

Clinical Value of Non-Invasive Indicators in Predicting Advanced Liver Fibrosis in Children with Autoimmune Hepatitis

Soudabeh Hamed-Shahraki¹,
Farshad Amirkhizi²,
Soheil Pourheidar³,
Abbas Pishdadian⁴

¹ Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

² Assistant Professor, Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

³ Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

(Received October 29, 2022 ; Accepted May 17, 2023)

Abstract

Background and purpose: Biopsy is the standard criterion for the diagnosis of liver fibrosis, but it is not widely used for liver fibrosis monitoring due to its invasive nature, risk of complications, and sampling errors. This study aimed to evaluate the clinical significance of several noninvasive indices in diagnosis of the disease and in prediction of advanced liver fibrosis in children with autoimmune hepatitis (AIH).

Materials and methods: In a prospective cross-sectional study, in 40 children with AIH, complete blood count and liver function tests were performed and their derived indices were calculated. Based on liver biopsy, all patients with AIH were divided into two groups: absent/mild fibrosis and moderate/severe fibrosis (advanced fibrosis).

Results: In patients with AIH, aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis index based on four factors (FIB-4) increased significantly ($P < 0.001$) and neutrophil to lymphocyte ratio index (NLR) decreased significantly ($P = 0.041$) compared to healthy individuals. In patients with advanced fibrosis, direct bilirubin (DBIL) and APRI levels were considerably higher and albumin levels were considerably lower compared to the absent/mild fibrosis group. Analysis of the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) showed that FIB-4 and APRI have clinical value for the diagnosis of AIH in children while DBIL and APRI had clinical value in diagnosis of advanced liver fibrosis in these children.

Conclusion: APRI can be used as a reference index in diagnosis of AIH in children and to monitor liver fibrosis in children with autoimmune hepatitis.

Keywords: autoimmune hepatitis, noninvasive index, liver biopsy, liver fibrosis, APRI

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (221): 65-76 (Persian).

Corresponding Author: Abbas Pishdadian - Faculty of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran.
(E-mail: pishdadian_44@yahoo.com)

بررسی ارزش بالینی شاخص‌های غیرتهاجمی در پیشگویی فیروز کبدی پیشرفته در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن

سودابه حامدی شهرکی¹

فرشاد امیرخیزی²

سهیل پورحیدر³

عباس پیشدادیان⁴

چکیده

سابقه و هدف: بیوپسی معیار استاندارد تشخیص فیروز کبدی است، اما به دلیل تهاجمی بودن، خطر عوارض و خطاهای نمونه‌گیری، به‌طور گسترده برای پایش فیروز کبد استفاده نمی‌شود. این مطالعه با هدف ارزیابی اهمیت بالینی چندین شاخص غیرتهاجمی در تشخیص بیماری و در پیش‌بینی فیروز پیشرفته کبد در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن (AIH) انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی آینده‌نگر، برای 40 کودک مبتلا به AIH، شمارش کامل خون و آزمایش‌های عملکرد کبد انجام شد و شاخص‌های مشتق از آن‌ها محاسبه شد. تمامی بیماران مبتلا به AIH بر اساس بیوپسی کبد به دو گروه فاقد فیروز/فیروز خفیف و فیروز متوسط/شدید (فیروز پیشرفته) تقسیم شدند.

یافته‌ها: در بیماران مبتلا به AIH میزان شاخص نسبت آسپاراتات آمینوترانسفراز به پلاکت (APRI) و شاخص فیروز بر اساس چهار فاکتور (FIB-4)، افزایش معنی‌دار ($P < 0/001$) و میزان شاخص نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)، کاهش معنی‌دار ($P = 0/041$) در مقایسه با افراد سالم داشت. در بیماران مبتلا به فیروز پیشرفته، میزان بیلی روبین مستقیم (DBIL) و APRI به‌طور قابل توجه بیش‌تر و میزان آلبومین به‌طور قابل توجه کم‌تر در مقایسه با گروه فاقد فیروز/فیروز خفیف بود. تجزیه و تحلیل سطح زیر منحنی مشخصه عملکرد گیرنده (AUC) نشان داد که FIB-4 و APRI برای تشخیص بیماری AIH در کودکان و DBIL و APRI برای تشخیص فیروز پیشرفته کبدی در کودکان مبتلا به AIH دارای ارزش بالینی هستند.

استنتاج: APRI می‌تواند به‌عنوان شاخص مرجع برای تشخیص بیماری AIH در کودکان و نیز پایش فیروز کبدی در کودکان مبتلا به AIH مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت خودایمن، شاخص غیرتهاجمی، بیوپسی کبد، فیروز کبد، APRI

مقدمه

شناخته نشده است، ولی داشتن زمینه ژنتیکی، وجود عوامل محیطی مانند عفونت‌های کبدی، برخی از داروها و عدم تعادل سیستم ایمنی مانند ارائه غیرطبیعی مولکول‌های

هپاتیت خودایمن (Autoimmune Hepatitis: AIH) یک بیماری التهابی مزمن و پیشرونده کبد است (1). هرچند علت (اتیولوژی) و آسیب‌شناسی این بیماری کاملاً

E-mail: pishdadian_44@yahoo.com

مؤلف مسئول: عباس پیشدادیان - زابل، خیابان شهید رجایی، مجتمع آموزشی دانشگاه، دانشکده پزشکی

1. استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

2. استادیار، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

3. دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

4. استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

تاریخ دریافت: 1401/12/7 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/1/26 تاریخ تصویب: 1402/2/27

اصلی سازگاری بافتی (Human leukocyte antigen: HLA) روی سطح سلول‌های کبدی، می‌توانند در ایجاد بیماری دخیل باشند (2). برای تشخیص اختصاصی بیماری هپاتیت خودایمن، شاخص‌های اختصاصی وجود ندارد و بیماری براساس افزایش سرمی آنزیم‌های کبدی، افزایش خونی گاما گلوبولین‌ها، حضور اتوآنتی‌بادی‌ها در خون و ارتشاح سلول‌های التهابی در کبد و فقدان هپاتیت ویروسی تشخیص داده می‌شود (1).

در بیماری هپاتیت خودایمن، التهاب طولانی مدت کبد منجر به فیروز آن شده که در نهایت سیروز و نقص عملکرد کبد و یا سرطان کبد را به دنبال خواهد داشت (3). هر چند بیوپسی کبد همچنان استاندارد طلایی تشخیص فیروز کبدی است (4)، اما تهاجمی بودن این روش و خطر وجود عوارض، احتمال پذیرش آن توسط بیماران را کم کرده است. از طرف دیگر خطاهای متعدد در نمونه گیری بیوپسی، کاربرد بالینی آن را در پیگیری دوره بیماری محدود کرده است. بنابراین بسیاری از محققین درصدد معرفی ابزارهای غیرتهاجمی برپایه تست‌های روتین آزمایشگاهی می‌باشند، تا جایگزین بیوپسی در تشخیص فیروز و سیروز کبد باشد (5-7).

با وجود نسل تازه‌ای از بیومارکرها در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماری هپاتیت خودایمن برای برآورده کردن چندین نیاز بالینی، مورد انتظار می‌باشد (8). بیومارکرها تشخیصی می‌توانند در تمایز هپاتیت خودایمن کلاسیک از سایر وارته‌های همپوشان مانند آسیب کبدی ناشی از دارو و هپاتیت‌های سرم منفی موثر باشند. بیومارکهای پیشگو می‌توانند خطرهای کوتاه مدت و بلندمدت بیماری مانند بیماری حاد کبدی، کارسینومای هپاتوسلولار و عود بیماری بعد از پیوند کبد را ارزیابی کنند. بیومارکهای پیش‌آگهی دهنده می‌توانند افرادی که احتمالاً به درمان‌های ایمونوساپرسیو متداول پاسخ نمی‌دهند، افرادی که بعد از اتمام درمان احتمال بازگشت بیماری را دارند و یا احتمال سیروز کبدی دارند را شناسایی کنند و در آخر، بیومارکهای درمانی

که بتوانند همزمان پاسخ به درمان، شدت آسیب بافتی و مکانیسم‌های پاتوژنیک را نشان دهند (9).

در سال‌های اخیر، چندین شاخص غیرتهاجمی که بیش‌تر براساس تست‌های عملکرد کبد و نیز شمارش سلول‌های خون محیطی می‌باشند، گزارش شده که در تشخیص فیروز کبدی با علت‌های مختلف، مفید می‌باشند (10). از این شاخص‌ها می‌توان به نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (neutrophil to lymphocyte ratio: NLR)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (platelet to lymphocyte ratio: PLR)، نسبت آسپارات آمینوترانسفراز به آلانین آمینوترانسفراز [aspartat aminotransferase (AAR) aspartat aminotransferase (ALT) ratio]، نسبت پروتئین واکنشی با کربوهیدرات C (C-reactive protein: CRP) به آلبومین (CRP to albumin ratio: CAR)، شاخص نسبت آسپارات آمینوترانسفراز به پلاکت (aspartate aminotransferase to platelet ratio index: APRI)، شاخص فیروز بر پایه چهار فاکتور (fibrosis index based on four factors: FIB-4)، نسبت آلبومین به گلوبین (albumin to globulin ratio: AGR)، نسبت گاما گلو تامیل ترانسفراز به پلاکت (gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) to platelet ratio: GPR) و شاخص فیروز - سیروز (fibrosis cirrhosis index: FCI) اشاره کرد (11-13). از آن‌جا که تعداد مطالعاتی که این شاخص‌ها را در بیماری هپاتیت خودایمن ارزیابی کرده‌اند بسیار کم و در کودکان مبتلا بسیار نادر است، بر آن شدیم تا در این مطالعه ارزش بالینی شاخص‌های غیرتهاجمی را در تشخیص بیماری هپاتیت خودایمن در کودکان و در پیشگویی فیروز کبدی پیشرفته در این بیماران، در شهرستان زابل ارزیابی کنیم.

مواد و روش‌ها

بیماران

در این مطالعه مقطعی آینده‌نگر، 40 کودک با

تشخیص قطعی هپاتیت خودایمن (براساس معیارهای گروه بین‌المللی هپاتیت خودایمن (International Autoimmune Hepatitis Group Report: IAIHG) (14) که طی دو سال (فروردین 99 لغایت اسفند 1400) به بیمارستان امیرالمومنین زابل مراجعه کردند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران مبتلا به انسداد صفراوی، بیماران دارای سیروز غیرفعال و نیز دارای ضایعه فضاگیر کبدی، بیمارانی که قبلاً با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و یا کورتیکواستروئیدها درمان شده بودند، بیمارانی که مارکرهای مربوط به سایر بیماری‌های مزمن کبدی را دارا بودند و کودکانی که ویروس‌های عامل هپاتیت در آن‌ها مثبت بود، از مطالعه خارج شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زابل (کد: IR.ZBMU.REC.1398.168) به تایید رسید. والدین تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه که به‌صورت داوطلبانه وارد مطالعه شدند، فرم رضایت‌نامه را امضا کردند و اختیار خروج از مطالعه را در هر مرحله داشتند. گروه کنترل شامل 60 کودک سالمی بود که از نظر سن و جنس با گروه بیمار سازگار بودند.

جمع‌آوری داده‌ها و انجام سنجش‌های آزمایشگاهی

اطلاعات پایه و پزشکی بیماران از طریق پرسشنامه جمع‌آوری شد. علائم بالینی بیماری نیز از طریق معاینه بالینی توسط پزشک فوق تخصص گوارش اطفال به‌دست آمد. از 5 میلی‌لیتر نمونه خون فاقد ضد انعقاد، بعد از سانتریفیوژ، سرم جدا شد و برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی شامل: آلبومین (ALB)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، گلوبین (GLB)، گاماگلو تامیل ترانسفراز (GGT)، بیلیروبین تام (total bilirubin: TBIL) و مستقیم (direct bilirubin: DBIL) و پارامترهای ایمونولوژیک شامل: CRP، بررسی عفونت با ویروس‌های ایجادکننده هپاتیت و بررسی وجود اتوآنتی‌بادی‌های مرتبط با هپاتیت خودایمن مورد استفاده قرار گرفت.

مقادیر بیوشیمیایی با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر شرکت سلکترا (کشور هلند) اندازه‌گیری شدند. غلظت CRP به روش ایمونوتوربیدومتری با استفاده از کیت شرکت بیونیک (کشور ایران) اندازه‌گیری شد. از 2 میلی‌لیتر نمونه خون دیگر که در لوله حاوی ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) جمع‌آوری شد، جهت شمارش کامل سلول‌های خون محیطی شامل: گلبول سفید (white blood cell: WBC)، گلبول قرمز (red blood cell: RBC)، پلاکت (PLT)، نوتروفیل، لنفوسیت و هموگلوبین (HGB) با استفاده از دستگاه Sysmex K 1000 (کشور ژاپن) استفاده شد. پس از اندازه‌گیری‌های ذکر شده، شاخص‌های نسبتی مانند AAR (15)، NLR (16)، PLR (17)، AGR (18) و GPR (19) محاسبه شدند. شاخص‌های APRI (20)، FIB-4 (21) و FCI (11) نیز براساس فرمول‌های زیر محاسبه شدند.

$$\begin{aligned} \text{APRI} &= \left[\frac{\text{AST/upper limit of the normal AST range}}{\text{Platelet Count}} \times 100 \right] \\ \text{FIB-4} &= \left[\frac{\text{Age (yr)} \times \text{AST (U/L)}}{\left[\text{PLT Count} \times \text{ALT (U/L)} \right]^{1/2}} \right] \\ \text{FCI} &= \frac{\text{ALP (U/L)} \times \text{TBIL (mg/dl)}}{\text{ALB (g/dl)} \times \text{Platelet count (10}^9\text{/L)}} \end{aligned}$$

از تمامی بیماران بیوپسی کبد گرفته شد و مرحله التهابی - نکروزی بافت کبد (0 تا 18) و درجه فیروز بافتی (0 تا 6) براساس معیارهای اصلاح شده Knodell که توسط Ishak مطرح شد، نمره‌دهی شد (22). سپس بیماران براساس درجه فیروز بافتی به دو گروه طبقه‌بندی شدند: گروه فاقد فیروز یا دارای فیروز خفیف (F0-2) و گروه دارای فیروز متوسط تا شدید (F3-6).

روش تحلیل و توصیف داده‌ها

داده‌های حاصل از آزمایش خون و پرسشنامه وارد نرم‌افزار آماری SPSS ورژن 26 شد. از تست کولموگروف - اسمیرنوف جهت تعیین نرمال بودن توزیع متغیرها استفاده شد. برای توصیف داده‌های کمی با توزیع نرمال

شایع ترین یافته در سرم بیماران بود. توزیع سایر اتوآنتی بادی ها عبارت بود از: آنتی بادی ضد میکروزوم کبد - کلیه (smooth muscle antibody:LKM) (20 نفر، 50 درصد)، آنتی بادی ضد هسته (anti-nuclear antibody: ANA) (18 نفر، 45 درصد)، آنتی بادی نوع 1 ضد سیتوزول کبد (liver cytosol type 1 antibody: LC-1) (9 نفر، 22/5 درصد) و آنتی بادی ضد میتوکندری (anti-mitochondrial antibody AMA) (8 نفر، 20 درصد) بود. مقایسه مقادیر آزمایشگاهی و محاسباتی بین گروه بیمار و گروه کنترل در جدول شماره 1 نشان داده شده است.

جدول شماره 1: مقایسه پارامترهای آزمایشگاهی بین کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن و کودکان سالم

متغیرها	AIH (n=40)	کنترل (n=60)	سطح معنی داری
Age	7/50 ± 4/39	5/89 ± 4/89	0/101
Female/male (n)	20/20	27/33	0/624
Weight	22/38 ± 9/86	16/41 ± 9/07	0/680
WBC (×10 ⁹ /L)	7/98 ± 4/43	9/99 ± 3/63	0/012
Neutrophil (×10 ⁹ /L)	3/70 ± 2/87	5/82 ± 3/14	0/003
Lymphocyte (×10 ⁹ /L)	3/21 ± 1/72	3/65 ± 1/49	0/219
RBC (×10 ¹² /L)	4/78 ± 1/84	4/50 ± 0/89	0/325
HGB (g/dL)	11/10 ± 2/19	11/74 ± 1/41	0/078
PLT (×10 ⁹ /L)	306/82 ± 137/87	300/03 ± 109/75	0/788
NLR	1/31 ± 0/84	1/87 ± 1/31	0/041
PLR	106/96 ± 57/56	92/98 ± 44/27	0/214
ALB (g/dL)	3/77 ± 0/92	3/73 ± 0/58	0/827
CRP (mg/L)	9/0 (4/0-151/0)	9/5 (1/0-80/0)	0/734
CAR	2/30 (1/10-50/30)	3/80 (0/70-32/00)	0/518
ALT (U/L)	18/40 (11/0-338/0)	19/0 (6/0-86/0)	<0/001
AST (U/L)	20/95 (17/0-368/0)	18/0 (10/0-41/0)	<0/001
ALP (U/L)	736/0 (149/6-3060/0)	480 (12/0-831/0)	<0/001
AAR	1/34 (0/10-24/88)	1/11 (0/15-3/73)	0/403
APRI	1/57 (0/13-63/45)	0/16 (0/04-0/68)	<0/001
FIB-4	0/67 (0/01-7/86)	0/07 (0/00-0/60)	<0/001

AAR, AST to ALT ratio; ALB, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST to PLT ratio index; AST, aspartate aminotransferase; CAR, CRP to ALB ratio; CRP, C-reactive protein; FIB-4, fibrosis index based on the four factors; HGB, hemoglobin; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; PLR, platelet to lymphocyte ratio; PLT, platelet; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

- داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار و یا به صورت میانه نمایش داده شده است.

- $P < 0/05$ به عنوان تفاوت آماری معنی دار تلقی شد.

در میان پارامترهای آزمایشگاهی، میزان آنزیم های ALT، AST و ALP در گروه بیماران افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل داشت ($P < 0/001$). در حالی که تعداد

از میانگین و انحراف معیار، داده های کمی غیرنرمال از میانه و برای توصیف داده های کیفی از تعداد و درصد استفاده شد. برای تعیین اختلاف متغیرهای عددی بین گروه ها از آزمون تی مستقل و یا من ویتنی (Mann-Whitney U) استفاده شد. برای تحلیل متغیرهای کیفی آزمون مجذور کای (χ^2) مورد استفاده قرار گرفت. ارتباط بین شاخص ها و ایجاد بیماری و بین شاخص ها و فیروز کبدی با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک سنجیده شد. منحنی ویژگی عملکرد گیرنده (operating characteristic curve: ROC) اجرا شد تا ارزش هر شاخص در تشخیص اولیه بیماری و نیز در شناسایی فیروز کبدی پیشرفته ارزیابی شود. در تمام تجزیه و تحلیل های آماری $P < 0/05$ به عنوان تفاوت آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها

اطلاعات دموگرافیک و آزمایشگاهی در کودکان مبتلا

به هپاتیت خودایمن و گروه کنترل

در این مطالعه 40 کودک مبتلا به بیماری هپاتیت خودایمن با میانگین سنی $7/50 \pm 4/39$ سال و میانگین وزنی $22/38 \pm 9/86$ کیلوگرم شرکت کردند. از این تعداد 20 بیمار دختر (50 درصد) و 20 بیمار پسر بودند. هم چنین 60 کودک سالم که از نظر سن و جنس با گروه بیمار سازگار بودند به عنوان گروه کنترل بررسی شدند. بررسی های آزمایشگاهی نشان داد که همه کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن از بابت ویروس های عامل هپاتیت منفی بودند. از نظر تظاهرات بالینی، اکثر بیماران مبتلا به زردی (24 نفر، 60 درصد) بودند. سایر یافته های بالینی رایج شامل درد شکم (17 نفر، 42/5 درصد)، تهوع (16 نفر، 40 درصد)، تب (15 نفر، 37/5 درصد)، خستگی (13 نفر، 32/5 درصد)، بزرگی طحال (13 نفر، 32/5 درصد)، بزرگی کبد (13 نفر، 32/5 درصد)، بشورات جلدی (10 نفر، 25 درصد)، و کاهش وزن (8 نفر، 20 درصد) بود. اتوآنتی بادی ضد عضله صاف (smooth muscle antibody: SMA) (26 نفر، 65 درصد)،

WBC و نوتروفیل در بیماران نسبت به کودکان سالم به طور معنی داری کاهش یافته بود. در سایر مقادیر آزمایشگاهی تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در مقایسه شاخص های محاسباتی بین این دو گروه، APRI و FIB-4 افزایش معنی دار و NLR کاهش معنی دار را نشان دادند.

اطلاعات دموگرافیک و آزمایشگاهی در گروه فاقد فیروز/ دارای فیروز خفیف (F0-2) و گروه دارای فیروز متوسط/ شدید (F3-6) در گروه بیمار

در بررسی نمونه های بیوپسی کبد در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن، میانگین نمره التهاب - نکروز و میانگین درجه فیروز به ترتیب $3/14 \pm 19/49$ و $1/90 \pm 1/17$ بود. همه 40 کودک مبتلا به هپاتیت خودایمن براساس بیوپسی کبد به دو گروه فاقد فیروز/ فیروز خفیف و گروه دارای فیروز متوسط/ شدید (فیروز پیشرفته) تقسیم شدند. بین گروه فاقد فیروز/ فیروز خفیف (12 زن، 11 مرد و میانگین سنی $8/21 \pm 4/90$ سال) و گروه دارای فیروز متوسط/ شدید (8 زن، 9 مرد و میانگین سنی $6/54 \pm 3/51$ سال) از لحاظ سن و جنس تفاوت معناداری وجود نداشت (جدول شماره 2). همان طور که در جدول شماره 2 نشان داده شده است، شاخص های بیلیروبین مستقیم (DBIL)، ALT، AST و APRI در گروه بیماران دارای فیروز متوسط/ شدید در مقایسه با گروه بیماران فاقد فیروز/ فیروز خفیف افزایش معنی دار و میزان ALB و تعداد گلبول های سفید کاهش معنی دار یافته بودند.

تجزیه و تحلیل فاکتورهای خطر مرتبط با بیماری هپاتیت خودایمن و مرتبط با فیروز کبدی در کودکان مبتلا

تحلیل رگرسیون لجستیک جفتی برای بررسی عوامل خطر مرتبط با بیماری هپاتیت خودایمن و عوامل خطر مرتبط با فیروز پیشرفته کبد در گروه بیماران انجام شد. همان طور که در جدول شماره 3 نشان داده شده است، در بین پارامترهای آزمایشگاهی WBC، تعداد نوتروفیل، NLR، ALT، AST، ALP و FIB-4 با بروز بیماری

هپاتیت خودایمن در کودکان مرتبط بودند، ولی در بین شاخص های هماتولوژیک تنها WBC [OR (95 CI) 0/733 (0/590, 0/910), P=0/005] و در بین پارامترهای بیوشیمیایی تنها ALP [OR (95 CI) 1/009 (1/002, 0/017), P=0/013] به عنوان فاکتور خطر مستقل با بروز بیماری مرتبط بودند. در تحلیل رگرسیون لجستیک تک متغیره، WBC، DBIL، ALT، AST و APRI با فیروز کبدی پیشرفته در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن مرتبط بودند، ولی بعد از تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره، AST [OR (95 CI) 1/003 (1/001, 1/005), P=0/012] تنها شاخصی بود که مشخص شد به طور مستقل با فیروز پیشرفته کبدی مرتبط است (جدول شماره 4).

جدول شماره 2: مقایسه پارامترهای آزمایشگاهی در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن، بین دو گروه فاقد فیروز/ فیروز خفیف (F0-2) و گروه دارای فیروز متوسط/ شدید (F3-6)

متغیرها	(n=23) F0-2	(n=17) F3-6	سطح معنی داری
Age	8/21 ± 4/90	6/54 ± 3/51	0/240
Female/male (n)	12/11	8/9	0/749
WBC (×10 ⁹ /L)	9/33 ± 5/02	6/05 ± 2/46	0/021
Neutrophil (×10 ⁹ /L)	4/10 ± 3/46	3/04 ± 1/37	0/344
Lymphocyte (×10 ⁹ /L)	3/65 ± 1/78	2/48 ± 1/41	0/075
RBC (×10 ¹² /L)	5/09 ± 2/24	4/36 ± 1/03	0/266
HGB (g/dL)	10/80 ± 2/50	11/53 ± 1/63	0/312
PLT (×10 ⁹ /L)	326/23 ± 154/16	280/12 ± 110/91	0/315
NLR	1/25 ± 0/96	1/41 ± 0/64	0/642
PLR	103/46 ± 71/31	112/37 ± 27/52	0/647
TBIL (mg/dL)	2/50 ± 1/87	3/94 ± 2/48	0/059
DBIL (mg/dL)	1/29 ± 1/34	2/49 ± 1/97	0/025
GLB (g/dL)	4/40 ± 0/65	4/49 ± 0/72	0/731
GGT (U/L)	35/0 (4/0, 179/0)	68/5 (15/0, 106/0)	0/073
ALB (g/dL)	4/10 ± 0/83	3/34 ± 0/86	0/010
CRP (mg/L)	9/5 (4/0, 151/0)	9/0 (4/0, 18/0)	0/340
CAR	2/30 (1/10, 50/30)	2/90 (1/40, 9/00)	0/774
ALT (U/L)	135/0 (11/0, 1331/0)	520/0 (75/0, 3380/0)	<0/001
AST (U/L)	168/0 (17/0, 821/0)	874/0 (88/0, 3680/0)	0/002
ALP (U/L)	701/0 (153/0, 1378/0)	743/0 (149/6, 3060/0)	0/966
AAR	1/37 (0/10, 24/88)	0/86 (0/31, 2/70)	0/254
APRI	1/34 (0/13, 10/26)	7/16 (0/61, 63/45)	0/005
FIB-4	0/29 (0/02, 7/86)	0/57 (0/01, 3/00)	0/271
AGR	0/80 (0/00, 1/40)	0/42 (0/00, 1/14)	0/149
GPR	0/10 (0/00, 1/90)	0/12 (0/00, 0/68)	0/329
FCI	0/65 (0/00, 9/43)	2/65 (0/00, 9/84)	0/065

AAR, AST to ALT ratio; AGR, ALB to GLB ratio; ALB, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST to PLT ratio index; AST, aspartate aminotransferase; CAR, CRP to ALB ratio; CRP, C-reactive protein; DBIL, direct bilirubin; FCI, fibrosis cirrhosis index; FIB-4, fibrosis index based on the four factors; GGT, gamma-glutamyl transferase; GLB, globulin; GPR,

APRI ($P<0/001$ ، $0/971$)، ALT ($P=0/023$ ، $0/968$) و FIB-4 ($P<0/001$ ، $0/815$) به ترتیب بهترین عملکرد را در تشخیص بیماری هپاتیت خودایمن کودکان از خود نشان دادند (تصویر شماره 1). مقایسه AUC بین شاخص‌ها برای شناسایی ارزش تشخیصی فیروز پیشرفته نیز صورت گرفت که AST ($P=0/008$ ، $0/792$)، APRI ($P<0/005$ ، $0/767$)، DBIL ($P=0/019$ ، $0/763$) و ALT ($P=0/030$ ، $0/740$) به ترتیب بهترین عملکرد را از خود نشان دادند (تصویر شماره 2).

جدول شماره 4: تجزیه و تحلیل تک متغیره و چند متغیره تعیین رابطه بین پارامترهای آزمایشگاهی و فیروز پیشرفته کبد در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن

آلایز تک متغیره		آلایز چند متغیره		متغیرها
سطح معنی داری	Adjusted OR (95% CI)	سطح معنی داری	OR (95% CI)	
				WBC ($\times 10^9/L$)
		0/035	0/762 (0/752, 0/981)	Neutrophil ($\times 10^9/L$)
		0/352	0/844 (0/590, 1/207)	Lymphocyte ($\times 10^9/L$)
		0/087	0/617 (0/354, 1/073)	RBC ($\times 10^{12}/L$)
		0/315	0/685 (0/327, 1/433)	HGB (g/dL)
		0/321	1/209 (1/831, 1/759)	PLT ($\times 10^9/L$)
		0/316	0/997 (0/982, 1/003)	NLR
		0/629	1/248 (0/508, 3/065)	PLR
		0/685	1/003 (0/989, 1/016)	TBIL (mg/dL)
		0/071	1/379 (0/973, 1/955)	DBIL (mg/dL)
		0/039	1/741 (1/029, 2/944)	GLB (g/dL)
		7/20	1/235 (0/390, 3/914)	GGT (U/L)
		0/278	1/013 (0/990, 1/036)	ALB (g/dL)
		0/020	0/334 (0/133, 0/842)	CRP (mg/L)
		0/319	0/955 (0/873, 1/045)	CAR
		0/389	0/934 (0/800, 1/091)	ALT (U/L)
		0/020	1/020 (1/001, 1/040)	AST (U/L)
0/012	1/003 (1/001, 1/005)	0/007	1/030 (1/001, 1/050)	ALP (U/L)
		0/573	1/000 (0/999, 1/002)	AAR
		0/530	0/727 (1/270, 1/962)	APRI
		0/016	1/286 (1/047, 1/578)	FIB-4
		0/822	1/057 (0/655, 1/704)	AGR
		0/133	0/333 (0/079, 1/399)	GPR
		0/249	7/570 (0/242, 23/6)	FCI
		0/133	1/260 (0/935, 1/702)	

AAR, AST to ALT ratio; AGR, ALB to GLB ratio; ALB, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST to PLT ratio index; AST, aspartate aminotransferase; CAR, CRP to ALB ratio; CRP, C-reactive protein; DBIL, direct bilirubin; FCI, fibrosis cirrhosis index; FIB-4, fibrosis index based on the four factors; GGT, gamma-glutamyl transferase; GLB, globulin; GPR, GGT to PLT ratio; HGB, hemoglobin; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; PLR, platelet to lymphocyte ratio; PLT, platelet; RBC, red blood cell; TBIL, total bilirubin; WBC, white blood cell.

- $P<0/05$ به عنوان تفاوت آماری معنی دار تلقی شد.

GGT to PLT ratio; HGB, hemoglobin; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; PLR, platelet to lymphocyte ratio; PLT, platelet; RBC, red blood cell; TBIL, total bilirubin; WBC, white blood cell.

- داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و یا به صورت میانه نمایش داده شده است.

- $P<0/05$ به عنوان تفاوت آماری معنی دار تلقی شد.

جدول شماره 3: تجزیه و تحلیل تک متغیره و چند متغیره تعیین رابطه بین پارامترهای آزمایشگاهی و ایجاد بیماری در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن

آلایز تک متغیره		آلایز چند متغیره		متغیرها
سطح معنی داری	OR (95% CI)	سطح معنی داری	Adjusted OR (95% CI)	
	0/655 (0/752, 0/971)	0/015	0/733 (0/590, 0/910)	WBC ($\times 10^9/L$)
	0/733 (0/590, 0/910)	0/005		Neutrophil ($\times 10^9/L$)
	0/219	0/824 (0/606, 1/122)		Lymphocyte ($\times 10^9/L$)
	0/344	1/175 (0/841, 1/641)		RBC ($\times 10^{12}/L$)
	0/096	0/801 (0/617, 1/040)		HGB (g/dL)
	0/786	1/000 (0/997, 1/004)		PLT ($\times 10^9/L$)
	0/050	0/610 (0/372, 1/002)		NLR
	0/218	1/006 (0/997, 1/015)		PLR
	0/825	1/068 (0/597, 1/910)		ALB (g/dL)
	0/388	0/992 (0/974, 1/010)		CRP (mg/L)
	0/241	0/965 (0/910, 1/024)		CAR
	<0/001	1/086 (1/040, 1/134)		ALT (U/L)
	0/005	1/233 (1/067, 1/424)		AST (U/L)
0/013	1/009 (1/002, 1/017)	<0/001	1/011 (1/007, 1/016)	ALP (U/L)
		0/394	1/151 (0/833, 1/589)	AAR
	<0/001	9/830 (4/28, 14/17)		FIB-4

AAR, AST to ALT ratio; ALB, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CAR, CRP to ALB ratio; CRP, C-reactive protein; FIB-4, fibrosis index based on the four factors; HGB, hemoglobin; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; PLR, platelet to lymphocyte ratio; PLT, platelet; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

- $P<0/05$ به عنوان تفاوت آماری معنی دار تلقی شد.

بررسی ارزش بالینی شاخص‌های غیرتهاجمی در تشخیص

اولیه کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن و در تشخیص

فیروز پیشرفته کبدی

منحنی ویژگی عملکرد گیرنده (ROC) برای ارزیابی

عملکرد شاخص‌ها در تشخیص بیماری هپاتیت خودایمن

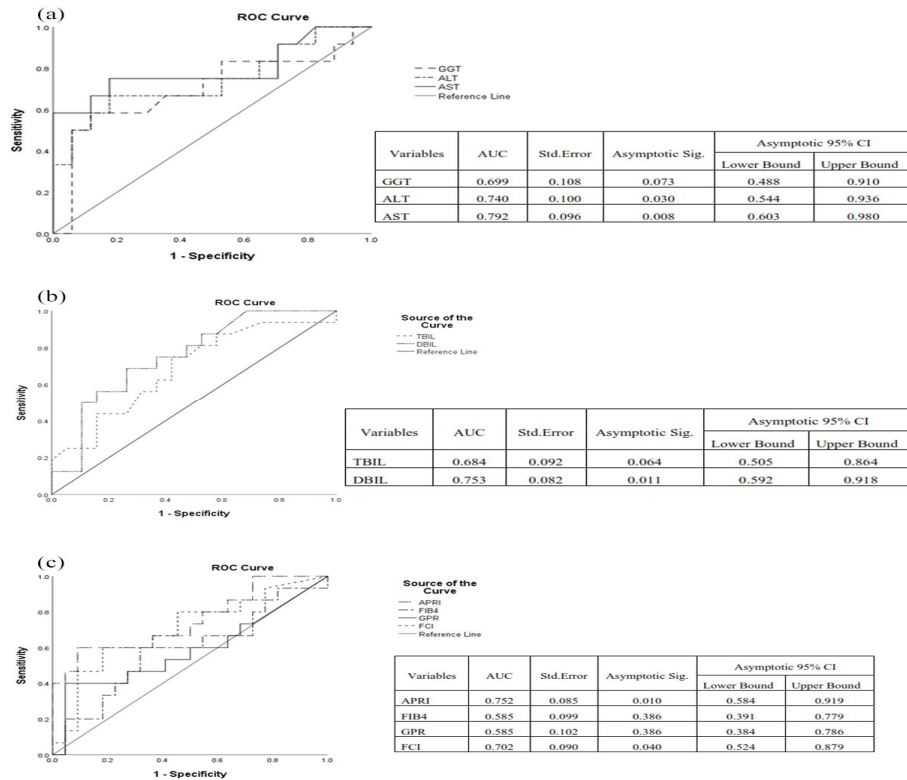
کودکان (تصویر شماره 1) و نیز تشخیص فیروز پیشرفته

کبد در کودکان مبتلا به AIH (تصویر شماره 2)، اجرا و

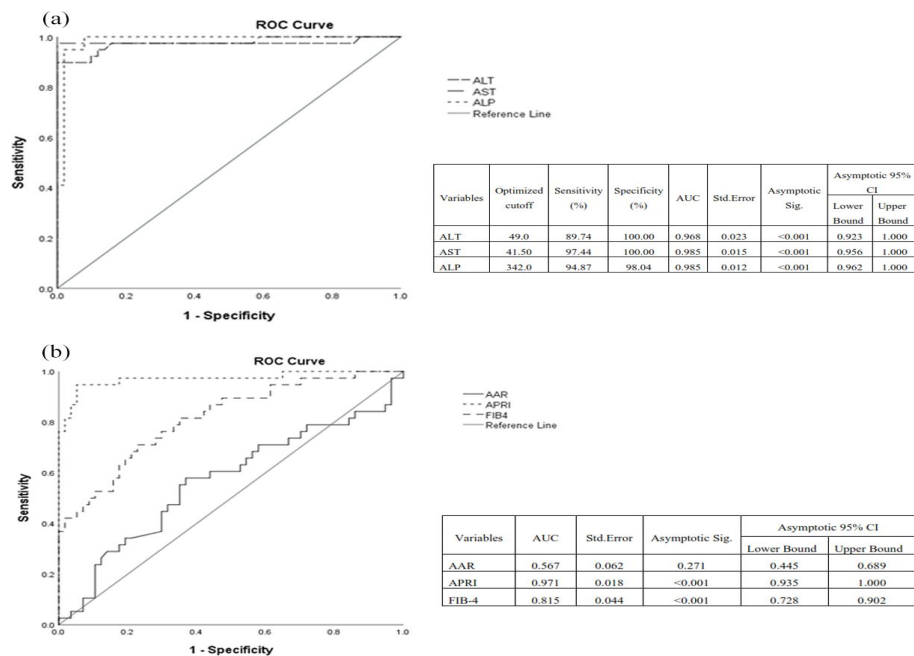
رسم شد. در مقایسه سطح زیر منحنی ROC

(area under the ROC: AUC) بین شاخص‌ها،

AST ($P<0/001$ ، $0/985$)، ALP ($P<0/001$ ، $0/985$).



تصویر شماره 1: مقایسه عملکرد تشخیصی شاخص های آزمایشگاهی برای تشخیص زودهنگام بیماری هپاتیت خودایمن در کودکان. (a) منحنی های ROC پارامترهای بیوشیمیایی (تست های عملکرد کبد). (b) منحنی های ROC پارامترهای محاسباتی (مشتق شده از پارامترهای آزمایشگاهی).



تصویر شماره 2: مقایسه عملکرد تشخیصی شاخص های آزمایشگاهی برای تشخیص فیروز پیشرفته کبدی در کودکان مبتلا به هپاتیت خود ایمن. (a) منحنی های ROC پارامترهای بیوشیمیایی (آنزیم های نشان دهنده عملکرد کبد). (b) منحنی های ROC بیلی روبین مستقیم (DBIL) و غیرمستقیم (TBIL). (c) منحنی های ROC پارامترهای محاسباتی (مشتق شده از پارامترهای آزمایشگاهی).

بحث

در این مطالعه، آزمایش شمارش کامل خون (CBC) و محاسبه شاخص‌های مشتق از آن‌ها (PLR و NLR) در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن و کودکان سالم به انجام رسید. ما دریافتیم که از بین پارامترهای هماتولوژیک، WBC، نوتروفیل‌ها و NLR به‌طور قابل توجهی در کودکان مبتلا به AIH در مقایسه با کودکان سالم کاهش یافته‌اند. این سه شاخص به‌طور معنی‌دار با بروز بیماری AIH در کودکان نیز مرتبط بودند، ولی تنها WBC به‌عنوان فاکتور خطر مستقل با بیماری مرتبط بود. WBC هم‌چنین تنها شاخص هماتولوژیک بود که با فیروز پیشرفته در گروه بیماران مرتبط بود. ولی بررسی منحنی ROC و نیز AUC، نشان داد که هیچ کدام از شاخص‌های هماتولوژیک، ارزش بالینی در تشخیص بیماری هپاتیت خودایمن کودکان و نیز تشخیص فیروز پیشرفته کبدی در این بیماران را ندارند. کاهش WBC و نوتروفیل در بیماران مبتلا به AIH ممکن است ناشی از خستگی این سلول‌ها و یا مهاجرت آن‌ها از خون به کبد باشد، در حالی که کاهش NLR نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به AIH نوتروفیل‌های بیش‌تری نسبت به لنفوسیت‌ها در خون محیطی خود از دست داده‌اند. در نتایج گزارش شده توسط Zeng و همکاران (13) و Liu و همکاران (12)، نیز، میزان WBC و نوتروفیل به همراه لنفوسیت، پلاکت، RBC و هموگلوبین در بیماران مبتلا به AIH در مقایسه با افراد سالم کاهش معنی‌دار داشت، ولی میزان NLR افزایش معنی‌دار داشت، به همین ترتیب در مطالعه اول شاخص NLR با سیروز کبدی و در مطالعه دوم پلاکت و هموگلوبین با فیروز پیشرفته کبدی مرتبط بودند. در این دو مطالعه نیز در بررسی AUC، ارزش بالینی شاخص‌های هماتولوژیک به ترتیب در تشخیص سیروز و فیروز پیشرفته به تایید نرسید. علت افزایش و کاهش متفاوت در میزان NLR بین این دو مطالعه و مطالعه ما در کنار تفاوت‌های ژنتیکی و جغرافیایی جمعیت‌های مورد مطالعه، شاید مربوط به سن بیماران مورد مطالعه

باشد که در این دو مطالعه بیماران، میانگین سنی بالای 50 سال و در مطالعه ما میانگین سنی زیر 8 سال داشتند. گزارش شده است که PLR در کنار سایر نشانگرهای التهابی به‌عنوان یک نشانگر تشخیصی قابل اعتماد ($AUC=1/00$) با AIH مرتبط است (23). این نتایج یافته‌های متناقضی را در مورد ارزش تشخیصی PLR در بیماران مبتلا به AIH نشان می‌دهند. با توجه به نتایج ما، PLR نمی‌تواند به‌عنوان یک نشانگر قابل اعتماد برای شناسایی کودکان مبتلا به AIH در نظر گرفته شود ($AUC=0/568$, $P=0/307$) و همین‌طور قابلیت تشخیص فیروز پیشرفته را نداشت ($AUC=0/679$, $P=0/115$). نتایج ما در مطابقت با گزارش Zeng و همکاران (13) و Liu و همکاران (12)، اما برخلاف گزارش‌های Domerecka و همکاران (23) و Yuan و همکاران (24) بود. این اختلاف را شاید بتوان به تفاوت در جمعیت‌های مورد مطالعه (کودکان در مقابل بزرگسالان) و هم‌چنین مراحل مختلف بالینی و عوامل ژنتیکی توضیح داد. مطالعات بیش‌تر برای روشن شدن نقش بالقوه PLR و NLR در تشخیص AIH در کودکان و نیز در پیش‌آگهی فیروز کبدی ضروری است.

در این مطالعه، آزمایش‌های بیوشیمیایی مربوط به عملکرد کبد و محاسبه شاخص‌های مشتق از آن‌ها در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن و کودکان سالم نیز به انجام رسید. سطح آمینوترانسفرازها شاخص خوبی برای آسیب سلول‌های کبدی است (25). سنتز پروتئین یکی از وظایف مهم کبد است. با آسیب دیدن کبد و کاهش عملکرد سنتز پروتئین توسط کبد، سطح پروتئین‌های مربوط به تغذیه و به ویژه آنزیم‌ها کاهش می‌یابند و در نتیجه بیماران دچار ماراسموس (نوعی سوء تغذیه شدید)، خستگی و بی‌اشتهایی می‌شوند (26). آلبومین در ابتدا در کبد ساخته می‌شود و سطوح سرمی آن می‌تواند به خوبی عملکرد کبد را منعکس کند. در مطالعه حاضر، هر چند میزان آلبومین در گروه AIH در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود، ولی این کاهش معنی‌دار نبود. اما

($P < 0/001$ ، $AUC = 0/985$ و حساسیت و اختصاصیت بالای 94 درصد). علی‌رغم افزایش معنی‌دار DBIL در کودکان مبتلا به AIH دارای فیروز متوسط/شدید نسبت به گروه فاقد فیروز/فیروز خفیف ($P = 0/025$)، این افزایش در میزان TBIL معنادار نبود ($P = 0/059$). DBIL در کنار ارتباط معنادار با فیروز پیشرفته ($P = 0/039$)، $1/741$ ($0/029, 0/944$) (95 CI درصد) [OR]، قادر به تشخیص فیروز پیشرفته نیز بود ($P = 0/011$)، ($AUC = 0/753$).

شاخص‌هایی مانند FIB-4 و APRI در ابتدا در هپاتیت‌های ویروسی، با در نظر گرفتن شاخص‌هایی که ارتباط نزدیکی با عملکرد کبد دارند، ایجاد شدند و به خوبی وضعیت فیروز شدید بیماران آلوده به پاتوژن‌های مختلف را نشان دادند (7). در مطالعه حاضر مشاهده کردیم که در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن در مقایسه با کودکان سالم میزان این دو شاخص افزایش معنی‌دار داشت ($P < 0/001$). برای پیش‌بینی بیماری AIH، تجزیه و تحلیل منحنی ROC نشان داد که AUC مربوط به APRI، $0/971$ و مربوط به FIB-4، $0/815$ بودند که هر دو بالاترین عملکرد تشخیصی را در کنار سه آنزیم ALT، AST و ALP نسبت به تمامی شاخص‌ها نشان دادند. علاوه بر این، APRI در گروه دارای فیروز متوسط/شدید افزایش معنی‌دار نسبت به گروه فاقد فیروز/فیروز خفیف داشت ($P = 0/005$). APRI هم‌چنین با فیروز پیشرفته ارتباط قوی داشته و ارزش تشخیص فیروز پیشرفته را نیز از خود نشان داد ($P = 0/010$ ، $AUC = 0/752$).

به عنوان نتیجه‌گیری، مطالعه ما برای اولین بار نشان داد که FIB-4 و APRI قابلیت تشخیص کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن را دارا می‌باشند. APRI در کنار DBIL قابلیت تشخیص فیروز پیشرفته را نیز در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن داشت. APRI یک شاخص غیرتهاجمی است که به راحتی می‌توان آن را با توجه به

کاهش آلبومین در بیماران دارای فیروز متوسط/شدید در مقایسه با بیماران فاقد فیروز/فیروز خفیف به‌طور قابل توجهی معنی‌دار بود ($P = 0/010$) و هم‌چنین ارتباط معنی‌دار بین آلبومین با فیروز پیشرفته مشاهده شد ($P = 0/020$)، $0/334$ ($0/133, 0/842$) (95 CI درصد) [OR]، ولی ارزش تشخیصی برای آلبومین مشاهده نشد. میزان آمینوترانسفرازها شاخص خوبی برای آسیب سلول‌های کبدی است. وقتی سلول‌های کبدی به دلایل مختلف دچار اختلال شوند، آمینوترانسفرازها می‌توانند از سلول آسیب دیده به داخل خون رها شوند و باعث بالا رفتن سطح ترانس آمیناز سرم در تست‌های عملکرد کبدی شوند (25). همان‌طور که در نتایج نشان داده شد، ALT ($P < 0/001$) و AST ($P < 0/001$) در بیماران در مقایسه با افراد سالم به میزان قابل توجهی افزایش یافتند. ALT ($P < 0/001$) و AST ($P = 0/002$) در بیماران دارای فیروز متوسط/شدید در مقایسه با بیماران فاقد فیروز/فیروز خفیف نیز افزایش معنی‌دار داشت. سپس با انجام رگرسیون لجستیک باینری، همبستگی بین این دو آنزیم با بیماری AIH و نیز ارتباط آن‌ها با فیروز پیشرفته نیز به تأیید رسید، که AST به عنوان عامل خطر مستقل در بروز فیروز پیشرفته نیز خود را نشان داد. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل منحنی ROC نشان داد که (95 CI درصد) AUC این دو آنزیم دارای ارزش بالینی هم در تشخیص بیماری (با ارزش تشخیصی زیاد و اختصاصیت 100 درصد) و هم در تشخیص فیروز پیشرفته (با ارزش تشخیصی متوسط) بودند. آلکالن فسفاتاز دیگر آنزیمی است که افزایش آن در بیماری‌های کبد از جمله هپاتیت خودایمن نشان داده شده است (12، 13، 27). در مطالعه ما نیز این آنزیم در بیماران در مقایسه با افراد سالم ($P < 0/001$) افزایش معنی‌دار داشت. ALP هم‌چنین با بروز بیماری نیز ارتباط کامل داشت و به‌عنوان فاکتور خطر مستقل خود را نشان داد. در بررسی منحنی ROC آنزیم ALP، ارزش تشخیصی قوی این آنزیم در تشخیص بیماری AIH شناسایی شد

سپاسگزاری

این کار توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زابل (1566) در قالب پایان‌نامه دانشجوی پزشکی حمایت شد. بدین وسیله از خانم دکتر فاطمه محبوب (آزمایشگاه روشن آزما، تهران) برای انجام ارزیابی پاتولوژیک سپاسگزاری می‌شود.

تعداد پلاکت خون و میزان AST محاسبه کرد. بنابراین APRI می‌تواند به عنوان یک شاخص مرجع در تست‌های روتین هم برای تشخیص بیماری و هم برای نظارت بر فیروز کبدی در کودکان مبتلا به هپاتیت خودایمن استفاده شود.

References

1. Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, et al. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63(4): 971-1004.
2. Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(9): 1025-1034.
3. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(10): 2515-2532.
4. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol int* 2017; 11(1): 1-30.
5. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PloS One* 2013; 8(7): e68780.
6. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bagci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol* 2015; 21(18): 5575-5581.
7. Yen Y-H, Kuo F-Y, Kee K-M, Chang K-C, Tsai M-C, Hu T-H, et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. *PloS One* 2018; 13(6): e0199760.
8. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-466.
9. Czaja A. Next-generation transformative advances in the pathogenesis and management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(10): 920-937.
10. Hussain A, Gul MA, Khalid MU. Validation of Novel Fibrosis Index (NFI) for assessment of liver fibrosis: comparison with transient elastography (FibroScan). *BMJ Open Gastroenterol* 2019; 6(1): e000316.
11. Ahmad W, Ijaz B, Javed FT, Gull S, Kausar H, Sarwar MT, et al. A comparison of four fibrosis indexes in chronic HCV: development of new fibrosis-cirrhosis index (FCI). *BMC Gastroenterol* 2011; 11(1): 1-10.
12. Liu L, Cao J, Zhong Z, Guo Z, Jiang Y, Bai Y, et al. Noninvasive indicators predict advanced liver fibrosis in autoimmune hepatitis patients. *J Clin Lab Anal* 2019; 33(7): e22922.
13. Zeng T, Yu J, Tan L, Wu Y, Tian Y, Wu Q, et al. Noninvasive indices for monitoring disease course in Chinese patients with autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 135-141.
14. Alvarez F, Berg P, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A, Cancado EL, et al. International

- Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5): 929-938.
15. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163(2): 218-224.
 16. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(4): 435-441.
 17. Meng X, Wei G, Chang Q, Peng R, Shi G, Zheng P, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis* 2016; 45: 72-77.
 18. Pan N, Liu J, Deng H, Zheng W, Cui S, Wei W, et al. A Potential Serum Biomarker, Albumin-to-Glutamyltransferase Ratio, Suggests the Severity of Liver Disease. *Clin Lab* 2020; 66(5).
 19. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut* 2016; 65(8): 1369-1376.
 20. Wai C-T, 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): 518-526.
 21. 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): 1317-1325.
 22. Ishak K. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
 23. Domerecka W, Kowalska-Kępczyńska A, Homa-Mlak I, Michalak A, Mlak R, Mazurek M, et al. The Usefulness of Extended Inflammation Parameters and Systemic Inflammatory Response Markers in the Diagnostics of Autoimmune Hepatitis. *Cells* 2022; 11(16): 2554.
 24. Yuan X, Duan SZ, Cao J, Gao N, Xu J, Zhang L. Noninvasive inflammatory markers for assessing liver fibrosis stage in autoimmune hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31(11): 1467-1474.
 25. Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology* 2008; 245(3): 194-205.
 26. Zhu JY, Han Y. Autoimmune hepatitis: Unveiling faces. *J Dig Dis* 2015; 16(9): 483-488.
 27. Wang H, Xu H, Qu L, Wang X, Wu R, Gao X, et al. Red blood cell distribution width and globulin, noninvasive indicators of fibrosis and inflammation in chronic hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(9): 997-1002.