

Kronik karaciğer hastalıklarında FIB-4 ve APRI skorlarının klinik tanı ile uyumu *Relationship with FIB-4, APRI scores and the clinical diagnosis in chronic liver diseases*

Pınar Peker¹ 

Ali İbrahim Hatemi² 

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji, İzmir, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Karaciğer biyopsisi, siroz tanısında altın standart yöntem olmasına rağmen invazif olması, nadir ancak yaşamı tehdit edici komplikasyonlara neden olması gibi bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisinin bu sınırlılıkları siroz tanısında kullanılabilecek invazif olmayan yöntemlerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Bu invazif olmayan yöntemler arasında aspartat transaminazın platelete oranı (APRI) ve dört faktörü temel alan fibrozis indeksi (FIB-4) kronik hepatit B (HBV) ve C (HCV) hastalarında fibrozis ve sirozun tanımlanmasında sık tercih edilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmanın amacı çeşitli etiyolojilerdeki kronik karaciğer hastalarında APRI ve FIB-4'ün sirozun tahmin edilmesindeki performansını değerlendirmektir. Çalışmamızda klinik pratikte kullanım için yüksek sensitivite ve spesifitede yeni eşik değerler oluşturmak için kronik karaciğer hastalarında APRI ve FIB-4'ün yeni eşik değerleri analiz ettik.

Bulgular: Çalışmamızda ROC analizlerinde, siroz tanısı için optimal eşik değerin APRI için 1,32, FIB-4 için 4,24 olduğu görüldü.

Sonuç: Bu invazif olmayan yöntemlerin daha sık kullanımı sirozun erken tanınmasını ve önemli komplikasyonları olan gereksiz biyopsilerin önlenmesini sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Siroz, Kronik Karaciğer Hastalığı, APRI, FIB-4

ABSTRACT

Aim: Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of cirrhosis, but has limitations such as invasive procedure, high cost, risk of rare but potentially life-threatening complications. These limitations of liver biopsy promote the development of noninvasive methods for assessments of cirrhosis. Among these models, aspartate transaminase-to-platelet ratio index (APRI) and fibrosis index based on four factors (FIB-4) are commonly used for identifying liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B (HBV) and C virus (HCV) infection.

Materials and Methods: The aim of this study was to evaluate the performance of APRI and FIB-4 to predict cirrhosis in chronic liver diseases of various etiologies. To propose a new set of cut-offs with high specificity and sensitivity for use in clinical practice, we evaluated new cut-offs of APRI and FIB-4 patients with chronic liver diseases.

Results: Based on ROC analysis, the optimal cut-offs were 1,32 for APRI, and 4,24 for FIB-4, for diagnosing cirrhosis in this study.

Conclusion: The more frequent use of these non-invasive methods in clinical practice will lead to the early identification of cirrhosis and prevent unnecessary biopsy with significant complications.

Keywords: Cirrhosis, Chronic Liver Disease, APRI, FIB-4

Sorumlu yazar: Pınar Peker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji, İzmir/Türkiye

E-posta: pnnarr@gmail.com

Başvuru tarihi: 23.09.2024

Kabul tarihi: 17.02.2025

GİRİŞ

Sıklıkla alkol kullanımı ve viral hepatitlerle ilişkili olan kronik karaciğer hastalığı (KKH) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak görülmektedir. KKH'nın ilk evreleri asemptomatik seyretme eğiliminde olan hepatit ve steatozla karakterize olmuştur. Bu nedenle, metabolik sendromda karaciğer hastalığının ana bileşeni olarak kabul edilmektedir. KKH'nın son dönemi olarak kabul edilen siroz histolojik olarak mikronodüler veya makronodüler formda, portal alanlarda fibröz septalarla karakterizedir. KKH tedavisi ve prognozu karaciğerde fibrosis varlığı ve derecesiyle oldukça yakından ilişki içerisinde (1). Ancak karaciğer biyopsisi komplikasyon riski taşıyan bir girişimsel işlemdir. Bu nedenle siroz tanısını değerlendirmek için güvenilir, girişimsel olmayan yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu amaçla öne sürülen yöntemler içerisinde transient elastografi, C-aminopirin nefes testi, indosiyanin yeşili plazma klerensi gibi metabolik karaciğer fonksiyon testleri, aspartat aminotransferaz/platelet oranı (APRI), yaş, AST, platelet sayısı, ALT ile değerlendirilen fibrosis-4 skoru (FIB-4), yaş platelet (AP) indeksi yer almaktadır (2,3,4).

Koagülopati riskinin yüksek olması siroz tanısı için yapılacak olan biyopsiye bağlı kanama riskini arttırmaktadır. Bu nedenle siroz tanısı klinik pratikte sıklıkla laboratuvar analizlerine dayanmaktadır. Ancak tek başına laboratuvar analizlerinin tanı hassasiyeti düşüktür. Tam tersine, hastaları sosyo-demografik özellikleriyle birlikte değerlendirilen birden fazla laboratuvar parametresini temel alan yöntemler giderek daha sık kullanılmaya başlamıştır (5). Ancak bu yöntem ve indeksler hakkında, siroz ve/veya fibrosis tanısındaki hassasiyetlerinin gösterilmesi amacıyla daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmada, APRI ve FIB-4 indekslerinin klinik siroz tanısı ile uyumunun gösterilmesi, bu indekslerin siroz tanısındaki değerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif ve kontrollü bir tasarıma sahip olup, klinik bulguların yanı sıra radyolojik, laboratuvar ve endoskopik verilerin analizine dayanmaktadır. Veriler, Üniversite Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışmaya toplamda 67 hasta dahil edilmiştir. Bunların 29'u siroz grubunda, 38'i ise kontrol grubunda yer almaktadır. Dahil edilme

kriterleri ise, 18 yaş ve üzeri olmak, klinik bulgularla siroz veya kronik karaciğer hastalığı tanısı alınmış olmak, tüm klinik ve laboratuvar verilerine erişim sağlanabilen hastalardan oluşmaktadır. Dışlanma kriterleri ise eksik veri kaydı bulunan ve 18 yaş altı bireyler olarak belirlenmiştir. Bu retrospektif çalışmada herhangi bir müdahale uygulanmamış, tüm veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastalardan aktif olarak bilgi toplanmamıştır. Birincil sonuç ölçütü, APRI ve FIB-4 skorlarının siroz tanısı ile uyumunu değerlendirmektir. Sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanmış ve ROC analizi ile optimal eşik değerler belirlenmiştir. Bu analizler, noninvazif tanı yöntemlerinin etkinliğini göstermek için gerçekleştirilmiştir. Toplam 67 hasta, retrospektif veriler üzerinden örneklem büyüklüğünü oluşturmuştur. Çalışma için spesifik bir örneklem büyüklüğü hesaplama yapılmamıştır. Verilerin analizinde SPSS 20.0 istatistiksel yazılımı kullanılmıştır. Nicel değişkenler ortalama ve standart sapma olarak sunulmuş, nitel değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası farkların değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanılmış, kategorik veriler için Ki-kare testi uygulanmıştır. ROC analizi ile APRI ve FIB-4 skorlarının tanısal performansı ve eşik değerleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma, Üniversite Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür (Onay Numarası: 1068; Tarih: 01.09.2017).

Bu bağlamda çalışma verilerinin incelenmesi sırasında; radyolojik olarak karaciğerin konturunun lobule olması, splenomegali ve asit bulgularından üçünün birden olması splenomegali, asit ve özofagus varisi bulgularının üçünün birden mevcut olması ya da karaciğer konturlarında lobülasyon, asit ve varis birlikteliği klinik olarak karaciğer sirozu olarak kabul edilmiştir. Asit olmadan diğer özelliklerden (splenomegali, varis ve kontur düzensizliği) ikisinin olması durumunda; laboratuvar parametrelerine bakılmıştır. Laboratuvar değerlerindeki 3 parametreden (Total bilirubin 2mg/dL den fazla, INR 1,7'den fazla ya da albumin değeri 3,5g/dL un altında olması) en az birinin olması halinde klinik olarak siroz kabul edilmiştir. FIB-4 $\geq 3,25$ ve APRI skoru > 2 değerlerinin siroz tanısındaki sensitivite ve spesifitesi değerlendirilmiştir. Tam tersine FIB-4

<1.45 ve APRI $\leq$ 0,5 değerlerinin sirozun dışlanmasıdaki sensitivite ve spesifitesi olarak değerlendirilmiştir. FİB-4 skoru dört parametre ile hesaplanmaktadır: AST, ALT, yaş ve PLT. FİB-4 skoru Vallet-Pichard tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada geliştirilmiştir (6). Siroz tanısıyla uyumlu eşik değerler 2,9-3,6 arasında bildirilirken, sirozun dışlanmasında bildirilen eşik değerler 1,45-1,62 arasında ifade edilmiştir. Çalışmada 1,45 ve 3,25 eşik değerleri kabul edilmiştir (7). Ancak ROC analizi ile kendi çalışmamızın en iyi sensitivite ve spesifiteye sahip eşik değeri de oluşturulmuştur. APRI skoru, AST/PLT oranını ifade eden APRI skoru karaciğer fibrozisi ve sirozun tanımlanmasında kullanılan non-invazif yöntemler arasında bulunmaktadır. Wai ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada 192 kronik HCV enfeksiyonu olan hastada geliştirilmiştir (8). Çalışmada 0,5 ve 2,0 eşik değerleri kabul edilmiştir (9,10). Ancak çalışmamızın en iyi eşik değerleri ROC analizi ile oluşturulmuştur.

BULGULAR

Çalışmada siroz grubunda 29 hasta, kontrol grubunda 38 hasta olmak üzere 67 hasta yer almaktadır. Hastaların yaş ortalaması $55,8 \pm 12,4$ yıldır (medyan 57 yıl, 24-78). Siroz grubunun yaş ortalaması $58,7 \pm 11,9$ yıl (medyan 59 yıl, 24-78 yıl aralığında), kontrol grubunun yaş ortalaması $53,6 \pm 12,4$ yıldır (medyan 55,5 yıl, 26-76 yıl aralığında). Hastaların %65,7'si (n=44) erkek, %34,3'ü (n=23) kadın hastalardan oluşmaktadır. Siroz grubunda, hastaların %86,2'si (n=25) erkek, %13,8'i (n=4) kadın, kontrol grubunda hastaların %50'si (n=19) erkek, %50'si (n=19) kadın hastalardır. Siroz grubunda erkek cinsiyet kontrol grubundan daha sık görülmektedir (p=0.002). KKH etiyolojisi, hastaların %44,8'inde (n=30) HBV idi (Tablo-1). KKH etiyolojilerinden kriptojenik (p=0,129), NAYKH (p=0,226), AYKH (p=0,433), HCV (p=0,878), HBV + HCV (p=0,379), HBV + HDV (p=0,379) sıklığı gruplar arasında benzerken, kontrol grubunda HBV sıklığı (p=0,048) siroz grubundan daha fazladır.

Gruplar arasında AST ve ALT seviyesi açısından farklılık yoktur (p=0,111, p=0,349). ALP seviyesi daha yüksektir. Ancak gruplar arasındaki fark anlamlılığa ulaşamamıştır (p=0,064). Albümin seviyesi siroz grubunda kontrol grubundan daha düşüktür (p<0,001). Total ve direk bilirubin seviyesi siroz grubunda daha yüksektir

(p<0,001). PLT seviyesi siroz grubunda kontrol grubundan daha düşüktür (p<0,001). INR seviyesi siroz grubunda $1,2 \pm 0,1$, kontrol grubunda $1,0 \pm 0,1$ 'di. INR seviyesi siroz grubunda daha yüksektir (p<0,001). PT seviyesi siroz grubunda daha uzundur (p<0,001). Gruplarda laboratuvar verilerinin dağılımı Tablo-2'de belirtilmiştir.

Görüntüleme bulgularında siroz grubunda KC kontur düzensizliği (p<0,001) ve splenomegali (p<0,001) sıklığı kontrol grubundan daha fazladır. Hepatomegali (p=0,122) sıklığı gruplar arasında benzerdir. Endoskopik değerlendirmede Siroz grubunda hastaların %86,2'sinde (n=25) özofageal varis varken, kontrol grubunda hastaların %18,9'unda (n=7) vardır. Özofageal varis sıklığı siroz grubunda daha fazladır (p<0,001).

Hastaların ortalama APRI skoru $0,99 \pm 0,79$ 'dur (medyan 0,75, 0,13-3,69 aralığında), ortalama FİB-4 skoru $3,06 \pm 2,32$ 'dir (medyan 2,30, 0,29-10,41 aralığında). Siroz grubunda ortalama APRI skoru $1,30 \pm 0,74$, kontrol grubunda $0,75 \pm 0,76$ 'dır. Siroz grubunun APRI skoru kontrol grubundan daha yüksektir (p<0.001). Siroz grubunun ortalama FİB-4 skoru $4,67 \pm 2,54$, kontrol grubunun $1,83 \pm 1,05$ 'dir. Siroz grubunun FİB-4 skoru kontrol grubundan daha yüksektir (p<0,001). FİB-4 skoru 3,25 ve üzerinde olduğunda siroz hastalarını diğer kronik karaciğer hastalarından oluşan kontrol grubundan %58 sensitivite, %86 spesifite ile ayırmaktadır. APRI skoru 2'nin üzerinde olduğunda, siroz hastalarını kontrol grubundan %10 sensitivite, %92 spesifite ile ayırmaktadır (Tablo-3).

FİB-4 skoru 1,45 olduğunda kronik karaciğer hastalarını siroz hastalarından %39 sensitivite, %96 spesifite ile ayırmaktadır. APRI skoru 0,5 ve altında olduğunda kronik karaciğer hastalarını siroz hastalarından %50 sensitivite, %89 spesifite ile ayırmaktadır. ROC analizinde siroz tanısında en iyi APRI skorunun 1,32 olduğu görülmüştür. APRI için 1,32 eşik değer olarak kabul edildiğinde siroz tanısındaki sensitivitenin %48, spesifitenin %90 olduğu görülmüştür (AUC=0,777, %95 GA 0,665-0,888, p<0,001) (Şekil-1).

ROC analizinde siroz tanısında en iyi FİB-4 skorunun 4,24 olduğu görülmüştür. FİB-4 için 4,24 eşik değer olarak kabul edildiğinde siroz tanısındaki sensitivitenin %51, spesifitenin %97 olduğu görülmüştür (AUC=0,863, %95 GA 0,775-0,948, p<0,001) (Şekil-2).

Tablo-1. Gruplarda laboratuvar verilerinin dağılımı.

	Siroz		Kontrol		p
	Medyan	Ortalama $\pm$ SS	Medyan	Ortalama $\pm$ SS	
AST (U/l)	36	44,1 $\pm$ 29,9	24,5	36,7 $\pm$ 25,8	0,111
ALT (U/l)	26	33,5 $\pm$ 28,7	25,5	46,5 $\pm$ 48,4	0,349
ALB (g/dl)	3,4	3,1 $\pm$ 1,2	4,3	4,2 $\pm$ 0,7	<0,001
T.BİL(mg/dl)	1,1	1,5 $\pm$ 1,0	0,6	0,6 $\pm$ 0,3	<0,001
D.BİL(mg/dl)	0,5	0,7 $\pm$ 0,7	0,2	0,2 $\pm$ 0,1	<0,001
ALP (U/l)	109	118 $\pm$ 75	81	86 $\pm$ 45	0,064
PLT($10^3 \times \mu$ L)	103	138 $\pm$ 140	188	200 $\pm$ 104	<0,001
INR	1,2	1,2 $\pm$ 0,1	1,0	1,0 $\pm$ 0,1	<0,001
PT (sn)	14,7	13,8 $\pm$ 4,2	12,1	11,9 $\pm$ 3,0	<0,001

*Mann Whitney U testi

** AST; Aspartat aminotransferaz, ALT, Alanin aminotransferaz, ALB; Albumin, T.BİL; Total Bilirubin, D. BİL; Direkt bilirubin, ALP; Alkalen Fosfataz, PLT; Platelet, INR; International Normalized Ratio, PT; Protrombin Zamanı

Tablo-2. FIB-4 ve APRI skorlarının siroz tanısındaki yeri.

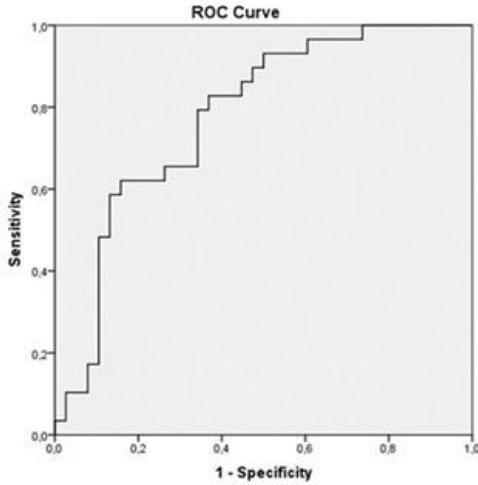
	FIB-4 < 1.45	APRI $\leq$ 0.5
Sensitivite	%58,62	%10,34
Spesifite	%86,84	%92,11
Pozitif Olabilirlik Oranı	4,46	11324
Negatif Olabilirlik Oranı	0,48	0,97
Pozitif Prediktif Değer	%77,27	0,5
Negatif Prediktif Değer	%73,33	%57,38
Doğruluk	%74,63	%56,72

*Ki-kare testi

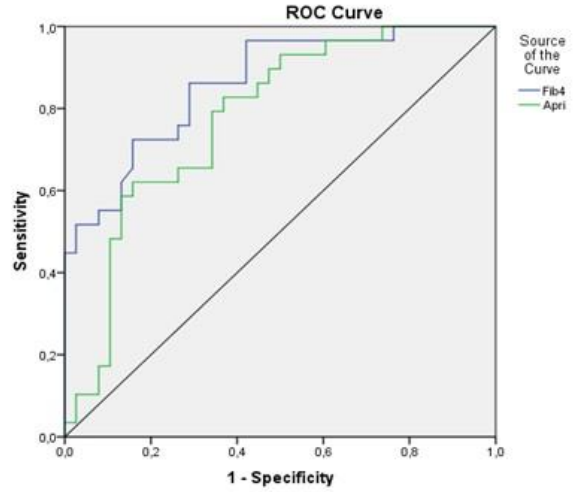
Tablo-3. FIB-4 ve APRI skorlarının siroz tanısını dışlamadaki yeri

	FIB-4 < 1.45	APRI $\leq$ 0.5
Sensitivite	%39,47	0,5
Spesifite	%96,55	%89,66
Pozitif Olabilirlik Oranı	11,45	4,83
Negatif Olabilirlik Oranı	0,63	0,56
Pozitif Prediktif Değer	%93,75	%86,36
Negatif Prediktif Değer	%54,90	%57,78
Doğruluk	%64,18	%67,16

*Ki-kare testi



Şekil-1. APRI değerlerinin ROC analizi



Şekil-2. FIB-4 skorunun ROC analizi

TARTIŞMA

Günümüzde karaciğer fibrozisi ve siroz tanısında altın standart yöntem hala histolojik incelemedir. Ancak invazif ve ağırlı bir işlem olmasının yanı sıra önemli komplikasyonlara sahiptir. Bu nedenle siroz tanısında invazif olmayan yöntemlere başvurulmaktadır. Bu yöntemler arasında olan APRI ve FIB-4 indeksleri giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Karaciğer biyopsisi gerekliliğini azalttığı yönünde veriler olmasına rağmen, karaciğer fibrozisi ve siroz tanısında, her iki indeks için çok sayıda eşik değer, değişen oranlarda sensitivite ve spesifiteler bildirilmiştir (11). Bu yöntemlerin siroz tanısında kullanılabilirlikleri hakkında daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır (12-13).

Çalışmada ilk dikkat çeken bulgu siroz grubunda, diğer kronik karaciğer hastalıklarından oluşan kontrol grubuna kıyasla APRI ve FIB-4 skorlarının daha yüksek olmasıdır. Bu sonuç farklı etiyolojik faktörlerle gelişen karaciğer yetersizliği vakalarında APRI ve FIB-4 testlerinin klinik tanıyı desteklediğini göstermektedir. Ancak henüz klinik olarak siroz tanısı almamış bir hastada bu testlerin siroz tanısını öngörmeye yararı kısıtlıdır. Çalışmamızda testlerin sensitivite ve spesifite analizlerinin bu yöntemlerin tek başına tanıda kullanılamayacağına işaret etmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda APRI ve FIB-4'ün siroz tanısında önemli olduğu bildirilmesine rağmen, çeşitli eşik değerler, değişen sensitivite ve spesifite değerleri bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki eşik değerlerle uyumlu birçok

çalışma bulunmaktadır. Vallet-Pichard ve ark'ı (2007)⁶ tarafından FIB-4 hakkında yapılan öncül çalışmada çalışmamızla aynı eşik değerler tercih edilmiştir (1,45 ve 3,25). FIB-4'ün siroz için tanı gücü AUC= 0,91 (%95 GA 0,86-0,93) bildirilmiştir. FIB-4 <1,45 altında belirgin fibroziste negatif prediktif değeri %94,7, FIB-4>3,25 üzerinde belirgin fibrozis için pozitif prediktif değeri %82,1 ifade edilmiştir. Çalışma sonucunda FIB-4 için 1,45-3,25 değerleri dışında doğru ve güvenilir sonuçlar verdiği görülmüştür. FIB-4'ün çalışmamızda siroz tanısı için 3,25 üzerindeki pozitif prediktif değeri %77, sirozun dışlanmasında 1,45 altındaki negatif prediktif değeri %55 bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki farkın en önemli nedeni Vallet-Pichard ve ark.'nın (6) çalışmasında belirgin fibrozis (F3-F4) incelenirken, çalışmamızda sadece klinik olarak siroz tanısı alan dolayısıyla (F4) kabul edilecek hastaların incelenmesi olabilir.

APRI ve FIB-4'ün için tanı değeri yüksek olan daha farklı eşik değerlerin tanımlandığı çalışmalar da bulunmaktadır. Li ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada 822 HBV hastasında FIB-4 ve APRI skorunun belirgin fibrozis ve siroz tanısındaki yeri değerlendirilmiştir. 30 yaş üzeri hastalarda APRI skorunun siroz tanısındaki AUC değeri 0,78 (%95 GA 0,75-0,82), FIB-4'ün 0,72 (%95 GA 0,68-0,76) hesaplanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, siroz tanısında en az %90 spesifite sağlayan en yüksek FIB-4 değerinin 2,6 olduğu, siroz tanısını dışlamada en iyi değer 1,2 olduğu (sensitivite

%91, spesifitesi %32) ifade edilmiştir. Benzer şekilde en az %90 spesifitedeki siroz tanısındaki en iyi APRI skorunun 1,5 olduğu, siroz tanısını dışlamadaki en iyi eşik değerinin 0,4 olduğu (sensitivite %91, spesifite %36) ifade edilmiştir.

Lin ve ark'ı (2015) (14) tarafından yakın bir zamanda yapılan çalışmada 631 kronik HBV hastasında FIB-4 ve APRI skorlarının siroz tanısındaki yeri değerlendirilmiştir. Çalışmada FIB-4 indeksinin belirgin fibrozis ve siroz tanısında (AUC=0,869) APRI skorundan daha değerleri (AUC=0,706) olduğu ifade edilmiştir. FIB-4 indeksi için 0,87 ve 3,40 eşik değerlerinin belirgin fibrozis yokluğu ve siroz tanısı için doğruluğun sırasıyla %69,2 ve %84,4 olduğu bildirilmiştir. FIB-4<1,63'ün siroz tanısını dışlamadaki sensitivitesi %89,8, spesifitesi %64,2, FIB-4>3,40'ın siroz tanısı için sensitivitesi %55,1, spesifitesi %93,2'ydi. APRI < 1,10 skoru için sensitivite %71,4, spesifitesi %67,9, APRI > 4,03 için sensitivite %16,3, spesifite %95,1 bildirilmiştir.

Lin ve ark'ı (2011) (15) yaptıkları meta-analizde 40 çalışma ve 8739 HCV hastasını değerlendirmiştir. APRI skorunun siroz tanısında AUC değeri 0,83 bildirilmiştir. APRI için 1,0 eşik değerinin siroz tanısında %76 spesifitede, %72 spesifitede olduğu ifade edilmiştir. 2,0 eşik değerinin siroz tanısındaki spesifitesinin %91, sensitivitesinin ise %46 olduğu ifade edilmiştir.

Zhu ve ark'ı (2011) (16) yaptıkları prospektif çalışmada 175 kronik HBV hastası değerlendirilmiştir. Siroz tanısında APRI indeksinin AUC değeri 0,83 (%95 GA 0,77-0,90) ifade edilmiştir. FIB-4 için AUC değeri ise 0,77 (%95 GA 0,68-0,85) olarak ifade edilmiştir. Siroz tanısında APRI için 1,0 eşik değerinin %76 sensitivite, %70 spesifiteye, FIB-4 için 1,9 eşik değerinin %69 sensitivite ve %75 spesifiteye sahip olduğu belirtilmiştir. Belirgin fibrozis saptamadaki en iyi eşik değerin APRI için 0,5 (sensitivite %82, spesifite %83), FIB-4 için 1,7 olduğu (sensitivite %74, spesifite %84) bildirilmiştir.

Usluer ve ark (2012) (17) tarafından yapılan çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda FIB-4 ve APRI skorlarının belirgin fibrozisi saptamadaki yeri değerlendirilmiş, daha kompleks yöntemler (Fibrotest, AP indeksi) ile karşılaştırılmıştır. FIB-4 için 1,45 eşik değerinin sensitivitesi %62, spesifitesi %67 bulunurken, APRI 0,5 eşik değeri için sensitivite %71,

spesifite %55 bildirilmiştir. Çalışmada APRI ve FIB-4 indekslerinin belirgin fibrozis tanısında daha kompleks yöntemlerle benzer sonuçlar verdiği ifade edilmiştir. Belirgin fibrozis siroz ile eş değer olmamasına rağmen, sirozun öncüsü olması nedeniyle bu çalışmanın sonuçları çalışmamızla karşılaştırılabilir.

Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan 212 kronik HBV hastası değerlendirilmiştir. Biyopsi ile fibrozis ve siroz tanısı evrelenmiş veya doğrulanmıştır. FIB-4'ün siroz tanısındaki AUC değeri 0,756 (%95 GA 0,687-0,825) bildirilmiştir (18). Çalışmanın sonucunda kronik hepatit hastalarında FIB-4'ün siroz tanısında kullanılabileceği, biyopsi gerekliliğini azaltabileceği ifade edilmiştir.

Siroz tanısında APRI ve FIB-4 indekslerinin başarılı olduğunu ifade eden çalışmaların aksine, siroz tanısında istenen düzeyde belirleyici olmadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Cheng ve ark. tarafından yapılan çalışmada kronik HBV hastalarında on non-invazif yöntemin siroz tanısı ve fibrozis tahminindeki rolü değerlendirilmiştir. APRI ve FIB-4 yönteminin siroz tanısında AUC değerleri sırasıyla 0,69 (%95 GA 0,64-0,74) ve 0,76 (%95 GA 0,72-0,80) bildirilmiştir. AUC değerlerine göre sıralandığında APRI indeksinin onuncu sırada, FIB-4 indeksi sekizinci sırada olduğu görülmüştür. Tanı için en yüksek AUC değerlerini HALF indeksi, FibroScan ve Zeng modeli sağlamıştır (19).

Siroz tanısında invazif olmayan yöntemlerin giderek yaygın kullanılmasına rağmen, sensitivite ve spesifite istenen düzeyde değildir. Bu nedenle tek başına kullanımları önerilmemektedir. Diğer taraftan özel durumlarda FIB-4 ve APRI modellerinin kullanımları sınırlanmaktadır. Xiao ve ark. tarafından yapılan çalışmada HCC'nin eşlik ettiği HBV hastaları değerlendirilmiştir. Bu hastalarda siroz tanısında APRI ve FIB-4 modellerinin AUC değeri sırasıyla 0,676 ve 0,652 hesaplanmıştır. Çalışmada APRI ve FIB-4 değerlerinin fibrozisle korele olmasına rağmen, HCC'nin eşlik ettiği hastalarda siroz için tanı değerinin azaldığı bildirilmiştir (20). Bu nedenle FIB-4 ve APRI sonuçlarının yorumlanmasına dikkat edilmeli, yardımcı yöntemler dikkate alınmalıdır. Ek olarak aminotransferazların normalin üst limiti tanımlaması çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Perazzo ve ark. yaptıkları çalışmada AST için normalin üst limiti

tanımlamalarının değişimin siroz tanısını nasıl etkilediğini değerlendirmiştir. Çalışmada APRI indeksiyle değerlendirilen siroz sıklığının %34,7 ile %68,5 arasında değişim gösterdiği, yalancı pozitiflik oranının %0-61 arasında değişim gösterdiği ifade edilmiştir (21). Diğer taraftan siroz ve fibrozis için APRI ve FIB-4'ün çalışmalar arasında farklı sensitivite, spesifite ve AUC değerlerinin bildirilmesinde, çalışmaların bir kısmında HBV, bir kısmında HCV, çalışmamızın da aralarında olduğu bir kısmında ise tüm nedenlerle siroz gelişen hastaların dahil edilmesi önemli bir neden olabilir.

APRI indeksi sıklıkla HBV ve HCV hastalarında incelenmiştir. APRI'nin diğer etyolojilerdeki kullanımı sınırlı sayıda çalışmaya konu olmuştur. Festi ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada NAYKH hastalarında fibrozisin ve siroz tanısında APRI indeksinin 0,54 olduğunda AUC=0,75, sensitivitesi %77,3, spesifitesi %70,9 olduğu ifade edilmiştir. Naveau ve ark. (23) tarafından yapılan çalışmada alkol ile ilişkili karaciğer hastalığında APRI skorunun siroz tanısında AUC değerinin 0,67 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada APRI skorunun Fibrotest ve Hepaskor'dan daha düşük düzeyde belirleyici olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise APRI skorunun viral hepatit, alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı, kriptojenik ve NAYKH'dan oluşan hasta grubunda iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde FIB-4'ün fibrozis ve siroz tanısındaki belirleyiciliği sıklıkla viral nedenlerde incelenmiştir (24). Ancak NAYKH hastalarında özellikle fibrozis tanısında AUC değerinin 0,80 olduğu, hastaların %60'ında biyopsi gerekliliğini azalttığı ifade edilmiştir (25-27). Viral hepatitlere bağlı siroz hastalarının yanında, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı da yer almaktadır (28). Viral nedenler dışında da FIB-4 hakkındaki sonuçlar olumlu yönde olmasına rağmen kesin bir sonuca varmak için yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (29, 30). Çalışmamızda tüm etiyolojiler değerlendirildiği için sonuçlarımız dikkatli yorumlanmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi, çalışmamız retrospektif çalışma dizaynında olduğu için retrospektif dizaynın sahip olduğu tüm kısıtlılıklara sahiptir. İkincisi, çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı kısmen azdır. Diğer taraftan, APRI ve FIB-4 indekslerinin

sadece klinik olarak siroz tanısı olan hastalardaki yeri değerlendirilmiştir, bu hastalarda karaciğer biopsisi olmadığı için fibrozis derecesi konusundaki sensitivite ve spesifiteleri değerlendirilmemiştir. Ek olarak, çalışmamıza dahil edilen siroz hastalarında tek bir nedenden ziyade tüm nedenler dikkate alınmıştır (31). Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı siroz tanısında biyopsi haricinde hastaların klinik semptomları, görüntüleme bulguları ve laboratuvar yöntemleri de kullanılmıştır. Bu nedenle APRI ve FIB-4 indekslerinin siroz tanısındaki sensitivite ve spesifiteleri olduğundan daha fazla bulunmuş olabilir.

SONUÇ

Karaciğer biyopsisi siroz tanısında önemini korumasına rağmen, komplikasyonlar ve yüksek maliyetli oluşu dikkate alındığında invazif olmayan yöntemlerin popülaritesini arttırmaktadır. Siroz ve fibrozis tanısında, giderek artan sayıda non-invazif yöntem ileri sürülmektedir. Bu yöntemlerin içerisinde ön sıralarda yer alan APRI ve FIB-4'ün çalışmamızda siroz tanısını desteklediği gösterilmiştir. APRI indeksinde 1,32 eşik değerinde siroz tanısında AUC=0,777 (sensitivite %48, spesifite %90), FIB-4 indeksinde 4,24 eşik değerinde AUC=0,863 (sensitivite %51, spesifite %97) olarak bulunmuştur. Her iki testte de yüksek spesifite yanında yetersiz bir duyarlılık görülmektedir.

Siroz tanısında hem APRI hem de FIB-4 indeksleri önemli non-invazif yöntemler arasındadır. Bu yöntemlerin klinik pratikte daha sık kullanılması siroz gelişen hastaların önceden belirlenmesine, yüksek maliyetli anti-viral tedavilerin uygun hastalara yönlendirilmesine rehberlik edecektir. Diğer taraftan önemli komplikasyonlara neden olabilen karaciğer biyopsisi gerekliliğini azaltacaktır. Ancak APRI ve FIB-4 yöntemlerinin sensitivite ve spesifite analizleri dikkate alındığında tek başına siroz tanısında yeterli olmadıkları söylenebilir. Bu nedenle tanı ve takip yöntemleri içerisine entegre edilerek, tanı veya tanının dışlanması diğer laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte dikkate alınması daha güvenli sonuçların alınmasını sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Forestier, J.B, Dumortier, J., Guillaud, O., Ecochard, M., Roman, S., Boillot, O., ve ark. Noninvasive diagnosis and prognosis of liver cirrhosis: a comparison of biological scores, elastometry, and metabolic liver function tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(5):532-40.
2. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, ve ark. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut.* 2008;57(9):1288-93.
3. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, ve ark. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2016;64(4):773-80.
4. Girleanu I, Trifan A, Singeap AM, Stoica OC, Cojocariu C, Stanciu C. Platelet Indices and Liver Fibrosis Evaluation in Chronic Hepatitis C. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(1):55-61.
5. Bruyn G, Graviss EA. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2001;1:6.
6. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, ve ark. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46(1):32-6.
7. Li Y, Chen Y, Zhao Y. The Diagnostic Value of the FIB-4 Index for Staging Hepatitis B-Related Fibrosis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e105728.
8. Wai CT, Greenson 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(2):518-26.
9. Wong S, Huynh D, Zhang F, Nguyen NQ. Use of aspartate aminotransferase to platelet ratio to reduce the need for FibroScan in the evaluation of liver fibrosis. *World journal of hepatology.* 2017;9(17):791-6.
10. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Impact of age on the diagnostic performances and cut-offs of APRI and FIB-4 for significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *Oncotarget.* 2017;8(28):45768-76.
11. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World journal of gastroenterology.* 2015;21(41):11567-83.
12. Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, ve ark. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *The American journal of gastroenterology.* 2005;100(3):616-23.
13. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology.* 1999;30(6):1529-30.
14. Lin CL, Liu CH, Wang CC, Liang CC, Su TH, Liu CJ, ve ark. Serum Biomarkers Predictive of Significant Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *Journal of clinical gastroenterology.* 2015;49(8):705-13.
15. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, ve ark. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-36.
16. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, ve ark. 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. *Digestive diseases and sciences.* 2011;56(9):2742-9.
17. Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012;31(8):1873-8.
18. Zhang YF, Shi H, Chen LB, Xu QH. [Value of FIB-4 for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B]. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi = Zhonghua shiyan he linchuang bingduxue zazhi = Chinese journal of experimental and clinical virology.* 2010;24(3):215-7.

19. Cheng J, Hou J, Ding H, Chen G, Xie Q, Wang Y, ve ark. Validation of Ten Noninvasive Diagnostic Models for Prediction of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. PLoS One. 2015;10(12):e0144425.
20. Xiao G, Zhu F, Wang M, Zhang H, Ye D, Yang J, ve ark. Diagnostic accuracy of APRI and FIB-4 for predicting hepatitis B virus-related liver fibrosis accompanied with hepatocellular carcinoma. Digestive and Liver Disease. 2016;48(10):1220-6.
21. Perazzo H, Pais R, Munteanu M, Ngo Y, Monneret D, Imbert-Bismut F, ve ark. Variability in definitions of transaminase upper limit of the normal impacts the APRI performance as a biomarker of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: "APRI c'est fini ?". Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2014;38(4):432-9.
22. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, ve ark. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease -- availability and accuracy of non-invasive methods. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;37(4):392-400.
23. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, ve ark. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology. 2009;49(1):97-105.
24. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Annals of internal medicine. 2013;159(5):372.
25. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1104-12.
26. Younossi Z. M. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. J. Hepatol. 2019, 70, 531–544.
27. Maurice J.; Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin. Med. 2018, 18, 245–250. 10.7861/clinmedicine.18-3-245.
28. Winarto J., Song D.G., Pan C.H. The Role of Fucoxanthin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:8203.
29. Schelbert S., Schindeldecker M., Drebber U., Witzel H.R., Weinmann A., Dries V., Schirmacher P., Roth W., Straub B.K. Lipid Droplet-Associated Proteins Perilipin 1 and 2: Molecular Markers of Steatosis and Microvesicular Steatotic Foci in Chronic Hepatitis C. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:15456
30. Kartasheva-Ebertz D., Gaston J., Lair-Mehiri L., Mottez E., Buivan T.-P., Massault P.-P., Scatton O., Gaujoux S., Vaillant J.-C., Pol S., et al. IL-17A in Human Liver: Significant Source of Inflammation and Trigger of Liver Fibrosis Initiation. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:9773.
31. Jastrzębska J., Daniel W.A. Cocaine-Induced Time-Dependent Alterations in Cytochrome P450 and Liver Function. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:1632