



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA FIB-4 VE APRI
SKORLARININ KLİNİK TANI İLE UYUMU**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. PINAR PEKER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ İBRAHİM HATEMİ

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde geçirdiğim öğrencilik ve sonrasında da asistanlık eğitimimi, dahiliye uzmanı olarak tamamlayabilme onur ve mutluluğu içindeyim. Bu süreçte emeğini ve desteğini esirgemeyen her zaman saygıyla anacağım fakülte hocalarıma çok teşekkür ederim.

Tez dönemimde danışmanlığımı üstlenen ,bu süreçte manevi desteğini ve mesleki deneyimini esirgemeyen değerli hocam Prof Dr ALİ İBRAHİM HATEMİ ' ye,

Anabilim Dalı başkanımız olarak görev yapan, bizi sabırla dinleyip yardımcı olmaya çalışan değerli hocam Prof Dr FUAT HULUSİ DEMİRELLİ ' ye ,

Tüm hayatım boyunca koşulsuz sevgi,sabır ve desteğiyle yanımda olan emek ve desteğini her zaman hissettiğim çok sevgili annem CANSAY PEKER 'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ	3
2.1.1. Genel anatomi	3
2.1.2. Lenfatik ve nöral bağlantılar	4
2.1.3. Vasküler yapılar	4
2.1.4. Biliyer sistem	5
2.2. SİROZ	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez	6
2.2.3. Klinik prezentasyon, laboratuvar bulguları ve görüntüleme	10
2.2.4. Görüntüleme	15
2.2.5. Karaciğer biyopsisi	16
2.2.6. Klinik seyir ve prognoz	17
2.2.7. Siroz tanısında kullanılan girişimsel olmayan yöntemler	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Etik kurul izni	24
3.2. Çalışmanın özellikleri	24
3.3. Çalışma protokolü	24
3.4. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	25
3.5. Çalışmadan dışlanma kriterleri	25
3.6. Çalışmada kullanılan test ve ölçekler	25
3.6.1. FİB-4	25

3.6.2. APRI.....	26
3.7. İstatiksel analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler	27
4.2. Laboratuvar verileri.....	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Siroz nedenleri.....	7
Tablo 2: Siroz kliniği ve bulguları	11
Tablo 3: Sirozun laboratuvar bulguları	14
Tablo 4: BT, MR ve USG incelemede siroz görüntüleme bulguları	16
Tablo 5: Karaciğer biyopsisinin başlıca endikasyonları	17
Tablo 6: Child sınıflaması.....	19
Tablo 7: Siroz tanısında tercih edilen invazif olmayan yöntemler	20
Tablo 8: Deneysel serum markerlarının siroz ve fibrozis tanısındaki yeri	23
Tablo 9: Sosyodemografik veriler ve etiyoloji	28
Tablo 10: Gruplarda laboratuvar verilerinin dağılımı.....	29
Tablo 11: Görüntüleme bulgularının dağılımı	30
Tablo 12: Tedavilerin dağılımı	31
Tablo 13: FIB-4 ve APRI skorlarının dağılımı	31
Tablo 14: FIB-4 ve APRI skorlarının siroz tanısındaki yeri	32
Tablo 15: FIB-4 ve APRI skorlarının siroz tanısını dışlamadaki yeri	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: Hastalarda siroz ve KKH etiyolojileri.....	28
Şekil 2: APRI değerlerinin ROC analizi	33
Şekil 3: FIB-4 skorunun ROC analizi	34



KISALTMALAR

FIB-4	: Fibrozis indeks 4
APRI	: Aspartat aminotransferaz/platelet oranı
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
PT	: Protrombin zamanı
INR	: International normalized ratio
ROC	: Receiver operating characteristic
KKH	: Kronik karaciğer hastalığı
NAYKH	: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
AKH	: Alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı
NASH	: Alkolik olmayan steatohepatit
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
TNF	: Tümör nekrozis faktörü
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
K	: Kupffer hücreleri
HS	: Hepatik stellat hücreleri
SE	: Sinüzoidal endotelyal hücreleri
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
MMP	: Matriks metalloproteinazları
IFN	: İnterferon
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz

ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
GİS	: Gastrointestinal sistem
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans
HCC	: Hepatoselüler karsinom
MELD	: Model for End Stage Liver Disease
TIMP	: Doku matriks metalloproteinazı

ÖZET

Kronik Karaciğer Hastalıklarında FIB-4 ve APRI Skorlarının Klinik Tanı İle Uyumunu

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 kullanılabilen 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. Bu çalışmanın amacı çeşitli etiyojilerdeki kronik karaciğer hastalarında APRI ve FIB-4'ün sirozun tahmin edilmesindeki performansını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya 67 hasta (29 siroz ve 38 kronik karaciğer hastasından oluşan kontrol grubu) dahil edildi. Demografik özellikler, kronik karaciğer hastalığı etiyojisi, karaciğer fonksiyon testleri, PT, INR gibi koagülasyon parametreleri analizlere dahil edildi. Çalışmamızda APRI (0.5 ve 2) ve FIB-4 (1.45 ve 3.25) indeksleri için en sık tercih edilen eşik değerlerin siroz tahminindeki yeri analiz edildi. Hastalarımızda sirozun tanımlanmasında APRI ve FIB-4 için Receiver operating characteristic (ROC) analizleri kullanıldı.

BULGULAR: Siroz grubunun yaş ortalaması 58.7 ± 11.9 yıl, kontrol grubunun ise 53.6 ± 12.4 yıldır. Siroz grubunda hastaların %13.8'i kadın, kontrol grubunda ise %50'si kadındır. En sık siroz etiyojisi hastaların % 37.9'unda kriptojenik, % 31'inde HBV ve % 13.8'inde Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığıdır. Kontrol grubunda en sık izlenen kronik karaciğer hastalıkları hastaların %55.3'ünde HBV, %21.1'inde kriptojenik, %7.9'unda HCV'dir. Siroz ve kontrol grubunda APRI ve FIB-4 skorları sırasıyla; 1.30 ± 0.74 , 0.75 ± 0.76 ve 4.67 ± 2.54 , 1.83 ± 1.05 'ti. FIB-4 ve APRI skorları sirotik hastalarda daha yüksekti ($p < 0.001$).

Siroz tanısında $APRI > 2$ 'nin sensitivitesi %10.3, spesifitesi %92.1'dir, $FIB-4 \geq 3.25$ 'in sensitivitesi %58.6, spesifitesi %86.8'dir. Sirozun dışlanmasında,

APRI \leq 0.5'in sensitivitesi %50, spesifitesi %89.6, FIB-4 \leq 1.45'ün sensitivitesi %39.4, spesifitesi %96.5'ti.

Siroz tanısında APRI ve FIB-4'ün AUROC değeri sırasıyla 0.777 (%95 GA; 0.665-0.888) ve 0.863 (%95 CI; 0.775-0.948). Siroz tanısında APRI ve FIB-4 için optimal eşik değerler sırasıyla 1.32 (%48 sensitivite, %90 spesifite) ve 4.24'tü (%51 sensitivite, %97 spesifite).

SONUÇ: Klinik pratikte kullanım için yüksek sensitivite ve spesifitede yeni eşik değerler oluşturmak için kronik karaciğer hastalarında, APRI ve FIB-4'ün yeni eşik değerlerini analiz ettik. Çalışmamızda ROC analizlerinde, siroz tanısı için optimal eşik değerin APRI için 1.32, FIB-4 için 4.24 olduğu görüldü.

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

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

ABSTRACT

Relationship with FIB-4, APRI Scores and the Clinical Diagnosis in Chronic Liver Diseases

OBJECTIVE: Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of cirrhosis, but has limitations such as being an invasive procedure, its high cost, and risk of rare but potentially life-threatening complications. These limitations of liver biopsy promote the development of noninvasive methods for assessments of cirrhosis. Among this 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. 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.

MATERIAL and METHODS: Sixty seven patients (29 patients with cirrhosis and 38 controls with chronic liver disease) were included in the study. Demographic features, etiology of chronic liver diseases, liver functions test, coagulation parameters such as PT, INR were included in the analyzes. In our study, the most preferred cut-offs for APRI (0.5 and 2) and FIB-4 (1.45 and 3.25) index were analyzed for prediction of cirrhosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed for APRI and FIB-4 to identify diagnosis of cirrhosis in our patients.

RESULTS: The mean age of the cirrhosis group and the control group were 58.7 ± 11.9 and 53.6 ± 12.4 respectively. In cirrhosis group, 13.8% of the patients were female and 50% in the control group. The most common causes of cirrhosis were cryptogenic in 37.9% of patients, HBV in 31% and NAFLD in 13.8%. The most common chronic liver diseases causes in control group were HBV in 55.3%, cryptogenic in 21.1%, HCV in 7.9%. APRI and FIB-4 scores in cirrhosis and control group were 1.30 ± 0.74 , 0.75 ± 0.76 and 4.67 ± 2.54 , 1.83 ± 1.05 respectively. FIB-4 and APRI scores were higher in cirrhotic patients ($p < 0.001$).

In diagnosis of cirrhosis, $APRI > 2$ had a sensitivity of 10.3% and specificity of 92.1%, and $FIB-4 \geq 3.25$ had a sensitivity of 58.6% and specificity of 86.8%. In ruling

out cirrhosis, $APRI \leq 0.5$ had a sensitivity of 50% and specificity of 89.6%, and $FIB-4 \leq 1.45$ had a sensitivity of 39.4% and specificity of 96.5%.

The AUROCs of APRI and FIB-4 for the diagnosis of cirrhosis were 0.777 (95% CI; 0.665-0.888) and 0.863 (95% CI; 0.775-0.948), respectively. The optimal cut off values of APRI and FIB-4 for the diagnosis of cirrhosis were 1.32 (sensitivity of 48%, specificity of 90%) and 4.24 (sensitivity of 51%, specificity of 97%), respectively.

CONCLUSION: 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. 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.

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.

Key Words: Cirrhosis, Chronic Liver Disease, APRI, FIB-4

1. GİRİŞ

Sıklıkla alkol kullanımı ve viral hepatitlerle ilişkili olan kronik karaciğer hastalığı (KKH) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KKH'nın ilk evreleri asemptomatik seyretme eğiliminde olan hepatit ve steatozla karakterizedir. Karaciğer inflamasyonu ile karakterize hepatit karaciğer hücre hasarına ve hücre yıkımına neden olmaktadır. İnflamasyon, fibrozis ve nekrozla karakterize döngülerin sürekli tekrarlanması KKH mortalitesinin başlıca nedeni olan sirozla sonuçlanmaktadır (1).

2011 yılında yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında KKH sıklığı yaklaşık %15 bildirilmiştir. NHANES çalışmasında en sık KKH nedenlerinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), non-alkolik steatohepatit (NASH), alkole bağlı karaciğer hastalığı (AKH), kronik hepatit B ve C enfeksiyonları ve hemakromatozis olduğu ifade edilmiştir. KKH sıklığının giderek artış göstermesi ise hastalığı daha önemli bir yere getirmektedir (2).

KKH'nın son dönemi olarak kabul edilen siroz histolojik olarak mikronodüler veya makronodüler formda, portal alanlarda fibröz septalarla karakterizedir. KKH tedavisi ve prognozu karaciğerde fibrozis varlığı ve derecesiyle oldukça yakından ilişkilidir (3). Siroz tanısında klinik inceleme, laboratuvar inceleme ve histolojik incelemeler kullanılmaktadır. Histolojik incelemeler siroz tanısında altın standart kabul edilmektedir. Ancak karaciğer biyopsisi komplikasyon riski taşıyan bir girişimsel işlemdir. Bu nedenle siroz tanısını değerlendirmek için güvenilir, girişimsel olmayan yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla öne sürülen yöntemler içerisinde transient elastografi (4), C-aminopirin nefes testi (3), indosiyanın yeşili plazma klerensi gibi metabolik karaciğer fonksiyon testleri, aspartat aminotransferaz/platelet oranı (APRI) (5), yaş, AST, platelet sayısı, ALT ile değerlendirilen fibrozis-4 skoru (FIB-4) (5), yaş platelet (AP) indeksi (6) yer almaktadır.

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ

2.1.1. Genel anatomi

Karaciğer morfolojik veya fonksiyonel anatomiye göre tariflenen başlıca üç loba (sağ, sol, kaudat) ve iki yüze (anterior ve posterior) sahiptir (8). Sağ üst kadranda konumlanan karaciğer, ligamentöz bağlantıları sayesinde pozisyonunu korumaktadır ve kostalar tarafından korunmaktadır. Avasküler yapıda olan ligamentleri Glisson kapsülü ile devamlılık göstermektedir (9).

Fonksiyonel karaciğer anatomisi ilk defa 1989 yılında Cantlie tarafından ileri sürülmüştür. Sonrasında Couinaud, Goldsmith ve Woodburne tarafından Cantlie'nin çalışmaları devam ettirilerek karaciğer üç ayrı loba ayrılmıştır: orta hepatik ven tarafından oluşturulan sağ ve sol loblar ile kaudat lob. Ayrıca sağ lob, sağ hepatik ven tarafından anterior ve posterior segmentlere ayrılırken, sol lob ise sol hepatik ven tarafından medial ve lateral segmentlere ayrılmıştır (10). 1957'de Couinaud tarafından oluşturulan sınıflamada ilk defa karaciğerin kendi vasküler ve biliyer drenajına sahip bağımsız fonksiyonel segmentlerden oluştuğu öne sürülmüştür. Günümüzde Couinaud sınıflaması, tariflenen segmentlerin ayrı ayrı rezeke edilebiliyor olması nedeniyle önemini korumaktadır (10).

Morfolojik olarak sağ ve sol lobu ayıran falsiform ligaman umblikus civarından başlar, karaciğerin anterior yüzüne kadar uzanır ve umblikal fissürle devamlılık gösterir. Falsiform ligamanın altında karaciğer boyunca hepatik venler vena cava inferiora boşalır (11). Ayrıca falsiform ligamanın altında oblitere umblikal ven (duktus venosus) kalıntısı olan ligamentum teres (round ligaman) bulunmaktadır. Ligamentum teres, umblikustan umblikal fissüre doğru uzanır ve sol karaciğer lobunu medial ve lateral segmentlere ayırır, ayrıca ligamentum venozumla bağlantılıdır. Ligamentum venozum kaudat lob ve anterior lob arasında, karaciğerin inferior yüzündeki fissürde seyretmektedir. Karaciğerin kraniyal tarafı konveks bir bölge olup ligamentöz veya periton bağlantısı içermemektedir. Karaciğerin bu çıplak alanı diyafragmaya fibröz dokularla bağlanmaktadır. Karaciğer arka kenarını diyafragmaya bağlayan periton

plikası olan koroner ligaman bu alanın anterior ve posterior kısımlarında uzanır. Koroner ligamanın karaciğer sol ucunda ön ve arka yaprakları birleşerek lig. triangulare sinistrum ve dextrumunu oluşturarak karaciğer diyafram bağlantısını güçlendirir. Karaciğer ile mide arasında omentum minus adı verilen periton uzantısı vardır. Omentum minusun duodenum ve porta hepatis arasındaki kısmına lig hepatoduodenale adı verilir (9). İnförior vena kava (İVC) karaciğerin kaudat lobu ve sağ hepatik lobu ile İVC ligamanları sayesinde yakın bir ilişki içerisindedir (12).

Gastrointestinal sistem karaciğerle sürekli anatomik ve fonksiyonel iletişim içerisindedir. Mide omentum minus ve gastrohepatik ligamanla sol karaciğer lobu ile komşudur. Gastrohepatik ligaman içerisinde vagusun hepatik kısmı bulunmaktadır. Çıkan kolonun transvers kolona geçiş yeri olan hepatik kıvrım sağ hepatik lobla komşudur. Duodenum ve portal yapılar da hepatoduodenal ligaman ve porta hepatis aracılığıyla karaciğerle direkt ilişkilidir. Safra kesesi segment IV ve V'in posterior yüzündeki fossada yer alır. Sistik kanal aracılığıyla koledok ile bağlantılıdır. Ayrıca sağ karaciğer lobunun altında retroperiton içerisinde sağ adrenal bez bulunmaktadır.

2.1.2. Lenfatik ve nöral bağlantılar

Karaciğer süperfisyal ve derin lenfatik ağa sahiptir (13). Derin lenfatik ağ hepatik venler aracılığıyla lateral frenik nodlara, portal ven dalları aracılığıyla hiluma doğru lenfatik drenajdan sorumludur. Süperfisyal lenfatik ağ Glisson kapsülü içinde anterior ve posterior yüzde konumlanmıştır. Anterior yüz primer olarak karaciğerin çıplak alanında frenik lenf nodlarına drene olur. Posterior yüzdeki ağ ise; hiler lenf nodlarına drene olmaktadır. Karaciğerin nöral inervasyonu oldukça kompleks olup tam olarak bilinmemektedir. Ancak parasempatik ve sempatik nöral inervasyonu olmadığı bilinmektedir. Sinir lifleri çölyak pleksus, alt torasik ganglion, sağ frenik sinir ve vagustan köken alır. Vagus torakstan abdomene geçişi sırasında anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior vagus omentum minus seviyesinden geçerken karaciğeri inerve eden sefalik ve hepatik dallara ayrılır (9).

2.1.3. Vasküler yapılar

Total kardiyak outputun önemli bir kısmını alan karaciğer hepatik arter ve portal ven ile ikili (dual) kanlanmaya sahiptir. Hepatik arter karaciğere gelen kanın daha az bir kısmını sağlarken, portal ven daha büyük bir kısmını (%70-75) sağlamaktadır. Arteryal

ve portal kan hepatik venöz sistem aracılığıyla sistemik dolaşıma drene olmadan önce hepatik sinüzoidlerde karışmaktadır.

Çölyak arterden köken alan arteria hepatica communis laterale doğru ilerlerken hepatik arter ve gastroduodenal arter dallarını vermektedir. Gastroduodenal arter kaudale ilerleyerek pilor ve duodenum proksimalini besler. Hepatik arter hepatoduodenal ligamanın medialinden geçerken sağ ve sol hepatik dallarına ayrılır.

Splenik ven ve superior mezenterik venin birleşiminden oluşan portal ven karaciğerin asıl kan kaynağını sağlar. Kapaksız olan portal ven basıncı 3-5 mmHg arasında olan düşük basınçlı bir vendir. Karaciğer hilusunda hepatoduodenal ligaman komşuluğunda sağ ve sol portal venler ayrılır. Sol portal ven kaudat lobları drene ederken; sağ portal ven karaciğer parankimi içinde veya çok yakınında seyredir. Karaciğerin venöz drenajından intrahepatik venler sorumludur. Bu venler birleşerek üç hepatik veni oluşturur ve İVC'ye drene olurlar. Kısa seyir gösteren sol ve orta hepatik venler ve daha uzun seyir gösteren sağ hepatik venler direkt olarak İVC'ye drene olurlar (9).

2.1.4. Biliyer sistem

İntrahepatik biliyer sistem safra oluşumu ve duodenuma transportundan sorumlu kanallardan oluşmuştur. Sağ hepatik duktus ve sol hepatik duktus birleşerek ductus communis'i oluştururlar. Ductus communis safra kesesinden çıkan ductus cysticusu katılarak ana safra kanalını oluşturur. Pankreatik duktus ana safra kanalına katıldıktan sonra duodenuma açılırlar. (9).

2.2. SİROZ

2.2.1. Epidemiyoloji

Sirozun dünya çapındaki prevalansı tanının objektif kriterlere dayandırılmaması, erken evrelerde asemptomatik seyretmesi nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından KKH'nın 2013 yılında Birleşik Devletlerde ölümün en sık 12. nedeni olduğunu, 36.000'den fazla ölüme yol açtığı bildirilmiştir (14). Başka bir çalışmada ise bildirilen mortalite oranlarının iki kat daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (15). Siroz prevalansı yapılan çalışmalarda bölgelere göre farklılık göstermektedir. Tayland'da 75.3/100.000 (16), Fransa'da

yapılan bir tarama programında %0.3, İngiltere ve İsviçre’de yapılan çalışmalarda ise 15.3-132.6 / 100.000 bildirilmiştir (17). Siroz prevalansında farklılık olmasında ülkelerin gelişmişlik düzeylerinin farklı olması, siroz tanısında kullanılan yöntemlerin değişkenlik göstermesi önemli bir etkidir.

NHANES çalışmasında çoğu KKH nedeninin zaman içerisinde aynı sıklıkta kalmasına rağmen özellikle NAYKH sıklığının artış gösterdiği ifade edilmiştir (2). Hepatit C ve alkolik karaciğer hastalığı KKH’nın majör nedenlerini oluşturmasına rağmen, NAYKH artık en sık nedeni oluşturmaktadır. Yakın bir zamanda yayınlanan United Network for Organ Sharing (UNOS) çalışmasında 2004-2013 yılları arasında karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalarda NAYKH sıklığının %170, alkolik karaciğer hastalığı sıklığının %45, HCV sıklığının %14 artış gösterdiği bildirilmiştir (18). Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde enfektif nedenlerin siroz etiyojisinde hala ön sıralarda yer aldığı bildirilmektedir.

Ülkemizde siroz sıklığı hakkındaki veriler oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte 1998-2001 yılları arasında 573 siroz hastasını değerlendiren bir çalışmada siroz etiyojisinden başlıca viral hepatit (%55.1) ve alkolün (%12.4) sorumlu olduğu bildirilmiştir (19).

2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Karaciğer sirozu çeşitli kronik karaciğer hastalıkları nedeniyle ortaya çıkan karaciğer hasarının ortak patolojik sonucudur (20, 21). Siroz etiyojisi coğrafi olarak değişkenlik göstermektedir, gelişmiş ülkelerde alkolizm, kronik HCV ve NAYKH en sık nedenleri oluştururken, Asya-Pasifik bölgelerinde kronik HBV öne çıkmaktadır (22, 23). Bunların haricinde sirozun nedenleri içerisinde hemakromatozis, Wilson hastalığı, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit de sayılabilir (24-27) (Tablo 1). Bazı vakalar ise idiopatik veya kriptojenik olabilmektedir. Son on yıl içerisinde, NAYKH Birleşik Devletler gibi batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedeni haline gelmiştir (28).

Tablo 1: Siroz nedenleri

Sık görülen nedenler	Nadir görülen nedenler
Kronik viral hepatit (Hepatit B ve C)	Otoimmün
Alkolik karaciğer hastalığı	Primer veya sekonder biliyer siroz
Hemakromatozis	Primer sklerozan kolanjit
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	İlaçla ilişkili karaciğer hasarı
Non-alkolik steatohepatit	Wilson hastalığı
	Alfa-1 antitripsin eksikliği
	Çölyak hastalığı
	Granülomatoz karaciğer hastalığı
	İdiopatik portal fibrozis
	Polikistik karaciğer hastalığı
	Enfeksiyon (Bruselloz, sifiliz, ekinokokkus vb)
	Sağ kalp yetmezliği
	Hereditör hemorajik telenjiektazi
	Veno-oklüzif hastalık

Gelişmiş ülkelerde 2004-2013 yılları arasında siroz etiyolojilerinden, non-alkolik steatohepatit, alkolik karaciğer hastalığı ve hepatit C virüsünün artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu yıllar arasında en belirgin artış non-alkolik steatohepatitte izlenmiştir (%145). Transplant bekleme listesinde hepatit C virüsünden sonra en sık ikinci nedeni oluşturmaktadır (18).

Siroz morfolojik olarak mikronodüler, makronodüler veya mikst tip şeklinde ayrılmaktadır. Mikronodüler siroz 3mm'den küçük nodüllerle karakterizedir ve alkol, hemakromatozis, hepatik venöz tıkanıklık ve kolestatik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir. 3mm'den büyük nodüllerle karakterize olan makronodüler sirozda ise neden sıklıkla kronik viral enfeksiyonlardır. Ancak, bu tarihsel sınıflamanın önemli sınırlılıkları vardır. Birincisi, etiyolojiye spesifik değildir, ikincisi, hastalık sürecinde karaciğerin morfolojik görünümü değişebilmektedir. Mikronodüler siroz sıklıkla makronodüler siroza progrese olmaktadır. Üçüncüsü, bugün kullanılan serolojik markerlar siroz etiyolojisi hakkında daha spesifik bilgiler sağlamaktadır. Anti-

mitokondriyal antikorların primer biliyer siroz hastaları için %98 spesifiteye sahip olması, morfolojik sınıflamadan daha kesin sonuçlar vermektedir. Son olarak, karaciğer morfolojisine karar verilmesinde cerrahi veya laparoskopi gibi girişimsel işlemler tercih edilmektedir. Ancak günümüzde daha az invazif yöntemler tercih edilmektedir (29).

Siroz etiyojisinin bilinmesi hastalık sürecinin tahmin edilmesi, prognozun belirlenmesi, hastaya verilecek danışmanlık hizmetini belirlemektedir. Aynı zamanda genetik veya bulaşıcı enfeksiyöz hastalıklardan diğer aile bireylerinin korunmasını sağlamaktadır (30).

Siroz patogenezinin çok faktörlü olmasına rağmen, bazı patolojik özellikler tüm siroz nedenleri için ortaktır. Bu özellikler içerisinde hepatositlerin nekrozu, dejenerasyonu, karaciğer parankiminin fibrotik doku ve rejenerasyon nodülleri ile yer değiştirmesi ve karaciğer fonksiyonlarında kayıp yer almaktadır (31). Kronik karaciğer hastalıklarının siroza ilerlemesinde fibrozis önemli bir basamaktır (20). Siroz tedavisinde ilk başlarda moleküler patogenetik mekanizmaların bilinmemesi nedeniyle etkili bir ajan olmamasına rağmen, günümüzde karaciğer transplantasyonu haricinde progresyonu yavaşlatacak, bazı vakalarda siroz patogenezinin tersine çevirecek farmakolojik mekanizmalar yer almaktadır.

Karaciğer parankimal (hepatosit vb.) ve parankimal olmayan hücreler tarafından çevrelenmiştir. Hepatik sinüzoidler üç farklı parankimal olmayan hücre tipi tarafından oluşturulmaktadır: karaciğer sinüzoidal endotelial hücreleri (SE), Kupffer hücreleri (K) ve hepatik stellat hücreleri (HS). Hem parankimal, hem de parankimal olmayan hücre tipleri fibrozis ve siroz patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. HS hücreleri (İto hücreleri, perisinüzoidal hücre, vitamin A'dan zengin hücre) disse aralığında yer almaktadır ve başlıca fonksiyonları vitamin A depolanmasıdır (31, 32). Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) beta, tümör nekrozis faktörü (TNF) ve Interlökin-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle HS hücreleri aktifleşir. Hücre proliferasyonu, hücre migrasyonu, miyofibroblastlara dönüşerek kontraksiyonu, büyük miktarda kollajen üretimiyle karakterize olan HS hücrelerinin aktifleşmesi, hepatik fibrozisin başlaması ve progresyonunda önemli bir adımdır (33).

Sinüzoid duvarını oluşturan SE hücreleri fenestralara sahiptir (34). Endotel fenestraları sıvı, elektrolit ve partiküllerin kan ve parankimal hücreler arasında değişimi

kolaylaştıran dinamik bir filtreye sahiptir (35). Kronik alkol kullanımı fenestraların bozulması ile sonuçlanmakta ve sonuçta fenestra sayısı azalmaktadır (36). Sirotik karaciğerde fenestrasız sinüzodilere sık rastlanmaktadır. Hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda SE hücrelerinin IL-33 sekrete ederek HS hücrelerini aktive ettiği ve fibrozisi uyardığı ifade edilmiştir (37). Substrat değişiminin bozulması ile karaciğer fonksiyonlarında aşamalı bir azalma izlenmektedir (38).

Stellat makrofaj hücreleri olan K hücreleri retikuloendotelial sistemin bir parçasıdır, sinüzoid duvarındaki makrofajlardan oluşmaktadır (39). Viral enfeksiyon, alkol, yüksek yağlı diyet ve demir depolanması gibi faktörler K hücrelerini aktive etmektedir. Aktive K hücreleri hepatositleri parçalayarak, zararlı moleküllerin açığa çıkmasına neden olur (40). K hücreleri aracılı karaciğer inflamasyonunun karaciğer hasarı ve fibrozisini ağırlaştırdığı ileri sürülmektedir(41). K hücreleri aynı zamanda SE hücrelerinin aktivasyonunda ve fibrozis oluşumunda görevlidir.

Primer parankim hücresi olan hepatositler fibrozis ve siroz gelişiminde komplike rollere sahiptir. Çoğu hepatotoksik ajanın hedefi olan hepatositler kronik karaciğer hastalığında apoptotize ve kompanse edilebilir rejenerasyona uğramaktadır (42). Hasar gören hepatositler reaktif oksijen ürünleri (ROS) ve fibrotik mediatörlerin salınımına neden olarak HS hücrelerin aktivasyonu ve miyofibroblastların fibrotik etkilerini indüklemektedir(43). Karaciğer hasarında hepatositlerin apoptozisine sık rastlanmaktadır, doku inflamasyonu, fibrozis oluşumu ve siroz gelişimine katkı sağlamaktadır. HCV enfeksiyonu ve alkol tüketiminin hayvan modellerinde hepatosit apoptozisine neden olduğu gösterilmiştir (44). Kronik HCV enfeksiyonu ise hepatositlerin hücre döngüsünde, G1 arestine neden olduğu bilinmektedir (45). Hepatositler aynı zamanda matriks metalloproteinazların (MMP) major kaynağıdır. MMP'lerin siroz patogeneğinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (46).

Karaciğer parankim ve parankimal olmayan hücrelerin yanında sitokin ağının da siroz gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır. HS hücreleri için güçlü bir mitojen olan PDGF fibröz dokularda fazla eksprese edilmektedir, PDGF aktivitesi karaciğer fibrozisi ile birlikte artış göstermektedir (47). Virüsler, kimyasallar, mekanik karaciğer hasarı gibi faktörler K hücrelerinin PDGF sentezlemesine ve sekrete etmesine neden olmaktadır (48). PDGF'nin aynı zamanda MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 ekspresyonunu regüle ettiği, kolajenaz aktivitesini azaltarak, ekstraselüler matriks yıkımını azalttığı

gösterilmiştir (49). TGF-beta karaciğer fibrozisinde bilinen en güçlü fibrozis indükleyicidir (50). HS hücrelerden ve miyofibroblastlardan sentezlenen TGF-beta seviyeleri karaciğer fibrozisinde artış gösterip, sirozda maksimum seviyeye ulaşmaktadır (51). Aynı zamanda hepatositlerin apoptozisini indükleyip, DNA sentezini inhibe etmektedir (52). Monosit, makrofaj ve K hücrelerinde üretilen TNF-alfa; proinflamatuvar ve sitotoksik etkiye sahiptir. Karaciğer fibrozisi sürecinde, TNF-alfa; HS hücrelerinin aktivasyonu ve ekstraselüler matriks sentezinde önemli role sahiptir (53).

İnterferon ailesi ekstraselüler sinyal molekülleridir. Lökositler viral enfeksiyonlarına sekonder olarak IFN-alfa ve IFN-beta sentezlerken, T hücreleri çeşitli antijen ve mitojenlere tepki olarak IFN-gama sekrete etmektedir. IFN'ların anti-viral etkileri iyi bilinmektedir (54). IFN ile tedavi edilen hastalarda virüsün eradikasyonu sağlanamadığında bile, karaciğer fibrozisi gerilemektedir (55). İnterferonların haricinde IL 1, IL-6, IL-17, IL-10, IL-22 gibi sitokinlerin siroz patogenezinde sorumlu olduğu gösterilmiştir (56).

2.2.3. Klinik prezentasyon, laboratuvar bulguları ve görüntüleme

Kronik karaciğer hastalığı komplikasyon gelişinceye kadar asemptomatik seyretmekte ve tanı almamaktadır. Hastaların büyük kısmı bu nedenle ileri dönemde başvurmaktadır. Ancak tanı almadan kaybedilen hastaların çoğunda otopsi çalışmalarında siroz varlığı gösterilmektedir (57). Asemptomatik siroz tanısında, insidental laboratuvar ve radyolojik görüntüleme çalışmaları değerlidir.

Siroz klinik manifestasyonları ,spesifik olmayan semptomlar (anoreksi, kilo kaybı, güçsüzlük, yorgunluk vb.) ve hepatik dekompanseman semptomlarından (sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal sistem kanaması, abdominal distansiyon, asit, hepatik ensefalopati nedeniyle konfüzyon vb.) oluşmaktadır. Siroz komplikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir (30).

Tablo 2: Siroz kliniği ve bulguları

Semptomlar		Fizik muayene bulguları	
Anoreksi	Kilo kaybı	Hepatomegali	Splenomegali
Güçsüzlük	Yorgunluk	Spider anjiyom	Palmar eritem
Kas krampları	Amenore/metroraji	Çomak parmak	Muehrcke tırnakları
İmpotans	İnfertilite	Duputren kontraktürü	Jinekomasti
Libidoda kayıp	Sarılık	Asit	Testiküler atrofi
Koyu renkli idrar	Kaşıntı	Aksillar tüy kaybı	
Hematemez/melena	Abdominal distansiyon	Kaput medusa	
Ödem	Konfüzyon	Parotis bezinde büyüme	
		Cruveilher-Baumgarten üfürümü	
		Sarılık	
		Fetor hepaticus	
Laboratuvar testleri		Görüntüleme	
Aminotransferazlarda yükselme (AST:ALT > 1)		Yüzey nodüleritesinde artış	
ALP yüksekliği (normalin üst sınırının 2-3 katı)		Karaciğer ekojenitesinde artış	
GGT yüksekliği	Trombositopeni	Sağ lob atrofisi	
Lökopeni	Nötropeni	Kaudat ve sol lob hipertrofisi	
Anemi		Küçük, nodüler karaciğer	
Hiperbilirubinemi	Hiponatremi	Asit	
Serum kreatinin yüksekliği		Hepatoselüler karsinom	
Serum albumin seviyesinde azalma		Portal/splenik/süperior mezenterik ven trombozu	
PT zamanında yükselme		Protosistemik kollateraller	

Siroz tanısında yararlanılan laboratuvar testleri içerisinde; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ALP, GGT, Bilirubin, Albumin, PT, immün globülinler, sodyum, anemi parametreleri, tam kan sayımı yer almaktadır. Sık görülen laboratuvar bulguları içerisinde; serum bilirubin, aminotransferaz yüksekliği, ALP/GGT yüksekliği, PT uzaması, INR artışı, hiponatremi ve trombositopeni yer almaktadır. Siroz hastalarında ALT ve AST orta düzeyde yükselmiştir. Ancak normal aralıkta olması sirozu dışlamamaktadır (30). Çoğu kronik hepatit formunda (alkol dışındaki nedenlerde) AST/ALT oranı 1'in altındadır. Ancak kronik hepatit siroza ilerledikçe, AST/ALT oranı tersine dönmektedir (58). Siroz hastalarında ALP genellikle artmıştır, ancak üst limitin 2-3 katından yüksek beklenmemektedir. Primer sklerozan kolanjit veya primer biliyer siroz hastalarında daha yüksek seviyeler izlenebilir. Karaciğer hastalığında ALP seviyeleri spesifik bir bulgu olmasa da GGT seviyeleriyle korelasyon göstermektedir. Etiyolojisi alkol olan siroz hastalarında, GGT seviyelerindeki yükseklik daha belirgindir. Bunun muhtemel nedeni alkol kaynaklı hepatik mikrozomal GGT'nin karaciğer dışına sızmasıdır (59).

Kompanse sirozda , bilirubin seviyeleri normal olabilir, ancak siroz progresyonunda artış göstermektedir. Primer biliyer siroz hastalarında serum bilirubin seviyelerindeki yükselme kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (60).

Karaciğerde sentezlenen albümin seviyelerindeki düşüş, karaciğerin sentez fonksiyonundaki bozulmaya işaret etmektedir. Bu nedenle, sirozun derecelendirilmesinde albümin seviyesi yardımcıdır. Ancak kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, protein kaybıyla karakterize enteropatilerde ve malnutrisyonda da albümin seviyelerinde düşüş izlenmektedir (61).

Koagülasyon kaskadında görevli proteinlerin çoğu karaciğerde üretilmektedir. Bu nedenle, protrombin zamanı karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtmaktadır. Hepatik disfonksiyon artış gösterdikçe protrombin zamanının artması beklenmektedir. Koagülasyon proteinlerine ek olarak hastalarda dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), fibrinolizis, vitamin K eksikliği, disfibrinojenemi görülebilir, bu faktörler kanamaya yatkınlığı arttırmaktadır (62).

Asiti olan siroz hastalarında serbest suyun atılamaması nedeniyle, hiponatremi sık görülmektedir. Bu nedenle anti-diüretik hormon seviyelerinde artış görülmektedir.

Siroz son dönem karaciğer hastalığına ilerledikçe; hiponatremi belirginleşebilmektedir. Siroz progresyonu kreatinin seviyelerinde progresif artışla karakterize hepatorenal sendromla sonuçlanabilmektedir (63).

Siroz hastalarında izlenen hematolojik anomalilerin başında trombositopeni, lökopeni ve anemi gelmektedir (64). Trombositopeninin başlıca nedeni konjestif splenomegali ve portal hipertansiyondur. Dalağın genişlemesi dolaşımdaki trombosit kitlesinin %90'ının sekastrasyonu ile sonuçlanabilir. Ancak, bu durum trombosit sayısının 50.000'nin altına inmesiyle nadiren sonuçlanır. Trombopoetin seviyelerindeki azalmanın, trombositopeniye katkı sağladığı ileri sürülmektedir. Sirozda görülen aneminin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Akut veya kronik GIS kanaması, folat eksikliği, alkolün direkt toksisitesi, hipersplenizm, kemik iliği supresyonu, kronik hastalık anemisi ve hemolizin ortak etkisi sonucunda anemi gelişmektedir (65).

Portal venöz dolaşımdaki bakteriyel antijenlerin porto-sistemik şantlar nedeniyle lenfoid dokulardan uzaklaşması sonucunda siroz hastalarında globülinler artma eğilimindedir. IgG seviyelerindeki belirgin artış aynı zamanda otoimmün hepatit varlığına işaret edebilir. Primer biliyer siroz hastalarının yaklaşık %90'unda IgM seviyeleri artmıştır (66).

Siroz hastalarının %15-30'unda diyabetes mellitus görülmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların önemli bir kısmında insülin direnciyle karşılaşmaktadır. Kronik hepatit C hastalarında da diyabet siktir (67). Laboratuvar parametreleri ve bu parametrelerde meydana gelen değişimlerin nedeni tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Sirozun laboratuvar bulguları

Laboratuvar testi	Değişim	Neden
AST ve ALT	Sıklıkla normal veya hafif yüksek	Hasarlı hepatositlerden sızma, AST:ALT oranı 1'in üzerindedir (özellikle de alkolik sirozda)
ALP	PBC ve PSC haricinde 3 kattan daha az artmıştır	Kolestazis
GGT	ALP'ye kıyasla karaciğere daha spesifik, aktif alkoliklerde yüksek	Kolestazis
Bilirubin	GGT ve ALP'den sonra yükselmektedir, mortalitenin önemli bir belirleyicisi	Kolestazis, hepatosit ve renal atılım fonksiyonlarının azalması
Albumin	İleri evre sirozda azalır	Karaciğerde üretimin azalması, asit içine sekestre edilmesi,
PT	İleri evre sirozda azalır	Faktör V/VII'in karaciğerde üretiminin azalması
İmmün globülinler	Artmıştır	Antijen taşıyan portal venöz kanın lenf dokularına şantı
Sodyum	Hiponatremi	Antidiüretik hormon aktivitesinin artması nedeniyle böbrekler yoluyla suyun atılamaması
Anemi	Makro, normo, mikrositik anemi	Folat eksikliği, hipersplenizm, direkt toksisite, gastraintestinal kan kaybı
Trombosit	Trompositopeni	Hipersplenizm, hepatik trombopoetin üretiminin azalması
Lökopeni	Lökopeni	Hipersplenizm

2.2.4. Görüntüleme

Siroz tanısında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinin yararı olmasına rağmen, siroz tanısında altın standart yöntem histolojik incelemedir. Siroz için etiyolojik bir neden varlığında, görüntüleme yöntemlerinin spesifitesi yükselmektedir. Görüntüleme yöntemlerinde hepatik yapılarda düzensizlik, kaudat lob hipertrofisi, splenomegali, kollateral venler izlenebilmektedir (68). Bu bulgular varlığında portal ven trombozu, parazitik hastalıklar ve hematolojik anormallikler gibi diğer durumlar dışlanmalıdır. Radyolojik incelemelerin normal olması kompanse sirozu dışlayamamaktadır. Radyoloji siroz tanısından ziyade, komplikasyonlarının tanısında yardımcıdır.

Ucuz, kolay ulaşılabilir ve güvenli olması nedeniyle USG karaciğer yapısının gösterilmesinde değerlidir. Sirozdan şüphelenildiğinde ve/veya portal hipertansiyon varlığında ilk basamak görüntüleme yöntemi USG'dir. Sirotik karaciğer USG ile nodüler ve hiperekojen izlenmektedir (69). Sağ lobda atrofi, sol lob ve kaudat lobda hipertrofi görülmektedir. Portal hipertansiyon için B-mode USG'den ziyade Doppler USG daha yardımcıdır. Diğer taraftan hepatoselüler karsinom (HCC) şüphesinde ilk tercih edilmesi gereken yöntem USG'dir. Ancak sensitivitesi ve spesifitesi BT ve MR görüntülemeden daha düşüktür (70).

USG'de nodüler lezyonlar varlığında, multifazik MR veya BT ile lezyon değerlendirilmelidir. Siroz şiddetinin gösterilmesinde konvansiyonel BT ve MR yararlı değildir (71). Karaciğer steatozu ve hemakromatoziste demir ve yağ içeriğinin gösterilmesinde MR görüntüleme etkindir (72). Yakın zamanda kullanılmaya başlanan elastografi yöntemleri ile karaciğer doku sertliği ve fibrozis varlığı gösterilebilmektedir (73). Tablo 2 ve Tablo 4'te görüntüleme bulguları özetlenmiştir (74).

Siroz tanısında diagnostik değeri yüksek olan bulgu, hastalığın erken fazında da izlenen ve mutlaka ileri inceleme gerektiren karaciğer yüzey nodüleritesidir (75, 76). Yüksek frekanslı transducer kullanımı ile USG'nin tanı doğruluğunu arttırmaktadır. Yalancı pozitif sonuçlar nadirdir, ancak fulminan hepatit gibi tablolar da bildirilmiştir. Karaciğer yüzey nodüleritesi ile portal ven ortalama akım hızının 12 cm/sn altında olması ciddi fibrozisi olan kronik hepatit hastalarını, siroz hastalarından %80 doğrulukla ayırmaktadır (77).

Tablo 4: BT, MR ve USG incelemede siroz görüntüleme bulguları

Karaciğer morfolojisi değişimleri	Karaciğer yüzey nodülaritesi (tüm görüntüleme yöntemlerinde izlenebilir, yüksek frekanslı B-mode USG ile daha iyi vizüelize edilebilir) Eko paterninde kabalaşma (USG), heterojen dansite ve nodüler patern (BT) Sol lob hipertrofisi, segment IV atrofisi (BT ve MR ile daha iyi vizüelize edilir), safra kesesi fossasında genişleme (BT ve MR) Kaudat lob hipertrofisi Sol hepatik lobun medial segmentinde azalma
Hepatik venler	Doppler incelemede normal plastisitenin kaybı veya daralma Doğrusallıkta değişim Hepatik ven duvar ekojenitesinde homojenliğin kaybı
Hepatik arter	Çap ve tortuositede artış (BT)
Portal venöz sistem	Portal venlerde dilatasyon (≥ 13 mm.), splenik ven ve süperior mezenterik vende dilatasyon (≥ 11 mm) Portal ven kan akım hızında azalma Portal ven kan akımında geri dönüş
Dalak	Splenomegali (USG'de çap > 12 cm ve/veya alan ≥ 45 cm ²)
Porto-sistemik kollateral sirkülasyon varlığı	
Perihepatik asit	

2.2.5. Karaciğer biyopsisi

Siroz tanısında altın standart olan biyopsi ile aynı zamanda fibrozis ve inflamasyon evrelemesi yapılabilmektedir. Komplikasyonları, invazif bir yöntem olması ve ulaşımın zor olması nedeniyle klinik-labarotuar olarak siroz tanısı mümkün olmadığı; nadiren biyopsi ile siroz tanısının doğrulanması gerekmemektedir (78, 79). Alternatif tanısal yöntemlerin kullanıma girmesi ve siroz tanısında önemli tanısal doğruluğa sahip olması nedeniyle son on yılda karaciğer biyopsisi kullanımı dramatik bir şekilde azalmıştır. Şu an için karaciğer biyopsisini gerekli kılan önemli ve en sık

senaryo dekompanse alkolik siroz ile ciddi alkolik hepatit ayrımının yapılması gerekliliğidir. Bu iki senaryonun ayrılması için kullanılabilecek kanıta dayalı başka bir yöntem henüz önerilmemiştir (80).

Karaciğer biyopsisi radyoloji eşliğinde perkütan, transjuguler veya laparoskopik yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Büyük çaplı iğneler kullanıldığında kanama riski artmaktadır. Biyopsi yapılan hastaların %2-3'ünde komplikasyon nedeniyle hospitalizasyon gerekmektedir. Komplikasyonların büyük çoğunluğu (%60) ilk iki saat içerisinde gerçekleşirken, daha azı (%20) ilk 24 saat içerisinde görülmektedir (81). Tablo 5'te karaciğer biyopsisinin başlıca endikasyonları özetlenmiştir.

Tablo 5: Karaciğer biyopsisinin başlıca endikasyonları

Perkütan karaciğer biyopsisi	Transjuguler karaciğer biyopsisi
Çeşitli etiyolojilerde diffüz karaciğer hastalığı	Hepatik venöz basınç gradientinin paralel ölçüm ihtiyacı
Kökene bilinmeyen anormal karaciğer testleri	Perkutan yol için kontrendikasyon varlığı
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	Şiddetli alkolik hepatit varlığı şüphesi
Otoimmün hepatit	Etiyolojisi bilinmeyen akut karaciğer yetmezliği
Fokal lezyonlar	Sirotik olmayan portal hipertansiyon şüphesi
	Hematolojik hastalarda anormal karaciğer testleri

2.2.6. Klinik seyir ve prognoz

Siroz klinik seyri ve prognozu siroz etiyolojisine ve altta yatan nedeninin tedavisine bağlıdır. HCV'ye bağlı sirozda yıllık dekompanse siroza geçiş sıklığı %4, HBV'ye bağlı sirozda ise %10'dur. HCC insidansı ise yılda %2-7 arasında değişmektedir. Alkolik sirozda alkol tüketimine devam edilmesi dekompanseasyonu hızlandırmaktadır. Dekompansasyon görüldüğünde mortalite 5 yılda %85 gibi yüksek bir rakama çıkmaktadır (30).

Karaciğer hasarının gösterilmesi ve aynı zamanda prognozun tahmin edilmesi için klinik ve laboratuvar parametreleri temel alan çok sayıda sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Sade olması, prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle Child-Pugh-Turcotte sınıflaması yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Child sınıflaması A, B ve C olan hastaların bir yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %100, %80 ve %45 bildirilmiştir (82). Child evresi hastaların cerrahi müdahaleye yanıtı ve varis kanaması gibi komplikasyonları değerlendirmektedir (83). Child sınıflaması Tablo 6’da gösterilmiştir.

Karaciğer transplantasyon olanağının sınırlı olması nedeniyle geliştirilen diğer bir yöntem Model for End Stage Liver Disease (MELD) sınıflamasıdır, özellikle kısa dönem mortaliteyi tahmin etmektedir (84). MELD skoru şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$\text{“MELD Score} = 10 * ((0.957 * \ln(\text{Creatinine})) + (0.378 * \ln(\text{Bilirubin})) + (1.12 * \ln(\text{INR}))) + 6.43\text{”}$$

Siroz hastalarının etiyojisinden bağımsız olarak, MELD sınıflamasının en iyi mortalite tahmini ilk 3 içindir. Kreatinin, bilirubin ve INR ile hesaplanmaktadır. Ancak asit gibi portal hipertansiyon özelliklerini içermemektedir. Karaciğer transplantasyonu yapılmazsa kaybedilecek hastaların tespit edilmesini sağlamaktadır. MELD skoru 9’un altında olduğunda 3 aylık mortalite oranı %1,9-3,7 iken; 40’in üzerinde olduğunda 3 aylık mortalite %71-100’e çıkmaktadır (85). Child ve MELD skorları albümin replasmanı yapılması, diüretiklerle asitin ortadan kaldırılması gibi tedavi yöntemlerinden etkilenmektedir. Bu nedenle, zaman içerisinde artan MELD skorları siroz şiddeti ve prognozu için daha iyi bir belirleyicidir (86).

Tablo 6: Child sınıflaması

Puan	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Medikal olarak kontrol altında	Kötü kontrol
Asit	Yok	Medikal olarak kontrol altında	Kötü kontrol
Bilurubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	< 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

Child kategorisi	Child A: 5-6 puan	Child B: 7-9 puan	Child C: 10-15 puan
Yaşam beklentisi (yıl)	15-20	4-14	1-3
Perioperatif mortalite (%)	10	30	80

2.2.7. Siroz tanısında kullanılan girişimsel olmayan yöntemler

20.yüzyılın ortalarına kadar kronik karaciğer hastalıklarının tanısı oldukça ileri evrelerde ante-mortem olarak yapılabilmekteydi (87). Karaciğer hastalıklarında kullanılan ölçülebilen ilk non-invazif markerlar karaciğer enzimlerinin serum seviyeleri olmuştur. ALP ve transaminazlar 1930 ve 1955-56 yıllarında kullanılmaya başlanmıştır. 1958 yılında Menghini tarafından “bir saniye karaciğer biyopsi” tekniği ileri sürülmüştür. Biyopsi ile birlikte karaciğer hastalıkları hakkındaki veriler genişlemiştir. Tedavi edilmesi gereken hastaların belirlenmesi için karaciğer hasarını daha etkin gösterebilen yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur, ancak karaciğer biyopsisi veya ALT, AST, ALP ve platelet sayılarının tek başına yeterli olmadığı görülmüştür. Bu nedenle Child ve Turcotte, Maddrey ve ark’ı tek parametrelerin birleştirildiği yeni formüller oluşturmuştur (88-90). Biyomarker veya marker panellerinin kombine edilmesi son yıllarda klinik kullanımda sık tercih edilmektedir. Sık kullanılan yöntemler tablo 7’de özetlenmiştir. Biyopsiye bağlı risklerin olması, biyopsinin ulaşılabilirliğinin az olması,

tekrarlanabilirliğinin sınırlı olması siroz tanısında ve izleminde girişimsel olmayan yöntemleri ön plana çıkarmıştır.

Tablo 7: Siroz tanısında tercih edilen invazif olmayan yöntemler (87)

Test	Parametre	Prognoz	Sensitivite	Spesifite
APRI	AST, platelet	Fibrozis	81	55
		Siroz	77	75
FIB-4	Platelet, AST, ALT, yaş	Fibrozis	64	68
		Siroz	90	58
Fibrotest	Haptoglobulin, alfa2-makroglobulin, apolipoprotein A1, GGT, bilirubin	Fibrozis	92	38
		Siroz	83	76
Forn indeksi	Yaş, platelet, GGT, kolesterol	Fibrozis	88	52
		Siroz	98	27
HA	Hyaluronan	Fibrozis	-	-
		Siroz	65	86
Hepaskor	Bilirubin, GGT, Hyaluronan, alfa 2 makroglobulin, yaş, cinsiyet	Fibrozis	66	79
		Siroz	72	86
Fibrometre	Platelet, PT, AST, Hyaluronan, alfa 2 makroglobulin, yaş, üre	Fibrozis	69	81
		Siroz	62	87

AST/ALT oranı

Karaciğer fonksiyon testleri olarak isimlendirilen AST ve ALT aslında karaciğer hasarı göstergeleridir. Birlikte daha fazla bilgi sağlamaktadır. De Ritis ve ark'ı 1957 yılında önerdikleri AST/ALT oranının viral hepatitlerde sıklıkla 1'in altında olduğu görülmüştür. Siroz geliştiğinde ise; bu oranın 1'in üzerine çıktığı görülmektedir (91). Ancak AST/ALT oranı 1'in altında olduğunda; siroz tanısını daha iyi dışlamaktadır (92). 2015 yılında "European Association for the Study of the Liver" tarafından basit ve kompleks serum testlerinin sirozu dışlamada %90'ın üzerinde prediktif değere sahip olduğu, ancak siroz tanısı için prediktif değerlerinin düşük olduğu ifade edilmiştir (93).

APRI

AST/platelet oranını olan bu yöntem “APRI = [AST level (/ULN)/Platelet counts (10⁹/L)] × 100” formülü ile hesaplanmaktadır. Siroz ve fibrozis tanısında makul bir doğruluğa sahip ve basit bir yöntemdir (94). Özellikle HCV hastalarında değerlendirilmiştir. 40 çalışmayı ve 8739 hastayı değerlendiren bir meta-analizde belirgin fibrozis varlığı (≥ F2) için APRI skorunun eğri altında kalan alanının (AUC) 0.77 olduğu, şiddetli fibrozis için ((≥ F3) için 0.83 olduğu ifade edilmiştir. Siroz tanısında AUC değeri ise 0.83 bildirilmiştir (95). HBV hastaları için de benzer sonuçlar bildirilmiştir (96). İleri evre fibrozisin dışlanmasında kompleks yöntemlerle benzer olduğu yakın zamanlı çalışmalar tarafından doğrulanmıştır (97, 98). Yapılan bir meta-analizde (22 çalışma, 4266 hasta) fibrozis ve siroz için APRI skorunun AUC değeri sırasıyla 0.76 ve 0.82 ifade edilmiştir. Belirgin fibrozis için 0.5 eşik değerinin %81 sensitivite ve %50 spesifite göstermektedir. Belirgin fibrozis prevalansı %40 olduğunda bu eşik değer negatif prediktif değerinin %80 olduğu, karaciğer biyopsi gerekliliğini %35 azalttığı bildirilmiştir. Siroz tanısında “1” eşik değeri ise %76 sensitivite, %71 spesifite göstermektedir. Siroz prevalansı %15 olduğunda, “1” eşik değerinin negatif prediktif değeri %91’dir (99). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) rehberlerinde hepatit C hastalarında siroz ve fibrozis derecesinin değerlendirilmesi için elastografi ve fibrotest gibi daha fazla kaynak gerektiren yöntemlerden önce APRI ve FIB-4 indekslerinin kullanılabileceği ifade edilmiştir (100).

FIB-4

AST, ALT, yaş ve platelet sayısı ile şu şekilde hesaplanmaktadır:

“The FIB-4 indeks = [yaş (yıl) × AST (IU/L)]/[platelet count (10⁹/L) × ALT (IU/L)]^{1/2}”

İlk başlarda HIV ve HCV hastalarında değerlendirilen bu yöntem, 2015 yılında Xiao ve ark’ı tarafından hepatit B hastalarında siroz varlığındaki yeri değerlendirilmiştir. APRI skorunun siroz için AUC değeri 0.726, FIB-4 skorunun 0.844 bildirilmiştir (101, 102). Kullanımının kolay olması, basit parametrelerle hesaplanabilmesi nedeniyle sık tercih edilmektedir. Çok sayıda çalışmada HBV ve HCV hastalarında siroz tanısında değerli olduğu bildirilmiştir (98, 103-105).

Fibrotest

Beş serum markerını kombine eden (alfa 2 makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobulin, GGT, bilirubin) bu yöntem sık tercih edilen paneller arasındadır (106). Fibrotest skoru karaciğer hasarı ile korelasyon göstermektedir. 8 çalışmanın meta-analizinde, ileri fibrozis için AUC değeri 0.84 ifade edilmiştir (107). Ancak hafif fibrozis varlığında hassas değildir. Enfeksiyon varlığında alfa 2 makroglobulin ve haptoglobulin seviyelerinin değişmesi nedeniyle fibrotest sonuçları değişmektedir. Hastaların tedavisi ile birlikte skorlar azalmaktadır (108).

Forn indeksi

Platelet, kolesterol, yaş ve GGT değerlerini birleştiren bu yöntemin belirgin fibrozis için AUC değeri 0.76, siroz için AUC değeri 0.87 bildirilmiştir. Bu skorlar APRI skorlarıyla benzer bulunmuştur (109). Anti-viral tedavi sırasında skorlarda azalma görülmektedir.

Hyaluronan

Ekstraselüler matrikste bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir molekül olan hyaluronan ekstraselüler matriks döngüsüne katıldıktan sonra karaciğer tarafından hızlı bir şekilde alınıp endotelial hücreler tarafından yıkılmaktadır. Hyaluronan seviyelerinin artması, hyaluronan üretiminin artması veya klerensinin azalmasına işaret etmektedir. Bu nedenle, hyaluronan seviyelerinin artışının inflamatuvar aktivite veya fibrozisle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Kronik HCV hastalarında, siroz için hyaluronan AUC değerleri 0.79 bildirilmiştir (110).

Hepaskor

Hyaluronan ile yaş, cinsiyet, alfa 2 makroglobulin, bilirubin ve GGT değerlerini kombine etmektedir. AUC değerinin siroz için yüksek (0.89) olmasına rağmen, belirgin fibrozis için değeri diğer testlerden üstün değildir (111).

Fibrometre

Echosens (Paris, Fransa) tarafından patenti alınmış olan Fibrometre, glikoz, AST, ferritin, trombosit, ALT, vücut ağırlığı ve yaşı özel bir formülle birleştirir (112).

Yakın zamanda yapılan bir derlemede Fibrometre'nin siroz için AUC değeri 0.91, belirgin fibrozis için 0.82 bildirilmiştir (111).

Sirometre

Echosens tarafından patenti alınan Sirometre, Fibrometre ile aynı parametreler üzerinden hesaplanmaktadır. Ancak siroz için spesifitesi daha yüksektir (113).

Kanıtı dayalı veri sayısı yeterli olan yukarıdaki markerların haricinde, hakkında daha fazla çalışma yapılması gereken, şu an için deneysel kabul edilen serum markerları da bulunmaktadır. Bu markerların çoğu ekstraselüler matriks metabolizması ile ilişkilidir. Bu markerlar tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Deneysel serum markerlarının siroz ve fibrozis tanısındaki yeri (87)

Test	Açıklama	Prognoz	Sensitivite	Spesifite
PIINP	Prokollajen tip III amino terminal peptid	Belirgin Fibrozis	74	75
		Siroz	64	66
PINP	Kollajen tip I'in N-terminal propeptidi	Belirgin Fibrozis	70	73
		Siroz	63	73
YKL-40	Ekstraselüler matriks remodelling sürecinde görevli bir glikoprotein	Belirgin Fibrozis	78	81
		Siroz	80	71
TIMP	Doku matriks metalloproteinazı	Belirgin Fibrozis	66	72
		Siroz	91	65
Sh2a+ ALT	sH2a: Soluble H2a, ALT; Alanin aminotransferaz	Belirgin Fibrozis	65	85
		İleri fibrozis ve Siroz	-	-

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik kurul izni

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapıldı (Tarih:01.09.2017 ve Onay No:1068). Çalışmamız Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2. Çalışmanın özellikleri

Çalışma tanımlayıcı, retrospektif ve kontrollü çalışma niteliğindedir.

3.3. Çalışma protokolü

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji poliklinik takibinde olan ve klinik bulgular, radyolojik, laboratuvar ve endoskopik bulguların kullanılması ile siroz tanısı alan ve kontrol grubu olarak da siroz tanısı almamış, kronik karaciğer hastalıkları nedeniyle takip edilen hastaların dosyaları retrospektif şekilde incelendi. Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen, izlenmiş veya halen izlenmekte olan hastalar dahil edildi. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri sonrasında siroz grubunda 29 hasta, kontrol grubunda 38 hasta ile çalışma gerçekleştirildi.

Gastroenteroloji poliklinik takibinde olan ve klinik bulgular, radyolojik, laboratuvar ve endoskopik bulguların kullanılması ile siroz tanısı alan hastaların dosyaları incelendi ve tanı anındaki bulguları ile FIB-4 ve APRI skorları retrospektif olarak hesaplandı. Klinik olarak siroz tanısı almamış kronik karaciğer hastaları kontrol grubu olarak tanımlandı. Dosya verilerinin incelenmesi sırasında; radyolojik olarak karaciğerin konturunun lobule olması, splenomegali ve asit bulgularından 3' ünün birden olması ; splenomegali, asit ve özefagus varisi bulgularının 3 'ünün birden mevcut olması ya da karaciğer konturlarında lobülasyon, asit ve varis birlikteliği ; klinik olarak karaciğer sirozu olarak kabul edildi. Asit olmadan diğer özelliklerden (splenomegali, varis ve kontür düzensizliği) 2 ' sinin olması durumunda; laboratuvar parametrelerine

bakıldı. 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 edildi.

FİB-4 \geq 3.25 ve APRI skoru $>$ 2 değerlerinin siroz tanısındaki sensitivite ve spesifitesi değerlendirildi. Tam tersine FİB-4 $<$ 1.45 ve APRI \leq 0.5 değerlerinin sirozun dışlanmasındaki sensitivite ve spesifitesi değerlendirildi.

3.4. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Hastalar;

- 1- 18 yaşından buyk olmak
- 2- Yukarıda belirtilen bulgulara göre siroz tanısı almak

Kontrol grubu;

- 1- 18 yaşından buyk olmak
- 2- Yukarıda belirtilen bulgulara göre siroz tanısı almamış kronik karaciğer hastalığı olması

3.5. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Malign karaciğer tümörleri ve karaciğer metastazı olan hastalar

3.6. Çalışmada kullanılan test ve lekler

3.6.1. FİB-4

Dört parametre ile hesaplanmaktadır: AST, ALT, yaş ve PLT. FİB-4 skoru Vallet-Pichard (105) tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada geliştirilmiştir, 592 HCV hastasının değerlendirildiği bu çalışmada belirgin fibrozis için FİB—4 skorunun pozitif prediktif değerinin %82 olduğu bildirilmiştir. Siroz ve fibrozis için çok sayıda eşik değer tanımlanmıştır. Siroz tanısıyla uyumlu eşik değerler 2.9-3.6 arasında bildirilirken, sirozun dışlanmasında bildirilen eşik değerler 1.45-1.62 arasında ifade edilmiştir. Çalışmamızda 1.45 ve 3.25 eşik değerleri kabul edilmiştir (114). Ancak ROC

analizi ile kendi çalışmamızın en iyi sensitivite ve spesifiteye sahip eşik değeri de oluşturulmuştur.

3.6.2. APRI

AST/PLT oranını ifade eden APRI skoru karaciğer fibrozisi ve sirozun tanımlanmasında kullanılan non-invazif yöntemler arasındadır. Wai ve ark'ı (94) tarafından 2003 yılında 192 kronik HCV enfeksiyonu olan hastada geliştirilmiştir. Bu çalışmada APRI skorunun belirgin fibrozis için pozitif prediktif değerinin %51 olduğu, siroz tanısı için %81 olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda 0.5 ve 2.0 eşik değerleri kabul edilmiştir (115, 116). Ancak çalışmamızın en iyi eşik değerleri ROC analizi ile oluşturulmuştur.

APRI ve FİB-4 skorunun HBV nedeniyle gelişen siroz ve fibrozis için de önemli olduğu güncel çalışmalar tarafından doğrulanmıştır (117).

3.7. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. APRI ve FİB-4'ün siroz tanısındaki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, pozitif olabilirlik oranı, negatif olabilirlik oranı ve doğruluğu dört gözlü tablo ile hesaplandı. APRI ve FİB-4'ün siroz tanısındaki en iyi spesifite ve sensitiviteye sahip değeri ROC (reciever operator characteristics curve) analizi belirlendi. APRI ve FİB-4'ün siroz tanısındaki değerinde AUC (eğri altında kalan alan) kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

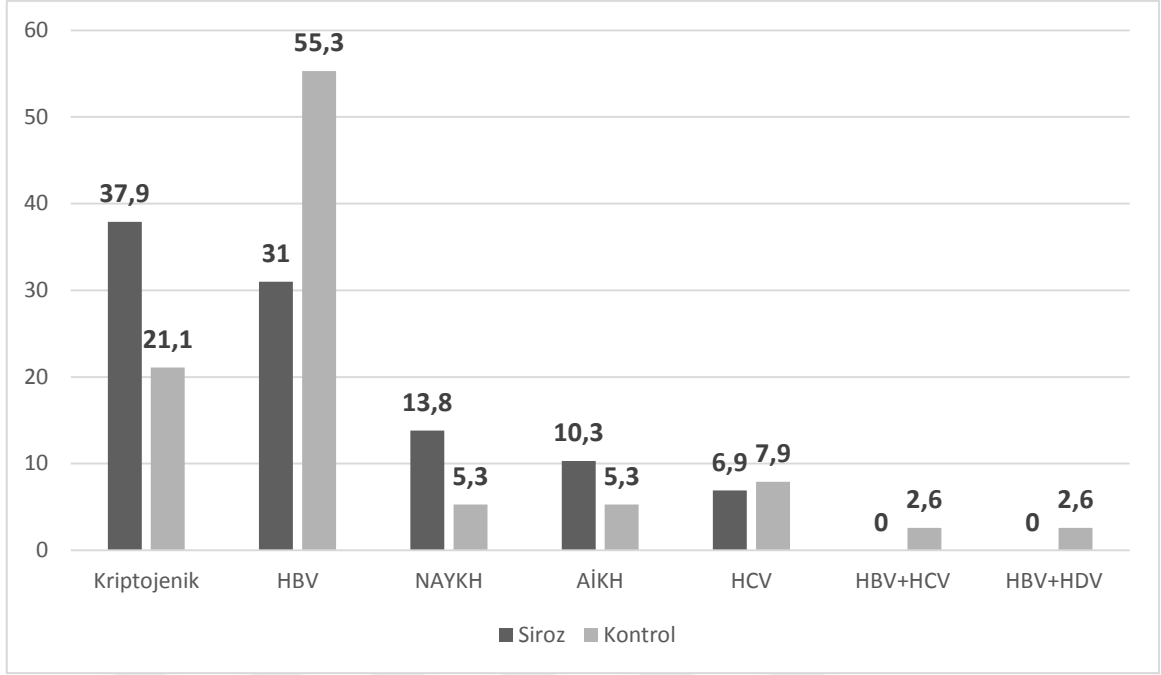
4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler

Çalışmada siroz grubunda 29 hasta, kontrol grubunda 38 hasta yer almaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 55.8 ± 12.4 yıldır (median 57 yıl, 24-78 yıl aralığında). Siroz grubunun yaş ortalaması 58.7 ± 11.9 yıl (median 59 yıl, 24-78 yıl aralığında), kontrol grubunun yaş ortalaması 53.6 ± 12.4 yıldır (median 55.5 yıl, 26-76 yıl aralığında).

Hastaların %65.7'si (n=44) erkek, %34.3'ü (n=23) kadındı. 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) kadındı.

KKH etiyojisi, hastaların %44.8'inde (n=30) HBV, %28.4'ünde (n=19) kriptojenik, %9'unda (n=6) NAYKH, %7.5'inde (n=5) AİKH, %7.5'inde (n=5) HCV, %1.5'inde (n=1) HBV+ HCV, %1.5'inde (n=1) HBV + HDV'ydi. Siroz etiyojisi hastaların %37.9'unda (n=11) kriptojenik, %31'inde (n=9) HBV, %13.8'inde (n=4) NAYKH, %10.3'ünde (n=3) Alkol ilişkili karaciğer hastalığı (AİKH), %6.9'unda (n=2) HCV'ydi. Kontrol grubunda KKH etiyojisi, hastaların %55.3'ünde (n=21) HBV, %21.1'inde (n=8) kriptojenik, %7.9'unda (n=3) HCV, %5.3'ünde (n=2) AİKH, %5.3'ünde (n=2) NAYKH, %2.6'sında (n=1) HBV + HCV, %2.6'sında (n=1) HBV + HDV'ydi.



Şekil 1: Hastalarda siroz ve KKH etiyolojileri

Gruplar arasında yaş açısından farklılık izlenmedi ($p=0.095$). Siroz grubunda erkek cinsiyet kontrol grubundan daha sıklıkla ($p=0.002$). 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 fazlaydı.

Tablo 9: Sosyodemografik veriler ve etiyoloji

		Siroz	Kontrol	p
Yaş*		58.7 ± 11.9	53.6 ± 12.4	0.095
Cinsiyet**	Erkek	25 (86.2)	19 (50)	0.002
	Kadın	4 (13.8)	19 (50)	
Etiyoloji**	Kriptojenik	11 (37.9)	8 (21.1)	0.129
	HBV	9 (31)	21 (55.3)	0.048
	NAYKH	4 (13.8)	2 (5.3)	0.226
	AYKH	3 (10.3)	2 (5.3)	0.433
	HCV	2 (6.9)	3 (7.9)	0.878
	HBV+HCV	0	1 (2.6)	0.379
	HBV+HDV	0	1 (2.6)	0.379

*Mann Whitney U testi

**Ki-kare testi

4.2. Laboratuvar verileri

AST seviyesi siroz grubunda 44.1 ± 29.9 U/l, kontrol grubunda 36.7 ± 25.8 U/l'ydı. Gruplar arasında AST seviyesi açısından farklılık yoktu ($p=0.111$). ALT seviyesi siroz grubunda 33.5 ± 28.7 U/l, kontrol grubunda 46.5 ± 48.4 U/l'ydı. Gruplar arasında ALT seviyesi açısından farklılık yoktu ($p=0.349$). Albumin seviyesi siroz grubunda 3.1 ± 1.2 g/dl, kontrol grubunda 4.2 ± 0.7 g/dl'ydı. Albumin seviyesi siroz grubunda kontrol grubundan daha düşüktü ($p<0.001$). Total Bilirubin seviyesi siroz grubunda 1.5 ± 1.0 mg/dl, kontrol grubunda 0.6 ± 0.3 mg/dl'ydı. Total Bilirubin seviyesi siroz grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). Direkt Bilirubin seviyesi siroz grubunda 0.7 ± 0.7 mg/dl, kontrol grubunda 0.2 ± 0.1 mg/dl'ydı. Direkt Bilirubin seviyesi siroz grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). ALP seviyesi siroz grubunda 118 ± 75 U/l, kontrol grubunda 86 ± 45 U/l'ydı. Siroz grubunda ALP seviyesi daha yüksekti, ancak gruplar arasındaki fark anlamlılığa ulaşamadı ($p=0.064$). PLT seviyesi siroz grubunda 138 ± 140 $10^3 \times \mu\text{L}$, kontrol grubunda 200 ± 104 $10^3 \times \mu\text{L}$ 'ydı. PLT seviyesi siroz grubunda kontrol grubundan daha düşüktü ($p<0.001$). INR seviyesi siroz grubunda 1.2 ± 0.1 , kontrol grubunda 1.0 ± 0.1 'di. INR seviyesi siroz grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). PT seviyesi siroz grubunda 13.8 ± 4.2 sn, kontrol grubunda 11.9 ± 3.0 sn'ydı. PT seviyesi siroz grubunda daha uzundu ($p<0.001$).

Tablo 10: Gruplarda laboratuvar verilerinin dağılımı

	Siroz		Kontrol		p
	Median	Ortalama \pm SS	Median	Ortalama \pm SS	
AST (U/l)	36	44.1 ± 29.9	24.5	36.7 ± 25.8	0.111
ALT (U/l)	26	33.5 ± 28.7	25.5	46.5 ± 48.4	0.349
ALB (g/dl)	3.4	3.1 ± 1.2	4.3	4.2 ± 0.7	<0.001
T.BİL(mg/dl)	1.1	1.5 ± 1.0	0.6	0.6 ± 0.3	<0.001
D.BİL(mg/dl)	0.5	0.7 ± 0.7	0.2	0.2 ± 0.1	<0.001
ALP (U/l)	109	118 ± 75	81	86 ± 45	0.064
PLT($10^3 \times \mu\text{L}$)	103	138 ± 140	188	200 ± 104	<0.001
INR	1.2	1.2 ± 0.1	1.0	1.0 ± 0.1	<0.001
PT (sn)	14.7	13.8 ± 4.2	12.1	11.9 ± 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

Tüm hastaların %98.5'i (n=66) endoskopi, %58.2'si (n=39) USG, %35.8'i (n=24) MR, %6'sı (n=4) BT ile değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemleri sonucunda, hastaların %67.2'sinde (n=45) karaciğer konturlarında düzensizlik, %55.2'sinde (n=37) splenomegali, %4.5'inde (n=3) hepatomegali mevcuttu.

Siroz hastalarının %96.6'sinde (n=28) karaciğer konturlarında düzensizlik, %89.7'sinde (n=26) splenomegali mevcuttu. Kontrol grubunda hastalarının %44.7'sinde (n=17) karaciğer konturlarında düzensizlik, %28.9'unda (n=11) splenomegali, %7.9'unda (n=3) hepatomegali mevcuttu. Siroz grubunda karaciğer kontur düzensizliği (p<0.001) ve splenomegali (p<0.001) sıklığı kontrol grubundan daha fazlaydı. Hepatomegali (p=0.122) sıklığı gruplar arasında benzerdi.

Hastaların %48.5'inde (n=32) özefagus varisi mevcuttu. Siroz grubunda hastaların %86.2'sinde (n=25) özofageal varis varken, kontrol grubunda hastaların %18.9'unda (n=7) vardı. Özofageal varis sıklığı siroz grubunda daha fazlaydı (p<0.001).

Tablo 11: Görüntüleme bulgularının dağılımı

	Siroz (n=29)	Kontrol (n=38)	p
KC kontur düzensizliği (+)	28 (96.6)	17 (44.7)	<0.001
Varis (+)	25 (86.2)	7 (18.9)	<0.001
Splenomegali (+)	26 (89.7)	11 (28.9)	<0.001
Hepatomegali (+)	0	3 (7.9)	0.122

**Ki-kare testi*

Hastaların %28.4'ü (n=19) beta-bloker, %23.9'u antiviral (%17.9'u (n=12) tenofovir, %3'ü (n=2) lamivudin, %1.5'i (n=1) ledipasvir + sofosbuvir, %1.5'i (n=1) entekavir, %14.9'u (n=10) spironolakton, %11.9'u (n=8) furosemid, %3'ü (n=2) peg interferon kullanmaktaydı.

Antiviral (p=0.966) ve peg interferon (p=0.210) kullanım sıklıkları gruplar arasında benzerken, beta-bloker (p=0.002), spironolakton (p<0.001) ve furosemid (p=0.007) kullanım sıklıkları siroz grubunda daha fazlaydı.

HBV'ye bağılı siroz olanların %66.7'si (n=6) antiviral kullanırken, HBV si olan ancak siroz gelişmemiş hastaların %38.1'i (n=8) antiviral tedavi almaktaydı (p=0.151).

Tablo 12: Tedavilerin dağılımı

	Siroz (n=29)	Kontrol (n=38)	p
Antiviral	7 (24.1)	9 (23.7)	0.966
Beta-bloker	14 (48.3)	5 (13.2)	0.002
Spirolonlakton	10 (34.5)	0	<0.001
Furosemid	7 (24.1)	1 (2.6)	0.007
Peg interferon	0	2 (5.3)	0.210

**Ki-kare testi*

Hastaların ortalama APRI skoru 0.99 ± 0.79 'du (median 0.75, 0.13-3.69 aralığında), ortalama FIB-4 skoru 3.06 ± 2.32 'ydi (median 2.30, 0.29-10.41 aralığında). Siroz grubunda ortalama APRI skoru 1.30 ± 0.74 , kontrol grubunda 0.75 ± 0.76 'ydi. Siroz grubunun APRI skoru kontrol grubundan daha yüksekti (p<0.001). Siroz grubunun ortalama FIB-4 skoru 4.67 ± 2.54 , kontrol grubunun 1.83 ± 1.05 'di. Siroz grubunun FIB-4 skoru kontrol grubundan daha yüksekti (p<0.001).

Tablo 13: FIB-4 ve APRI skorlarının dağılımı

	Siroz (n=29)	Kontrol (n=38)	p
APRI	1.30 ± 0.74	0.75 ± 0.76	<0.001
FIB-4	4.67 ± 2.54	1.83 ± 1.05	<0.001

**Mann Whitney U testi*

FIB-4 skoru 3.25 ve üzerinde olduğunda siroz hastalarını diğer kronik karaciğer hastalarından oluşan kontrol grubundan %58 sensitivite, %86 spesifite ile ayırmaktaydı. APRI skoru 2'nin üzerinde olduğunda, siroz hastalarını kontrol grubundan %10 sensitivite, %92 spesifite ile ayırmaktaydı.

Tablo 14: FIB-4 ve APRI skorlarının siroz tanısındaki yeri

	FIB-4 \geq 3.25	APRI $>$2
Sensitivite	%58.62	%10.34
Spesifite	%86.84	%92.11
Pozitif Olabilirlik Oranı	4.46	1.31
Negatif Olabilirlik Oranı	0.48	0.97
Pozitif Prediktif Değer	%77.27	%50
Negatif Prediktif Değer	%73.33	%57.38
Doğruluk	%74.63	%56.72

**Ki-kare testi*

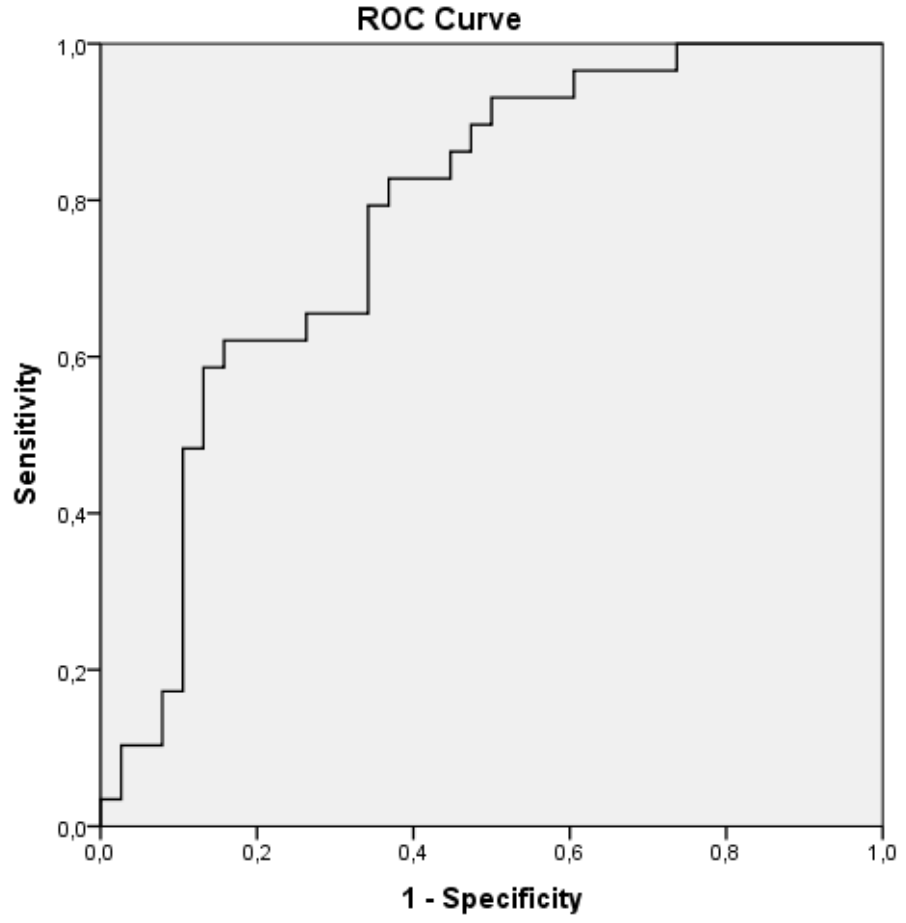
FIB-4 skoru 1.45 olduğunda kronik karaciğer hastalarını siroz hastalarından %39 sensitivite, %96 spesifite ile ayırmaktaydı. APRI skoru 0.5 ve altında olduğunda kronik karaciğer hastalarını siroz hastalarından %50 sensitivite, %89 spesifite ile ayırmaktaydı.

Tablo 15: FIB-4 ve APRI skorlarının siroz tanısını dışlamadaki yeri

	FIB-4 $<$ 1.45	APRI \leq0.5
Sensitivite	%39.47	%50
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

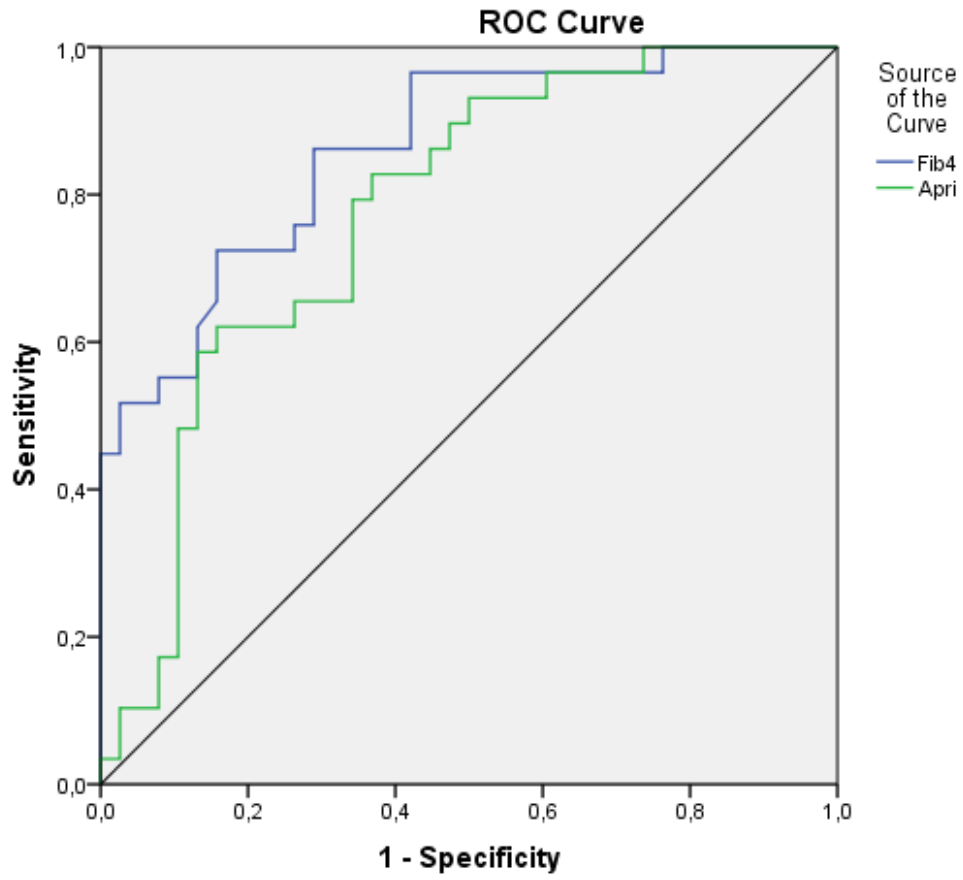
**Ki-kare testi*

ROC analizinde siroz tanısında en iyi APRI skorunun 1,32 olduğu görüldü. APRI için 1.32 eşik değer olarak kabul edildiğinde siroz tanısındaki sensitivitenin %48, spesifitenin %90 olduğu görüldü (AUC=0.777, %95 GA 0.665-0.888, p<0.001).



Şekil 2: APRI değerlerinin ROC analizi

ROC analizinde siroz tanısında en iyi FIB-4 skorunun 4.24 olduğu görüldü. FIB-4 için 4.24 eşik değeri olarak kabul edildiğinde; siroz tanısındaki sensitivitenin %51, spesifitenin %97 olduğu görüldü (AUC=0.863, %95 GA 0.775-0.948, $p<0.001$).



Şekil 3: FIB-4 skorunun ROC analizi

5. TARTIŞMA

20.yüzyılın ortalarına kadar ante mortem şekilde tanı alan karaciğer hastalıkları sıklıkla siroz ortaya çıktıktan sonra anlaşılabilmekteydi (118,119). Aminotransferazların bulunuşuyla hız kazanan tanı sürecinde, karaciğer biyopsisine kadar hızlı bir gelişme izlenmiştir. 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 (87). Bu yöntemlerin siroz tanısında kullanılabilirlikleri hakkında daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır (120, 121).

Bu nedenle çalışmamızda, APRI ve FIB-4 indekslerinin klinik olarak siroz tanısı alan hastalardaki yerinin değerlendirilmesi, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerinin belirlenmesi, siroz tanısında en iyi sensitivite ve spesifiteye sahip eşik değerlerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu siroz grubunda, diğer kronik karaciğer hastalıklarından oluşan kontrol grubuna kıyasla APRI ve FIB-4 skorlarının daha yüksek olmasıydı. FIB-4 ≥ 3.25 'in siroz tanısındaki sensitivitesi %58, spesifitesi %86'yken APRI > 2 'nin sensitivitesi %10, spesifitesi %92'ydi. FIB-4 < 1.45 'in siroz tanısını dışlamadaki sensitivitesi %39, spesifitesi %96'yken APRI ≤ 2 'nin sensitivitesi %50, spesifitesi %89'du. ROC analizinde siroz tanısındaki en iyi eşik değer (sensitivite %48, spesifitesi %90) APRI için 1.32'ydi. (AUC=0.777, %95 GA 0.665-0.888, $p<0.001$). Benzer şekilde en iyi eşik değer (sensitivite %51, spesifitesi %97) FIB-4 indeksi için 4.24'tü (AUC=0.863, %95 GA 0.775-0.948, $p<0.001$). Bu bulgular 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 öngörmede yararı kısıtlıdır. Çalışmamızda testlerin sensitivite ve spesifite analizlerinin bu yöntemlerin tek başına tanıda

kullanılmayacağına işaret etmekteydi. Yapılan çalışmaların çoğunda APRI ve FIB-4'ün siroz tanısında önemli olduğu bildirilmesine rağmen, çeşitli eşik değerler, değişen sensitivite ve spesifite değerleri bildirilmiştir.

Vallet-Pichard ve ark'ı (105) 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'ın 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 mevcuttur. Li ve ark'ı (122) tarafından 2017 yılında 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 (123) 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 değerli (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 (95) 2011 yılında yaptıkları meta-analizde 40 çalışma ve 8739 HCV hastasının 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 (96) 2011 yılında 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) 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'ı 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'ı (124) tarafından 2010 yılında 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. 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'ı (125) tarafından 2015 yılında 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.

Siroz tanısında invazif olmayan yöntemler 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'ı (126) tarafından yakın bir zamanda 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 fibrozis ile korele olmasına rağmen, HCC'nin eşlik ettiği hastalarda siroz için tanı değerinin azaldığı bildirilmiştir. 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'ı (127) 2014 yılında 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. 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'ı (128) tarafından 2013 yılında 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. Neveau ve ark'ı (129) tarafından 2009 yılında 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 (102, 105, 130). Ancak NAYKH hastalarında özellikle fibrozis tanısında AUC değerinin 0.80 olduğu, hastaların %60'ında biyopsi gerekliliğini azalttığı ifade edilmiştir (131). Viral nedenler dışında da FIB-4 hakkındaki sonuçlar olumlu yönde olmasına rağmen kesin bir sonuca varmak için yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tüm etiyolojiler değerlendirildiği için sonuçlarımız dikkatli yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda siroz etiyolojileri içerisinde kriptojenik nedenler (%37.9), HBV (%31), NAYKH (%13.8), AIKH (%10.3), HCV (%6.9) yer almaktaydı. Ek olarak erkek cinsiyet siroz grubunda daha fazlaydı. En sık nedenin viral hepatitlerin oluşturması diğer çalışmalar tarafından desteklenmekteydi. Hsiang ve ark'ı (132) tarafından Yeni Zelanda'da yapılan çalışmada 746 siroz hastası değerlendirilmiştir. Siroz hastalarından %37.3'ünde neden HBV, %24.1'inde alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı, %22.3'ünde HCV, %16.4'ünde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıydı. Bununla birlikte Nilsson ve ark'ı (133) tarafından yakın bir zamanda İsviçre'de yapılan çalışmada siroz epidemiyolojisinde en büyük payın alkol ilişkili karaciğer hastalığına ait olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamız kesitsel çalışma niteliğinde olmayıp siroz epidemiyolojisinin kapsamlı olarak ele alındığı bir çalışma dizaynında değildi. Bu nedenle çalışmamızda izlenen oranların ülkemiz verilerine genellebilir özellikte değildir. Diğer taraftan çalışmalar arasında farklılık izlenmesinde; toplumlar arasındaki gelişmişlik düzeyinin farklı olması, kültürel düzeyin çeşitliliği ve etnik grupların farklı olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Siroz grubunda kontrol grubuna kıyasla albümin, PLT seviyesi daha düşük, INR, ALP, bilirubin seviyeleri daha yüksek, PT daha uzundu. ALT ve AST seviyeleri benzerdi. Bulgularımız karaciğer sirozunda başta sentez olmak üzere karaciğer fonksiyonlarının bozulduğuna işaret etmekteydi. Bu laboratuvar profili siroz için iyi bilinen veriler arasındadır (134).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. 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 fibroz derecesi konusundaki sensitivite ve spesifiteleri değerlendirilmemiştir. Ek olarak, çalışmamıza dahil edilen siroz hastalarında tek bir nedenden ziyade tüm nedenler dikkate alınmıştır. Viral hepatitlere bağlı siroz hastalarının yanında, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı da yer almaktaydı. 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.

6. 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 içerisinde entegre edilerek, tanı veya tanının dışlanması diğer laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte dikkate alınması daha güvenli sonuçların alınmasını sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Ribeiro RT, Marinho RT, Sanches JM. Classification and staging of chronic liver disease from multimodal data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2013;60(5):1336-44.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(6):524-30.
3. Forestier J, Dumortier J, Guillaud O, Ecochard M, Roman S, Boillot O, et al. 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.
4. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut.* 2008;57(9):1288-93.
5. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. 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.
6. 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.
7. de 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.
8. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg.* 1982;6(1):3-9.
9. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. *The Surgical clinics of North America.* 2010;90(4):643-53.
10. Couinaud C. *Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales.* Paris: Masson 1957.
11. Jamieson G. *The anatomy of general surgical operations.* 2nd edition. Edinburgh (NY): Churchill Livingstone/Elsevier 2006. p. 8–23.
12. Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H, Yorifuji H, Ishikawa H, et al. Close relation between the inferior vena cava ligament and the caudate lobe in the human liver. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2007;14(3):297-301.
13. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surgical Clinics of North America.* 2004;84(2):413-35.

14. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Nouredin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016;64(6):1969-77.
15. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2013;145(2):375-82 e1-2.
16. Rattanamongkolgul S, Wongjitrat C, Puapankitcharoen P. Prevalence of cirrhosis registered in Nakhon Nayok, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2010;93 Suppl 2:S87-91.
17. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
18. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
19. Ökten A. Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2003;7/3.
20. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2013;145(2):375-82.e1-2.
21. Qua CS, Goh KL. Liver cirrhosis in Malaysia: peculiar epidemiology in a multiracial Asian country. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26(8):1333-7.
22. Lv GC, Yao JM, Yang YD, Zheng L, Sheng JF, Chen Y, et al. Efficacy of combined therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(22):3481-6.
23. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. [Epidemiology and natural history of cirrhosis]. *La Revue du praticien*. 2005;55(14):1527-32.
24. Popov Y. Mouse model of primary biliary cirrhosis with progressive fibrosis: are we there yet? *Hepatology*. 2013;57(2):429-31.
25. Wu SJ, Yang YH, Tsuneyama K, Leung PS, Illarionov P, Gershwin ME, et al. Innate immunity and primary biliary cirrhosis: activated invariant natural killer T cells exacerbate murine autoimmune cholangitis and fibrosis. *Hepatology*. 2011;53(3):915-25.
26. Deutsch M, Emmanuel T, Koskinas J. Autoimmune Hepatitis or Wilson's Disease, a Clinical Dilemma. *Hepatitis monthly*. 2013;13(5):e7872.

27. Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA, Britton RS, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology*. 2008;48(3):991-1001.
28. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d6891.
29. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of clinical pathology*. 1978;31(5):395-414.
30. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
31. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2005;10(5):927-39.
32. Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *The New England journal of medicine*. 1993;328(25):1828-35.
33. Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, et al. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology*. 2012;56(1):300-10.
34. Straub AC, Stolz DB, Ross MA, Hernandez-Zavala A, Soucy NV, Klei LR, et al. Arsenic stimulates sinusoidal endothelial cell capillarization and vessel remodeling in mouse liver. *Hepatology*. 2007;45(1):205-12.
35. Oie CI, Appa RS, Hilden I, Petersen HH, Gruhler A, Smedsrod B, et al. Rat liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) express functional low density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1). *J Hepatol*. 2011;55(6):1346-52.
36. Deaciuc II, D'Souza NB, Fortunato F, Hill DB, Sarphe TG, McClain CJ. Alcohol-induced sinusoidal endothelial cell dysfunction in the mouse is associated with exacerbated liver apoptosis and can be reversed by caspase inhibition. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2001;19(1):85-97.
37. Marvie P, Lisbonne M, L'Helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(6b):1726-39.
38. Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Hibi T. Recent advances in liver sinusoidal endothelial ultrastructure and fine structure immunocytochemistry. *Micron (Oxford, England : 1993)*. 2012;43(2-3):129-34.
39. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*. 2001;161,1-151.

40. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(46):7413-20.
41. Lopez-Navarrete G, Ramos-Martinez E, Suarez-Alvarez K, Aguirre-Garcia J, Ledezma-Soto Y, Leon-Cabrera S, et al. Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation. *International journal of biological sciences*. 2011;7(9):1273-86.
42. Schattenberg JM, Nagel M, Kim YO, Kohl T, Worns MA, Zimmermann T, et al. Increased hepatic fibrosis and JNK2-dependent liver injury in mice exhibiting hepatocyte-specific deletion of cFLIP. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2012;303(4).
43. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18.
44. Pianko S, Patella S, Sievert W. Alcohol consumption induces hepatocyte apoptosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2000;15(7):798-805.
45. Lunz JG, 3rd, Tsuji H, Nozaki I, Murase N, Demetris AJ. An inhibitor of cyclin-dependent kinase, stress-induced p21Waf-1/Cip-1, mediates hepatocyte mitoinhibition during the evolution of cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(6):1262-71.
46. Garcíade Leon Mdel C, Montfort I, Tello Montes E, Lopez Vancell R, Olivos Garcia A, Gonzalez Canto A, et al. Hepatocyte production of modulators of extracellular liver matrix in normal and cirrhotic rat liver. *Experimental and molecular pathology*. 2006;80(1):97-108.
47. Cao S, Yaqoob U, Das A, Shergill U, Jagavelu K, Huebert RC, et al. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF-beta signaling in hepatic stellate cells. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(7):2379-94.
48. Borkham-Kamphorst E, Herrmann J, Stoll D, Treptau J, Gressner AM, Weiskirchen R. Dominant-negative soluble PDGF-beta receptor inhibits hepatic stellate cell activation and attenuates liver fibrosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2004;84(6):766-77.
49. Czochra P, Klopčič B, Meyer E, Herkel J, Garcia-Lazaro JF, Thieringer F, et al. Liver fibrosis induced by hepatic overexpression of PDGF-B in transgenic mice. *J Hepatol*. 2006;45(3):419-28.
50. Kirmaz C, Terzioglu E, Topalak O, Bayrak P, Yilmaz O, Ersoz G, et al. Serum transforming growth factor-beta1(TGF-beta1) in patients with cirrhosis, chronic hepatitis B and chronic hepatitis C [corrected]. *European cytokine network*. 2004;15(2):112-6.

51. Jeong WI, Do SH, Yun HS, Song BJ, Kim SJ, Kwak WJ, et al. Hypoxia potentiates transforming growth factor-beta expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2004;24(6):658-68.
52. Cui Q, Wang Z, Jiang D, Qu L, Guo J, Li Z. HGF inhibits TGF-beta1-induced myofibroblast differentiation and ECM deposition via MMP-2 in Achilles tendon in rat. *European journal of applied physiology*. 2011;111(7):1457-63.
53. Connolly MK, Bedrosian AS, Mallen-St Clair J, Mitchell AP, Ibrahim J, Stroud A, et al. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF-alpha. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(11):3213-25.
54. Poynard T, Massard J, Rudler M, Varaud A, Lebray P, Moussalli J, et al. Impact of interferon-alpha treatment on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: an overview of published trials. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2009;33(10-11):916-22.
55. Ogawa T, Kawada N, Ikeda K. Effect of natural interferon alpha on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *Hepatology international*. 2009;3(3):497-503.
56. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(23):7312-24.
57. Conn H ACCISL, Schiff E, editors. *Diseases of the Liver*. 7th edition Lippencott Company, Philadelphia; Philadelphia: 1993. pp. 875-934.
58. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(1):44-8.
59. Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1980;12(1):1-58.
60. Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, Milewski B, Butruk E, Habior A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1999;30(4):865-9.
61. Mutlu EA, Keshavarzian A, Mutlu GM. Hyperalbuminemia and elevated transaminases associated with high-protein diet. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(6):759-60.
62. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England journal of medicine*. 2011;365(2):147-56.
63. Asbert M, Ginès A, Ginès P, Jiménez W, Clària J, Saló J, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1485-91.

64. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):689-95.
65. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2009;15(37):4653-8.
66. Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet*. 1973;1(7818):1494-6.
67. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20,119-25.
68. Martinez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, Villalba J. Doppler in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2002;23(1):19-36.
69. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of diffuse liver disease. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2002;21(9):1023-32.
70. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(2):99-104.
71. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, Kim Y, Fujita T, Okazaki H, et al. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(3):591-6.
72. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques--initial experience. *Radiology*. 2005;237(2):507-11.
73. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48-54.
74. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterology Report*. 2017;5(2):79-89.
75. Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *The British journal of radiology*. 1999;72(853):29-34.
76. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, Erice E, Gilabert R, Garcia-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52(6):846-53.

77. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol.* 1997;27(6):979-85.
78. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(6):1449-57.
79. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American journal of gastroenterology.* 2002;97(10):2614-8.
80. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2012;57(2):399-420.
81. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England journal of medicine.* 2001;344(7):495-500.
82. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology.* 1987;7(4):660-4.
83. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterology clinics of North America.* 1992;21(1):85-101.
84. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91-6.
85. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1652-60.
86. Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol.* 2005;42(6):826-32.
87. 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.
88. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol.* 2009;50(1):1-3.
89. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery. 1964;1:1-85.
90. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Jr., Mezey E, White RI, Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75(2):193-9.

91. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1957;2(1):70-4.
92. Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Risso D, Lantieri PB, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Digestive diseases and sciences*. 1999;44(6):1249-53.
93. LA A. Non invasive diagnosis of fibrosis in NAFLD hriiEpcmldV, Austria: The International Liver Congress; 2015. pp. 24–25.
94. 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.
95. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.
96. 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. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(9):2742-9.
97. 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.
98. Martin J, Khatri G, Gopal P, Singal AG. Accuracy of ultrasound and noninvasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(6):1841-7.
99. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology*. 2007;46(3):912-21.
100. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva2016.
101. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292-302.
102. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.

103. Stibbe KJ, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, et al. Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(7-8):962-72.
104. Amorim TG, Staub GJ, Lazzarotto C, Silva AP, Manes J, Ferronato Mda G, et al. Validation and comparison of simple noninvasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Annals of hepatology*. 2012;11(6):855-61.
105. 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(1):32-6.
106. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative hepatology*. 2004;3(1):8.
107. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Ratziu V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Current hepatitis reports*. 2011;10(2):87-97.
108. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC gastroenterology*. 2007;7:40.
109. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-92.
110. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2000;15(8):945-51.
111. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):807-20.
112. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005;42(6):1373-81.
113. Boursier J, Brochard C, Bertrais S, Michalak S, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, et al. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(2):178-88.
114. 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.

115. 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.
116. Li Q, Ren X, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Evaluation of APRI and FIB-4 for noninvasive assessment of significant fibrosis and cirrhosis in HBeAg-negative CHB patients with ALT \leq 2 ULN: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2017;96(12):e6336.
117. Holmberg SD, Lu M, Rupp LB, Lamerato LE, Moorman AC, Vijayadeva V, et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(2):240-6.
118. Major RH. *Classic Descriptions of Disease*. 3rd ed. United States: Charles C Thomas Pub Ltd; 1978.
119. Sherlock S. *Diseases of the liver and biliary system*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific publications; 1962.
120. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(3):616-23.
121. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1999;30(6):1529-30.
122. 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.
123. Lin CL, Liu CH, Wang CC, Liang CC, Su TH, Liu CJ, et al. Serum Biomarkers Predictive of Significant Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(8):705-13.
124. 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.
125. Cheng J, Hou J, Ding H, Chen G, Xie Q, Wang Y, et al. Validation of Ten Noninvasive Diagnostic Models for Prediction of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144425.
126. Xiao G, Zhu F, Wang M, Zhang H, Ye D, Yang J, et al. 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.

127. Perazzo H, Pais R, Munteanu M, Ngo Y, Monneret D, Imbert-Bismut F, et al. 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.
128. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. 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.
129. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49(1):97-105.
130. 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.
131. 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.
132. Hsiang JC, Bai WW, Raos Z, Stableforth W, Upton A, Selvaratnam S, et al. Epidemiology, disease burden and outcomes of cirrhosis in a large secondary care hospital in South Auckland, New Zealand. *Internal medicine journal*. 2015;45(2):160-9.
133. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(12):1330-9.
134. Gentilini P, Bernardi M, Bolondi L, Craxi A, Gasbarrinie G, Ideo G, et al. The rational use of albumin in patients with cirrhosis and ascites. A Delphi study for the attainment of a consensus on prescribing standards. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2004;36(8):539-46.