



# Kronik Viral Hepatitlerin Tanı-Takibinde Histopatoloji ve Noninvaziv Testlerin Rolü

*Pınar Korkmaz  
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.  
14.02.2026, KLİMİK Hepatit Akademisi, Antalya.*

# Neden fibrozisi evrelemeliyiz?

- ❖ İleri fibrozisin (köprüleme fibrozisi veya siroz) varlığı, optimal rejim ve süre dahil olmak üzere tedaviyle ilgili belirli kararları ve tedavinin aciliyetini belirler.
- ❖ Sirozu olan hastalarda hepatosellüler karsinom ve portal hipertansiyon gibi komplikasyonlar için tarama yapılması gerekir.

# Fibrozisi evrelemede kullanılan yöntemler

- ❖ Geleneksel biyokimyasal ve serolojik testlerin fibrozisin değerlendirilmesinde rolü sınırlı.
- ❖ **Karaciğer biyopsisi** örneğinin histopatolojik incelemesi hepatik fibrozisin evrelenmesi için altın standarttır.
- ❖ Ancak, karaciğer biyopsisinin sınırlamaları vardır (İnvaziv olması, karaciğerin yalnızca küçük bir bölümünü örnekleyebilmesi, örnekleme varyasyonu ve gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenlik vb).
- ❖ Bu sorunlar, mevcut hepatik fibrozisi tahmin etmek için **invaziv olmayan yöntemlerin** geliştirilmesine neden olmuştur.

# Fibrozisi evrelemede kullanılan yöntemler ile ilgili SUT kuralları

- ❖ Tedaviye başlayabilmek için:
- ❖ HBV DNA seviyesi 2.000 IU/ml veya üzerinde olan hastalarda, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına göre;
- ❖ Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde **Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)  $\geq 6$  veya fibrozis  $\geq 2$**
- ❖ Erişkin hastada **Ishak skoruna** göre kurallar belirlenmiştir.

# Biyopsi yapmadan tedavi başlayabilmek için-SUT

- ❖ Erişkin hastalarda; en az 3 ay ara ile tekrarlanan testlerde ALT normalin üst sınırının üzerinde ve
- ❖ **FIB-4 skoru  $> 1,45$  veya APRI  $>0,5$**  üzerinde olanlarda, tedaviye pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir.
- ❖ 40 yaş üzerinde ve HBV DNA 20.000 IU/ml veya üzerinde olan hastalarda biyopsi yapılmadan oral antiviraller ile tedaviye başlanabilir.

# Biyopsi kontrendikasyonları

- ❖ PT de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı  $<80.000 /\text{mm}^3$  veya kanama eğilimini artıran hastalıklar
- ❖ Kronik böbrek yetmezliği/böbrek nakli
- ❖ Biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı
- ❖ **Karaciğer sirozu veya karaciğer nakli**
- ❖ Biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluğu ve zeka geriliği olan hastalarda (biyopsi uyumunun olmadığının psikiyatri uzman hekimlerince düzenlenecek sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşuluyla)
- ❖ **Gebeler veya gebelikte tanı alarak tedavisi başlananların tedavisinin devamında, karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz.**
- ❖ Biyopsi koşulu aranmayan durumlar raporda açık olarak belirtilir.

# Karaciğer biyopsisi

- ❖ Görüntüleme eşliğinde veya görüntüleme olmaksızın uygulanabilir.
- ❖ İnvaziv girişim
- ❖ Bu konuda eğitimli ve deneyimli personel gerekliliği
- ❖ **Hastayı hazırlama** (İşlem öncesinde ultrasonla görüntüleme yapılmalı, 1 hafta öncesinde NSAID vb kesilmeli, işlem öncesi tam kan, PT/INR çalışılmalı, bir gece önce aç kalınmalı, anksiyetesi olan hastalar için sedasyon uygulanabilir)
- ❖ **İşlem sonrasında izlem gerekliliği** (2 saat sağ tarafına, sonraki 1 saat supin pozisyonda yatmalı, ilk 1 saat 15 dk da bir sonraki 2 saat 30 dk da bir vital takibi- 1 hafta süreyle ağır kaldırmamalı, ağrı, dispne ve kanama açısından bilgilendirilmeli)

# Komplikasyon riski mevcut

- ❖ Komplikasyon riski mevcut (Ciddi komplikasyon riski 3000-6000 işlemde %1, tüm nedenlere bağlı mortalite riski %0.2, direkt biyopsi ilişkili mortalite %0.001, komplikasyonların %90'ı ilk 24 saatte gelişir, kanama riski %0.01-0.5, hemotoraks %0.063, pnömotoraks %0.0078)
- ❖ Major komplikasyonlar için yazılı onam alınmalı (kanama, safra peritoniti, organ yaralanması vb)
- ❖ **En az 40 biyopsi** uygulamış personel tarafından uygulanmalı
- ❖ Biyopsi için spesifik eğitim alınmalı (Karaciğer anatomisi ve ultrason uygulamaları hakkında)
- ❖ Ultrason eşliğinde biyopsi bu konuda eğitilmiş personel tarafından uygulanmalı.



# Patolojik inceleme

- ❖ Yeterli bir inceleme için en az 2-3 cm uzunluğunda bir örnek alınmalı
- ❖ **11** komplet portal trakt olmalı
- ❖ 11'den az komplet portal traktı olduğunda patoloji raporunda bildirilmeli (**yetersiz örnek** nedeniyle doğru olmayan tanı ve evrelemeye yol açabilir)

# Biyopsinin kısıtlılıkları

- ❖ 2 cm'in altı biyopsilerde evrelemede hata olabilir. (Olduğundan daha düşük skor)
- ❖ Subkapsüler alandan örnek alımı (Olduğundan daha yüksek skor)
- ❖ Örneklemede değişkenlik (Karaciğerin **1/50.000** örnekleniyor. Karaciğerde hasar her zaman diffüz olmayabilir)
- ❖ Gözlemciler arası ve aynı gözlemci kaynaklı değişkenlik
- ❖ Histolojik değişiklikler tek bir nokta zaman örneğinde alınan örnek, tüm süreci göstermeyebilir.

# Histolojik skorlama sistemleri

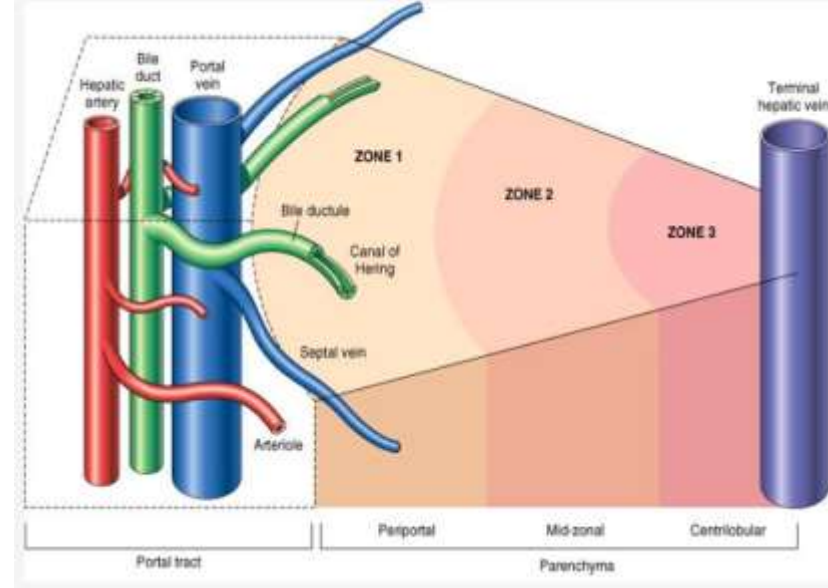
- ❖ Hepatosit hasar bulguları ve inflamasyon aktivite olarak tanımlanır ve derecelendirilir.
- ❖ İnflamatuvar aktivenin bileşenleri portal alan inflamasyonu, interfaz hepatit, lobüler inflamasyon, konfluent nekrozdur.
- ❖ **Fibrozis hastalığın evresini gösterir.**
- ❖ Skorlama sistemleri hem nekroinflamatuvar aktiviteyi hem de fibrozisin derecesini içerir.
- ❖ Sistemler arasındaki önemli bir fark fibrozisin evrelemesindedir.
- ❖ Fibrozisi tanımlamak için daha fazla aşama içeren puanlama sistemleri, zaman içinde fibrozisdeki küçük değişiklikleri daha iyi belgeleyebilir.
- ❖ Knodell skoru hastaları dört aşamadan birine, METAVIR skoru beş aşamadan birine ve Ishak skoru altı aşamadan birine gruplandırır.

# Kronik hepatit derecesi (grade)

- ❖ Portal inflamasyon
- ❖ İnterfaz hepatiti:lobüler-portal-arayüzde (limiting plate) hepatositlerin kaybı ve dejenerasyonu
- ❖ Konfluent nekroz=zone 3 nekrozu=sentrilobüler nekroz, merkezi veni tamamen çevreleyen nekrotik hepatositlerle karakterizedir

Konfluent nekroz portal alanları yada santral ven ve diğer santral venleri birleştirirse köprüleşme nekrozu oluşur.

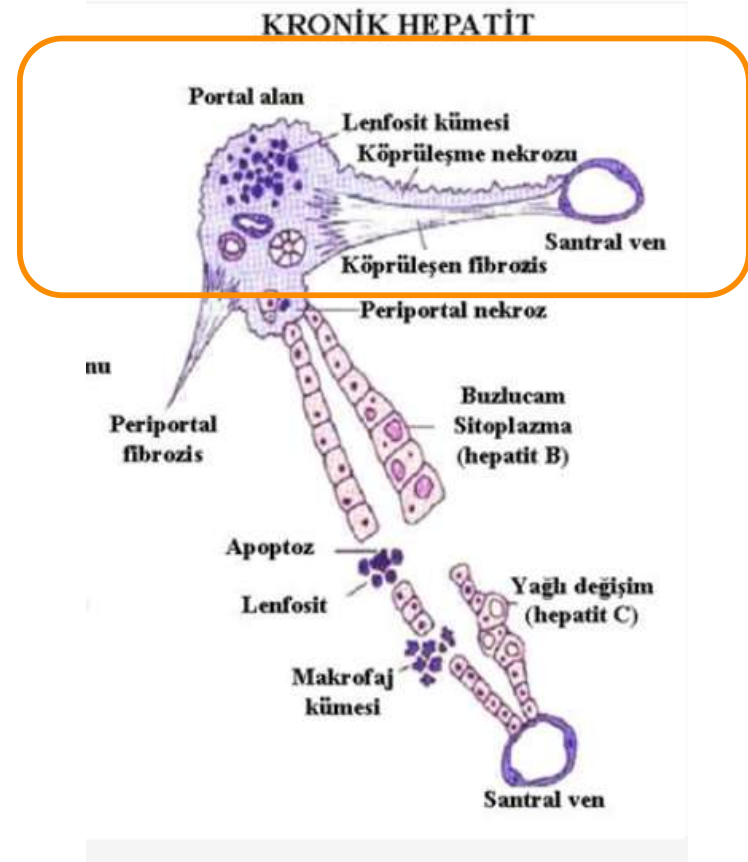
- Lobüler inflamasyon:fokal nekroz, apoptozis, fokal inflamasyon.



# Kronik hepatit evresi (stage)

## Fibrozis

- ❖ Portal genişleme
- ❖ Periportal fibröz bantlar
- ❖ Köprüleşme fibrozisi
- ❖ Siroz



# Metavir skoru

- ❖ Bir aktivite skoru ve bir fibrozis skorundan (iki harfli ve iki rakamlı kodlama sistemiyle gösterilir) oluşan yarı kantitatif bir sınıflandırma sistemidir
- ❖ Aktivite skoru nekroinflamatuvar lezyonların yoğunluğuna göre derecelendirilir (A0 = aktivite yok, A1 = hafif aktivite, A2 = orta aktivite, A3 = şiddetli aktivite).
- ❖ Fibrozis skoru beş puanlık bir ölçekte değerlendirilir (F0 = fibrozis yok, F1 = septa içermeyen portal fibrozis, F2 = birkaç septa, F3 = siroz içermeyen çok sayıda septa, **F4 = siroz**).
- ❖ Gözlemciler arası ve gözlemci içi güvenilirliği Knodell skoruna benzerdir.

# Metavir skoru

| METAVIR fibrosis score                                |    | METAVIR activity score |    |
|-------------------------------------------------------|----|------------------------|----|
| No fibrosis                                           | F0 | No activity            | A0 |
| Portal fibrosis without septa                         | F1 | Mild activity          | A1 |
| Portal fibrosis with few septa                        | F2 | Moderate activity      | A2 |
| Portal fibrosis with numerous septa without cirrhosis | F3 | Severe activity        | A3 |
| Cirrhosis                                             | F4 |                        |    |

# Modifiye Knodell skoru (İshak skoru)

- ❖ İshak skoru, altı fibrozis evresini içeren Knodell skorunun bir modifikasyonudur
- ❖ Bu, yalnızca dört evresi olan standart Knodell fibrozis skoruyla karşılaştırıldığında **fibrozisdeki küçük değişikliklerin belgelenmesine izin verir.**
- ❖ METAVIR skoru gibi, nekroinflamasyon dereceleri fibroz evresinden ayrı olarak kategorize edilir.
- ❖ Bu evreleme sistemi, fibrozisdeki hafif değişiklikleri tespit edebilme yeteneği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.



| A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis) | Score |
|----------------------------------------------------------------------|-------|
| Absent                                                               | 0     |
| Mild (focal, few portal areas)                                       | 1     |
| Mild/moderate (focal, most portal areas)                             | 2     |
| Moderate (continuous around <50% of tracts or septa)                 | 3     |
| Severe (continuous around >50% tracts or septa)                      | 4     |
| B. Confluent necrosis                                                |       |
| Absent                                                               | 0     |
| Focal confluent necrosis                                             | 1     |
| Zone 3 necrosis in some areas                                        | 2     |

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| Zone 3 necrosis in most areas                        |
| Zone 3 necrosis + occasional portal-central bridging |
| Zone 3 necrosis + multiple portal-central bridging   |
| Panacinar or multiacinar necrosis                    |

| C. Focal (spotty) lytic necrosis, apoptosis, and focal inflammation |   |
|---------------------------------------------------------------------|---|
| Absent                                                              | 0 |
| One focus or less per 10X objective                                 | 1 |
| Two to four foci per 10X objective                                  | 2 |
| 5 to 10 foci per 10X objective                                      | 3 |
| More than 10 foci per 10X objective                                 | 4 |
| D. Portal inflammation                                              |   |
| None                                                                | 0 |
| Mild, some or all portal areas                                      | 1 |
| Moderate, some or all portal areas                                  | 2 |
| Moderate/marked, all portal areas                                   | 3 |
| Marked, all portal areas                                            | 4 |

# İshak fibrozis skoru (Stage-evreleme)

- ❖ Yapısal değişiklik, fibrozis ve siroz yok=0
- ❖ Bazı portal alanlarda fibröz genişleme(kısa fibröz septa var veya yok)=1
- ❖ Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme (kısa fibröz septa var veya yok)=2
- ❖ Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme ve nadir portal-portal köprüleşme=3
- ❖ Portal fibröz ekspansiyon ve belirgin porto-portal veya porto-santral köprüleşme =4
- ❖ Belirgin köprüleşme (porto-portal ve porto-santral ) nadir nodül ( inkomple siroz)=5
- ❖ Siroz(muhtemelen veya kesin)=6

| Change                                                                                                     | Score |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| No fibrosis                                                                                                | 0     |
| Fibrous expansion of some portal areas, with or without short fibrous septa                                | 1     |
| Fibrous expansion of most portal areas, with or without short fibrous septa                                | 2     |
| Fibrous expansion of most portal areas, with occasional portal to portal bridging                          | 3     |
| Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (portal to portal) as well as portal to central     | 4     |
| Marked bridging (portal to portal and/or portal to central) with occasional nodules (incomplete cirrhosis) | 5     |
| Cirrhosis, probable or definite                                                                            | 6     |

# Noninvaziv testler

## Serolojik testler

- ❖ Direkt biyoişaretler
- ❖ İndirekt biyoişaretler

## Radyolojik yöntemler

- ❖ Transient elastografi (TE-Fibroscan)
- ❖ Point (p-)SWE using acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) quantification
- ❖ 2D-SWE
- ❖ MRE

# Serolojik testlerin kısıtlılıkları

- ❖ Genel olarak matriks dönüşüm oranını yansıtır (bu nedenle yüksek inflamatuar aktivite olduğunda daha yüksek olma eğilimindedir)
- ❖ **Belirteçlerin hiçbiri karaciğere özgü değildir** ve eşzamanlı inflamasyon veya fibrozis bölgeleri serum seviyelerine katkıda bulunabilir.
- ❖ Serum seviyeleri, sinüzoidal endotel hücre disfonksiyonu veya bozulmuş safra atılımı nedeniyle bozulabilen temizleme oranlarından etkilenir.
- ❖ Ciddi fibrozis ile minimal fibrozis ayırımını yapmada veya sirozu dışlamada güçlü
- ❖ **Fibrozisin farklı evrelerini tespit etmekte yeterli değil**
- ❖ Kullanımında ve seçiminde lokal erişilebilirlikleri önemli

# Serolojik testler

## ❖ Direkt testler

Ekstraselüler matriks dönüşümünü yansıtır.

## ❖ İndirekt testler

Hepatik fonksiyondaki değişiklikleri yansıtır, ancak doğrudan ekstraselüler matriks metabolizmasını yansıtmaz.

## İndirekt biyoişaretler

- ❖ Serum aminotransferaz düzeyleri
- ❖ Trombosit sayısı
- ❖ Pıhtılaşma parametreleri
- ❖ GGT
- ❖ Total bilirubin
- ❖ Alfa-2-makroglobulin
- ❖ Alfa-2-globulin (haptoglobulin)

# APRI

## AST to Platelet Ratio Index (APRI) Calculator

This is an **AST to Platelet Ratio Index (APRI)** calculator tool. Enter the required values to calculate the APRI value. The APRI Score will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow). Most experts recommend using 40 IU/L as the value for the AST upper limit of normal when calculating an APRI value.

AST Level (IU/L)

AST (Upper Limit of Normal)  
(IU/L)

APRI =

x 100 =

Platelet Count (10<sup>9</sup>/L)

# APRI

- ❖ APRI ilk olarak kronik hepatit C'de çalışılmış.
- ❖ 40 çalışmanın meta-analizinde, F2-F4 göstermede AUROC 0.7 duyarlılık %77, özgüllük %72.
- ❖ F4 göstermede AUROC 1.0 duyarlılık %76, özgüllük %72.
- ❖ Kronik HCV hastalarında ciddi fibrozisi dışlamada daha güçlü.
- ❖ 1.716 tedavi naiv kronik HCV enfeksiyonu olan hastada  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$  ve  $F \geq 4$  için AUROC değerleri sırasıyla 0.68, 0.68 ve 0.70.



# FIB-4

## Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

[✉ Share](#)

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

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

# FIB-4

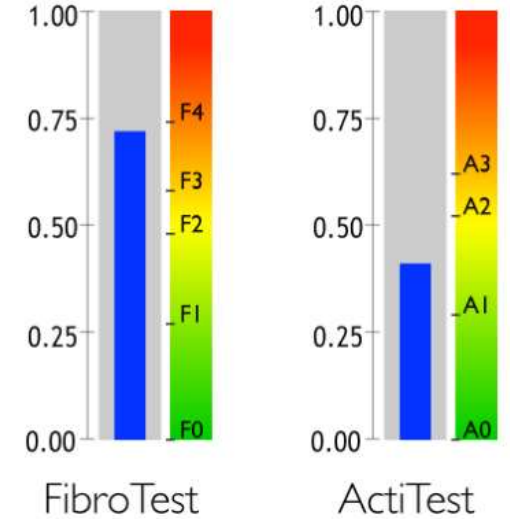
- ❖ FIB-4 skoru  $<1.45$  ciddi fibrozis için negatif prediktif değeri %90
- ❖ FIB-4  $>3.25$  ciddi fibrozis için özgüllük %97, pozitif prediktif değeri %65.
- ❖ Tedavi naiv kronik HCV hastalarında FIB-4 indeksi AUROC değerleri minimal fibrozis, ciddi fibrozis, siroz için sırasıyla 0.70, 0.73, 0.73

Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. Hepatology 2006;43:1317-1325.  
Maev IV, Kuznetsova EI, Andreev DN, Dicheva DT. [Diagnostic accuracy of predictive indexes of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C]. Ter Arkh 2020;92(2):24–28.

# Fibrotest-Fibrosure-Actitest

- ❖ Fibrotest, yaş-cinsiyete ek olarak; alfa-2-makroglobulin, alfa-2-globulin (haptoglobulin), gama globulin, apolipoprotein A1, GGT ve total bilirubin değerlendirmesini içerir.
- ❖ F2-4 fibrozisin tespiti için duyarlılık %60-75, özgüllük %80-90.
- ❖ ActiTest, ALT'yi içeren ve hem karaciğer fibrozisi hem de nekroinflamatuvar aktiviteyi yansıtan FibroTest'in bir modifikasyonudur.

Salkie NN, et al. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(6):796.



# Diğerleri

- ❖ AST/ALT oranı: normal bireylerde oranı 0,8'dir. Bazı çalışmalarda oranın  $>1$  siroz için anlamlı bulunmuştur.
- ❖ **Hepaskor**: bilirubin, GGT, hyaluronik asit, alfa-2-makroglobulin, yaş ve cinsiyetin bir kombinasyonunu içerir.
- ❖ **LiverRisk skor**: bilinen karaciğer hastalığı olmayan yetişkinlerde karaciğer fibrozunu tahmin etmek için hasta yaşı ve cinsiyeti değişkenlerini altı biyokimyasal değerle (ALT, AST, GGT, glikoz, total kolesterol ve trombosit sayısı) birleştirir.
- ❖ Forn İndeks: yaş, trombosit sayısı, GGT ve kolesterol seviyeleri ile klinik özelliklere dayalı bir algoritma.
- ❖ Bonacini indeks, Lok skoru, GUCI vb.

# Direkt biyoişaretler

Ekstrasellüler matriks depolanması ile ilgili olanlar

- ❖ Prokollajen tip I carboxy-terminal peptide (PICP)
- ❖ Prokollajen tip III amino-terminal peptide (PIIINP)
- ❖ Tip 1 ve 4 kollajen
- ❖ Laminin
- ❖ Hyaluronik asid (En çok çalışılan işaret ve F2-4 ile F0-1 ayrımını yapmada diğer tüm biyoişaretlere üstün, fibrozisi ve sirozu tahminde AUROC değeri 0.90 )
- ❖ YKL-40 (chondrex)

# Direkt biyoişaretler

Ekstrasellüler matriks bozulması ile ilişkili olanlar

- ❖ Matriks metalloproteinazları (MMPs)
- ❖ Metalloproteinaz-1 doku inhibitörü (TIMP-1), TIMP-2

Fibrozis ile ilişkili serum sitokin ve kemokinleri

- ❖ Transforming growth factor-B (TGF)-B
- ❖ TGF-alfa
- ❖ Platelet derived growth factor (PDGF)

# Direkt biyoışaretleri içeren paneller

- ❖ **Fibrospect II:** serum hyaluronik asit, TIMP-1 ve alfa-2-makroglobulin kombinasyonu.

Kronik HCV enfeksiyonunda orta-ciddi fibrozisi tahminde duyarlılık %77, özgüllük %73.

- ❖ **Enhanced Liver Fibrosis panel (ELF):**hyaluronik asit, PIIINP ve TIMP-1'i kullanır.

Karaciğer biyopsisi yapılan kronik 1021 hastayı içeren bir çalışmada, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda ciddi fibrozisi göstermede AUROC değeri 0.76, duyarlılık %78, özgüllük %98.

Patel K, et al.Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. J Hepatol. 2004;41(6):935.

Rosenberg WM, et al.Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. European Liver Fibrosis Group SOGastroenterology. 2004 Dec;127(6):1704-13.

Omran D, et al. Enhanced liver fibrosis test using ELISA assay accurately discriminates advanced stage of liver fibrosis as determined by transient elastography/fibroscan in treatment naïve chronic HCV patients. Clin Exp Med2018;18(1):45–50.

# Kombine testler ile ayırım gücü artıyor.

- ❖ FibroTest (alfa-makroglobulin, haptoglobin, GGT, yaş, bilirubin, apolipoprotein A1) 8 çalışmanın metanalizinde ciddi fibrozisi göstermede AUROC değeri 0.84.
- ❖ Ülkemizden yapılan bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda FibroTest ile APRI ve/veya FIB-4 ve FIB-4'ün APRI ile eş zamanlı kullanımı ciddi fibrozisin gösterilmesinde daha yüksek bir özgüllükle sonuçlanmakta.
- ❖ Fibrometer ve SAFE biyopsi gibi çoklu testleri kombine eden panel-algoritmalarda da benzer olarak ayırım gücünün arttığı tespit edilmiştir.

Jang HJ, Min JH, Lee JE, Shin KS, Kim KH, Choi SY. Assessment of liver fibrosis with gadoxetic acid-enhanced MRI: comparisons with transient elastography, ElastPQ, and serologic fibrosis markers. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(8):2769–2780.

Köksal İ, *et al.* Diagnostic value of combined serum biomarkers for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection: A multicenter, noninterventional, observational study. *Turk J Gastroenterol* 2018;29(4):464–472.

Calès P, Boursier J, Oberti F, Moal V, Fouchard Hubert I, Bertrais S, *et al.* A single blood test adjusted for different liver fibrosis targets improves fibrosis staging and especially cirrhosis diagnosis. *Hepatol Commun* 2018;2(4):455–466.

Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, *et al.* Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(4):686–693.

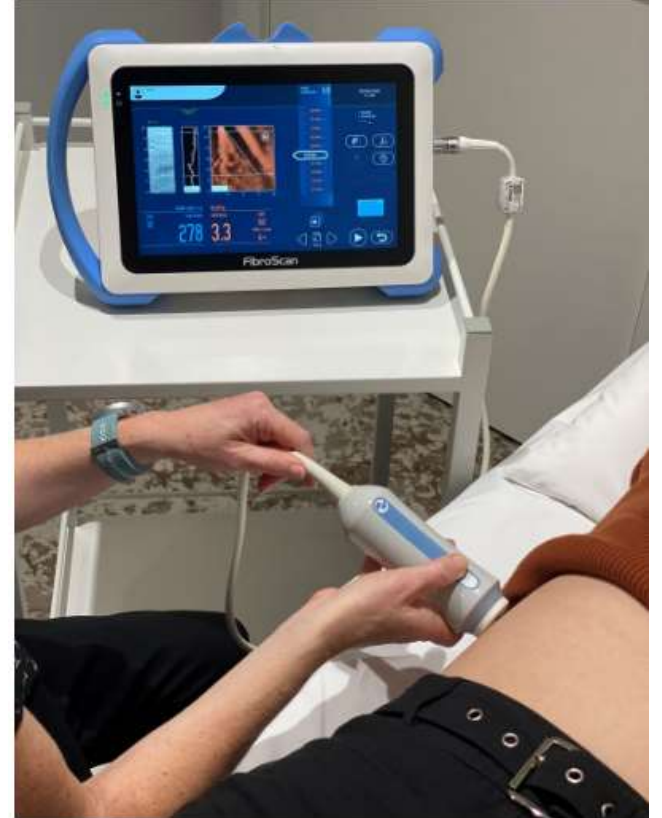


# Radyolojik yöntemler

- ❖ Elastografi, mekanik dalgalar uygulayarak ve görüntüleme kullanarak dokudaki yayılma hızlarını ölçerek karaciğer sertliğini tahmin eder.
- ❖ Shear-wave elastografi ve strain-elastografi olarak iki ana yöntem mevcuttur.
- ❖ Her ikisi de karaciğer parankiminin mekanik uyarılmasını ve ortaya çıkan doku tepkisinin izlenmesini kullanır.
- ❖ Fibrotik doku, uyarılmaya tepki verme şekli bakımından sağlıklı dokudan farklıdır (**kayma dalgaları fibrotik dokuda daha hızlı yayılır** ve sıkıştırıldığında fibrotik doku sağlıklı dokudan daha az gerinim yer değiştirmesi gösterir).
- ❖ SWE elastikiyeti ölçebilir ve dinamik bir yöntem olarak tanımlanmıştır.
- ❖ Strain (gerinim) elastografisi yarı kantitatifdir ve elastikiyeti doğrudan ölçmez, bunun yerine diğer yapılara göre elastikiyeti belirler. Yarı statik bir yöntem olarak tanımlanmıştır, standardize değildir.
- ❖ Her iki teknik için de renkli elastogramlar geleneksel ultra B-modlu görüntülerin üzerine yerleştirilir.

# Radyolojik yöntemler

- ❖ Transient elastografi (TE)
- ❖ Acoustic radiation force impulse (ARFI) (point shear-SWE)
- ❖ Two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE)
- ❖ Manyetik Rezonans Elastografisi (MRE )



## Titreşim Kontrollü Transient Elastografi (VCTE, TE, Fibroscan)

- ❖ Karaciğer sertliğini tahmin etmek için **dokuya mekanik bir titreşim kaynağı** uygulanır ve uyarmayla oluşturulan kesme dalgaları bir ultrason dedektörüyle ölçülür.
- ❖ Görüntüleme incelemesi sırasında, ultrason operatörü en az on geçerli ölçüm elde etmelidir.
- ❖ Ultrason dedektörü tek boyutlu (1D) olduğundan TE **morfolojik görüntüleme vermez.**
- ❖ TE, ileri fibrozisi ve sirozu minimal fibrozisten ayırt etmede yararlıdır.



# 1D-TE

- ❖ TE, öncelikle kronik HCV'li hastalarda ve kronik HBV ve diğer karaciğer hastalıkları olan ağırlıklı olarak Asyalı popülasyonlarda değerlendirilmiştir.
- ❖  $F \geq 2$  göstermede duyarlılığı %70 ve özgüllüğü %84
- ❖ Sirozu göstermede duyarlılığı %87 ve özgüllüğü %91
- ❖ 50 çalışmanın dahil olduğu bir meta-analizde AUROC değeri  $\geq F2$ : 0.84,  $\geq F3$ : 0.89;  $F4$ : 0.94
- ❖ Kronik hepatit C hastalarında AUROC değeri  $\geq F2$ : 0.89,  $\geq F3$ : 0.92;  $F4$ : 0.92
- ❖ Kronik hepatit B hastalarında AUROC değeri  $\geq F2$ : 0.73,  $\geq F3$ : 0.83,  $F4$ : 0.90.

Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343.  
Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:48.  
Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(4):960–974.

# TE kısıtlılıkları

- ❖ Obezite, bel çevresi, dar interkostal aralık, cilt ile karaciğer kapsülü arasındaki mesafe
- ❖ Anatomik değişiklikler
- ❖ Büyük damarlar ve kitle nedeniyle görüntüleme güçlüğü
- ❖ Asit
- ❖ Artmış santral venöz basınç
- ❖ Hepatik inflamasyon
- ❖ Hepatik konjesyon
- ❖ Ekstrahepatik kolestaz
- ❖ Akut hepatit
- ❖ 6-12 aylık aralarla kalibre edilme gerekliliği
- ❖ Sınırlı operatör deneyimi



# Viral hepatit ve NAFLD'li hastalarda TE tekniklerini kullanarak LSM'yi yorumlama

| Karaciğer sertlik ölçümü (LSM)<br>kPA | Öneri                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <5                                    | Normal                                                                                                                                                                                                                                             |
| 7-10                                  | Kompanse ciddi kronik karaciğer hastalığı gelişimini gösterebilecek herhangi bir değişiklik olup olmadığının vaka bazında takibi                                                                                                                   |
| <10                                   | Ek olarak tanınan klinik veya görüntüleme semptomları yoksa kompanse ciddi kronik karaciğer hastalığını dışlar                                                                                                                                     |
| 10-15                                 | Kompanse ciddi kronik karaciğer hastalığını düşündürür: + trombosit sayısı $\geq 150 \times 10^9/L$ ciddi portal hipertansiyonu dışlar (duyarlılık ve NPV >%90)                                                                                    |
| 15-20                                 | Kompanse ciddi kronik karaciğer hastalığını kuvvetle düşündürür: + trombosit sayısı $> 150 \times 10^9/L$ endoskopi önerilmez; + trombosit sayısı $< 110 \times 10^9/L$ ciddi portal hipertansiyonu düşündürür (en az %60 risk; ANTICIPATE modeli) |
| >20                                   | Kompanse ciddi kronik karaciğer hastalığı, her 12 ayda bir değişiklikleri LSM ile izlem                                                                                                                                                            |
| 20-25                                 | + trombosit sayısı $< 150 \times 10^9 / L \rightarrow$ ciddi portal hipertansiyonu düşündürür (en az %60 risk; ANTICIPATE modeli)                                                                                                                  |
| $\geq 25$                             | Ciddi portal hipertansiyon(özgüllük ve PPV>%90)                                                                                                                                                                                                    |

# TE eğitimi, istekli kursiyerler.



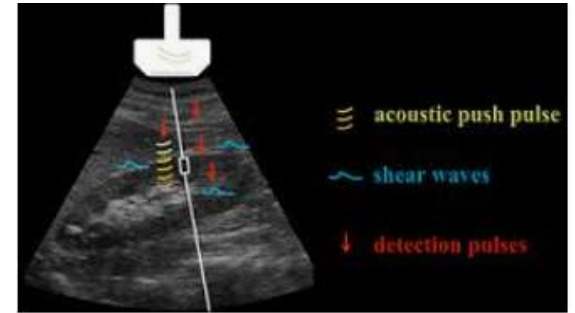
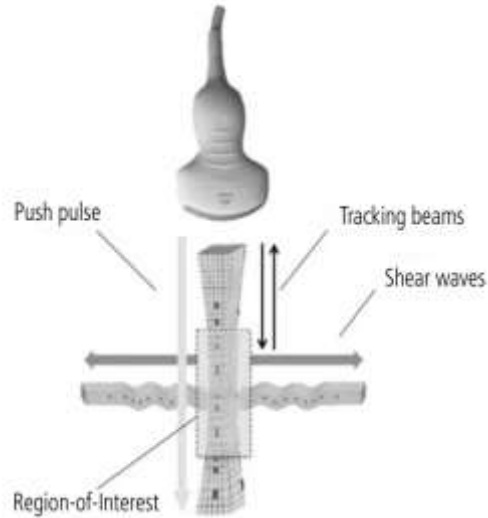
## Akustik radyasyon güç uyarımı kullanarak kayma dalga hızı ölçümü (p-SWE ARFI)

- ❖ Kısa süreli, yüksek yoğunluklu bir akustik darbe uygulanır ve stresle aynı yöndeki **doku yer değiştirmesi** ölçülür. (Sağlıklı dokuya göre fibrotik doku daha az yer değiştirir)
- ❖ p-SWE ARFI, eş zamanlı gri tonlamalı **morfolojik görüntüleme sunar.**
- ❖ Karaciğerin sağ ve sol loblarındaki farklı bölgelerdeki ölçümlerin karşılaştırılmasına olanak tanır.
- ❖ **Obeziteden ve asit varlığından daha az etkilenir.**
- ❖ Kronik karaciğer hastalığı olan 321 hastayı içeren çalışmada ARFI ve TE AUROC değeri  $\geq F2$  0.77 ve 0.74,  $\geq F4$  için 0.84 ve 0.80.

Cassinotto C, Lapuyade B, Ait-Ali A, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XLprobes and FibroTest in patients with chronic liver disease. Radiology 2013; 269:283.



# point-Shear Wave Elastografi (p-SWE)



# 2D-Kayma dalga elastografisi (SWE)

- ❖ Dedektör doğrusal bir diziden oluştuğu için, 2D-SWE hedef dokunun eş zamanlı renkli tonlamalı görüntülenmesini sunar.
- ❖ 2D-SWE, geleneksel bir morfolojik ultrases gerçekleştiren aynı tarayıcılara entegre edildiğinden, iki prosedür aynı oturumda gerçekleştirilebilir.
- ❖ Ölçümü olumsuz etkileyebilecek safra kanalları ve büyük damarlardan kaçınılabilir.
- ❖ 2D-SWE'nin optimum cut-off değeri,  $\geq F2$  için  $>7$  kPa,  $\geq F4$   $>9$  kPa
- ❖ AUROC değeri  $\geq F2$  için 0.75,  $\geq F4$  0.80
- ❖ Kronik HBV enfeksiyonunda, 2D-SWE, fibrozis evresi  $\geq F2$  tanısında serolojik testlerden daha üstündür.
- ❖ Ciddi fibrozisi ve sirozu göstermede TE'den,  $\geq F2$  göstermede p-SWE'den üstün bulunmuştur.



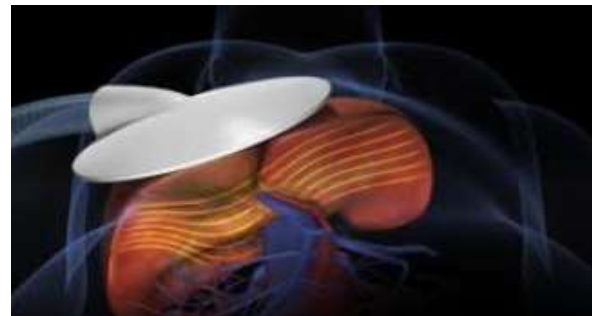
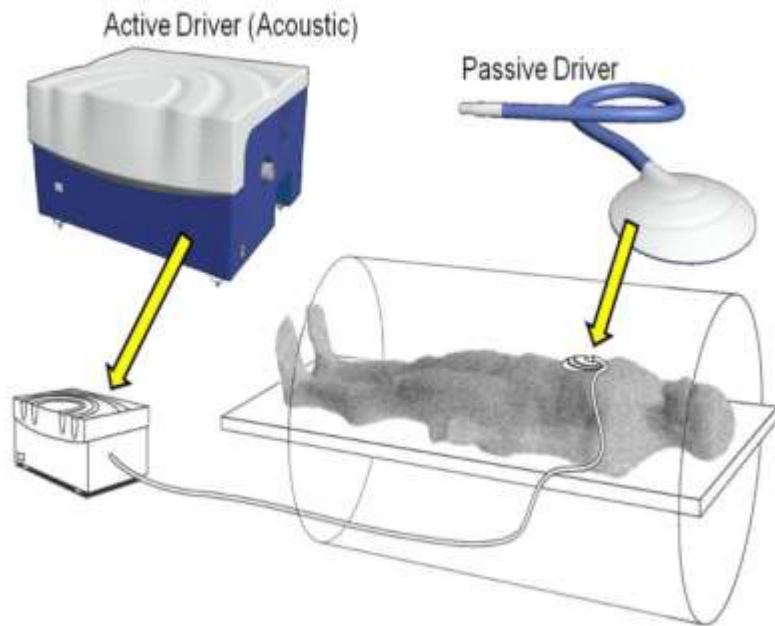
2D-SWE, girişimsel radyoloji hocalarımız.



# MR Elastografi (MRE)

- ❖ Ultrason tabanlı elastografinin aksine, MRE tüm karaciğeri sorgular ve **örnekleme için tanımlanmış bir hedef hacimle sınırlı değildir.**
- ❖ MRE, geleneksel bir MRI tarayıcısında gerçekleştirildiği için elastografi ve morfolojik görüntüleme aynı seansta gerçekleştirilebilir.
- ❖ HCC ve diğer komplikasyonları MRI protokolünde görüntüleyebilir. **Obezite, asit, anatomik özelliklerden etkilenmez.**
- ❖ 12 çalışmayı içeren bir meta-analizde sirozu göstermede duyarlılık %91, özgüllük %81 olarak tespit edilmiştir.  $F \geq 3$  ve  $F \geq 4$  göstermede AUROC değeri sırasıyla 0.93 ve 0.92
- ❖ **TE ile karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer veya üstün bulunmuştur.**

# MRE



## Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde mevcut noninvaziv yöntemlerin avantaj ve dezavantajları

|                                                   | Serolojik yöntemler | TE       | p-SWE/2D SWE | MRE      |
|---------------------------------------------------|---------------------|----------|--------------|----------|
| Maliyet                                           | +                   | ++       | ++           | +++      |
| Ulaşabilirlik                                     | mükemmel            | yüksek   | iyi          | -        |
| Tekrarlanabilirlik                                | mükemmel            | yüksek   | -/+          | -/+      |
| Uygulanabilirlik                                  | mükemmel            | iyi      | yüksek       | mükemmel |
| Karaciğer sirozunu dışlamak için tanısal doğruluk | iyi                 | mükemmel | yüksek       | mükemmel |
| İleri fibrozisi dışlamak için tanısal doğruluk    | iyi                 | yüksek   | yüksek       | mükemmel |
| Yanlış pozitiflik                                 | +                   | +        | +            | +        |
| Fibrozisin ara evreleri arasındaki ayırım         | -                   | -        | -            | -        |
| SVR'den sonra fibrozis regresyonunun tespiti      | -                   | -/+      | -/+          | -/+      |

# Serolojik ve fiziksel yöntemlerin kombinasyonu

- ❖ Kronik HCV infeksiyonu olan 183 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, TE ve FibroTest kombine edildiğinde AUROC değeri  $F \geq 2$  0.88,  $F \geq 3$  0.95 ve F4 için 0.95.
- ❖  $F \geq 2$  fibrozis tespit edilen hastaların %85'inde
- ❖  $F \geq 3$  fibrozis tespit edilen hastaların %95'inde
- ❖ F4 fibrozis tespit edilen hastaların %94'inde karaciğer biyopsisi fibrozis evresini doğrulamıştır.
- ❖ Biyopsi gereksiniminde %77'lik azalma.

# Rehberler ne öneriyor-HCV?

- ❖ American Gastroenterological Association (AGA), kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların fibrozis evrelerini değerlendirmek için APRI, FIB-4 yerine TE önermektedir.
- ❖ EASL, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği ve Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği, HCV enfeksiyonu olan hastalarda FibroTest, APRI ve FIB-4'ün yanı sıra TE, p-SWE ve 2D-SWE'nin tek başına ve serum biyobelirteçleriyle birlikte kullanılmasını önermektedir.

Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2017;152(6):1536–1543. Dai CY, Chuang WL, Yu ML. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series - Some issues. *J Hepatol* 2021;74(2):473–474. European Association for Study of Liver., Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63(1):237–264.



# Rehberler ne öneriyor-HBV?

- ❖ DSÖ 2025 rehberinde F2 kanıtı,  $>0,5$ 'lik bir APRI skoru veya  $>7,0$  kPa'lık TE değerine dayanmalıdır.
- ❖ F4 ise klinik kriterlere (veya  $>1,0$ 'lık bir APRI skoru veya  $>12,5$  kPa'lık TE dayanmalıdır (güçlü öneri, orta düzeyde kesinlikte kanıt).

**Table 4.3** Cut-off values for detecting significant fibrosis ( $\geq F2$ ) and cirrhosis (F4)

|                                           | APRI (low cut-off) | APRI (high cut-off) | Transient elastography (FibroScan®) <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------------------------|
| Significant fibrosis (METAVIR $\geq F2$ ) | 0.5                | 1.5                 | $>6-8$ kPa                                       |
| Cirrhosis (METAVIR F4)                    | 1.0                | 2.0                 | $>11-14$ kPa                                     |

<sup>a</sup> Transient elastography (FibroScan®) has no validated exact cut-off for specific fibrosis stages. This table presents the range of the most used cut-offs for  $\geq F2$  and F4 in CHB. "Mean" cut-offs of 7 and 12.5 kPa could be used for treatment decisions in significant fibrosis and cirrhosis, respectively.

# EASL 2017 ne diyordu?

- ❖ Karaciğer biyopsisi olmadan tedaviye başlayan hastalarda, fibrozisin derecesinin tahmin edilmesi ve en önemlisi izleme açısından sirozun doğrulanması veya ekarte edilmesi için invaziv olmayan bir yöntem faydalıdır.
- ❖ **Karaciğer biyopsisi yapılamayan veya yaptırmaya isteksiz olan hastalarda, tedavi endikasyonlarına karar vermek için invaziv olmayan fibroz belirteçleri de kullanılabilir.**
- ❖ Normal ALT ve TE ile karaciğer sertliği  $>9$  kPa, ALT  $5 \times$  ULN ve karaciğer sertliği  $>12$  kPa şiddetli fibroz veya siroz olarak kabul edilebilir.
- ❖ Kronik HBV hastalarında doğrulandıktan sonra hepatik fibrozisin değerlendirilmesine yönelik diğer elastografik veya serolojik yöntemler kullanılabilir.
- ❖ Tedavi almayan hastaların noninvaziv yöntemlerle takibi öneriliyor.
- ❖ Tedavi alan hastalarda her 3 yılda bir noninvaziv bir yöntemle fibrozisin takibi önerilmektedir.



# EASL 2025 ne öneriyor?

- *Karaciğer fibrozunu* değerlendirmek ve karaciğer hastalığını evrelemek için *invaziv olmayan yöntemler kullanılmalıdır (güçlü öneri, güçlü fikir birliği).*
- Tanısal belirsizlik, invaziv olmayan test sonuçlarının uyumsuzluğu veya karaciğerle ilgili komorbiditelerin varlığı durumunda karaciğer biyopsisi yapılabilir (zayıf öneri, güçlü fikir birliği).
- İleri karaciğer hastalığı olan hastalar (karaciğer histolojisinde Metavir fibrozis skoru  $> F3$  veya LSM  $>8$  kPa ile tanımlanan) HBV DNA'sı saptanabiliyorsa, viremi düzeyi ve serum ALT'den bağımsız olarak tedavi edilebilir (zayıf öneri, güçlü fikir birliği).

Table 6. VCTE-based LSM thresholds.

| Fibrosis stage                                | Thresholds |
|-----------------------------------------------|------------|
| Significant fibrosis (F2 or F3 or F4 Metavir) | $>7$ kPa   |
| Advanced fibrosis (F3 or F4 Metavir)          | $>8$ kPa   |
| Cirrhosis (F4 Metavir)                        | $>11$ kPa  |

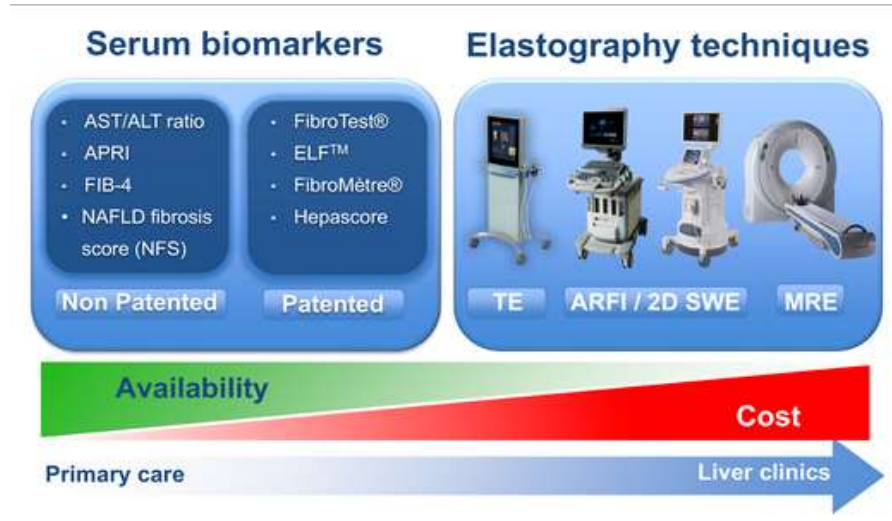
LSM, liver stiffness measurement; VCTE, vibration-controlled transient elastography. The values derived from the literature<sup>76-79</sup> are approximated for practical application. The lower end of these thresholds is used as a precautionary measure to minimise the risk of underestimating fibrosis severity. The sensitivity and specificity values for the thresholds are between 69–89%.

# Tedavi alan ve almayan hastaların takibinde

- Karaciğer fibrozunun ilerlemesini değerlendirmek için invaziv olmayan yöntemler kullanılmalıdır.
- Tedavi almayan hastalarda sıklık ve aralıklar, hastalığın evresi ve eşlik eden hastalıkların varlığı gibi faktörlere göre bireyselleştirilmelidir (güçlü öneri, fikir birliği).
- Tedavi alan hastalarda fibrozis değerlendirmesinde 12-24 ayda bir noninvaziv yöntemlerle takip önerilir.



Klinikle korele edilmesi önerilir:)



# Sonuç-yorum

- ❖ Karaciğer biyopsisi bugün için kronik hepatitlerde fibrozisin evrelendirilmesinde altın standart olarak kabul edilse dahi **invaziv olması, tekrarlanabilirliğinin zor olması** hem tedavi başlangıcında hem de takipte giderek artan oranda noninvaziv yöntemlerin pratiğe girmesine neden olmaktadır.
- ❖ Genel olarak, noninvaziv yöntemlerin temel özelliği, **ileri fibrozisi ekarte etme kabiliyetleridir.**
- ❖ Gerek serolojik yöntemlerin kombine kullanımı, gerekse serolojik ve radyolojik yöntemlerin kombinasyonu testlerin **ayrım gücünü arttırmaktadır.**
- ❖ Noninvaziv yöntemler ile eşlik eden karaciğer patolojilerinin izlemi (steatoz) ve prognoz tayini yapılabilmesi (HCC, portal hipertansiyon), **dinamik bir süreç** sunmaları bu yöntemlerin bir avantajıdır.

