



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B'YE BAĞLI FİBROZİSİN
SAPTANMASINDA FİBROTEST VE
ELASTOGRAFİNİN DEĞERİ**

Dr. ESMA KARACA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Diyarbakır 2017



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B'YE BAĞLI FİBROZİSİN
SAPTANMASINDA FİBROTEST VE
ELASTOGRAFİNİN DEĞERİ**

Dr. ESMA KARACA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. CELAL AYAZ

Diyarbakır 2017

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasında ve oluşturulmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini paylaştan değerli tez hocam Prof. Dr. Celal AYAZ'a çok teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Cemil GÖYA hocama ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaştan değerli hocalarım Prof. Dr. Saim DAYAN'a, Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN'e, Doç. Dr. Recep TEKİN'e ve Doç. Dr. Özcan DEVECİ'ye teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakarlığı çekinmeden gösteren canım aileme ve sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim. Tez hazırlığı sürecinde aramıza katılan, hayatıma yeni bir anlam ve neşe katan biricik kızıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma, Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşirelerine, klinik hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Esmâ KARACA

Diyarbakır-2017

ÖZET

Hepatit B dünya genelinde sık görülen, kronikleşebilen bulaşıcı bir hastalık olması yönüyle önemli bir epidemiyolojik sorundur. Kronik olgularda hepatoselüler karsinom (HSK) ve siroz gibi ciddi komplikasyonlara sebep olduğundan tanı ve takibi önem arz etmektedir. Kronik Hepatit B’li (KHB) hastalarda karaciğer fibrozis evresi, seçili olgularda tedavi endikasyonunu belirlemesinin yanısıra prognostik öneme de sahiptir. Geleneksel olarak karaciğer biyopsisi fibrozis evresini belirlemede altın standart kabul edilir. Ancak karaciğer biyopsisinin histopatolojik değerlendirmede değişkenlik gösterebilmesi ve invaziv olması yönüyle komplikasyonlara açık olması biyopsinin yararını kısıtlamaktadır. Günümüzde karaciğer biyopsisinin yerini alabilecek noninvaziv testler hakkında birçok araştırma yapılmaktadır. Bunlar arasında bulunan FibroTest’in ve Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) kuantifikasyon elastografinin tanısal değeri araştırma konumuz olmuştur.

Hastanemize KHB nedeni ile başvuran ve son bir hafta içinde karaciğer biyopsisi yapılmış olan 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan FibroTest çalışılmak üzere kan alındı ve aynı gün içinde ARFI elastografi bakıldı. Çalışma kriterlerine uyan 28 patoloji, 30 FibroTest ve 31 ARFI elastografi sonucu değerlendirmeye alındı. Patoloji sonuçları baz alınarak noninvaziv tetkiklerin tanısal performansı değerlendirildi. Hastalar belirgin fibrozisi olan (Grup 2: Ishak evre F3-4-5-6) ve olmayan (Grup 1: Ishak evre F0-1-2) şeklinde iki gruba ayrıldı. Belirgin fibrozisi ayırtetmek için bakılan ROC eğrisi altında kalan alan (AUROC) FibroTest için 0,56 saptanarak düşük tanısal performans gösterirken ARFI elastografi için 0,92 değeri ile iyi tanısal performans göstermiştir. FibroTest ve ARFI elastografinin kendi aralarında bakılan korelasyon testinde uyum saptanmamıştır. Patoloji sonucu ile ARFI elastografi arasında ise anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda KHB’de belirgin fibrozisi ayırtetmede FibroTest yetersiz bulunurken ARFI elastografinin iyi tanısal performans gösterdiği kanısına varılmıştır.

ABSTRACT

Hepatitis B is an important epidemiological problem in that it is a chronic infectious disease that is frequently seen in the world. Since serious complications such as hepatocellular carcinoma (HCC) and cirrhosis occur in chronic cases, diagnosis and follow-up are important. In patients with chronic hepatitis B (CHB), the stage of liver fibrosis has prognostic significance as well as the indication for treatment in selected cases. Traditionally, liver biopsy is considered the gold standard for determining fibrosis stage. However, the ability of liver biopsy to vary with histopathological evaluation and the fact that it is invasive and open to complications is limiting the benefit of biopsy. Currently, there are many researches about noninvasive tests that can take place in liver biopsy. Among them, the diagnostic value of FibroTest and Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) quantification elastography has been our research topic.

Thirty-two patients who were referred to our hospital for CHB and who had liver biopsy within the last week were included in the study. Blood was drawn from the patients to study FibroTest and ARFI elastography was examined within the same day. Twenty-eight pathologies, 30 FibroTest and 31 ARFI elastography results which compliant with the study criteria were evaluated. The diagnostic performance of noninvasive tests was evaluated based on pathology result. Patients were divided into two groups with (Group 2: Ishak stage F3-4-5-6) and without (Group 1: Ishak stage F0-1-2) significant fibrosis. The area under the ROC curve (AUROC) to distinguish significant fibrosis was observed 0.56 for FibroTest and showed poor diagnostic performance, while ARFI elastography showed good diagnostic performance with value of 0.92 . There was no correlation between the FibroTest and ARFI elastography in the correlation test. Significant correlation was found between pathology result and ARFI elastography

We concluded that ARFI elastography showed good diagnostic performance while FibroTest was found to be insufficient in distinguishing significant fibrosis in CHB in our study.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı	2
2.1.1. HBV genom yapısı	2
2.1.2. HBV zarf proteinleri ve HBsAg	3
2.1.3. Hepatit B kor proteini ve Hepatit B e proteini	3
2.1.4. Viral polimeraz (Pol proteini).....	4
2.1.5. Hepatit B x proteini.....	4
2.2. HBV Genotip ve Subtipleri	5
2.3. HBV Mutantları	5
2.4. Epidemiyoloji.....	6
2.4.1. Dünya’da HBV enfeksiyonu	6
2.4.2. Türkiye’de HBV enfeksiyonu.....	6
2.4.3. Bulaşma yolları.....	7
2.5. HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri	8
2.5.1. Kronik Hepatit B’nin fazları	8
2.6 Tanı ve Evreleme	10
2.6.1. HBV serolojik belirteçleri	10
2.6.2. HBV enfeksiyonunun virolojik değerlendirilmesi.....	10
2.6.3. Karaciğer biyopsisi ve histopatoloji	11
2.6.4. Karaciğerin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi	12
2.6.5. FibroTest	14
2.6.6. Elastografik yöntemler.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. İstatistik Yöntemler	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40

ŞEKİLLER

Şekil 1	3
Şekil 2	4
Şekil 3	24
Şekil 4	25
Şekil 5	25
Şekil 6	27
Şekil 7	27
Şekil 8	28
Şekil 9	29
Şekil 10	30

TABLÖLÄR

Tablo 1.....	12
Tablo 2.....	12
Tablo 3.....	13
Tablo 4.....	16
Tablo 5.....	20
Tablo 6.....	22
Tablo 7.....	24
Tablo 8.....	24
Tablo 9.....	26
Tablo 10.....	29
Tablo 11.....	31

KISALTMALAR

ALT:	Alanin aminotransferaz
APRI:	AST/platelet oranı indeksi
ARFI:	Acoustic Radiation Force Impulse
AST:	Aspartat aminotransferaz
AUROC:	ROC eğrisi altında kalan alan
cccDNA:	Kovalent kapalı sirküler DNA
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
EASL:	Avrupa Birliği Karaciğer Çalışma Grubu
GGT:	Gama glutamil transferaz
HBcAg:	Hepatit B kor antijeni
HBeAg:	Hepatit B early antijeni
HBsAg:	Hepatit B yüzey antijeni
HBV:	Hepatit B virüsü
HBxAg:	Hepatit B x antijeni
HCV:	Hepatit C virüsü
HSK:	Hepatoselüler karsinom
KHB:	Kronik Hepatit B
KHC:	Kronik Hepatit C
MR:	Manyetik Rezonans
ORF:	Open reading frame- Açık okuma alanı
pgRNA:	pregenomik-Ribo nükleik asit
pSWE:	Point Shear Wave Elastografi
rcDNA:	Gevşek sirküler DNA
ROI:	region of interest - incelenen alan
SWE:	Shear Wave Elastografi
SWV:	Shear Wave hızı
LSM:	Liver stiffness measurement- karaciğer sertlik ölçümü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yaklaşık 240 milyon hastada Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu bulunmaktadır (1). Bu hastaların %40'tan fazlasında hayatları süresince karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom (HSK) ve kronik son dönem karaciğer hastalığı görülebilmektedir (2). Son rehberler KHB enfeksiyonunun yönetiminde belirgin fibrozis ve siroz varlığı durumunda tedavinin endike olduğunu bildirmekte ve portal hipertansiyona bağlı komplikasyon ve HSK gelişimi açısından hastanın yakın takibini gerekli görmektedir (3). Kronik enfeksiyonda hastalığın ciddiyeti fibrozisin derecesi ile yakından ilişkilidir. KHB ilişkili fibrozisi değerlendirmede karaciğer biyopsisi altın standart olarak kabul edilir. Örneklem değişkenliği (fibrozis derecesinde %40'a varan), aynı patolog veya farklı patologlar arasında değerlendirme değişkenliği ve yan etkiler karaciğer biyopsisinin yararını sınırlamaktadır. Ayrıca bir biyopsi örneği karaciğer parankiminin yalnızca 1/50.000'ine denk gelmektedir (4). Karaciğer fibrozisinin takibi için biyopsi tekrarlarına ihtiyaç duyulabilmekte ve yöntemin invaziv olması nedeniyle hasta uyumu yetersiz olabilmektedir. Histopatolojik inceleme hem invaziv olması hem de yöntemin kendine özgü zorluklar içermesinden dolayı hastaların takibinde problemlere yol açabilmektedir. Bu nedenle özellikle son üç dekadda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni noninvaziv tetkikler üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu tetkikler arasında olan FibroTest ve elastografi karaciğer biyopsisine alternatif olarak gösterilmektedir.

FibroTest KHB'li hastalarda ve diğer sebeplere bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda basit bir biyokimyasal belirteç panelidir. FibroTest; alfa 2 makroglobulin, apolipoprotein a1, haptoglobin, total bilirubin ve gama glutamil transferazı (GGT) içeren beş fibrozis belirteciyle oluşturulan yapay zeka algoritmasıdır.

Elastografi ise dokunun elastikiyet-sertlik derecesini değerlendiren ultrason bazlı görüntüleme yöntemidir (5, 6).

Biz çalışmamızda bu iki noninvaziv yöntemin tanısal değerini ve etkinliğini karaciğer biyopsisini baz alarak araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı

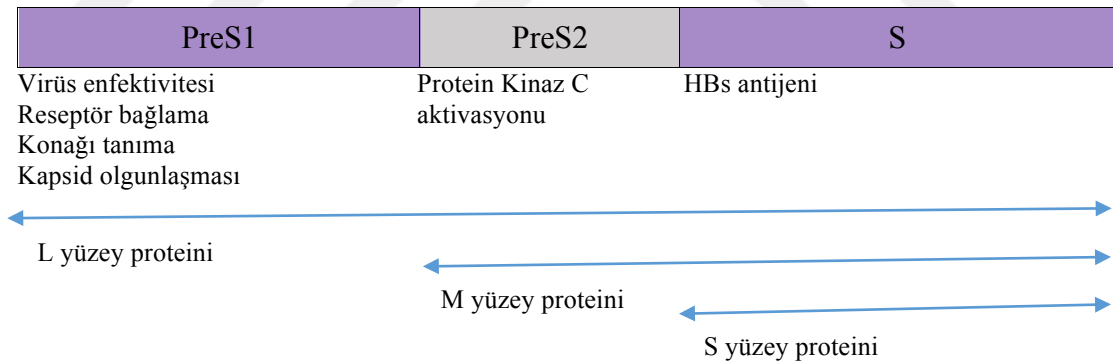
Hepatit B virüsü (HBV), hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsi içinde yer alır. Hepatotropik, zarflı, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) içeren bir virüs olup bu aile içinde insanlarda enfeksiyon yapan tek türdür. 1960’larda Baruch S. Blumberg tarafından, sonrasında Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak adlandırılacak olan ‘Avusturalya antijeni’, 1970’lerde ise D.S. Dane tarafından HBV partikülü (Dane partikülü) tanımlanmıştır (7). Dane partikülü enfektif özelliği olan nükleik asit içeren HBV’nin virion yapısıdır. Dane partikülüne ek olarak enfekte hücrelerde üretilen nükleik asit içermeyen subviral partiküller gösterilmiştir (8).

2.1.1. HBV genom yapısı

HBV genomunda dört adet açık okuma alanı (open reading frame- ORF) bulunur. Bu alanlarda kor proteini (kor ve prekor), yüzey antijen proteini (PreS1, PreS2, S), DNA polimeraz enzimi (Pol proteini) ve X proteini genetik bilgisi kodlanır (9). HBV genomu yaklaşık 3200 baz çifti uzunluğunda, halkasal ve kısmi çift sarmal yapıdadır. Pozitif iplikçik negatif iplikçikten daha kısadır (10). Her iki iplikçiğin 5’ ucunda 11 nükleotitten oluşan Direct Repeats (DR1,DR2) bölgeleri bulunur. Bu bölgeler viral replikasyonda esansiyel rol oynamaktadır (7). Negatif iplikçiğin 5’ ve 3’ uçları arasında kısa bir aralık vardır. Bu aralık bölgede negatif iplikçiğin 5’ ucunda fazlalık bir dizi (redundancy= r) ve viral polimeraz enzimi yer alır. Pozitif iplikçiğin 5’ ucunda da 18 nükleotid uzunluğunda pregenomik-RNA’dan (pgRNA) köken alan oligonükleotid RNA bulunur. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler DNA (rcDNA) olarak adlandırılır. Viral genom, olgun viriyon içinde bulunan rcDNA formu dışında, replikasyon sırasında kovalent kapalı sirküler DNA (cccDNA) ve yeni oluşan kapsidlerin içinde polimeraz enzimi ile beraber bulunan pgRNA formu halinde bulunur. HBV aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı ORF’ler olarak kullanıp proteinlerini sentezler. S geni, C geni, P geni ve X geni bu proteinleri kodlayan genlerdir (10). Negatif iplikçik tam uzunlukta olup tüm viral protein genlerini kodlarken pozitif iplikçik genom uzunluğunun üçte ikisi boyutundadır (7).

2.1.2. HBV zarf proteinleri ve HBsAg

HBV büyük (L), orta (M) ve küçük (S) diye adlandırılan üç farklı zarf proteinini kodlamaktadır (Şekil 1) (7). S proteininin N-terminal ucuna preS2 eklenmesi ile M proteini, M proteinine preS1 eklenmesi ile L proteini oluşur (7). Zarf proteinleri, nükleokapsid içermeyip enfeksiyöz özellik göstermeyen ve çoğunlukla yapısında HBsAg'nin bulunduğu subviral partiküllerin oluşmasını sağlar. HBV'ye karşı geliştirilen aşılarda çoğu yüksek immünojenik subviral partiküllerden elde edilmektedir. Bu partiküllerin küresel veya filamentöz olan iki formu vardır. Asıl fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, oluşan antikorların partiküllerin içerdiği HBsAg ile nötralizasyonu ile immün yanıtı bozabileceği düşünülmektedir. Bu immün tuzak nedeniyle virüsün konakta yayılıp kalıcı olduğu düşünülmektedir (11). Enfektivitede rol almayan preS2 alanını içeren M proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (7). L proteinin sentez sonrasında posttranslasyonel modifikasyonu ile iki tipi oluşur. Biri endoplazmik retikulumda yerleşik olup konak hücre ile virüsün birbirini tanıması ve virüsün enfektivitesinde rol oynarken sitoplazmada yerleşik olan L proteini tipi de nükleokapsidin toplanıp bağlanmasını sağlar (12).



Şekil 1: HBV yüzey proteinlerinin şematik organizasyonu

2.1.3. Hepatit B kor proteini ve Hepatit B e proteini

Kor geni iki ayrı proteini kodlar. Bunlar Hepatit B kor antijenini (HBcAg) oluşturan kor proteini ve hepatit B early antijenini (HBeAg) oluşturan prekor proteindir (7). HBeAg viral yapılanmada rol oynamaz, konak immün yanıtı üzerinde düzenleyici rolü olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Bu proteine viral replikasyon esnasında ihtiyaç olmasa da, prekor bölgesi dahilinde olan zincir sonlandırıcı kodonlar

içeren mutantlar kültürde iyi replike olur ve doğal enfeksiyon sırasında da miktarı çok yükselir (8). Hepatit B kor antijeni (HBcAg) karaciğer hastalığının evresi, hücre döngüsü veya serolojik paterne göre sitoplazmada, hücre çekirdeğinde veya her iki bölgede beraber saptanabilir (7). Kor proteini yapısal ve fonksiyonel olarak iki farklı yapıdan oluşmaktadır. N-terminal bölgesi protein dimerizasyonu ve kapsidin toplanmasını sağlar. C-terminal bölge ise argininden zengin yapısı ile pgRNA ile kor proteininin etkileşimine olanak sağlar. Bu etkileşim pgRNA-revers transkriptaz kompleksinin paketlenmesi ve DNA sentezi için önemlidir (12).

2.1.4. Viral polimeraz (Pol proteini)

Viral polimeraz 90 kilodalton boyutunda çok sayıda fonksiyonu olan bir proteindir. Bu fonksiyonlar RNA'yı bağlama, pgRNA'nın enkapsidasyonu, revers transkripsiyonda protein öncüsü olma, RNA ve DNA'ya bağımlı DNA polimeraz aktivitesi ve RNase H aktivitesini içerir. Güncel nükleot(z)id analog antivirallerinin ana hedefini viral polimeraz oluşturur. Polimeraz proteininin kodlandığı açık okuma alanında dört farklı bölge bulunur (Şekil 2) (7).

Terminal protein (TP)	Spacer (SP)	Revers transkriptaz (RT)	RNase H (RH)
DNA bağlama pgRNA enkapsidasyonu		Katalitik genom sentezi	(-) sarmal DNA sentezi sırasında pgRNA'nın degradesyonu

Şekil 2: Viral polimeraz proteininin şematik organizasyonu

2.1.5. Hepatit B x proteini

Hepatit B x antijeni (HBxAg) memeli hepadnavirüslerinde iyi korunmuş multifonksiyonel küçük bir proteindir. X geninin ürünleri hücre proliferasyonu, sitoplazmik kalsiyum regülasyonu, apoptozis, sinyal yolları veya DNA onarım inhibisyonunda görev alan çok sayıda farklı viral ve hücresel promoterin düzenlenmesini sağlar ve bu yüzden HBV-ilişkili hepatokarsinogenezde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir (13). Peptidil prolil izomeraz PİN1 HSK'da fazla ekprese edilir. Fosforile HBxAg formunun kendi transkripsiyonel ve karsinojenik aktivitesinde artış veya azalmaya sebep olabilen PİN1 ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (14). HBxAg'nın viral enfeksiyondaki rolü kısmi olarak anlaşılmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan in vivo deneysel modelde X proteininin viral enfeksiyonda ve replikasyonda

esansiyel olduğu saptanmıştır (15). Ancak X proteininin olmadığı durumda da rezidüel viral replikasyon olabildiği gözlemlenmiştir (16). Son çalışmalarda X proteinin cccDNA'dan HBV transkripsiyonunu ve viral replikasyonu artırdığı öne sürülmekte ve bu durum viral replikasyonu başlatıcı etkisini açıklamaktadır (17, 18).

2.2. HBV Genotip ve Subtipleri

Dünya genelinde on adet A'dan J'ye kadar harflendirilen HBV genotipi tanımlanmıştır. Bu genetik çeşitlilik virüsün çoğalması sırasında oluşan replikasyon hatalarından kaynaklanmaktadır (19). Her bir genotip tüm genomun en az %8'i kadar birbirinden farklılık göstermektedir (7). HBV genotipleri farklı coğrafik ve etnik dağılım gösterir (19). HBV genotip A'nın 3 majör subgenotipi bulunur. Afrika'da A1 ve A3, kuzey Avrupa'daki Kafkasyalılarda A2 subgenotipi primer olarak bulunur. HBV genotip B iki majör kola ayrılır: BJapan (Bj) ve Basia (Ba). Bj genotipin saf hali olup 2 ayrı subgenotipi tanımlanmıştır. HBV genotip C'nin en az dört subgenotipi mevcut olup Doğu Asya, Güney Pasifik adaları ve Batı Sibirya'da bulunur. HBV genotip D tüm dünya genelinde dağınık olarak bulunur. Genotip E Sahra-altı Afrika'da, Genotip G dünyanın bir çok farklı bölgesinde, Genotip F ve H merkez ve Güney Amerika yerlilerinde bulunur (7). HBV genotiplerinin klinik uygulamada yeri olup karaciğer hastalığının ciddiyeti, progresyonu ve antiviral tedavi yanıtına etkileri mevcuttur (20).

HBV, HBsAg 'nin 'a', 'd' ve 'y' antijenik determinantlarına göre subtiplere ayrılır. Bu üç determinantın kombinasyonları ile dört ana subtip oluşur: adw, ayw, adr, ayr. 'w' determinantının dört ayrı tipinin bulunmasıyla subtipler sekize, 'q' determinantının saptanmasıyla da dokuza ulaşmıştır. 2002 yılında yeni bir subtip olan adw3 tanımlanmıştır (19). Serolojik olarak ayırdedilebilen HBV'nin subtipleri farklı coğrafi dağılım gösterir ve enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önemlidir. Genotip ve subtipler arasında ilişki bulunamamıştır. Serolojik subtipler bir veya daha fazla genotipte olabilir. Virüsün coğrafi dağılımı için genotipler daha iyi bir göstergedir. Ülkemizde genotip D ve subtip ayw2 saptanmıştır (10).

2.3. HBV Mutantları

HBV ile enfekte kişilerde enfeksiyon yaşı büyüdükçe, viral popülasyonda

mutant virüslerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Mutasyon hızı diğer DNA virüslerinden 10-100 kez fazla olup, HBV'nin RNA aracısı kullanarak revers transkripsiyonla replike olmasına bağlıdır (10). HBV mutantları hastalığın klinik prezentasyonu ve progresyonunu etkilemesinin yanısıra antiviral direnci ile ilişkilidir (21). Antiviral tedavi verilmesi durumunda, 'wild type' virüse göre replikasyon üstünlüğü olan mutant virüslerin seleksiyonu ile virüs yeni koşullara hızla uyum sağlayabilmektedir (10). İlaç direnci ile ilişkili mutant virüsler halk sağlığı ve tedavi açısından problem olabilmektedir (22). En iyi tanımlanmış mutasyonlar HBeAg kaybı ile seyreden prekor bölgesi mutasyonları ile virüste antijenik değişikliğe neden olan HBcAg ve HBsAg oluşturan genlerdeki mutasyonlardır (21).

2.4. Epidemiyoloji

Ülkeler arasında KHB enfeksiyonu prevalansı büyük ölçüde farklılık gösterse de Afrika ve Asya'nın bir çok bölümünde yüksek prevalansta görülmeye devam etmektedir. 1981 yılında yüksek etkinlikte aşı geliştirilmesi ve bu aşının giderek artan sayıda ülkede infant aşılama programına dahil edilmesiyle birlikte perinatal ve KHB enfeksiyonunun görülme sıklığı dramatik olarak azalmıştır (7).

2.4.1. Dünya'da HBV enfeksiyonu

HBV'ye bağlı enfeksiyon dünya genelinde yaygın bir dağılım göstermektedir. İki milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, 240 milyon kişide kronik enfeksiyon geliştiği ve yaklaşık yılda 686.000 kişinin HBV'ye bağlı komplikasyonlardan öldüğü tahmin edilmektedir (23). Ülkeler KHB enfeksiyonunun prevalansına göre yüksek ($\geq$ %8), orta-yüksek (%5-7), düşük-orta (%2-4) ve düşük ($<$ %2) olarak gruplandırılabilir. Gelişmiş ülkelerde, yüksek-orta prevalanslı ülkelere göç ile gelenler arasında ve yüksek riskli davranışı olanlar arasında HBV prevalansı daha yüksektir (7). Dünya nüfusunun yaklaşık %45'i, Asya ve Afrika'nın bir çok ülkesini kapsayan yüksek endemisite gösteren bölgelerde yaşamaktadır. Enfekte kişilerin yaklaşık %75'i Asya ve %12'si Afrika'da yaşamaktadır (8).

2.4.2. Türkiye'de HBV enfeksiyonu

Orta endemisite grubunda yer alan ülkemizde 2011 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada ülke genelinde HBsAg prevalansı %4,57 saptanmış olup

KHB enfeksiyonu olan tahmini hasta sayısı 3,3 milyon olarak hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre dağılımda en düşük prevalans 0-14 yaş arasında %2,8 , en yüksek prevalans 25-34 yaş arasında görülmüş olup %6,36 saptanmıştır. HBsAg pozitifliği Batı illerinde %3,47, Orta Anadolu’da %4,86, Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde %6,72 oranında bildirilmiştir (24).

2.4.3. Bulaşma yolları

İnsan ve yüksek primatlar HBV’nin tek rezervuarıdır (7). Bulaş, semen ve vajinal sıvılar başta olmak üzere vücut sıvılarının ve enfekte kanın perkütan yolla veya mukozalara teması yolu ile gerçekleşir. Düşük prevalanslı bölgelerde riskli davranışların (İV ilaç kullanımı, korunmasız cinsel ilişki gibi) artışına paralel olarak daha çok erken erişkin dönemde görülürken yüksek prevalanslı bölgelerde HBV bulaşı daha çok perinatal dönemde anneden bebeğe vertikal geçişle ve erken çocukluk döneminde olur. Perinatal bulaş daha çok doğum sırasında gelişir; in-utero geçiş nadirdir ve perinatal enfeksiyonların %2’den daha azını kapsar. HBeAg pozitif annelerden perinatal bulaş riski daha yüksektir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ve doğum sonrası ilk iki ayda akut HBV enfeksiyonu geçirenlerde perinatal bulaş riski daha yüksektir (25). HBV’nin emzirme ile bebeğe geçtiğine dair bir kanıt saptanmamıştır. Yüksek prevalanslı bölgelerde çocuklar arasında bulaş yakın temas yoluyla da gelişir. Bu bulaş şekli muhtemelen açık yara veya mukozaların enfekte kişinin sekresyonuna maruziyeti sonucunda gelişir (horizontal bulaş) (26).

Erişkin yaşta HBV enfeksiyonu gelişenlerin %5’ten daha azında kronik hepatit gelişirken perinatal enfeksiyonda (6. aya kadar) bu oran %90’ın üzerinde, 6 ay-5 yaş arasında %20-60 civarındadır (25). İmmunsuprese bireylerde HBV ile akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski daha yüksektir (27).

HBV virüsü birçok vücut sıvısında saptanmış olmakla birlikte tükürük, semen ve serumda enfeksiyöz dozda bulunur. Fakat tükürük maruziyeti ile HBV bulaşı gösterilememiştir. HBsAg pozitif kişilerin hepsi bulaştırıcıdır. Fakat bu kişiler içinde HBeAg pozitif olanlar serumda yüksek seviyede HBV virüsü taşıdığından daha çok bulaştırıcıdır (7).Cinsel temas yoluyla bulaş özellikle homoseksüel erkeklerde, heteroseksüel çok partnerli olan bireylerde ve seks işçisi ile cinsel temasta bulunanlarda daha yüksek oranda görülür (25).

Kişiden kişiye bulaş yakın, nonseksüel temasın sürekli veya sık olduğu yerlerde örneğin aynı evde yaşayanlarda ve uzun dönem bakım evlerinde kalan engelli bireyler arasında yüksek oranda görülür. HBV ile enfekte kişilerle beraber yaşayan bireyler indirekt olarak kan ve vücut sıvılarına temas yoluyla (ortak diş fırçası kullanımı, açık yara veya cilt lezyonundan gelen eksudaya temas, HBsAg ile kontamine yüzeylerle temas veya insan ısırığı gibi) bulaş riski taşırlar. Bebek ve çocukların yüksek oranda hepatit B aşısı ile aşılanmış olduğu ülkelerde okul ve kreşlerde bulaş oranı düşük saptanmıştır (28).

HBV'nin bulaşı tıbbi, cerrahi ve dental işlemler sırasında az miktarda kan veya sıvının kazara inokülasyonu yoluyla, kan ile enfekte olmuş traş malzemeleri ve benzerlerinin ortak kullanımı ile, intravenöz ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı ile, dövme, piercing ve akupunktur gibi perkütan işlemler yolu ile gelişebilmektedir (25). Bulaş sağlık bakımı esnasında aseptik tekniğe uymadan yapılan enjeksiyon ve enfeksiyon kontrol önlemlerine düşük uyum sonucu çapraz kontamine olmuş medikal aletlerin kullanılması ile de görülür. Dünya genelinde her yıl 21 milyon kişide sağlık bakımında güvenilir olmayan enjeksiyon uygulamaları nedeniyle bulaş saptanmaktadır (29).

2.5. HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HBV enfeksiyonunun doğal seyri kompleks ve dinamik bir yapı gösterir. Hastalık fazları için 'immün- toleran', 'immün-aktif', 'immün-kontrol' ve 'immün-kaçış' terimleri kullanılsa da hastalığın immün seyri konusunda yapılan son çalışmalarda bu terimlerin, fazları pek doğru tanımlamadığı kanaatine varılmıştır (30). Son Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu (EASL) hepatit B rehberinde bu fazlar birden beşe kadar numaralandırılmış olup okült hepatit, faz 5 olarak isimlendirilmiştir (23). Bu fazların birbirini takip etmesi şart değildir ve değişken sürede olabilirler (25).

2.5.1. Kronik Hepatit B'nin fazları

İmmün-toleran faz genellikle hastalığı perinatal dönemde veya erken çocukluk yıllarında edinen çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Bu faz genellikle perinatal enfeksiyondan sonra 10-20 yıl devam edebilir. Tipik olarak HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek (genellikle 200.000 IU/ml'den yüksek) ve alanin aminotransferaz (ALT)

normal veya hafif yüksek gözlenir. Karaciğerde minimal enflamasyon gözlenirken fibrozis yoktur veya yavaş ilerleme gösterir ve spontan HBeAg kaybı oranı düşüktür.

Bu fazı genellikle, aktif inflamatuvar hastalığın gözleendiği HBeAg pozitif immün-aktif faz takip eder. Bu evrede ALT yüksek veya dalgalı seyir gösterirken HBV DNA seviyesi değişken oranda düşme gösterir. Bu fazda hepatit semptomları ve daha ağır seviyede histolojik olarak kanıtlanmış hepatit ve fibrozis gözlenebilir. Bu fazın sonlanması haftaları veya yılları alabilir ve HBeAg pozitif durumdan anti-HBe pozitif duruma geçişi gösteren serokonversiyon şeklinde başarıyla sonuçlanabilir. Serokonversiyon oranları serum aminotransferaz seviyeleri daha yüksek seyredenlerde ve D, A, F ve B genotipi ile enfekte olanlarda daha yüksek gözlenir.

Non-replikatif veya immün-kontrol fazı (eski adıyla inaktif taşıyıcı faz) HBeAg'nin anti-HBe'ye başarılı serokonversiyonunu takiben gelişir ve HBeAg pozitif vakaların yılda yaklaşık %10-15'inde bu faza geçilir. HBeAg temizlendikten sonra hastalık hafifleyebilir ve HBV DNA'da düşmeyle birlikte (2000 IU/ml'nin altı) ALT değeri normalleşebilir. HBeAg'nin genç yaşta belirgin karaciğer hasarı gelişmemişken serokonversiyonu, siroz ve HSK riskinin azalması nedeniyle iyi prognoz göstergesidir. Fakat bu kişilerin bir kısmında aktif viral replikasyon tekrar ortaya çıkabilir.

HBeAg pozitif kronik hepatite ek olarak, inaktif taşıyıcı durumda olan HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif olan kişilerin yaklaşık %10-15'inde HBeAg negatif (immün-kaçış mutan) aktif kronik hepatit gelişebilmektedir. Bu hastalarda HBeAg saptanmaz (anti-HBe saptanır). Prekor/kor promoter bölgesindeki mutasyonlardan dolayı oluşan HBV varyantları HBeAg eksprese etmez. Bu faz genellikle hastalığın daha geç döneminde, ileri yaşlarda görülür. Anormal sınırlarda veya dalgalanan ALT ve HBV DNA seviyeleri, nekroinflamatuvar değişiklikler ve siroza daha hızlı progresyon (yıllık oran %8-20) gösteren değişken bir süreç gösterir.

HBV reaktivasyonu kendiliğinden veya kanser kemoterapisi ve diğer immüsupresif tedaviler gibi sebeplerle uyarılarak gelişebilir. Kronik zeminde akut hepatit fatal seyredebilir. Bu yüzden pre-emptif nükleoz(t)id analogu tedavisi başlanır. Okkült HBV enfeksiyonu (kanda HBsAg negatif iken HBV DNA'nın karaciğerde persistansı) da uzamış immüsupresif tedavi nedeniyle reaktivasyon gösterebilir. Okkült enfeksiyonu olan bireyler, HBV-endemik olup kan donörü popülasyonunda tek

enfeksiyon belirtici olarak HBsAg bakılan bölgelerde kan transfüzyonuna bağlı yeni enfeksiyon gelişimi açısından önemli kaynağı oluşturur. HBsAg negatifleşmiş olan sadece anti-HBc pozitif bireylerde potent immünsupresif tedavi sonrasında reaktivasyon gelişebilir (25).

2.6 Tanı ve Evreleme

HBV enfeksiyonunun yönetimi ve tedavi endikasyonunu belirlemek için HBsAg pozitif bireylerin takip altında olmaları gerekir. Bu takipler genel olarak; HBV enfeksiyonunun ek serolojik markerları (HBeAg), serum aminotransferaz ölçümü, HBV DNA seviyesi ve gereğinde fibrozis evresinin belirlenmesi için karaciğer biyopsisi veya geçerlilik kazanmış noninvaziv testleri içerir.

2.6.1. HBV serolojik belirteçleri

Geçirilmiş HBV enfeksiyonu anti-HBs ve anti-HBc pozitifliği ile karakterizedir. Aşı sonrası HBV'ye karşı bağışıklık tek başına anti-HBs pozitifliği ile belirlenir. KHB ise HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre pozitif saptanması ile belirlenir. Son zamanlarda inaktif HBsAg taşıyıcılığı ile aktif hastalık ayrımında kantitatif HBsAg bakılmasının faydalı olacağı bildirilmiştir (31).

KHB hastalarında HBeAg pozitifliği genellikle aktif HBV replikasyonu ve yüksek enfektiviteyi gösterir. HBeAg pozitif hastada serokonversiyon gelişmesiyle HBV DNA'nın kalıcı olarak saptanamaz seviyede olması tedavinin sonlandırılmasında potansiyel bir durak olarak kabul edilebilir.

2.6.2. HBV enfeksiyonunun virolojik değerlendirilmesi

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçülen serum HBV DNA seviyesi hastalığın progresyonu ile ilişkili olup aktif veya inaktif hastalığın tespitinde, tedavi endikasyonunda ve tedavinin takibinde kullanılır. HBV DNA'nın birkaç ay veya daha uzun süre aralarla seri ölçülmesi önerilir (32). HBV DNA seviyesi antiviral tedavinin optimal takibi için kullanılır ve tedavi altında HBV DNA seviyesindeki artış dirençli varyantların göstergesi olabilir (33, 34).

2.6.3. Karaciğer biyopsisi ve histopatoloji

Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi geleneksel olarak altın standart kabul edilmektedir (35). Perkütan karaciğer biyopsisi ilk kez 1883 yılında Paul Erlich tarafından uygulanmıştır (36). Zaman alıcı ve zor olması nedeniyle yöntem ilk etapta tutulmamış fakat 1956 yılında Menghini'nin geliştirdiği teknik ile yeniden yaygınlaşmıştır (37). Günümüzde karaciğer dokusundan örnek almak için perkütan, laparoskopik ve transjuguler olmak üzere üç yöntem uygulanmaktadır. Bunlar arasında en çok perkütan karaciğer biyopsisi uygulanmakta olup ultrason eşliğinde veya perküsyonla kör bir şekilde işlem yapılabilir. Bu yöntemde mid-klaviküler hatta 8.-9. interkostal aralıktan lokal anestezi yapılarak cilde küçük bir insizyon yapılır. Hastanın ekspiriyumu sonunda nefesini tutması söylenerek insize edilen bölgeden iğne interkostal aralığa ilerletilip işlem uygulanır. İşlem sonrasında hasta sağ yanına veya supin pozisyonunda yatırılır. Olası komplikasyonları erken fark etmek için kan basıncı ve kalp hızı düzenli takip edilir (38). Karaciğer biyopsisinde komplikasyon riskini etkileyen faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Karaciğer biyopsisinin en sık komplikasyonu olan ağrı nispeten hafif seviyede olup yaklaşık %84 bireyde gelişmektedir. Orta veya ciddi derecede ağrı kanama veya safra kesesi perforasyonunu akla getirmelidir. En önemli komplikasyon kanamadır. Ciddi kanama radyografik olarak intraperitoneal kanama kanıtı ile birlikte vital bulgularda değişikliğe sebep olur ve hastaneye yatışı gerektirir. Perkütan karaciğer biyopsisinde mortalite genellikle kanamaya bağlı gelişmekte olup literatürde çok farklı oranlar bildirilmiştir. Ölüm oranı en sık 10.000’de bir olarak bildirilmektedir. Diğer komplikasyonlar; pnömotoraks, hemotoraks, safra peritoniti, enfeksiyon (bakteriyemi, abse, sepsis), hemobili, nöralji şeklinde sıralanabilir (39). Perkütan karaciğer biyopsisinin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Karaciğer biyopsisinde komplikasyon riskini etkileyen faktörler.

Hasta uyumu
Koagülasyon durumu
İşlemi uygulayan hekimin deneyimi
İşlemin görüntüleme rehberliğinde yapılması
Uygulanılan teknik (perkütan/transvenöz)
Kullanılan iğne sayısı,
İğne çapı ve tipi

Tablo 2. Perkütan karaciğer biyopsisinin kontrendikasyonları.

Mutlak	Rölatif
Uyumsuz hasta	Assit
Ciddi koagülopati	Morbid obezite
Hepatik enfeksiyon	Vasküler lezyon
Bilier obstrüksiyon	Kist hidatik
	Amiloidoz

Karaciğer biyopsi örneği karaciğerin yalnızca 1/50.000'ine karşılık geldiğinden karaciğer dokusunu yeterince temsil etmeyebilir. Kronik viral hepatitlerde olduğu gibi karaciğer dokusunun heterojen olarak etkilenmesi ve karaciğerin iki lobu arasında etkilenme oranının farklı olabilmesi nedeniyle alınan örnek gerçeği yansıtmayabilir. Örnekleme hataları %20-30'lara varabilir. Doğru tanı için biyopsi örneğinin uzunluğu 15-25 mm boyutunda olmalı ve en az 5-11 arasında portal alan içermelidir (35). Patologlar arası %20'ye yakın değerlendirme farklılığı bildirilmekte ve bu farkın ortadan kaldırılması için ortak morfolojik ölçüm yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (40). Patolojik değerlendirmede en sık kullanılan yöntemler arasında Knodell, Ishak (Modifiye Knodell) ve Metavir evrelemesi bulunmaktadır (41).

2.6.4. Karaciğerin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi

Karaciğer fibrozisi, hepatoselüler disfonksiyon ve portal hipertansiyon patogenezinde direkt bir role sahip olup kronik hasar sonucu meydana gelir. Bu yönüyle fibrozis düzeyinin belirlenmesi karaciğer hastalığının derecesi ve prognozu konusunda klinik öneme sahiptir. Fibrozis düzeyinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisinin sık takibe uygun olmaması, örneklem değişkenliği, patologlar arası ve aynı patologun farklı zamanlarda değerlendirme değişkenliği gibi çok sayıda kısıtlılığının olması araştırmacıları noninvaziv metodlar geliştirmeye yöneltmiştir. Karaciğer dokusundaki fibrozisi değerlendiren ideal noninvaziv test basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve doğru sonuç veren bir yöntem olmalıdır. Bu amaçla çok sayıda yaklaşım denenmiş olsa da bu özelliklerin tümünü kapsayan ideal yöntem ne yazık ki yoktur. Bu yaklaşımlar

klirik bulgular, rutin laboratuvar tetkikleri, radyolojik görüntüleme modaliteleri ve karaciğer fonksiyonlarının kantitatif değerlerinden veya bunların kombinasyonundan oluşur. Karaciğer fibrozis düzeyini saptamak için bakılan serum göstergeleri direkt ve indirekt göstergeler olarak ikiye ayrılır. Fibrozis sürecindeki matriks ve matriks ili ekli metabolitler direkt serum göstergelerini oluşturur. Bunlar glikoproteinler, kollajenler, kollajenazlar ve kollejenaz inhibitörlerinden oluşur. İndirekt göstergeler ise serumda ALT, aspartat aminotransferaz (AST), protrombin zamanı, GGT gibi biyokimyasal belirteçler ile birçok göstergenin beraber kullanılmasıyla oluşturulan panel testlerden oluşur. Bu panel testlerin içeriği Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Fibrozis saptanmasında kullanılan panel testler

Testin adı	Testin kapsadığı tetkikler
PGA	Protrombin zamanı, GGT, apolipoprotein
PGAA	PGA ve �2-makroglobulin
Bonacini indeksi	Platelet sayısı, ALT/AST oranı, protrombin zamanı ve INR
Forn's indeksi	Ya�, platelet sayısı, GGT, kolesterol
APRI indeksi	AST/platelet oranı
FibroTest	�2-makroglobulin, haptoglobulin, GGT, apolipoprotein A1 ve total bilirubin
ActiTest	FibroTest değerlerine ALT eklenir
HCV- Fibrosure	ActiTest ve FibroTest birarada kullanılır
Fibrospect II	Hiyaluronik asit, TIMP-1 ve �2-makroglobulin

Hastanın klinik incelemesinde enfeksiyonun süresi, başlangıç ya ı, alkol kullanımı, eşlik eden hastalıkları, muayenesi, radyolojik tetkikleri ve rutin kan testleri değerlendirilir. Portal hipertansiyonun semptom ve bulguları siroz kanıtı olabilir. Çok sayıda vakada laboratuvar ve radyoloji verileri subklinik siroz hakkında önemli ipuçları verebilir (42). Protrombin zamanı, albümin seviyesi, dalak boyutu, portal ven çapı varis varlığı ile ili ekli bulunmuş olup platelet sayısı tek başına özofageal varis varlığının en iyi prediktörü olarak bildirilmiştir (43). Rutin laboratuvar testlerinin fibrozis durumunu değerlendirmesine dair çok sayıda araştırma yapılmıştır. Hepatit C vir  s  (HCV) enfeksiyonu olan hastalarda AST/ALT >1 oranının siroz belirteci olarak kullanılması önerilmiş fakat nispeten zayıf duyarlılığa (%53,2) ve negatif prediktif değere (%80,7) sahip olduğu görülmüştür (44). HCV hastalarında diğer bir model; ya ,

GGT, kolesterol ve platelet sayısını içeren Forn's indeksidir. Bu indekste Metavir evre F2-F4 %94 duyarlılık ile saptanmaktadır. Standart laboratuvar verilerine dayanan diğer bir model AST/platelet oranı indeksidir (APRI). APRI'nin sensitivite ve spesifitesi kullanılan yüksek veya düşük olasılık indeksine ve cut-off değerine göre değişir. Bu durum serum bazlı geliştirilen algoritmaların hepsinde geçerlidir (42).

Onaylanmış panel testlerde ise belirli kan tetkik sonuçları ve tescillenmiş algoritmalar kullanılarak tahmini bir fibrozis değeri elde edilir. Bu testlerden ilki PGA indeksi olup protrombin zamanı, GGT ve apolipoprotein-A1'in kombinasyonundan oluşur. Bu test daha sonra alfa-2 makroglobulin içerecek şekilde modifiye edilmiştir. İkinci jenerasyon panel testlerden biri FibroTest olup çalışmamıza konu olduğundan farklı başlık altında anlatılmıştır.

Ekstraselüler matriks proteinleri serum direkt fibrozis göstergelerini oluşturur. Fibrozis dinamik bir süreç olup artan fibrolizis ve fibrogenezise bağlı olarak ekstraselüler matriks komponentlerinin serumdaki miktarı artış gösterir. Fakat bu göstergelerin standart klinik değerlendirmeye üstünlüğü şüpheli olup daha çok multi-komponentli testler geliştirilmiştir. Bu testlerden biri olan Fibrospect, hiyaluronik asit, TIMP1 ve alfa-2 makroglobulini içermekte olup Metavir F2-F4 evrelerini ayırt etmek için ROC eğrisi altında kalan alan (AUROC) değeri 0,831 saptanmıştır. Negatif ve pozitif prediktif değeri ise sırasıyla %75,8 ve %74,3 saptanmıştır. Her bir fibrozis evresinin birbirinden ayırımında yeterli olmadığı görülmüştür (45). Avrupa karaciğer fibrozisi çalışma grubunun geliştirdiği diğer bir kombinasyon testi olan ELF, kollajen-4, kollajen-6, kollajen-3'ün aminoterminal propeptidi ve başka birçok ekstraselüler matriks proteinini içermektedir. Bu geliştirilen algoritmada orta ve ileri fibrozis (Scheuer evre F3-4) %90 sensitivitede saptanmış, fibrozis yokluğu (Scheuer evre F0-2) için ise %92 negatif prediktif değer bildirilmiştir. İlerlemiş fibrozis için AUROC değeri 0,804 saptanmıştır (46). Ayrıca "genomics, glycomics, proteomics" gibi yeni geliştirilen yöntemler de indirekt göstergeler arasında yer almaktadır (42).

2.6.5. FibroTest

Direkt ve indirekt serum göstergelerinin tek başına kullanımı siroz varlığı veya yokluğu konusunda yardımcı olsa da belirgin fibrozis olan olgularda tanısal yararı kısıtlıdır. Direkt ve indirekt serum göstergelerinin matematiksel algoritmalar

kullanılarak kombine edilmesiyle FibroTest'in başı çektiği daha sofistike skorlama panellerinin geliştirilmesi tanısal doğruluğu arttırmıştır (7). FibroTest® (Biopredictive, Paris, Fransa) alfa-2 makroglobulin, GGT, total bilirubin, apolipoprotein A1, haptoglobin değerleri ile yaş ve cinsiyet parametrelerini kombine eden bir algoritmadır. FibroTest farklı birkaç kohort sonucunda onay görmüştür. Kronik hepatit C (KHC) hastalarında Eylül 2002'den bu yana çeşitli ülkelerde biyopsiye alternatif olarak kullanılmıştır (47). 2012 yılında yayınlanan EASL rehberinde KHB hastalarında biyopsiye alternatif olarak, geçerlilik kazanan noninvaziv tetkiklerin kullanılabileceği bildirilmiştir (48). FibroTest'in kısıtlılıkları yüksek bilirubin veya düşük haptoglobin seviyesi nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara açık olmasıdır. Bu durum özellikle HCV tedavisinde ribavirin kullanımına bağlı hemoliz görülen vakalarda gelişmektedir. Gilbert sendromu ve kolestaza bağlı olarak da yanlış pozitiflik görülebilir. Ayrıca akut enflamasyon durumunda alfa-2 makroglobulin ve haptoglobin seviyelerinin yükselmesi test sonuçlarını etkileyebilmektedir (47). FibroTest dahilinde bakılan beş parametreden herhangi birinin tek başına aşırı yüksek olması durumunda sonuçlar gözden geçirilmelidir. Bu sırada dikkat edilmesi gereken sınır değerler mevcuttur. Haptoglobin seviyesinin 0,12 g/L'den düşük olması durumunda hemoliz varlığı araştırılmalı, bu seviye 3,2 g/L'den yüksek saptandıysa akut enflamasyon ve sepsis varlığı açısından hasta gözden geçirilmelidir. Alfa-2 makroglobulin düzeyi 5,0 g/L'den yüksek saptandığında da sepsis ve akut enflamasyon varlığı araştırılmalıdır. Transaminaz seviyelerinin 661 IU/L'den yüksek olması durumunda akut hepatit varlığı açısından hasta gözden geçirilmelidir. Bilirubin seviyesinin 30 mikromol/L'nin üstünde ve GGT'nin 50 IU/L'nin altında olması durumlarında Gilbert sendromu varlığı araştırılmalıdır.

Hastaların bakılan FibroTest değerleri 0,00-1,00 aralığında sonuçlanır. Bu değerlerin Metavir, Knodell ve Ishak histopatolojik evrelemesine göre karşılıkları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. FibroTest sonuçlarının histopatolojik evrelemedeki karşılığı

Fibrotest	Metavir	Knodell	Ishak
0,75-1,00	F4	F4	F6
0,73-0,74	F3-F4	F3-F4	F5
0,59-0,72	F3	F3	F4
0,49-0,58	F2	F1-F3	F3
0,32-0,48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0,28-0,31	F1	F1	F2
0,22-0,27	F0-F1	F0-F1	F1
0,00-0,21	F0	F0	F0

2.6.6. Elastografik yöntemler

Palpasyon ile muayene milattan önce 1700’lü yıllara ait Mısırlı Edwin Smith papirusuna dek uzanmaktadır. Modern batı dünyasında 1930’larda palpasyon saygın bir tanı yöntemi olarak kabul görmeye başladı (49). Günümüzde palpasyona ek olarak dokuların sertliği elastografik metodlarla değerlendirilebilmektedir. Elastografi yumuşak dokunun elastik özelliklerini haritalandıran tıbbi görüntüleme yöntemidir (5, 49). Temel fikir, dokunun sert ya da yumuşak olmasının hastalığın varlığı ya da durumu hakkında bilgi vermesi üzerinedir. Örneğin kronik karaciğer hastalığında fibrozise bağlı karaciğer parankimi sertleşir. Benzer şekilde genellikle malign tümörler çevresindeki dokudan daha sert olur (5, 49-51). Elastografi böylelikle karaciğer fibrozisinin, meme, tiroid ve prostat kanserinin saptanmasında kullanılabilmektedir.

Farklı şekilde çalışan bir çok elastografik teknik bulunmaktadır. Tüm elastografik yöntemlerin ortak noktası dokuda bir distorsiyon (bozulma) yaratması, dokunun mekanik özelliklerini çıkarmak için doku tepkisini gözlemlemesi ve işleyip sonuçların operatöre genellikle bir görüntü olarak gösterilmesidir. Dokuda distorsiyon yaratmak için farklı yöntemler bulunmaktadır. Probla vücudun veya organın yüzeyi dışarıdan itilebileceği gibi odaklanmış ultrasonun radyasyon kuvveti kullanılarak dokuya uzaktan itme yapılabilir. Ayrıca dokuda nabız, kalp atışı gibi fizyolojik süreçlerle oluşan distorsiyonlar da kullanılabilmektedir.

Elastografik teknikler, cevabı gözlemek için hangi görüntüleme yönteminin kullanılmış olmasına göre kategorize edilebilir. Bunlar sıklıkla ultrason ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Kullanılan elastografi yöntemine bağlı olarak doku yanıtının gözlemlenmesi sonucu elde edilen veriler ile bir boyutlu (çizgi), iki boyutlu (düzlem), üç boyutlu (hacim) görüntüler oluşturulabilir, tek bir sayısal değere dönüştürülebilir veya video görüntü oluşturulabilir. Çoğu elastografi tekniği dokunun sertliğini iki ana ilkeden birine göre bulur. Bunlardan biri uygulanan belirli bir kuvvetle (stress-gerilme) sert dokunun yumuşak dokuya oranla daha az deforme olması (strains-gerinimler), diğeri ise mekanik dalgaların (özellikle shear waves-kayma dalgaları) yumuşak dokuya kıyasla sert dokuda daha hızlı gitmesidir . Shear waves dokunun kuvvet ile uyarılmasından sonra uygulanan kuvvete dik planda dokunun latereline doğru hareket eden dalgalarıdır.

2.6.6.1. Ultrason Elastografi

Çok sayıda ultrason elastografi tekniği bulunmaktadır. Yarı statik elastografide temel prensip uygulanan kuvvete yanıt olarak ortaya çıkan doku deformasyonu ve yer değişimini görüntülemektir. Dinamik elastografide ise dokuların akustik impulsar ya da titreşim dalgaları ile kuvvete maruz bırakılması ve bunun sonucu olarak dokuda oluşan shear wave hızlarının (SWV) ölçülmesidir. En sık kullanılanlar aşağıda anlatılmıştır (Tablo 5) (52).

2.6.6.1.1. Yarı statik / Strain görüntüleme

Yarı statik elastografi öncü elastografi yöntemidir. Bu teknikte dokuya harici bir sıkıştırma uygulanır. Sıkıştırmadan önceki ve sonraki ultrason görüntüleri karşılaştırılır. Görüntünün en az deforme olan kesimleri en sert alanlar, en çok deforme olanlar ise en yumuşak alanları oluşturur (51). Dokuda oluşan distorsiyondan bir sertlik haritası yapılmaya çalışılır. Bunu yapmak için, görüntülenecek olan yumuşak dokunun doğası ve görüntünün dışındaki dokular hakkında varsayımlar yapılması gerekmektedir. Buna ek olarak, sıkıştırma esnasında nesneler görüntüye veya görüntünün dışına taşınabilir. Bu da yorumlama ile ilgili sorunlara neden olur. Sonuç olarak yöntem kalitatif bilgi verir (50).

2.6.6.1.2. ARFI Görüntüleme

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) görüntüleme, doku sertliğinin kalitatif iki boyutlu görüntüsünü oluşturmak için odaklanmış ultrason dalgalarının dokuda oluşturduğu itme kuvvetini kullanır. Ses dalgası yönünde dokuda oluşan itme kuvveti sonrası yumuşak dokular daha çok itilirken sert dokular daha az itilir. Strain elastografiye nazaran daha az kullanıcı bağımlıdır ancak sonuç olarak ses dalgası yönünde strain elastografi gibi kalitatif bir sertlik değerini gösterir (52).

2.6.6.1.3. Transient Elastografi (FibroScan)

Transient Elastografi özel bir prob ile ciltte vibrasyonlar oluşturarak dokuda oluşan shear wave'leri kantitatif olarak ölçer. Yöntemde sonografik görüntü oluşmadan doku sertliği ölçülmektedir (53). Sert dokuda shear wave yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır. Asitli hastalarda kullanılamaz ve obezite kısıtlılık oluşturmaktadır (52).

2.6.6.1.4. ARFI Kuantifikasyon

Bu yöntem Point Shear Wave Elastografi (pSWE) olarak da adlandırılır. Odaklanmış ultrason dalgaları dokuya gönderildiğinde dokuda iki tür yanıt olur. Birincisi dokuda ses demeti aksında bir sıkışma olur ve bu sıkışma bilgileri kullanılarak kalitatif bir görüntü oluşturur. Bu yöntem yukarıda anlatılan ARFI görüntülemenin temelini oluşturmaktadır. İkincisi ise ses demetine dik yönde laterale doğru oluşan shear wave dalgalarıdır. Oluşan shear wave dalgalarının hızı Doppler yöntemi kullanılarak hesaplanır. Böylece incelenen alanın (ROI-region of interest) ortalama SWV sayısal olarak ortaya çıkmış olur. Sekiz cm derinliğe kadar ölçüm yapılabilmekte ve sonuçlar m/sn cinsinden verilmektedir. Bu yöntemde ultrason görüntüsü, ROI'nin yerleştirileceği yer için kullanılmaktadır. Yöntemde görüntü oluşmamaktadır. Asitli ve obez hastalarda diffüz karaciğer hastalığını karakterize etmede daha az probleme sebep olması bu yöntemin Transient Elastografi'ye üstün olan taraflarını oluşturmaktadır (52).

Çalışmamıza konu olan noninvaziv tetkik 'ARFI Kuantifikasyon' yöntemi olup literatürde genel anlamda ARFI veya pSWE olarak geçmektedir. Terimsel

benzerlik nedeni ile kalitatif bir yöntem olan ‘ARFI Görüntüleme’ ile karıştırılmamalıdır.

2.6.6.1.5. Shear Wave Elastografi

Shear Wave Elastografi (SWE) yönteminde, shear wave hızları kullanılarak incelenecek alanın iki veya üç boyutlu görüntüleri oluşturulmaktadır. Bu teknikte birbiri ardı sıra pek çok akustik radyasyon kuvveti süpürme tarzında gönderilir, böylece dokuda hemen hemen eş zamanlı shear wave’ler oluşur. Daha sonra oluşan shear wave’ler çok hızlı görüntüleme teknikleri ile saptanır. Ultrason görüntüsü üzerine renkli elastogram olarak eklenir. Görsel olarak kantitatif bir elastogram oluşur. Doku sertliği m/sn veya kPA cinsinden hesaplanabilir (52).

2.6.6.2. Manyetik Rezonans Elastografi

Bu teknikte cilt üzerine mekanik vibratör veya özel sekanslar kullanılır. Dokuda oluşan shear wave’ler özel sekanslarla tespit edilir (54, 55). Elde edilen verilerle dokunun üç boyutlu kantitatif görüntüleri oluşturulabilir (5). Ultrason ile ulaşılamayan beyin gibi dokular bu yöntemle incelenebilir. Ultrason yöntemlerine nazaran operatör bağımlılığının daha az olması avantajlı yönünü oluşturmaktadır.

Tablo 5. Ultrason elastografi yöntemleri (Avrupa tıpta ve biyolojide ultrason dernekleri federasyonunun (EFSUMB) 2013’te yayınladığı rehberden yararlanılarak tablo oluşturuldu).

Metod		Uygulanan gücün tipi	Uygulanan güç	Kalitatif / Kantitatif	Görüntüleme / Ölçüm
Yer değiştirme veya strain görüntüleme	Strain Elastografi	Yarı statik	Mekanik (dışarıdan bası veya nabız gibi fizyolojik)	Kalitatif	Tam alan görüntüleme, ultrason frame rate’e yakın yenilenme
	ARFI Görüntüleme	Dinamik	Ultrason bazlı odaklanmış akustik radyasyon	Kalitatif	Kutu içerisinde tek görüntü
Shear wave hız ölçümü	Transiet Elastografi (FibroScan)		Mekanik bazlı, cilde vibrasyon uygulanması	Kantitatif	Tek ölçüm
	point Shear Wave Elastografi (pSWE, ARFI Kuantifikasyon)		Ultrason bazlı odaklanmış akustik radyasyon	Kantitatif	Tek ölçüm, ROI (incelenen alan) ortalaması
Shear wave hız görüntüleme	Shear Wave Elastografi (SWE)		Ultrason bazlı, shear wave’den daha hızlı süpürme tarzında odaklanmış akustik radyasyon	Kantitatif	Saniyede birkaç defaya dek yenilenen, renkli kutuda görüntü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümü ve Gastroenteroloji bölümüne Nisan 2016 - Kasım 2016 tarihleri arasında başvuran, KHB enfeksiyonu nedeniyle son bir hafta içinde karaciğer biyopsisi yapılmış olan 18-65 yaş aralığındaki hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 26.04.2016 tarihli 166 numaralı belge ile Helsinki Deklarasyonu kapsamında onay alındı. FibroTest hastanemizde bakılmadığından Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından TIP.16.004 numaralı proje ile destek alındı. Hastalardan aydınlatılmış onam alınıp gönüllü olanlardan FibroTest bakılmak üzere kan örneği alındı ve aynı gün içinde ARFI elastografi bakıldı. Bu kapsamda 32 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların birinde anti-delta total pozitif saptandığından çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 31 hastanın karşılaştırılması planlanan patoloji, elastografi veya FibroTest sonuçlarından en az ikisi mevcut olduğundan çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar içinde iki hastanın biyopsi materyali patolog tarafınca yetersiz bulunup fibrozis evrelemesi yapılmadığından, bir hastanın patoloji sonucu çalışmanın planlanan süresi içinde sonuçlanmadığından toplam 28 hastanın patoloji sonucu çalışmaya dahil edildi. Bir hastanın FibroTest tetkiki hata verip sonuçlanmadığından toplamda 30 hastanın FibroTest sonucu çalışmaya dahil edildi. 31 hastanın tümünün elastografi sonucu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında bulunmak
- Altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği
- Son bir hafta içinde KHB nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış olması

Çalışma dışında bırakılma kriterleri:

- KHB dışındaki viral hepatitler
- Anti-HIV pozitifliği
- Eşlik eden başka sebeplere bağlı karaciğer hastalığı mevcudiyeti
- Alkolik hepatit

- Anti-Delta pozitifliği

Son bir hafta içinde karaciğer biyopsisi yaptırmış olan KHB hastalarından aç karna alınan periferik venöz kan örnekleri antikoagülansız beş ml'lik tüplere alındı. İki saat içinde santrifüj edilip serum ayrıştırıldıktan sonra -80 derecede ependorf tüpünde saklandı. Hastaların serum örnekleri hastanemizde FibroTest çalışılmadığından uygun taşıma koşullarında FibroTest çalışılmak üzere dış merkezli laboratuvara toplu şekilde yollandı. Hastaların 0,00-1,00 arasında sonuçlanan FibroTest sayısal değerleri ve bu sayısal değerlere denk kabul edilen Metavir fibrozis evreleri veri olarak elde edildi. Hastaların karaciğer histopatolojik fibrozis evresi hastanemizde Metavir skorlamasına göre değil, Ishak skorlama sistemine göre sonuçlandırılmaktadır. Patoloji sonuçları ile FibroTest sonuçlarını kendi aralarında karşılaştırmak için FibroTest sonuçları Ishak skorlama sistemine göre tarafımızca düzeylendirilmiştir (Tablo 6).

Hastaların patoloji ve FibroTest sonuçlarından elde edilen fibrozis evreleri içinde F0, F1 ve F2 düşük, F3, F4, F5 ve F6 belirgin fibrozis olarak kabul edilip sırasıyla Grup 1 ve Grup 2 olarak adlandırıldı.

Tablo 6. FibroTest sonuçlarının Ishak skorlama sistemine göre düzeylendirilmesi.

Fibrozis Düzeyi	Fibrozis Skoru	Yorum
F0	0,00-0,21	Fibrozis yok (normal)
F1	0,22-0,27	Bazı portal alanlarda fibrozis (+-) kısa fibröz septa
F2	0,28-0,31	Çoğu portal alanlarda fibrozis(+-) kısa fibröz septa
F3	0,49-0,58	Çoğu portal alanda fibrozis ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme
F4	0,59-0,72	Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler
F5	0,73-0,74	Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu
F6	0,75-1,00	Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla

Hastalardan kan örneği alındıktan sonra ARFI kuantifikasyon elastografi bakıldı. Elastografi, radyoloji bölümünde en az 500 hastada ARFI elastografi yapma tecrübesi olan ve hasta verilerinden habersiz olan aynı hekim tarafından bakıldı. B-mod sonografi ve ARFI elastografi için Acuson S2000 ultrason sistemi (Siemens Medical Solutions) ve 1-4 MHz convex probe kullanıldı. Hasta açken ve sırtüstü yatar pozisyonda elastografi bakıldı. Karaciğer kapsülünün en az 2 cm altından ve her hasta için karaciğerin sağ lobundan beş ölçüm örneği alındı. Bu değerlerin ortalaması hastanın elastografi sonucu olarak belirlendi.

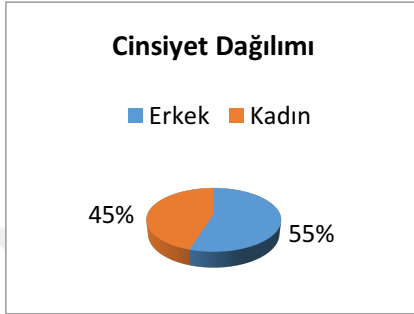
Çalışmaya dahil edilen 28 patoloji sonucunun 24'ü hasta verilerinden habersiz olan hastanemiz patoloji bölümünde aynı patolog tarafından sonuçlandırılmıştır. Dört hastanın biyopsisi fakültemizde yapılmış olmakla beraber hastaların kendi istekleri nedeniyle patoloji materyali dış merkezde hasta verilerinden habersiz olan başka bir patolog tarafından sonuçlandırılmıştır. Histopatolojik incelemede Ishak fibrozis evresi hastanın patoloji sonucu olarak kaydedildi.

3.1. İstatistik Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21 istatistik paket programında yapılmıştır. Çalışmamızdaki bütün değerlendirmeler %95 güvenle yapılmıştır. Bütün testler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak öngörülmüştür. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş ve $p > 0,05$ olan gruplar için verilerin normal dağıldığı kabul edilmiştir. Normallik test sonucuna göre verilere parametrik testlerden Pearson Korelasyon Katsayısı ve önemlilik testi, Student-t ve parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U ve Spearman Rank Korelasyon testi uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerle demografik bulgular özetlenmiştir. Ayrıca verilere ROC analizi uygulanmış olup sensitivite ve spesifite hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 31 hastanın 17'si erkek (%54,8), 14'ü kadındı (%45,2) (Şekil 3). Erkeklerde yaş ortalaması $31,64 \pm 10,51$ iken kadınlarda $37,07 \pm 12,19$ saptandı (Tablo 7).



Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımı.

	Ort ± S.S.	Minimum	Maximum
Erkek	31,64 ± 10,51	19	51
Kadın	37,07 ± 12,19	18	52

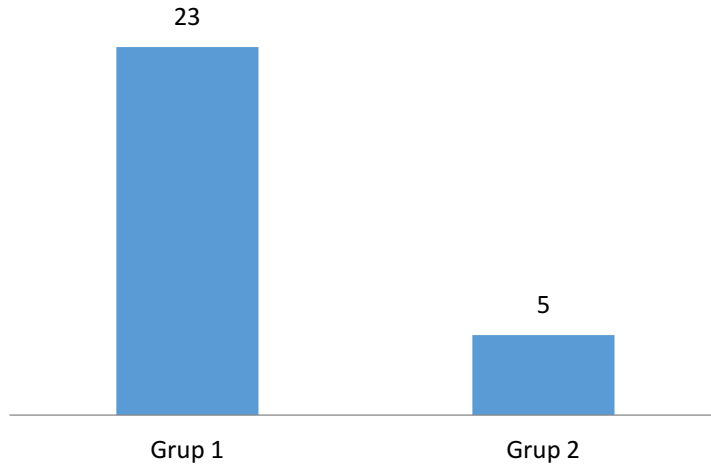
Tablo7. Hastaların cinsiyetlere göre yaş ortalaması.

Hastaların biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirme sonuçlarında Ishak evrelelendirmesine göre fibrozis evrelerinin dağılımı; bir hastada F0 (%3,6), dokuz hastada F1(%32,1), 13 hastada F2 (%46,4), üç hastada F3 (%10,7) ve iki hastada F5 (%7,1) şeklinde sonuçlandı. Hiçbir hastada F4 ve F6 fibrozis evresi saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Ishak evrelemesine göre hastaların histopatolojik fibrozis skoru dağılımı.

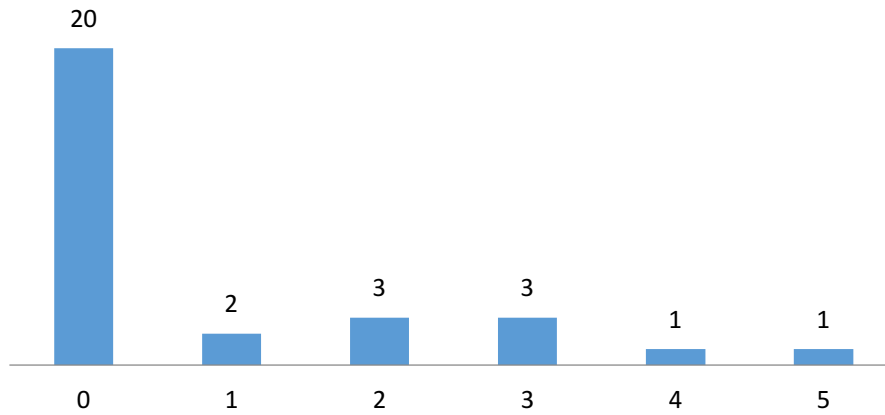
Fibrozis	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Total
Ishak evresi								
Total, n (%)	1 (3,6)	9 (32,1)	13 (46,4)	3 (10,7)	0 (0)	2 (7,1)	0 (0)	28(100)

Patoloji sonucunda fibrozis düzeyi F0, F1 ve F2 olarak sonuçlanan belirgin fibrozisi olmayan hastalar Grup 1 olarak adlandırıldı. Geriye kalan belirgin fibrozisi olan F3, F4, F5 ve F6 olarak sonuçlanan hastalar Grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 1’de 23 hasta (%82,1), Grup 2’de beş hasta (%17,9) mevcuttu (Şekil 4). Şekilde de görüldüğü gibi hastaların düşük fibrozis evrelerinde kümelendiği saptandı. Gruplar arasında hasta sayısı dağılımı açısından belirgin farklılık mevcuttu.



Şekil 4. Patoloji fibrozis evrelerine göre gruplandırılan hastaların dağılımı.

Hastaların FibroTest sonuçlarının Ishak evrelendirmesine göre karşılık gelen düzeyleri; 20 hasta F0 (%66,7), iki hasta F1(%6,7), üç hasta F2 (%10), üç hasta F3 (%10), bir hasta F4 (%3,3) ve bir hastada F5(%3,3) şeklinde sonuçlandı (Şekil 5). Hastaların histopatolojik sonuçları gibi FibroTest sonuçlarının da büyük çoğunluğu F0 olmak üzere düşük evrelerde kümелendiği dikkati çekmektedir. Ancak hastaların birebir sonuçları karşılaştırıldığında aralarında uyumsuzluk gözlenmiştir.



Şekil 5. Ishak Evrelemesine göre düzeylendirilmiş FibroTest Sonuçları.

Hastaların FibroTest ve elastografi sonuçları arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Pearson Korelasyon testi ile araştırıldı. FibroTest ile elastografi parametreleri arasındaki Pearson Korelasyon katsayısı $r = 0,29$ bulundu (Tablo 9). Bu değer

istatistiksel olarak önemsiz ($p=0,119$) olup bizim çalışmamızda her iki test arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 9. FibroTest ve Elastografinin birbirine korelasyonu

Pearson Korelasyon Testi		
	r	p
FibroTest & Elastografi	0,291	0,119

Elastografi ve FibroTest'in tanısal etkinliğini araştırmak için histopatoloji sonuçları referans alınarak ROC eğrisi çizildi. ROC eğrisinin altında kalan alan (AUROC), testin hastalar ile hasta olmayan bireyleri ayırmadaki doğruluk oranını belirler. AUROC sonuçlarının yorumlanmasında kullanılan derecelendirme aşağıdaki gibidir;

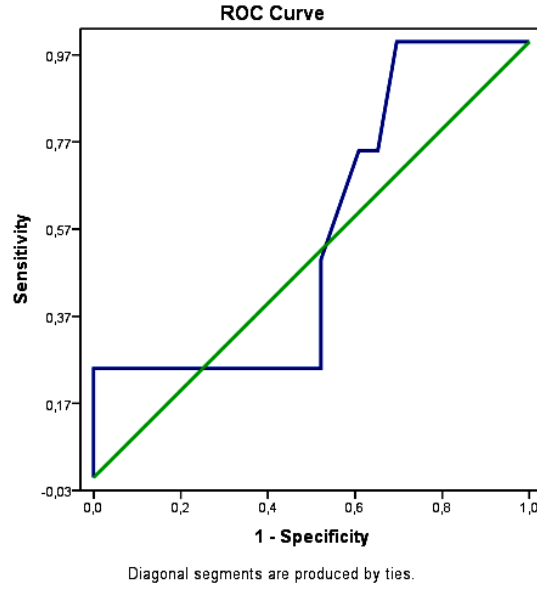
- 0,90-1,00 = mükemmel
- 0,80-0,90 = iyi
- 0,70-0,80 = orta
- 0,60-0,70 = zayıf
- 0,50-0,60 = başarısız

Bizim çalışmamızda ROC eğrisi ile testlerin belirgin fibrozisi düşük fibrozis evrelerinden ayırt etme etkinliği araştırıldı.

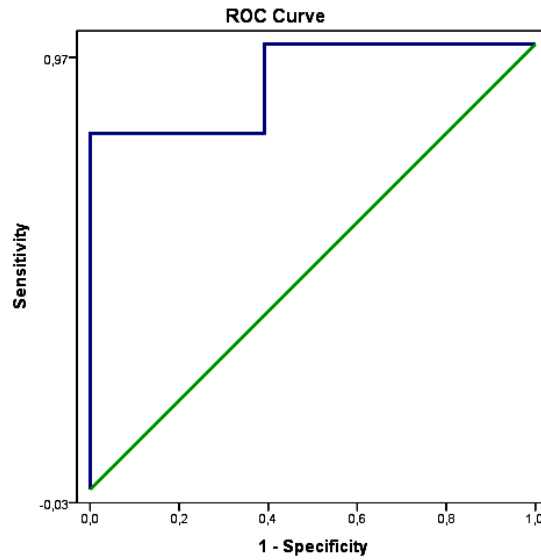
Patoloji sonuçlarına göre belirgin fibrozisi olmayan Grup 1 ve belirgin fibrozisi olan Grup 2'yi birbirinden en iyi ayıran cut-off değeri FibroTest için 0,085 olarak saptanmış olup bu değer için sensitivite %100, spesifite %30'dur. FibroTest için AUROC 0,56 saptanmıştır. Saptadığımız bu değer istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p=0,70$) (Şekil 6). Patoloji sonuçlarına göre FibroTest belirgin fibrozisi ayırt etmede tanısal performans açısından başarısız bulunmuştur.

Patoloji sonuçlarına göre belirgin fibrozisi olmayan grup 1 ve belirgin fibrozisi olan grup 2'yi birbirinden en iyi ayıran cut-off değeri elastografi için 1,88 m/sn olarak saptanmış olup bu değer için sensitivite %80, spesifite %100'dür. Elastografi için AUROC 0,92 saptanmış olup bu değer istatistiksel olarak önemli bulunmuştur

($p=0,004$) (Şekil 7). Patoloji sonuçlarına göre elastografinin belirgin fibrozisi ayırt etmede tanısal etkinliği mükemmel bulunmuştur.

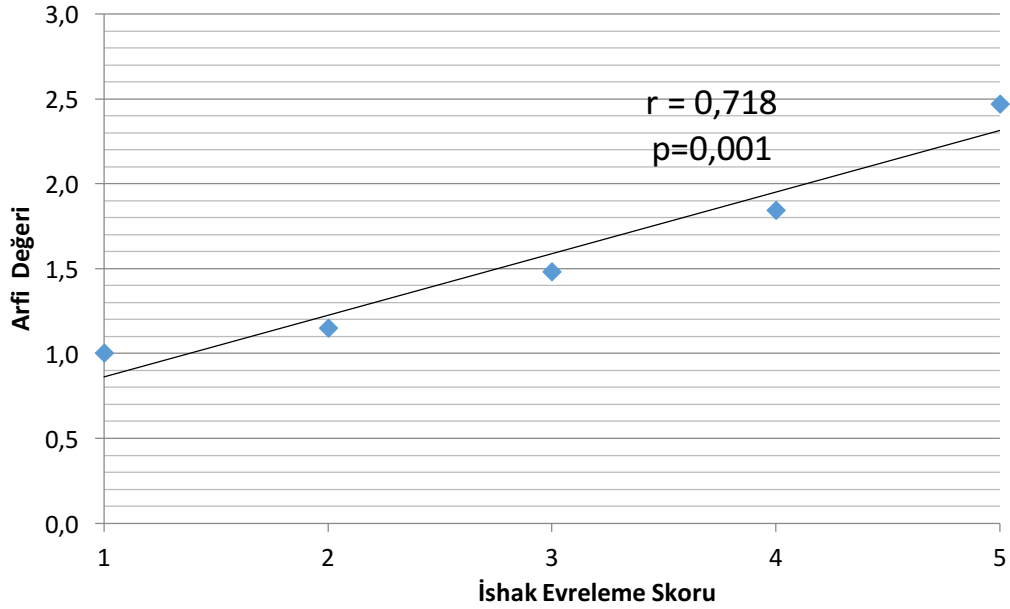


Şekil 6. Hastaların patoloji sonuçları referans alınarak FibroTest için çizilen ROC eğrisi (AUROC:0,56, $p:0,70$).



Şekil 7. Hastaların patoloji sonuçları referans alınarak elastografi için çizilen ROC eğrisi (AUROC:0,92, $p:0,004$)

Hastaların patoloji sonuçları ile elastografi sonuçları arasındaki korelasyon Spearman testi ile araştırıldı. Buna göre Spearman rank korelasyon katsayısı $r=0,718$ bulunmuş olup bu değer istatistiksel olarak önemlidir ($p=0,001$) (Şekil 8). Bu teste göre de çalışmamızda patoloji sonuçları ile elastografi sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Histopatolojik evre arttıkça bununla uyumlu olarak ARFI değerlerinin de yükseldiği gözlenmiştir.



Şekil 8. Spearman rank korelasyon testine göre elastografi ve patoloji sonuçları arasındaki korelasyon grafiği.

Hastaların patoloji sonuçlarına göre Grup 1 ve Grup 2'yi birbirinden ayırt etmek amacıyla FibroTest için Mann Whitney U testi, elastografi için de Student t testi bakıldı.

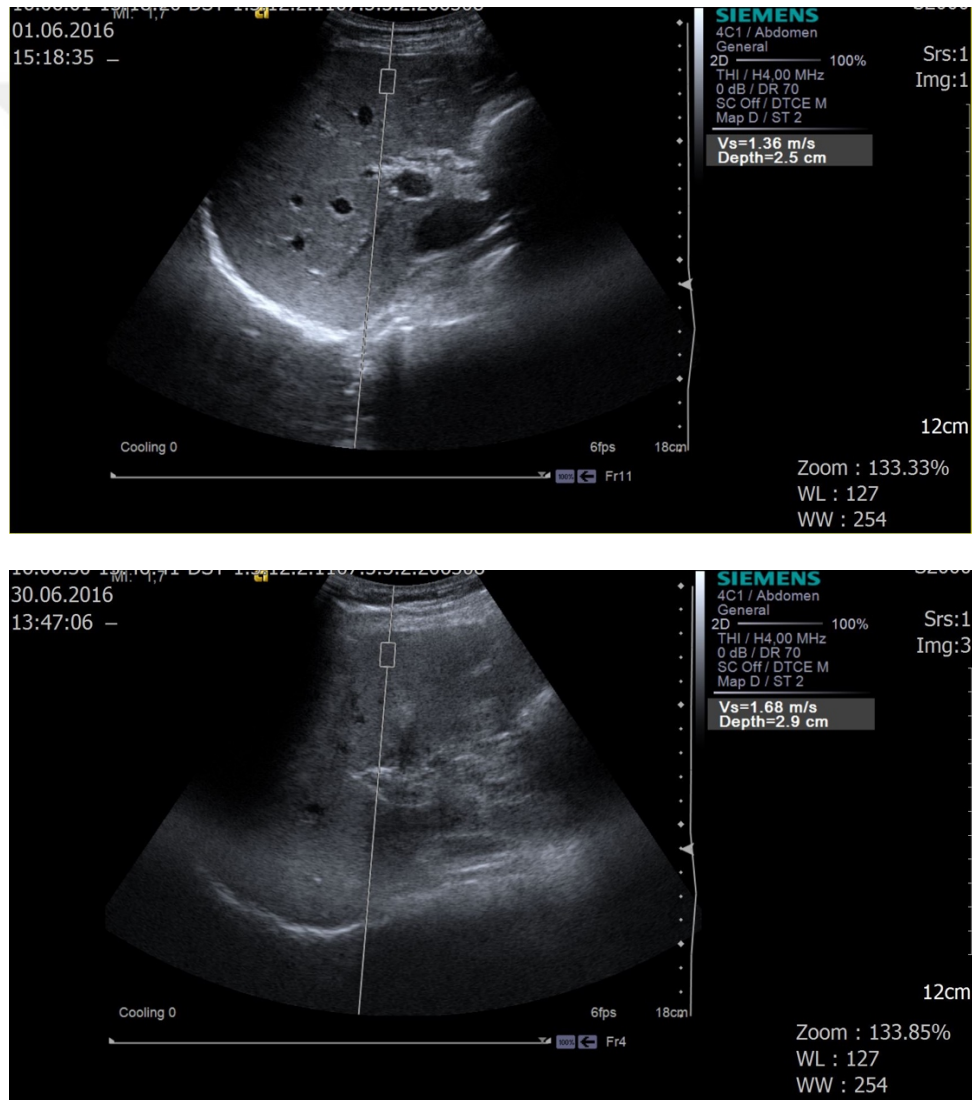
FibroTest için Grup 1 ortalaması $0,19 \pm 0,16$ iken Grup 2 ortalaması $0,29 \pm 0,32$ saptanmıştır. FibroTest için bakılan Mann Whitney U testinde gruplar arasında anlamlı değer farklılığı saptanmadı ($p:0,718$) (Tablo 10).

Elastografi için Grup 1 ortalaması $1,33 \pm 0,31$ m/sn iken Grup 2 ortalaması $2,09 \pm 0,41$ m/sn saptanmıştır. Elastografi için bakılan Student t testinde gruplar arasında anlamlı değer farklılığı saptanmıştır ($p:0,001$) (Tablo10). Bu istatistik sonucunda da ROC eğrisi analizini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

	Grup 1	Grup 2	
	Ort $\pm$ SS.	Ort $\pm$ SS.	p
FibroTest	0,19 $\pm$ 0,16	0,29 $\pm$ 0,32	0,718
Elastografi	1,33 $\pm$ 0,31	2,09 $\pm$ 0,41	0,001

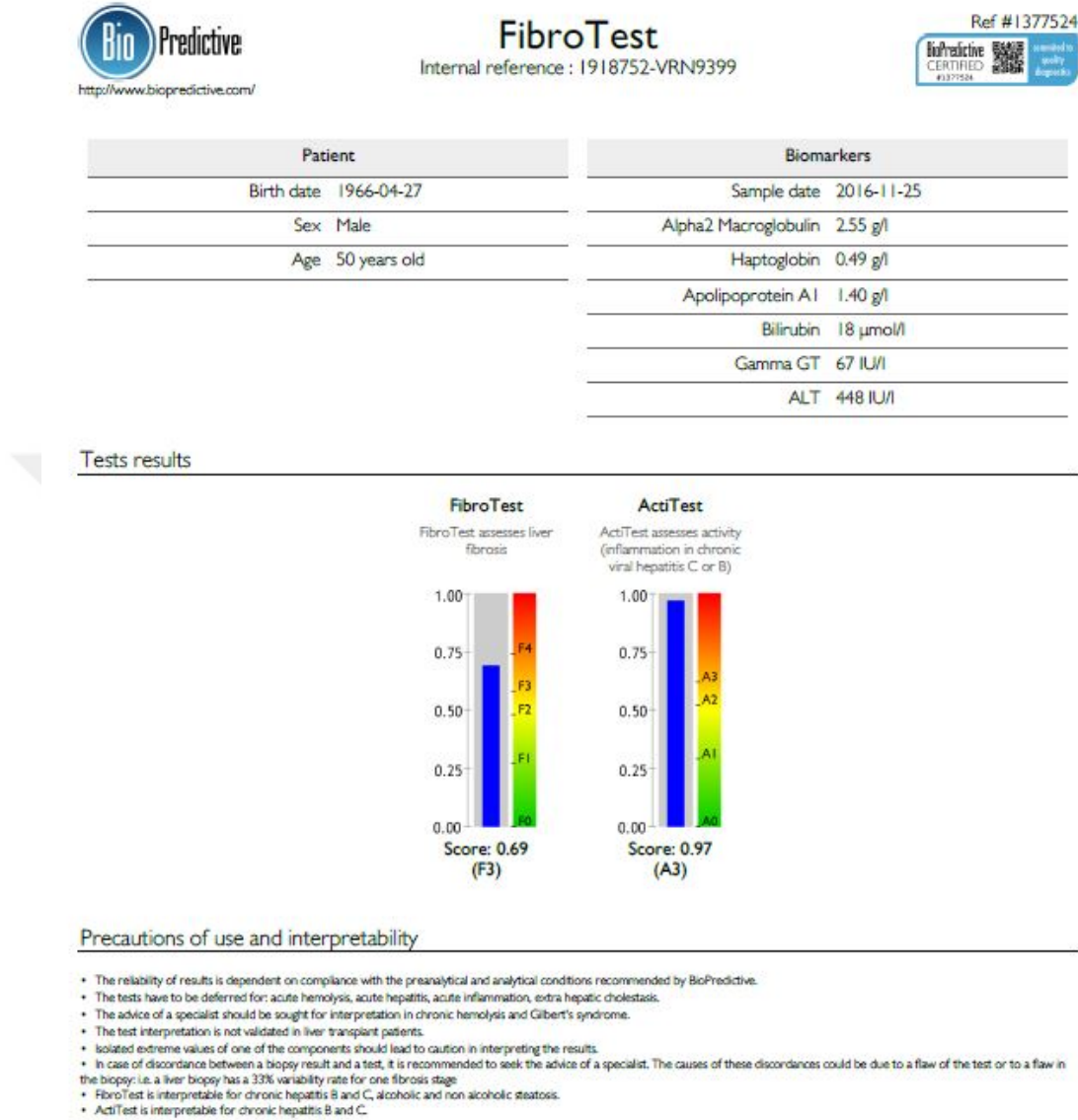
Tablo10. Gruplara göre FibroTest sonuçlarının Mann Whitney U testi ile elastografi sonuçlarının Student t testi ile değerlendirilmesi.

Hastalardan bakılan iki ARFI elastografi örneği Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9. İki farklı hastadan bakılan ARFI elastografi örnekleri.

Hastalardan bakılan bir adet FibroTest sonuç örneği Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. FibroTest sonuç örneği.

Hastaların verileri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Hasta verileri.

	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	Patoloji sonucu	FibroTest sonucu	Elastografi sonucu
1	H.T.	K	47	1	F0	1,23
2	H.Ö.	E	21	2	F0	1,73
3	V.Ç.	E	22	2	F0	1,76
4	A.A.	E	27	2	F0	1,55
5	N.A.	E	34	yetersiz örnek	F0	0,91
6	M.T.	E	25	2	F0	1,2
7	A.A.	E	45	2	F1-F2	1,72
8	F.K.	E	20	yetersiz örnek	F2	1,65
9	D.Ç.	K	19	2	F0	0,98
10	G.Y.	K	37	2	F0	1,72
11	F.E.	E	21	1	F0	0,85
12	S.G.	E	52	5	sonuçlanmadı	2,49
13	G.G.	K	33	2	F0	1,64
14	S.G.	E	41	2	F0	1,25
15	A.A.	E	35	1	F1	1,31
16	H.K.	K	45	2	F1	1,26
17	N.O.	E	51	1	F3	1,6
18	Z.Ç.	K	21	2	F0	1,78
19	Ü.Ö.	E	26	1	F1	1,21
20	S.H.	K	21	3	F0	1,48
21	M.Ş.N.	E	41	5	F4	2,45
22	A.Y.	K	51	2	F0	1,02
23	M.Ş.K.	E	43	0-1	F0	1
24	O.A.	EE	28	2	F1	1,63
25	İ.Ş.	K	35	1	F0	1,1
26	S.Y.	K	47	3	F0	2,07
27	D.Ö.M.	K	42	3	F0	1,98
28	M.Y.	E	29	1	F0	1,09
29	S.E.	K	51	1	F0	1,1
30	C.K.	K	53	1	F0	0,86
31	F.Ç.	K	25	sonuçlanmadı	F0	1,25

5. TARTIŞMA

Dünyada yaklaşık 240 milyon KHB hastası olduğu tahmin edilmektedir. KHB'nin en önemli komplikasyonları son dönem karaciğer yetmezliği, siroz ve HSK olup önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Bu nedenlere bağlı dünyada her yıl yaklaşık 686.000 ölüm görülmektedir. KHB tedavisinde asıl hedef yaşam kalitesini arttırmanın yanı sıra siroz ve HSK gibi önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin gelişmesini engellemektir (23). Bu açıdan riskli hastaların uzun süreli ve çoğu zaman ömür boyu süren tedavi gereksinimi olmaktadır. Tedavi gereksinimi olan hastaların doğru ve zamanında belirlenmesi için sık kontrolü gerekmekte, bu amaçla kullanılan tetkiklerin güvenilir olması, sık tekrarlanabilir olması, ulaşılabilir olması ve maliyet etkinliği önem arz etmektedir. KHB hastalarında tedavi endikasyonu HBeAg durumu ile birlikte üç parametreye göre belirlenir. Bunlar HBV DNA seviyesi, ALT düzeyi ve karaciğer fibrozis düzeyidir. Karaciğer fibrozis düzeyini belirlemede geleneksel olarak karaciğer biyopsisi altın standart kabul edilmektedir. Fakat girişimsel bir işlem olması nedeniyle bir takım zorlukları beraberinde getirmektedir. Karaciğer biyopsisinin hasta takiplerinde sık tekrarlanmaya uygun olmaması, hasta uyumunun kısıtlı olması, komplikasyona açık olması, fibrozisin karaciğer parankimini homojen tutmaması nedeniyle alınan biyopsi materyalinin tüm dokuyu yansıtmaması gibi kısıtlılıkları mevcuttur (42). Ayrıca alınan biyopsi materyali histopatolojik olarak incelenirken farklı patoloğlar arasında veya aynı patoloğun farklı zamanlarda değerlendirme sonuçlarında değişkenlik göstermesi de kısıtlılıklar arasındadır (56). Bu nedenle son üç dekada biyopsiye alternatif olabilecek noninvaziv yöntemler hakkında çok sayıda araştırma yapılmıştır. Noninvaziv yöntemin basit, ucuz, kolay uygulanabilir ve doğru sonuç veren bir yöntem olması aranan özellikleridir. Fakat tüm araştırmalara rağmen günümüzde bu özelliklerin tümünü içeren ideal bir yaklaşım henüz mevcut değildir. Noninvaziv tetkikler klinik bulguları, rutin laboratuvar tetkiklerini, görüntüleme yöntemlerini ve karaciğer fonksiyon testlerini tek başına veya kombine halde kapsamaktadır. Serum biyokimyasal belirteçleri fibrozis seviyesini saptamada direkt ve indirekt göstergeler olarak ikiye ayrılır. Fibrozis gelişimindeki matriks ve matriks ilişkili metabolitler direkt serum göstergelerini oluşturur. Bunlar glikoproteinler, kollajenler, kollajenazlar ve kollejenaz inhibitörlerinden oluşur. İndirekt göstergeler

ise karaciğer hasarını yansıtmakta olup serumda aminotransferazlar, protrombin zamanı, GGT, trombosit sayısı, serum HBsAg, seruloplazmin gibi belirteçlerden oluşur. Bu göstergelerin kombinasyonu ile veya belli patentli algoritmaların kullanılmasıyla oluşturulan panel testler ile fibrozisin saptanmasında hassasiyetin arttırılması hedeflenmiştir (57). Bonacini, Forns ve APRI indeksi, ALT/AST oranı, FibroTest, ActiTest gibi panel testler çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Bunlar arasında FibroTest 2002 yılından beri bir çok ülkede KHC hastalarında fibrozis düzeyini belirlemede kullanılmaktadır (47). 2012 yılında EASL rehberinde KHB hastalarında da biyopsiye alternatif olarak kullanılması onaylanmıştır. Serum göstergelerinin yanı sıra noninvaziv görüntüleme yöntemleri konusunda da önemli ilerleme kaydedilmiştir. Kronik karaciğer hastalığında fibrozis süreci ile birlikte doku sertliğinde artış görülmektedir. Doku sertliğinin saptanmasına yönelik kalitatif ve kantitatif görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Klinik pratikte ultrason bazlı çeşitli elastografik yöntemler kullanılmaktadır. 1990'ların başında geliştirilen elastografik metodlarda kalitatif veriler elde edilmiştir (strain elastografi). Sonrasında geliştirilen metodlarda shear wave ölçümleri esas alınarak kantitatif elastografik verilere ulaşılmıştır (FibroScan, ARFI kuantifikasyon, SWE). Noninvaziv metodlar arasında FibroScan basit, tekrarlanabilir bir karaciğer sertlik ölçümü (LSM, Liver Stiffness Measurement) yöntemidir. İnaktif HBV taşıyıcılarında ve sağlıklı kontrol grubunda bakılan FibroScan ortalama değerleri benzer olup bu değer KHB hastalarına göre belirgin düşük bulunmuştur. İnaktif HBV taşıyıcılarının periyodik FibroScan ile taranması hastalık reaktivasyonunun saptanması açısından yararlı olabilir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda LSM tekniklerinin ileri fibrozis ve siroz evrelerinde doğru tanı koyma oranı yüksek iken belirgin fibrozisi olanlarda bu oran düşüktür. Tanı koyma oranı yüksek olan evrelerde LSM sonucunun göz önüne alınması, diğer evrelerde biyopsinin referans alınması daha doğru bir karar olacaktır. Ayrıca tedavi alan hastaların LSM teknikleriyle düzenli takip edilmesi fibrozis progresyon ve regresyon mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Bunlar arasında özellikle ARFI kuantifikasyon elastografi yöntemi, hastanın rutin ultrason incelemesine ek olarak aynı cihazda karaciğer sertliğini ölçebildiğinden klinik pratikte kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Son zamanlarda ultrason dışında MR bazlı elastografik görüntüleme yöntemleri üzerinde de araştırmalar yapılmaktadır. Hem

ARFI elastografi hem de MR elastografi yapılan çalışmalarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde iyi performans göstermektedir. Fakat HBV hastalarındaki prognostik performansını göstermede mevcut veriler yetersizdir (56). Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Biz de bu çalışmamızda KHB hastalarında karaciğerin histopatolojik incelemesi referans alınarak FibroTest ve ARFI kuantifikasyon elastografinin tanısal etkinliğini araştırmayı planladık. Bu amaçla 31 hasta çalışmaya dahil edildi ve son bir hafta içinde karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalardan eş zamanlı FibroTest ve ARFI kuantifikasyon yöntemi ile elastografi bakıldı.

Jain ve ark.'nın (58) 2016 yılında yaptığı çalışmada ARFI elastografi karaciğer fibrozisini belirlemede biyopsinin yerini alabilecek mi? sorusuna cevap aranmıştır. Bu amaçla çalışmaya viral etyolojili 69 kronik karaciğer hastası ve 36 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde bakılan ARFI elastografi sonuçlarında ortalama SWV $1,12 \pm 0,2$ m/sn bulunmuştur. Ishak skoru F0'dan F6'ya elde edilen SWV değerlerinde belirgin kademeli bir artış saptanmış olup ARFI ile elde edilen ortalama SWV değerleri ile karaciğer biyopsisi fibrozis skoru arasında yüksek pozitif korelasyon saptanmıştır ($\rho=0,789$). Hafif fibrozis (F1 ve F2) ile belirgin fibrozis evre grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). ROC analizi kullanılarak hesaplanan en iyi cut-off değerleri fibrozis ($\geq F1$) için 1,207 m/sn, belirgin fibrozis ($\geq F3$) için 1,347 m/sn, ileri fibrozis ($\geq F4$) için 1,513 m/sn ve siroz (F6) için 1,92 m/sn bulunmuştur. Sirozu olan hastalar ile diğer hastaların ARFI değeri arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bu çalışmanın sonucunda ARFI elastografinin karaciğer sertliğinin ölçümünde geçerli bir yöntem olduğu ve hafif fibrozis ile belirgin fibrozis ayrımını sağlayarak tedaviye rehberlik edebileceği kanısına varılmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama ARFI SWV değerleri ile Ishak skoru arasında benzer şekilde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($\rho=0,718$, $p=0,001$). Belirgin fibrozisi olan hastaların ($\geq F3$) belirgin fibrozisi olmayan hastalardan ayrımında ROC eğrisi çizilerek elde edilen en iyi cut-off değeri 1,88 m/sn bulunmuş olup Jain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan daha yüksek cut-off değeri ($\geq F3$ için 1,347) elde edilmiştir. Çalışmamızda hesaplanan AUROC 0,92 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,004$).

Elhosary ve ark.'nın (59) yaptığı başka bir güncel çalışmada ARFI elastografinin fibrozis evrelemede tanısal değeri araştırılmış. KHC tanısı olan 142 erkek ve 48 kadın toplamda 190 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastalardan yapılan karaciğer biyopsisi fibrozis Metavir evre sonucu ile ARFI elastografi sonuçları karşılaştırılmıştır. Ortalama SWV değerlerinin fibrozis evresi arttıkça belirgin şekilde yükseldiği saptanmıştır ($p<0,0001$). Bu çalışmaya göre F1, F2, F3 ve F4 evrelerini belirleyen en iyi cut-off değerleri sırasıyla 1,22 m/sn, 1,32 m/sn, 1,44 m/sn ve 1,8 m/sn saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda KHC hastalarının karaciğer fibrozis tanısında ARFI elastografi tekniğinin gelecek vaad eden noninvaziv tanısal bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hasta sayısı daha kısıtlıydı ve çalışmamıza KHB tanısı olan hastalar dahildi. Histopatolojik evrelemede hastanemizde Ishak skorlama sistemi kullanılmakta olduğundan F0-F6 şeklinde bir derecelendirme söz konusudur. Elhosary ve ark.'nın (59) yaptığı çalışmaya göre belirgin fibrozis yaklaşık olarak metavir F2 ve üstü iken bizim çalışmamızda Ishak F3 ve üstü kabul edildi. Bizim çalışmamızda belirgin fibrozisi ayırt etmede en iyi cut-off değeri 1,88 m/sn iken Elhosary ve arkadaşlarının çalışmasında 1,32 m/sn saptanmıştır. Çalışmamızda farklı olarak cut-off değeri daha yüksek saptanmıştır. Ancak fibrozis evresinin artışı ile SWV değerlerinin yükselişi arasında benzer şekilde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Bignul ve ark.'nın (60) yaptığı 2016'da yayınlanan prospektif çalışmada ise 51 HCV pozitif karaciğer transplant hastası dahil edilmiş. Bu hastalarda karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı ARFI elastografi ve kan biyokimyasal parametreleri noninvaziv serum fibrozis testlerini hesaplamak üzere bakılmış. Çalışmada ARFI elastografinin belirgin fibrozisi olan ve olmayan grupları ayırt etmede AUROC değeri 0,885 saptanmış. Cut-off değeri olarak 1,365 m/sn alındığında belirgin fibrozisi olmayan grubu saptamada ARFI elastografinin negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır. Belirgin fibrozisi olan ve olmayan grubun ayrımında FibroTest için bakılan AUROC değeri ise 0,848 saptanmıştır. ARFI ve FibroTest sonuçları kombine edilerek yapılan istatistiksel analizde tanısal etkinlik tek başına ARFI bakılmasına göre üstün bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da KHB hastalarında belirgin fibrozisi olan ve olmayan grupların ayrımında ARFI için AUROC değeri 0,92 bulunarak yüksek tanısal etkinlik saptanmıştır. Fakat çalışmamızda FibroTest için AUROC değeri 0,56

bulunarak bahsedilen çalışmaya göre daha düşük saptanmış olup tanısal etkinliği düşük bulunmuştur (p:0,70).

Trovato ve ark.'nın (61) 2015 yılında yaptığı 46 viral hepatit hastasının dahil edildiği çalışmada yine karaciğer biyopsisi baz alınarak ARFI elastografi ve FibroScan'ın tanısal etkinliği karşılaştırılmıştır. Güncel literatürle uyumlu olarak iki yöntem de karaciğer fibrozisini evrelemede faydalı bulunmuş. Fakat ARFI cut-off değerleri literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Örneğin Friedrich ve ark.'nın (62) yaptığı metaanalize göre Metavir fibrozis evresi dört olanlar için 1,80 m/sn cut-off değeri önerilirken Trovato ve ark.'nın (61) çalışmasında Ishak fibrozis evre dört ve üstü için 2,0 m/sn bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde literatürden daha yüksek cut-off değeri bulunmuştur.

Grgurevic ve ark.'nın (63) 2011 yılında yayınlanan çalışmasında üç grup karşılaştırılmıştır. Bu gruplar 20 sağlıklı gönüllü, 18 kronik viral hepatitli non-sirotik (Ishak evre F1-4) hasta ve 20 sirotik hastadan oluşmaktadır. Bakılan ARFI sonuçları ile karaciğer biyopsisi sonuçları arasında belirgin korelasyon saptanmıştır (Spearman $r = 0,776$; $p < 0,001$). Sağlıklı gönüllü grubuyla non-sirotik hasta grubunu ve sirotik hasta grubu ile non-sirotikleri birbirinden ayırmak için güvenilir SWV cut-off değerleri sırasıyla 1,3 m/sn (AUROC 0,96) ve 1,86 m/sn (AUC 0,99) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde karaciğer biyopsisi ile ARFI sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (Spearman $r = 0,718$; $p < 0,001$).

Friedrich ve ark.'nın (62) yaptığı 2012 de yayınlanan metaanalizde ARFI tekniğini konu alan ve 2010 ekim ayına kadar olan çalışmalar dahil edilmiş. Bu çalışmada yayınların yazarları ile iletişime geçilip orijinal hasta verileri toplanarak değerlendirme yapılmış. ARFI elastografiyi konu alan toplam 518 hastanın dahil olduğu 8 çalışmanın orijinal hasta verilerine ulaşılmış. Ortalama tanısal doğruluğu ifade eden AUROC belirgin fibrozis (Metavir evre $\geq F2$) tanısı için 0,87, ileri fibrozis ($\geq F3$) tanısı için 0,91 ve siroz tanısı için 0,93 saptanmıştır. Sonuç olarak karaciğer fibrozunun noninvaziv derecelendirilmesinde ARFI elastografinin iyi tanısal etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu metaanalizle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ARFI elastografi ile belirgin fibrozisin saptanmasında (Ishak evre $\geq F3$) AUROC 0,92 bulunarak yüksek tanısal etkinlik göstermiştir.

Yakoob ve ark.'nın (4) 2015 yılında yaptığı 107 KHC hastasının ve 106 gönüllü kan donörünün dahil edildiği prospektif çalışmada FibroTest ve Aktitest'in karaciğer biyopsisine göre tanısal değeri araştırılmıştır. Çalışmada hastalardan karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı alınan kandan altı parametre çalışılmış olup FibroTest ve Aktitesti değerlendirmek üzere kullanılmıştır. Karaciğer biyopsi materyalinin histopatolojik değerlendirmesinde Metavir skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak istatistik sonuçlarını etkileyen ileri evre olan ve olmayan fibrozis evrelerinin prevalansı arasındaki fark (the difference between advanced and non-advanced fibrosis prevalence - DANA) göz önüne alınarak standardize edilmiş AUROC değeri elde edilmiştir. Buna göre ileri evre fibrozis (F3-F4) için 0,80 , siroz (F4) için 0,94 standardize AUROC değeri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca iyi kalitede biyopsi materyali elde edilen hastalardan oluşan alt grupta (n=41) FibroTest için bakılan standardize AUROC değeri ileri fibrozisde 0,90, sirozda 0,93 saptanmıştır. FibroTest ve karaciğer biyopsisi arasında iyi derecede uyum (iki evre veya daha fazla diskordans ileri evre için %20'nin altında, siroz için %10'un altında) saptanmıştır. Kontrol popülasyonunda FibroTest'in spesifitesi %95 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak FibroTest KHB hastalarında bakıldı ve hasta sayısı daha kısıtlı idi. FibroTest ve karaciğer biyopsisi arasında bu çalışmadaki gibi anlamlı korelasyon bizim çalışmamızda bulunmadı.

Cheng ve ark.'nın (3) 2015 yılında yayınlanan araştırma yazısında on noninvaziv testin (HALF indeks, Zeng model, Fibroscan, Youyi model, S indeks, FibroTest, Hui model, APAG, APRI ve FIB-4) tanısal performansı ROC analizi kullanılarak araştırılmıştır. Bunlar içinde FibroTest'in de dahil olduğu altı parametrenin $F \geq 2$, $F \geq 3$ ve F4 için bakılan AUROC değeri 0,70'in üstünde saptanmış olup iyi tanısal performans gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmada bu altı noninvaziv test (HALF indeks, Zeng model, Fibroscan, Youyi model, S indeks, FibroTest) hakkında ileri istatistiki değerlendirme yapılmıştır. Orjinal çalışmada belirlenen cut-off seviyesine göre tanısal değerler (Sen, Spe, PPV, NPV, LR+, LR-) tekrar hesaplanarak bu modellerin tekrar edilebilirliği araştırılmıştır. Altı modelden dördünün (HALF indeks, Zeng model, Fibroscan ve Youyi model) tekrar edilebilirliği iyi saptanmış. FibroTest için tekrar bakılan NPV değeri %59 saptanmış olup bu değer orijinal çalışmada %100 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada FibroTest'in tekrar edilebilirliği

yeterince iyi saptanmamıştır.

Branchi ve ark.'nın (56) 2014 yılında yayınlanan derlemesinde FibroTest ve ARFI elastografinin de dahil olduğu major noninvaziv tetkiklerin KHB hastalarındaki yeri konu alınmıştır. Bu derlemede mevcut veriler ışığında farklı etyolojiye sahip kronik viral hepatitli hastaların karaciğer fibrozisinin evrelemesinde ARFI kuantifikasyonunun iyi performans gösterdiği ve ileri evre fibrozis (AUROC 0,91) ve siroz (AUROC 0,93) evrelerini ayırtetmede, belirgin fibrozis evresine göre bir miktar daha iyi olduğu belirtilmiştir. Derlemede Friedrich ve ark.'nın 2012 (64) de yayınlanan çalışmasına atıfta bulunarak KHB hastalarında da benzer sonuçların alındığı belirtilmiştir. Bu çalışmada 114 KHB hastasında karaciğer biyopsisi ile ARFI elastografinin fibrozisin evrelemesinde belirgin korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Buna göre AUROC değeri belirgin fibrozisin belirlenmesinde ($F \geq 2$) 0,75, ileri evre fibrozisin ($F \geq 3$) belirlenmesinde 0,93 ve sirozun ($F4$) belirlenmesinde 0,97 saptanmıştır. Ayrıca derlemede FibroTest'in KHC hastalarının yanı sıra KHB hastalarının değerlendirmesinde de (belirgin fibrozis tanısında 0,84-0,90 , siroz tanısında 0,85-0,87 AUROC değerleri ile) iyi tanısal performans göstererek artık geçerlilik kazandığı vurgulanmıştır.

Poynard ve ark.'nın (65) 2011 yılında yayınlanan derlemesinde KHB hastalarında noninvaziv tetkiklerin tanısal performansı değerlendirilmiştir. Duyarlılık analizinde bir çok faktörün etkisi araştırılmıştır. Bu faktörler araştırmacının bağımsızlığı, biyopsi örneğinin uzunluğu, etnisite, HBeAg durumu, viral yük ve ALT değerinden oluşmaktadır. Sadece iki noninvaziv test bir çok çalışmada geçerli bulunmuştur: FibroTest (8 çalışma, 1842 hasta) ve Fibroscan (5 çalışma, 618 hasta). Belirgin fibrozis tanısında FibroTest için 0,84 (0,79-0,86), Fibroscan için 0,89 (0,83-96) AUROC değeri hesaplanmıştır. FibroTest'in performansını etkileyen önemli bir değişken saptanmamıştır. Bu derlemenin sonucunda KHB'de fibrozisi belirlemede en geçerli noninvaziv tetkiklerin FibroTest ve Fibroscan olduğu belirtilmiştir.

Zeng ve ark.'nın (57) 2016'da yayınlanan derlemesinde KHB'ye bağlı fibrozisin değerlendirilmesi için günümüzde mevcut noninvaziv tetkiklerin ileri evre fibrozis ve sirozu ayırtetmede yeterli fakat ara evreleri ayırtetmede yetersiz olduğu kanısına varılmıştır. Bu konuda çok sayıda yeni çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Günümüzde kronik karaciğer hastalığı tanısında karaciğer biyopsisinin kısıtlılıkları ve noninvaziv tetkiklerin gerekliliği daha çok gündeme gelmektedir. KHB hastalarında karaciğer biyopsisini FibroTest ve ARFI elastografi ile karşılaştırdığımız çalışmamızda FibroTest belirgin fibrozisi ayırtetmede yeterli düzeyde tanısal performans göstermezken ARFI elastografinin iyi tanısal performans gösterdiği sonucuna vardık. Uygun cihazlarda rutin ultrason değerlendirmesi sırasında ARFI elastografinin de bakılabilmesi klinik pratikte avantaj sağlamaktadır. Bu yönleriyle umut vadeden ARFI elastografi hakkında henüz yeterli veri bulunmadığı için daha çok hastanın dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1-Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-2219.
- 2-Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2095-2128.
- 3-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.
- 4-Yakoob R, Bozom IA, Thandassery RB, Rahman MO, Derbala MF, Mohannadi MJ, et al. Noninvasive biomarkers FibroTest and ActiTest versus liver biopsy in chronic hepatitis C patients: the Middle East experience. *Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(2):265-270.
- 5-Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS. AN OVERVIEW OF ELASTOGRAPHY - AN EMERGING BRANCH OF MEDICAL IMAGING. *Current medical imaging reviews*. 2011;7(4):255-282.
- 6-Wells PNT, Liang H-D. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *Journal of The Royal Society Interface*. 2011;8(64):1521-1549.
- 7-Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJUhbgetbiW. *Viral Hepatitis*: Wiley; 2013.
- 8-Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral research*. 2015;121:47-58.
- 9-You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(37):13293-13305.
- 10-Topcu AW. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ayse Willke Topcu GS, Mehmet Doganay, editor. istanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008.

- 11-Bruss V. Hepatitis B virus morphogenesis. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(1):65-73.
- 12-Nassal M. Hepatitis B virus replication: novel roles for virus-host interactions. *Intervirology*. 1999;42(2-3):100-116.
- 13-Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *Journal of hepatology*. 2010;52(4):594-604.
- 14-Pang R, Lee TK, Poon RT, Fan ST, Wong KB, Kwong YL, et al. Pin1 interacts with a specific serine-proline motif of hepatitis B virus X-protein to enhance hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(3):1088-1103.
- 15-Zoulim F, Seeger C. Reverse transcription in hepatitis B viruses is primed by a tyrosine residue of the polymerase. *Journal of virology*. 1994;68(1):6-13.
- 16-Zhang Z, Torii N, Hu Z, Jacob J, Liang TJ. X-deficient woodchuck hepatitis virus mutants behave like attenuated viruses and induce protective immunity in vivo. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(10):1523-1531.
- 17-Belloni L, Pollicino T, De Nicola F, Guerrieri F, Raffa G, Fanciulli M, et al. Nuclear HBx binds the HBV minichromosome and modifies the epigenetic regulation of cccDNA function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(47):19975-19979.
- 18-Lucifora J, Arzberger S, Durantel D, Belloni L, Strubin M, Levrero M, et al. Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. *Journal of hepatology*. 2011;55(5):996-1003.
- 19-Rahman MA, Hakim F, Ahmed M, Ahsan CR, Nessa J, Yasmin M. Prevalence of genotypes and subtypes of hepatitis B viruses in Bangladeshi population. *SpringerPlus*. 2016;5:278.
- 20-Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *Journal of virology*. 2009;83(20):10538-10547.

- 21-Baumert TF, Barth H, Blum HE. Genetic variants of hepatitis B virus and their clinical relevance. *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2005;51(1):95-108.
- 22-Echevarria JM, Avellon A. Hepatitis B virus genetic diversity. *Journal of medical virology*. 2006;78 Suppl 1:S36-42.
- 23-European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017.
- 24-Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC infectious diseases*. 2011;11:337.
- 25-WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
- 26-WHO. Preventing perinatal Hepatitis B virüs transmission; A guide for introducing and strengthening Hepatitis B birth dose vaccination. 2015.
- 27-Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-539.
- 28-Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2006;55(Rr-16):1-33; quiz CE1-4.
- 29-Institute of Medicine Committee on the P, Control of Viral Hepatitis I. In: Colvin HM, Mitchell AE, editors. *Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C*. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 2010 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2010.

- 30-Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cellular & molecular immunology*. 2015;12(3):258-263.
- 31-Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483-490.
- 32-Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-662.
- 33-Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, Madriaga D, Linnen J, Phelps B, et al. Detection and quantitation of HBV DNA in the WHO International Standard for HIV-1 RNA (NIBSC code: 97/656). *Journal of virological methods*. 2004;118(1):69-72.
- 34-Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox sanguinis*. 2001;80(1):63-71.
- 35-Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(3):249-259.
- 36-van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. *Seminars in liver disease*. 1995;15(4):340-359.
- 37-Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958;35(2):190-199.
- 38-Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*. 1999;45(suppl 4):IV1-IV11.
- 39-Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-1044.
- 40-Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *The Clinical biochemist Reviews*. 2007;28(1):3-10.
- 41-Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England journal of medicine*. 2001;344(7):495-500.

- 42-Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S113-120.
- 43-D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Seminars in liver disease*. 1999;19(4):475-505.
- 44-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):44-48.
- 45-Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Journal of hepatology*. 2004;41(6):935-942.
- 46-Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704-1713.
- 47-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;3:8.
- 48-EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-185.
- 49-Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *Journal of the Royal Society, Interface*. 2011;8(64):1521-1549.
- 50-Parker KJ, Dooley MM, Rubens DJ. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Physics in medicine and biology*. 2011;56(1):R1-r29.
- 51-Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*. 1991;13(2):111-134.

- 52-Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):169-184.
- 53-Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology.* 2006;44(6):1511-1517.
- 54-Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, Mahowald JL, Kruse SA, Amromin E, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity. *Medical image analysis.* 2001;5(4):237-254.
- 55-Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science (New York, NY).* 1995;269(5232):1854-1857.
- 56-Branchi F, Conti CB, Baccarin A, Lampertico P, Conte D, Fraquelli M. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World journal of gastroenterology.* 2014;20(40):14568-14580.
- 57-Zeng DW, Dong J, Liu YR, Jiang JJ, Zhu YY. Noninvasive models for assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology.* 2016;22(29):6663-6672.
- 58-Jain V, Dixit R, Chowdhury V, Puri AS, Gondal R. Can acoustic radiation force impulse elastography be a substitute for liver biopsy in predicting liver fibrosis? *Clinical radiology.* 2016;71(9):869-875.
- 59-Elhosary YA, Saleh SM, Ezzat WM, Clevert DA. Diagnostic Accuracy of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) in Diagnosis of Liver Fibrosis among Egyptian Patients with Chronic HCV Infection. *Open access Macedonian journal of medical sciences.* 2016;4(3):374-380.
- 60-Bignulin S, Falletti E, Cmet S, Cappello D, Cussigh A, Lenisa I, et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse and fibrotest in liver fibrosis assessment after liver transplant. *Annals of hepatology.* 2016;15(2):200-206.

- 61-Trovato FM, Atzori S, Musumeci G, Tooley V, Marcinkowski H, Crossey MM, et al. Liver and spleen transient elastography and Acoustic Radiation Force Impulse Measurements. Performance and comparison of measurements in the same area concurrently assessed for liver fibrosis by biopsy. *Advances in medical sciences*. 2015;60(2):300-306.
- 62-Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2012;19(2):e212-219.
- 63-Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, Lukic IK, Heinzl R, Banic M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. *Ultraschall Med*. 2011;32(2):160-166.
- 64-Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knegt RJ, Dries V, Shi Y, Matschenz K, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2013;20(4):240-247.
- 65-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.

