Pozitif prediktif değer

NPD: Negatif prediktif değer

GA: Güven aralığı

Tablo 4. Non-invaziv testlerin ROC eğrisindeki eğri altı alan değerleri

	APRI	FIB4	AAR	AP
Hepatit B	0.718	0.758	0.444	0.853
Hepatit C	0.724	0.768	0.520	0.692

TARTIŞMA

Günümüzde karaciğerdeki fibrozisi göstermede sık kullanılan yöntem perkutan karaciğer biyopsisidir. Ancak kronik viral hepatitlerde karaciğerin her bölgesi aynı şekilde etkilenmediği için tek bir biyopsi örneğinin hastalığın özelliklerini ve fibrozisi her zaman yansıtamadığı düşünülmektedir. Alınan biyopsi örneğinin boyutunun ne olması konusunda tam bir görüş birliği olmamasına rağmen, optimal karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20-25 mm uzunluğunda ve en az 11 portal alan içermesi önerilmektedir (12, 13). Mevcut biyopsi metodlarıyla optimal örnek elde etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Karaciğer biyopsisinin biyokimyasal belirleyicilerle karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda, histopatolojinin yanlış negatiflikleri de ortaya konulmuştur (14, 15, 16). Söz konusu yayınlarda, biyokimyasal fibrozis göstergelerinin yüksek olmasına rağmen histopatolojik skorların

düşük olduğuna dikkat çekilmiş, hastalarda özefagus varisleri, düşük trombosit sayıları ve USG'da karaciğer sirozuna ait veriler bulunduğu için uyumsuzluğun, karaciğer biyopsi tekniğinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenlerden dolayı son yıllarda invaziv olmayan testlerin fibrozisi gösterebilme yetenekleri araştırma konusu olmuştur. Karaciğerde fibrozisi göstermede kullanılan invaziv olmayan testler direkt ve indirekt olarak iki grupta incelenebilir. Direkt testler arasında glikoproteinler, tip IV kollajen ve prokollajen III, metalloproteinazlar ve metalloproteinazların doku inhibitörlerinin serumdaki düzeylerinin saptanmasına dayalı yöntemler vardır. İndirekt testler, çeşitli moleküllerin serum düzeylerinin ölçümlerine dayanmaktadır. Bunlar arasında APRI, AST/Trombosit sayısı, AST/ALT testleri bulunmaktadır (17). Fibrozisi göstermede kullanılacak olan ideal

bir invaziv olmayan test basit ve kolay elde edilebilmeli, ucuz ve güvenilir olmalıdır. Bu çalışmada da buna yönelik olarak dört testin sonuçlarının biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

APRI: *Wai* ve arkadaşları (6) APRI değerinin fibrozis ve sirozu tahmin etmede kullanılabilir olduğunu belirtmişlerdir. Buna paralel olarak özellikle kronik hepatit C hastalarında olmak üzere kronik hepatit B olgularında da bazı çalışmalarda azalmış trombosit sayısı ve artan AST düzeyleri ile karaciğer fibrozisinin ilerlemesi arasında bir bağlantı gösterilmiştir (6, 18-21). Bunlardan kronik hepatit C'li olguların değerlendirildiği çalışmalarda ROC eğrisi EAA değerleri 0.80-0.94 arasında seyretmiştir (6, 19, 21). Bu çalışmada ise 0.72 olarak hesaplanmıştır. Kronik hepatit B'li hastalarda ise çeşitli çalışmalarda EAA değerleri sırasıyla (0.86, 0.65, 0.63, 0.73) olarak bulunmuştur (3, 20, 22, 23). Bu çalışmadaki kronik hepatit B'li olgularda ise EAA değeri 0.718 olarak bulunmuştur. AST değerinin belirgin fibrozisi olanlarda yüksek olması hepatosit mitokondrilerindeki hasar ve AST klerensindeki azalma nedeniyle olabilir. Bunun yanında AST ve ALT düzeylerindeki dalgalanmalar APRI testinin kullanımı için sınırlama getirmektedir (3). Bu çalışmada KHB ve KHC olgularında EAA değerlerinin istenilen düzeyde olmaması bu dalgalanmalar nedeniyle olabilir.

Trombosit ve AST düzeyleri aynı aynı değerlendirildiklerinde gerek KHB gerekse KHC'li olgularda AST yüksekliğinin belirgin fibrozisi olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel fark oluşturmadığı; trombosit değerlerinin ise KHB'li olgularda belirgin fibrozisi olanlarda daha düşük olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). Kronik hepatit C'li olgularda trombosit değerlerinin belirgin fibrozisi olanlarla olmayanlar arasında belirgin farklılık göstermemesinin nedeni belirgin fibrozisi olan olgu sayısının azlığından dolayı olabilir.

FIB4: *Vallet-Pichard* ve arkadaşları (8) 847 KHC'li hastada FIB4 indeksi değerlerini biyopsi sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Ciddi fibrozisi olan olgularda (METAVİR F3-F4) EAA değeri 0.85 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte FIB4 değeri 1.45'den daha küçük olduğu durumlarda belirgin fibrozisin olmadığını göstermede negatif prediktif değeri %94.7, duyarlılığı %74.3, özgüllüğü %80.1 olarak bulunmuş; FIB4 değeri 3.25'den daha büyük olmasının belirgin fibrozisi gösterme duyar-

lılığı %98.2, özgüllüğü %37.6, pozitif prediktif değeri ise %82.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise sırasıyla KHB ve KHC'de FIB4 skorunun < 1.45 durumlarda belirgin fibrozisin olmadığını gösterme konusunda özgüllük %93.5 ve %92, negatif prediktif değerleri ise %90.6, %82.1 olarak bulunmuş; FIB4 indeksinin 3.25'den daha yüksek olan olgu sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel veri elde edilememiştir. Bu sonuçlarla FIB4 indeksinin < 1.45 'den düşük olduğu durumlarda belirgin fibrozis olmadığını göstermedeki başarısından söz etmek mümkündür.

AP: Belirgin fibrozisi olan KHB ve KHC olgularında trombosit değerlerinin düşük olmasının nedeni ilerlemiş fibrozisle ve portal hipertansiyonla birlikte trombositlerin dalakta sekestrasyonlarının ve yıkımlarının artması; karaciğer fibrozisinin ilerlemesiyle hepatositlerden trombopoetin üretiminin azalmasından dolayıdır (24). Yaş ve trombosit değerlerine göre hesaplanan AP indeksine yönelik olarak yapılan çalışmalarda belirgin fibrozisi gösterme konusunda EAA değeri KHC olgularında 0.74 (15), KHB olgularında 0.78 (23) bulunmuş, bu çalışmada ise KHB olgularında 0.86, KHC olgularında ise 0.69 olarak saptanmıştır. Buna göre KHB'de AP değerinin 6'dan büyük olmasının belirgin fibrozisi gösterebileceği düşünülmüştür. Kronik hepatit C olgularında bu değer düşük olmasının nedeni çalışmadaki olgu sayısının azlığıyla ilişkili olabilir.

AAR: *Giannini* ve arkadaşlarının (25) çalışmalarında AAR değerinin belirgin fibrozisi göstermedeki değeri APRI değerine göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 0.820, 0.773). Aynı çalışmada AAR değerinin ≥ 1 olduğu durumlarda belirgin fibrozisi gösterme konusunda PPD %89 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar AAR değerinin fibrozisi göstermede APRI değerine göre daha değerli olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada ise AAR değerinin < 1 olduğu durumlarda belirgin fibrozisin olmadığını göstermesi KHB olgularında NPD %84.8, KHC olgularında ise %81.8 bulunmuş, AAR ≥ 1 olduğu durumlarda ise belirgin fibrozisi gösterme konusunda her iki grupta da PPD düşük bulunmuştur. Bu nedenle AAR değerinin belirgin fibrozisi gösterme konusunda yetersiz olduğunu düşündüren bir veri elde edilmesine rağmen çalışmadaki olgu sayısının azlığının da bu sonucu ortaya çıkarabileceğinin göz ardı edilmemesi gerekir.

Literatürde özellikle KHC'de invaziv olmayan bu testlerin belirgin fibrozisi göstermedeki başarıla-

ından söz etmek mümkündür. Bu çalışmada incelenen dört test arasında belirgin fibrozisi göstermede istatistiksel olarak en güvenilir testin KHB olgularında AP testi olduğu görülmektedir. Ancak sonuçlara bakıldığında aynı testin KHC olgularında aynı düzeydeki başarısından söz etmek mümkün görülmemektedir. Bu sonucun çalışmadaki belirgin fibrozisli olgu sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu tür testlerin burada bahsedilmeyen daha fazla sayıda parametrelili invaziv olmayan testlerle (Fibrotest gibi) kombinasyonlarının da fibrozisi göstermede çeşitli derecelerde başarılı bulunduğundan bahsedilmektedir (2). Sonuç olarak, invaziv olmayan testlerin belirgin fibrozisi gösterme yetenekleri ile ilgili olarak daha geniş çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 557-76.
2. Öztoprak N, Ağalar C. Kronik hepatitlerde alternatif tanı yöntemleri (Fibrotest-Fibrosken). In: Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds), *Kronik hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. 1. Baskı.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 73-85.
3. 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: 389-96.
4. Cross T, Antoniadis C, Harrison P. Non-invasive markers for the prediction of fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Hepatol Res* 2008; 38: 762-9.
5. Usluer G. Karaciğer biyopsisine alternatif non-invaziv fibroz belirleyici yöntemler. In: Tabak F, Balık İ (eds), *Viral Hepatit 2009. 1. Baskı.* İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009: 295-7.
6. 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: 518-26.
7. Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 218-24.
8. 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.
9. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-25.
10. 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 CLINIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepatol* 1997; 4: 199-208.
11. Aksakoğlu G. *Sağlıkta Araştırma ve Çözümler.* İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları; 2006.
12. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-57.
13. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39: 239-44.
14. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38: 481-92.
15. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 50: 1344-55.
16. Imbert-Bismut F, Ratzu 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.
17. Burroughs AK, Cholongitas E. Non-invasive tests for liver fibrosis: encouraging or discouraging results? *J Hepatol* 2007; 46: 751-5.
18. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3142-6.
19. Silva Jr RG, Fakhouri R, Nascimento TV, Santos IM, Barbosa LM. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 15-9.



20. Shin WG, Park SH, Jang MK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 267-74.
21. Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1376-82.
22. Wai CT, Cheng CL, Wee A, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006; 26: 666-72.
23. Bulut C, Yetkin MA, Çaydere M, et al. Kronik viral hepatit B hastalarında fibrozisi saptamada noninvaziv yöntemlerin değerlendirilmesi. *Flora* 2007; 12: 128-34.
24. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 317-23.
25. Giannini E, Testa R. Noninvasive diagnosis of fibrosis: the truth is rarely pure and never simple. *Hepatology* 2003; 38: 1312-3.

YAZIŞMAADRESİ

Yrd. Doç. Dr. Onur KAYA
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
32260 ISPARTA
e-mail: onurkaya@med.sdu.edu.tr