T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

KRONİK HEPATİT B'DE FİBROZİS DEĞERLENDİRİLMESİNDE KARACİĞER BİYOPSİSİ İLE SHEAR-WAVE ELASTOGRAFİ VE DİĞER NON-İNVAZİF FİBROZİS GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ferhan Cahit AVCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ferhan Cahit Avci	**Sınav tarihi:** 10 / 03 / 2025
Anabilim Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Ayşe ALBAYRAK 23.03.2023	
Tezin Konusu ve Başlığı : Kronik Hepatit B'de Fibrozis Değerlendirilmesinde Karaciğer Biyopsisi ile Shear-wave Elastografi ve Diğer Non-invazif Fibrozis Göstergelerinin Karşılaştırılması **Belirlenme Tarihi** : 23.03.2023	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Zülal ÖZKURT	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Hepatit B Virüsü 3
2.2. Epidemiyoloji 4
2.3. Patogenez 5
2.4. Klinik Seyir 7
2.4.1. Faz 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV İnfeksiyonu 7
2.4.2. Faz 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B 7
2.4.3. Faz 3: HBeAg Negatif Kronik HBV İnfeksiyonu 7
2.4.4. Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B 8
2.4.5. Faz 5: HBsAg Negatif Faz 8
2.5. Tanı 9
2.5.1. Labaratuar Yöntemleri 9
2.5.1.1. Serolojik Belirteçler 9
2.5.1.2. Moleküler Belirteçler 10
2.5.2. Histopatolojik Tanı Yöntemi 11
2.5.2.1. Karaciğer İğne Biyopsi 11
2.5.3. Görüntüleme yöntemleri 14
2.5.3.1. Transient Elastografi (TE) 14
2.5.3.2. Point-Shear Wave Elastografi (pSWE) 15
2.5.3.3. Bidimensional-Shear Wave Elastografi (2D-SWE) 16
2.5.3.4. Manyetik Rezonans Elastografi (MRE) 17
2.5.4. Biyokimyasal Yöntemler 18

2.5.4.1. FİB-4 Skoru 19
2.5.4.2. Apri Skoru 19
2.5.4.3. AAR Skoru 19
2.5.4.4. Bonacini sirozu diskriminant skoru (CDS) 20
2.5.4.5 Forns index 20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 21
3.1. Araştırmanın Şekli 21
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 21
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereç ve Yöntemler 21
3.4. Çalışmanın Etik Yönü 22
3.5. İstatistiksel Yöntem 22
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 44
KAYNAKLAR 46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. HBV ve Karaciğer hastalığı belirteçlerine dayalı KHB enfeksiyonu olan hastaların doğal seyri ve değerlendirilmesi 8
Tablo 2. Hepatit B Virusu İnfeksiyonunda Serolojik Tanı 10
Tablo 3. İshak Skorlama Sistemi 13
Tablo 4. Metavir Skorlama Sistemi 14
Tablo 5. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri 24
Tablo 6. Hastaların Klinik Öykülerinin Dağılımı 25
Tablo 7. Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı 26
Tablo 8. Hastaların fibrozis ve biyokimyasal belirteç sonuç dağılımları 27
Tablo 9. Metavir Belirgin Fibrozisi Öngörmede Shear-wave elastografinin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi 27
Tablo 10. Metavir İleri Fibrozisi Öngörmede Shear-wave elastografinin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi 28
Tablo 11. Metavir belirgin+ileri Fibrozisi Öngörmede Shear-wave elastografinin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi 29
Tablo 12. Metavir Fibrozis ile FİB4 ve APRİ karşılaştırılmaları 30
Tablo 13. Metavir Fibrozis ile Shear-wave elastografinin karşılaştırılması (cut off>7,28) 31
Tablo 14. Fibrozis tedaviye göre Shear-wave elastografi karşılaştırmaları 31
Tablo 15. Tedaviyi Öngörmede Elastografinin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi 32
Tablo 16. Metavir Fibrozise Göre Hastaların Cinsiyet, Yaş ve Sigara Kullanımlarının Karşılaştırılması 33
Tablo 17. Metavir Fibrozise Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 33
Tablo 18. Metavir Belirgin+İleri Fibrozisi Öngörmede Elastografi (kilopascal) APRİ ve FİB4'ün performanslarının ROC Eğrisi Analizi ile Karşılaştırılması 34
Tablo 19. Metavir Belirgin+İleri Fibrozisi Öngörmede Shear-wave elastografi (kilopascal), APRİ ve FİB4'ün performanslarının ROC Eğrisi Analizi ile Karşılaştırılması 36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HBV Replikasyonu 4
Şekil 2. Hepatik fibrozis patogenezi 6
Şekil 3. TE tekniği. 14
Şekil 4. (p-SWE) den bir görüntü. Dörtgen ROI, karaciğer kapsülünün 1,5–2,0 cm altına yerleştirilir ve ARFI darbesi karaciğer kapsülüne dik olarak yerleştirilir. Darbe başlatıldıktan sonra ölçüm kPa veya m/s cinsinden görüntülenir. Bu ölçüm 2,18 m/s olarak sonuçlanmış (42)..... 15
Şekil 5. (2D-SWE) Bazı sistemler tek bir çekim (bir sabit görüntü) kullanarak, bazıları ise gerçek zamanlı olarak çalışır. Büyük FOV, kutunun üst kısmı karaciğer kapsülünün 1,5-2,0 cm altına gelecek şekilde yerleştirilir. Daha sonra FOV'a daha küçük bir ROI yerleştirilebilir ve sertlik ölçümleri elde edilebilir. Çoğu sistem ROI'deki piksel değerlerinin ortalamasını, minimumunu, maksimumunu ve standart sapmasını sağlar 16
Şekil 6. MRE üç adımda gerçekleştirilir**. a:** İlgili dokularda mekanik dalgalar oluşturmak için vücut yüzeyine bir titreşim kaynağı yerleştirilir.**b:** Yayılan dalgaların neden olduğu mikron düzeyindeki döngüsel yer değiştirmeleri görüntülemek için senkronize hareket kodlama gradyanlarına sahip özel bir MRE darbe dizisi kullanılır. Kayma dalgalarının dalga boyu sert dokularda daha uzun, yumuşak dokularda ise daha kısadır. **c:** Dalga görüntüleri daha sonra dokunun sertliğini gösteren niceliksel görüntüler oluşturmak için bir "ters çevirme algoritması" ile otomatik olarak işlenir. 18

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Metavir belirgin fibrozisi öngörmede Shear-wave elastografinin performansını gösteren ROC eğrisi 28
Grafik 2. Metavir ileri fibrozisi öngörmede Shear-wave Elastografinin performansını gösteren ROC eğrisi 29
Grafik 3. Metavir belirgin+ileri fibrozisi öngörmede Shear-wave elastografinin performansını gösteren ROC eğrisi 30
Grafik 4. Tedaviyi öngörmede Shear-wave elastografinin performansını gösteren ROC eğrisi 32
Grafik 5. Shear-wave elastografi , APRİ ve FİB4'ün performanslarının ROC eğrisi analizi ile karşılaştırılması 35

KISALTMALAR DİZİNİ

2D-SWE : Bidimensional Shear-wave elastografi
AFP : Alfa fetoprotein
AHB : Akut hepatit B
ALT : Alanin aminotransferaz
APRI : AST-trombosit oran indeksi
ARFI : Acoustic radiation force impulse
AST : Aspartat aminotransferaz
AUC : Eğri altında kalan alan
AUROC : Area under the receiver operating characteristic curve
ccc DNA : Covalently closed circular DNA
DNA : Deoksiribonükleik asit
DSÖ : Dünya sağlık örgütü
ECM : Ekstrasellüler matriks
FIB-4 : Fibrozis 4 indeksi
FOV : Field of view
GA : Güven aralığı
GGT : Gama-glutamil transferaz
HAİ : Histolojik aktivite indeksi
HBc : HBV core
HBsAg : Hepatit B yüzey antijeni
HBV : Hepatit B virüsü
HCC : Hepatoselüler karsinom
HCV : Hepatit C virüsü
HDV : Hepatit D virüsü
HIV : Human Immunodefiency Virus
IFN-gama : İnterferon gama
INR : İnternational Normalized Ratio
KB : Karaciğer Biyopsisi
KHB : Kronik hepatit B
kPa : Kilopascal

LDH : Laktat dehidrojenaz
LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein
MRE : Manyetik rezonans elastografi
MRI : Manyetik rezonans görüntüleme
NK : Natural killer
NPV : Negatif prediktif değer
NSAİİ : Nonsteroid anti inflamatuar ilaç
NTCP : Sodyum taurokolat co-transporting polipeptid
pgRNA : Pregenomik RNA
PPV : Pozitif prediktif değer
pSWE : Point Shear-wave elastografi
PT : Protrombin zamanı
qHBsAg : Kantitatif HBsAg
rcDNA : Relaxed circular DNA
RNA : Ribonükleik asit
ROC : Receiver Operating Characteristic
ROI : Region of interest
SWE : Shear-wave elastografi
TE : Transient elastografi
VKİ : Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN, Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT, Sayın Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK, Sayın Doç. Dr. Fatma Kesmez CAN, Sayın Doç. Dr. Handan ALAY olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen; her zaman şükranla hatırlayacağım tez hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK'a,

Çalışmaya dahil edilen hastaların SWE ölçümlerini yapan İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK'a,

İstatistiksel çalışmalarımda bana yardımcı olan İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ferhan ELMALI'ya,

Kliniğimizde beraberce çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim…

Sabır, destek ve özverilerini hiçbir zaman eksik etmeden bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve kardeşlerime,

Hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Büşra AVCİ'ye ve mutluluk kaynağım oğlum Umut'a

Sonsuz sevgilerimi sunarım...

Dr. Ferhan Cahit AVCİ

ÖZET

Kronik Hepatit B'de Fibrozis Değerlendirilmesinde Karaciğer Biyopsisi ile Shear-wave Elastografi ve Diğer Non-invazif Fibrozis Göstergelerinin Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Kronik hepatit B'de karaciğer fibrozunun derecesi, en önemli tanı araçlarından ve prognostik göstergelerdendir. Fibrozis değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi (KB), invaziv bir işlem olmasından dolayı bazı risklere sahiptir. Bu nedenle son yıllarda fibrozisi göstermede KB yerine FİB-4, APRI gibi biyokimyasal belirteçler geliştirilmiş, Transient elastografi (TE), MR elastografi (MRE) gibi radyolojik yöntemlerin kullanılması gündeme gelmiştir.

Shear-wave elastografi (SWE), karaciğer sertliğini ölçerek karaciğer fibrozunu değerlendirmek için yeni, invaziv olmayan bir yöntemdir. TE'de olduğu gibi yüksek maliyetli ve yıllık kalibrasyon gerektiren bir cihaza ihtiyaç duyulmadan mevcut USG cihazlarıyla ölçüm yapılabilmesine imkan sağlamaktadır. Çalışmamızda KB ile elde edilen fibrozis skorları ile SWE, FİB-4 ve APRI ile elde edilen skorların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran 18-70 yaş arası önceden tedavi almamış, karaciğer biyopsisi planlanan kronik hepatit B'li 70 hasta çalışmaya alındı. Hastaların takibinde biyopsi öncesi rutin yapılan abdominal ultrasonografi (USG) esnasında hastanemizdeki ARIETTA 850 model USG cihazıyla SWE ölçümü yapıldı. Hastaların takibinde ve rutin kontrollerinde bakılan AST, ALT, trombosit sayısı gibi değerleri kaydedildi ve AST-trombosit oran indeksi (APRI), fibrozis-4 (FIB4) indeksi hesaplandı. Bunların sonuçları karaciğer biyopsisi ile elde edilen fibrozis değerleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 70 Hepatit B'li hastanın 27'si (%38.6) kadın, 43'ü (%61.4) erkek olup yaş ortalaması 43.2±14.9 yıldır. Belirgin fibrozisi (metavir F≥2) öngörmede Shear-wave elastografi için eğri altında kalan alan (AUC) 0,784 olarak elde edildi ve istatistiksel olarak önemliydi (p<0,001). SWE belirgin fibrozis

(F≥2) için yeni cut off değeri 7.28 kilopascal olarak belirlendi. Bu şekilde yapılan istatistik analizinde özgüllük ≈%72, duyarlılık ≈%88 olarak sonuçlandı. Ayrıca negatif prediktif değer ≈% 98 olup oldukça yüksektir. Belirgin fibrozisi öngörmede AUC değerleri APRİ için ≈0.81 FİB4 için ≈0.78 olarak elde edildi. İleri fibrozisli hastaların (>F4) AST,ALT,AFP ve INR değerleri metavir fibrozis sonucu hafif (<F2) olan hastalara göre istatistiksel olarak yüksek, platelet değerleri ise daha düşük bulundu.

Sonuç: SWE ve biyokimyasal parametrelerin sonuçları, KB ile elde edilen fibrozis skorlarıyla istatistiksel olarak anlamlı derecede uyumlu ve korele bulundu. Tekrarlanmalarının kolay, maliyetlerinin düşük ve en önemlisi non-invazif olmaları nedeniyle fibrozis tespiti ve tedavi takibinde karaciğer biyopsisi yerine ayrı ayrı ya da birlikte kullanılmalarının uygun olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, Karaciğer fibrozisi, SWE

ABSTRACT

Comparison of Liver Biopsy with Shear-Wave Elastography and Other Non-Invasive Fibrosis Markers in the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis B

Background: The degree of liver fibrosis in chronic hepatitis B is one of the most important diagnostic tools and prognostic indicators. Liver biopsy (LB), which is considered the gold standard for fibrosis assessment, is an invasive procedure and carries certain risks. Therefore, in recent years, biochemical markers such as FIB-4 and APRI have been developed as alternatives to LB for fibrosis evaluation, and the use of radiological methods such as transient elastography (TE) and magnetic resonance elastography (MRE) has been introduced.

Shear-wave elastography (SWE) is a novel, non-invasive method for assessing liver fibrosis by measuring liver stiffness. Unlike transient elastography (TE), it does not require a high-cost device with annual calibration but allows measurements to be performed using conventional ultrasound (USG) machines. In our study, we aimed to compare fibrosis scores obtained from liver biopsy (LB) with those derived from SWE, FIB-4, and APRI.

Methods: A total of 70 treatment-naive chronic hepatitis B patients, aged 18-70 years, who were scheduled for liver biopsy, were included in the study at the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Atatürk University Faculty of Medicine. During routine abdominal ultrasonography (USG) performed before biopsy, shear-wave elastography (SWE) measurements were conducted using the ARIETTA 850 model USG device available in our hospital. Laboratory parameters, including AST, ALT, and platelet count, which were routinely monitored during patient follow-up, were recorded, and the AST-to-platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) index were calculated. The results were then compared with fibrosis scores obtained from liver biopsy.

Results: Among the 70 chronic hepatitis B patients included in the study, 27 (38.6%) were female, and 43 (61.4%) were male, with a mean age of 43.2±14.9 years.

The area under the curve (AUC) for shear-wave elastography (SWE) in predicting significant fibrosis (Metavir F≥2) was determined as 0.784, which was statistically significant ($p<0.001$). The new cutoff value for SWE in predicting significant fibrosis (F≥2) was established as 7.28 kilopascals. Based on statistical analysis, specificity was approximately 72%, sensitivity was around 88%, and the negative predictive value was notably high at approximately 98%. The AUC values for predicting significant fibrosis were approximately 0.81 for APRI and 0.78 for FIB-4. In patients with advanced-stage disease (>F4), AST, ALT, AFP, and INR levels were statistically higher compared to those with insignificant fibrosis (<F2), whereas platelet counts were found to be lower.

Conclusion: The results of SWE and biochemical parameters were found to be statistically significantly correlated and consistent with fibrosis scores obtained from liver biopsy (LB). Given their ease of repetition, low cost, and most importantly, non-invasive nature, they may be considered suitable alternatives to liver biopsy, either individually or in combination, for fibrosis detection and treatment monitoring.

Keywords: Hepatitis B, Liver fibrosis, SWE

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan Hepatit B ile dünyada özellikle kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilen 350 milyon kişi bulunmakta ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir (1). Kronik Hepatit B (KHB)'nin başlıca komplikasyonları siroz ve hepatoselüler karsinomdur (HCC). Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olanların yaklaşık %20 ile %30'unda bu komplikasyonlar gelişmekte ve yılda en az 650.000 kişinin KHB nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (1).

HBV'ye karşı etkili olan antiviral ajanlar mevcuttur ve bunların HBV replikasyonunu baskıladığı, siroza ilerlemeyi önlediği ve HCC ve karaciğere bağlı ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (1, 2). Konik hepatit B hastalığında karaciğerde viral proteinler ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim, hepatosit hasarı ve doku onarımı döngüsüne yol açar. Bu onarımın tekrarlanması ile zamanla hücre dışı matriks birikerek ilerleyici karaciğer fibrozuna yol açar (3). Karaciğer fibrozunun derecesi, kronik karaciğer hastalığında en önemli tanı araçlarından ve prognostik göstergelerden biridir. Fibrozis değerlendirmesi için genellikle altın standart olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi (KB), invaziv bir işlem olmasından dolayı bazı risklere sahiptir. Dahası, değerlendiren kişiye göre değişkenlik gösterebilmesi ve bu prosedürle az miktarda doku elde edilebilmesi, tekrarlanabilirliğinin kolay olmaması gibi bazı sınırlamaları vardır (3). Serolojik testlerin ve geleneksel ve yeni görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerin, hepatik fibroz teşhisi için KB ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (4-7). Buna rağmen serum markerlarının genellikle karaciğere özgül olmaması ve çok iyi performans alınamaması gibi dezavantajları vardır (4). Shear-wave elastografi (SWE), karaciğer sertliğini ölçerek karaciğer fibrozunu değerlendirmek için yeni, invaziv olmayan bir yöntemdir (8, 9). Daha yaygın kullanımı olan başka bir elastografi yöntemi olan transient elastografi için oldukça pahalı olan yeni bir cihaza ihtiyaç duyulurken, SWE, yeterli yazılımla donatıldığı taktirde Ultrasonografi cihazı ile yapılabilmektedir. İlave olarak SWE ile asit ve obezite gibi durumların varlığında, ileri fibrosis ve sirozda transient elastografiye nazaran daha iyi sonuçlar alınabilmektedir (4).

Bu çalışmanın amacı, KHB'li hastalarda SWE ile elde edilen karaciğer fibrozis değerlerinin, karaciğer biyopsisi sonuçları ile ve AST-trombosit oran indeksi (APRI), fibrozis-4 (FIB4) indeksi gibi non-invaziv biyokimyasal modeller ile karşılaştırılması, SWE nin KHB'de fibrozis derecesinin tespitindeki rolününün ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

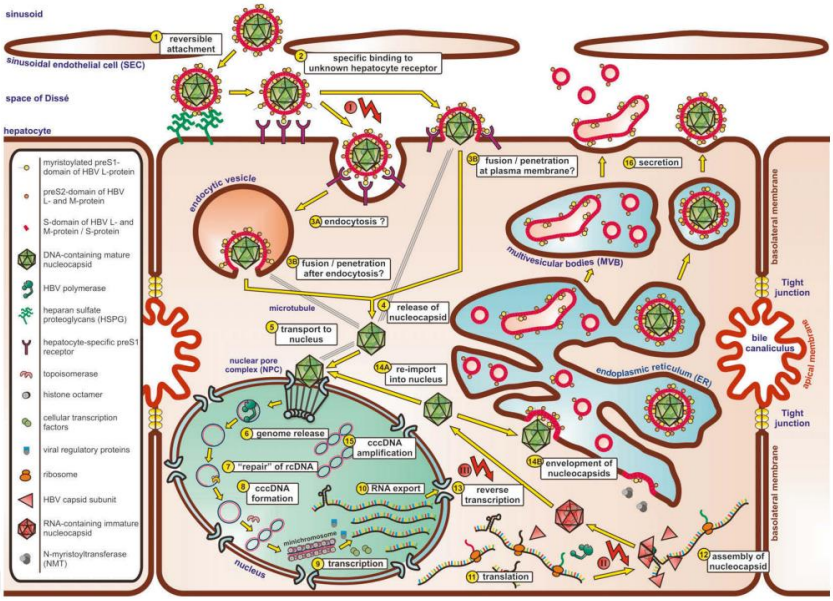
2.1. Hepatit B Virüsü

HBV karaciğer hücrelerini enfekte eden, hepadnavirüsler ailesinden 42 nm büyüklüğünde, küçük, zarflı bir DNA virüsüdür.Virion içinde bulunan genom parsiyel çift zincirli gevşek çembersel DNA'dır(relaxed circular DNA, rcDNA). HBV bütün hepadnavirüsler gibi pregenomik RNA'nın (pgRNA) ters transkripsiyonu ile replike olur. DNA-bağımlı DNA polimeraz, RNA bağımlı DNA polimeraz ve RNaz H aktiviteleri olan bir revers transkriptaz enzimine sahiptir. Bu enzim üç farklı işlevi ile rcDNA sentezini gerçekleştirir (10).

HBV zarfının başlıca yüzey antijeni hepatit B yüzey antijeni(HBsAg) dir. Hepatit B yüzey proteinleri büyüklüklerine göre large (L), middle (M), small (S) hepatit B viral proteinleri olarak isimlendirilir. İkozahedral T=4 simetrik yapıdaki kapsid, 120 adet dimerik HBV core (HBc) proteininden oluşur (11).

Çekirdekte cccDNA oluşumu için virüs partikülünün hücre yüzeyine tutunması, nükleokapsidin sitoplazmaya alınması ve rcDNA'nın çekirdeğe ulaştırılması gerekir. Hepatosit hücre yüzeyine pre-S1 proteininin heparan sülfatla düşük afiniteli tutunmasının ardından L proteini, sodyum taurukolat co-transporting polipeptid (NTCP) reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanır (12). Membran füzyonu ve endositozla viral partiküllerin hücreye geçişi gerçekleşir (Şekil 1).

HBV'nin immün yanıttan kaçabilmesinin ve antiviral tedavi başarısızlığının esas nedeni cccDNA olarak bilinen epizomal DNA'sıdır. Pregenomik RNA(pgRNA)'nın kaynağı cccDNA'dır. Bu nedenle HBV eradikasyonu ancak cccDNA hedeflenerek sağlanabilir (13).



Şekil 1. HBV Replikasyonu (14)

Viral polimeraz enzimi hata okuma ve düzeltme aktivitesinden yoksun olduğundan, replikasyon sırasında mutasyonlara açıktır. Bu mutasyonlar genetik heterojeniteye neden olur (15). Hepadnavirüslerde mutasyon oranı diğer DNA virüslerinden 100 kat yüksek, RNA virüslerinden ise 100-1000 kat düşüktür (16). HBV filogenetik olarak 10 genotipe (A-J) ayrılır. Ülkemizde en sık D serotipi görülmektedir (17).

2.2. Epidemiyoloji

HBV enfeksiyonu mortalite ve morbitidenin yüksek olduğu global bir halk sağlığı problemidir. Aşı ile önlenebilen hastalıklar arasında olmasına rağmen 254 milyon HBV taşıyıcısı, 1,2 milyon/yıl yeni enfeksiyon ve yılda 1,1 milyon ölüm olduğu belirtilmektedir. En yüksek prevalans sırasıyla 97 milyon ve 65 milyon insanın enfekte olduğu Batı Pasifik ve Afrika bölgesindedir (18). Türkiye'de ise HBV prevalansının en yüksek olduğu yer %7,3 ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi'dir (19).

Akut HBV enfeksiyonundan kronik enfeksiyona ilerleme oranı, perinatal olarak edinilen enfeksiyon için yaklaşık %90, 1-5 yaş arası edinilen enfeksiyonlar için %20-50 ve erişkin yaşta edinilen enfeksiyon için % 5'ten daha düşüktür (20, 21).

Spesifik genotiplerin dağılımı coğrafi olarak değişir. Ülkemizde görülen genotiplerin neredeyse tamamı genotip D'dir (22). Yapılan bir çalışmada genotip D, daha şiddetli karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda HBsAg klirensi, genotip D'ye kıyasla genotip A'ya sahip hastalarda daha sık meydana gelirken, genotip F'ye sahip hastalarda karaciğer hastalığına bağlı ölümler daha sık görülmüştür (23, 24).

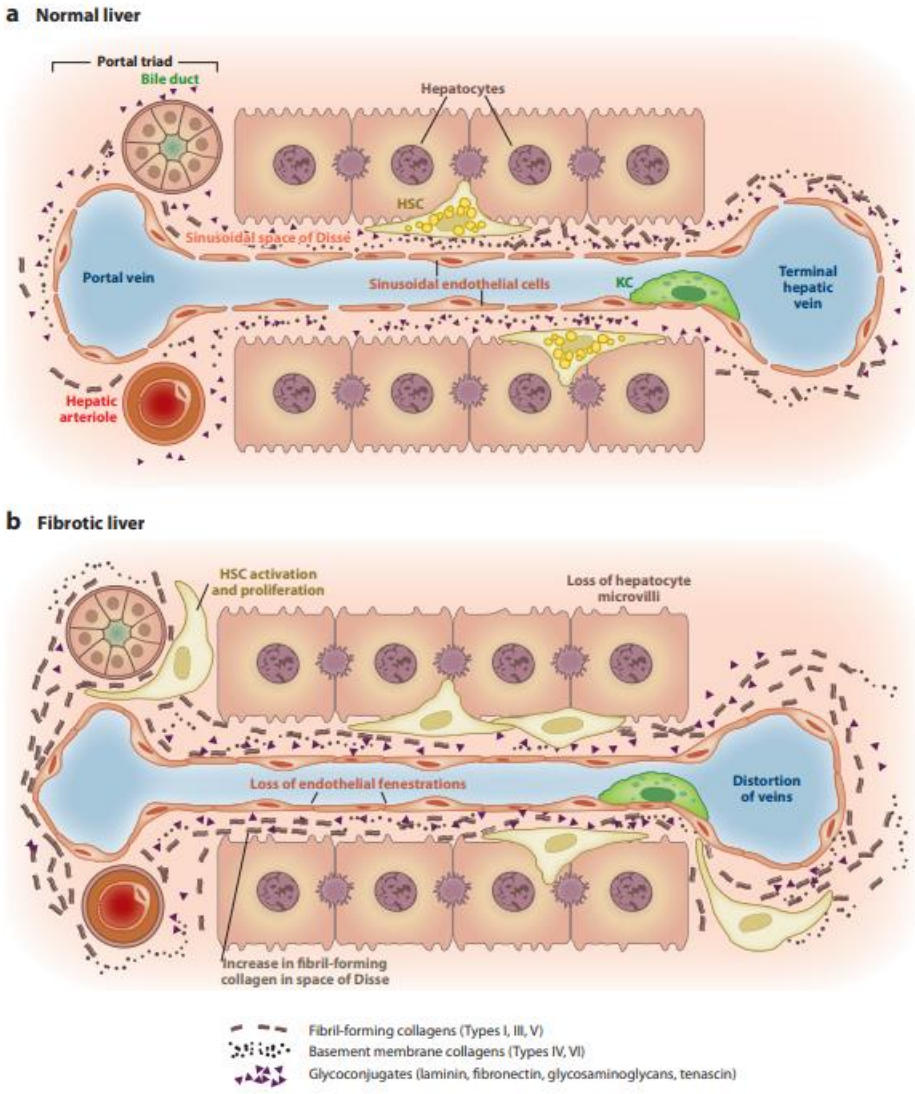
2.3. Patogenez

HBV'nin sitopatik etkisi bulunmaz buna karşın karaciğerdeki inflamasyon immün sistem kaynaklıdır (25).Erişkin yaşta HBV ile enfekte olan immünokompetan bireylerin % 95'ten fazlasında kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon gelişir. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde ise tam tersine HBV enfeksiyonlarının çoğu kronikleşir. Bu süreçte edinilmiş immün yanıt (CD4+,CD8+ T hücre yanıtları ve nötralizan antikorlar) doğal bağışıklık yanıtından daha önemli rol oynar (26).

Kronik hepatit B ; CD8+T hücrelerinin HBV'nin ortadan kaldırılması amacıyla hepatositleri hasarlandırdığı fakat virüsü tam olarak ortadan kaldıramadığı, tolerans mekanizmalarından kaçtığı ve uzun vadeli immüno-patolojik yanıtlara neden olduğu bir hastalık olarak düşünülebilir. CD8+T hücreleri tarafından indüklenen kronik karaciğer hasarına aracılık eden mekanizma, cccDNA'dan üretilen HBsAg'nin sürekli tanınması veya viral genomun konak genomuna entegrasyonudur. Bu nedenle HBV bağışıklık sistemi ile etkileşime girerek onu daha az etkin hale getirebilir ve kronikleşmeyi destekleyebilir. CD8+T hücresi kaynaklı hepatik nefro-inflamasyon ve bunun sonucunda hepatoselüler rejenerasyon, kronik HBV enfeksiyonu sırasında karaciğer sirozu ve HCC gelişiminden sorumludur (29).

Normal bir karaciğerde, ekstrasellüler matriks (ECM) oldukça dinamik bir yapıdır ve sentez ile yıkım arasında kesin olarak düzenlenmiş bir denge mevcuttur. Ancak, kronik karaciğer hasarı sırasında ECM üretimi, ECM yıkımını aşar ve bunun sonucunda hepatik fibrozis gelişir. Fibrotik septaların progresif kalınlaşması ve kollajenin kimyasal çapraz bağlanması bu sürece katkıda bulunur. Ayrıca, ECM bileşiminde meydana gelen bu değişiklikler doğrudan fibrogenezi uyarır. Normal bir

karaciğerde Disse aralığında bulunan düşük yoğunluklu bazal membran benzeri matriks, ağırlıklı olarak Tip IV ve Tip VI kollajenlerden oluşur. Ancak karaciğer hasarı sonrası bu yapı bozulur ve fibriler kollajenlerle yer değiştirir; yeni matriks bileşimi ağırlıklı olarak Tip I ve Tip III kollajenler ile fibronektinden oluşur. ECM bileşimindeki bu kantitatif ve kalitatif değişiklikler (kapillarizasyon olarak adlandırılır) matriks mikroçevresini değiştirerek sinüzoidal lümen ile hepatositler arasındaki çift yönlü plazma akışına fonksiyonel ve fiziksel bir engel oluşturur. Bu durum, hepatik fonksiyonların bozulmasına yol açar (Şekil 2),(30).



Şekil 2. Hepatik fibrozis patogenezi(30)

2.4. Klinik Seyir

KHB enfeksiyonu konak immün sistem cevabı ile virüs replikasyonu arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir. Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği enfeksiyonun kronikleştiğini düşündürür. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği EASL 2017 yılında yayınlamış olduğu rehbere göre KHB enfeksiyonunu 5 faza ayırmıştır. Bu ayrım yapılırken HBeAg varlığı, HBV DNA ve ALT testlerinin sonucu ve karaciğer inflamasyon durumu dikkate alınmıştır (2), (Tablo 1).

2.4.1. Faz 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV İnfeksiyonu

Önceden immün toleran faz olarak değerlendirilmekteydi. HBeAg pozitif, yüksek HBV DNA sayıları ve normal ALT değerleri ile karakterizedir (22). HBV ileri yaşlarda alınmışsa bu faz daha kısa seyreder, hatta gözükmeyebilir (31). Bu fazda bulaştırıcılık çok yüksek seviyelerdedir (32).

2.4.2. Faz 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B

Önceden immün reaktif faz olarak adlandırılmakta olan bu fazda bağışıklık sistemi aktive olmaya başlar ve HBV antijenlerine karşı yanıt oluşturur. Bunun sonucu olarak karaciğer hasarı oluşmaya başlar. Bu fazda kanda HBeAg pozitif, yüksek HBV DNA seviyeleri ve kalıcı veya aralıklı ALT değerlerinde yükseklik saptanır. Hastaların çoğunda HBeAg serokonversiyonu , HBV DNA baskılanması gelişebilir ve böylece HBeAg negatif kronik hepatit B fazına ilerleyebilir (2).

2.4.3. Faz 3: HBeAg Negatif Kronik HBV İnfeksiyonu

Önceden İnaktif taşıyıcı faz olarak adlandırılmakta olan bu faz, serumda HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif , düşük ve ya saptanamayan HBV viral yük ve normal ALT değerleri ile karakterizedir. Hastalar bu fazda kalırsa siroz ve hepatoselüler kanser riski düşüktür fakat bazı kişilerde hastalık HBeAg negatif KHB'ye ilerleyebilir (2). Bu yüzden hastalar düzenli olarak takip edilmeliler.

2.4.4. Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B

Serumda HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif ve orta ile yüksek arası HBV viral yük ile karakterizedir. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis meydana gelmiştir. Çoğu hasta inaktif taşıyıcı fazdan bu faza geçerken bazı kişiler direk HBeAg pozitif kronik hepatit fazından bu aşamaya geçebilir (22). Bu hastalar genelde daha ileri yaşta olmakla birlikte daha şiddetli karaciğer hastalığına sahiptirler. Spontan remisyon düşük oranlıdır (2).

2.4.5. Faz 5: HBsAg Negatif Faz

Bu fazda serum HBsAg negatif ve Anti-HBc pozitif seyreder, Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir. Okkült HBV infeksiyonu olarak da adlandırılır. Hastalar genelde normal ALT seviyelerine ve saptanamayacak derecede HBV viral yüke sahiptir. Çoğunlukla karaciğerde HBV DNA(cccDNA) saptanır. Bağışıklık sistemi baskılandığı durumlarda HBV reaktivasyonu meydana gelebilir (2).

Tablo 1. HBV ve Karaciğer hastalığı belirteçlerine dayalı KHB enfeksiyonu olan hastaların doğal seyri ve değerlendirilmesi(2)

	HBeAg pozitif		**HBeAg negatif**	
	Kronik İnfeksiyon	**Kronik Hepatit**	**Kronik İnfeksiyon**	**Kronik Hepatit**
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4-10^7 IU/ml	<2000 IU/ml	>2000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer hastalığı	Yok/Hafif	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır
Eski Terminoloji	İmmün Toleran	HBeAg Pozitif İmmün Reaktif	İnaktif Taşıyıcı	HBeAg Negatif Kronik Hepatit

Konak ile ilgili faktörler (siroz, ileri yaş, erkek cinsiyet, Afrika kökenli olmak, alkol ve sigara kullanımı,kronik karaciğer nekroinflamasyonu, HIV, HCV, HDV ile koinfeksiyon varlığı, eşlik eden metabolik hastalık varlığı, pozitif aile öyküsü varlığı) ve HBV özellikleri (yüksek HBV DNA ve/veya HBsAg titreleri, HBV genotipi) ile

ilgili olan bir veya daha fazla faktörün bulunduğu hastalarda HCC gelişme riski daha yüksektir. Bundan dolayı HBV enfeksiyonun doğal seyri bilinmeli ve kişilerin uygun takibi yapılmalıdır (33).

2.5. Tanı

2.5.1. Labaratuar Yöntemleri

2.5.1.1. Serolojik Belirteçler

Akut ya da kronik hepatit B enfeksiyonlarında serolojik parametreler sıkça kullanılır (Tablo 2).

HBsAg: HBV infeksiyonu için kesin belirteçtir. Serumda 6 aydan uzun süre bulunması hastalığın kronikleştiğini gösterir (34).

Anti-HBs: HBV infeksiyonunun bağışıklık yeterliliğinin bir belirtecidir. HBsAg kaybından birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Çoğu hastada yaşam boyu devam eder ve uzun vadeli bağışıklığı temsil eder. Genellikle, 10 IU/mL'den yüksek bir anti-HBs serum seviyesi HBV enfeksiyonu üzerinde yeterliliğe sahiptir (34).

HBeAg ve Anti-HBe: HBsAg pozitif bir taşıyıcının serumunda HBeAg'nin varlığı, aktif viral replikasyon ve daha fazla bulaşıcılık olduğunu gösterir. Anti-HBe' nin ortaya çıkması viral replikasyon seviyesinin düştüğünü gösterir.(34) Bu testler genellikle KHB infeksiyonunun aşamasını belirlemede kullanılır (2).

Anti-HBc Antikoru: HBV enfeksiyonuna maruziyeti gösterir. HBV aşısı anti-HBc pozitifliğine yol açmaz. Anti-HBc IgM 6 aya kadar pozitif kalabildiği için daha çok akut enfeksiyonu gösterse de unutulmamalıdır ki kronik enfeksiyonun akut alevlenmesinde de yükselebilir. Anti-HBc IgG titresi, immünosupresif hastalarda gizli HBV enfeksiyonun reaktivasyon riskini tahmin etmek için kullanılır (34).

Kantitatif HBsAg (qHBsAg): Tedaviye yanıt ve hastalığın progresyonu hakkında yol gösterir. Düşük HBV DNA seviyelerinde bile hastalığın ilerlemesi hakkında öngörü sunar (34).

Tablo 2. Hepatit B Virusu İnfeksiyonunda Serolojik Tanı (22)

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 İÜ/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 İÜ/ml	N
Gizli HBV infeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B.

2.5.1.2. Moleküler Belirteçler

HBV DNA: HBV genom replikasyonunun göstergesidir ve bir tedavi yanıtı belirteci olarak da kullanılır (34).

cccDNA: Hepatositlerin enfekte çekirdeklerinde yer alır. cccDNA ölçümü için karaciğer biyopsisi gerekir, kullanımı klinik pratikte sorunlu olmaya devam etmektedir (34).

HBV RNA: Serum HBV RNA, cccDNA transkripsiyonel aktivitesi için yeni ve umut vadeden bir belirteçtir ve hem mevcut tedaviye hem de gelecekteki HBV tedavilerine verilen yanıtları izlemek için kullanılabilir (35).

2.5.2. Histopatolojik Tanı Yöntemi

2.5.2.1. Karaciğer İğne Biyopsi

KHB hastalığında nekroinflamasyon ve fibrozis değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra sistemik hastalıkların karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi ve karaciğerde yer kaplayan lezyonların belirlenmesi için de kullanılır. Perkütan, transjuguler, laparoskopik ve intraoperatif gibi çeşitli teknikleri vardır. Bu tekniklerden bazıları radyolojik görüntüleme yöntemleri ile birlikte de uygulanabilir (36).

Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların yaklaşık beşte birinde minör komplikasyonlar görülmekte; bunlar arasında analjezik gerektiren ağrı (%19,8) ve sağ üst kadran ağrısı ile sağ kola yayılan ağrı (%22,6) yer almaktadır. Bunun yanısıra majör komplikasyonlar (%1,15) ortaya çıkabilir; pnömotoraks (%0,17), hemobili (%0,08) ve hematom (%0,9) meydana gelebilir. (37). Karaciğer biyopsi yönteminin invazif olması ve ağrı, hipotansiyon, safra peritoniti, bakteriyemi, sepsis, pnömotoraks ve kanama gibi komplikasyonlarının olması non-invazif yöntemlerin ön plana çıkmasına yol açmıştır (37).

Perkütan karaciğer biyopsisinin kontrendikasyonları mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır (38).

Mutlak Kontrendikasyonlar:

- Hastanın işleme tam olarak uyum sağlayamaması
- Ciddi koagülopati veya trombositopeni (biyopsi öncesinde düzeltilmedikçe)
- Son 5-7 gün içinde NSAİİ (Aspirin dahil) kullanımı
- Kan transfüzyonunu kabul etmeyen hastalar veya transfüzyon desteği sağlanamaması
- Hemanjiyom, vasküler tümör veya ekinokok kisti şüphesi
- Perküsyon ve/veya ultrason ile uygun biyopsi bölgesinin belirlenememesi
- Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon

- Masif asit varlığı

Rölatif Kontrendikasyonlar:

- Morbid obezite
- Hafif asit varlığı
- Hemofili
- Sağ plevral boşluk içinde enfeksiyon varlığı
- Sağ hemidiyafram altındaki enfeksiyonlar
- Amiloidoz

Ülkemizde patoloji tarafından şuan en çok tercih edilen değerlendirme sistemi Modifiye Knodell sistemi de denilen İshak Değerlendirme sistemidir. Bu skorlama sistemi ile sınır hepatiti, konfluent nekrozlar, lobül içi odaksal nekrozlar ve portal hepatit ayrı ayrı değerlendirilir. Sonrasında bu skorlar toplanıp histolojik aktivite indeksi (HAİ) ni oluşturur. Diğer taraftan bağ dokusu artışı , portal alanlarda fibroz genişlemenin, fibroz köprüleşmelerin ve nodüllerin varlığı ve yayılımına göre fibrozis skoru hesaplanır (39), (Tablo 3).

Tablo 3. İshak Skorlama Sistemi(39)

İndeks parametreleri	Skor
A. Periportal veya periseptal interfaz hepatiti ("piecemeal" nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Modifiye histolojik aktivite indeksi evrelendirmesi: yapısal değişikliklikler, fibrozis ve siroz	
Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanısıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

Bir diğer değerlendirme sistemi de Metavir skorlama sistemidir. Fibrozis skoru (F0-F4) karaciğerin fibrozis derecesini gösterir (1), (Tablo-4). Aktivite skoru (A0-A3) karaciğerdeki inflamasyon ve nekrozun şiddetini belirler. Özellikle kronik hepatit C hastaları için geliştirilmiştir. Diğer skorlama sistemlerine göre daha pratik olduğu için sık kullanılır (40).

Tablo 4. Metavir Skorlama Sistemi (1)

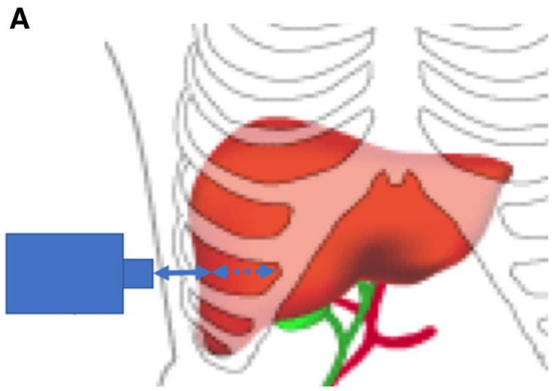
METAVİR evre	F0	F1	F2	F3	F4
Tanımlama	Fibrozis yok	Septasız portal fibrozis	Septalı portal fibrozis	Siroz olmadan çok sayıda septa	siroz

2.5.3. Görüntüleme yöntemleri

2.5.3.1. Transient Elastografi (TE)

Bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdlü titreşimler gönderir (Şekil 3). Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı dokunun esnekliğiyle orantılıdır. Dokunun sertliği arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir. Fibrozis doku esnekliğini azaltıp sertliğinin artmasına neden olur. Bu sayede karaciğerdeki fibrozis oranını tahmin etmeye yarar (41). TE'de mekanik bir itme olduğundan asitli hastada kullanılamaz çünkü asit mekanik dalgayı söndürür.

Görüntüleme yöntemleri içerisinde en yaygın kullanılan, iyi tanımlanmış kalite kriterleri olan ve geçerliliği kanıtlanmış yöntemdir (4). Yerinde uygulanabilir (hızlı, öğrenmesi kolay). Kalite kriterleri iyi tanımlanmıştır. Yüksek tekrarlanabilirliğe sahiptir. Siroz tanısında yüksek performans gösterir (AUROC >0.9). Kompanse sirozda prognostik değeri iyi doğrulanmıştır(43).

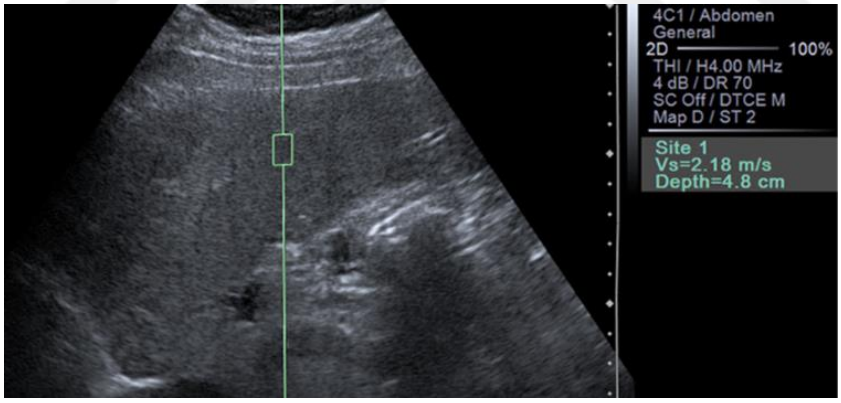


Şekil 3. TE tekniği (42).

Dezavantajları; özel bir cihaz gerektirir, periyodik kalibrasyon gerektirir, Region Of Interest (ROI) seçilemez, uygulanabilirliği (> %95), serum biyobelirteçlere kıyasla daha düşüktür (obezite, asit ve operatör deneyimine bağlı olarak değişebilir). Akut hepatit, ekstrahepatik kolestaz, karaciğer konjesyonu, gıda alımı ve aşırı alkol tüketimi durumlarında yanlış pozitif sonuç verebilir (43).

2.5.3.2. Point-Shear Wave Elastografi (pSWE)

p-SWE'de ölçümün yapılacağı yere küçük (yaklaşık 1 cc) bir ROI yerleştirilir ve akustik radyasyon kuvvet darbesi (ARFI) uygulanır ve shear-wave dalgalarını izlemek ve dalgaların hızını tahmin etmek için standart B modu görüntüleme kullanılır (Şekil 4). Kitlelerin ve büyük damarların tespit edilip kaçınılabilmesi için gerçek zamanlı görüntüleme kullanılır. Ölçümleri gerçekleştirmek için karaciğerdeki çeşitli yerler sistematik olarak seçilebilir. Çeşitli çalışmalar, p-SWE'nin TE'den daha yüksek bir güvenilirlik oranına sahip olduğunu ve belirgin fibroz ve siroz için daha büyük olmasa da benzer bir doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir (42).



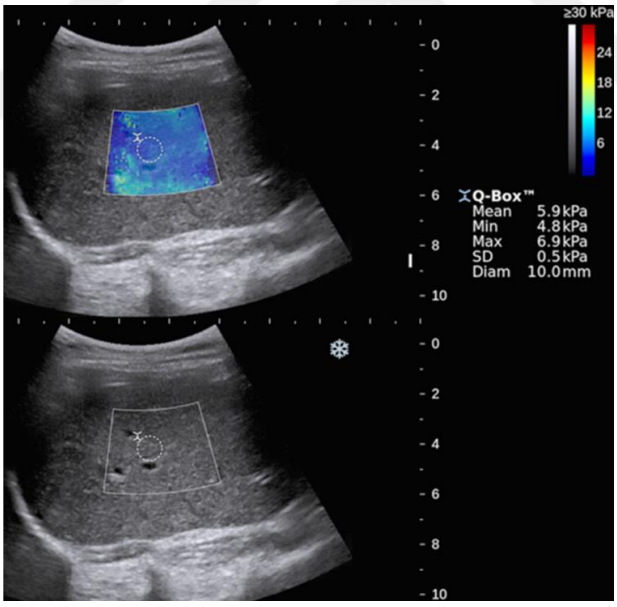
Şekil 4. (p-SWE) den bir görüntü. Dörtgen ROI, karaciğer kapsülünün 1,5–2,0 cm altına yerleştirilir ve ARFI darbesi karaciğer kapsülüne dik olarak yerleştirilir. Darbe başlatıldıktan sonra ölçüm kPa veya m/s cinsinden görüntülenir. Bu ölçüm 2,18 m/s olarak sonuçlanmış (42).

Uygun yazılıma sahip cihaz kullanıldığında, rutin ultrason ile birlikte uygulanabilir. ROI, TE'ye göre daha küçük olup, yeri operatör tarafından belirlenebilir. Asit ve obezite varlığında TE'ye kıyasla daha yüksek uygulanabilirliğe sahiptir. İleri fibrozis ve siroz tanısında TE ile eşdeğer performans gösterir. Sirozda prognostik değere sahiptir. Dalak sertliğinin ölçümünde yüksek uygulanabilirliğe

sahiptir. Olumsuz yanları olarak akut hepatit, ekstrahepatik kolestaz, karaciğer konjesyonu, gıda alımı ve aşırı alkol tüketimi durumlarında yanlış pozitif sonuç verebilmesi sayılabilir (43).

2.5.3.3. Bidimensional-Shear Wave Elastografi (2D-SWE)

Daha geniş bir görüş alanında kayma dalgaları oluşturmak için birden fazla ARFI darbesi kullanılır. Bu daha geniş bir alan üzerinden ortalama alınmasını sağlar. p-SWE'de olduğu gibi, bu yöntem de gerçek zamanlı görüntüleme kullanılarak gerçekleştirilir, böylece kitleler ve büyük damarlardan kaçınılabilir. Değerlendirmeye yardımcı olmak amacıyla sertlik değerlerini görüntülemek için renk kodlaması kullanılır. Mavi renk yumuşak, kırmızı ise sert olarak değerlendirilir. Daha sonra görüntüleme alanına (FOV)'a bir ROI yerleştirilebilir ve ölçümler elde edilebilir (42), (Şekil 5).



Şekil 5. (2D-SWE) Bazı sistemler tek bir çekim (bir sabit görüntü) kullanarak, bazıları ise gerçek zamanlı olarak çalışır. Büyük FOV, kutunun üst kısmı karaciğer kapsülünün 1,5-2,0 cm altına gelecek şekilde yerleştirilir. Daha sonra FOV'a daha küçük bir ROI yerleştirilebilir ve sertlik ölçümleri elde edilebilir. Çoğu sistem ROI'deki piksel değerlerinin ortalamasını, minimumunu, maksimumunu ve standart sapmasını sağlar (42).

Uygun yazılıma sahip cihaz kullanıldığında, rutin ultrason ile birlikte uygulanabilir. Büyüklüğü ve yeri operatör tarafından ayarlanabilen geniş bir ROI

sağlar. Karaciğer sertliğini gerçek zamanlı olarak ölçer. Yüksek uygulanabilirliğe sahiptir. Belirgin fibrozis ve siroz tanısında yüksek performans gösterir. Kompanse sirozda prognostik değere sahiptir. Olumsuz yanları akut hepatit, ekstrahepatik kolestaz, karaciğer konjesyonu, gıda alımı ve aşırı alkol tüketimi durumlarında yanlış pozitif sonuç verebilmesidir (43).

2.5.3.4. Manyetik Rezonans Elastografi (MRE)

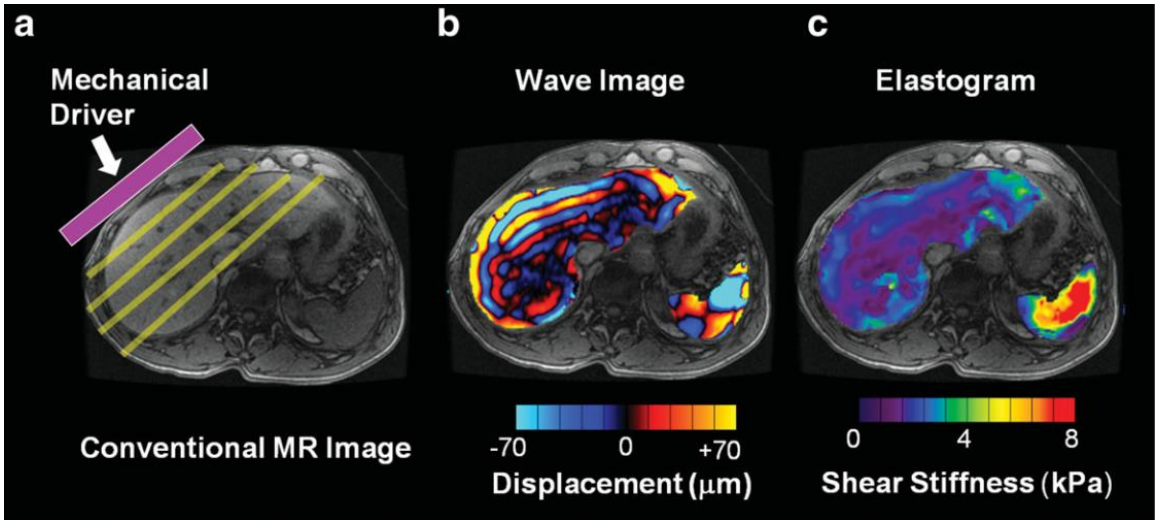
MRE, dokuların mekanik özelliklerini araştırmak için yayılan mekanik kayma dalgalarını (aralık, 20–200 Hz) kullanır. Bu tür dalgalar daha sert dokularda daha hızlı, yumuşak dokularda ise daha yavaş yayılır. Dalgalar sürekli olarak uygulanırsa yayılma hızı dalga boyuna yansır.

Dolayısıyla doku sertliği arttıkça dalga boyu uzar. Özel akustik sürücü sistemi ile düşük frekanslı mekanik kayma dalgaları üretilerek gövde içerisine yayılır. Mekanik dalgalarla senkronize edilmiş döngüsel hareket kodlama gradyanlarına sahip değiştirilmiş bir faz kontrastlı darbe dizisi, dalga yayılımıyla ilişkili mikron düzeyindeki yer değiştirmeleri görüntülemek için kullanılır. Görüntüleme işlemi bir veya daha fazla nefes tutmayla gerçekleştirilebilir ve karaciğerde yayılan dalgaların modelini gösteren görüntüler elde edilir.

Dalga görüntüleri daha sonra dokunun sertliğini gösteren niceliksel kesitsel görüntüler oluşturmak için özel bir yazılımla (inversiyon algoritması adı verilen) işlenir. Daha uzun dalga boylarına sahip kayma dalgalarına sahip dokular, daha kısa dalga boylarına sahip olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek sertlikte alanlar olarak temsil edilir.

MRE üç aşamalı bir tekniktir:

- Dokuda mekanik dalgalar üretilmesi;
- Dalgaların özel bir MRI dizisi ile görüntülenmesi
- Doku sertliğini niceliksel olarak gösteren görüntüler olan elastogramları oluşturmak için dalga bilgilerinin işlenmesi (44), (Şekil 6).



Şekil 6. MRE üç adımda gerçekleştirilir**. a:** İlgili dokularda mekanik dalgalar oluşturmak için vücut yüzeyine bir titreşim kaynağı yerleştirilir.**b:** Yayılan dalgaların neden olduğu mikron düzeyindeki döngüsel yer değiştirmeleri görüntülemek için senkronize hareket kodlama gradyanlarına sahip özel bir MRE darbe dizisi kullanılır. Kayma dalgalarının dalga boyu sert dokularda daha uzun, yumuşak dokularda ise daha kısadır. **c:** Dalga görüntüleri daha sonra dokunun sertliğini gösteren niceliksel görüntüler oluşturmak için bir "ters çevirme algoritması" ile otomatik olarak işlenir (44).

Bu yöntem tüm karaciğerin değerlendirilmesini sağlar. Asit ve obezite varlığında TE'ye göre daha yüksek uygulanabilirliğe sahiptir. Erken evre fibrozisin tespitinde ve siroz tanısında yüksek tanısal performans gösterir (43).

Dezavantajları ise demir yüklenmesi durumunda uygulanmaması. MRG ünitesi gerektirmesi ile zaman alıcı ve maliyetli olmasıdır (43).

2.5.4. Biyokimyasal Yöntemler

Günümüzde kullanılan birçok biyokimyasal yöntem vardır. Bunlar içerisinde en çok Fib-4 ve Apri skoru kullanılmaktadır. Ülkemizde sağlık imkanlarının çok düşük olduğu yerlerde bile bu değerler bakılabilmektedir. Bu sayede hastaların değerlendirilmesi çok daha kolay olmuştur. Fakat uluslararası düzeyde halen kesin cut off değerleri belirlenememiştir.

Patentsiz olanlar yüksek tekrarlanabilirliğe ve yüksek uygulanabilirliğe sahiptir (%95). Maliyetsiz ve geniş erişilebilirliğe sahiptir. İyi doğrulanmıştır. Ayaktan hasta kliniğinde uygulanabilir. Bazı kronik karaciğer hastalığı etiyolojilerinde prognostik değeri popülasyon düzeyinde doğrulanmıştır. Dezavantajları ise karaciğere

özgü değildir. Performansı, TE ve patentli serum biyobelirteçleri kadar iyi değildir(43).

Patentli olanlar maliyetlidir. Karaciğere özgü değildir. Siroz tanısında TE kadar iyi performans göstermez. Ekstrahepatik inflamatuar durumlar, profibrotik hastalıklar, ekstrahepatik hastalıklar ve diğer durumlarda (ör. hemoliz, Gilbert sendromu) yanlış pozitif sonuç verebilir(43).

2.5.4.1. FİB-4 Skoru

Yaş, AST,ALT ve platelet sayısı değişkenleri ile hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü siroz için cut off değeri belirlemezken belirgin fibrozis için 2 cut off değeri belirlemiştir. Belirgin fibrozis için düşük cut off değeri 1.45 yüksek cut off değeri 3.25 olarak değerlendirilmiş(45). Türkiye hepatit rehberi de aynı şekilde belirgin fibrozis için cut off değerini 1.45 siroz içinse 3.25 olarak önermiştir(46).

FIB4=[yaş (yıl) × AST (IU/L)]/[trombosit sayısı (10^9/L) × ALT (IU/L)]½

2.5.4.2. Apri Skoru

AST ve platelet sayısı ile hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü hem belirgin fibrozis için hem de siroz için 2 farklı cut off belirlemiştir. Siroz için düşük cut off değeri 1 yüksek cut off değeri 2 kabul edilmiş. Belirgin fibrozis için ise düşük cut off değeri 0.5 yüksek cut off değeri 1.5 kabul edilmiş(45). Son yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliğinde 0.5 üzeri belirgin fibrozis olarak değerlendirilmiştir(47).

APRI=AST (U/L)/AST normalin üst sınırı x 100 / PLT(10^9/L)

2.5.4.3. AAR Skoru

Aspartat amino transaminaz (AST)/alanin amino transaminaz (ALT) oranı kullanılır. Normalde bu oran 1'in altındadır. Sirozda bu değer 1'in üstüne çıkar(48).

2.5.4.4. Bonacini sirozu diskriminant skoru (CDS)

Trombosit sayısı, INR ve AST/ALT olmak üzere 3 parametre kullanılır(49). Her parametre kendi içinde skorlanır sonrasında toplanır.

CDS < 3 → Siroz olasılığı düşük
CDS 3-6 → Orta derecede siroz riski
CDS ≥ 7 → Siroz varlığı için yüksek olasılık

2.5.4.5 Forns index

Yaş, trombosit, AST ve kolesterol parametreleri kullanılarak hesaplanır(50).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Şekli

Çalışmamız KHB'li hastalarda SWE ile elde edilen karaciğer fibrozis değerlerinin, karaciğer biyopsisi sonuçları ile ve aynı zamanda fibrozis-4 (FIB4) indeksi, AST-trombosit oran indeksi (APRI) ile karşılaştırılmasını, SWE nin KHB'de fibrozis derecesinin tespitindeki rolününün ortaya konulmasını amaçlayan prospektif metadolojik çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğince takip edilen Kronik Hepatit B tanısı almış ve tedavi planlanması için karaciğer biyopsisi önerilmiş olan 70 hasta dahil edildi. Karaciğer biyopsisi daha önceden yapılmış ve tedavi başlanmış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 18-70 yaş arası olmak
2. Kronik hepatit B hastası olmak (6 ay'dan uzun süre HBs Ag pozitif olmak)
3. Karaciğer biyopsisi yapılması planlanmış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Daha önce KHB tedavisi almış olmak
2. Gebe olmak
3. 18 yaş altı ve 70 yaş üstü olmak
4. Bilinen klinik kompanse veya dekompense sirozu olmak

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereç ve Yöntemler

Hastaların takibinde eş zamanlı yapılan abdominal USG esnasında hastanemizdeki (ARIETTA 850) model USG cihazıyla aynı operatör tarafından

hastanın klinik, labaratuvar ve patolojisi bilinmeden SWE ölçümü yapıldı. SWE ölçüm sonuçları ile Karaciğer biyopsisi yapılarak histopatolojik olarak elde edilen fibrosis sonuçları karşılaştırıldı. Hastaların demografik verileri ve bilinen kronik hepatit B süreleri, muhtemel bulaşma yolları gibi veriler kayıt altına alındı.

Hastaların takibinde ve rutin kontrollerinde bakılan AST, ALT, trombosit sayısı gibi biyokimyasal değerler kaydedildi ve AST-trombosit oran indeksi (APRI), fibrozis-4 (FIB4) indeksi hesaplandı. Bunların sonuçları hem karaciğer biyopsisi ile elde edilen fibrosis değerleri ile hem de SWE ile elde edilen fibrosis değerleri ile karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar güncel literatür verileriyle karşılaştırıldı.

3.4. Çalışmanın Etik Yönü

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.02.2024 tarihinde onay alındı. (karar sayı: B.30.2.ATA.0.01.00/38)

3.5. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 30 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (*n*), yüzde (%), ortalama ± standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Shear-wave elastografinin (kilopascal) metavir ve tedaviyi öngörmedeki performansı Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analizi ile değerlendirildi. FİB4, APRİ ve kesim noktası elde edilmiş Shear-wave elastografinin metavir ile uyumu Kappa uyum analizi ile değerlendirildi. Metavir fibrozis skorları ile Shear-wave elastografi kilopascal değerleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Fisher-Freeman-Halton Exact test ve Yates kikare ile yapıldı. Tedavi verilecek ve verilmeyecek hastaların Shear-wave elastografi kilopascal değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Metavir fibrozis gruplarına göre sayısal değişkenler verilerin normal dağılım göstermesi durumunda tek yönlü varyans analizi, verilerin normal dağılım göstermemesi durumunda Kruskal-Wallis analizi ile

karşılaştırıldı. Kruskal-Wallis analizinde çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 5. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Hasta	**İstatistikler**
Cinsiyet, *n* (%)	
Erkek	43 (61,4)
Kadın	27 (38,6)
Yaş, (*yıl*)	43,2±14,9 (19-70)
Öğrenim, *n* (%)	
İlkokul	7 (10,0)
Ortaokul	30 (42,9)
Lise	2 (2,9)
Üniversite	15 (21,4)
Lisansüstü	16 (22,9)
Meslek, *n* (%)	
Kamu	6 (8,6)
Çiftçi	15 (21,4)
Ev Hanımı	20 (28,6)
Beden işçisi	7 (10,0)
Öğrenci	5 (7,1)
Diğer	17 (24,3)
VKİ, (kg/m^2)	26,32±4,24 (17,21-38,27)
Sigara, *n* (%)	21 (30,0)
Alkol, *n* (%)	1 (1,4)

n: Hasta sayısı, %: Yüzde değer,VKİ:Vücut kitle indeksi, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (*minimum-maximum*) değer olarak özetlenmiştir.

Tablo 5'e göre çalışmada 43 (%61,4) erkek, 27 (%38,6) kadın olmak üzere toplam 70 hasta yer almıştır. Hastaların yaşları 19-70 yıl aralığındadır ve yaş ortalaması 43,2±14,9 yıldır. Hastaların 30'u (%42,9) ortaokul mezunu, 20'si (%28,6) ev hanımıdır. Sigara kullanan hasta sayısı 21 (%30,0), alkol kullanan hasta sayısı 1'dir (%1,4).

Metavir fibrozis F0 ve F1 hafif, F2 ve F3 belirgin, F4 ise ileri fibrozis olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 6. Hastaların Klinik Öykülerinin Dağılımı

Hasta	**İstatistikler**
Hastalığından haberdar olma süresi, *n* (%)	
Bir yıldan az	13 (18,6)
1-10 yıl	32 (45,7)
11-20 yıl	19 (27,1)
20 yıldan fazla	6 (8,6)
Operasyon öyküsü, *n* (%)	34 (48,6)
Kan transfüzyon öyküsü, *n* (%)	3 (4,3)
Şüpheli cinsel temas, *n* (%)	2 (2,9)
Ailede hastalık öyküsü, *n* (%)	44 (62,9)
Ek Hastalık, *n* (%)	20 (28,6)
İshak fibrozis	1,5 (0-5)
Metavir fibrozis	1 (0-4)
Metavir fibrozis, *n* (%)	
Hafif	57 (81,5)
Belirgin	8 (11,4)
İleri	5 (7,1)

n: Hasta sayısı, %: Yüzde değer, sayısal değişkenler medyan (*minimum-maximum*) değer olarak özetlenmiştir.

Tablo 6'ya göre hastalığından haberdar olma süresi 1-10 yıl arasında olan hasta sayısı 32'dir (%45,7). Operasyon öyküsü 34 (%48,6), kan transfüzyon öyküsü 3 (%4,3), şüpheli cinsel temas 2 (%2,9), ailede hastalık öyküsü 44 (%62,9), ek hastalık 20 (%28,6) hastada mevcuttur.İshak fibrozis skorları 0-5 aralığındadır ve medyan değer 1,5'tir. Metavir fibrozis skorları 0-4 aralığındadır ve medyan değer 1'dir. Metavir fibrozise göre ileri evredeki hasta sayısı 5'tir (7,1).

Tablo 7. Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

Değişkenler	*n*	**İstatistikler**
LDH	60	224,50 (157,40-384,00)
AST	70	27,25 (15,20-246,80)
ALT	70	31,25 (7,00-354,10)
LDL	34	109,75 (68,60-201,00)
AFP	57	2,94 (0,76-47,82)
Total kolesterol	34	181,20 (119,60-293,00)
Total bilirubin	67	0,60 (0,15-7,21)
GGT	58	21,55 (8,00-355,00)
Platelet (*10^3)	70	246,00 (89,00-418,00)
Total Protein	53	7,18 (5,91-8,55)
PT	70	14,70 (12,30-26,20)
INR	70	1,11 (0,92-1,60)
Albümin	66	4,28 (3,45-4,90)
APRİ	70	0,28 (0,10-2,55)
FİB4	70	0,81 (0,34-3,66)

Veriler medyan (*minimum-maximum*) değer olarak özetlenmiştir.

Tablo 7'de hastaların laboratuvar değerlerine ait özet istatistikler yer almaktadır.

İshak fibrozis F0 ve F1 tedavi verilmeyecek olan , F2 ve üstü ise tedavi verilecek olarak değerlendirmeye alınmıştır.

APRİ 0,5 altı hafif , 0,5 dahil 0,5 ile 1,5 arası belirgin, 1,5 ve üstü ise ileri fibrozis olarak değerlendirmeye alınmıştır.

FİB4 1,45 altı hafif, 1,45 dahil 1,45 ile 3,25 arası belirgin, 3,25 ve üstü ise ileri fibrozis olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 8. Hastaların fibrozis ve biyokimyasal belirteç sonuç dağılımları

Değişkenler	**İstatistikler**
İshak fibrozis tedavi, *n* (%)	
Tedavi verilmeyecek	35 (50,0)
Tedavi verilecek	35 (50,0)
Metavir fibrozis, *n* (%)	
Hafif	57 (81,5)
Belirgin	8 (11,4)
İleri	5 (7,1)
APRİ, *n* (%)	
Hafif fibrozis	58 (82,8)
Belirgin fibrosiz	10 (14,3)
İleri fibrozis	2 (2,9)
FİB4, *n* (%)	
Hafif fibrozis	57 (81,4)
Belirgin fibrosiz	11 (15,7)
İleri fibrozis	2 (2,9)
Shear-wave elastografi (kilopascal)	6,53 (3,30-19,90)

n: Hasta sayısı, %: Yüzde değer, Elastografi medyan (*minimum-maximum*) değer olarak özetlenmiştir.

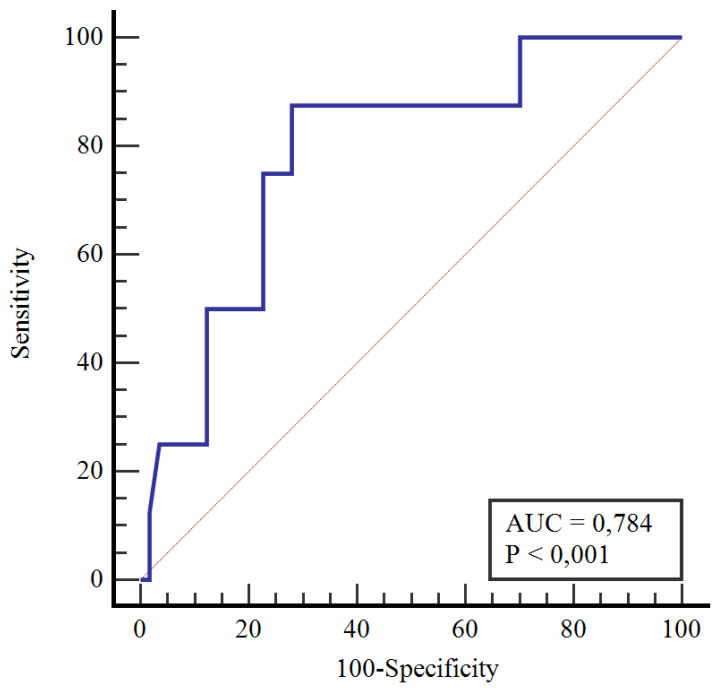
Tablo 8'e göre tedavi verilecek hasta sayısı 35'tir (%50,0). Belirgin fibrozisi olan hasta sayısı Metavire göre 8 (%11,4), APRİ'ye göre 10 (%14,3) ve FİB4'e göre 11'dir (%15,7). Shear-wave elastografi (kilopascal) değerleri 3,30-19,90 aralığındadır ve medyan değer 6,53'tür.

Tablo 9. Metavir belirgin fibrozisi öngörmede Shear-wave elastografinin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi (ileri evre dahil edilmemiştir)

	AUC (%95 *GA*)	*p*	Cut-off	Sensitivity (%95 *GA*)	Specificity (%95 *GA*)	*PPV* (%95 *GA*)	*NPV* (%95 *GA*)
SWE (kilopascal)	0,784 (0,664-0,879)	<0,001	>7,28	87,5 (47,3-99,7)	71,9 (58,5-83,0)	30,4 (21,1-41,7)	97,6 (86,7-99,6)

AUC: Eğri altında kalan alan, *GA*: Güven Aralığı, *Cut-off*: Uygun kesim noktası, *PPV*: Pozitif prediktif değer, *NPV*: Negatif prediktif değer

Tablo 9'a göre metavir belirgin fibrozisi öngörmede Shear-wave elastografi için eğri altında kalan alan 0,784 olarak elde edilmiştir ve istatistiksel olarak önemlidir (p<0,001). Shear-wave elastografi 7,28 noktasında sensitivity %87,5, specificity %71,9 olarak elde edilmiştir.



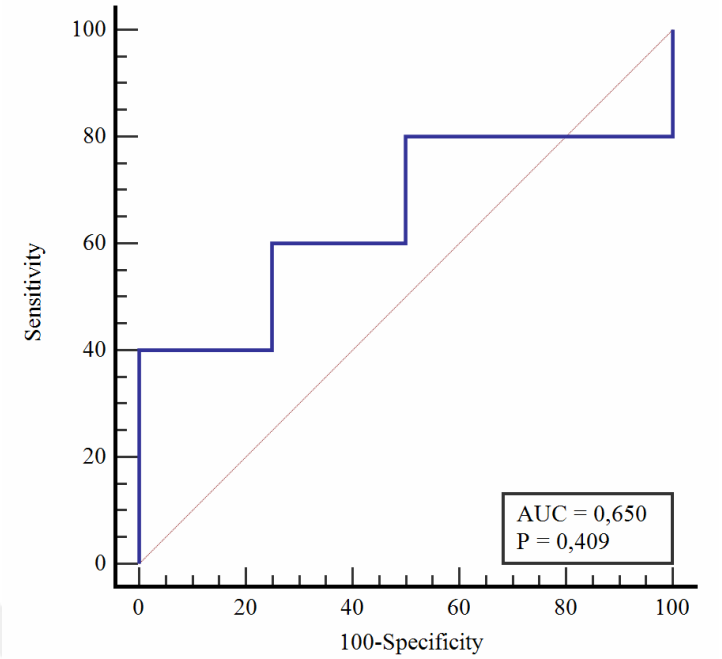
Grafik 1. Metavir belirgin fibrozisi öngörmede Shear-wave elastografinin performansını gösteren ROC eğrisi

Tablo 10. Metavir İleri Fibrozisi Öngörmede Shear-wave elastografinin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi (hafif fibrozis evresi dahil edilmemiştir)

	AUC (%95 *GA*)	*p*	Cut-off	Sensitivity (%95 *GA*)	Specificity (%95 *GA*)	PPV (%95 *GA*)	NPV (%95 *GA*)
SWE (kilopascal)	0,650 (0,347-0,884)	0,409	>15,1	40,0 (5,3-85,3)	100,0 (63,1-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	72,7 (56,6-84,5)

AUC: Eğri altında kalan alan, *GA*: Güven Aralığı, *Cut-off*: Uygun kesim noktası, *PPV*: Pozitif prediktif değer, *NPV*: Negatif prediktif değer

Tablo 10'a göre metavir ileri fibrozisi öngörmede Shear-wave elastografi için eğri altında kalan alan 0,650 olarak elde edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (*p*=0,409).



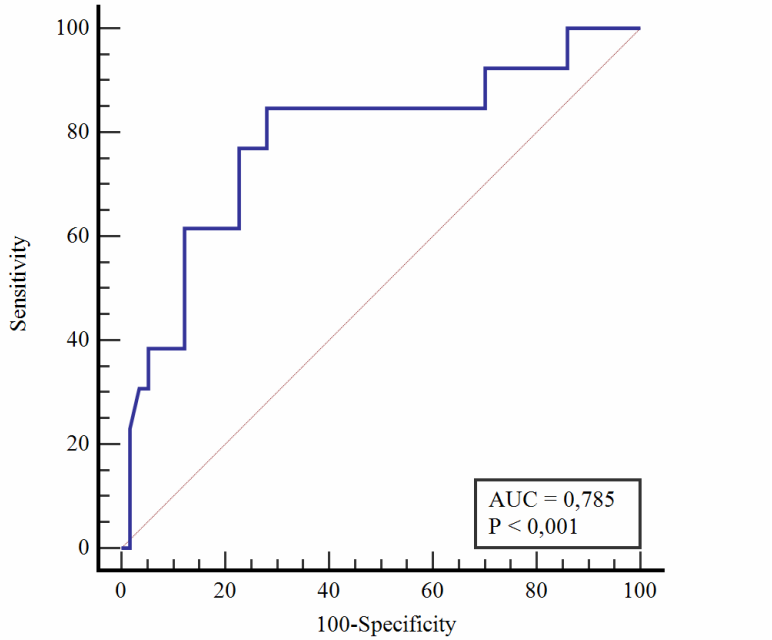
Grafik 2. Metavir ileri fibrozisi öngörmede Shear-wave Elastografinin performansını gösteren ROC eğrisi

Tablo 11. Metavir belirgin+ileri fibrozisi Öngörmede Shear-wave elastografinin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi

	AUC (%95 GA)	*p*	Cut-off	Sensitivity (%95 GA)	Specificity (%95 GA)	PPV (%95 GA)	NPV (%95 GA)
SWE (kilopascal)	0,785 (0,670-0,874)	<0,001	>7,28	84,6 (54,6-98,1)	71,9 (58,5-83,0)	40,7 (29,9-52,5)	95,3 (85,0-98,7)

AUC: Eğri altında kalan alan, *GA*: Güven Aralığı, *Cut-off*: Uygun kesim noktası, *PPV*: Pozitif prediktif değer, *NPV*: Negatif prediktif değer

Tablo 11'e göre metavir belirgin+ileri fibrozisi öngörmede Shear-wave elastografi için eğri altında kalan alan 0,785 olarak elde edilmiştir ve istatistiksel olarak önemlidir (p<0,001). Shear-wave elastografi 7,28 noktasında sensitivity %87,5, specificity %71,9 olarak elde edilmiştir.



Grafik 3. Metavir belirgin+ileri fibrozisi öngörmede Shear-wave elastografinin performansını gösteren ROC eğrisi

Tablo 12. Metavir Fibrozis ile FİB4 ve APRİ karşılaştırılmaları

	METAVİR				Uyum İstatistikleri	
	Hafif *n* (%)	Belirgin *n* (%)	İleri *n* (%)	Toplam *n* (%)	Kappa	*p*
FİB4						
Hafif	50 (87,7)	6 (75,0)	1 (20,0)	57 (81,4)		
Belirgin	5 (8,8)	2 (25,0)	4 (80,0)	11 (15,7)	0,189	**0,049**
İleri	2 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)		
Toplam	57 (100,0)	8 (100,0)	5 (100,0)	70 (100,0)		
APRİ						
Hafif	51 (89,4)	6 (75,0)	1 (20,0)	58 (82,9)		
Belirgin	5 (8,8)	2 (25,0)	3 (60,0)	10 (14,3)	0,255	**0,008**
İleri	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (2,9)		
Toplam	57 (100,0)	8 (100,0)	5 (100,0)	70 (100,0)		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, Kappa: Uyum katsayısı

Tablo 12'ye göre metavirin hafif sonuç verdiği 57 hastanın 50'sine (%87,7) FİB4 hafif sonuç vermiştir. Metavirin belirgin fibrozis sonucunu verdiği 8 hastanın 2'sine (%25,0) FİB4 belirgin fibrozis sonucunu vermiştir. Metavir ile FİB4 sonuçları arasında istatistiksel olarak önemli zayıf düzey uyum vardır (Kappa=0,189; *p*=0,049).

Metavirin hafif sonuç verdiği 57 hastanın 51'ine (%89,4) APRİ hafif sonuç vermiştir. Metavirin belirgin sonuç verdiği 8 hastanın 2'sine (%25,0) APRİ belirgin fibrozis sonucunu vermiştir. Metavirin ileri fibrozis sonucunu verdiği 5 hastanın 1'ine (%20,0) APRİS ileri fibrozis sonucunu vermiştir. Metavir ile APRİ sonuçları arasında istatistiksel olarak önemli zayıf düzey uyum vardır (Kappa=0,255; *p*=0,008)

Tablo 13. Metavir Fibrozis ile Shear-wave elastografinin karşılaştırılması (cut off>7,28)

	METAVİR		Uyum İstatistikleri	
	Hafif *n* (%)	Belirgin+ İleri *n* (%)	Kappa	*p*
SWE				
Hafif (<7,28)	41 (71,9)	2 (15,4)	0,400	**<0,001**
Belirgin (>7,28)	16 (28,1)	11 (84,6)		
Toplam	57 (100,0)	13 (100,0)		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, Kappa: Uyum katsayısı

Tablo 13'e göre metavirin hafif fibrozis sonucunu verdiği 57 hastanın 41'ine (%71,9) Shear-wave elastografi hafif fibrozis sonucunu vermiştir. Metavirin belirgin+ileri fibrozis sonucunu verdiği 13 hastanın 11'ine (%84,6) Shear-wave elastografi belirgin+ileri fibrozis sonucunu vermiştir.

Metavir Fibrozis skorları ile Shear-wave elastografi kilopascal değerleri arasında istatistiksel olarak önemli düşük düzey pozitif korelasyon bulunmaktadır (*rho*=0,371; *p*=0,002).

Tablo 14. Fibrozis tedaviye göre Shear-wave elastografi karşılaştırmaları

	Fibrozis Tedavi		Test İstatistikleri	
	İSHAK<2	İSHAK≥2	Test değeri	*p*
SWE, *n* (%)				
Hafif (<7,28)	25 (58,1)	18 (41,9)	2,171	0,141$^{\Phi}$
Belirgin (>7,28)	10 (37,0)	17 (63,0)		
SWE (kilopascal)	6,08 (3,30-9,89)	7,28 (3,73-19,90)	2,531	**0,011**$^{\&}$

n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi, elastografi *medyan* (*minimum-maximum*) değer olarak özetlenmiştir. $^{\Phi}$: Yates kikare testi, $^{\&}$: Mann-Whitney *U* testi

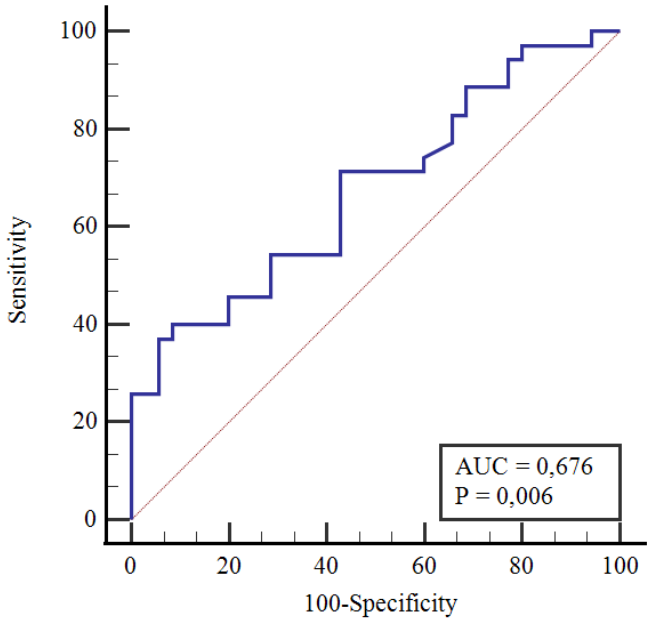
Tablo 14'e göre Shear-wave elastografinin hafif fibrozis sonucunu verdiği hastaların 18'ine (%41,9); belirgin fibrozis sonucunu verdiği hastaların 17'sine (%63,0) tedavi verilecektir. Shear-wave elastografi sonuçlarına göre tedavi dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir. Tedavi verilecek hastaların Shear-wave elastografi kilopascal değerleri tedavi verilmeyen hastalara göre istatistiksel olarak yüksektir.

Tablo 15. Tedaviyi Öngörmede Elastografinin performansının ROC Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi

	AUC (%95 GA)	*p*	Cut-off	Sensitivity (%95 GA)	Specificity (%95 GA)	PPV (%95 GA)	NPV (%95 GA)
SWE (kilopascal)	0,676 (0,553-0,783)	0,006	>8,28	40,0 (23,9-57,9)	91,4 (76,9-98,2)	82,4 (59,5-93,7)	60,4 (53,3-67,0)

AUC: Eğri altında kalan alan, *GA*: Güven Aralığı, *Cut-off*: Uygun kesim noktası, *PPV*: Pozitif prediktif değer, *NPV*: Negatif prediktif değer

Tablo 15'e göre tedaviyi öngörmede Shear-wave elastografi için eğri altında kalan alan 0,676 olarak elde edilmiştir ve istatistiksel olarak önemlidir (p=0,006). Shear-wave elastografi 8,28 noktasında sensitivity %40,0, specificity %91,4 olarak elde edilmiştir.



Grafik 4. Tedaviyi öngörmede Shear-wave elastografinin performansını gösteren ROC eğrisi

Tablo 16. Metavir Fibrozise Göre Hastaların Cinsiyet, Yaş ve Sigara Kullanımlarının Karşılaştırılması

	Metavir Fibrozis			Test İstatistikleri	
	Hafif	Belirgin	İleri	Test değeri	*p* değeri
Cinsiyet, *n* (%)					
Erkek	35 (81,4)	6 (14,0)	2 (4,7)	1,571	0,457[¥]
Kadın	22 (81,5)	2 (7,4)	3 (11,1)		
Yaş, (*yıl*)	42,9±15,3	47,8±11,2	39,8±16,7	0,503	0,607[ψ]
Sigara, *n* (%)					
Yok	40 (81,6)	5 (10,2)	4 (8,2)	0,539	0,887[¥]
Var	17 (81,0)	3 (14,3)	1 (4,8)		

n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi, yaş ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [¥]: Fisher-Freeman-Halton exact test, [ψ]: Tek yönlü varyans analizi

Tablo 16'ya göre erkek hastaların %4,7'si ve kadın hastaların %11,1'i ileri fibrozislidir. Cinsiyete göre metavir fibrozis dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir. Metavir fibrozis gruplarının yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur. Sigara kullanmayanların %8,2'si ve sigara kullananların %4,8'i ileri fibrozislidir. Sigara kullanımına göre metavir fibrozis dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 17. Metavir Fibrozise Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Metavir Fibrozis			**Test İstatistikleri**	
	Hafif	Belirgin	İleri	Test değeri	*p* değeri[†]
LDH	224,00 (74,30)	228,50 (81,40)	229,30 (109,40)	0,151	0,927
AST	26,00 (15,25)^{a}	32,45 (14,98)^{ab}	91,20 (79,65)^{b}	9,208	**0,010**
ALT	26,80 (47,05)^{a}	47,80 (31,08)^{ab}	79,80 (202,15)^{b}	6,481	**0,039**
LDL	111,10 (43,35)	93,80 (16,20)	94,30 (4,80)	1,061	0,588
AFP	2,52 (2,55)^{a}	5,96 (3,77)^{b}	5,89 (24,63)^{b}	9,072	**0,011**
Total kolesterol	182,20 (53,45)	182,65 (10,35)	159,60 (40,00)	1,015	0,602
Total bilirubin	0,56 (0,42)	0,82 (0,57)	1,08 (3,59)	5,923	0,052
GGT	19,40 (15,70)	32,50 (19,20)	49,05 (158,05)	5,551	0,062
Platelet (*10^{3})	260,0 (80,0)^{a}	198,0 (38,7)^{b}	180,0 (128,0)^{b}	14,717	**<0,001**
Total Protein	7,17 (0,58)	7,09 (0,87)	7,25 (0,44)	0,157	0,925
PT	14,40 (1,65)^{a}	15,05 (1,78)^{ab}	16,30 (1,65)^{b}	8,04	**0,018**
INR	1,10 (0,12)^{a}	1,15 (0,16)^{ab}	1,26 (0,15)^{b}	8,868	**0,012**
Albümin	4,30 (0,49)	4,19 (0,43)	4,25 (1,13)	1,02	0,600

Veriler medyan (çeyreklikler arası uzaklık) olarak özetlenmiştir. [†]: Kruskal-Wallis analizi, *a* ve *b* üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

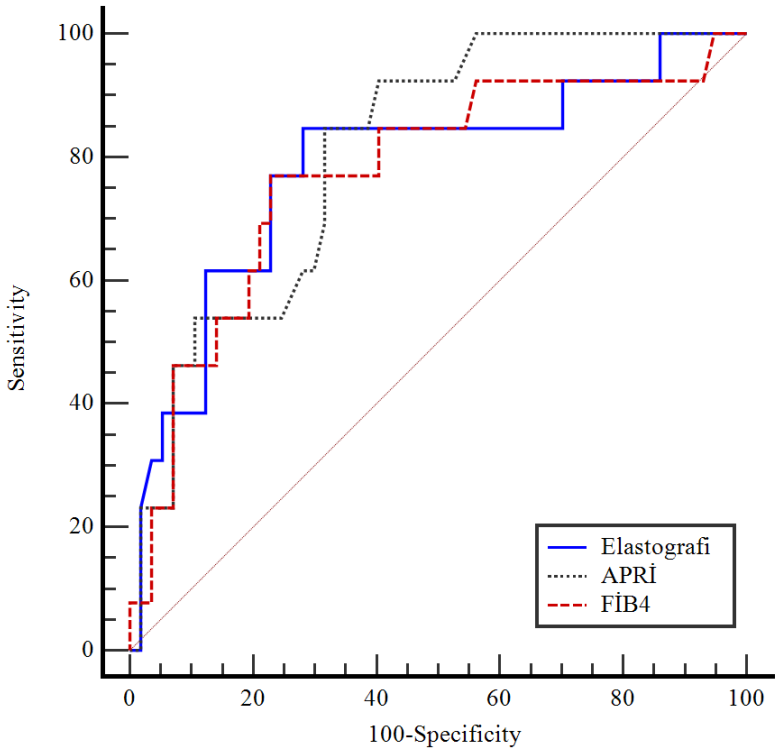
Tablo 17'ye göre Metavir Fibrozis gruplarının LDH değerleri istatistiksel olarak farklı değildir. AST ve ALT değerleri Metavir Fibrozis gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. İleri fibrozisli hastaların AST ve ALT değerleri metavir fibrozis sonucu hafif fibrozis olan hastalara göre istatistiksel olarak yüksektir. Metavir fibrozis sonuçları belirgin fibrozis olan hastaların AST ve ALT değerleri diğer iki gruptan istatistiksel olarak farklı değildir. LDL değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildir. AFP değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Metavir fibrozis sonucu belirgin ve ileri fibrozis olan hastaların AFP değerleri hafif fibrozisli hastalara göre istatistiksel olarak yüksektir. Metavir fibrozis sonucu belirgin ve ileri fibrozis olan hastaların AFP değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır. Grupların total kolesterol, total bilirubin ve GGT değerleri istatistiksel olarak farklı değildir. Platelet değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Metavir fibrozis sonucu belirgin ve ileri fibrozis olan hastaların platelet değerleri hafif fibrozisli gruba göre istatistiksel olarak düşüktür. Metavir fibrozis sonucu belirgin ve ileri fibrozis olan hastaların platelet değerleri istatistiksel olarak farklı değildir. Total protein değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildir. PT ve INR değerleri Metavir Fibrozis gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. İleri fibrozisli hastaların PT ve INR değerleri metavir fibrozis sonucu hafif fibrozis olan hastalara göre istatistiksel olarak yüksektir. Metavir fibrozis sonuçları belirgin fibrozis olan hastaların PT ve INR değerleri diğer iki gruptan istatistiksel olarak farklı değildir. Grupların albümin değerleri istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 18. Metavir belirgin+ileri Fibrozisi Öngörmede Elastografi (kilopascal), APRİ ve FİB4'ün performanslarının ROC Eğrisi Analizi ile Karşılaştırılması

	AUC (%95 GA)	*p*	Cut-off	Sensitivity (%95 GA)	Specificity (%95 GA)	PPV (%95 GA)	NPV (%95 GA)
Elastografi (kilopascal)	0,785 (0,670-0,874)	<0,001	>7,28	84,6 (54,6-98,1)	71,9 (58,5-83,0)	40,7 (29,9-52,5)	95,3 (85,0-98,7)
APRİ	0,807 (0,695-0,892)	<0,001	>0,5	46,2 (19,2-74,9)	89,5 (78,5-96,0)	50,0 (27,7-72,3)	87,9 (81,4-92,4)
FİB4	0,773 (0,658-0,865)	<0,001	>1,5	46,1 (19,2-74,9)	92,9 (83,0-98,1)	60,0 (33,0-82,0)	88,3 (82,0-92,6)

AUC: Eğri altında kalan alan, *GA*: Güven Aralığı, *Cut-off*: Uygun kesim noktası, *PPV*: Pozitif prediktif değer, *NPV*: Negatif prediktif değer

Tablo 18'e göre metavir belirgin+ileri fibrozisi öngörmede AUC değerleri Shear-wave elastografi için 0,785, APRİ için 0,807 ve FİB4 için 0,773 olarak elde edilmiştir. Shear-wave elastografi ile APRİ'nin AUC değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (p=0,782). Shear-wave elastografi ile FİB4'ün AUC değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (p=0,886). APRİ ile FİB4'ün AUC değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (p=0,627). Shear-wave elastografi , APRİ ve FİB4'ün metavir fibrozisi tahminlemede birbirlerine üstünlükleri bulunmamaktadır.



Grafik 5. Shear-wave elastografi , APRİ ve FİB4'ün performanslarının ROC eğrisi analizi ile karşılaştırılması

Tablo 19. Metavir belirgin+ileri Fibrozisi Öngörmede Shear-wave elastografi (kilopascal), APRİ ve FİB4'ün performanslarının ROC Eğrisi Analizi ile Karşılaştırılması

	AUC (%95 GA)	*p*	Cut-off	Sensitivity (%95 GA)	Specificity (%95 GA)	PPV (%95 GA)	NPV (%95 GA)
SWE (kilopascal)	0,785 (0,670-0,874)	<0,001	>8,5	61,5 (31,6-86,1)	87,7 (76,3-94,9)	53,3 (33,6-72,1)	90,9 (83,3-95,2)
APRİ	0,807 (0,695-0,892)	<0,001	>0,5	46,2 (19,2-74,9)	89,5 (78,5-96,0)	50,0 (27,7-72,3)	87,9 (81,4-92,4)
FİB4	0,773 (0,658-0,865)	<0,001	>1,5	46,1 (19,2-74,9)	92,9 (83,0-98,1)	60,0 (33,0-82,0)	88,3 (82,0-92,6)

AUC: Eğri altında kalan alan, *GA*: Güven Aralığı, *Cut-off*: Uygun kesim noktası, *PPV*: Pozitif prediktif değer, *NPV*: Negatif prediktif değer

Tablo 19'a göre Shear-wave elastografi >8,5 noktasında sensitivity %61,5, APRİ >0,5 noktasında sensitivity %46,2 ve FİB4 >1,5 noktasında sensitivity %46,1 olarak elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan Hepatit B ile dünyada özellikle kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilen 350 milyon kişi bulunmakta ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir (1). Kronik Hepatit B (KHB)'nin başlıca komplikasyonları siroz ve hepatoselüler karsinomdur . HBV ile enfekte olanların yaklaşık %20 ile %30'unda bu komplikasyonlar gelişmekte ve yılda en az 650.000 kişinin KHB nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (1).

Etkili antiviral ajanlar kullanıldığında HBV replikasyonunun baskılandığı, siroza ilerlemenin önlendiği, HCC ve karaciğere bağlı ölüm riskinin azaldığı gösterilmiştir (1, 2). Bu yüzden karaciğer fibrozisinin tanısının erken belirlenmesi ve gerekli tedavinin erken başlanması çok önemlidir. Karaciğer fibrozis derecesini belirlemede altın standart karaciğer biyopsisidir. Son dönemde karaciğer biyopsisi kontrendikasyonları, biyopsinin yan etkileri, girişimsel bir işlem olması, alınan örneğin karaciğerinin çok küçük bir bölümünü içermesi, patolog değerlendirilmesindeki farklılıklar nedeniyle non invazif metodlar kullanılmaya başlanmıştır(3, 51).

Çalışmamızda non invazif tanı yöntemlerinden karaciğer sertliğini ölçen Shear-wave elastografi ve biyokimyasal parametrelerden APRİ ve FİB4 skoru ayrı ayrı incelenmiş karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda performansları analiz edilip karşılaştırılmıştır.

Shear-wave elastografi son yıllarda giderek önemi artan bir görüntüleme yöntemidir. Uyumlu USG cihazına eklenen bir yazılım ile uygulanan kullanımı kolay olan bu uygulamanın sonuçları henüz tam netlik kazanmasa da yüz güldürücüdür. KHB hastalarında yapılan bir meta-analizde pSWE ile belirgin fibrozis (≥F2) tespiti için eğri altı alanın (AUC) ~0.8 civarında olduğunu, siroz (F4) tespitinde ise AUC değerinin ~0.90 veya üzerinde olduğunu ortaya koymuştur(52).Yapılan başka bir çalışmada (Metavir≥F2) fibrozis için duyarlılık ~%60–90, özgüllük ~%63–88; siroz için duyarlılık ~%67–85, özgüllük ~%73–92 aralığında bildirilmiştir(53).Yine aynı çalışmada pSWE, basit serum indekslerine kıyasla fibrozisi belirlemede daha üstün

olarak sonuçlanmış; 126 KHB hastasını içeren bu çalışmada pSWE'nin ileri fibrozis ve sirozu tespit AUC değerleri (sırasıyla 0.86 ve 0.95), APRI ve FIB-4 gibi skorlardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş(53). Geniş ölçekli bir derlemede (518 hasta, çoğunluğu viral hepatit) pSWE için belirgin fibroziste ortalama AUC %87, sirozda %93 olarak rapor edilmiştir(52). Çoğu çalışmada pSWE ile TE'nin performansları yakın bulunmuştur. 180 KHB hastasını içeren bir karşılaştırmada pSWE ve TE'nin belirgin fibrozis için AUC değerleri sırasıyla 0.76 ve 0.81, siroz için 0.83 ve 0.80 olarak rapor edilerek her iki yöntemin karşılaştırılabilir doğrulukta olduğu gösterilmiştir(53). Benzer şekilde, Çin'de 81 KHB hastasında yapılan bir çalışmada pSWE ve TE'nin belirgin fibrozis (F2 ve F3) için AUC'ları 0.76 ve 0.72, siroz için 0.75 ve 0.87 olarak bulunmuş, her iki yöntemin genel olarak benzer tanısal kapasiteye sahip olduğu belirtilmiştir(53). Yalnızca HBV enfeksiyonlu hastalara odaklanan bir meta-analizde, belirgin fibrozis için pSWE'nin ortalama AUC değeri 0.89, TE'in ise 0.83 olarak hesaplanmıştır(54). Başka bir çalışmada TE için siroz tespitinde %89 duyarlılık, %87 özgüllük rapor edilirken; pSWE için %87 duyarlılık, %87 özgüllük bildirilmiştir. Bu oranlar istatistiksel olarak fark göstermemiş; her iki yöntemin de ileri fibrozis ve siroz tanısındaki öngörü değerlerinin eşdeğer olduğu vurgulanmıştır(55).

Bizim çalışmamızda belirgin fibrozis (F2 ve F3) ile hafif fibrozis (F0 ve F1) arasında değerlendirme yapılıp ROC eğrisi çizilince belirgin fibrozis için cut off değeri 7.28 kilopascal olarak belirlenmiştir. Bu şekilde yapılan istatistik analizinde AUC değeri 0.78, özgüllük ~%72, duyarlılık ~%88 olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca negatif prediktif değer ~% 98 olup oldukça yüksektir.

Çalışmamızda belirgin artı ileri fibrozis (F2,F3,F4) ile hafif fibrozis (F0 ve F1) arasında değerlendirme yapılıp ROC eğrisi çizilince belirgin fibrozis için en uygun cut off değeri tekrar 7.28 kilopascal olarak sonuçlanmıştır. Bu şekilde yapılan istatistik analizinde AUC değeri ~0.79 özgüllük ~%72, duyarlılık ~%85 olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca negatif prediktif değer ~% 95 olup oldukça yüksektir.

Çalışmamızda belirgin fibrozis (F2 ve F3) ile ileri fibrozis (F4) arasında değerlendirme yapılmış olup AUC değeri 0.65 bulunmuş fakat istatistiksel olarak

anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0.409). Bu istatistiğin sonucunun anlamsız olması ileri fibrozis (F4) hasta sayımızın az olması olabilir.

Ferraioli ve arkadaşlarının 134 kronik viral hepatit hastası üzerinde yaptığı çalışmada, pSWE değerleri fibrozis evresiyle yüksek korelasyon gösterirken nekroinflamasyon derecesiyle sadece düşük düzeyde ilişki saptanmıştır(56). Avrupa'da KHB hastalarında yapılan çok merkezli bir çalışmada (Friedrich-Rust ve ark.), Metavir evrelerine göre median pSWE hızları F0'da ~1.10 m/s iken, fibrozis arttıkça yükselerek F3'te 1.60 m/s ve sirozda (F4) ~1.75 m/s'ye ulaşmıştır. Bu kademeli artış, pSWE ölçümünün histolojik skoru yakından yansıttığını ortaya koymaktadır. Söz konusu çalışmada pSWE'nin sirozu tanıma doğruluğu son derece yüksekti (AUC ~0.97 olarak bildirilmiştir)(57).

Bizim çalışmamızda SWE değeri 7.28 kilopascal altını hafif, 7.28 kilopascal üstünü belirgin fibrozis kabul edip Metavir fibrozis ile korelasyon açısından değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak önemli düşük düzey pozitif korelasyon bulunmaktadır (rho=0.371 ; p=0.002). Bizim çalışmamız biyopsi yapılacak hastalarda olduğundan siroz hastaları dahil edilmemişti. Bu sebeple korelasyon düzeyi düşük çıkmış olabilir.

Ülkemizde karaciğer biyopsisi sonucu ishak evrelemesine göre fibrozis skoru ≥2 olan kronik hepatit B hastalarının tedavisi geri ödeme kurumu tarafından karşılanmaktadır. Bu durum göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede çalışmamızda 70 hastadan 35'inin fibrozis değeri 2'nin altında, 35 kişinin ise 2 ve daha üstü sonuçlanmıştır. Buna göre başlanacak tedaviyi öngörmede SWE için çizilen ROC eğrisinde en uygun cut-off değeri 8,28 kilopascal olarak sonuçlandı. Bu şekilde yapılan analizde AUC değeri yaklaşık 0.68 , duyarlılık %40, özgüllük ise %91.4 olarak sonuçlandı. Bu sonuçlara dayanarak SWE sonucu yüksek çıkan hastaların fibrozis sonuçlarının da yüksek çıkması çok olasıdır. Sonucu yüksek çıkan hastalara biyopsi gibi invazif bir işlem yapılmadan antiviral tedavi başlanabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer fibrozisinin evresini non-invaziv yöntemlerle belirleme arayışında AST to Platelet Ratio Index (APRI) skoru önemli bir yer tutmaktadır. APRI, basitçe rutin laboratuvar parametreleri olan aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi ve trombosit sayısını kullanarak hesaplanır. Fibrozisin ilerlemesi AST değerlerinde artış ve trombosit sayısında azalma eğilimi yarattığı için, bu iki parametrenin oranına dayalı APRI skorunun histolojik fibroz evresiyle korelasyon göstermesi beklenir. Nitekim, ilk olarak kronik Hepatit C hastalarında geliştirilen APRI, ileri fibrozisi ve sirozu öngörmede umut vadeden bir indeks olarak tanımlanmıştır(58).

Xiao ve ark. nın yaptığı 37 çalışmayı içeren kapsamlı bir meta-analizde (APRI için 16 çalışma, APRI ve FIB-4 için 21 çalışma) APRI'nin HBV'ye bağlı farklı fibroz evrelerini belirlemedeki duyarlılık, özgüllük ve AUC değerleri detaylı olarak rapor edilmiştir(59). Belirgin fibrozis (≥F2) için APRI > 0.5 alındığında duyarlılık ~%70, özgüllük ~%60 bulunmuştur. İleri fibrozis (≥F3) için APRI > 1.0 eşik değeri ile duyarlılık ~%50, özgüllük ~%83 saptanmıştır. Siroz (F4) için APRI > 1.5 alındığında duyarlılık ~%37 gibi oldukça düşük kalırken özgüllük ~%93'e yükselmektedir. Bu bulgular ışığında, APRI'nin HBV'de fibrozis saptamada ancak sınırlı bir doğrulukla kullanılabileceği sonucu çıkmaktadır. Meta-analizde APRI'nin ortalama AUC değeri belirgin fibrozis için ~0.74, ileri fibrozis için ~0.73, siroz için ~0.73 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise belirgin ve ileri fibrozis (≥F2) için APRİ>0,5 alındığında duyarlılık ~%46, özgüllük ~%90 olarak sonuçlandı. AUC değeri ise 0.807 olarak sonuçlandı. Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kronik HBV popülasyonunda APRI ile histolojik fibroz evresi arasında $r \approx 0.39$ düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$)(60). Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik öngörü gücünün sınırlı olduğuna işaret eder. Bizim çalışmamızda ise fibrozis ile APRİ sonuçları arasında istatistiksel olarak önemli zayıf düzey uyum vardır (Kappa=0.255;p=0.008). Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, APRI skoru ile karaciğer fibrozis evresi arasında genel olarak istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik açıdan sınırlı bir korelasyon bulunduğu söylenebilir. Bu sonuçlara dayanarak, HBV hastalarında APRI tek başına karar vermek için yeterli görülmemekte; özellikle ara değerlerde bulunan hastalarda ileri tetkik gerekliliği devam etmektedir. Yine de APRI, düşük maliyeti ve yaygın ulaşılabilirliği sayesinde, HBV enfeksiyonlu geniş

popülasyonlarda ileri fibrozisi olabilecek hastaları ön elemeden geçirmede pratik bir araç olarak kullanılabilir.

Noninvazif yöntemlerden bir diğeri FİB4 skorudur. Yaş, AST,ALT ve trombosit sayısı parametreleri kullanılır. Yaklaşık 2000 HBV hastasını içeren bir meta-analizde FIB-4'ün belirgin fibrozisi (Metavir ≥F2) saptamadaki ROC eğrisi altındaki alan (AUC) değeri yaklaşık 0.78, duyarlılığı %65 ve özgüllüğü %77 olarak bildirilmiştir(5). Yine aynı çalışmada siroz varlığını öngörmede FIB-4'ün AUC değeri ~0.88–0.90 gibi daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Benzer başka bir meta-analizde (Metavir ≥F2) için ortalama duyarlılık %65–70, özgüllük %73–81 ve AUC ~0.80 düzeyinde bulunmuştur(61). Başka bir çalışmada FIB-4 >2.9–3.0 gibi bir kesimde özgüllük ~%95–96 düzeyine çıkabilmektedir(62). FİB4 yüksek değerlerde daha yüksek özgüllük seviyeleri oluşmuştur. Bu yüksek özgüllük sayesinde pozitif prediktif değer çok yüksektir. Öte yandan duyarlılık özgüllük seviyesine göre düşük, %42 seviyelerinde kalmıştır(62).

Bizim çalışmamızda ise belirgin ve ileri fibrozis (Metavir>F2) için cut off değeri 1.5 alındığında duyarlılık ~%46, özgüllük ~%93 olarak sonuçlanmış. AUC değeri ~0.77 olarak sonuçlanmıştır.

Kayadibi ve ark. nın yaptığı 200'den fazla kronik HBV hastasının incelendiği bir çalışmada FIB-4 ile Metavir fibrozis evresi arasında r ≈0.61 düzeyinde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$)(63). Bizim çalışmamızda ise FİB4<1.45 altı hafif fibrozis, 1.45 ile 3.25 arası belirgin fibrozis, 3.25 üstü ise ileri fibrozis olarak sınıflandırılıp metavir fibrozis evreleri arasında korelasyon bakılmıştır. Metavir fibrozis ile FİB4 değerleri arsında istatistiksel olarak önemli zayıf düzey uyum bulunmuştur (Kappa=0.189;p=0.049). Aradaki bu farklılık FİB4 ün yaş gibi, ek hastalık gibi değerlerden sıkça etkilenmesinden kaynaklanabilir. Bir diğer yandan hasta sayımızın az olması nedeniyle de olabilir. Sonuç olarak FIB-4 tek bir kesin tanı aracı olarak değil, klinik bağlam içinde destekleyici bir test olarak kullanılmalıdır. FIB-4 skoru kronik HBV enfeksiyonunda karaciğer fibrozisini değerlendirmede pratik, ucuz ve geniş çapta doğrulanmış bir yöntemdir. Uygun eşik değerlerle kullanıldığında duyarlılık ve özgüllük dengesi kabul edilebilir olup, ilerlemiş fibrozisi

olan hastaların belirlenmesinde değerli bilgiler sunar. Ancak, FIB-4 sonuçları klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte yorumlanmalı ve gerektiğinde karaciğer biyopsisi veya elastografi gibi yöntemlerle teyit edilmelidir.

Tsuji ve ark.nın yapmış olduğu 96 KHB hastasını inceleyen çalışmada, ortalama AST düzeyi F0 evresinde ~26 IU/L iken F4 evresinde ~67 IU/L'ye yükselmiş; ALT de F0'da ~22 IU/L'den F3'te ~97 IU/L'ye çıkıp F4'te ~61 IU/L olarak bulunmuştur(64). Başka bir çalışmada serum ALT ile Metavir evresi arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır ($r \approx 0.10$, $p=0.135$)(65). Başka bir çalışmada normal ALT düzeyine sahip hastaların bile önemli bir kısmında ileri histolojik hasar olabileceği raporlanmıştır (normal ALT'li KHB hastalarının %36–40'ında belirgin fibrozis veya inflamasyon saptanmıştır)(66). Bizim çalışmamızda ise ileri evre (metavir F4) hastaların AST ve ALT değerleri hafif evre (metavir F0 ve F1) ye göre istatistiksel olarak yüksek çıkmıştır. Belirgin fibrozis (metavir F2 ve F3) için ise AST ve ALT değerleri diğer iki gruptan istatistiksel olarak farklı çıkmadı. Bu veriler, ALT ve AST düzeylerinin tek başına fibrozis derecesini güçlü şekilde yansıtamadığını, daha çok eşlik eden nekroinflamasyonun şiddetini gösterdiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, yüksek AST ve ALT değerleri daha şiddetli fibrozis ile uyumlu bulunabilmekle birlikte, düşük veya normal değerler fibrozis olmadığı anlamına gelmez.

Fibrozis arttıkça portal hipertansiyon ve hipersplenizm gelişimi nedeniyle trombosit sayıları belirgin biçimde azalır. Shanghai'da 543 KHB hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, platelet sayısı Metavir evresi ile negatif korelasyon göstermiş ($r=-0.450$, $p<0.001$) ve bu ilişki istatistiksel olarak güçlü bulunmuştur(67). Benzer şekilde başka bir çalışmada biyopsiyle doğrulanmış sirozu (F4) olan KHB hastalarında trombosit ortalamasının, fibrozisi F3 ve altında olanlara göre belirgin derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Söz konusu çalışmada trombosit sayısı histolojik fibrozis skoru ile negatif korelasyon da göstermiştir ($r \approx -0.30$, $p=0.032$)(68). Bizim çalışmamızda ise belirgin ve ileri evre (F2,F3,F4) olan hastaların platelet değerleri hafif evre(F0 ve F1) 'e göre istatistiksel olarak düşük çıkmıştır. Bu bulgular, ilerleyici fibrozisin trombosit düşüşüyle birlikte seyrettiğini ve trombosit sayısının non-invaziv bir fibrozis belirteci olarak değerli olabileceğini desteklemektedir.

Karaciğer fibrozisi ileri evrelere ulaşıp siroz geliştiğinde, sentez fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle INR artışı gözlenir. KHB'li 543 hastada yapılan bir analizde INR değeri metavir skoru ile pozitif korelasyon göstermiş ($r=0.420$, $p<0.001$). Aynı çalışmada F4 evresindeki hastaların INR'si, düşük evrelere göre belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur(67). Bizim çalışmamızda ileri evre (F4) hastaların INR değerleri hafif evre(F0 ve F1)'e göre istatistiksel olarak yüksek çıkmıştır. Bu sonuçlara dayanarak yüksek INR düzeylerinin daha çok ileri evre ve siroz hastalarında ortaya çıktığı düşünülür.

AFP, kronik hepatit B'de hem hepatosit rejenerasyonunu hem de olası subtümöral aktiviteyi yansıtan bir belirteçtir. KHB'li 276 hastada AFP düzeyi ile histolojik fibrozis arasındaki ilişki incelenmiş ve AFP'nin fibrozis evresiyle orta kuvvette pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Spearman $r=0.511$, $p<0.001$)(69). Başka bir geniş ölçekli analiz de benzer şekilde yüksek AFP seviyesini anlamlı fibrozisin bağımsız bir öngördürücüsü olarak tanımlamıştır (70).Bizim çalışmamızda AFP değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Metavir fibrozis sonucu belirgin ve ileri evre (F2,F3,F4) olan hastaların AFP değerleri hafif evre (F0 ve F1) hastalara göre istatistiksel olarak yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak serum AFP değerindeki artış, kronik HBV'de ilerlemiş fibrozise işaret edebilen önemli bir biyokimyasal parametredir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda KB ile elde edilen fibrozis skorları ile SWE, FİB-4 ve APRI' ile elde edilen skorlar karşılaştırılmıştır.

1. SWE ile değerlendirmede belirgin fibrozis (F2 ve F3) ile hafif fibrozis (F0 ve F1) arasında değerlendirme yapılıp ROC eğrisi çizilince belirgin fibrozis için cut off değeri 7.28 kilopascal olarak belirlenmiştir. Bu şekilde yapılan istatistik analizinde AUC değeri 0.78, özgüllük ~%72, duyarlılık ~%88 olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca negatif prediktif değer ~% 98 olup oldukça yüksektir.
2. SWE ile değerlendirmede belirgin artı ileri evre (F2,F3,F4) ile hafif evre(F0 ve F1) arasında değerlendirme yapılıp ROC eğrisi çizilince belirgin fibrozis için en uygun cut off değeri tekrar 7.28 kilopascal olarak sonuçlanmıştır. Bu şekilde yapılan istatistik analizinde AUC değeri ~0.79 özgüllük ~%72, duyarlılık ~%85 olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca negatif prediktif değer ~% 95 olup oldukça yüksektir.
3. SWE ile değerlendirmede belirgin evre (F2 ve F3) ile ileri evre (F4) arasında değerlendirme yapılmış olup AUC değeri 0.65 bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0.409). Bu istatistiğin sonucunun anlamsız olması ileri fibrozisli (F4) hasta sayımızın az olması olabilir.
4. SWE değeri 7.28 kilopascal altını hafif, 7.28 kilopascal üstünü belirgin fibrozis kabul edip Metavir fibrozis ile korelasyon açısından değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak önemli düşük düzey pozitif korelasyon bulunmaktadır (rho=0.371 ; p=0.002).
5. Ülkemizde karaciğer biyopsisi sonucu ishak evrelemesine göre fibrozis skoru ≥2 olan kronik hepatit B hastalarının tedavisi geri ödeme kurumu tarafından karşılanmaktadır. Buna göre başlanacak tedaviyi öngermede SWE için çizilen ROC eğrisinde en uygun cut-off değeri 8,28 kilopascal olarak sonuçlandı. Bu şekilde yapılan analizde AUC değeri yaklaşık 0.68 duyarlılık %40, özgüllük ise %91.4 olarak sonuçlandı. Bu sonuçlara

dayanarak SWE sonucu yüksek çıkan hastaların fibrozis sonuçlarının da yüksek çıkması çok olasıdır. Sonucu yüksek çıkan hastalara biyopsi gibi invazif bir işlem yapılmadan antiviral tedavi başlanabileceğini düşündürmektedir.

6. Çalışmamızda fibrozis ile APRİ sonuçları arasında istatistiksel olarak önemli zayıf düzey uyum vardır (Kappa=0.255;p=0.008). Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, APRI skoru ile karaciğer fibrozis evresi arasında genel olarak istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik açıdan sınırlı bir korelasyon bulunduğu söylenebilir.
7. Belirgin ve ileri evre (Metavir>F2) için FİB-4 cut off değeri 1.5 alındığında duyarlılık ~%46, özgüllük ~%93 olarak sonuçlanmış. AUC değeri ~0.77 olarak sonuçlanmıştır
8. FİB4<1.45 altı hafif fibrozis, 1.45 ile 3.25 arası belirgin fibrozis, 3.25 üstü ise ileri fibrozis olarak sınıflandırılıp metavir fibrozis evreleri arasında korelasyon bakılmıştır. Metavir fibrozis ile FİB4 değerleri arsında istatistiksel olarak önemli zayıf düzey uyum bulunmuştur (Kappa=0.189;p=0.049).
9. İleri evre (metavir F4) hastaların AST ve ALT değerleri hafif evre (metavir F0 ve F1) ye göre istatistiksel olarak yüksek çıkmıştır.
10. Belirgin ve ileri evre (F2,F3,F4) olan hastaların platelet değerleri hafif evre (F0 ve F1) ‘e göre istatistiksel olarak düşük çıkmıştır.
11. İleri evre (F4) hastaların INR değerleri hafif evre (F0 ve F1)’e göre istatistiksel olarak yüksek çıkmıştır.
12. Belirgin ve ileri evre (F2,F3,F4) olan hastaların AFP değerleri hafif evre (F0 ve F1) hastalara göre istatistiksel olarak yüksek çıkmıştır.

SWE ve biyokimyasal parametrelerin sonuçları, KB ile elde edilen fibrozis skorlarıyla istatistiksel olarak anlamlı derecede uyumlu ve korele bulundu. Tekrarlanmalarının kolay, maliyetlerinin düşük ve en önemlisi non-invazif olmaları nedeniyle fibrozis tespiti ve tedavi takibinde karaciğer biyopsisi yerine ayrı ayrı ya da birlikte kullanılmalarının uygun olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva2015.
2. European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.
3. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. Hepatol Int. 2017;11(1):1-30.
4. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-89.
5. Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Ann Transl Med. 2017;5(3):40.
6. Korkmaz P, Demirturk N, Batırel A, Cem Yardimci A, Cagir U, Atakan Nemli S, et al. Noninvasive Models to Predict Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Study from Turkey. Hepatitis Monthly. 2017;In Press(In Press).
7. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(4):428-34.
8. Ye J, Wang W, Feng S, Huang Y, Liao X, Kuang M, et al. Precise fibrosis staging with shear wave elastography in chronic hepatitis B depends on liver inflammation and steatosis. Hepatol Int. 2020;14(2):190-201.
9. Wang K, Lu X, Zhou H, Gao Y, Zheng J, Tong M, et al. Deep learning Radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study. Gut. 2019;68(4):729-41.
10. Schreiner S, Nassal M. A Role for the Host DNA Damage Response in Hepatitis B Virus cccDNA Formation-and Beyond? Viruses. 2017;9(5):125.
11. Selzer L, Zlotnick A. Assembly and Release of Hepatitis B Virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(12):a021394.
12. Herrscher C, Roingeard P, Blanchard E. Hepatitis B virus entry into cells. Cells. 2020;9(6):1486.
13. Turton KL, Meier-Stephenson V, Badmalia MD, Coffin CS, Patel TR. Host Transcription Factors in Hepatitis B Virus RNA Synthesis. Viruses. 2020;12(2):160.
14. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. J Hepatol. 2010;52(2):282-4.
15. Norder H, Couroucé A-M, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. Virology. 1994;198(2):489-503.
16. Girones R, Miller RH. Mutation rate of the hepadnavirus genome. Virology. 1989;170(2):595-7.

17. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol. 2005;11(13):1976-80.
18. Hepatitis B 2024 [updated 09 April 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.
19. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6.
20. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. Am J Epidemiol. 1977;105(2):94-8.
21. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology. 1987;92(6):1844-50.
22. Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşı raporu. Klimik Derg. 2014;27(Suppl 1):2-18.
23. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. Hepatology. 2003;37(1):19-26.
24. Oommen PT, Wirth S, Wintermeyer P, Gerner P. Relationship between viral load and genotypes of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43(3):342-7.
25. Bhat SA, Ahanger IA, Kazim SN. Forthcoming Developments in Models to Study the Hepatitis B Virus Replication Cycle, Pathogenesis, and Pharmacological Advancements. ACS Omega. 2023;8(16):14273-89.
26. Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. Nat Rev Immunol. 2022;22(1):19-32.
27. Sepehri Z, Kiani Z, Alavian SM, Arababadi MK, Kennedy D. The link between TLR7 signaling and hepatitis B virus infection. Life Sciences. 2016;158:63-9.
28. Li M, Sun R, Xu L, Yin W, Chen Y, Zheng X, et al. Kupffer Cells Support Hepatitis B Virus-Mediated CD8+ T Cell Exhaustion via Hepatitis B Core Antigen-TLR2 Interactions in Mice. J Immunol. 2015;195(7):3100-9.
29. Tjwa ET, van Oord GW, Hegmans JP, Janssen HL, Woltman AM. Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol. 2011;54(2):209-18.
30. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. Annual review of pathology: mechanisms of disease. 2011;6(1):425-56.
31. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016;10(1):1-98.
32. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. World J Gastroenterol. 2014;20(30):10395-404.
33. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. Clin Mol Hepatol. 2016;22(3):319-26.
34. Lee JH, Kim HS. Current laboratory tests for diagnosis of hepatitis B virus infection. Int J Clin Pract. 2021;75(12):e14812.

35. Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. J Hepatol. 2016;65(4):700-10.
36. Özdemir A, Şahan MH. Ultrasonografi rehberliğinde perkütan kesici karaciğer biyopsisi (parankim ve lezyon): klinik deneyimimiz. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;21(3):325-31.
37. Kose S, Ersan G, Tatar B, Adar P, Sengel BE. Evaluation of Percutaneous Liver Biopsy Complications in Patients with Chronic Viral Hepatitis. Eurasian J Med. 2015;47(3):161-4.
38. Chan M, Navarro VJ. Percutaneous Liver Biopsy. 2020.
39. Tuncel F, Duman AA. Kronik viral hepatitli olgularda kombine non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığı ve önemi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;14(1):77-86.
40. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996;24(2):289-93.
41. Alahdab YÖ, Yılmaz Y. Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. Güncel Gastroenteroloji. 2013;17(1):59-64.
42. Barr RG. Shear wave liver elastography. Abdom Radiol (NY). 2018;43(4):800-7.
43. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis–2021 update. Journal of hepatology. 2021;75(3):659-89.
44. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. J Magn Reson Imaging. 2013;37(3):544-55.
45. Organization WH. WHO guidelines on hepatitis B and C testing: World Health Organization; 2017.
46. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği VHSD. Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2023.
47. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ 2024 [Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2024/11/20241102-2.pdf.
48. Kantar FU. Karaciğer Fonksiyon Testi Yüksekliğine Yaklaşım. Klinik Tıp Bilimleri. 2017;5(2):30-8.
49. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 1997;92(8):1302-4.
50. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;45(2):297-306.
51. Gokcan H, Kuzu UB, Oztas E, Saygili F, Oztuna D, Suna N, et al. The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Turk J Gastroenterol. 2016;27(2):156-64.
52. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. Journal of hepatology. 2015;63(1):237-64.

53. Lee HA. Liver Fibrosis Assessment in Chronic Liver Diseases Using Elastography: A Comprehensive Review of Vibration-Controlled Transient Elastography and Shear Wave Elastography. Clinical Ultrasound.9(2):70-84.
54. Xu X-Y, Wang W-S, Zhang Q-M, Li J-L, Sun J-B, Qin T-T, Liu H-B. Performance of common imaging techniques vs serum biomarkers in assessing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. World journal of clinical cases. 2019;7(15):2022.
55. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. Liver International. 2013;33(8):1138-47.
56. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Dal Bello B, Filice G, Filice C. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. World J Gastroenterol. 2014;20(16):4787-96.
57. Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(2):445-59.
58. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26.
59. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. Hepatology. 2015;61(1):292-302.
60. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease. Oncotarget. 2017;8(17):28641-9.
61. Yin Z, Zou J, Li Q, Chen L. Diagnostic value of FIB-4 for liver fibrosis in patients with hepatitis B: a meta-analysis of diagnostic test. Oncotarget. 2017;8(14):22944-53.
62. Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(8):e105728.
63. Kayadibi H, Yasar B, Ozkara S, Demirpek U, Uyanik M, Sertoglu E, et al. Re-determining the cut-off points of FIB-4 for patients monoinfected with chronic hepatitis B virus infection. Turkish Journal of Biochemistry-Turk Biyokimya Dergisi. 2017;42(1):51-7.
64. Tsuji Y, Namisaki T, Kaji K, Takaya H, Nakanishi K, Sato S, et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Exp Ther Med. 2020;20(2):985-95.
65. Kim HJ, Kim SY, Shin SP, Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Immunological measurement of aspartate/alanine aminotransferase in predicting liver fibrosis and inflammation. Korean J Intern Med. 2020;35(2):320-30.
66. Zeng Z, Hao H, Bi X, Lin Y, Yang L, Wang S, et al. Study on liver histopathology of chronic HBV infected patients with different normal ALT values. Front Immunol. 2022;13:1069752.
67. Ding RR, Zheng JM, Huang D, Wang YB, Li XF, Zhou XL, et al. INR-to-platelet ratio (INPR) as a novel noninvasive index for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B. International Journal of Medical Sciences. 2021;18(5):1159-66.

68. Yang YT, Wang LL, Yan LT, Zhang LT, Zhou W, Chen QF, et al. Platelet count is closely associated with the severity of liver injury in patients with chronic hepatitis B virus infection: A cross-sectional study. Exp Ther Med. 2020;20(1):243-50.
69. Yang K, Pan Y, Liu L, Sun B, Shi W. Serum Alpha-Fetoprotein as a Predictor of Liver Fibrosis in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients. Medicina (Kaunas). 2023;59(5):923.
70. Wu JF, Song SH, Lee CS, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, et al. Clinical Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection From Children to Adults. J Infect Dis. 2018;217(9):1408-16.