

Kronik Hepatit Hastalarının Tanı ve Takibinde Serolojik Testler

Prof. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Karaciğer Histolojisinin Saptanması

- Karaciğerde oluşan hasarın doğru olarak tespit edilmesi prognozu öngörme ve tedaviyi planlamada önemli
- İnvaziv olmayan yöntemlere ilgi artarak devam etmektedir

Karaciğer Biyopsisi

- Fibrozisi saptamada altın standart
- İnvaziv bir işlem
- Mortalite ve morbidite
- Yüksek maliyet
- Örneklem hataları
- Yeniden değerlendirmede yorum farklılıkları
- **Ülkemizde HBV tedavisi geri ödemesinde artık zorunlu değil**

İnvaziv Olmayan Testler

- **Kan bazlı testler** (serum fibrozis belirteçleri; laboratuvar değişkenleri)
- Karaciğer dokusunun fiziksel özelliklerini değerlendiren yöntemler (karaciğer sertliği; esnekliği)
- Karaciğerin ve diğer abdominal organların anatomisini değerlendiren **görüntüleme yöntemleri**

EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update

İnvaziv Olmayan Yöntemler

**Laboratuvar
Değişkenleri**

**Radyolojik
Yöntemler**

**Direkt
Göstergeler**

**İndirekt
Göstergeler**

İdeal Serum Fibrozis Belirteci

- Kolay uygulanabilir olmalı
- Tekrarlanabilir olmalı
- Hastalığın durumunu gösterme yanında progresyonu da gösterebilmeli
- Karaciğere özgül olmalı
- Metabolik değişikliklerden etkilenmemeli
- İdrar ve safra yolu atılımından etkilenmemeli
- Fibrozis evrelerini birbirinden ayırt edebilmeli



Direkt Göstergeler

Alfa 2
makroglobulin

Hiyaluronik asit

Laminin

Metalloproteinaz
doku inhibitörü

Kollajen tip 4

Dönüştürücü
büyüme faktörü
(TGF) beta

Prokollajen tip 1,
3, 4 peptit



İndirekt Göstergeler

ALT

AST

GGT

Trombosit sayısı

Kolesterol

Total bilirubin

Haptoglobulin

Apolipoprotein A

Direkt
Yöntemler

FibroSpect

ELF Testi

FibroSpect

Hiyaluronik asit

Metalloproteinaz doku inhibitörü

Alfa 2 makroglobulin

FibroSpect

- Fibrozis evrelerini birbirinden ayıramıyor
- Fibrozis yok, minimal veya ileri fibrozis olarak sonuç veriyor
- Negatif prediktif değeri yüksek
- Önceden biyopsi yapılan ve tedavi alan hastaların takibinde kullanılabilir
- Biyopsinin kontrendike olduğu veya reddedildiği zaman yapılabilir

A Zaman et al. The American Journal of Medicine 2007; 120:9-14

ELF Testi (Enhanced Liver Fibrosis)

Hiyaluronik asit

Metalloproteinaz doku inhibitörü

Prokollajen tip 3 amino terminal peptit

ELF Testi (Enhanced Liver Fibrosis)

- Fibrozisi; hafif, orta veya ağır olarak raporlandırıyor
- Kronik viral hepatit, alkole bağı karaciğer hastalığı, alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanısında kullanılır

İndirekt Yöntemler

APRI

FIB-4 İndeksi

Forn İndeksi

S İndeksi

AST/ALT Oranı

Yaş Trombosit İndeksi

Hui Skoru

Lok Skoru

Göteborg Üniversitesi Siroz İndeksi

APRI



Serum AST



Trombosit sayısı

Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26

APRI

$$APRI = \frac{\frac{AST \text{ level}}{ULN *}}{\text{Platelet counts } (10^9 / L)} \times 100$$

*ULN, AST upper level of normal (or 56 IU/L)

- Skoru 0.5 olması fibrozisin yokluğunu
- >1.5 olması belirgin fibrozisi (F3-4)
- ≥2 olması (F5-6) ileri fibrozisi öngörmektedir

Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology.

FIB-4 İndeksi



AST



Trombosit



ALT



Yaş

Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest Hepatology.

FIB-4 İndeksi

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{[Yellow Box]}$$

- Skorun < 1.45 olması fibrozisin olmadığını
- 1.45-3.39 fibrozis olduğunu
- >3.39 olması belirgin fibrozisi öngörmektedir

Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest Hepatology.

AST - ALT Oranı (AAR)

- $AAR = AST \text{ (U/L)} / ALT \text{ (U/L)}$
- Siroz gelişiminde oranın >1 'e yükseldiği bildirilmiştir

Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 1998;93(1):44-8

Forn İndeksi



Kolesterol



Trombosit



GGT



Yaş

S İndeksi



Albumin



Trombosit



GGT

Yaş Trombosit İndeksi

- Yaş 30 ile >70 arasına puanlama
- Trombosit 40. 000 ile 340. 000 arası puanlama
- <6 Fibrozis yok
- >6 belirgin fibrozis var

Asfuroğlu-Kalkan E, Soykan İ. Role of non-invasive scoring systems in detecting fibrosis in chronic hepatitis B. Klimik Derg. 2022

Hui Skoru



Bilirubin



Trombosit



Vücut Kitle İndeksi

Hui skoru = $3.148 + [0.167 \times \text{BMI}] + [0.088 \times \text{serum bilirubin (mg/dl)}] - [0.151 \times \text{serum albumin (mg/dl)}] - [0.019 \times \text{trombosit (103 / } \mu\text{l)}]$

Hui Skoru

- Özellikle Kr HCV’de oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip
- Son çalışmalarda hepatit B ve hepatit D için fibrozisi belirlenmesinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur

Asfuroğlu-Kalkan E, Soykan İ. [Role of non-invasive scoring systems in detecting fibrosis in chronic hepatitis B]. Klimik Derg. 2022;35(3):164-70

Göteborg Üniversitesi Siroz İndeksi (GUCI)

GUCI Skoru = Normal AST x INR x 100/trombosit sayısı ($\times 10^9$ /lt)



AST



Trombosit



INR

Göteborg Üniversitesi Siroz İndeksi (GUCI)

- 179 kronik hepatit C 'li hastada yapılan çalışmada
- GUCI skoru, APRI skoruna göre ileri fibrozisi daha iyi tahmin ettiği belirtilmiştir

Asfuroğlu-Kalkan E, Soykan İ. [Role of non-invasive scoring systems in detecting fibrosis in chronic hepatitis B]. Klimik Derg. 2022;35(3):164-70

Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorlama Sistemlerinin Yeri

Role of Non-Invasive Scoring Systems in Detecting Fibrosis in Chronic Hepatitis B

Emra Asfuroğlu-Kalkan¹ , İrfan Soykan² 

¹Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

- Ülkemizde yapılan, 159 hasta dahil edilen çalışma
- AAR, APRI, FIB-4, Hui skoru, Lok skoru ve GUCI skorları analiz edilmiş
- Sirozu, siroz olmayan hastadan; hafif hepatiti, şiddetli hepatitten ayırmada
- GUCI ve Hui skorları diğer tüm parametrelerden üstün saptanmış

Evaluation of fibrosis with noninvasive biochemical tests in chronic viral hepatitis B

Adem Kaya¹, Sezgin Barutcu², Murat Taner Gulsen²

¹Department of Internal Medicine, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Türkiye; ²Department of Gastroenterology, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Türkiye

- Ülkemizden yapılan invaziv olmayan yöntemlerin araştırıldığı çalışma
- KING skoru hepatik fibrozun tespiti için en güvenilir yöntem
- FIB-4, APRI ve Zeugma skorlarının da karaciğer fibrozunu belirlemede etkili
- AAR skorunun hepatik fibrozu tespit etmek için yeterli bulunmamış

Evaluation of fibrosis with noninvasive biochemical tests in chronic viral hepatitis B

Adem Kaya¹, Sezgin Barutcu², Murat Taner Gulsen²

¹Department of Internal Medicine, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Türkiye; ²Department of Gastroenterology, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Türkiye

$$AAR = \frac{AST}{ALT}, API = \frac{Age}{Platelet} \times 100, APRI = \frac{\frac{AST}{AST(\text{upper limit of normal})}}{\frac{Platelet}{Platelet}} \times 100,$$

$$FIB-4 = \frac{Age \times AST}{Platelet \times \sqrt{ALT}}, KING = \frac{Age \times AST \times INR}{Platelet},$$

$$FibroQ = 10 \times \frac{Age \times AST \times INR}{ALT \times Platelet}, ZEUGMA = \frac{Globuline \times GGT}{Albumin \times Platelets} \times 100.$$

Direkt ve indirekt göstergeleri beraber kullanan yöntemler

Fibrotest

Yaş

Cinsiyet

Total bilirubin

GGT

Haptoglobulin

Apolipoprotein
A1

Alfa 2
makroglobulin

Fibrotest

- Fibrotest ile hastaların %50'sinde biyopsi ihtiyacı ortadan kalkmıştır

Poynard T. J Viral Hepat.

- Biyopsi örneği 15 mm'den küçükse, Fibrotestin doğruluğunun, biyopsiden daha fazla olduğu rapor edilmiştir

Poynard T. Hepatology.

Actitest



Shasta İndeksi

AST

Albumin

Hiyaluronik
asid

Fibrometer

Yaş

Trombosit

AST

Hiyaluronik
asid

Alfa 2
makroglobulin

Üre

Protrombin
indeksi

Hepascore

Yaş

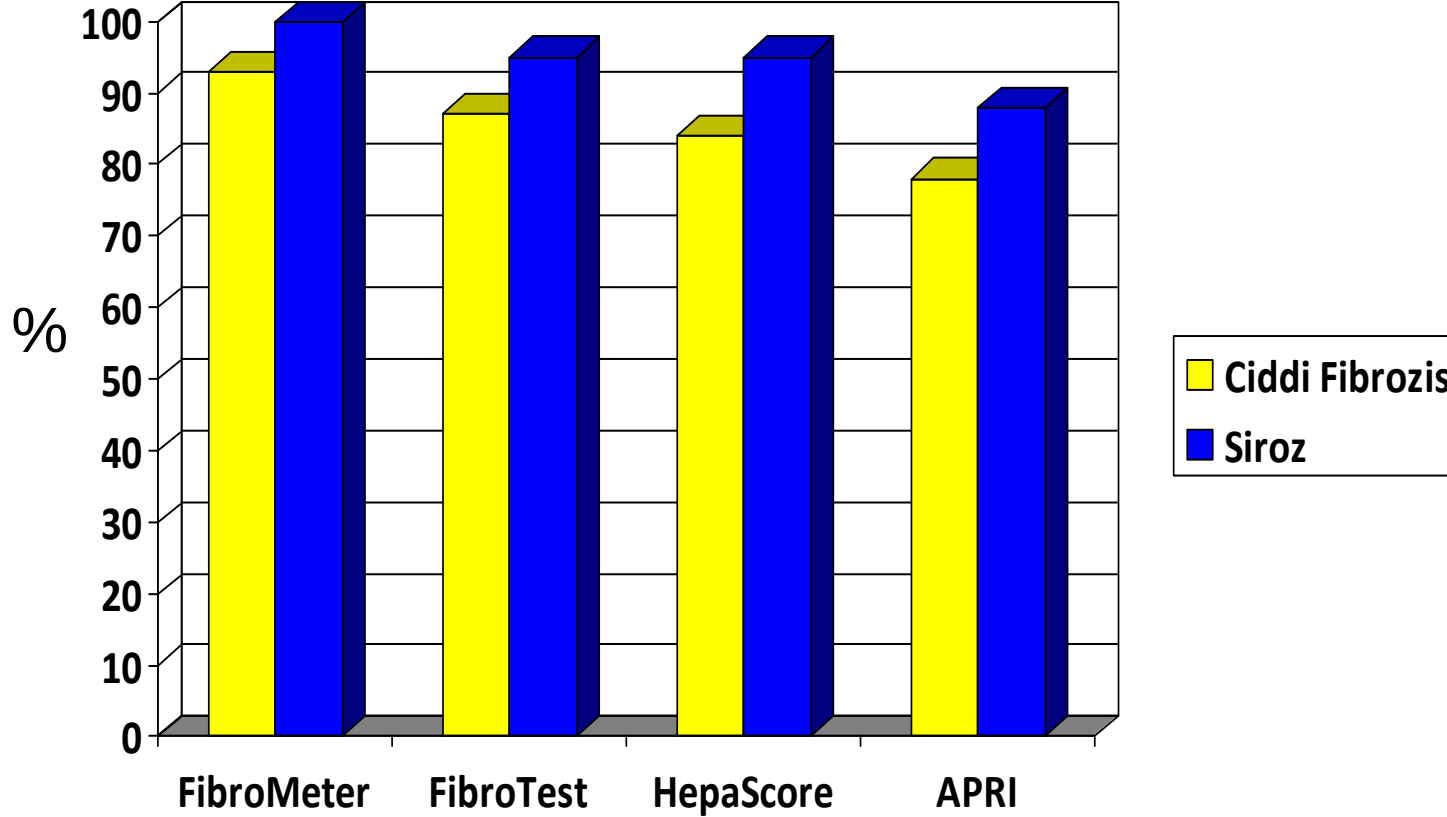
Bilirubin

GGT

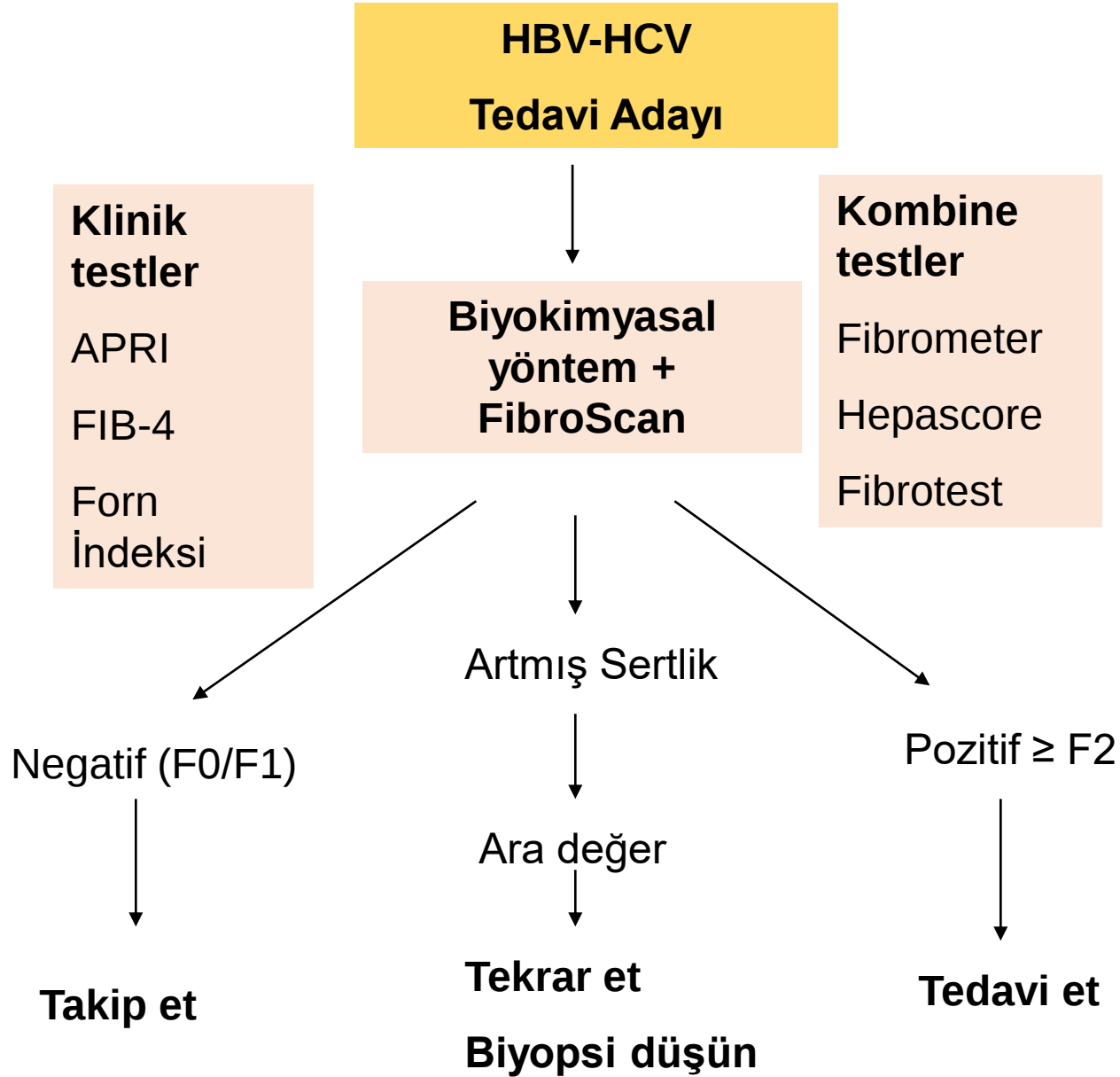
Hiyaluronik
asid

Alfa 2
makroglobulin

Testlerin Doğru Sonuç Verme Oranları



European Journal of Gastroenterology and Hepatology



E Keefe; Are noninvasive tests ready to replace Liver biopsy? Postgraduate Institute for Medicine, Clinical Care Options.

HBV - Yeni Biyobelirteçler

- Serum HBV RNA Ölçümü
- Hepatit B Kor İlişkili Antijen
- HBeAg Titresi Ölçümü
- Anti-HBc Titresi Ölçümü
- HBV Nükleik Asit İlişkili Antijen (HBV-NRAg)
- Ultrasensitif HBsAg
- HBsAg kantitasyonu

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.
Vachon, A.; Osiowy, C. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management. Viruses 2021, 13, 951.

HBsAg kantitasyonu

- HBV DNA < 2000 IU/mL ve HBsAg seviyesi < 1000 IU/mL, %94,3'lük doğrulukta ile inaktif taşıyıcıları tanımlar
- HBV DNA < 2000 IU/mL + HBsAg < 100 IU/mL olan hastalarda spontan HBsAg klirensi yüksektir
- AASLD kılavuzları, "gri bölgedeki" HBeAg negatif hastaların ayırımında HBV DNA seviyeleriyle birlikte değerlendirilen tek bir qHBsAg testi önermekte

Noninvasive Testing in HBV Management: When to Use Quantitative HBsAg and Elastography. CCO, 2021

HBsAg Kantitasyonu

- HBeAg negatif KHB infeksiyonunda (EASL)
- HBsAg düzeyi < 1000 ise HBV DNA ve ALT kontrolünü yılda bir ve fibrozis değerlendirmesi üç yılda bir
- HBsAg >1000 ise HBV DNA ve ALT kontrolünü altı ayda bir ve fibrozis değerlendirmesi iki yılda bir önerilmekte

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

HBsAg Kantitasyonu

- HBeAg pozitif olgularda HBsAg düzeyindeki hızlı düşüş HBeAg serokonversiyonu ve viral supresyonunun göstergesi olabilir
- NA alan, HBsAg düzeyi <100 IU/mL olan siroz bulgusu olmayan olgularda relaps riskinin düşük olması nedeni ile tedavinin kesilmesi düşünülebilir

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

HBsAg Kantitasyonu

- Anneden bebeğe geçiş riskini tanımlamada kullanılabilir
- Annede HBsAg düzeyi 4 log IU/ml ise yenidoğana geçme riski yüksektir (Duyarlılık %100, özgüllük %71)
- HSK gelişimi riskini tahmin etmede kullanılabilir
- 1000 IU/ml'nin üzerinde olan kişilerde HSK gelişme riski 14 kat daha yüksek bulunmuştur

Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg. 2023;36(Suppl. 1):1-22.

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

Summary

The updated EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus (HBV) infection provide comprehensive, evidence-based recommendations for its management. Spanning ten thematic sections, the guidelines address diagnostics, treatment goals, treatment indications, therapeutic options, hepatocellular carcinoma surveillance, management of special populations, HBV reactivation prophylaxis, post-transplant care, HBV prevention strategies, and finally address open questions and future research directions. Chronic HBV remains a global health challenge, with over 250 million individuals affected and significant mortality due to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. These guidelines emphasise the importance of early diagnosis, risk stratification based on viral and host factors, and tailored antiviral therapy. Attention is given to simplified algorithms, vaccination, and screening to support global HBV elimination targets. The guidelines also discuss emerging biomarkers and evolving definitions of functional and partial cure. Developed through literature review, expert consensus, and a Delphi process, the guidelines aim to equip healthcare providers across disciplines with practical tools to optimise HBV care and outcomes worldwide.

© 2025 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.



Introduction

Hepatitis B virus (HBV) infection continues to be a significant global health challenge, affecting millions of individuals worldwide. Chronic HBV infection can lead to severe liver diseases, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), causing substantial morbidity and mortality. As the medical community strives to improve the management of this complex and evolving disease, there is a critical need for comprehensive and up-to-date guidance that addresses the diagnosis, treatment and prevention of HBV infection.

The European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical practice guidelines (CPGs) on HBV have been developed to serve as a practical resource for physicians, encompassing both general practitioners and specialists, who play a pivotal role in the care of individuals with HBV infection. With its evidence-based recommendations and expert insights, the aim of this guideline is to empower healthcare professionals with the knowledge and tools necessary to make informed clinical decisions tailored to the unique needs of each patient.

infection. It emphasises the importance of screening, regular follow-up, early intervention, and personalised care to enhance patient outcomes. Furthermore, this guideline addresses a pressing issue that pertains to resource-limited regions, such as many parts of Africa and Asia. Recognising the challenges faced in these areas, where healthcare resources may be scarce, the guideline explores strategies for simplifying HBV management while maintaining efficacy. By acknowledging the diverse healthcare landscapes around the world, this guideline aims to contribute to the improved management of HBV infection on a global scale.

Methodology and implementation

The development of this guideline was guided by a rigorous and systematic approach based on EASL standard operating policies.¹ The methodology employed a comprehensive and evidence-based process to ensure the validity, reliability, and applicability of the recommendations provided within this guideline.

EASL 2025 Rehberi

- Tanısal belirsizlik
- İnvaziv olmayan testler arasında uyumsuzluk
- Eşlik eden karaciğer hastalığı şüphesi gibi durumlarda karaciğer biyopsisi yapılmasını öneriyor
- Rutin fibrozis değerlendirilmesinde artık invaziv olmayan yöntemleri öneriyor
- Bu yaklaşım hasta güvenliği, tekrarlanabilirlik ve uygulama kolaylığı açısından avantaj sağlamaktadır

Özet

- İnvaziv olmayan yöntemler daha çok sirozun var olup olmamasına odaklanmıştır
- Siroz olup olmadığı bilgisini veriyor ancak ara evrelerde invaziv olmayan testlerin duyarlılığı düşük
- Serum göstergeleri karaciğere spesifik değil, başka hastalıklardan da etkilenebilir
- Daha çok kronik HCV'de araştırılmış, HBV hastalarına ait veriler sınırlı

Özet

- İnvaziv olmayan yöntemlerin geniş kohortlarda yapılmaması
- Değerlendirilmede aynı skorlama sisteminin kullanılmaması
- Çalışmalarda genotiplerin farklı olması sebebiyle
- İnvaziv olmayan testler standardize edilememiştir
- Serum göstergeleri ve radyolojik yöntemlerin birlikte kullanımı olası yanlış sonuçların en aza indirilmesine yardımcı olabilir

Asfuroğlu-Kalkan E, Soykan İ. [Role of non-invasive scoring systems in detecting fibrosis in chronic hepatitis B]. Klimik Derg. 2022;35(3):164-70

Son Sözler...

- Neden biyopsi yapıyorum ve biyopsiden ne elde etmeyi bekliyorum?
- Eğer tanısı konulamayan bir karaciğer hastalığı varsa biyopsi kesinlikle gerekli
- Hastalığın tanısı zaten klinik, serolojik ve virolojik verilerle koyulduysa biyopsi sadece hastanın bireysel yönetiminde kullanılır
- Gelecekte karaciğer biyopsisi tedavi başlangıcı ve takibinde bir ihtiyaç olmaktan çıkabilir

KLİMİK Videoları

KLİMİK VIDEO

Kronik Hepatit B Tanı ve Takibinde Noninvazif Testlerin Rolü: Biyopsi Tarihe mi Karışıyor? / Prof. Dr. Ali Asan

2 hafta ago



**KRONİK HEPATİT B TANI
VE TAKİBİNDE NONİNVAZİF
TESTLERİN ROLÜ:
BİYOPSİ TARİHE Mİ KARIŞIYOR?**

PROF. DR. ALİ ASAN



KV-202620.

TEŞEKKÜRLER...