



# Kalıcı Viral Yanıt Sağlanan Kronik Hepatit C Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Hepatik Fibrozisin İndirekt Göstergesi Olan APRI Oranı Karşılaştırılması

## Comparison of the Rate of APRI, Which is an Indirect Indicator of Hepatic Fibrosis, Before and After Treatment in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Viral Response

Süleyman COŞGUN<sup>1</sup>(iD), Aydan AKALIN<sup>2</sup>(iD)

<sup>1</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

*Cite this article as:* Coşgun S, Akalın A. Kalıcı viral yanıt sağlanan kronik hepatit C hastalarında tedavi öncesi ve sonrası hepatic fibrozisin indirekt göstergesi olan APRI oranı karşılaştırılması. FLORA 2022;27(3):430-5.

### ÖZ

**Giriş:** Kronik hepatit C (KHC) tedavisinde kullanılmaya başlanan direkt etkili antiviral ilaçlar ile yüksek oranda viral eradikasyon sağlanmıştır. Kalıcı viral yanıt (KVY) sağlanan hastalarda hepatic fibrozisi değerlendirmek için aspartat aminotransferaz (AST)-trombosit oranı (APRI) non-invaziv ve kolayca hesaplanma avantajına sahip bir yöntemdir. Çalışmamızda kronik hepatit C hastalarında tedavi öncesi ve sonrası, indirekt fibrozis belirteçlerinden olan APRI değişimini değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada gastroenteroloji polikliniğinde Haziran 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında KHC için direkt etkili antiviral tedavi başlanan ve kalıcı viral yanıt sağlanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların aldıkları tedavi, siroz durumları kaydedildi. Tedavi öncesinde ve tedavi bitiminin 12. haftasındaki AST ve trombosit sayısı ile hesaplanan APRI oran indeksi kıyaslandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 87 hasta dahil edildi, hastaların yaş ortalamaları  $67 \pm 9$  yıl idi. Hastaların %70.1'i (n= 61) kadındı. Hastaların 26'sı (%29.9) tedavi deneyimliydi, 81'i (%93.1) Genotip 1'di ve 53'ü (%60.9) non-sirostikti. Bir hasta HBV ile koinfekteydi, bir hastada karaciğer transplantasyon öyküsü mevcuttu. Hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 12. haftada bakılan serum tetkiklerinden hesaplanan APRI karşılaştırıldı. Tedavi öncesi APRI ortalaması 1.0 (min-maks= 0.12-5.35), tedavi sonrası APRI ortalaması 0.4 (min-maks= 0.12-3.48) olarak olarak saptandı. Tedavi ile APRI skorunda istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptandı ( $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda direkt etkili antiviral tedavi alan ve KVY gelişen KHC tanılı hastalarda invaziv olmayan fibrozis belirteci APRI skorunda tedavi sonrası anlamlı gerileme olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit C; Kalıcı virolojik yanıt; Direkt etkili antiviral ajan

## ABSTRACT

**Comparison of the Rate of APRI, Which is an Indirect Indicator of Hepatic Fibrosis, Before and After Treatment in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Viral Response**Süleyman COŞGUN<sup>1</sup>, Aydan AKALIN<sup>2</sup><sup>1</sup> Department of Gastroenterology, Kütahya Health Sciences University, Kütahya, Türkiye<sup>2</sup> Department of Internal Diseases, Kütahya Health Sciences University, Kütahya, Türkiye

**Introduction:** A high rate of viral eradication has been achieved with the use of direct-acting antivirals in the treatment for chronic hepatitis C (CHC). The aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) is an easily calculated index and noninvasive approach for the evaluation of hepatic fibrosis in patients who have achieved sustained virologic response (SVR). In this study, we aimed to evaluate the difference between pre- and post-treatment APRI values, one of the indirect markers of fibrosis, in patients with CHC.

**Materials and Methods:** Patients who achieved SVR after they were started on direct-acting antiviral therapy for CHC between June 2016 and December 2018 at the gastroenterology outpatient clinic were retrospectively analyzed. The treatment received and cirrhosis status of the patients were recorded. APRI values calculated before the treatment and 12 weeks after treatment were compared.

**Results:** In total, 87 patients were included in the study. The mean age of the patients was  $67 \pm 9$  years, and 70.1% (n= 61) were female. Twenty-six patients (29.9%) had previously received treatment, 81 (93.1%) had HCV genotype 1, and 53 (60.9%) were non-cirrhotic. One patient was coinfecting with hepatitis B virus, and one patient had history of liver transplantation. APRI values calculated from serum tests performed before treatment and 12 weeks after treatment were compared. The mean pre- and post-treatment APRI values were 1 (min-max: 0.12–5.35) and 0.4 (0.12–3.48), respectively. There was a statistically significant decrease in the APRI values ( $p \leq 0.001$ ).

**Conclusion:** There was a significant decrease in the APRI value in patients with CHC who received direct-acting antiviral therapy. A significant improvement in APRI value was observed in patients who achieved SVR.

**Key Words:** Chronic hepatitis C; Sustained virologic response; Direct-acting antiviral

**GİRİŞ**

KHC siroz gelişimine ve siroz komplikasyonlarına neden olan küresel bir sağlık problemidir. KHC tedavisinde kullanılmaya başlanan direkt etkili antiviral ilaçlar ile yüksek oranda viral eradikasyon sağlanmıştır. Viral eradikasyon, daha iyi bir yaşam kalitesi ve daha düşük morbidite ve mortalite ile ilişkilidir<sup>[1]</sup>. 2012'de yayınlanan uluslararası, çok merkezli bir çalışmada, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu tedavi edilmesi ile karaciğer inflamasyonda azalma, fibrozisin ve sirozun gerilemesi gözlenmiştir. Ayrıca KVV ile hepatosellüler kanser (HCC), karaciğer yetmezliği, karaciğerle ilişkili mortalite ve karaciğer transplantasyonunun azaldığı tespit edildi<sup>[2]</sup>.

Karaciğer biyopsisi, fibrozisin değerlendirilmesi ve siroz tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Tüm dünyada yaygın kullanımına rağmen karaciğer biyopsisinin invaziv olması, komplikasyonlarının olması, yüksek maliyeti, biyopsi

materyalinin yetersizliği, tekrarlanmasıdaki güçlük ve biyopsi materyalini patoloğların farklı değerlendirmesi işlemin dezavantajlarıdır<sup>[3,4]</sup>. Bu nedenle karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi için invaziv olmayan yöntemlerin değerlendirilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. İdeal olarak kolayca elde edilebilir, ucuz, güvenilir ve karaciğer fibrozunu tahmin etmede doğru olmalıdır. KHC hastalarında en çok çalışılan non-invaziv belirteçler arasında AST-trombosit oranı (APRI), FIB-4, FibroTest, Fibrometre ve Hepascore bulunur<sup>[5,6]</sup>.

APRI, AST ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanır<sup>[7]</sup>. APRI'nin avantajı diğer non-invaziv belirteçlerle karşılaştırıldığında ek tetkik isteme ve maliyete ihtiyaç duyulmadan kronik karaciğer hastalarının rutin olarak yapılan kan testlerine dayanmasıdır. Düşük maliyetlidir ve kolayca tekrarlanabilir. KHC'li hastalarda önemli fibrozisi dışlamak için yararlı olduğu ve karaciğer biyopsi örnekleme ihtiyacını azaltabileceği gösterilmiştir<sup>[8,9]</sup>.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma; 1 Haziran 2016-30 Aralık 2018 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniğinde en az altı aydır HCV RNA pozitifliği olan ve direkt etkili antiviral tedavi (8-24 hafta) almış olması sonrası takiplerinde KVV sağlanan hastaların retrospektif olarak hastane sisteminde kayıtlı klinik bilgileri, ilaç raporları, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya toplam 90 hasta dahil edildi ancak üç hasta kontrollerine düzenli gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası APRI skorları hesaplanarak değişimleri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, HCV genotipi, siroz durumu, aldığı direkt etkili antiviral tedavi ve HCV'ye yönelik geçmiş antiviral tedavi deneyimleri kaydedildi. Hastaların laboratuvar verileri tedavi başlangıcında ve tedavi bitiminden 12 hafta sonra (KVV sağlandığında) AST ve trombosit sayıları kullanılarak APRI oran indeksi hesaplandı. [www.hepatitisc.uw.edu/page/clinicalcalculators/apri](http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinicalcalculators/apri) sitesine hastaların laboratuvar parametreleri girilerek APRI otomatik olarak hesaplandı. Tüm veriler kaydedildikten sonra IBM SPSS istatistik 22.0 programıyla analiz edildi. Tanımlayıcı analizler yüzde ve sayı olarak verilmiştir. Yüzde ve frekansların karşılaştırmasında bağımlı grup analizinde normal dağılıma uymadığı belirlenmesi nedeniyle karşılaştırılmasında Wilcoxon testi uygulanmıştır. İstatistik analizlerde  $p < 0.05$  değerinin altında olması anlamlı olarak kabul edilmiştir. Analizlerde  $p$  değerinin çok küçük olduğu durumlarda değer  $p < 0.001$  olarak ifade edilmiştir. Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmış olup, tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 87 hastanın tamamında kalıcı viral yanıt sağlandı. Hastaların yaş ortalaması  $67 \pm 9$  yılı. Hastaların 61'i (%70.1) ka-

dın, 26'sı (%29.9) erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların 53'ü (%60.9) non-sirotik, 19'u (%21.8) kompanse sirozlu, 15'i (%17.2) dekompanse sirozlu idi. Hastaların 26'sı (%29.9) daha önceden HCV enfeksiyonu için tedavi almış (tedavi deneyimli), 61 (%69.4) hasta ise daha önce tedavi almamıştı. Hastaların 81'i Genotip 1'di (hastaların 25'i Genotip 1a, 56'sı Genotip 1b). Hastaların ikisi Genotip 2, ikisi Genotip 3, biri Genotip 4 ve biri Genotip 4a olarak tespit edildi. Hastaların; %46'sı (Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir) PrOD, %24.1'i (Ledipasvir + Sofosbuvir) LDV/SOF, %17.2'si PrOD + RBV (Ribavirin), %6.9'u LDV/SOF + RBV, %2.3'ü SOF (Sofosbuvir) + RBV, %1.1'si OBV (Ombitasvir) + PTV (Paritaprevir) + RTV (Ritonavir) + RBV ve %2.3'ü GLE (Glekaprevir) + PIB (Pibrentasvir) kullanmışlardı. Bir hasta HBV ile koinfekteydi, bir hastada karaciğer transplantasyon öyküsü mevcuttu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası APRI skorları karşılaştırılmış ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 1).

Tedavi öncesi ve sonrası APRI değişimleri hastalar siroz durumlarına göre ayrılarak (non-sirotik hasta, kompanse sirotik, dekompanse sirotik), üç hasta grubunda karşılaştırıldı. Üç hasta grubunda da APRI'de anlamlı azalma gözlemlendi (non-sirotik  $p < 0.001$ , kompanse sirotik  $p < 0.001$ , dekompanse sirotik  $p = 0.02$ ). Bulgular Tablo 2'de özetlenmiş ve grafik halinde sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar APRI değerlerine göre üç gruba ayrıldı; hafif fibrozis/fibrozis yok, anlamlı fibrozis ve siroz (F0-1= APRI < 0.5, F2-3= APRI = 0.5-1.9, F4= APRI  $\geq$  2). Çalışma grubunu oluşturanların %37.9'unun (n= 33) tedavi öncesinde fibrozis 0-1 iken tedavi bitiminden 12 hafta sonra (KVV) ise %78.2'sinin (n= 68) fibrozis 0-1 olarak saptandı. Tedavi öncesi hastaların %17.2'si (n= 15) fibrozis 4 iken, KVV sağlandığında %2.3'ü

**Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası APRI değişimlerinin karşılaştırılması**

Tedavi öncesi APRI		Tedavi sonrası APRI		z	p
Ortalama (standart sapma)	Ortanca (25-75. çeyreklik)	Ortalama (SD)	Ortanca (25-75. çeyreklik)		
1.0 (0.96)	0.64 (0.35-1.37)	0.4 (0.45)	0.32 (0.20-0.50)	7.103	0.000

**Tablo 2. Hastaların siroz durumlarına göre tedavi öncesi ve sonrasında APRI değerlerinin karşılaştırılması**

	Tedavi öncesi APRI		Tedavi sonrası APRI		z	p
	Ortalama (standart sapma)	Ortanca (25-75. çeyreklik)	Ortalama (SD)	Ortanca (25-75. çeyreklik)		
Non-sirotik hasta	0.62 (0.6)	0.44 (0.27-0.69)	0.28 (0.15)	0.23 (0.17-0.35)	5.325	0.000
Kompanse sirotik	1.63 (0.99)	1.54 (0.82-2.33)	0.46 (0.20)	0.42 (0.33-0.54)	3.823	0.000
Dekompanse sirotik	1.60 (1.32)	1.15 (0.59-2.64)	0.94 (0.85)	0.63 (0.37-1.03)	2.329	0.020

**Tablo 3. APRI değerlerine göre fibrozis gruplarındaki hasta sayısının tedavi öncesi ve KVV sağlanması sonrası dağılımı**

Fibrozis	Tedavi Öncesi Hasta Sayısı (%)	Tedavi Sonrası Hasta Sayısı (%)
F0-1	33 (37.9)	68 (78.2)
F2-3	39 (44.8)	17 (19.5)
F4	15 (17.2)	2 (2.3)
Toplam	87 (100.0)	

(n= 2) fibrozis 4'tü. Bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir. APRI değerlerine göre hastaların fibrozis derecelerinde tedavi sonundaki gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

### TARTIŞMA

KHC tedavisiyle karaciğer fibrozunun gerilediği, HCC ve karaciğerle ilişkili mortalite riskinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir<sup>[2,10]</sup>. Düşük maliyetli, tekrarlanabilen ve serum belirteçleriyle hesaplanabilen APRI, karaciğer fibrozunun saptanması için karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilecek umut verici invaziv olmayan bir alternatiftir<sup>[9]</sup>. Ned Snyder ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kronik HCV'li karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda prospektif ve retrospektif APRI bakılmış ve APRI oran indeksinin hepatik fibrozun iyi bir tahmin edicisi olduğu, karaciğer biyopsilerinin sayısını azaltmak için kullanılabileceği vurgulanmıştır<sup>[10]</sup>.

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan 108 kronik hepatit C'li hastada APRI ile metavir fibrozis evreleri karşılaştırılmış ve karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi için APRI kabul edilebilir bir doğruluk göstermiştir. Ayrıca KHC hastalarında APRI fibrozis saptanması için %72.7 duyarlılık ve %62.4 özgüllük göstermiştir ( $p < 0.01$ )<sup>[11]</sup>. Köksal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmaya dahil edilen tedavi naiv 182 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Hastalar metavir fibrozis evre F0-F1

ve F2-F4 olarak ayrılarak iki grupta incelenmiştir. İki grup arasında APRI karşılaştırılmış ve APRI'nin karaciğer fibrozisini değerlendirmek için önemli serum biyobelirteci olduğu gösterilmiştir ( $p < 0.001$ )<sup>[12]</sup>.

Aurora Loaeza-del-Castillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 236 karaciğer biyopsisi yapılan hastada biyopsi skoru ile APRI karşılaştırılmıştır. APRI değerleri ve fibrozis evreleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ )<sup>[13]</sup>. Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılan 1284 KHC hastası dahil edilmiş ve biyopsi metavir skorları ile hastaların hesaplanan APRI skorları karşılaştırılmış, KHC hastalarında APRI ile metavir fibrozis evreleri pozitif lineer korelasyonlar ( $p < 0.001$ ) sergilemiştir<sup>[14]</sup>. Güzelbulut ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan KHC'li hastalarda biyopsi sonuçları ile APRI karşılaştırılmış ve hastalarda APRI'nin anlamlı karaciğer fibrozisi ve siroz varlığını veya yokluğunu doğru tahmin ettiği görülmüştür ( $p < 0.001$ )<sup>[15]</sup>. Biz çalışmamızda HCV hastalarında önceki tedavileri geride bırakan KVV yanıtları ile yüksek tedavi başarısı olan direkt etkili antiviral (DEA) ajanların hepatik fibrozisi geriletip geriletmediğini araştırmak istedik ve invaziv olmayan fibrozis belirteci olarak APRI skorlarını hesapladık. Tedavi öncesi APRI ortalaması 1.0, KVV sağlanması sonrası APRI ortalaması 0.4 olarak elde

edildi ve APRI skorlarındaki gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ).

Çalışmamızla paralel sonucu olan Anca Leuştean ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, KHC'li 251 hastada DEA tedavi öncesi ve tedavi bitiminin altıncı ayındaki APRI oran indeksi karşılaştırılmış ve APRI ( $p < 0.001$ ) skorunda önemli bir düşüş tespit edilmişti<sup>[16]</sup>. Gheorghe ve arkadaşlarının yaptığı kronik hepatit C tanılı, genotip 1b, Child A kompanse sirotik 681 hastayı içeren çalışmada, 12 haftalık DEA tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonu ve KVV sağlandığında APRI skorları değerlendirilmiştir. Hastalara 12 hafta PrOD tedavisi verilmiş ve tedavi öncesi, tedavi sonu APRI'de anlamlı gerileme (başlangıçta  $2.66 \pm 0.15$ , KVV sağlandığında  $0.85 \pm 0.02$ ,  $p < 0.001$ ) olduğu gösterilmiştir<sup>[17]</sup>. Bu çalışmada yalnızca kompanse sirozlular olup bizim çalışmamızda ayrıca dekompanse sirozlu hastalar da (19 hasta) bulunmaktaydı. Çalışmamızda olguların 40'ı (%46) PrOD, 21'i (%24.1) LDV/SOF, 15'i (%17.2) PrOD + RBV, 6'sı (%6.9) LDV/SOF + RBV, 2'si (%2.3) SOF + RBV, 1'i (%1.1) OBV + PTV + RTV + RBV, 2'si (%2.3) GLE + PIB tedavisi almıştı. Olguların 56'sı (%64.4) genotip 1b idi.

Bizim çalışmamızda karaciğer biyopsisi 41 (%47.1) olguya yapılması nedeniyle APRI skorları ile karaciğer biyopsisi kıyaslanamadı. Bu nedenle hastalar APRI değerlerine göre fibrozis 0-1, fibrozis 2-3, fibrozis 4 [hafif fibrozis/fibrozis yok (F0-1= APRI < 0.5), anlamlı fibrozis (F2-3= APRI = 0.5-1.9), siroz (F4= APRI  $\geq$  2)] olarak üç gruba ayrıldı ve üç gruptaki olgu sayıları tedavi öncesi ve KVV sonrası olarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi APRI'ye göre fibrozis 4 grubundaki olgu sayısı 15 iken KVV sonrası 2'ye geriledi, tedavi öncesi fibrozis 2-3 grubundaki olgu sayısı 39 iken KVV sonrası 17'ye geriledi. APRI skoru fibrozis evrelemesine göre bu gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ).

Hasta sayısının az olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. HCV infeksiyonu olan hastalarda siroz gelişmeden trombositopeni gelişebilir. Ayrıca bir diğer nokta karaciğer fibrozinin gerilemesinin yanında fibrozisten bağımsız HCV infeksiyonunun eradike edilmesi ile de trombosit değerlerinde iyileşme olacaktır. Hastalarda yedi farklı tedavi

rejimi kullanılması nedeniyle tedavi rejimleri ile APRI karşılaştırılmamıştır.

## SONUÇ

Hepatik fibrozisin geri döndürülemez olduğu düşünülürken, DEA tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla önemli ölçüde fibroziste gerileme görülmektedir. Kronik hepatit C hastalarında DEA tedaviler ile %95'i aşan kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. KVV elde edilmesiyle karaciğerdeki iyileşmeyi değerlendirme için karaciğer biyopsisinin zorlukları nedeniyle invaziv olmayan yöntemlere ihtiyaç artmıştır. Kronik hepatit C'li hastalarda APRI oran indeksi invaziv olmayan fibrozis belirteçlerinden biridir. Tedavi sonrası APRI oran indeksinde gerileme görülmektedir. Çalışmamızda KVV elde edilen hastalarda tedavi sonrası APRI oran indekslerinde tedavi öncesine göre anlamlı gerileme olduğu saptanmıştır. Non-sirotik, kompanse sirotik ve dekompanse sirotik tüm hastalarda APRI oran indeksinde anlamlı gerileme gözlenmiştir.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2019/05, Tarih: 25.04.2019).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: SC

Analiz/Yorum: SC, AA

Veri sağlama: SC, AA

Yazım: SC, AA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: SC, AA

Onaylama: SC

## KAYNAKLAR

1. Zeuzem S. Treatment options in hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(1-02):11-21.
2. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308(24):2584-93. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.144878>

3. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3682-94. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i23.3682>
4. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2(2):165-73. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(86\)80075-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(86)80075-7)
5. Berg T, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, Zachoval R, et al. Does noninvasive staging of fibrosis challenge liver biopsy as a gold standard in chronic hepatitis C? *Hepatology* 2004;39(5):1456-7; author reply 1457-8. <https://doi.org/10.1002/hep.20226>
6. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):986-92. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36128>
7. 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. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>
8. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.24105>
9. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152(1):142-156.e2. Epub 2016. Erratum in: *Gastroenterology* 2021;161(1):377.
10. Snyder N, Gajula L, Xiao SY, Grady J, Luxon B, Lau DT, et al. APRI: An easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(6):535-42. <https://doi.org/10.1097/00004836-200607000-00013>
11. Yılmaz Y, Yonal O, Kurt R, Bayrak M, Aktas B, Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease. *Hepat Mon* 2011;11(2):103-6.
12. Köksal İ, Yılmaz G, Parlak M, Demirdal T, Kınıklı S, Candan M, et al. Diagnostic value of combined serum biomarkers for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection: A multicenter, noninterventional, observational study. *Turk J Gastroenterol* 2018;29(4):464-72. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.16597>
13. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Vorácková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2008;7(4):350-7. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31836-8](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31836-8)
14. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Wong CK, Leung C, Ho PP, et al. Noninvasive assessments of liver fibrosis with transient elastography and Hui index predict survival in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(3):582-90. <https://doi.org/10.1111/jgh.12779>
15. Güzelbulut F, Çetinkaya ZA, Sezikli M, Yaşar B, Ozkara S, Övünç AO. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* 2011;22(3):279-85. <https://doi.org/10.4318/tjg.2011.0213>
16. Leuştean A, Popescu C, Nichita L, Tilişcan C, Aram V. Dynamics of APRI and FIB-4 in HCV cirrhotic patients who achieved SVR after DAA therapy. *Exp Ther Med* 2021;21(1):99. Epub 2020. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9531>
17. Gheorghe L, Iacob S, Curescu M, Brisc C, Cijevschi C, Caruntu F, et al. Real-life use of 3 direct-acting antiviral regimen in a large cohort of patients with genotype-1b HCV compensated cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2017;26(3):275-81. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.263.iac>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Süleyman COŞGUN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Gastroenteroloji Anabilim Dalı,  
Kütahya-Türkiye

E-posta: scosgun@gmail.com