



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER FİBROZİSİNİ DEĞERLENDİRMEDE  
KULLANILAN APRI SKORU, SHEAR WAVE ELASTOGRAFI  
VE KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARININ  
KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

Dr. GÖKHAN ASLAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2022





T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER FİBROZİSİNİ DEĞERLENDİRMEDE  
KULLANILAN APRI SKORU, SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ  
VE KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARININ  
KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

Dr. Gökhan ASLAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Talat AYYILDIZ

SAMSUN – 2022

## TEŞEKKÜR

Engin bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın hazırlık sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleğine olan saygısı ve çalışkanlığını örnek aldığım, değerli bir bilim insanı olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Talat AYYILDIZ' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, maddi ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI' ya

Eğitimim süresinde bilgi ve deneyimleri ile bana katkı sağlayan başta anabilim başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmam sürecinde verilerin istatistiksel analizinde bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Dr. Burçin Şeyda ZORLU' ya,

Her durumda yanımda olan, desteği ile beni ayakta tutan, sevgi ve anlayış gösteren, değerli eşim Cemile ASLAN ve varlığı ile hayatımıza anlam katan kızımız ZEYNEP'e

Bugünlere gelmemde belki de en büyük emek sahibi olan, desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen başta babam Harun ASLAN ve annem Zeynep ASLAN olmak üzere tüm aileme,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Gökhan ASLAN

## **BEYAN**

*“Karaciğer fibrozisini değerlendirmede kullanılan APRI skoru, shear wave elastografi ve karaciğer biyopsi sonuçlarının karşılaştırmalı analizi”* başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Gökhan ASLAN

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma ile karaciğer fibrozis tanılı hastalarda APRI skoru ve Shear wave elastografi (SWE) sonuçları ile karaciğer biyopsisi kıyaslanarak, karaciğer fibrozisinin tespiti ve evrelendirilmesinde yeni cut-off değerleri belirlenerek, non-invaziv testlerin tanısal başarısının araştırılması, doğruluğunun değerlendirilmesi ve rutin kullanım için uygunluğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Merkezimizde Ocak 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arasında karaciğer fibrozisine yönelik tetkik edilip, karaciğer biyopsisi yapılan 332 hastadan 99 hasta çalışmaya dahil edildi ve 233 hasta çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Ishak skoru F0-2 önemli olmayan fibrozis ve F3-6 önemli fibrozis olarak; Ishak skoru F0-4 şiddetli olmayan fibrozis ve F5-6 şiddetli fibrozis (siroz) olarak tanımlandı. Araştırma verisi IBM SPSS 22.0 programı aracılığıyla değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 99 hastadan 35' i Kronik HBV, 26' sı NASH, 15' i Otoimmün hepatit ve 23' ü diğer tanılara sahipti. Önemli fibrozis ( $\geq F3$ ) ve şiddetli fibrozisi ( $\geq F5$ ) öngörmede APRI skoru için AUROC sırasıyla 0.892 ve 0.814 olarak bulundu. Önemli ve şiddetli fibrozis tanıları için optimal cut-off değerleri sırasıyla 0.65 (duyarlılık %82.6 ve özgüllük %84.9) ve 0.95 (duyarlılık %64.3 ve özgüllük %78.8) olarak elde edildi. Önemli ve şiddetli fibrozisi öngörmede SWE için AUROC sırasıyla 0.847 ve 0.869 bulundu. Önemli ve şiddetli fibrozis tanıları için optimal SWV cut-off değerleri sırasıyla 1.66 m/sn (duyarlılık %80.4 ve özgüllük %83) ve 2.00 m/sn (duyarlılık %71.4 ve özgüllük %82.4) olarak elde edildi.

**Tartışma ve Sonuç:** APRI skoru ve SWE' nin karaciğer fibrozis varlığını saptamada, önemli fibrozisi önemli olmayan fibrozisten ve şiddetli fibrozisi şiddetli olmayan fibrozisten ayırmada uygun birer non-invaziv yöntem olduğu sonucuna varıldı. Ancak bu yöntemlerin Ishak bitişik fibrozis evrelerini güvenilir bir şekilde birbirinden ayırt edemediği görüldü. Literatürden farklı olarak APRI skoru ve SWE için yeni cut-off değerleri belirlenip, yüksek tanısal başarı elde edildi. Çalışmamız bu yönüyle referans kaynak niteliği taşımaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Karaciğer fibrozis, shear wave elastografi, APRI skoru

## ABSTRACT

**Objective:** In this study, it is aimed to investigate the diagnostic success, evaluate accuracy and determine the suitability for routine use of non-invasive tests; by comparing APRI scores and Shear wave elastography (SWE) results with liver biopsies, detection of liver fibrosis and determining new cut-off values for staging of patients with liver fibrosis diagnosis.

**Patients and Methods:** 99 out of 332 patients who were investigated for liver fibrosis and those who underwent liver biopsy in our center between January 2018 and November 2021 were included in the study and 233 patients were excluded for various reasons. The definitions were made as follows; Ishak score F0-2 as insignificant fibrosis and F3-6 as significant fibrosis; Ishak score F0-4 as non-severe fibrosis and F5-6 as severe fibrosis (cirrhosis). Research data were assessed through IBM SPSS 22.0 program. The significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

**Results:** From 99 patients; 35 had chronic HBV, 26 had NASH, 15 had autoimmune hepatitis and 23 had other diagnoses. The AUROC for the APRI score in predicting significant fibrosis ( $\geq F3$ ) and severe fibrosis ( $\geq F5$ ) was 0.892 and 0.814, respectively. The optimal cut-off values for significant and severe fibrosis diagnoses were 0.65 (sensitivity 82.6% and specificity 84.9%) and 0.95 (sensitivity 64.3% and specificity 78.8%), respectively. AUROCs for SWE were 0.847 and 0.869, respectively, in predicting significant and severe fibrosis. The optimal SWV cut-off values for significant and severe fibrosis were 1.66 m/sec (sensitivity 80.4% and specificity 83%) and 2.00 m/sec (sensitivity 71.4% and specificity 82.4%), respectively.

**Discussion and Conclusion:** It is concluded that APRI score and SWE are suitable non-invasive methods for detecting the presence of liver fibrosis, separating significant fibrosis from insignificant fibrosis and severe fibrosis from non-severe fibrosis. However, it was observed that these methods could not reliably distinguish between Ishak adjacent fibrosis stages. Unlike the literature, new cut-off values were determined for APRI score and SWE, and high diagnostic success was achieved. In this respect, our study is a reference source.

**Keywords:** Liver fibrosis, shear wave elastography, APRI score

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
ŞİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Karaciğer .....	3
2.1.1. Karaciğerin anatomisi .....	3
2.1.2. Karaciğerin embriyolojisi ve fonksiyonel histolojisi .....	5
2.1.3. Karaciğerin dolaşım fizyolojisi .....	8
2.1.4. Karaciğerin fonksiyonları .....	9
2.2. Karaciğer Fibrozisi .....	11
2.2.1. Tanım ve etiyoloji .....	11
2.2.2. Patogenez .....	14
2.2.3. Tanı metodları .....	19
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
3.1. Etik Kurul .....	33
3.2. Çalışma Popülasyonu .....	33
3.3. Klinik ve Biyokimyasal Özellikler .....	35
3.4. Biyopsi Prosedürü ve Histopatolojik İnceleme .....	35
3.5. Shear Wave Elastografi (SWE) İncelemesi.....	36
3.6. İstatiksel Analiz .....	36
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>57</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>67</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>68</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>82</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APRI	: Aspartat Aminotransferaz - Trombosit Oran İndeksi
ARFI	: Akustik Radyasyon Kuvveti İmpulsu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUROC	: Area Under the Receiver Operating Characteristic
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ECM	: Ekstraselüler Matriks
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
HGB	: Hemoglobin
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSC	: Hepatik Stellat Hücreler
INR	: International Normalized Ratio
kPa	: Kilopaskal
MMP	: Matriks Metalloproteinazlar
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları
NÜS	: Normalin Üst Sınırı
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PLT	: Trombosit
PTZ	: Protrombin Zamanı
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri

SW	: Shear Waves
SWE	: Shear Wave Elastografi
SWV	: Shear Wave Velocity
TE	: Transient (Geçici) Elastografi
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TIMP	: Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Modifiye HAİ derecelendirme sistemi.....	22
<b>Tablo 2.</b> Knodell, Ishak ve Metavir evrelemeleri.....	23
<b>Tablo 3.</b> Çalışma grubunun genel özellikleri - 1.....	39
<b>Tablo 4.</b> Çalışma grubunun genel özellikleri - 2.....	40
<b>Tablo 5.</b> Cinsiyete göre tanı yaşının karşılaştırılması. ....	40
<b>Tablo 6.</b> Demografik özelliklerin önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo 7.</b> Demografik özelliklerin şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 8.</b> Sistemik hastalıkların önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 9.</b> Sistemik hastalıkların şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 10.</b> Biyopsi steatoz derecesine göre fibrozis gruplarının karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 11.</b> Laboratuvar değerlerinin önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 12.</b> Laboratuvar değerlerinin şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 13.</b> Non-invaziv yöntemlerin fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 14.</b> Önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis tanısı için APRI skoruna ait AUROC, cut-off, duyarlılık ve özgüllük değerleri.....	47
<b>Tablo 15.</b> Önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis tanısı için SWE yöntemine ait AUROC, cut-off, duyarlılık ve özgüllük değerleri.....	48
<b>Tablo 16.</b> Ishak fibrozis evreleri ve elastografi SWV değerlerinin karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 17.</b> Ishak fibrozis evreleri ve APRI skoru değerlerinin karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 18.</b> Demografik veriler, laboratuvar verileri ile bitişik Ishak fibrozis evreleri arasındaki korelasyonlar.....	52
<b>Tablo 19.</b> Elastografi SWV değeri ve APRI skoru ile önemli ve önemli olmayan fibrozis arasındaki korelasyonlar.....	53
<b>Tablo 20.</b> Elastografi SWV değeri ve APRI skoru ile şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis arasındaki korelasyonlar.....	53
<b>Tablo 21.</b> Önemli fibrozise etki eden faktörlerin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri.....	54
<b>Tablo 22.</b> Şiddetli fibrozise etki eden faktörlerin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri.....	55

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Couinaud sınıflaması - Karaciğerin segmental anatomisi .....	5
<b>Şekil 2.</b> Hepatik lobülün yapısı .....	6
<b>Şekil 3.</b> Karaciğerin hasar yanıtı .....	15
<b>Şekil 4.</b> Hepatik hasar sonrası HSC aktivasyonu .....	16
<b>Şekil 5.</b> Önemli fibrozis tanısı için APRI skoruna ait ROC eğrisi .....	47
<b>Şekil 6.</b> Şiddetli fibrozis tanısı için APRI skoruna ait ROC eğrisi. ....	48
<b>Şekil 7.</b> Önemli fibrozis tanısı için SWE yöntemine ait ROC eğrisi. ....	49
<b>Şekil 8.</b> Şiddetli fibrozis tanısı için SWE yöntemine ait ROC eğrisi .....	49
<b>Şekil 9.</b> Önemli fibrozis için APRI skoru ve SWE yöntemine ait ROC eğrisi .....	50
<b>Şekil 10.</b> Şiddetli fibrozis için APRI skoru ve SWE yöntemine ait ROC eğrisi. ....	50

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibrozis terimi, parankimal organlarda aşırı bağ dokusu birikimini tanımlamak için kullanılır. Karaciğer fibrozisi, hepatik hasarı takiben ekstraselüler matriks (ECM) birikimi ile karakterize geri dönüşümlü bir yara iyileşme tepkisidir. Kronik karaciğer hasarı olan hemen hemen tüm hastalarda, kısmen karaciğer hastalığının nedenine ve konakçı faktörlerine bağlı olarak değişen oranlarda gelişir (1). Kronik karaciğer parankim hastalıklarının çoğu karaciğer fibrozisi ile ilişkili olup, parankimal hasar ve inflamasyon ile karakterizedir. Karaciğer fibrozisi; uzun süreli aşırı alkol tüketimi, biliyer hastalıklar, otoimmün hepatit, ilaçlar, metabolik bozukluklar, kronik viral hepatit veya Non-Alkolik Steatohepatit' in (NASH) varlığı gibi bir dizi patojenik faktör ve toksik maruziyetin etkisinden kaynaklanabilir (2).

Karaciğer fibrozisi dünya çapında önemli bir sorundur. Kronik karaciğer parankim hastalıklarında prognozun belirlenmesi ile sürecin yönetiminde, fibrozis miktarı önemli oranda rol oynamaktadır. Karaciğerde hasar meydana getiren tekrarlayıcı veya kronik uyarılara bağlı olarak gelişen fibrozis; bağ dokusunun progresif birikimi ile sonuçlanan “yara iyileşme benzeri” karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Fibrozis tedavi edilmediği takdirde, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyebilmektedir (1, 3, 4).

Karaciğer fibrozisinin doğru teşhisi; hastalığın evresini belirlemek, hastanın prognozunu değerlendirmek ve tedavi yanıtlarını tahmin etmek için en önemli faktördür (5). Fibrozisin değerlendirilmesi için doğru, tekrarlanabilir ve kolayca uygulanabilen yöntemlerin olmaması, karaciğer hastalıklarında hem klinik yönetim hem de araştırma için ana sınırlama olmuştur (2). Hepatik fibrozisin tanı metodları arasında; karaciğer iğne biyopsisi, serolojik testler ve görüntüleme yöntemleri yer alır.

Karaciğer fibrozisinin tanı ve evrelemede biyopsinin altın standart olduğu bilinmektedir. Ancak prosedürün invaziv doğası, yüksek maliyeti, örnekleme hataları ve gözlemciler arası değişkenlik nedeniyle karaciğer biyopsisi artık mükemmel bir metodoloji olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için daha ileri metodlar gereklidir (6). Karaciğer biyopsisinin potansiyel komplikasyonlar ve kontrendikasyonları nedeniyle karaciğer fibrozisini

tahmin etmek amacıyla bazı non invaziv metodlar geliştirilmiştir. Karaciğer fibrozisinin non invaziv tanı testleri, histolojik olarak görülebilecek hepatik fibrozisin evresini tahmin etmeye çalışır. Fibrozis için iki genel non-invaziv test kategorisi vardır: serolojik test panelleri ve radyolojik testler.

Hepatik fibrozisin teşhisinde radyolojik ve serolojik non-invaziv testlerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Fibrozisin tespitinde ve evrelendirilmesinde radyolojik testlerden yaygın kullanılan Shear Wave Elastografi (SWE) merkezimizde sıkça ve başarıyla uygulanan bir görüntüleme yöntemidir. Serolojik test panellerinden biri olan APRI skoru; öncelikle kronik HCV, HIV-HCV koenfeksiyonu ve alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda çalışılmış, hepatik fibrozisin tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (7, 8).

Bu çalışmanın amacı; kronik karaciğer parankim hastalığı şüphesi olan ve karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalarda elde edilen verileri APRI skoru ve SWE sonuçları ile kıyaslayarak, karaciğer fibrozisinin tespiti ve evrelendirilmesinde non-invaziv testlerin doğruluğunun değerlendirilmesi, tanısal başarısının araştırılması ve rutin kullanım için uygunluğunun belirlenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğer

#### 2.1.1. Karaciğerin anatomisi

Karaciğer vücudumuzun en büyük parankimal organı olup, en ağır glandüler yapıya sahip organdır. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha ağır olup, ortalama bir yetişkinde 1.5 kg ağırlığındadır (vücut ağırlığının yaklaşık %2' si). Sağlıklı insanlarda karaciğer; zengin vasküler yapısını yansıtan kırmızımtırak kahverengi rengine, pürüzsüz bir yüzey, yumuşak ve sarkık bir kıvama sahiptir. Uzunluğu 25-30 cm olup, genişliği ve yüksekliği 14-16 cm' dir (9). Batın sağ üst kadranda, diafragmanın altında yerleşimlidir. Sağ hipokondriyumun neredeyse tamamını, epigastriyumun büyük kısmını ve sol hipokondriyumun medial kısmını doldurur (9, 10).

Karaciğer diyafram aracılığı ile torakal kaviteden ayrılmış olup, göğüs kafesi tarafından korunmaktadır. Karaciğerin kubbeli üst yüzeyi diyaframa yapışık olup, bu alan diyaframın kendisi ile tamamen temas halindedir ve periton ile örtülü değildir, çıplak alan olarak bilinmektedir (area nuda). Posteroinferior veya visseral yüzeyi; özefagusa, mideye, duodenumun superioruna, sağ kolik fleksuraya, transvers kolona, sağ böbrek ve böbreküstü bezine temas halindedir, ayrıca safra kesesini taşımaktadır. Visseral yüzey safra kesesi ve porta hepatis fossa dışında periton ile kaplıdır. Karaciğerin ön yüzü sağ tarafta 6-10. kostalar ve sol tarafta ise 7-8. kostalar komşuluk yapar (11). Orta kısmı processus xiphoideus ve karın ön duvarı ile komşuluk yapar, bu kısım falciform ligamentin bulunduğu yer hariç tamamıyla periton ile örtülüdür (11, 12).

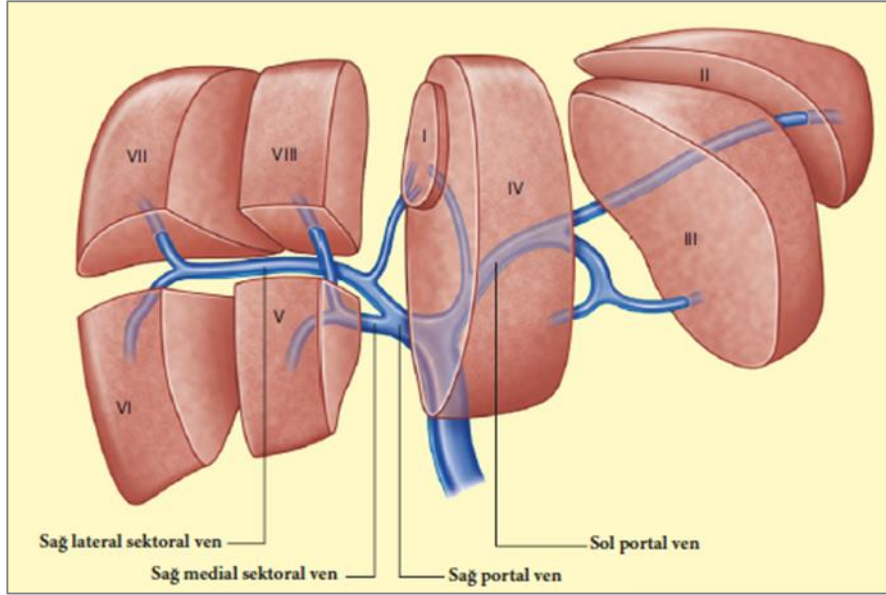
Karaciğeri çevresindeki yapılara bağlayan çok sayıda bağ vardır, bunlar çift periton tabakasından oluşur. Falsiform ligament parasagittal düzlemde umblikustan diyafragma dek uzanmakta olup, alt kenarı kord benzeridir ve ligamentum teres olarak adlandırılır. Lig. teres (ductus venosus kalıntısı), falsiform ligament alt kenarında (serbest kenar) uzanıp umblikusa bağlanır. Falsiform ligament ve ligamentum teres, sol lobun lateral ve medial segmentlerini ayırır (9). Lig. venosum fissürü kaudat lobu sol lobdan ayırmaktadır. Karaciğeri sarmakta olan glisson kapsülü, vena cava inferior

ve hepatik porta çevresinde kalınlaşıp hepatoduodenal ligament olarak adlandırılır. Hepatoduodenal ligament portal triadı çevreler. Porta hepatis; vena porta, arteria hepatica propria ve safra kanalı bulunur. Karaciğer ile diyafram arasında önde falsiform ligament, arkada koroner ligament vardır. Sol-sağ triangular ligamentler koronal ligamentin parçaları olup karaciğeri diyaframa bağlar. Gastrohepatik ligament ise KC ve mideyi birbirine bağlamaktadır (1-3).

Karaciğer anatomisi iki ana biçimde tanımlanabilir: klasik/morfolojik anatomi ve fonksiyonel anatomi. Geleneksel olarak karaciğer falsiform ligaman tarafından morfolojik olarak sağ ve sol lob olarak ikiye ayrılır, sağ lobun büyüklüğü sol lobdan fazladır. Sağ lob üst yüzeyde falsiform ligamanla, posterior yüzeyde sol sagittal fossayla, anterior da ise umbilikal çentikle sınırlandırılmaktadır. Sol lob ön tarafta karaciğerin anterioru ile, arka tarafta porta hepatis ile, sağ tarafta safra kesesinin fossası ile ve sol tarafta umbilikal venin fossası ile sınırlandırılmıştır. Karaciğerin kuadrat ve kaudat lobu, karaciğerin sağ lobuna aittir (12-14).

Karaciğerin fonksiyonel anatomisinin (cerrahi anatomi) ilk aydınlatılması büyük ölçüde, karaciğerin fonksiyonel bir temelde bölümlere ayrılabilmesini gösteren Fransız cerrah ve anatomist Claude Couinaud' un 1953' te yapmış olduğu çalışmasının sonucudur, günümüzde fonksiyonel segmental anatominin değerlendirilmesinde en iyi yaklaşım budur (12). Fonksiyonel anatominin tariflenmesinde majör hepatik venler ve portal ven baz alınmıştır. Karaciğerin sağ lobu, sağ hepatik ven ile ön ve arka segmentlere ayrılırken; sol lob, sol hepatik ven ile medial ve lateral kısımlara bölünür. Portal ven ayrıca karaciğeri üst ve alt bölümlere ayırır. Couinaud sınıflamasına göre karaciğer sekiz bağımsız fonksiyonel segmente ayrılır (Şekil 1). Her segmentin hepatik arter dalı, portal dalı ve çıkış sağlayan ayrı bir hepatik ven dalı olan safra kanalından oluşan kendi portal pedikülleri vardır. Segmentlerin merkezinde hepatik arter ve portal ven ile birlikte safra kanalının bir dalı varken; periferinde hepatik venler mevcuttur. Segmentlerin numaralandırılması saat yönündedir. Sırasıyla sol lobun ön ve arka segmentleri olarak bilinen II. ve III. segmentler topluca karaciğerin sol lateral segmenti ve topografik sol lob olarak da bilinir. Segment IV, sol lobun medial segmentidir. Segment II, III ve IV topluca karaciğerin fonksiyonel sol lobunu oluşturur. Karaciğerin

fonksiyonel sağ lobu; segment V, VI, VII, VIII olmak üzere ön ve arka segmentlerden oluşur. Segment I ( kaudat lob) posteriorda yer alır (9, 12-14).



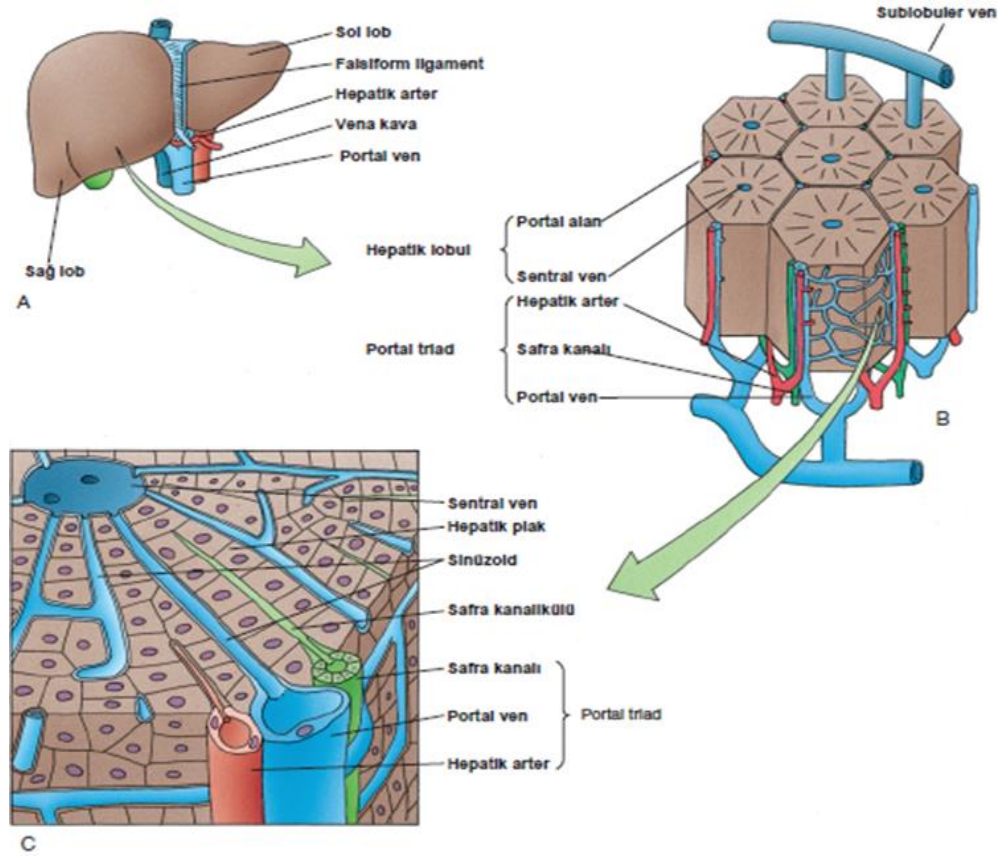
**Şekil 1.** Couinaud sınıflaması -Karaciğerin segmental anatomisi (12).

### 2.1.2. Karaciğerin embriyolojisi ve fonksiyonel histolojisi

Karaciğer, ön bağırsak (foregut) endoderminden ve mezoderminden (septum transversum) köken almaktadır. Embriyolojik dönemin 18. gününden itibaren bağırsak taslağının ön bölümünün (ön bağırsak, foregut) ventral duvarında, endodermal epitelyumun tomurcuklanmasıyla belirmeye başlar (15). Duedonumu meydana getirecek olan bu ön bağırsak bölgesinden kaynaklanan yapıya karaciğer tomurcuğu olarak da bilinen hepatik divertikulum denir. Hepatik divertikül pars hepatica ve pars sistika olacak şekilde iki kısımda gelişme gösterir. Pars hepatica denilen kranial bölümündeki hücreler hepatositlere farklılaşır ve karaciğer parankimini meydana getirir. Hepatik divertikulumun sap kısmından ana safra kanalı ve pars sistika denilen kaudal bölümünden ise sistik divertikulum meydana gelir, bu bölümden safra kesesi ve sistik kanal gelişir (15, 16).

Karaciğer parankimi, içerisinde hepatositlerin yüzlerce düzensiz tabaka oluşturduğu, merkezinde vena centralis' in (santral ven) bulunduğu binlerce küçük ( $\sim 0.7 \times 2$  mm)

hepatik lobülden (karaciğerin fonksiyonel birimleri) meydana gelir (Şekil 2). Her lobül altıgen benzeri bir yapıya sahiptir ve 3-6 portal alan içerir, bu portal alanlar daha fibröz yapıdaki bir elastik doku ile desteklenir ve portal triadı oluşturan interlobüler yapıları içerir. Portal triadı oluşturan üç interlobüler yapı vardır; içerisinde portal venin venül dalı, hepatik arterin arteriyol dalı ve safra duktusu bulunur (17).



**Şekil 2.** Hepatik lobülün yapısı (18).

Bir klasik lobülün hepatik kordonlarının arasında, portal venin ve hepatik arterin periferik dallarından oluşan ve lobüldeki santral vene açılan önemli vasküler sinüzoidler bulunur. Sinüzoidler, pencereci bir endotel (fenestralı endotel) tarafından kaplanmış vasküler boşluklardır, endotel membrandan yoksundur. Aralıklar ve fenestrasyonlar, plazmanın dar bir perisinüzoidal boşluğu (veya Disse boşluğunu) doldurmasına ve hepatositlerin mikrovillüsleri ile temas etmesine olanak sağlar. Hepatosit mikrovillüslerinin plazma ile olan bu teması, hepatositlerin özellikle besin maddelerini ve toksinleri plazmadan alabilmesi için önemlidir (17, 18).

Hepatositlerin bazolateral membranı ile hepatik sinüzoidal lümen arasındaki boşluklu bölgeye Disse alanı (perisinüzoidal boşluk) denir. Disse alanı, hepatositleri birarada tutmaya yardım eden çeşitli kollajenlerden, proteoglikanlardan ve diğer proteinlerden meydana gelen ECM' yi barındırır. Disse boşluğundaki kollajen fibriller hepatositleri birarada tutan iskele özelliği taşır. Bu iskele yapısı hasarlanır ise, fibrozis gelişir, fibrozisin ilerlemesi halinde siroz gelişir. Fibrozis erken dönemlerde geri dönüşümlü bir hasar iken, sirozun gelişmesiyle kalıcı hale gelir (19). Disse alanı ayrıca kupffer hücreleri ve hepatik stellat hücreleri (Ito hücreleri, yıldız hücreleri, yağ depolayan hücre) içerir. Kupffer hücreleri yaşlı eritrositleri tanır ve fagosite eder, hem ve demiri yeniden kullanım veya ferritin komplekslerinde depo etmek için ayrıştırır. Ayrıca bu hücreler antijen sunan hücrelerdir ve portal kanda bulunan bakteri ve debris ortamdan uzaklaştırır. Perisinüzoidal boşlukta, A vitamini ve diğer yağda çözünen vitaminleri depolayan küçük lipid damlacıklarına sahip hepatik stellat hücreler (HSC) bulunur. Rutin preparatlarda görülmesi zor olan bu mezenkimal hücreler aynı zamanda ECM bileşenlerini üretir ve kupffer hücre aktivitesini düzenlemeye yardımcı olan sitokinler de üretirler, karaciğerin yenilenmesine yardımcı olurlar (20).

Her lobülden gelen santral venler daha büyük venüllere açılır, bu venüllerde birleşerek hepatik venleri oluşturur ve vena kava inferiora boşalırlar. Kan her zaman periferden lobülün sinüzoidal lümenleri yoluyla lobülün merkezinde yer alan hepatik ven dalına akar. Safra akışı, kanın tersine yani lobülün merkezinden çevresine doğru akar. Sonuç olarak, bağırsaklarda emilen oksijen ve metabolitler ile diğer tüm toksik veya toksik olmayan maddeler önce lobülün periferik hücrelerine, ardından daha merkezi hücrelere ulaşır (17-19).

Hepatik asinus, hepatositlere kan akışının sağlanmasında ve hepatik arter dalından santral vene doğru olan oksijen gradyanında önem taşır. Hepatik asinus, iki portal triaddan en yakın iki merkezi vene uzanan düzensiz oval veya baklava biçiminde bir alan oluşturur. Hepatik lobül ve hepatik asinüs arasında temel bir fark yoktur; sadece karaciğer vaskülarizasyonunun farklı yönlerine odaklanırlar (17).

Hepatik asinusta perfüzyon ve fonksiyonlarına göre hepatositler 3 farklı bölgeye ayrılır; Zone I, periportal bölge olarak adlandırılır, oksijenden zengin kan ve besinlere yakınlığı nedeniyle perfüzyonu en iyi olan ve ilk yenilenen bölgedir. Yüksek

perfüzyonu nedeniyle glukoneogenez, beta oksidasyonu, kolesterol ve safra oluşumu ile aminoasit katabolizması gibi oksidatif olaylarda büyük rol alır. Zone II, hepatositlerin perisantral bölgesi olarak adlandırılır, zone I ile III arasında yer alır. Zone III, portal triada olan uzaklığı nedeniyle perfüzyonu en düşük olan bölgedir. İlaçların biyotransformasyonu, detoksifikasyon, glikoliz, ketogenez, glikojen sentezi, lipogenez ve glutamin oluşumunda en büyük rolü oynar (17, 18, 21).

### **2.1.3. Karaciğerin dolaşım fizyolojisi**

Karaciğer vaskülaritesi yüksek bir organ olup, istirahat halinde diğer organların aldığından fazla olmak üzere kalp debisinin %25' ini alır. Dinlenme halinde yetişkinde toplam hepatic kan akımı 1500 ile 1900 ml/dk arasındadır. Karaciğer dual (çift) kanlanma sistemine sahip olup, kanlanmasının %25 ila %30' u hepatic arter, kalan %70 ila %75' i portal ven tarafından sağlanmaktadır, bu özelliği ile diğer iç organlardan ayrılır. Hem portal ven hem de hepatic arterden gelen kan, hepatic sinüzoidlerde (hepatic arteriollerin ve portal venüllerin birleşmesiyle oluşur) birbirine karışır ve sonra daha sonra hepatic venin bir dalı olan vena centralis yoluyla lobülden dışarı akar, hepatic venler yoluyla da vena cava inferiora boşalır (22).

Hepatic arter oksijenden zengin kan taşımakta olup çölyak trunkustan ayrılan arteria hepatica communisin bir dalıdır. Portal ven ile beraber lig. hepatoduodenale içinde ilerler, porta hepatis seviyesinde sağ ve sol hepatic arter dallarına ayrılır. Bu arterler karaciğerin içinde intersegmental ve interlobüler dallarına ayrılmakta olup, vena porta ile birlikte aynı alanlara dağılırlar (22, 23).

Portal ven mide, dalak, pankreas, ince ve kalın bağırsaktan gelen besinden zengin, oksijenden fakir venöz kanı karaciğere taşır. Pankreas boynunun arkasında superior mezenterik ven ve inferior mezenterik venin katıldığı splenik venin birleşmesiyle meydana gelir. Portal venin uzunluğu 9-10 cm, genişliği 1.2 cm' dir. Valfsiz bir yapıya sahip olup, porta hepatis seviyesinde sağ ve sol dallarına ayrılır. Portal venin dalları karaciğerde segmentlere göre dağılım göstermektedir (23).

Hepatic sinüzoidler intralobüler venlere drene olur ve bunlar sonunda vena cava inferiora drene olan hepatic venleri oluşturmak üzere birleşerek sublobüler damarlar

oluştururlar. Hepatik venöz kan, hepatik venler yoluyla inferior vena cava'ya geri döner. Sağ, orta (veya merkezi) ve sol hepatik ven olmak üzere üç ana hepatik ven vardır. Sol hepatik ven iki ile üç numaralı segmentlerin kanını alır. Orta hepatik ven genellikle üç damarın en küçüğüdür, dört ve sekiz numaralı segmentlerin kanını alır ve sıklıkla sol vene, vena kava inferiora katılmadan hemen önce açılır. Sağ hepatik ven sağ lobun kanını alır ve vena kava inferiora direk boşalır (23, 24).

Karaciğer zengin bir lenfatik ağa sahip olup, vücuttaki lenf sıvısının %35-50' si karaciğer tarafından üretilmektedir. Karaciğer yüzeysel ve derin lenf damarlarının çoğu sırasıyla porta hepatisteki lenf nodlarına, oradan çölyak lenf nodlarına geçerek ductus thoracicus' a açılır (24).

#### **2.1.4. Karaciğerin fonksiyonları**

Karaciğer, diğer işlevlerinin yanı sıra metabolizmayı, bağışıklığı, sindirimi, detoksifikasyonu, vitamin depolamayı desteklemeye yardımcı olan bir dizi işlevden sorumlu insan vücudunda önemli bir organdır. Fonksiyonları göz önüne alındığında hem ekzokrin hem de endokrin bez işlevi görür. İşlevleri şu şekilde özetlenebilir: safranin oluşumu ve salgılanması, hem molekülünün konjuge olmayan bilirubine parçalanması ve konjuge edilmesi, serum glukozu için bir tampon görevi görmesi ve glikojenin depolanması, üre sentezi, kolesterol ve yağ metabolizması, pıhtılaşma faktörleri de dahil olmak üzere birçok plazma proteininin sentezi ve endokrin salgılanması, demir ve bakır depolanması, pek çok ilaç dahil alınan toksinlerin parçalanması (detoksifikasyon) ve konjugasyonu, bakteriyel patojenlerin kandan temizlenmesi, bazı steroid hormonlarının ve vitamin D' nin işlenmesi (25). Bazı fonksiyonları detaylandırarak olursak;

***Safra üretimi ve salınımı:*** Safra, böbrekler tarafından atılamayan maddelerin atılmasına yardımcı olduğu, safra tuzları ve asitlerinin salgılanması yoluyla lipidlerin emilimine ve sindirimine yardımcı olduğu için önemli bir solüsyondur. Safra hepatositler tarafından üretilir ve diğer maddelere ek olarak su, elektrolitler, safra tuzları, safra asitleri, kolesterol, safra pigmenti, bilirubin ve fosfolipidlerden oluşur. Günlük 500 - 1500 ml civarında safra salgılanmaktadır. Safra asitleri karaciğer tarafından kolesterolden sentezlenmekte olup, kolesterolün vücuttan atılması için safra

başlıca yoldur. Safra sıvısının neredeyse tamamı, distal ileum başta olmak üzere, ince bağırsaklarda geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer (26).

***Endojen ve eksojen maddelerin detoksifikasyonu ve metabolizması:*** Yağda çözünen ilaçlar vücut tarafından atılamazlar ve karaciğer bunları suda çözünen formülasyonlara dönüştürmekten sorumludur, böylece vücuttan atılabilirler. Karaciğerde endojen ve eksojen bileşiklerin metabolizmasında yer alan sitokrom P450 (CYP 450) sistemi ve sitokrom olmayan P450 enzimleri vardır. Vücudumuzda salgılanan birçok hormon ve elektrolitin yıkım ve atılımından sorumludur. KC detoksifikasyon fonksiyonunu; oksidasyon, asetilasyon, metilasyon, konjugasyon ve esterifikasyon gibi işlemlerle yerine getirir (12, 13).

***Karbonhidrat metabolizması:*** KC glikojenin depolanması, galaktoz ve früktozun glikoza çevrilmesi, glukoneogenez ve karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinin oluşturulması gibi birçok önemli fonksiyon yürütür (27, 28).

***Lipid metabolizması:*** Karaciğerin lipid metabolizması üzerindeki fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir: Yağ asitlerinin hızlı beta oksidasyonu ile asetoasetik asit oluşumu, başta şilomikronlar olmak üzere LDL - HDL - VLDL gibi lipoproteinlerin üretimi, kolesterol ve fosfolipidlerin sentezi, protein ve karbonhidratların lipidlere dönüştürülmesidir (27).

***Protein metabolizması:*** KC, kendi için gerekli proteinlerin sentezinin yanı sıra, çeşitli plazma proteinlerini (albümin, fibrinojen, apolipoproteinler, transferrin ve diğerleri) de sentezlemektedir. KC' in protein metabolizmasındaki fonksiyonları; aminoasitlerin deaminasyonu, amonyağın üreye dönüşümü, plazma proteinlerinin sentezi, farklı aminoasitlerin sentez ve birbirine dönüşümünü kapsamaktadır (27).

***Vitaminlerin depolanma ve metabolizması:*** Yağda çözünen (A, D, E, K) vitaminlerin ve B12 vitamininin ana depo yeri karaciğerdir (27).

***Hematolojik fonksiyonlar:*** Kanın pıhtılaşmasında görevli proteinlerin büyük kısmı KC' de sentezlenmektedir. Fibrinojen (faktör I) , protrombin (faktör II) ve faktör V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII' nin sentezi KC' de olur. Faktör II ile VII, IX ve X' un sentezi için K vitamini gereklidir. Embriyolojik dönemde hematopoetik sistemin temel hücrelerinin esas üretim yeri karaciğerdir (26, 27).

## 2.2. Karaciğer Fibrozisi

### 2.2.1. Tanım ve etiyoloji

Fibrozis terimi, parankimal organlarda aşırı bağ dokusu birikimini tanımlamak için kullanılır. Karaciğer fibrozisi, hepatik hasarı takiben ECM birikimi ile karakterize geri dönüşümlü bir yara iyileşme tepkisidir, kronik karaciğer hasarı olan hemen hemen tüm hastalarda, kısmen karaciğer hastalığının nedenine ve konakçı faktörlerine bağlı olarak değişen oranlarda gelişir (1). Fibrozisin gelişimi genellikle birkaç ay ile yıllarca devam eden hasarlanma gerektirir. Hasar akut ya da kendi kendini sınırlayan ise, bu değişiklikler geçici olup karaciğer yapısı normal işlevine geri döner (3). Bununla birlikte, hasarın devam etmesi halinde, kronik inflamasyon ile ECM birikimi devam eder ve bu da karaciğer parankiminin ilerleyici bir skar dokusu ile yer değiştirmesine yol açar (1, 3, 29).

Kronik karaciğer parankim hastalıklarında prognozun belirlenmesi ile sürecin yönetiminde, fibrozis miktarı önemli oranda rol oynamaktadır. Fibrozis tedavi edilmediği takdirde, siroz ve HCC' ye kadar ilerleyebilmektedir (1, 3, 4, 29, 30). Fibrozis başlangıç dönemlerinde geri dönüşümlü iken, fibrozisin ilerlemesi siroza yol açabilmektedir. Fibrozisin geri döndürülemeyen hale geldiği nokta halen tam olarak anlaşılacakla birlikte, artan kanıtlar hepatik sirozun erken evrelerinin dahi geri döndürülebilir olabileceğini düşündürmektedir (29, 31-35)

Kronik karaciğer hastalıklarının çoğu fibrozis ile ilişkili olup, parankimal hasar ve inflamasyon ile karakterizedir. Hepatik fibrozis; uzun süreli aşırı alkol tüketimi, biliyer hastalıklar, otoimmün hepatit, ilaçlar, metabolik bozukluklar, kronik viral hepatit veya NASH varlığı gibi bir dizi patojenik faktör ve toksik maruziyetin etkisinden kaynaklanabilir (2).

Fibrozis gelişiminin farklı paternleri, etiyolojileri, hasarlanma bölgesi (örneğin portal veya santral), ilgili fibrojenik hücrelerin kaynağı ve baskın olan fibrojenik mekanizmalar temelinde tanımlanmıştır (36). Kronik hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV), arayüz hepatiti ve portal-santral ven köprüleşme nekrozu ile karakterize edilen, portal-merkezi fibrotik septa oluşumuna neden olan köprüleşme fibrozunun başlıca nedenleridir. Perisinüzoidal veya perisellüler fibroz tipik olarak alkole

sekonder bozukluklarda ve NASH' de rastlanır. Alkole bağı fibrozis, sinüzoidler veya hepatositler etrafındaki Disse boşluğunda ECM' nin birikmesi ile karakterizedir. Biliyer fibrozis, KC nodüllerini çevreleyen porto-portal fibrotik septaların oluşumuna yol açan safra kanalları ve periduktüler miyofibroblastların proliferasyonunu içerir. Santral-santral fibrotik septa ile karakterize olan sentrolobüler fibrozisin ana nedeni venöz çıkış yolu obstrüksiyonuna bağılı durumlardır (37).

#### **2.2.1.1. Kronik viral hepatitler**

Kronik HBV ve HCV gibi viral enfeksiyonlar, karaciğer fibrozu gelişimi için önemli bir risk oluşturur. Kronik viral hepatitte, fibroz genellikle portal alanda başlar (38). Büyük olasılıkla patogenezi, viral proteinlerin ve viral replikasyonun baskısı altında oksidatif stres, hepatik steatoz, artan demir depoları ve artan hepatosit apoptoz hızı dahil olmak üzere hem viral hem de konakçıya özgü faktörlerin bir kombinasyonunu içerdiğinden çok faktörlüdür. HBV enfeksiyonu durumunda, çalışmalar HBV' nin X proteininin hepatositler tarafından doğrudan transforme edici büyüme faktörü - beta' nın (TGF- $\beta$ ) salgılanmasını indüklediğini ve dolayısıyla HSC' lerin parakrin aktivasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (39).

#### **2.2.1.2. Non - Alkolik Steatohepatit (NASH)**

Non - Alkolik yağlı karaciğer hastalıkları (NAYKH) ve alt tipi NASH, genellikle metabolik sendromu olan veya obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve insülin direnci gibi bileşenlerin olduğu kişilerde görülür. NASH nadiren yalnızca inflamasyon ve/veya apoptoz/nekroz olarak kendini gösterir, çoğu zaman karaciğer fibrozu da eşlik eder. Bugüne kadar, NASH ile ilişkili karaciğer fibrozunun patogenezi tam olarak anlaşılammıştır (40). Çok sayıda çalışma tarafından sağlanan kanıtlar, obezite, insülin direnci ve fibrozisin ilerlemesini tek bir kısır döngüde birbirine bağlamaktadır. Aynı faktörlerin hepatik fibrozis ile ilişkileri de bilinmektedir (41). Örneğin, viseral adipoz kompartmanın kütlesiyle orantılı olarak üretilen iyi bilinen adipokin olan leptin, kupffer hücreleri ve makrofajlar tarafından fagositik aktivite ve sitokin salgılanmasını, ayrıca endotel hücrelerinin proliferatif ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) üreten aktivitelerini uyararak fibrojenezini artırır (42, 43). Bir başka adipokin olan resistin, hem MCP-1 hem de interlökin-8 (IL-8) ekspresyonunu artırarak ve ayrıca

transkripsiyon faktörü NFkB'yi aktive ederek HSC' de proinflamatuvar etkiler gösterir (43). Yukarıda bahsedilen örneklerden, NAYKH ile ilişkili karaciğer fibrozunun patogenezinin ilk aşamalarının, esas olarak aşırı viseral adipoz tarafından üretilen çözünür faktörlere ve kan dolaşımındaki çözünür yağ parçacıklarının çarpık dağılımına bağlı olduğu düşünülebilir.

#### **2.2.1.3. Kolestatik karaciğer hastalığı**

Kolestaz, karaciğer fibrozunun iyi bilinen bir başka nedenidir. Primer biliyer kolanjit (primer biliyer siroz), primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon başlıca kolestaz sebepleri arasında sayılabilir. Kolestaz, hem otokrin hem de parakrin faktörleri içeren karmaşık bir düzenleyici ortam yoluyla intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanalı sistemlerinin kolanjiyosit epitel proliferasyonunu tetikler (44). Kolestaz için fibrotik reaksiyondaki birincil oyuncular, nötrofiller tarafından yayılan ve bu oksidatif stresten kaynaklanan inflamatuvar yanıtlardır. Fibrotik reaksiyon, hareketsiz HSC' nin miyofibroblast dönüşümü için uygun ve fibroblastlardan zengin olan karaciğerin portal alanında başlar (38, 45).

#### **2.2.1.4. Alkole bağlı karaciğer fibrozisi**

Aşırı ve kronik alkol tüketimi, karaciğer fibrozisi ve sirozun önemli bir etyolojik faktörüdür. Etanolün parçalanma süreci, iki pro-fibrotik ajan, asetaldehit ve ROS üretir. Alkol metabolizması için birincil bölge olan hepatositlerde, asetaldehit ve ROS bol miktarda üretilir, daha sonra dışarıya salınır ve HSC' lere girerler (38). Asetaldehit, kollajen transkripsiyonunu ve TGF-β1 sentezini artırır. ROS' a maruz kalma, HSC' leri çeşitli proinflamatuvar faktörlere karşı duyarlı hale getirir ve karaciğerdeki fibrotik değişikliklere katkıda bulunan inflamatuvar mediatörlerin üretimini ortaya çıkarır (45). Alkolik karaciğer hastalığında karaciğerdeki fibrotik değişiklikler perisantral ve perisinüzoidal alanlarda başlar (37, 38, 45).

#### **2.2.1.5 Karaciğer fibrozisinin diğer nedenleri**

Otoimmün hepatitte, hepatositlerde anormal HLA (human leukocyte antigen) tip 2 prezentasyonu olduğundan, karaciğere karşı hücre aracılı bir immun yanıt meydana gelir ve bu da karaciğer fibrozisine neden olur (46). Şistozomiyaz gibi paraziter enfeksiyonların ileri karaciğer fibrozisini ve portal hipertansiyonu tetiklediği

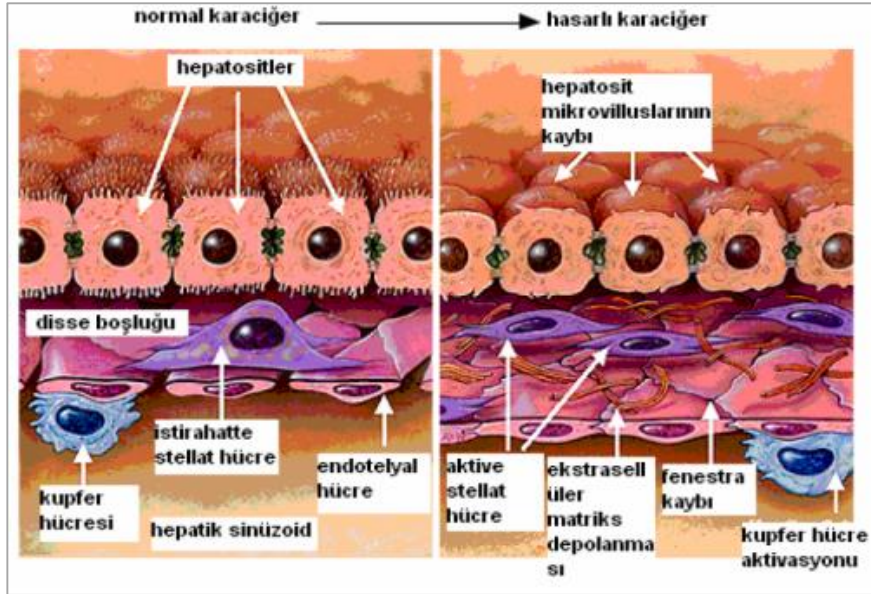
gösterilmiştir (47). Hemokromatoz ve Wilson hastalığı gibi metabolik bozukluklara tipik olarak kronik hepatit ve fibrozis eşlik eder. Herediter hemokromatozda, karaciğer dahil doku ve organlarda aşırı demir emilimi ve birikmesi, HFE (high-iron) genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (48). Wilson hastalığı veya hepatolitiküler dejenerasyon, karaciğerde bakır birikimine yol açan genetik bir bozukluktur ve bakırı taşıyan ATPaz (ATP7B) mutasyonundan kaynaklanır (49). Sağ kalp yetmezliği, hepatik venöz çıkış yolu obstrüksiyonu veya hepatik venlerin trombozu (Budd-Chiari sendromu) gibi konjestif nedenler sonucunda da karaciğer fibrozisi meydana gelebilir (50). Ayrıca, nadir de olsa N-nitrosodimetilamin, karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) veya tiyoasetamid gibi toksinlere veya kimyasallara kronik maruz kalma hepatik fibroze yol açar (51).

### **2.2.2. Patogenez**

Hepatik fibrozis, karaciğer hasarını takiben ECM birikimi (fibrojenez) ile karakterize geri dönüşümlü bir yara iyileşme tepkisidir. ECM normal ve fibrotik karaciğerin yapı iskelesini oluşturan bir grup makromolekül anlamına gelir, yapısında en çok kollajenler bulunur. Normal karaciğerde, sinüsoidlerin çevresinde düşük yoğunluğa sahip, bazal membran benzeri tip IV ve tip VI kollajen bulunurken; tip I, III, V ve XI (fibriler kollajen) kollajen kapsülde, büyük damarların çevresinde ve portal triadda bulunur. Fibroziste özellikle tip I ve IV kollajenin miktarı artmaktadır. Ayrıca ECM'de bulunan fibronektin, laminin, tenascin gibi glikoproteinler, proteoglikanlar ve matriküler proteinler de fibroziste artmaktadır (52).

Karaciğer fibrotik hale geldikçe, ECM' de nicel ve nitel önemli değişiklikler meydana gelir. Kollajen içeriği toplamda 3 ila 10 kat artar. Düşük yoğunluklu matriksin interstisyel tiple değişmesinin hepatositler, HSC ve endotel hücrelerinin işlevi üzerinde sonuçları vardır ve kısmen ilerlemiş fibrozlu hastalarda gözlenen sentetik ve metabolik işlev bozukluğunu açıklar. Yüksek yoğunluklu matriks aynı zamanda HSC' yi aktive ederek hepatosit mikrovilluslarının kaybına ve endotelial fenestrasyonların kaybolmasına yol açar, bu da solütlerin sinüzoidden hepatositlere taşınmasını bozar ve böylece hepatosit disfonksiyonuna daha fazla katkıda bulunur

(Şekil 3). Aynı zamanda, karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinin değişen işlevi fibrozisi teşvik edebilir ve rejenerasyonu engelleyebilir (53).



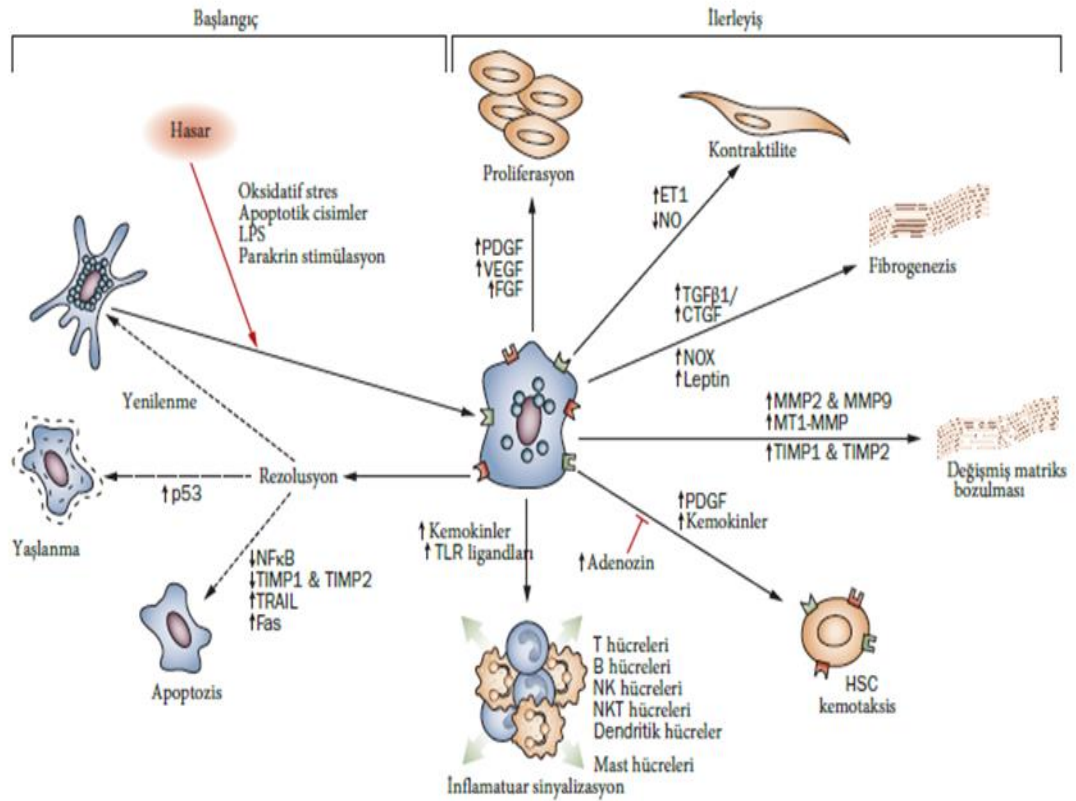
Şekil 3. Karaciğerin hasar yanıtı (54).

Hepatik fibrozisin anlaşılmasındaki büyük ilerleme, ECM' nin hücresel kaynaklarının tanımlanması ile sağlanmıştır. HSC (Ito, liposit, yağ depolayan veya perisinüzoidal hücre) normal ve fibrotik karaciğerde ECM' nin birincil kaynağıdır (55). Disse boşluğunda yer alan HSC, parankimal olmayan popülasyonun üçte birini veya normal karaciğerdeki yerleşik hücrelerin toplam sayısının yaklaşık yüzde 15' ini temsil eder (56). Hepatik hasar sırasında HSC, A vitamini bakımından zengin hareketsiz bir hücreden proliferatif, fibrojenik ve kontraktıl miyofibroblastlara geçişe uğrar (57). Karaciğerdeki fibrojenik hücreler sadece hareketsiz HSC' den değil, aynı zamanda portal fibroblastlardan ve potansiyel olarak dolaşımdaki fibrositlerden, kemik iliğinden ve epitelyal-mezenkimal hücre geçişinden de elde edilir (55, 58, 59).

Fibrozis, ECM üretimi ve yıkımı arasındaki dengeyi yansıtır. ECM yıkımı, hepatik fibrozda önemli bir olaydır. ECM' nin matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından erken yıkımı, hücre fonksiyonu üzerinde zararlı etkileri olan skar matriksi ile yer değiştirmesini hızlandırır (60). MMP matriks komponentlerini yıkan kalsiyum-çinko bağımlı enzimlerdir, metalloproteinazların doku inhibitörleri ise (TIMP: Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases) oluşan matriksin yıkımını engeller. Kronik bir hasarda TIMP artar, MMP' yi inhibe eder ve fibröz matriks birikimi olur (61, 62).

MMP' ler, substrat spesifliklerine göre beş kategoriye ayrılır: İnterstisyel kollajenazlar (MMP-1,8,13), jelatinazlar (MMP-2,9) ve fibroblast aktivasyon proteini), stromelisinler (MMP-3,7,10,11), membran tipi (MMP-14,15,16,17,24,25) ve elastini parçalayan metalloelastaz (MMP-12). MMP-1, fibrotik karaciğerdeki başlıca kollajen olan tip I kollajeni parçalayabilen ana proteazdır (63).

HSC' ler fibrojenik sürecin anahtar efektörleridir. Aktive HSC' nin fonksiyonları arasında; ECM komponentlerin sentezi ve remodellingi, MMP sentezi, sitokin ve çeşitli büyüme faktörlerinin sentezi, sinüsoidal kan akımı, kontraksiyon ve dilatasyonu, portal basınç düzenlenmesi, karaciğerin rejenerasyonu ile yara iyileşme yanıtında fibröz matrisin oluşturulması bulunur (64). HSC aktivasyonu iki ana aşamadan oluşur: Hücreleri diğer sitokinlere ve uyarılara duyarlı kılan, gen ekspresyonu ve fenotipteki erken değişiklikleri ifade eden, çoğunlukla parakrin uyarımdan kaynaklanan başlatma evresi. Bu uyarıların aktifleştirilmiş fenotipin korunması ve fibrozis oluşturma üzerindeki etkilerinden kaynaklanan otokrin ve parakrin uyarımlar tarafından düzenlenen ilerleme evresi (65), (Şekil 4).



Şekil 4. Hepatik hasar sonrası HSC aktivasyonu (66).

### 2.2.2.1 Başlatma evresi

Preinflamatuvar aşama olarak da bilinir. HSC aktivasyonu sırasında gözlemlenen en erken değişiklikler; sinüzoidal endotel, kupffer hücreleri ve infiltrate edici inflamatuvar monositler, hepatositler ve trombositler dahil olmak üzere tüm komşu hücre tipleri tarafından parakrin stimülasyonundan kaynaklanır. Hasar ile birlikte endotel hücreleri fibronektin ve TGF- $\beta$ 1 sentezini arttırıp HSC' yi aktive etmede rol alır (67). Trombositler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF- $\beta$ 1 ve epidermal büyüme faktörü (EGF) salgılayarak bir başka önemli parakrin uyarıcı kaynağıdır. Hem parakrin hem de otokrin kaynaklardan türetilen TGF-  $\beta$ 1, en iyi karakterize edilmiş ve en güçlü fibrojenik sitokindir (68).

Monosit infiltrasyonu ve aktivasyonu da HSC aktivasyonuna katkıda bulunur. Kupffer hücreleri, sitokinlerin (özellikle TGF- $\beta$ 1) ve ROS/lipid peroksidlerin aracılığıyla HSC tarafından matriks sentezini, hücre proliferasyonunu ve retinoidlerin salınımını uyarır (69). Hepatositler güçlü bir fibrojenik lipid peroksid kaynağıdır. Hasarı takiben hepatosit apoptozu, FAS' ın (apoptozu neden olan bir protein) aracılık ettiği bir süreç yoluyla HSC oluşumunu teşvik eder. Parankimal hücrelerin apoptozu da önemli bir inflamatuvar uyarıcıdır (70).

Lenfositler, özellikle CD4 T-yardımcı lenfositler, sitokin üretimi yoluyla HSC' leri aktive edebilir. Önceki deneysel modeller, karaciğer hasarı sırasında, T-yardımcı lenfositlerin bir alt kümesi olan Th2 lenfositlerinin, Th1 lenfosit alt kümesine kıyasla daha fibrojenik olduğunu ima eder (71).

Hepatosit mitokondriyal hasarından ve nitrik oksit sentaz 2' nin (NOS2) indüksiyonundan kaynaklanan nitrozatif stres de karaciğer fibrozisinin gözden kaçan bir nedeni olabilir (72). Hipoksi tipik olarak aynı zamanda hasar mekanizmasının bir bileşenidir, fibrojenik ve anjiyojenik sinyalleşmeye katkıda bulunur (73). Başlangıç evresi sonrası HSC kendi sentezlediği sitokinler ve büyüme faktörleri ile otokrin olarak ilerleme evresine girmektedir.

### 2.2.2.2. İlerleme evresi

HSC aktivasyonunun sürdürülmesi, hücre davranışında en az yedi farklı değişikliği içerir: proliferasyon, fibrojenez, kemotaksis, kontraktilite, retinoid kaybı, matriks

yıkımı, lökosit kemotaksisi ve sitokin salınımı (Şekil 4). Bu değişiklikler sonucunda, ECM artmaktadır. Örnek olarak, proliferasyon ve kemotaksis, hücre başına daha fazla matriks üretiminin yanı sıra artan sayıda kollajen üreten hücreye yol açar. HSC tarafından sitokin salınımı, enflamatuar ve fibrojenik doku tepkilerini güçlendirebilir ve matriks proteazları, normal matriksin tipik bir yara "skarı" ile değiştirilmesini hızlandırabilir (74).

PDGF, tanımlanan en güçlü HSC mitojeni sitokindir (74). PDGF reseptörlerinin stellat hücre aktivasyonunun erken evrelerinde uyarılması, bu güçlü mitojene karşı duyarlılığı artırır (75). HSC' de mitojenik aktiviteye sahip ve fibrogenezde potansiyel bir rolü olan diğer bileşikler arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombin ve reseptörü, EGF, TGF-alfa, IGF-1 ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi sitokinler de yer alır (76-78).

HSC matriks üretimini ve skar oluşumunu arttırarak fibrosise etki eder. Karaciğerdeki fibrotik dokunun en önemli bileşeni tip I kollajendir. Tip I kollajen üretimi için en güçlü stimulus, hem parakrin hem de otokrin kaynaklardan salınan TGF- $\beta$ ' dır. TGF- $\beta$  ayrıca hücrel fibronektin ve proteoglikanlar dahil olmak üzere diğer matris bileşenlerinin üretimini de uyarır (79, 80). TGF- $\beta$ , çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanır; üç ana izoformu vardır (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 ve TGF- $\beta$ 3). TGF- $\beta$ 1 esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından üretilir ve karaciğer fibrozunda rol oynayan başlıca izoformdur. TGF- $\beta$ 1 spesifik serin-treonin membran reseptörleri olup, intrasellüler sinyal SMAD moleküler yolağı ile olmaktadır. TGF- $\beta$ 1, MMP ve TIMP sentezini de stimüle ederek yeni oluşan matrisin yıkımını etkilemektedir (81).

HSC' nin kontraktilite özelliği kazanması, karaciğer fibrozu sırasında portal dirençteki erken ve geç artışların önemli bir belirleyicisi olabilir. Son dönem sirozun tipik kollajen bantları çok sayıda aktif HSC içerir. Bunlar, sinüzoidleri daraltarak ve sirotik karaciğeri kasarak portal kan akışını engeller (82).

Sitokin ve büyüme faktörlerinin dışında ECM bileşenleri de direk HSC aktivasyonunu sağlar. İntegrin, discoidin domain reseptör, dystroglycan gibi spesifik membranöz reseptörler matriks ve hücre içi sinyal ileti yolları arası bağlantıyı sağlayarak HSC' yi aktive ederler (83).

### **2.2.3. Tanı metodları**

Karaciğer fibrozisi dünya çapında önemli bir sorundur. Hepatik fibrozisin doğru teşhisi; hastalığın evresini belirlemek, hastanın prognozunu değerlendirmek ve tedavi yanıtlarını tahmin etmek için en önemli faktördür (5). Hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için doğru, tekrarlanabilir ve kolayca uygulanabilen yöntemlerin olmaması, karaciğer hastalıklarında hem klinik yönetim hem de araştırma için ana sınırlama olmuştur (2). Hepatik fibrozisin tanı metodları arasında; karaciğer iğne biyopsisi, serolojik testler ve görüntüleme yöntemleri yer alır.

#### **2.2.3.1. Karaciğer iğne biyopsisi**

Perkütan karaciğer biyopsisi ilk kez 1883' te Paul Ehrlich tarafından Almanya' da gerçekleştirilmiştir. Menghini tarafından 1958 yılında karaciğer ince iğne biyopsisi tekniğinin geliştirilmesiyle, yöntem tüm dünyada kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (84). Karaciğer biyopsisi ve histopatolojik inceleme hepatic fibrozisin değerlendirilmesi ve evrelemede altın standart olarak kabul edilmektedir (85, 86). Bu metod, doktorların yalnızca fibrozis hakkında değil; aynı zamanda inflamasyon, nekroz, steatoz, hepatic demir veya bakır birikimi gibi diğer birçok karaciğer hasarlanma süreci hakkında da tanısal bilgiler elde etmelerini, histolojik analize dayalı tedavi planlarının geliştirilmesini, tedavi yanıtının değerlendirilmesini sağlar. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan birçok çalışma, karaciğer biyopsisinin birçok sınırlamasının olduğunu ve invaziv olduğu için çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Karaciğer biyopsisinin değişken erişilebilirlik, yüksek maliyet, örnekleme hataları ve patolojik yorumların gözlemciler arası değişkenliğinden kaynaklanan yanlışlık dahil olmak üzere birçok önemli dezavantajı açıkça vurgulanmaktadır (87). En sık görülen komplikasyonlar ağrı ve hipotansiyon, ve en ciddi komplikasyonlar olarak intraperitoneal kanama ve biliyer sistem yaralanması ile birlikte karaciğer biyopsisine bağlı morbidite ve mortalite açısından küçük ama önemli bir risk vardır. Çalışmalar karaciğer biyopsisi sonrası hastaneye yatış riskinin %1-5, ciddi komplikasyon riskinin %0.57 ve ölüm oranlarının %0.009 ile %0.12 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır (88, 89). Bu nedenlerden dolayı, bazı hastalar karaciğer biyopsisinden vazgeçmeyi tercih edebilir ve önemli prognostik etkileri olan karaciğer fibrozisinin evresini bilemeyebiliriz.

İdeal bir karaciğer biyopsi örneği 1 - 3 cm boyunda, 1.2 - 2 mm çapında olmalı ve mümkünse tek parça olmalıdır. Genellikle yaygın karaciğer hastalığının değerlendirilmesi, teşhisin yapılması için en az 1.5 - 2 cm uzunluğunda bir örnek yeterlidir. Örnekte bulunan portal alan sayısı önemlidir; çoğu hepatolog, özellikle hasarın boyutunun portal alanlar arasında değişebildiği kronik karaciğer hastalığı vakalarında, en az 6 ila 8 portal alan içeren bir biyopsi örneğinde hemfikirdir. Yetersiz biyopsi örneği, fibrozisin gerçek değerinin altında çıkmasına sebep olabilir (86). Kronik viral hepatit için mevcut öneri, biyopsinin en az 2 cm uzunluğunda (1.4 mm çap) olması ve en az 11 tam portal alan içermesi gerektiğidir (90).

Karaciğer hastalığını değerlendirmek için karaciğer biyopsisinin aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli sınırlamaları vardır: Biyopsi örneği karaciğerin sadece 1/50.000' ini yansıttığından karaciğeri tamamıyla değerlendirebilmek mümkün olmamakla birlikte siroz gibi önemli tanılar atlanabilmektedir, biyopsi farklı gözlemciler arasında ya da aynı gözlemci tarafından farklı bir zamanda, farklı şekilde raporlanabilmektedir. Biyopsi sonrası hastanın 4-6 saat yatışı yapılarak takibi gerekmekte, komplikasyon olması halinde hospitalizasyon süresi uzamakta ve ek maliyet oluşabilmektedir. Hastalarda hafif karın ağrısından ciddi kanamaya kadar, çeşitli komplikasyonlar da görülebilmektedir. Biyopsi işleminin uygulanmasında hastanın uyumu ve koagülasyon durumu, işlemi uygulayacak klinisyenin deneyimi işlemin yapılabilirliğini kısıtlamakta ve ayrıca sonuçları etkileyebilmektedir (91-93).

Kronik karaciğer hastalığına yönelik histolojik temelli skora sistemleri, hastalığın ilerlemesini karakterize edebilmek ve tahmin etmek, prognozu belirlemek, tedavi stratejilerine rehberlik etmek ve klinik çalışmalarda standartlar sağlamak için kullanılır. Yaygın olarak kullanılan skora sistemleri Knodell skoru/histolojik aktivite indeksi (HAI), Ishak skoru (modifiye Knodell skora sistemi) ve Metavir skorudur. Bu skora sistemleri, hem nekroinflamatuvar aktivitenin (derece) hem de fibrozis evresinin tanımlarını içerir. Skora sistemleri arasındaki önemli bir fark, fibrozisin evrelemesindedir. Fibrozisi tanımlamak için daha fazla aşama içeren puanlama sistemleri, zaman içinde fibrozisteki küçük değişiklikleri daha iyi belgeleyebilir. Ishak fibrozis skoru 7 evreli olup (0-6), 4 ve 5 evreli diğer fibrozis skorlarından (Knodell ve Metavir) daha fazla bilgi sağlar (94-96).

Fibrozis ve nekroenflamasyonu değerlendirmek için evreleme (stage) ve derecelendirme (grade) yöntemleri kullanılır. Basit olan sistemler hafif, orta ve şiddetli gibi tanımlamalar kullanırken, kompleks sistemler daha fazla bilgi sağlama yeteneğine sahiptir. Grade nekroenflamatuvar lezyonlar için verilen skorlar toplamıyla hastalığın ilerleme hızı ve şiddeti hakkında bilgi verirken; stage fibrozisin yerleşimi, yaygınlığı ve karaciğer yapısında meydana getirdiği değişikliklere göre tanımlanır. Bu amaç ile kullanılan birden fazla kompleks sistem bulunmaktadır (97).

Bu kompleks sistemlerden yaygın olarak kullanıma giren, 1981' de ilk olarak Knodell ve arkadaşları tarafından tanımlanan Histolojik Aktivite İndeksi' dir (HAİ) ve Knodell skoru olarak adlandırılır. Knodell skoru periportal=köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ile fibrozisin histolojik değerlendirmesine dayanan bileşik bir skordur, toplam skor 0-22 arasında değişmektedir. Evrelemede; fibrozis yok (0), portal genişleme (1), köprüleşme fibrozisi (3) ve siroz (4) olmak üzere 4 evre kullanılır. Knodell skorunun bir sınırlaması, tek bir bileşik skora ulaşmak için nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisi birleştirmesidir, bu nedenle fibrozisdeki değişikliklere nispeten duyarsızdır. Bu önemlidir, çünkü kronik karaciğer hastalığının birçok sekeline yol açan, başlı başına inflamasyon değil fibrozisdir. Ek olarak, hastalar belirgin derecede farklı fibrozis derecelerine sahip olmalarına rağmen aynı Knodell skoruna sahip olabilirler (97).

Knodell skoruna yönelik bazı teknik eleştiriler, 1995' de Ishak (Knodell ile birlikte çalışan patolog) tarafından Modifiye Knodell (Ishak) skoru olarak adlandırılan, nekroinflamatuvar aktivitenin (derece) fibrozis evresinden ayrı kategorize edildiği bir formla sonuçlanmıştır (95). Modifiye HAİ; periportal veya periseptal interface (arayüz) hepatiti (A), konfluent (birleşik) nekroz (B), fokal litik nekroz-apoptoz ve fokal inflamasyon (C), portal inflamasyon (D) gibi nekroinflamatuvar bileşenler ile derecelendirme yapmaktadır, toplam skor 0 ile 18 arası olmaktadır (Tablo 1). Evrelemede; fibrozis yok (0), portal genişleme (1,2), köprüleşme fibrozisi (3,4,5) ve siroz (6) olmak üzere toplam 7 evre kullanılmaktadır. Histopatolojik incelemeyle karaciğerdeki fibrozisin ve inflamasyonunun değerlendirilmesi için sıklıkla Modifiye Knodell (Ishak) skoru kullanılmaktadır (Tablo 2) (95, 97).

Bir diğer sistem olan Metavir skorlama sistemi HCV' li hastalar için özel olarak tasarlanmış basit bir skorlama sistemidir. Ishak skoru gibi, nekroinflamatuvar aktivite (derece), fibrozis evresinden ayrı olarak kategorize edilir. Nekroinflamatuvar aktivitenin derecesine göre kronik hepatitin aktivite yok (A0), hafif (A1), orta (A2) ve şiddetli aktivite (A3) olacak şekilde derecelendirilmesi yapılmaktadır. Aktivite derecesi periportal arayüz hepatiti (piecemeal nekroz) ve parankimal hasarın (apoptoz ve/veya fokal litik nekroz) ciddiyetinin entegrasyonu ile değerlendirilir. Fibrozis skoru (F) şu şekilde evrelendirilir: Fibrozis yok (F0), septasız portal fibrozis (F1), nadir septalı portal fibrozis (F2), sirozsuz çok sayıda septa (F3) ve siroz (F4) olmak üzere 5 evre kullanılmaktadır (Tablo 2) (94, 97, 98).

**Tablo 1.** Modifiye HAI derecelendirme sistemi (95).

<b>A. Periportal veya periseptal interface (arayüz) hepatiti</b>	
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>B. Konfluent (birleşik) nekroz</b>	
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 köprüleşme	5
Panasier veya multiasier nekroz	6
<b>C. Fokal litik nekroz - apoptoz ve fokal inflamasyon</b>	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük büyütmede)	4
<b>D. Portal inflamasyon</b>	
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

**Tablo 2.** Knodell, Ishak ve Metavir evrelemeleri (97).

Knodell evrelemesi		Ishak Evrelemesi		Metavir Evrelemesi	
Fibrosis yok	0	Fibrosis yok	0	Fibrosis yok	F0
Portal fibrozis	1	Bazı portal alanlarda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa	1	Portal fibrosis (septa olmadan)	F1
		Çoğu portal alanda fibröz yayılma ± kısa fibröz septa	2		
Köprüleşme fibrozisi	3	Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme	3	Portal fibrosis (Az sayıda septa)	F2
		Portal alanlara fibröz yayılma ve belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral)	4	Siroz olmadan çok sayıda septa	F3
Siroz	4	Belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral) ve nadir nodüller (inkomplet siroz)	5	Siroz	F4
		Siroz	6		

Karaciğer fibrozisinin tanı ve evrelemesinde biyopsinin altın standart olduğu bilinmektedir. Ancak prosedürün invaziv doğası, yüksek maliyeti, örnekleme hataları ve gözlemciler arası değişkenlik nedeniyle karaciğer biyopsisi artık mükemmel bir metodoloji olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için daha ileri metodlar gereklidir (6). Klinik çalışmalarda da gösterildiği üzere biyopsi tekniği yıllar içinde gelişmiş ve komplikasyonlar azalmıştır. Yine de biyopsi hala invazif bir işlemdir ve intraperitoneal hemoraji, hemobili, bilier peritonit, abse, septisemi ve ölümü içeren ciddi komplikasyonlar hala bildirilmektedir (99). Ciddi koagülopati varlığında, hastanın işleme olan kooperasyonu kısıtlı olduğunda, transfüzyon desteğinin kısıtlı olması ve ekstrahepatik bilier obstrüksiyon gibi durumlarda karaciğer biyopsisi kontrendikedir. Tüm bu potansiyel komplikasyonlar ve kontrendikasyonlar nedeniyle karaciğer fibrozisini tahmin etmek amacıyla bazı non invaziv metodlar geliştirilmiştir (91). Non invaziv metodlar, Ishak ve Metavir skoru gibi belirli histolojik skorlara atıfta bulunarak hepatik fibrozis seviyesini belirlemeyi ve sınıflandırmayı amaçlar. Fibrozis için serolojik testler ve görüntüleme yöntemleri olmak üzere iki genel non invaziv test kategorisi vardır.

### 2.2.3.2. Serolojik testler

Karaciğerdeki fibrozis evresini tahmin etmek için çeşitli serolojik belirteçler çalışılmış ve bu belirteçlerin birleştirilmesiyle çeşitli paneller geliştirilmiştir. Karaciğer fibrozunun serum belirteçleri, hem hastalar hem de klinisyenler için karaciğer biyopsisine karşı cazip, uygun maliyetli bir alternatif sunar. Önemli ölçüde daha az invaziv olmasının yanı sıra, pratikte hiçbir komplikasyon, çok az veya hiç örnekleme hatası ve gözlemci ile ilişkili değişkenlik yoktur. Ayrıca, ölçümler tekrar tekrar yapılabilir, böylece fibrozisin dinamik bir şekilde izlenmesine olanak sağlar (100). En çok çalışılan paneller aspartat aminotransferaz (AST) / trombosit oranı (APRI), FibroTest/FibroSure, Hepascore ve FibroSpect'tir. Genel olarak, bu panellerle yapılan çalışmalar, anlamlı fibrozisi olan (F2 ila F4) hastaları, anlamlı fibrozisi olmayan (F0 ila F1) hastalardan ayırt etme konusunda iyi bir yeteneğe sahip olduklarını göstermektedir. Bu panellerin bir dezavantajı, fibrozisin farklı evrelerini güvenilir bir şekilde ayırt edememeleri ve belirsiz sonuçların yaygın olmasıdır. Herhangi bir panel günümüzde altın standart olarak önerilmemektedir ve kullanılacak panelin seçimi yerel imkanlara bağlı yapılmaktadır (101). Tüm serum testlerinin bazı sınırlamaları vardır:

- Bunlar tipik olarak birikmeyi değil, matriks döngüsünü yansıtırlar ve bu nedenle yüksek inflamatuvar aktivite olduğunda daha yüksek olma eğilimindedirler. Buna karşılık, minimal inflamasyon varsa, kapsamlı matriks birikimi tespit edilemeyebilir.
- Belirteçlerin hiçbiri karaciğere özgü değildir ve eşzamanlı inflamasyon veya fibrozis bölgeleri serum seviyelerine katkıda bulunabilir.
- Serum seviyeleri, sinüzoidal endotelial hücre disfonksiyonu veya bozulmuş safra atılımı nedeniyle bozulabilen klirens oranlarından etkilenir (102).

Hepatik fibrozisin serum belirteçleri genel olarak direkt ve indirekt olarak kategorize edilebilir. Fibrozisin direkt belirteçleri, ECM metabolizmasını yansıtır. İndirekt belirteçler hepatik fonksiyondaki değişiklikleri yansıtır, ancak ECM metabolizmasını doğrudan yansıtmaz. Bu belirteçlere ait panellerin anlamlı fibrozisli (F2-F4) hastaları saptadığı ancak fibrozisin farklı evrelerini güvenilir bir şekilde ayırt edemediği görülmüştür. Paneller önemli fibrozisi saptamaya ek olarak, zaman içinde fibrozisdeki

değişiklikleri de izleyebilir. Hepatik fibrojenez dinamik bir süreç olduğundan, zaman içindeki bu izleme, belirli bir zaman noktasında hastalığın evresini değerlendirmekten daha önemli olabilir (103).

### 2.2.3.2.1 Direkt serum belirteçleri

Hepatik fibrozis, ECM belirteçlerinde hem niteliksel hem de niceliksel değişikliklerle sonuçlanır. Fibrozisin potansiyel belirteçleri arasında kollajen sentezi veya yıkımı ürünleri, matriks biyosentezinde veya yıkımında yer alan enzimler, ECM glikoproteinleri ve proteoglikanlar/glikozaminoglikanlar bulunur. Fibrozisin doğrudan belirteçleri şu şekilde ayrılabilir:

- Matriks birikimi ile ilişkili belirteçler; prokollagen tip I karboksi - terminal peptit (PICP), prokollagen tip III amino - terminal peptit (PIIINP), tip I ve tip IV kollajen, YKL-40 (kondrex), hiyalüronik asit, laminin
- Matriks yıkımı ile ilişkili belirteçler; TIMP-1, TIMP -2 ve MMP-2
- Fibrojenle ilişkili sitokinler ve kemokinler; PDGF, TGF-beta ve TGF-alfa

### Direkt Serum Belirteç Panelleri

Fibrozisin doğrudan belirteçleri, hepatik fibrozisi tahmin etmek için paneller halinde birleştirilmiştir. Paneller ayrıca indirekt fibrozis belirteçlerini de içerebilir. Bu paneller; FibroSpect II, serum hyaluronik asit ve AST ile albümininden oluşan SHASTA İndeksi, Avrupa Karaciğer Fibrozisi panelini (ELF) içerir. İndirekt belirteçlerde olduğu gibi hiçbir klinik uygulama için henüz bir standart olarak gelişmemiştir.

**FibroSpect II** — FibroSpect II paneli, serum hyaluronik asit, TIMP-1 ve alfa-2-makroglobulinin bir kombinasyonunu kullanır. Bu belirteçlerin kombinasyonu, orta ila şiddetli fibrozisli kronik HCV' li hastaları, fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan hastalardan güvenilir bir şekilde ayırt eder (104).

**ELF testi** — ELF paneli, serum hyaluronik asit, PIIINP ve TIMP-1' i hesaba katan tescilli bir algoritmadır. Karaciğer biyopsisi yapılan kronik karaciğer hastalığı olan 1021 hastayı içeren bir çalışmada, 0.102' lik bir cut-off değeri, orta veya şiddetli fibrozis teşhisi için yüzde 87 ila 90' lık bir duyarlılık ve yüzde 41 ila 51' lik bir özgüllük ile ilişkilendirilmiştir (105).

### 2.2.3.2.2. İndirekt serum belirteçleri

Hepatik fibrozisin indirekt belirteçleri, karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikleri yansıtan ancak ECM metabolizmasını doğrudan yansıtmayan serolojik biyokimyasal testleri içerir. İndirekt belirteçleri kullanan panellerde aminotransferaz seviyeleri, trombosit sayısı, pıhtılaşma parametreleri, GGT, total bilirubin, alfa-2 makroglobulin ve haptoglobulin çeşitli kombinasyonlarla kullanılır.

### İndirekt Serum Belirteç Panelleri

Serum aminotransferaz düzeylerinin, pıhtılaşma parametrelerinin ve trombosit sayısının yorumlanması, klinik uygulamada fibrozisin varlığını veya yokluğunu tahmin etmek için kullanılmıştır. Birkaç çalışma da bu ölçümlerin kombinasyonlarının doğruluğunu değerlendirmiştir (106, 107). En çok çalışılan kombinasyonlar arasında APRI skoru, FibroTest/FibroSure ve Hepascore bulunur.

**AST / trombosit oranı indeksi** - APRI skoru ilk olarak 2003' de Kronik HCV' li hastalarda fibrozis ve siroz teşhisi amacıyla Wai ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. APRI skorunun hesaplanması kolay olup, AST yüksekliği (laboratuvar için normalin üst sınırına [NÜS] bölünen AST seviyesidir) ve mm<sup>3</sup> başına düşen trombosit sayısının 1000' e bölünmesiyle hesaplanır (7).

Kısaca APRI = AST yüksekliği / trombosit sayısı) x 100 şeklinde hesaplanır.

Örnek olarak, NÜS = 45 uluslararası birim/L ve trombosit sayısı 120.000/mm<sup>3</sup> olan bir laboratuvarında AST düzeyi 90 uluslararası birim/L olan bir hastanın APRI' si şu şekilde olacaktır: (2/120) x 100 = 1.67

APRI skoru öncelikle HCV, HCV-HIV koenfeksiyonlu hastalar ve alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda çalışılmıştır (7, 8, 108, 109). Wai ve arkadaşları tarafından yapılan orijinal çalışmada skorun cut-off değeri <0.5 olarak hesaplandığında %80 PPV (pozitif prediktif değer) ile fibrozisin olmadığını, >1.5 olarak hesaplandığında ise %89 PPV ile belirgin hepatik fibrozis olabileceğini düşündürmektedir (7, 110). 40 adet çalışmayı analiz eden bir meta-analizde APRI skor cut-off değeri 0.7 olarak seçildiğinde anlamlı fibrozisi (F2-F4) tahmin etmede duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %72 hesaplanmıştır. Sirozu (F4) tahmin etmek için, 1.0' lık bir APRI cut-off değeri

%76'lık bir duyarlılığa ve %72'lik bir özgüllüğe sahiptir. Bununla birlikte, HIV ve HCV ile koenfekte hastalarda doğruluk daha düşüktür (8). Bu nedenle, APRI kronik HCV'li hastalarda önemli fibrozisi dışlamak için oldukça yararlı görünmektedir.

APRI skoru, NAYKH olan hastalarda da incelenmiştir. APRI'nin NAYKH'lı hastalarda sonuçları öngörme yeteneği, 320 hastalı retrospektif bir seride incelenmiştir. Karaciğer ile ilgili olumsuz sonuçları öngörmek için AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristics) değeri 0.80 ve ölüm veya karaciğer naklini öngörmek için 0.63 olarak hesaplanmıştır (111).

**FibroTest, FibroSure ve ActiTest** - FibroTest ile FibroSure, sırasıyla Avrupa ve Amerika'da farklı isimler altında pazarlanan aynı tescilli testlerdir. Testler öncelikle hepatit B ve C hastalarında değerlendirilmiştir. FibroTest; alfa-2-makroglobulin, GGT, haptoglobulin, apolipoprotein A1 ve total bilirubinin bir kombinasyonunu içerir (112). Ayrıca hastanın yaşını ve cinsiyetini de dikkate alır. Bireysel testler ile elde edilen sonuçlar birleştirilir ve hafif fibrozis (F0-F1), anlamlı fibrozis (F2-F4) veya belirsiz bir fibrozis aşaması olan hastaları sınıflandırmak için kullanılır. ActiTest; ALT içeren, karaciğer fibrozisini ve nekroinflamatuvar aktivite şiddetini yansıtan FibroTest'in modifiye halidir (113).

**Hepascore** - Hepascore; GGT, bilirubin, hyaluronik asit, alfa-2-makroglobulin, yaş ve cinsiyetin bir kombinasyonunu içerir. Bir çalışmada, Hepascore alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozisi göstermede FibroTest'ten daha isabetli bulunmamıştır. Diğer çalışmalarda Hepascore, HCV'de fibrozisi öngörmeye faydalı bulunmuştur (114, 115).

**Diğer indirekt paneller** - APRI skoru veya FibroTest/FibroSure kadar kapsamlı bir şekilde çalışılmamış olmalarına rağmen, fibrozisi serolojik olarak saptamak için testler geliştirilmeye devam etmektedir. Bunlardan bazıları, belirli hasta gruplarında kullanım için türetilmiştir. AST/ALT oranı, FIB-4 indeksi, NAFLD fibrozis skoru, PGA indeksi, FibroIndex, Forns indeksi, Fibrometer ve BARD skoru gibi paneller de mevcuttur.

### 2.2.3.3. Görüntüleme yöntemleri

Elastografi ve geleneksel morfolojik kesitsel yöntemler ( yani ultrasonografi [USG], bilgisayarlı tomografi [BT] ve manyetik rezonans görüntüleme [MRG] ), karaciğer fibrozisini ölçmeye yönelik görüntülemeye dayalı prosedürlerdir. Elastografi yöntemi; mekanik dalgalar uygulayarak ve görüntüleme kullanarak, dalgaların doku boyunca yayılma hızlarını ölçerek karaciğer sertliğini (stiffness) tahmin eder. Modalite seçenekleri arasında ultrason (yani transient elastografi [TE], akustik radyasyon kuvveti impulsu [ARFI] görüntüleme ile elde edilen iki boyutlu shear wave elastografi [2D-SWE] ve nokta (point) shear wave elastografi [pSWE] ) ve MRG (yani manyetik rezonans elastografi [MRE]) bulunur.

Elastografi yöntemi 1990' lı yılların başında Ophir ve arkadaşları tarafından uygulanmaya başlanmış bir görüntüleme tekniğidir. Ultrason elastografi; dokuların sertlik özelliklerine göre, üzerlerine uygulanan periyodik bası etkisine verdikleri esneyebilme yanıtını ölçebilen ultrason tabanlı bir görüntüleme yöntemidir (116). Karaciğer sertliğini değerlendirmede, klinik uygulamada kullanılan iki temel ultrason tabanlı elastografi tekniği vardır: SWE ve strain (gerinim) elastografi. Her ikisi de, hepatik parankimin mekanik uyarımı ile ortaya çıkan doku yanıtının izlenmesini kullanır. İki elastografi yöntemi, harici mekanik uyarının uygulanma şekli ve hangi miktarın ölçüldüğü konusunda farklılık gösterir. SWE, ultrason cihazı tarafından indüklenen akustik/mekanik darbeleri kullanarak niceliksel bir esneklik/sertlik ölçümü sağlar. Strain elastografi yarı niceliksel bir yöntem olup, esnekliği doğrudan ölçmez, aksine diğer yapılara göre esnekliği belirler, ölçüm manuel kompresyon sonrası elde edilir (116, 117). Karaciğer sertliğinin değerlendirilmesi için klinik uygulamada kullanılan ultrason tabanlı elastografi tekniği SWE' dir.

Kesme dalgaları ya da uluslararası literatürde bilinen isimleri ile "Shear waves" (SW) dalgaları; harici basınçtan, transduserden türetilen titreşimden ve ARFI (acoustic radiation force impulse) ile elde edilebilir. SW dalgaları, biyolojik doku da dahil olmak üzere herhangi bir katı ortamda yayılır. Dokuya yönlü bir kuvvet uygulandığında, kayma deformasyonuna neden olarak dokularda üretilebilirler. Karaciğer sertliği ölçümleri, SW dalgaları yayılma hızına ve SW dalgalarının içinden geçtiği malzemenin yoğunluğuna dayalıdır. Kesme dalgası hızı (shear wave velocity-SWV)

karaciğer parankim sertliği ilişkilidir, daha fibrotik dokuda daha hızlı yayılır (118, 119).

TE, pSWE ve 2D-SWE dahil olmak üzere SWE gerçekleştirmek için çeşitli yöntemler vardır. Yöntemler, SW dalgasının nasıl oluşturulduğuna ve hangi ölçümlerin alındığına göre farklılık gösterir. Uygulanan güç mekanik (TE) olabileceği gibi, ARFI demeti ile de olabilir. TE' de SW dalgaları, probdan karaciğer dokusuna düşük frekansta (50 Hz) ve genliklerde transduser kaynaklı titreşimler gönderilerek elde edilir. pSWE ve 2D-SWE, SW dalgaları oluşturmak için ARFI kullanır. ARFI, dokuyu deforme etmek ve düşük genlikli kesme dalgaları oluşturmak için odaklanmış akustik radyasyon kuvveti "itme" darbelerini kullanır. Doku içindeki kesme dalgası darbe yayılımının haritalanması ultrason ile yapılır ve böylece doku yer değiştirmesi ölçülür. SWV ölçümleri ya küçük bir alandan (genellikle 5 x 10 mm, pSWE) ya da sıralı ölçüm noktalarından (2D-SWE) alınır (118-120).

Ultrason tabanlı elastografinin kolay uygulanabilmesi, karaciğer parankimini biyopsiyle kıyaslandığında yaklaşık 100 kat daha fazla taraması, ağrısız olması, kısa sürmesi, komplikasyon içermemesi, tekrar edilebilirliğinin yüksek olması ve uygulayan kişiler arasında görüş farklılığının az olması yöntemin avantajlarını oluştururken; orta derece fibrozisi ayırt etmede duyarlılık ve özgülüğünün tam bilinmemesi, obez hastalarda uygulanabilirliğinin zor olması, fibrozis ve steatozu tam olarak ayıramaması dezavantajlarını oluşturur (121).

#### **2.2.3.3.1. Transient (Geçici) Elastografi**

Geçici elastografi (TE) yönteminde probdaki ultrasonik transduser dokuya düşük amplitüdü ve frekanslı (50 MHz) titreşimler göndererek bir darbe oluşturulur, doku içinde bunun yayılımına dik yönde SW dalgaları meydana getirilir. Bu metotta, karaciğer parankimine gönderilen titreşimin oluşturduğu dalganın hızı (SWV) ultrason dedektörü ile ölçülerek, karaciğer parankiminde birikerek sertliğe yol açan ECM miktarı ölçülmektedir (108). Sonuçlar kilopascal (kPa) olarak verilir ve 2.5 ile 75 kPa arasında değişebilir. Önemli fibrozis ( $\geq F2$ ) ve siroz (F4) teşhisi için cut - off değerleri, altta yatan hastalığa bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılan cut-off değerler, önemli fibroz ( $\geq F2$ ) için  $>7$  kPa ve siroz (F4) için

>11 ila 14 kPa' dır (106). TE, karaciğer fibrozunun bitişik evrelerini birbirinden ayırmada zayıftır ve ultrason dedektörü tek boyutlu (1D) olduğundan morfolojik görüntüleme kılavuzu sunmaz. TE sirozu (F4) doğru bir şekilde teşhis eder ve önemli fibrozu ( $\geq$ F2) minimal fibrozdan veya hiç fibrozis olmayandan (F0 ve F1 ) ayırt eder. Genel olarak,  $\geq$ F2 teşhisi için, tahmini yüzde 70' lik bir duyarlılığa ve yüzde 84' lük bir özgüllüğe sahiptir. F4 teşhisi için duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla yüzde 87 ve yüzde 91 olduğu tahmin edilmektedir (122). TE gerçekleştirmek için bir sistem olan FibroScan, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. TE'nin en önemli sınırlamaları; SW oluşturmak için transduser pistonu ile doku derinine gönderilen titreşim dalgalarının sıvı ortamda yol alamamasıdır. Bundan dolayı, asitli olgularda kullanılamaz. Ayrıca organ derinliği fazla olan obez hastalarda yeterli sinyali standart problemlerle elde etmek zor olup, bunun için özel ("XL") problemler oluşturulmuştur.

#### **2.2.3.3.2 ARFI ile kesme dalgası hızı (SWV) ölçümü**

ARFI görüntüleme, dalga yayılma hızını (SWV) değerlendirerek karaciğer fibrozunu tahmin etmek için doku sertliğinin değerlendirilmesine izin veren ultrason tabanlı bir tekniktir (123). ARFI tekniğinin (pSWE ve 2D-SWE) elastografisi, TE ile karşılaştırıldığında bir avantajı, ARFI tekniğinin geleneksel ultrasonu karaciğer sertlik ölçümleriyle birleştirmesidir. Ek olarak, ARFI kullanan yöntemler asitli hastalarda karaciğer sertlik değerleri elde edebilir, obezite ve steatozdan TE' ye göre daha az etkilenir (124, 125). ARFI' nin önemli bir avantajı da, pahalı TE özellikli Fibroscan üniteleri satın almak yerine geleneksel ultrason ekipmanına entegre yazılımla gerçekleştirilebilmesidir (2). Ortalama vücut kitle indeksi >44 kg/m<sup>2</sup> olan ve pSWE uygulanan 23 hastayla yapılan bir çalışmada, 23 hastanın tümünde geçerli karaciğer sertlik ölçümleri elde edilmiştir (126).

Fibrozis tanısı için en uygun cut-off değerleri, çalışmalar ve satıcı sistemleri arasında farklılık gösterir. 121 kronik HCV tanılı hastanın olduğu bir çalışmada ARFI elastografisinin karaciğer fibrozisini teşhis etmek için en uygun SWV cut-off değerleri;  $\geq$ F2 için 1.26 m/sn (sensitivite % 72.9, spesifite % 84.9),  $\geq$ F3 için 1.31 m/sn (sensitivite % 89.3, spesifite % 83.9),  $\geq$ F4 için 1.49 m/sn (sensitivite % 95.2, spesifite % 94) dir (evreler Metavir skor kriterlerine uyarlanmıştır). Ayrıca ARFI elastografisinin anlamlı (önemli) fibrozisi ( $\geq$ F2) öngörmede AUROC değeri (0.818),

serolojik testlerin çoğundan (APRI hariç) önemli ölçüde üstün bulunmuştur. Şiddetli fibrozisi ( $\geq F3$ ) öngörmek için, ARFI elastografisinin AUROC değeri (0.909), serolojik testlerin çoğundan (APRI hariç) önemli ölçüde üstün bulunmuştur. Karaciğer sirozunu (F4) öngörmek için, ARFI elastografisinin AUROC değeri (0.981) tüm serolojik testlerden önemli ölçüde üstün bulunmuştur (6).

### **Point Shear Wave Elastografi**

pSWE, SWV ve geleneksel ultrason görüntülerini aynı anda görüntüler. Karaciğer sertliği ölçümü, geleneksel gri tonlamalı ultrason tarafından yönlendirilir. Aynı dönüştürücü, SW dalgalarını oluşturmak ve yayılmalarını değerlendirmek için kullanılır. pSWE'nin anlamlı ( $\geq F2$ ) fibrozis tanısı için duyarlılığı yaklaşık yüzde 75'tir ve siroz (F4) tanısı için yaklaşık yüzde 90' dır, yaklaşık özgüllükler sırasıyla yüzde 85 ve yüzde 87'dir (127). Diğer elastografi tekniklerine benzer şekilde, pSWE ile, karaciğer fibrozunun bitişik evrelerini birbirinden ayırmak güçtür (118).

pSWE yapılırken TE inceleme tekniğine benzer şekilde sağ interkostal yaklaşım tercih edilir. Ölçümlerin tekrarlanabilirliğini iyileştirmek için minimum transduser basıncı ve orta solunum konumunda kısa bir nefes tutma önerilir. Karaciğer parankiminden 10 geçerli ölçüm yapılır ve ortalama bir değer elde edilir. Değerler, ya SWV (m/sn) olarak ya da kPa' ya dönüştürülmüş olarak rapor edilir (128). pSWE' nin kronik HCV, kronik HBV, NASH ve alkolik karaciğer hastalığına bağlı hepatik fibrozisin teşhisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (124, 129-132). pSWE' de TE' nin aksine, ARFI dalgalarının sıvı içinde de yol alabilmesi nedeniyle, asitli hastaların tetkiki konusunda problem yaşanmamaktadır. Ayrıca görüntü desteğine sahip olması nedeniyle obez hastalarda, dismorfik karaciğere sahip olgularda ya da tümörlü karaciğerlerde konvansiyonel ultrasonografi görüntüsü rehberliği eşliğinde gerçekleştirilebilmektedir. Aynı seansta hem gri-skala, hem doppler ultrasonografinin, hem de elastografik değerlendirmenin yapılabilmesi TE tekniğine göre önemli üstünlükleridir (133).

Kronik karaciğer hastalığı olan toplam 518 hastayı kapsayan 9 çalışmayı içeren bir meta-analiz, karaciğer fibrozisini evrelemek için pSWE' nin genel tanısal

performansını değerlendirmiştir (124). Karaciğer fibrozisini ilgili duyarlılık ve özgülükleri ile teşhis etmek için en uygun cut-off değerleri şunlardır:

- $F \geq 2$  için 1.34 m/sn, duyarlılık yüzde 79 - özgülük yüzde 85
- $F \geq 3$  için 1.55 m/sn, duyarlılık yüzde 86 - özgülük yüzde 86
- F4 için 1.80 m/sn, duyarlılık yüzde 92 - özgülük yüzde 86

Altın standart olarak karaciğer biyopsisi kullanılarak, kronik karaciğer hastalığı olan 1163 hastayı içeren pSWE' yi TE ile karşılaştıran 13 çalışmanın meta-analizi, pSWE' nin geçici elastografiden daha düşük bir başarısızlık oranına sahip olduğunu bulmuştur. pSWE ve geçici elastografinin duyarlılık ve özgülükleri, önemli fibrozis ve siroz teşhisi için benzerdi (127). Merkezimizde karaciğer fibrozisi teşhisi için pSWE kullanılmaktadır.

### **İki Boyutlu Shear Wave Elastografi**

2D-SWE, ARFI kullanılarak yapılan ultrason tabanlı başka bir tekniktir. Dedektör doğrusal bir diziden oluştuğu için 2D-SWE, hedef dokunun eş zamanlı gerçek zamanlı gri tonlamalı (renkli) görüntülemesini sunar. 2D-SWE, geleneksel morfolojik ultrason muayenesi yapan aynı tarayıcılara entegre edildiğinden, iki prosedür aynı oturuşta gerçekleştirilebilir. 2D-SWE, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda erken karaciğer fibrozisini doğru bir şekilde teşhis eder. Fibrozis evresi  $\geq F2$  tanısı için AUROC tipik olarak  $>0.75$ ' tir. Fibrozis evresi F4 için AUROC  $>0,80$  ile siroz teşhisinde daha fazla doğruluk gözlenir (134-136). pSWE gibi, 2D-SWE de asitli hastalarda güvenle uygulanabilir (137).

Çoklu serolojik panellerin kullanılması veya serolojik panellerin radyografik görüntüleme ile birleştirilmesi, bir hastanın fibrozisinin derecesini doğru bir şekilde değerlendirme yeteneğini geliştirebilir. Ek olarak, bu panellerin kademeli kombinasyon halinde kullanılması halinde teşhis performansının iyileştirilmesi mümkün olabilir. Genellikle serolojik test ve ultrason tabanlı elastografiyi bir arada kullanırız (108, 138).

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul**

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.11.2021 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/747 sayılı onayı alınmıştır. Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olup, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmış ve herhangi bir mali destek kullanılmamıştır.

#### **3.2. Çalışma Popülasyonu**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Ocak 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arasında tanı esnasında veya takip sırasında başvuran ve karaciğer fibrozisi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta bilgilerine 'Nucleus' hasta yönetim bilgi sistemi üzerinden ulaşılmış olup; klinik özellikler, epidemiyolojik veriler ve fizik muayene ile ilişkili bilgilerin temininde servis, poliklinik, biyokimya, radyoloji ve patoloji raporları kullanıldı. Hastaların hastalığa özgü biyokimyasal parametrelerin belirlenmesinde başvuru sırasında başvurduğu klinik ve hekim tarafından belirlenmiş plazma ve serum örneklerinden çalışılan; AST, platelet değerleri başta olmak üzere pek çok biyokimyasal parametre incelendi. Karaciğer fibrozis etyolojisini belirlemeye yönelik hepatit parametreleri, otoimmün parametreler varsa yapılan Abdomen USG, BT, MRG, MRCP (manyetik rezonans kolanjiopankreatografi) görüntüleme raporları, ÖGD (özofagogastroduodenoskopi) ve Kolonoskopi raporları; komplikasyon taramaya yönelik konsültasyon notları, anamnez, epikriz ve klinik seyir notları yine retrospektif dosya inceleme metodu ile incelendi. Ulaşılamayan önemli veriler için Sağlık Bakanlığı 'e-Nabız' uygulaması kullanıldı. Hastaların tanı yaşı, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), etyoloji, sistemik hastalık (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi) bilgileri, karaciğer biyopsi materyalinin özellikleri (biyopsi uzunluğu ve portal alan sayısı), biyopsi steatoz derecesi, biyopsi Ishak fibrozis evresi, laboratuvar değerleri, APRI skoru, SWE sonuçları kaydedildi.

Ocak 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arasında merkezimize başvurup karaciğer fibrozisine yönelik tetkik edilen, karaciğer biyopsisi yapılan ve SWE sonucu mevcut olan 332 hastadan 99 hasta çalışmaya dahil edildi ve 233 hasta çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı: SWE çekimi sırasında nefes tutamayan hastalar (n=8), karaciğer biyopsi sonucunun hepatoselüler karsinom (HCC) veya malign kitle ile uyumlu olması (n=10), doğru değerlendirme için yeterli karaciğer biyopsi doku örneğinin bulunmaması (n=12), karaciğer biyopsi sonucunun akut hepatit veya belirgin kolestaz ile uyumlu olması (n=15), batındaki asit sıvısının fazlalığı nedeniyle suboptimal elastografi değerlendirmesi veya elastografi yapılamaması (n=18), obezite nedeniyle suboptimal elastografi değerlendirmesi veya elastografi yapılamaması (n=20), karaciğer biyopsisi ve SWE tetkikleri arasında geçen sürenin fazla olması (n=32), APRI skoru ve karaciğer biyopsi sonucu olmasına karşın SWE sonucunun olmaması (n=38), APRI skoru ve SWE sonucu olmasına karşın karaciğer biyopsi sonucunun olmaması (n=80). Taranan bütün hastaların APRI skoru hesaplanması için uygun laboratuvar verisi mevcuttu. Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri baz alınarak toplanan veriler istatistiksel analize tabi tutuldu.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Hastanemize Ocak 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arasında başvurmuş hastalar
- Altın standart yöntem olarak kabul edilen karaciğer iğne biyopsisiyle karaciğer fibrozis durumunun değerlendirilmiş olması
- SWE görüntüleme yönteminin uygulanmış olması
- Araştırmada kullanılacak APRI skoru için gerekli laboratuvar parametrelerine sahip olunması

#### **Çalışmada Hariç Tutulma Kriterleri**

- 18 yaş altı olmak
- Elektronik ortamda (e-Nabız, Nucleus) ve hasta dosyalarında yeterli veri bulunmaması
- Karaciğerde kitle lezyonu bulunan, biyopsi sonucu HCC veya diğer malignitelerle uyumlu gelmesi

- Karaciğer iğne biyopsisi yapılamamış ya da biyopsi sonucunun çok eski olması
- Karaciğer biyopsi materyalinin değerlendirmek için yetersiz olması
- Biyopsinin dış merkezde yapılmış olması ve biyopsi sonucuna ulaşamaması
- Çalışmada kullanılacak non-invaziv fibrozis yöntemlerine ait formülasyonlarda kullanılan laboratuvar verilerinin yetersiz ya da eksik olması
- Klinik ve histopatolojik olarak akut hepatit veya belirgin kolestaz düşünülmesi
- Batında asit sıvısının fazlalığı (dekompanse sirozlu hastalar), obezite, nefes tutamama, hareketsiz duramama gibi nedenlerle SWE uygulanamaması
- Karaciğer iğne biyopsi ve SWE yöntemi arasında uzun bir süre bulunması, tanı yöntemlerinin aynı klinik takip döneminde uygulanmamış olması

### 3.3. Klinik ve Biyokimyasal Özellikler

Hastalar tanı yaşına göre 40 yaş ve altı, 40 - 60 yaş arası, 60 yaş ve üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanarak, obez ( $VKİ \geq 30$   $kg/m^2$ ) ve obez olmayan ( $VKİ < 30$   $kg/m^2$ ) olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Hastaların sistemik hastalık (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi) tanıları kaydedildi.

Hastalar karaciğer fibrozis etyolojisi yönünden 4 gruba ayrıldı; Kronik HBV, NASH, Otoimmün Hepatit ve diğer (Wilson hastalığı, toksik hepatit, alkole bağlı fibrozis, kriptojenik karaciğer sirozu, portal ven trombozu, sekonder hemokromatozis, primer biliyer kolanjit ve tetkik aşamasında olup etyoloji bilinmeyen).

Hastaların AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, total protein, albümin, kreatinin, WBC, HGB, PLT, PTZ ve INR değerleri 'Nucleus' hasta yönetim bilgi sistemi taranarak elde edildi. APRI skoru hesaplanırken AST değeri için NÜS kadınlarda 32 U/L, erkeklerde 40 U/L olarak alındı.

### 3.4. Biyopsi Prosedürü ve Histopatolojik İnceleme

Karaciğer sağ lobuna lokal anestezi uygulanmasının ardından görüntüleme eşliğinde girilerek 18 gauge biyopsi iğnesi ile parankimden trucut biyopsi alındı. Hastaların karaciğer biyopsileri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi ve karaciğer fibrozis evrelemesinde ISHAK skorlama sistemi kullanıldı. Ishak fibrozis evresi, biyopsi uzunluğu (cm), portal alan

sayısı ve biyopsi steatoz derecesi kaydedildi. Biyopsi materyalinin yeterliliği patoloğun beyanına göre yeterli kabul edilen veya en az 1.5-2 cm uzunlukta olması ve 6 ila 8'den fazla komplet portal alan içermesi olarak tanımlandı (86).

Çalışmaya alınan karaciğer fibrozis tanılı hastalar literatür verileri referans alınarak karaciğer fibrozis evrelerine göre 2 farklı şekilde gruplandırıldı. Ishak skoru F0-2 önemli olmayan fibrozis ve F3-6 önemli fibrozis olarak; Ishak skoru F0-4 şiddetli olmayan fibrozis (siroz olmayan) ve F5-6 şiddetli fibrozis (siroz) olarak tanımlandı (7). Biyopsi steatoz derecesi grade 0 (<%5), grade 1 (%5-33), grade 2 ( $\geq$ % 33-66) ve grade 3 (>%66) olarak derecelendirildi (139).

### **3.5. Shear Wave Elastografi (SWE) İncelemesi**

USG ve SWE muayenesi için 6 MHz eğimli prob ile donatılmış Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) USG cihazı kullanıldı. Hastalar muayene yatağına sol lateral dekübit pozisyonunda yatırılıp, İlk olarak, karaciğer parankimini interkostal bir yaklaşımla değerlendirmek için B-mod USG değerlendirmesi yapıldı. Makinenin Virtual Touch Quantification (VTQ) işlevi tetiklendi ve ekranda bir ilgi alanı kutusu (ROI) görüntüldü. ROI kutusu karaciğerin sağ ön lobuna yerleştirildi ve doku sertliği metre/saniye (m/sn) cinsinden ortalama shear wave hızı (SWV) olarak ölçüldü. Hastalara sertlik ölçümleri sırasında nefeslerini tutmaları söylenerek ölçümler her hasta için 10 kez tekrarlandı. İstatistiksel analiz için 10 SWV ölçümünün ortalaması kullanıldı.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Araştırma verisi IBM SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenip ve değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri, sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Numerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum ve maksimum değer) şeklinde sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolardan yararlanılıp “Pearson Ki-kare Testi”, “Yates Süreklilik Düzeltmesi” ve “Fisher Kesinlilik (Exact) Testi” uygulanmıştır. Anlamli çıkan sonuçlar için “Bonferonni Düzeltmesi” yapılarak alt grup testi yapılmıştır.

Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki grup arasında istatistiksel anlamlılıklarda normal dağılan değişkenler için gruplar arası varyansların homojenliği “Levene Testi” ile değerlendirilerek “Bağımsız Örneklemeler için T Testi” kullanılmıştır ve normal dağılmayan değişkenler içinse “Mann-Whitney U Testi” istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Çoklu gruplar arasındaki numerik değişkenlerin istatistiksel anlamlılıklarında gruplara göre normal dağılmadığından “Kruskall-Wallis-H Testi” kullanılmıştır. Hangi gruplarda farklılıklar olduğunu belirlemek için “İkili Karşılaştırmalar - Bonferroni Düzeltmesi” yapılmıştır. Değişkenlerin birbiriyle korelasyonlarını incelemek ve derecelerini saptamak için “ Spearman Korelasyon Katsayısı”, “Eta Korelasyon Katsayısı” ve “Kontenjans Katsayısı” kullanılmıştır. İstenilen değişkenlerin (APRI ve SWE) önemli ve şiddetli fibrozis tanısı için optimal cut-off değerlerinin belirlenmesine yönelik “ROC Analizi” yapılarak sonuçlar ROC eğrisi, AUROC, duyarlılık, özgülük ve p değerleri ile yorumlanmıştır. Önemli ve şiddetli fibroze etki eden faktörlerin belirlenmesinde “Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi” yapıp, anlamlı çıkan bağımsız değişkenler katılarak tekrardan “Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi” yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise  $p < 0.05$  olarak alınıp gerekli durumlarda  $p < .001$  veya  $p < 0.10$  ilave edilerek yorumlanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı' na Ocak 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arasında başvurup karaciğer fibrozisine yönelik tetkik edilen, Karaciğer iğne biyopsisi yapılan ve SWE sonucu mevcut olan 332 hasta incelenip, dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 99 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan biyopsi kanıtlı karaciğer fibrozis tanılı hastalar literatür verileri referans alınarak karaciğer fibrozis evrelerine göre 2 farklı şekilde gruplandırılmıştır. İshak skoru F0-2 önemli olmayan fibrozis ve F3-6 önemli fibrozis olarak; İshak skoru F0-4 şiddetli olmayan fibrozis ve F5-6 şiddetli fibrozis (siroz) olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın genel özellikleri Tablo 3 ve Tablo 4' de verilmiştir. Buna göre; hastaların 50' si (%50.5) erkek, 49' u (%49) kadındır. Hastaların tanı yaşı 18-76 yaş aralığında olup ortalama tanı yaşı  $47.53 \pm 13.93$  tür. Hastaların çoğunun tanı yaşı (%55.6) 41-60 yaş aralığında iken, tanı yaşı en az olan grup (%16.2) 60 yaş üstü hastalardır. Hastaların VKİ ortalaması  $27.39 \pm 4.29$  kg/m<sup>2</sup> olup, çoğu hasta (%76.8) obez olmayan (VKİ<30) gruptadır.

Tablo 5' e göre erkeklerin yaşları 19-76 yaş aralığında olup yaş ortalaması  $46.66 \pm 13.25$  tir, kadınların yaşları 18-71 yaş aralığında olup yaş ortalaması  $48.41 \pm 14.66$  dir. Hastaların cinsiyete göre tanı yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.535).

Hastaların 35' i (%35.4) Kronik HBV, 26' sı (%26.3) NASH, 15' i (%15.2) Otoimmün Hepatit ve 23' ü (%23.2) diğer (Wilson hastalığı, toksik hepatit, alkole bağlı fibrozis, kriptojenik karaciğer sirozu, portal ven trombozu, sekonder hemokromatozis, primer biliyer kolanjit ve tetkik aşamasında olup etyoloji bilinmeyen) etyolojisine sahiptir.

Hastaların 29' unda diabetes mellitus, 35' inde hipertansiyon ve 26' sında hiperlipidemi mevcuttur. Bazı hastalarda birden fazla sistemik hastalık mevcut iken, bazı hastalarda hiç sistemik hastalık yoktur.

Karaciğerden alınan biyopsi uzunluğu 1-2.8 cm (ortanca 1.5) aralığında olup ortalama 1.53±0.25 cm şeklindedir. Biyopsideki portal alan sayısı 4-22 (ortanca 10) aralığında olup ortalama 10.92±4.11' dir. İshak fibrozis evresi %15.2 F0, %25.3 F1, %13.1 F2, %25.3 F3, %7.1 F4, %10.1 F5 ve %4 F6 olarak dağılım göstermiştir. Hastaların 46' sı (%46.5) önemli fibrozise (F3-6) ve 53' ü (%53.5) önemli olmayan fibrozise (F0-2) sahiptir. Hastaların 14' ü (%14.1) şiddetli fibrozise (F5-6) ve 85' i (%85.9) şiddetli olmayan fibrozise (F0-4) sahiptir.

**Tablo 3.** Çalışma grubunun genel özellikleri - 1.

Değişken (n= 99)		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tamı yaşı (yıl)	40 yaş ve altı	28	28.3
	41-60 yaş	55	55.6
	60 yaş üstü	16	16.2
Cinsiyet	Erkek	50	50.5
	Kadın	49	49.5
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Obez olmayan < 30	76	76.8
	Obez ≥ 30	23	23.2
Etyoloji	Kronik HBV	35	35.4
	NASH	26	26.3
	Otoimmün Hepatit	15	15.2
	Diğer	23	23.2
Sistemik hastalık	Diabetes Mellitus (var/yok)	29/70	29.3/70.7
	Hipertansiyon (var/yok)	35/64	35.4/64.6
	Hiperlipidemi (var/yok)	26/73	26.3/73.7
Biyopsi steatoz derecesi	Grade 0	48	48.5
	Grade 1	27	27.3
	Grade 2	16	16.2
	Grade 3	8	8.1
İshak fibrozis evresi	F0	15	15.2
	F1	25	25.3
	F2	13	13.1
	F3	25	25.3
	F4	7	7.1
	F5	10	10.1
İshak fibrozis grupları	İshak F 0-2 / F3-6	53/46	53.5/46.5
	İshak F 0-4 / F5-6	85/14	85.9/14.1

VKİ: Vücut kitle indeksi, HBV: Hepatit b virüsü, NASH: Non-alkolik steatohepatit, F:Fibrozis evresi

Hastalara yapılan SWE incelemesinde SWV değeri 0.99-3.52 m/sn (ortanca 1.58) aralığında olup, ortalaması 1.72±0.53 m/sn' dir. Hesaplanan APRI skoru 0.1-4.4 (ortanca 0.6) aralığında olup, ortalaması 0.78±0.7 olarak saptanmıştır.

**Tablo 4.** Çalışma grubunun genel özellikleri - 2.

<b>Değişken (n= 99)</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Ortanca (Min-maks)</b>
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	47.53 ± 13.93	48 (18-76)
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.39 ± 4.29	26.64 (18.11- 40.4)
<b>Biyopsi uzunluğu (cm)</b>	1.53 ± 0.25	1.5 (1-2.8)
<b>Portal alan sayısı</b>	10.92 ± 4.11	10 (4-22)
<b>Elastografi SWV değeri (m/sn)</b>	1.72 ± 0.53	1.58 (0.99-3.52)
<b>APRI skoru</b>	0.78 ± 0.7	0.6 (0.1-4.4)
<b>AST (U/L)</b>	51.56 ± 40.88	33 (9.8-191.5)
<b>ALT (U/L)</b>	64.42 ± 62.98	38.8 (6.1-363.3)
<b>GGT (U/L)</b>	97.25 ± 133.94	50.8 (8-815.7)
<b>ALP (U/L)</b>	107.62 ± 62.35	93 (41-433)
<b>Total bilirubin (mg/dL)</b>	1.11 ± 2.07	0.54 (0.14-14.33)
<b>Total protein (g/dL)</b>	7.18 ± 0.75	7.3 (4.3-8.5)
<b>Albümin (g/dL)</b>	4.31 ± 0.64	4.48 (2.23-6.3)
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.86 ± 0.83	0.76 (0.34-8.49)
<b>WBC (10<sup>3</sup>/uL)</b>	6.82 ± 2.41	6.29 (1.44-16.62)
<b>HGB (g/dL)</b>	13.68 ± 2.05	13.7 (7.6-17.3)
<b>PLT (10<sup>3</sup>/uL)</b>	208.03 ± 85.53	207(54-481)
<b>PTZ (sn)</b>	12.12 ± 1.67	11.7 (9.99-19.10)
<b>INR</b>	1.03 ± 0.14	0.99 (0.86-1.61)

VKİ: Vücut kitle indeksi, SWV: Shear wave velocity (dalga yayılma hızı), APRI: Aspartat aminotransferaz -trombosit oran indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemogloblin, PLT:Trombosit, PTZ:Protrombin zamanı, INR: İnternational normalized ratio

**Tablo 5.** Cinsiyete göre tanı yaşının karşılaştırılması.

<b>Cinsiyet</b>	<b>Ortalama yaş ± SS (yıl)</b>	<b>Min-maks (yıl)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Erkek</b>	46.66 ± 13.25	19-76	0.535 <sup>a</sup>
<b>Kadın</b>	48.41 ± 14.66	18-71	

a: Bağımsız örneklem için T testi

Hastaların demografik özelliklerinin önemli fibrozis ve önemli olmayan fibrozis ile karşılaştırılması Tablo 6' da verilmiştir. Buna göre; önemli fibrozis tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 48.11±14.14 ve önemli olmayan fibrozis tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 47.02±13.85' tir, tanı yaşına göre fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.700). Önemli fibrozis tanılı hastaların çoğu (%58.7) 41-60 yaş aralığında iken, tanı yaşı en az olan grup (%15.2) 60 yaş üstü hastalardır. Tanı yaşı gruplarına göre fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.841). Önemli fibrozis tanılı hastaların 25' i

(%54.3) kadın hastalar iken 21' i (%45.7) erkek hastalardır. Hastaların cinsiyetine göre fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.485).

Önemli fibrozis tanılı hastaların ortalama VKİ değeri 27.99±5.11 ve önemli olmayan fibrozis tanılı hastaların ortalama VKİ değeri 26.86±3.39' dur. VKİ' ye göre fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.204). Önemli fibrozis olan hastaların çoğu (%71.7) obez olmayan hastalardır, ancak obezite durumuna göre fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.387).

**Tablo 6.** Demografik özelliklerin önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.

Değişken (n=99)		Önemli olmayan fibrozis İshak F 0-2 (n=53)	Önemli fibrozis İshak F3-6 (n=46)	p değeri
Tanı yaşı (yıl)		47.02±13.85	48.11±14.14	0.700 <sup>c</sup>
Tanı yaşı (yıl)	40 yaş ve altı	16 (30.2)	12 (26.1)	0.841 <sup>a</sup>
	41-60 yaş	28 (52.8)	27 (58.7)	
	60 yaş üstü	9 (17.0)	7 (15.2)	
Cinsiyet	Erkek	29 (54.7)	21 (45.7)	0.485 <sup>b</sup>
	Kadın	24 (45.3)	25 (54.3)	
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )		26.86±3.39	27.99±5.11	0.204 <sup>c</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Obez olmayan < 30	43 (81.1)	33 (71.7)	0.387 <sup>b</sup>
	Obez ≥ 30	10 (18.9)	13 (28.3)	

VKİ: Vücut kitle indeksi, F:Fibrozis evresi

Normal dağılım nümerik değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı (Sütun içindeki %' leri) şeklinde ifade edilmiştir.

a: Pearson Ki Kare Testi; b: Yates Süreklilik Düzeltmesi; c: Bağımsız Örneklem için T testi; \* p<0.05

Hastaların demografik özelliklerinin şiddetli fibrozis ve şiddetli olmayan fibrozis ile karşılaştırılması Tablo 7' de verilmiştir. Buna göre; şiddetli fibrozis tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 48.36±13.48 ve şiddetli olmayan fibrozis tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 47.39±14.07' dir, tanı yaşına göre fibrozis grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır (p=0.811). Şiddetli fibrozis tanılı hastaların çoğu (%57.1) 41-60 yaş aralığında iken, tanı yaşı en az olan grup (%14.3) 60 yaş üstü hastalardır. Tanı yaşı gruplarına göre fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p=0.979). Şiddetli fibrozis tanılı hastaların 9' u (%64.3)

kadın hastalar iken 5' i (%35.7) erkek hastalardır. Hastaların cinsiyetine göre fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p=0.365).

Şiddetli fibrozis tanılı hastaların ortalama VKİ değeri 28.16±6.08 ve şiddetli olmayan fibrozis tanılı hastaların ortalama VKİ değeri 27.26±3.95' dir. VKİ' ye göre fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p=0.599). Şiddetli fibrozis olan hastaların çoğu (%57.1) obez olmayan hastalardır, ancak obezite durumuna göre fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.067).

**Tablo 7.** Demografik özelliklerin şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.

Değişken (n=99)		Şiddetli olmayan fibrozis İshak F 0-4 (n=85)	Şiddetli fibrozis (Siroz) İshak F 5-6 (n=14)	p değeri
Tanı yaşı (yıl)		47.39±14.07	48.36±13.48	0.811 <sup>c</sup>
Tanı yaşı (yıl)	40 yaş ve altı	24 (28.2)	4 (28.6)	0.979 <sup>a</sup>
	41-60 yaş	47 (55.3)	8 (57.1)	
	60 yaş üstü	14 (16.5)	2 (14.3)	
Cinsiyet	Erkek	45 (52.9)	5 (35.7)	0.365 <sup>b</sup>
	Kadın	40 (47.1)	9 (64.3)	
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )		27.26±3.95	28.16±6.08	0.599 <sup>c</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Obez olmayan < 30	68 (80.0)	8 (57.1)	0.067 <sup>c</sup>
	Obez ≥ 30	17 (20.0)	6 (42.9)	

VKİ: Vücut kitle indeksi, F:Fibrozis evresi

Normal dağılan nümerik değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı (Sütun içindeki %'leri) şeklinde ifade edilmiştir.

a: Pearson Ki Kare Testi; b: Yates Süreklilik Düzeltmesi; c: Bağımsız Örneklemeler için T testi, \* p<0.05

Sistemik hastalıkların önemli ve önemli olmayan fibrozis ile karşılaştırılması Tablo 8' de verilmiştir. Önemli fibrozis olan hastaların %45.7' sinde diabetes mellitus, %41.3' ünde hipertansiyon, %39.1' inde hiperlipidemi mevcuttur. Diyabet olup olmaması ile fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.002) ve diyabeti olan hastaların çoğunda (21 hasta) önemli fibrozis vardır. Hipertansiyon olan ve olmayan hastaların fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.346). Hiperlipidemi olan hastaların çoğunda (18 hasta) önemli fibrozis vardır ve hiperlipidemi durumu ile fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.013).

**Tablo 8.** Sistemik hastalıkların önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.

Değişken (n=99)		Önemli olmayan fibrozis İshak F 0-2 (n=53)	Önemli fibrozis İshak F3-6 (n=46)	p değeri
<b>Diabetes Mellitus</b>	var	8 (15.1)	21 (45.7)	<b>0.002<sup>b*</sup></b>
	yok	45 (84.9)	25 (54.3)	
<b>Hipertansiyon</b>	var	16 (30.2)	19 (41.3)	0.346 <sup>b</sup>
	yok	37 (69.8)	27 (58.7)	
<b>Hiperlipidemi</b>	var	8 (15.1)	18 (39.1)	<b>0.013<sup>b*</sup></b>
	yok	45 (84.9)	28 (60.9)	

Kategorik değişkenler sayı (Sütun içindeki %'leri) şeklinde ifade edilmiştir.

b: Yates Süreklilik Düzeltmesi; c: Fisher Kesinlik Testi; \* p<0.05

Sistemik hastalıkların şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis ile karşılaştırılması Tablo 9' da verilmiştir. Şiddetli fibrozis olan hastaların %57.1' inde diyabet, %57.1' inde hipertansiyon ve %50' sinde hiperlipidemi mevcuttur. Diyabet olup olmaması ile fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.019) ve diyabeti olan hastaların çoğunda (21 hasta) şiddetli olmayan fibrozis vardır. Hipertansiyon olan ve olmayan hastaların fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.064). Hiperlipidemi olan hastaların çoğunda (19 hasta) şiddetli olmayan fibrozis vardır ve hiperlipidemi durumu ile fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.037).

**Tablo 9.** Sistemik hastalıkların şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.

Değişken (n=99)		Şiddetli olmayan fibrozis İshak F 0-4 (n=85)	Şiddetli fibrozis (Siroz) İshak F 5-6 (n=14)	p değeri
<b>Diabetes Mellitus</b>	var	21 (24.7)	8 (57.1)	<b>0.019<sup>c*</sup></b>
	yok	64 (75.3)	6 (42.9)	
<b>Hipertansiyon</b>	var	27 (31.8)	8 (57.1)	<b>0.064<sup>c**</sup></b>
	yok	58 (68.2)	6 (42.9)	
<b>Hiperlipidemi</b>	var	19 (22.4)	7 (50.0)	<b>0.037<sup>c*</sup></b>
	yok	66 (77.6)	7 (50.0)	

Kategorik değişkenler sayı (Sütun içindeki %'leri) şeklinde ifade edilmiştir.

c: Fisher Kesinlik Testi; \* p<0.05, \*\*p<0.10

Tablo 10' da biyopsi steatoz dereceleri ile fibrozis grupları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Buna göre önemli fibrozis olan hastaların %43.5' i grade 0, %21.7' si grade 1, %17.4' ü grade 2 ve %17.4' ü grade 3'tür. Grade 3 steatozu olan hastaların tamamında önemli fibrozis varken, grade 0 steatozda önemli olmayan fibrozis olan

hastaların sayısının fazla olduğu görülmektedir ve steatoz derecesi arttıkça fibrozisin evresinin arttığı görülmektedir ve bu artış da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.013). Şiddetli fibrozis olan hastaların çoğunluğu (%50) grade 0 derecesidir. Steatoz derecesi ile şiddetli olmayan ve olan fibrozis arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0.557).

**Tablo 10.** Biyopsi steatoz derecesine göre fibrozis gruplarının karşılaştırılması.

Değişken		Önemli olmayan fibrozis İshak F 0-2	Önemli fibrozis İshak F3-6	p	Şiddetli olmayan fibrozis İshak F 0-4	Şiddetli fibrozis (Siroz) İshak F 5-6	p
<b>Biyopsi steatoz derecesi</b>	Grade 0	28 (52.8)	20 (43.5)	<b>0.013<sup>a</sup>*</b>	41 (48.2)	7 (50.0)	0.557 <sup>a</sup>
	Grade 1	17 (32.1)	10 (21.7)		25 (29.4)	2 (14.3)	
	Grade 2	8 (15.1)	8 (17.4)		13 (15.3)	3 (21.4)	
	Grade 3	0 (0)	8 (17.4)		6 (7.1)	2 (14.3)	

Kategorik değişkenler sayı (Sütun içindeki %'leri) şeklinde ifade edilmiştir.

a: Pearson Ki-Kare Testi;\* p<0.05

Hastaların laboratuvar değerlerinin önemli ve önemli olmayan fibrozis evrelerine göre karşılaştırılması Tablo 11' de verilmiştir. AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, PTZ ve INR değerlerinin önemli fibrozis olanlarda yüksek olduğu ve bu yüksekliğin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Albümin ve PLT değerlerine göre karşılaştırıldığında ise önemli fibrozis olanlarda bu değerlerin daha düşük olduğu ve bu farklılığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak total protein, kreatinin, WBC ve HGB değerlerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

**Tablo 11.** Laboratuvar değerlerinin önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.

Değişken	Önemli olmayan fibrozis İshak F 0-2 (n=53)	Önemli fibrozis İshak F3-6 (n=46)	p değeri
AST (U/L)	32.53 ± 26.97 / 24 (9.8-149.9)	73.49 ± 43.36 / 71.05 (14-191.5)	<0.001 <sup>a***</sup>
ALT (U/L)	48.45 ± 60.86 / 27.6(6.1-363.3)	82.81 ± 60.93 / 60.5 (8.8-273)	<0.001 <sup>a***</sup>
GGT (U/L)	59.28 ± 78.98 / 23.1 (8-468.3)	141.02 ± 167.94 / 80.1 (8.8-815)	<0.001 <sup>a***</sup>
ALP (U/L)	85.68 ± 36.86 / 71 (41-211)	132.91 ± 75.34 / 110 (49-433)	<0.001 <sup>a***</sup>
Total bilirubin (mg/dL)	0.60 ± 0.46 / 0.22 (0.14-2.34)	1.69 ± 2.90 / 0.76 (0.35-14.33)	<0.001 <sup>a***</sup>
Total protein (g/dL)	7.26 ± 0.54 / 7.2 (5.8-8.3)	7.08 ± 0.93 / 7.4 (4.3-8.5)	0.855 <sup>a</sup>
Albümin (g/dL)	4.47 ± 0.41 / 4.52 (2.75-5.14)	4.13 ± 0.8 / 4.31 (2.23-6.3)	<b>0.029<sup>a*</sup></b>
Kreatinin (mg/dL)	0.92 ± 1.07 / 0.76 (0.46-8.49)	0.81 ± 0.38 / 0.77 (0.34-2.67)	0.442 <sup>a</sup>
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	6.93 ± 2.17 / 6.29 (4.07-16.62)	6.68 ± 2.67 / 6.25 (1.44-14.38)	0.560 <sup>a</sup>
HGB (g/dL)	13.98 ± 1.58 / 13.7 (11.3-17.3)	13.32 ± 2.44 / 13.65 (7.6-17.1)	0.122 <sup>b</sup>
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	224.66 ± 82.16 / 218 (86-481)	188.87 ± 81.83 / 177.5 (54-361)	<b>0.046<sup>a*</sup></b>
PTZ (sn)	11.59 ± 1.04 / 11.49 (10.08-16.7)	12.73 ± 2.04 / 12.15 (9.9-19.1)	<b>0.001<sup>a**</sup></b>
INR	0.98 ± 0.09 / 0.97 (0.86-1.44)	1.08 ± 0.17 / 1.03 (0.9-1.61)	<b>0.001<sup>a**</sup></b>

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobün, PLT:Trombosit, PTZ:Protrombin zamanı, INR: İnternational normalized ratio.

Nümerik değişkenler ort±ss / ortanca (min-max) ile sunulmuştur.

a: Mann - Whitney U Testi; b: Bağımsız örneklem için t testi; \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001

Hastaların laboratuvar değerlerinin şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis evrelerine göre karşılaştırılması Tablo 12' de verilmiştir. HGB ve PLT değerlerinin şiddetli fibrozis evrelerinde daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün de istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. PTZ ve INR değerlerinin şiddetli fibrozis evresinde daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, total protein, albümin, kreatinin ve WBC değerlerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır

**Tablo 12.** Laboratuvar değerlerinin şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.

Değişken	Şiddetli olmayan fibrozis İshak F 0-4 (n=85)	Şiddetli fibrozis (Siroz) İshak F 5-6 (n=14)	p değeri
AST (U/L)	49.76 ± 41.76 / 30.5 (9.8-191.5)	62.47 ± 34.38 / 62.6 (21-136)	0.072 <sup>a</sup>
ALT (U/L)	66.56 ± 65.42 / 38 (6.1-363.3)	51.44 ± 45.14 / 40.9 (8.8-188.6)	0.900 <sup>a</sup>
GGT (U/L)	89.82 ± 127 / 41.6 (8-815.7)	142.43 ± 168.67 / 60.4 (28.8-578.6)	0.051 <sup>a</sup>
ALP (U/L)	104.22 ± 60.83 / 85 (41-433)	128.28 ± 69.75 / 105 (62-345)	0.054 <sup>a</sup>
Total bilirubin (mg/dL)	1.09 ± 2.16 / 0.52 (0.14-14.33)	1.2 ± 1.42 / 0.8 (0.35-5.9)	0.166 <sup>a</sup>
Total protein (g/dL)	7.21 ± 0.73 / 7.3 (4.3-8.5)	6.98 ± 0.89 / 7.4 (5.3-8.2)	0.526 <sup>a</sup>
Albümin (g/dL)	4.35 ± 0.57 / 4.5 (2.33-5.14)	4.09 ± 0.98 / 4.21 (2.23-6.3)	0.140 <sup>a</sup>
Kreatinin (mg/dL)	0.86 ± 0.86 / 0.77 (0.34-8.49)	0.9 ± 0.59 / 0.75 (0.35-2.67)	0.920 <sup>a</sup>
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	6.97 ± 2.17 / 6.36 (3.68-16.62)	5.85 ± 3.45 / 5.43 (1.44-14.38)	0.093 <sup>a</sup>
HGB (g/dL)	13.92 ± 1.86 / 14.1 (7.8-17.3)	12.19 ± 2.55 / 12.7 (7.6-16.7)	<b>0.003<sup>b*</sup></b>
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	218.79 ± 79.96 / 222 (81-481)	142.71 ± 72.05 / 129 (54-319)	<b>0.001<sup>a**</sup></b>
PTZ (sn)	11.89 ± 1.35 / 11.61 (9.99-17.3)	13.53 ± 2.62 / 12.3 (10.8-19.1)	<b>0.022<sup>a*</sup></b>
INR	1.01 ± 0.12 / 0.99 (0.86-1.46)	1.14 ± 0.22 / 1.04 (0.91-1.61)	<b>0.015<sup>a*</sup></b>

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemogloblin, PLT:Trombosit, INR: İnternational normalized ratio. Nümerik değişkenler ort±ss / ortanca (min-max) ile sunulmuştur.

a: Mann - Whitney U Testi; b: Bağımsız örneklem için t testi; \*p<0.05; \*\*p<0.01

Non-invaziv yöntemlerin fibrozis gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 13' de verilmiştir. Elastografi SWV değeri ve APRI skorunun önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis evrelerinde daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001).

**Tablo 13.** Non-invaziv yöntemlerin fibrozis grupları arasında karşılaştırılması.

Değişken	Önemli olmayan fibrozis İshak F 0-2	Önemli fibrozis İshak F3-6	Şiddetli olmayan fibrozis İshak F 0-4	Şiddetli fibrozis (Siroz) İshak F 5-6
Elastografi SWV değeri (m/sn)	1.46 ± 0.42 1.38 (0.99-3.22)	2.03 ± 0.49 1.95 (1.3-3.52)	1.63 ± 0.47 1.53 (0.99-3.22)	2.32 ± 0.5 2.14 (1.8-3.52)
p değeri	<0.001 <sup>a**</sup>		<0.001 <sup>a**</sup>	
APRI skoru	0.43 ± 0.29 0.4 (0.1-1.6)	1.2 ± 0.8 0.95 (0.1-4.4)	0.67 ± 0.55 0.5 (0.1-3.0)	1.47 ± 1.08 1.2 (0.6-4.4)
p değeri	<0.001 <sup>a**</sup>		<0.001 <sup>a**</sup>	

Normal dağılmayan nümerik değişkenler ort±ss / ortanca (min-max) ile sunulmuştur.

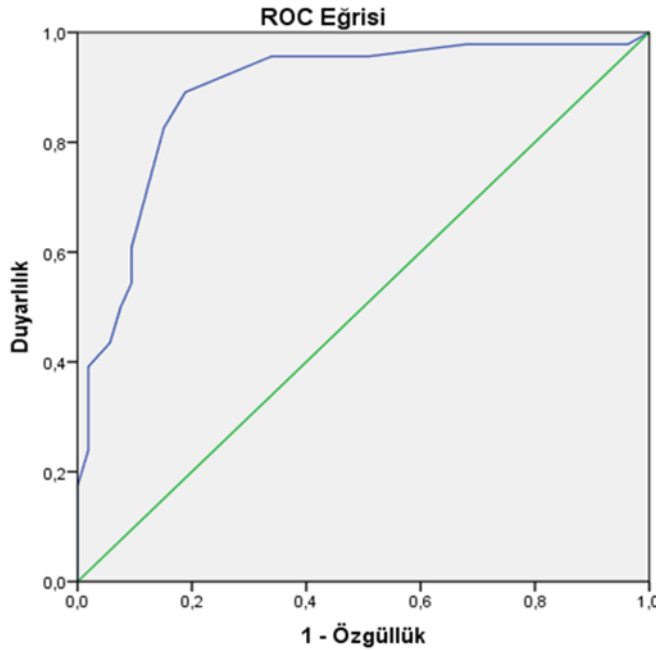
a: Mann - Whitney U Testi; \*\*p<0.01

Önemli ve önemli olmayan fibrozisi birbirinden ayırt etmede ( $\geq F3$ ) APRI skoru için yapılan ROC analizinde AUROC (eğri altında kalan alan) 0.892 bulunmuştur, bu sonuç iyi düzeyde önemli alan değerini ifade eder (Şekil 5). Önemli olan fibrozisi, önemli olmayan fibrozisten ayırmada cut-off değeri 0.65 olarak seçildiğinde duyarlılık %82.6 ve özgüllük %84.9 olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ), (Tablo 14).

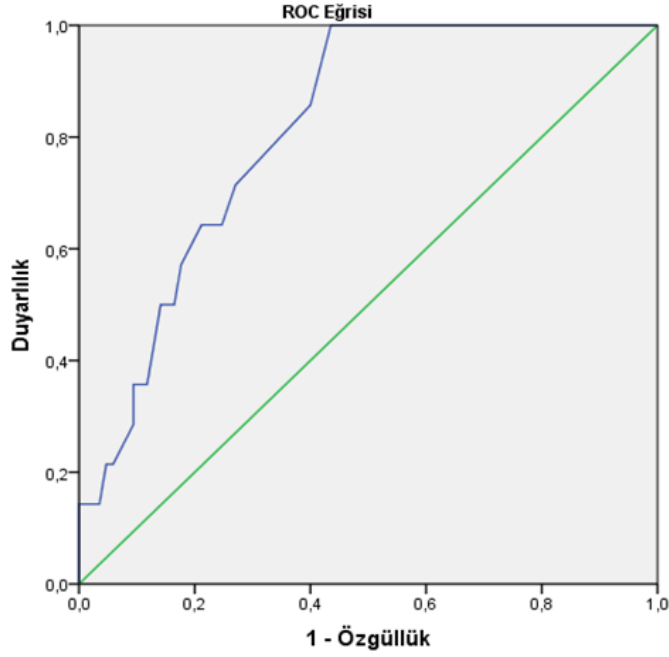
Şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozisi birbirinden ayırt etmede ( $\geq F5$ ) APRI skoru için yapılan ROC eğrisi analizinde AUROC 0.814 bulunmuştur, bu sonuç iyi düzeyde önemli alan değerini ifade eder (Şekil 6). Şiddetli fibrozisi, şiddetli olmayan fibrozisten ayırmada cut-off değeri 0.95 olarak seçildiğinde duyarlılık %64.3 ve özgüllük %78.8 olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ), (Tablo 14).

**Tablo 14.** Önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis tanısı için APRI skoruna ait AUROC, cut-off, duyarlılık ve özgüllük değerleri.

Evre	AUROC (95% GA)	Cut-off değeri	Duyarlılık %	Özgüllük %	p
<b>F0-2 vs F3-6</b>	0.892 (0.824-0.959)	0.65	%82.6	%84.9	<b>&lt;0.001</b>
<b>F0-4 vs F5-6</b>	0.814(0.720-0.908)	0.95	%64.3	%78.8	<b>&lt;0.001</b>



**Şekil 5.** Önemli fibrozis tanısı için APRI skoruna ait ROC eğrisi.



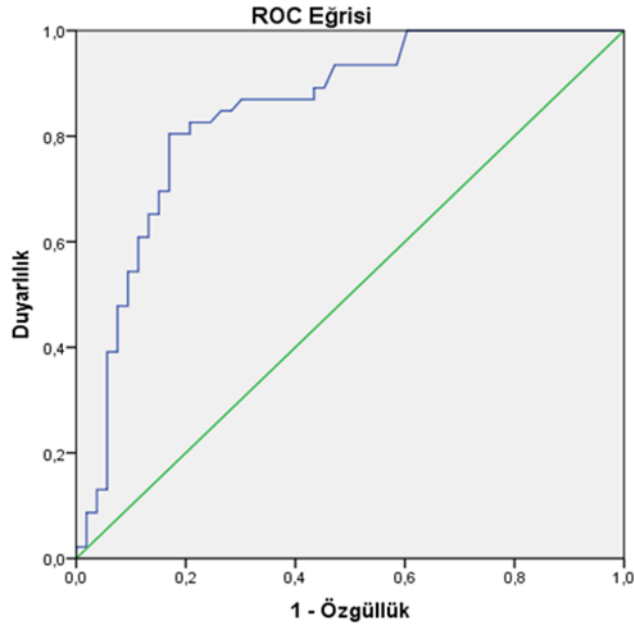
**Şekil 6.** Şiddetli fibrozis tanısı için APRI skoruna ait ROC eğrisi.

Önemli ve önemli olmayan fibrozisi birbirinden ayırt etmede ( $\geq F3$ ) shear wave elastografi (SWE) için yapılan ROC eğrisi analizinde AUROC 0.847 bulunmuştur, bu sonuç iyi düzeyde önemli alan değerini ifade eder (Şekil 7). Önemli olan fibrozisi, önemli olmayan fibrozisten ayırmada SWV cut-off değeri 1.66 m/sn olarak seçildiğinde duyarlılık %80.4 ve özgüllük %83 olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ), (Tablo 15).

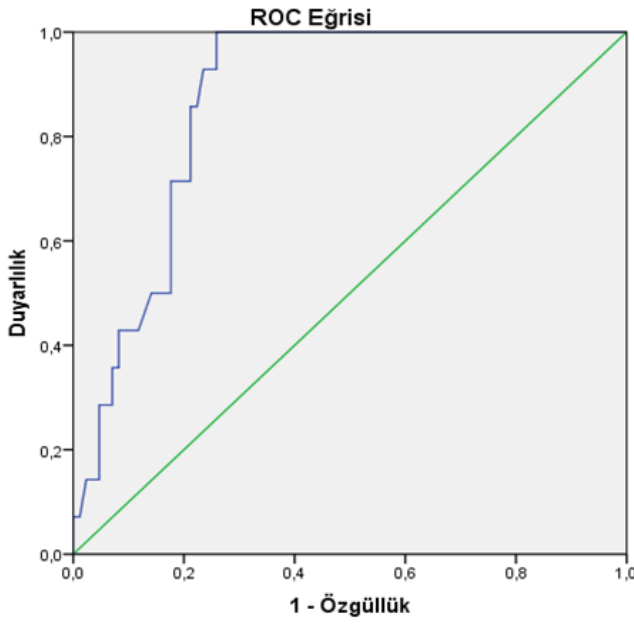
Şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozisi birbirinden ayırt etmede ( $\geq F5$ ) SWE için yapılan ROC eğrisi analizinde AUROC 0.869 bulunmuştur, bu sonuç iyi düzeyde önemli alan değerini ifade eder (Şekil 8). Şiddetli fibrozisi, şiddetli olmayan fibrozisten ayırmada SWV cut-off değeri 2 m/sn olarak seçildiğinde duyarlılık %71.4 ve özgüllük %82.4 olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ), (Tablo 15).

**Tablo 15.** Önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis tanısı için SWE yöntemine ait AUROC, cut-off, duyarlılık ve özgüllük değerleri.

Evre	AUROC (95% GA)	Cut-off değeri	Duyarlılık %	Özgüllük %	p
<b>F0-2 vs F3-6</b>	0.847(0.769-0.925)	1.665	%80.4	%83	<b>&lt;0.001</b>
<b>F0-4 vs F5-6</b>	0.869(0.798-0.940)	2.005	%71.4	%82.4	<b>&lt;0.001</b>



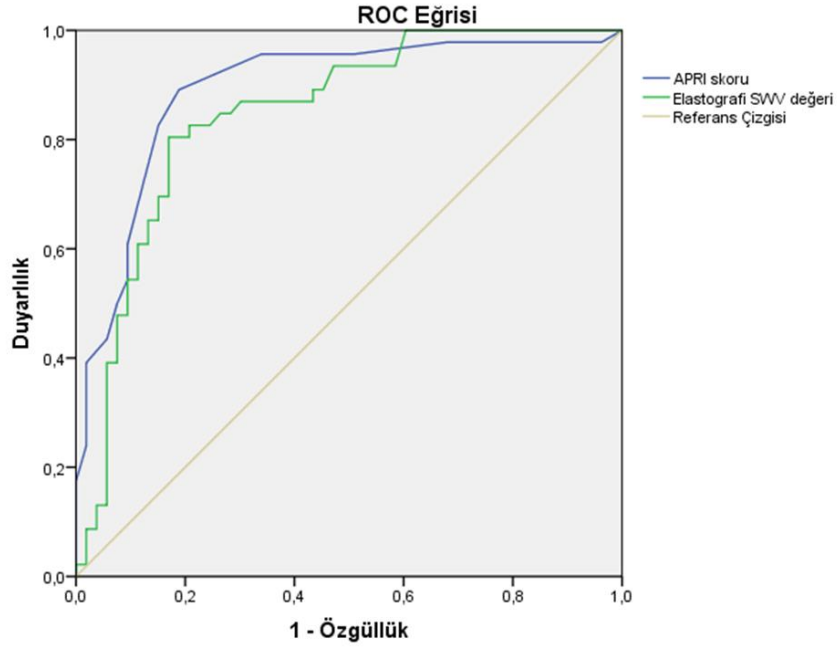
**Şekil 7.** Önemli fibrozis tanısı için SWE yöntemine ait ROC eğrisi.



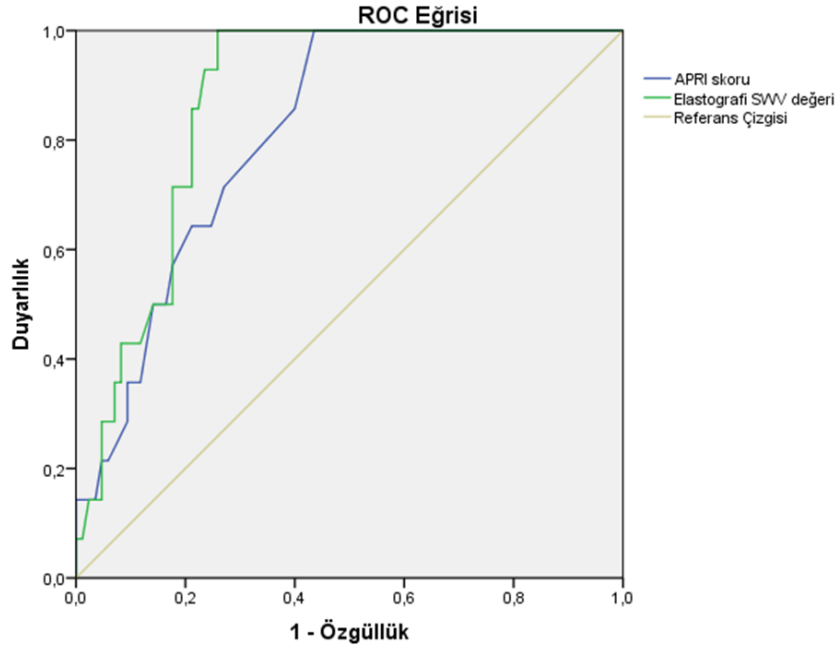
**Şekil 8.** Şiddetli fibrozis tanısı için SWE yöntemine ait ROC eğrisi.

APRI skoru ve SWE yöntemlerinin birbiriyle karşılaştırılmasında; ROC eğrisi analizine göre, önemli fibrozis ( $\geq F3$ ) için AUROC değerleri sırasıyla 0.892 ve 0.847 olarak bulunmuştur. Bu değerlerle APRI skorunun, önemli fibrozis tanısında SWE yöntemine göre daha güvenilir olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 9). Aynı şekilde şiddetli

fibrozis ( $\geq F5$ ) için AUROC değerleri sırasıyla 0.814 ve 0.869 olarak bulunmuştur. Bu değerlerle SWE yönteminin, şiddetli fibrozis tanısında APRI skoruna göre daha güvenilir olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 10).



Şekil 9. Önemli fibrozis tanısı için APRI skoru ve SWE yöntemine ait ROC eğrisi.



Şekil 10. Şiddetli fibrozis tanısı için APRI skoru ve SWE yöntemine ait ROC eğrisi.

İshak fibrozis evreleri ve elastografi SWV değerlerinin karşılaştırılması Tablo 16’ da verilmiştir. Evrelere göre SWV değerleri karşılaştırıldığında en az bir grubun SWV değerinin diğerlerinden farklı çıktığı saptanmıştır (p<0.001). İshak fibrozis evresi arttıkça ortalama SWV değerlerinin arttığı görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak çıkan anlamlılığın alt grup testleri yapıldığında bitişik evreler arasında olan farklılıktan dolayı olmadığı saptanmıştır.

**Tablo 16.** İshak fibrozis evreleri ve elastografi SWV değerlerinin karşılaştırılması.

İshak fibrozis evresi	n (%)	Elastografi SWV (m/sn) Ortalama ± SS	Ortanca (Min-maks)	p değeri
F0	15 (15.2)	1.31±0.30	1.18(0.99-2.12)	<0.001 <sup>a*</sup>
F1	25 (25.3)	1.44±0.31	1.38(1.06-2.45)	
F2	13 (13.1)	1.69±0.59	1.5(1.05-3.22)	
F3	25 (25.3)	1.87±0.45	1.75(1.3-3.2)	
F4	7 (7.1)	1.98±0.45	1.9(1.46-2.76)	
F5	10 (10.1)	2.27±0.51	2.07(1.8-3.52)	
F6	4 (4.0)	2.45±0.54	2.36(1.9-3.2)	

SWV: Shear wave velocity (kesme dalgası hızı).

a: Kruskall-Wallis H testi; \*p<0.001

**Tablo 17.** İshak fibrozis evreleri ve APRI skoru değerlerinin karşılaştırılması.

İshak fibrozis evresi	n (%)	APRI skoru Ortalama ± SD	Ortanca (Min-maks)	p değeri
F0	15 (15.2)	0.41±0.37	0.3(0.1-1.6)	<0.001 <sup>a*</sup>
F1	25 (25.3)	0.37±0.18	0.4(0.1-0.9)	
F2	13 (13.1)	0.55±0.35	0.4 (0.2-1.2)	
F3	25 (25.3)	1.06±0.67	0.8(0.1-3)	
F4	7 (7.1)	1.12±0.55	1.2(0.5-2.1)	
F5	10 (10.1)	1.15±0.46	1.15(0.6-2)	
F6	4 (4.0)	2.3±1.77	2.1 (0.6-4.4)	

APRI: Aspartat Aminotransferaz – Trombosit Oran İndeksi.

a: Kruskall-Wallis H testi; \*p<0.001

İshak fibrozis evreleri ve APRI skoru değerlerinin karşılaştırılması yukarıda Tablo17’ de verilmiştir. Evrelere göre APRI skoru değerleri karşılaştırıldığında en az bir grubun

APRI değerinin diğerlerinden farklı çıktığı saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Ishak fibrozis evresi arttikça ortalama APRI skoru değerlerinin arttığı görülmektedir. Ancak istatiksels olarak çıkan anlamlılığın, alt grup testleri yapıldığında bitişik evreler arasında olan farklılıktan dolayı olmadığı saptanmıştır.

Demografik veriler ve laboratuvar verileri ile bitişik Ishak fibrozis evreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 18’ de verilmiştir. Buna göre; elastografi SWV değeri ve APRI skoru ile bitişik fibrozis evreleri arasında yüksek derecede pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon çıkmıştır. AST ve INR değerleri ile bitişik fibrozis evreleri arasında orta derecede pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. ALT, GGT, ALP ve total bilirubin değerleri ile pozitif yönlü; albümin ve PLT değerleri ile de negatif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır. Tanı yaşı, cinsiyet, VKİ, total protein, WBC ve HGB değerleri ile bitişik fibrozis evreleri arasında istatiksels olarak anlamlı korelasyon saptanamamıştır.

**Tablo 18.** Demografik veriler, laboratuvar verileri ile bitişik Ishak fibrozis evreleri arasındaki korelasyonlar.

Değişken	R	P
Tanı yaşı (yıl)	0.065	0.524
Cinsiyet	0.166 <sup>a</sup>	0.832
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.149	0.142
Elastografi SWV değeri (m/sn)	0.669	<0.001
APRI skoru	0.67	<0.001
AST (U/L)	0.480	<0.001
ALT (U/L)	0.271	0.007
GGT (U/L)	0.355	<0.001
ALP (U/L)	0.387	<0.001
Total bilirubin (mg/dL)	0.323	0.001
Total protein (g/dL)	-0.049	0.633
Albümin (g/dL)	-0.241	0.016
Kreatinin (mg/dL)	-0.079	0.440
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	-0.104	0.304
HGB (g/dL)	-0.159	0.116
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	-0.288	0.004
PTZ (sn)	0.369	<0.001
INR	0.403	<0.001

VKİ: Vücut kitle indeksi, SWV: Shear wave velocity (kesme dalgası hızı), AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT:Trombosit, PTZ:Protrombin zamanı, INR: International normalized ratio.

r: Spearman korelasyon katsayısı; a: Kontenjans katsayısı

Elastografi SWV değeri ve APRI skoru ile önemli ve önemli olmayan fibrozis arasında sırasıyla %95' lik çok yüksek ve %75.9' luk yüksek derecede korelasyon olduğu saptanmıştır (Tablo 19).

**Tablo 19.** Elastografi SWV değeri ve APRI skoru ile önemli ve önemli olmayan fibrozis arasındaki korelasyonlar.

Değişken	R	P
Elastografi SWV değeri (m/sn)	0.950	<0.001
APRI skoru	0.759	<0.001

r: Eta korelasyon katsayısı

Elastografi SWV değeri ve APRI skoru ile şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis arasında sırasıyla %92.8' lik çok yüksek ve %64.2' lik yüksek derecede korelasyon olduğu saptanmıştır (Tablo 20).

**Tablo 20.** Elastografi SWV değeri ve APRI skoru ile şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis arasındaki korelasyonlar.

Değişken	R	P
Elastografi SWV değeri (m/sn)	0.928	<0.001
APRI skoru	0.642	<0.001

r: Eta korelasyon katsayısı

Önemli fibrosizin varlığına yönelik yapılan tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri Tablo 21' de gösterilmiştir. Tek değişkenli analizde diabetes mellitus, hiperlipidemi, biyopsi steatoz derecesi, elastografi SWV değeri, APRI skoru, AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, albümin, PLT ve PTZ (INR)' nin önemli fibrozis varlığı için istatistiksel olarak anlamlı öngörücü faktörler olduğu saptanmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı olan bu değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ayrıca değerlendirilmiştir. AST ve PLT değerleri APRI skoruna bağımlı değişkenler olduğundan çoklu lojistik regresyona bağımsız değişken olarak katılmamıştır. Biyopsi steatoz derecesi, ALP, PTZ (INR), elastografi SWV değeri (OR: 30.71, %95GA: 2.40-392.68, p=0.008) ve APRI skoru (OR: 2179.9, %95GA: 12.7-373981.5, p=0.003) istatistiksel olarak %95 güvenle anlamlı olmaya ve önemli fibrozisin bağımsız bir öngörücüsü olmaya devam etmiştir. Önemli fibrozisi en çok APRI skoru ve elastografi SWV değerinin etkilediği saptanmıştır.

**Tablo 21.** Önemli fibroze etki eden faktörlerin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri.

Değişken	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	$\beta$	Odds oranı (%95 GA)	p	$\beta$	Odds oranı (%95 GA)	p
Yaş	0.006	1.01 (0.97-1.04)	0.696			
Cinsiyet	0.364	1.44 (0.65-3.18)	0.369			
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.063	1.07 (0.97-1.17)	0.192			
Diabetes Mellitus	1.553	4.73 (1.83-12.22)	<b>0.001</b>	1.568	4.79 (0.48-48.25)	0.183
Hipertansiyon	0.487	1.63 (0.71-3.73)	0.25			
Hiperlipidemi	1.285	3.62 (1.39-9.42)	<b>0.008</b>	1.136	3.12 (0.45-21.68)	0.251
Biyopsi steatoz derecesi	0.510	1.66 (1.08-2.57)	<b>0.021</b>	1.451	4.27 (1.31-13.96)	<b>0.016</b>
Elastografi SWV değeri (m/sn)	2.958	19.26 (5.34-69.38)	<b>&lt;0.001</b>	3.424	30.71 (2.40-392.68)	<b>0.008</b>
APRI skoru	4.203	66.85 (11.19-399.49)	<b>&lt;0.001</b>	7.687	2179.9 (12.7-373981.5)	<b>0.003</b>
AST (U/L)	0.036	1.04 (1.02-1.06)	<b>&lt;0.001</b>			
ALT (U/L)	0.01	1.01 (1.002-1.020)	<b>0.01</b>	-0.013	0.99 (0.97-1)	0.112
GGT (U/L)	0.007	1.02 (1.002-1.012)	<b>0.009</b>	-0.001	0.99 (0.98-1.01)	0.881
ALP (U/L)	0.019	1.02 (1.01-1.03)	<b>0.001</b>	0.046	1.05 (1.01-1.08)	<b>0.008</b>
Total bilirubin (mg/dL)	1.138	3.12 (1.29-7.51)	<b>0.011</b>	-0.084	0.92 (0.12-7.18)	0.936
Total protein (g/dL)	-0.305	0.74 (0.43-1.26)	0.267			
Albümin (g/dL)	-0.90	0.41 (0.19-0.84)	<b>0.014</b>	-0.199	0.82 (0.13-5.21)	0.833
Kreatinin (mg/dL)	-0.214	0.81 (0.43-1.54)	0.514			
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	-0.045	0.96 (0.81-1.13)	0.600			
HGB (g/dL)	-0.162	0.85 (0.69-1.04)	0.114			
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	-0.005	0.99 (0.98-1)	<b>0.036</b>			
PTZ (sn)	0.552	1.74 (1.20-2.51)	<b>0.003</b>	1.266	3.55 (1.42-8.88)	<b>0.007</b>

VKİ: Vücut kitle indeksi, SWV: Shear wave velocity (kesme dalgası hızı), AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfat, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemogloblin, PLT:Trombosit, PTZ:Protrombin zamanı, APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index.  
GA: Güven aralığı.

**Tablo 22.** Şiddetli fibrozeise etki eden faktörlerin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri.

Değişken	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	$\beta$	Odds oranı (%95 GA)	p	$\beta$	Odds oranı (%95 GA)	P
Yaş	0.005	1.01 (0.96-1.05)	0.808			
Cinsiyet	0.706	2.03 (0.63-6.55)	0.239			
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.048	1.05 (0.92-1.19)	0.465			
Diabetes Mellitus	1.402	4.06 (1.26-13.06)	<b>0.019</b>	1.465	4.33 (0.82-22.83)	<b>0.084**</b>
Hipertansiyon	1.052	2.86 (0.90-9.07)	0.074			
Hiperlipidemi	1.245	3.47 (1.08-11.14)	<b>0.036</b>	1.361	3.89 (0.79-19.19)	<b>0.094**</b>
Biyopsi steatoz derecesi	0.190	1.21 (0.69-2.11)	0.503			
Elastografi SWV değeri (m/sn)	2.273	9.71 (2.91-32.42)	<b>&lt;0.001</b>	2.01	7.46 (1.62-34.34)	<b>0.01*</b>
APRI skoru	1.305	3.69 (1.62-8.39)	<b>0.002</b>	0.764	2.15 (0.89-5.2)	<b>0.09**</b>
AST (U/L)	0.007	1.01 (0.99-1.02)	0.285			
ALT (U/L)	-0.005	0.99 (0.98-1.01)	0.407			
GGT (U/L)	0.002	1.002 (0.99-1.01)	0.191			
ALP (U/L)	0.005	1.01 (0.99-1.01)	0.197			
Total bilirubin (mg/dL)	0.024	1.02 (0.79-1.32)	0.850			
Total protein (g/dL)	-0.369	0.69 (0.34-1.39)	0.303			
Albümin (g/dL)	-0.553	0.58 (0.26-1.28)	0.175			
Kreatinin (mg/dL)	0.053	1.05 (0.57-1.94)	0.865			
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	-0.242	0.79 (0.59-1.05)	0.105			
HGB (g/dL)	-0.396	0.67 (0.51-0.89)	<b>0.006</b>	-0.166	0.85 (0.56-1.28)	0.434
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	-0.015	0.98 (0.97-0.99)	<b>0.003</b>			
PTZ (sn)	0.438	1.55 (1.16-2.08)	<b>0.003</b>	0.36	1.43 (0.93-2.21)	0.104

VKİ: Vücut kitle indeksi, SWV: Shear wave velocity (kesme dalgası hızı), AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemogloblin, PLT:Trombosit, PTZ:Protrombin zamanı, APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index.

GA: Güven aralığı, \*p<0.05, \*\*p<0.10

Şiddetli fibrosizin varlığına yönelik yapılan tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yukarıda Tablo 22' de gösterilmiştir. Tek değişkenli analizde diabetes mellitus, hiperlipidemi, elastografi SWV değeri, APRI skoru, HGB, PLT ve PTZ (INR)' nin önemli fibrozis varlığı için istatistiksel olarak anlamlı öngörücü faktörler olduğu saptanmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı olan bu değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ayrıca değerlendirilmiştir. PLT değeri APRI skoruna bağımlı değişken olduğundan çoklu lojistik regresyona bağımsız değişken olarak katılmamıştır. Elastografi SWV değeri (OR: 7.46, %95 GA: 1.62-34.34, p=0.01) istatistiksel olarak %95 güvenle anlamlı olmaya devam ederken; APRI skoru (OR: 2.15, %95 GA: 0.89-5.2, p=0.09), diyabetes mellitus ve hiperlipidemi %90 güvenle anlamlı olmaya ve şiddetli fibrozisin bağımsız bir öngörücüsü olmaya devam etmiştir. Şiddetli fibrozisi en çok elastografi SWV değerinin etkilediği saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Karaciğer fibrozisinin tanısı kronik karaciğer hastalığı olan hastaların yönetiminde, tedavide ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından son derece önemlidir. Fibrozis ilerleyici karaciğer fonksiyon bozukluğu, siroz, portal hipertansiyon ve bazı durumlarda hepatosellüler karsinom ile sonuçlanabilir (140). Şu anda, karaciğer transplantasyonunun ötesinde çok sınırlı tedavi seçenekleri son dönem karaciğer fibrozisi için etkili olsa da, erken evre karaciğer fibrozisi genellikle tedavi edilebilir bir durumdur. Bu nedenle, kronik karaciğer hastalıklarının prognozu ve hasta yönetimi, fibrozis şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, klinik uygulamada karaciğer fibrozisinin erken ve doğru teşhisi büyük önem taşımaktadır (141). Histolojik inceleme karaciğer parankiminin doğrudan görüntülenmesine izin verdiğinden, karaciğer fibrozisinin tanı ve evrelemesinde biyopsinin altın standart olduğu bilinmektedir (142). Ancak prosedürün invaziv doğası, yüksek maliyeti, örnekleme hataları, karaciğerin yalnızca 1/50.000' lik kısmını değerlendirmesi ve gözlemciler arası değişkenlik nedeniyle karaciğer biyopsisi artık mükemmel bir metodoloji olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için daha ileri metodlar gereklidir (6, 86, 142). Klinik çalışmalarda da gösterildiği üzere biyopsi tekniği yıllar içinde gelişmiş ve komplikasyonlar azalmıştır. Yine de biyopsi hala invazif bir işlemdir ve intraperitoneal hemoraji, hemobili, bilier peritonit, abse, septisemi ve ölümü içeren ciddi komplikasyonlar hala bildirilmektedir (99). Ciddi koagülopati varlığında, hastanın işleme olan kooperasyonu kısıtlı olduğunda, transfüzyon desteğinin kısıtlı olması ve ekstrahepatik bilier obstrüksiyon gibi durumlarda karaciğer biyopsisi kontrendikedir. Tüm bu potansiyel komplikasyonlar ve kontrendikasyonlar nedeniyle karaciğer fibrozisini tahmin etmek amacıyla bazı non-invaziv metodlar geliştirilmiştir (91). Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesine yönelik bu non-invaziv yaklaşımlar, çeşitli serum biyobelirteçleri ve karaciğer sertliğinin fiziksel bir ölçümünü sağlayan görüntüleme modalitelerini içerir. Mevcut non-invaziv metodlar, karaciğer biyopsisi ile ilişkili risklerin ve örnekleme sınırlamalarının kesinlikle üstesinden gelmektedir (143). Bu çalışmada non-invaziv fibrozis tanı yöntemlerinden biyokimyasal bir yöntem olan APRI skoru ve görüntüleme yöntemi olan SWE' nin ayrı ayrı tanısal performansı değerlendirilmiş ve çıkan sonuçlar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Karaciğer fibrozis tanılı 99 hastanın dahil edildiği çalışmamızda önemli fibrozis ve şiddetli fibrozisi öngörmek için APRI skorunun AUROC değerleri sırasıyla 0.89 ve 0.81 bulunmuştur. Önemli fibrozis ve şiddetli fibrozisin ayırt edilmesi için optimal cut-off değerleri sırasıyla 0.65 ve 0.95 olarak elde edilmiştir. Wai ve ark. nın 2003 yılında APRI skorunu geliştirdikleri orijinal çalışmada 192 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada APRI skorunu yorumlamak için iki farklı ölçek önerilmiştir. İlk ölçek şiddetli fibrozis (siroz) tanılı hastaları belirlemeyi amaçlar (Ishak evre 5-6); APRI skoru  $>2.00$  şiddetli fibrozis için cut-off değeri iken, şiddetli olmayan fibrozisi tahmin etmek için  $<1.00$  bir cut-off değeri kullanılmıştır. İkinci ölçek klinik olarak önemli fibrozisi saptar (Ishak evre 3–6); APRI skoru  $>1,50$  önemli fibrozis için cut-off değeri iken,  $<0.50$  cut-off değeri önemli olmayan fibrozisi öngörmektedir. Önemli fibrozis ve şiddetli fibrozisi öngörmek için APRI skorunun AUROC değerleri sırasıyla 0.80 ve 0.89 bulunmuştur (7). Çalışmamızda optimal cut-off değerleri daha düşük olup, yüksek tanısal performans elde edilmiştir. Cut-off değerlerimizi belirlerken duyarlılık ve özgüllük değerlerinin birlikte dengeli maksimum olduğu değerler seçilmiştir. Ancak bu çalışmada maksimum duyarlılık ve özgüllük için ayrı ayrı cut-off' lar belirlenmiştir. Ayrıca orjinal çalışmanın APRI skoru için cut-off değer setleri arasında sınıflandırılmayan bir bölge yaratarak boşluklara sahip olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda önemli - önemli olmayan fibrozis ve şiddetli - şiddetli olmayan fibrozis için birer cut-off değeri belirlenmiş olup, sınıflandırılmayan bölgelere izin verilmemiştir.

Bu çalışmamızda APRI skoru için önemli fibrozisi ayırt etmede cut-off değeri  $\geq 0.65$  olarak seçildiğinde duyarlılık %82.6 ve özgüllük %84.9; şiddetli fibrozisi ayırt etmede cut-off değeri  $\geq 0.95$  olarak seçildiğinde duyarlılık %64.3 ve özgüllük %78.8 olarak bulunmuştur. Lackner ve ark. nın 194 kronik HCV tanılı hastada yaptığı çalışmada 5 farklı non-invaziv fibrozis biyobelirteç metodu kıyaslanmış, APRI skoru en etkin fibrozis belirleme metodu olarak saptanmıştır. Ishak skoruna göre önemli fibrozisi öngörmeye cut-off değeri  $\geq 1.5$  olarak seçildiğinde duyarlılık %44, özgüllük %96 bulunmuştur (AUROC 0.80). Şiddetli fibrozis için cut-off değeri  $\geq 2.0$  olarak seçildiğinde duyarlılık %55, özgüllük %93 bulunmuştur (AUROC 0.90), (144). Lackner ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada, Wai ve arkadaşları tarafından APRI skoru için bulunan cut-off değerleri referans alınırken, biz çalışmamızda kendi cut-off

değerlerimizi belirledik. Bu nedenle duyarlılık - özgüllük değerlerimiz yüksek ve dengeli bulunmuştur.

Tek merkezli ve retrospektif gerçekleşen bu çalışmada önemli ve şiddetli fibrozis tanıları için non-invaziv skorlama yöntemlerinden APRI skoru ve SWE yöntemi değerlendirilmiştir. Çalışmamız  $\geq F3$  grubunda %46.5 hasta mevcut olup, hastaların %50.5' i erkek cinsiyete sahiptir. Ayrıca hastaların yaş ortanca değeri 48 (18-76) yıldır. Karacaer ve ark. nın retrospektif olarak iki merkezde gerçekleştirdiği kronik HBV' li 255 karaciğer fibrozis tanı hastayı dahil ettiği çalışmada APRI, KING, AAR, FİB4 ve GUCİ skorları istatistiksel olarak incelenmiştir. Çalışmada önemli fibrozisli hastalarda non-invaziv skorlama sistemleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış; APRI skorunun  $\geq F3$  tanısı için AUROC değeri 0.787 hesaplanmış, cut-off değeri 0.47 alındığında duyarlılık %72, özgüllük %68 bulunmuştur (145). Karacaer ve ark. nın çalışmasında  $\geq F3$  grubunda %17.8 hasta mevcut olup, hastaların %79.6'sı erkek cinsiyete sahiptir. Hastaların yaş ortanca değeri 27 (19-69) yıldır. Farklı olarak çalışmamızda  $\geq F5$  tanısı için de APRI skorunun tanısal performansı değerlendirilmiş ve AUROC 0.814 bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Çalışmamızda cinsiyet ve fibrozis gruplarının dengeli dağılımı ve dışlama kriterlerinin geniş tutulmasından dolayı APRI skorunun tanısal değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Yeni cut-off değerleri belirlediğimiz bu çalışmada hastaların etyoloji açısından heterojen dağılıma sahip olması ve kronik HCV tanıli hiç hastamız olmamasına rağmen APRI skorunun tanısal performansının mükemmel yakın olduğu görülmüştür. Kim ve ark. nın çok çeşitli Ishak fibrozisi evrelerine sahip büyük, iyi karakterize edilmiş bir kronik HBV tanıli hasta kohortuna dayanan çalışmasında (245 hasta), kronik HCV' li hastalarda fibrozisi tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan APRI skoru iyi performans göstermemiştir. Önemli ve şiddetli fibrozis tanıları için AUROC değerleri sırasıyla 0.65 ve 0.69 olarak elde edilmiştir. APRI skoru için orijinal çalışmada belirlenen cut-off' lar referans alındığında yine istenilen başarı oranı elde edilememiştir (146).

Yaptığımız çalışmada APRI skoru ile bitişik fibrozis evreleri arasında yüksek derecede pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon görülmüştür ( $r=0.67$ ,  $p < 0.001$ ). Önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında APRI skoru açısından yüksek derecede anlamlı bir

fark çıkmıştır. Usluer ve ark. nın 77 kronik HCV' li hastayı dahil ettiği çalışmada önemli fibrozisi öngörmede APRI skoru için daha önceden Wai ve arkadaşları tarafından belirlenen cut-off değerleri kullanılmış ve zayıf-orta tanısal performans görülmüştür. Çalışmada önemli fibrozis grubunda %25.3, önemli olmayan fibrozis grubunda %74.7 hasta mevcut olup, çalışma popülasyonunda Ishak F5-6 tanılı hasta bulunmamıştır. Fibrozis evresi ve APRI skoru arasında orta derecede pozitif yönlü korelasyon görülmüştür ( $r=0.393$ ,  $p=0.001$ ). Önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında APRI skoru açısından anlamlı fark çıkmıştır ( $p=0.031$ ), (147). Çalışmamızda önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasındaki dengeli dağılım, kendi cut-off değerlerimizi belirlememiz, bütün fibrozis evrelerinde hasta bulunması ve görece yüksek hasta sayımızdan dolayı APRI skorunun tanısal değerliliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Gökcan ve ark. nın ülkemizde kronik HCV' li karaciğer fibrozis tanılı 120 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada, dokuz non-invaziv fibrozis biyobelirtecinin önemli fibrozis üzerindeki prediktif değeri gösterilmesi amaçlanmıştır. APRI skorunun önemli fibrozisi (24 hasta - %20) ayırt etmede AUROC değeri 0.72 saptanmıştır (AUROC 0.7 – 0.8 orta derece ayırım). Önemli fibrozis tanısı için optimal cut-off değeri 0.46 bulunmuştur (duyarlılık %75, özgüllük %63). Değerlendirilen diğer skorlarla karşılaştırıldığında APRI skorunun tanısal performansı daha yüksek görülmüştür (148). Bu çalışma; tek merkezli, retrospektif, ülkemizde gerçekleştirilmiş olması, yeni cut-off değerleri belirlemesi yönünden çalışmamızla ortak özelliklere sahiptir. Bu çalışmaya kıyasla elde ettiğimiz cut-off değerlerine karşılık gelen duyarlılık ve özgüllük değerleri daha yüksektir. Çalışmamızda AUROC değeri 0.89 bulunarak, mükemmel yakın bir sonuç elde edilmiştir (AUROC  $\geq 0.9$  mükemmel ayırım). Ayrıca fibrozis gruplarındaki hastaların dengeli dağılıma sahip olmasına önem vermemiz ve skorlamayı etkileyecek kriterleri (bkz. Çalışmada hariç tutulma kriterleri) fazlasıyla göz önünde bulundurduğumuzdan ötürü APRI skorunun tanı gücü daha yüksek görülmüştür.

Fibrozis tanısında SWE için en uygun cut-off değerleri, çalışmalar ve satıcı sistemleri arasında farklılık gösterir. Çalışmamızda SWE' nin karaciğer fibrozisini teşhis etmek için en uygun cut-off değerleri;  $\geq F3$  için 1.66 m/sn (duyarlılık % 80.4, özgüllük % 83),

$\geq F5$  için 2.00 m/sn (duyarlılık % 71.4, özgüllük % 82.4) bulunmuştur. SWE' nin önemli fibrozisi ( $\geq F3$ ) öngörmede AUROC değeri (0.847), APRI skorunun AUROC değerinden (0.892) düşük bulunmuştur. Şiddetli fibrozisi ( $\geq F5$ ) öngörmek için, SWE' nin AUROC değeri (0.869), APRI skorunun AUROC değerinden (0.814) yüksek bulunmuştur. Tachi ve ark. nın gerçekleştirdiği 121 kronik HCV tanılı hastanın olduğu çalışmada SWE' nin fibrozisi teşhis etmek için en uygun SWV cut-off değerleri;  $\geq F2$  için 1.26 m/sn (duyarlılık % 72.9, özgüllük % 84.9),  $\geq F4$  için 1.49 m/sn (duyarlılık % 95.2, özgüllük % 94) bulunmuştur. Ayrıca SWE' nin önemli fibrozisi ( $\geq F2$ ) öngörmede AUROC değeri (0.818), serolojik testlerin çoğundan (APRI hariç) önemli ölçüde üstün bulunmuştur. Şiddetli fibrozisi (F4) öngörmek için SWE' nin AUROC değeri (0.981) tüm serolojik testlerden önemli ölçüde üstün bulunmuştur (6). Tachi ve ark. çalışmasında Metavir skorunu referans alırken, çalışmamızda Ishak skoru referans alınmıştır. Literatüre baktığımızda önemli fibrozis için Metavir  $\geq F2$  ve Ishak  $\geq F3$  eşdeğer, şiddetli fibrozis için Metavir F4 ve Ishak  $\geq F5$  eşdeğer alınmıştır (97), (bkz. Tablo 2). Çalışmamızın bu çalışma ile mükemmel uyumlulukları mevcuttur: Her iki çalışmada da önemli fibrozis için SWE' nin tanısal performansı APRI skorundan düşük, şiddetli fibrozis için SWE' nin tanısal performansı APRI skorundan yüksek bulunmuştur. Farklı olarak çalışmamızda SWE için daha yüksek cut-off değerleri elde edilmiş olup, benzer şekilde yüksek tanısal performans elde edilmiştir. Ayrıca APRI skoru için kendi cut-off değerlerimiz elde edilmiş olup, kıyaslama bu değerlerle yapılmıştır. Ancak bu çalışmada APRI skoru ile kıyaslama yapılırken, literatürde elde edilen cut-off değerleri kullanılmıştır. İki çalışma arasındaki SWV cut-off değerleri arasındaki farklılığın klinik, laboratuvar, hasta popülasyonu gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kircheis ve ark. nın farklı etyolojilere sahip karaciğer fibrozis tanılı 606 olguda SWE ile gerçekleştirdikleri çalışmada SWV için cut-off değerleri; önemli fibrozis bulunmayan olgularda 1.29 m/sn (duyarlılık %91.4 ve özgüllük %92.6), şiddetli fibrozis bulunan olgularda ise 1.60 m/sn (duyarlılık %92.3 ve özgüllük %96.5) olarak bulunmuştur. Çalışmamız ile benzer şekilde fibrozis evresi arttıkça ortalama SWV değerlerinin arttığı görülmüştür (149). İki çalışmada da SWE (ARFI-SWE) yönteminin tanısal değerinin yüksek olduğu ve hastaların heterojen etyolojiye sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya kıyasla duyarlılık ve özgüllük değerlerimizin düşük

oluşu, olgu sayımızın görece az olması ve şiddetli fibrozis grubundaki olguların daha az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Thiele ve ark. nın alkole bağlı karaciğer fibrozis tanılı 199 hastada yaptığı tek merkezli prospektif çalışmada TE ve SWE' nin tanısal performansı değerlendirilmiştir. SWE' nin önemli ve şiddetli fibrozis tanılı hastaları yüksek doğrulukla tanımladığı görülmüştür (AUROC 0.94 ve 0.95), (150). Çalışmanın prospektif oluşundan dolayı minimal veri kaybı, SWE ve karaciğer biyopsi yöntemlerinin bir gün arayla uygulanması bu çalışmanın artı yönlerini oluşturmaktadır. Çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklı, AUROC değerlerimizin daha düşük çıktığı düşünülmüştür.

Bota ve ark. nın gerçekleştirdiği çok merkezli, çeşitli etyolojilere sahip 1163 hastayı içeren SWE' yi TE ile karşılaştıran 13 çalışmanın meta-analizinde, SWE' nin TE' den daha düşük bir başarısızlık oranına sahip olduğu görülmüştür. SWE ve TE' nin duyarlılık ve özgüllükleri, önemli fibrozis ve siroz teşhisi için benzer bulunmuştur. SWE yönteminin önemli fibrozis (Metavir,  $\geq$ F2) teşhisi için, birleştirilmiş duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %74 ve %83; şiddetli fibrozis (Metavir, F4) için %87 ve %87 bulunmuştur (127). Bu çalışma ile kıyaslandığında önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis teşhisi için SWE' ye ait benzer duyarlılık - özgüllük değerleri elde edilmiş olup, bu meta-analiz ile uyumlu yüksek tanısal performans görülmüştür.

Çalışmamızın önemli fibrozis grubunda PLT ve albümin seviyeleri daha düşük saptanırken; AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, INR, diyabet ve hiperlipidemi varlığı daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Her iki fibrozis grubu arasında yaş, cinsiyet, WBC, hemoglobin, hipertansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Cengiz ve ark. nın kronik HCV' ye bağlı fibrozis tanılı 112 hastada yaptığı çalışmada önemli fibrozis grubunda serum bilirubin ve PLT seviyeleri daha düşük saptanırken; AST, ALT, INR seviyeleri ve yaş ortalaması daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ( $p<0.05$ ). Önemli ve önemli olmayan fibrozis grupları arasında cinsiyet, GGT, ALP, albümin, WBC, hemoglobin, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (151). Önemli bir fark, çalışmamızda önemli fibrozis hastalarında diyabet ve hiperlipidemi varlığı daha yüksek görülmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bu

sonuç sistemik hastalıkların önemli fibrozise etkisi bakımından oldukça değer taşımaktadır. Bu çalışmada serum bilirubin seviyesi ile fibrozis evresi arasında negatif korelasyon saptanırken, çalışmamızda ikili arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızın şiddetli fibrozis grubunda PLT ve hemogloblin düzeyi daha düşük saptanırken; INR düzeyi daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ( $p<0.05$ ). Her iki fibrozis grubu arasında yaş, cinsiyet, AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albümin, kreatinin, WBC açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Wai ve ark. nın gerçekleştirdiği çalışmada şiddetli fibrozis grubunda WBC, PLT ve albümin seviyeleri daha düşük saptanırken; AST, ALT, ALP, INR ve bilirubin seviyeleri daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ( $p<0.05$ ). Şiddetli ve şiddetli olmayan fibrozis grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (7).

Literatüre benzer şekilde çalışmamızda steatoz derecesi arttıkça fibrozisin evresinin arttığı görülmüş ve bu artış da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ayrıca steatoz derecesi ile fibrozis varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki görülmüş, steatoz derecesinin karaciğer fibrozisinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır. Perumalswami ve ark. nın kronik HCV'li karaciğer fibrozis tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, hepatik steatoz derecesi ile fibrozis varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon saptanamamıştır (152). Bu çalışmanın aksine önceki çalışmalar, karaciğer biyopsisindeki steatoz ciddiyetinin, fibroz evresi ve fibrozisin ilerlemesinin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir.

Karaciğer biyopsisinin invazivliği göz önüne alındığında, karaciğer fibrozisi için non-invaziv belirteçlerin geliştirilmesi ve kullanılması, fibrozis için her zaman çekici bir seçenek olmuştur. Karaciğer biyopsisinin de kendine ait sınırlamaları vardır, bu nedenle invaziv olmayan fibrozis belirteçlerinin değerlendirilmesinde AUROC' un kullanılması asla mükemmel 1.0 değerine ulaşamaz. Aslında, önemli fibrozis için mükemmel bir belirtecin 0.90' lık bir AUROC değerine bile ulaşamayacağı daha önce gösterilmiştir (153, 154). Bu, önceki birçok çalışmanın sadece 0.76-0.88' lik bir AUROC aralığı elde edebilmesinin nedenidir (153). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, literatürdeki bu verileri destekler niteliktedir.

Çalışmamızın başlıca avantajları şunlardır: Biyokimyasal bir analiz olan APRI skoru ve radyolojik bir yöntem olan SWE metodlarının aynı anda değerlendirildiği ve iki yönteme ait yeni cut-off değerlerinin bulunup, karşılaştırmanın buna göre yapıldığı bir çalışma olması çalışmamızın diğer çalışmalara göre avantajı olup, bu yönüyle literatürdeki ilk çalışma niteliğine sahiptir.

APRI skoru ve SWE için çalışmamızda yeni cut-off değerleri elde edilmiş, daha önce literatürde elde edilen cut-off değerleri kullanılmamıştır. Bulduğumuz cut-off değerleri ile her iki non-invaziv testin tanısıl performansının yüksek olduğu görülmüştür. Başka ülkelerde, coğrafyalarda, kliniklerde ve hasta popülasyonlarında elde edilmiş cut-off değerlerinin farklı kliniklerde kullanıldığında aynı sonuçları vermeyeceği daha önce literatürde farklı çalışmalarda görülmüştür (146, 147, 155). Çalışmamız APRI skoru ve SWE için kendi cut-off değerlerini belirleyen literatürdeki nadir çalışmalardan olup, bölgemiz ve ülkemizde bu yönüyle referans çalışma niteliği taşımaktadır.

Bu çalışma dizayn edilirken sistemik hastalıkların da (diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyon) fibrozise olan etkisi incelenerek, elde edilen sonuçların literatüre önemli katkıları olacağı düşünülmüştür. Bu yönüyle nadir çalışmalardan birini oluşturmaktadır. Diabetes mellitus ve hiperlipidemisinin önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu ve bunların fibrozis için önemli oranda bağımsız birer risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyon açısından fibrozis grupları arasından anlamlı bir fark olmadığı ve hipertansiyonun anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın diğer çalışmalara kıyasla bir diğer avantajı da sonuçları olumsuz yönde etkileyebilecek kriterler fazlasıyla göz önünde bulundurulup (bkz. Çalışmada hariç tutulma kriterleri), objektif ve güvenilir sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Fibrozis tanılı 332 hastadan 99 hasta dahil edilmiş olup; örneklem büyüklüğü literatürdeki bazı çalışmalardan yüksek, bazılarında ise düşüktür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi; gruplara göre hastaların dağılımı dengeli olmamıştır. Önemli olmayan fibrozis grubunda 53, önemli fibrozis grubunda 46 hasta varken; şiddetli olmayan fibrozis grubunda 85, şiddetli fibrozis grubunda 14

hasta vardır. Bu çalışmamız için beklediğimiz bir durumdu. Çünkü tedaviden asıl fayda sağlayacak olan grup önemli olmayan fibrozis ve şiddetli olmayan fibrozisi olan hastalardır ve klinisyen tarafından histopatolojik tanı için gönderilen hastaların büyük çoğunluğunu da bu gruplar oluşturmaktaydı.

İkincisi; SWE tek bir gözlemci tarafından uygulanmış olup gözlemciler arası ve gözlemci içi güvenilirlik ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır. SWE yönteminin gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenliği ve güvenilirliği değerlendiren, geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Üçüncüsü; karaciğer fibrozisi olan farklı etyolojilerdeki hastalar değerlendirilmiş olup etyoloji açısından heterojen dağılım söz konusudur. Her etyoloji karaciğer yapısında farklı etkiler oluşturarak farklı fibrozis oranlarında değişikliğe sebep olabilir. Bu nedenle karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde APRI skoru ve SWE yöntemlerinin etyolojik faktörlere göre ayrı ayrı irdelemesini sağlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dördüncüsü; iki farklı non-invaziv skorlama yöntemi etkinlik açısından kıyaslanmış, ancak sistemler kombine edilip yeni veya modifiye edilmiş bir skor sistemi bulmak amacıyla değerlendirilmemiştir ve diğer birçok non-invaziv test (FibroTest/FibroSure, Hepascore, FibroSpect, FIB-4, King's skoru vs.) çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

Son olarak; örneklem büyüklüğümüzün literatürdeki bazı çalışmalara kıyasla düşük olması, verilerin retrospektif yöntemle elde edilmesi ve bundan dolayı bazı hastaların veri kaybı nedeniyle çalışmadan çıkarılması, çalışmamızın tek merkezli olması, bazı hastalarda non-invaziv yöntemler ile karaciğer biyopsilerinin eş zamanlı olmaması çalışmamız adına kısıtlayıcı faktörler olarak kabul edilebilir.

Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız günümüzde altın standart kabul edilen karaciğer biyopsisini referans alarak yapılmış ve non-invaziv skorlama sistemleriyle başarılı sonuçlara ulaşılmıştır.

Prospektif şekilde planlanan, çok merkezli, örneklem büyüklüğünün daha yüksek olduğu ve farklı etnik kökenlerden hastaların dahil edildiği, biyopsi ile eş zamanlı olarak non-invaziv yöntemlere ait verilerin elde edilebildiği yeni çalışmalar yapılması

ile non-invaziv metodların hepatik fibrozisteki etkinliğine yönelik yeni, sağlıklı ve değerli bulguların ortaya çıkması sağlanacaktır kanaatindeyiz.

APRI skoru ve SWE yöntemlerinin farklı çalışmalarda cut-off değerlerinde ciddi farklılıklar olduğu görülmüştür. Bu nedenle cut-off değerlerindeki farklılıkları gidermek için büyük popülasyonlarda APRI skoru ve SWE yöntemlerinin validasyonunun gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda APRI skoru ve SWE yöntemlerinin önemli fibrozis ve şiddetli fibrozisi saptamada tanı değerliliğinin önemli oranda yüksek olduğunu saptadık ve benzer sonuçlar elde ettik. Bu nedenle non-invaziv yöntemler fiyat performans oranları açısından da değerlendirilmeli ve en uygun olanları seçilmelidir. Daha basit parametreler ile daha kolay ölçülen APRI skorunun, pahalı ve uzmanlık gerektiren SWE yönteminin uygulanamadığı düşük bütçeli, kaynakları sınırlı kliniklerde kullanımının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Öte yandan günümüzde karaciğer fibrozisini saptamada en düşük maliyetli ve yüksek etkinlikte olan non-invaziv skorlama sisteminin hangisi olduğu konusunda yeterli bilgi ve çalışma yoktur.

Karaciğer fibrozisi, hepatologlar için önemli tanısal ve terapötik zorluklar oluşturmaya devam edecektir. Fibrozis şiddetinin erken ve doğru tespiti; izleme, prognoz ve tedavi dahil olmak üzere çeşitli klinik kararlar için önemlidir. Gelecekteki çalışmalarda birkaç noktanın ele alınması gerekmektedir. Mevcut biyobelirteçler, hastaların fibrozis evrelerine göre sınıflandırılması için muhtemelen sınırlarına ulaşmıştır. Hem fibrozis değerlendirmesi hem de prognostik tahmin için yeni biyobelirteçler kullanan gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Hepatik fibrozisin patofizyolojisinin ECM bileşenlerinin oluşumu ve bozulmasıyla ilgili olarak daha iyi anlaşılması, gelişmiş yöntemlerin keşfedilmesine yol açabilir. Bu yaklaşım aynı zamanda fibrozis ilerleme ve gerileme hızının belirlenmesine de yardımcı olabilir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışma ile önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis tanısında APRI skoru ve SWE yöntemi için yeni cut-off değerleri belirlendi. Bulduğumuz değerler literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olup, bu değerlerle yüksek tanısal performans elde edildi. Böylelikle farklı klinik çalışma, coğrafya ve ırklarda elde edilen cut-off değerlerinin diğer klinikler için uygun olmayacağı sonucuna varıldı. Çalışmamızda elde ettiğimiz cut-off değerleri literatür, bölgemiz ve coğrafyamız için referans kaynak niteliği taşımaktadır.

APRI skoru ve SWE yönteminin karaciğer fibrozis varlığını saptamada, önemli fibrozisi önemli olmayan fibrozisten ve şiddetli fibrozisi şiddetli olmayan fibrozisten ayırmada uygun birer non-invaziv yöntem olduğu sonucuna varıldı. APRI skorunun önemli fibrozis tanısında ve SWE yönteminin de şiddetli fibrozis tanısında daha yüksek performans gösterdiği görüldü.

Literatürdeki sonuçlara benzer şekilde fibrozis evresi arttıkça ortalama APRI skoru ve elastografi SWV değerlerinin yükseldiği görülmüş ancak APRI skoru ve SWE'nin Ishak bitişik fibrozis evrelerini güvenilir bir şekilde birbirinden ayırt edemediği saptandı.

APRI skoru ve SWE yöntemi kronik karaciğer hastalarında hem tedavi başlangıcı, hem de tedavinin değerlendirilmesinde uygulanacak biyopsi sayısını azaltarak, oluşabilecek komplikasyonları önleyip, hem iş gücü ve zaman kaybı, hem de bu tür işlemlere bağlı gereksiz maliyeti azaltabilir. Non-invaziv skorlama yöntemleri poliklinik ve klinik hastalarında tanıya gitmede hasta ve doktor açısından büyük kolaylık sağlayabilir. Ayrıca biyopsinin kontrendike olduğu hastalarda fibrozis derecesi hakkında ek bilgi sağlayacaktır.

Çalışmamızda diabetes mellitus ve hiperlipideminin önemli fibrozis ve şiddetli fibrozis hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu ve bunların fibrozis için önemli oranda bağımsız birer risk faktörü olduğu tespit edildi. Hipertansiyon açısından fibrozis grupları arasından anlamlı bir fark olmadığı ve hipertansiyonun fibrozis için anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varıldı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. Annual review of pathology: mechanisms of disease. 2011;6:425.
2. Baranova A, Lal P, Bireddinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. BMC gastroenterology. 2011;11(1):1-15.
3. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. Hepatology. 2003;37(3):493.
4. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology. 2008;134(6):1655-69.
5. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, Le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;140(7):1970-9.
6. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Miyata A, Ohara K, Ishizu Y, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2016;44(4):346-55.
7. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26.
8. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology. 2011;53(3):726-36.
9. Mahadevan V. Anatomy of the liver. Surgery (Oxford). 2020;38(8):427-31.
10. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. The Surgical clinics of North America. 2010;90(4):643.
11. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World journal of surgery. 1982;6(1):3-9.
12. Ellis H. Anatomy of the liver. Surgery (Oxford). 2011;29(12):589-92.
13. Mitra V, Metcalf J. Functional anatomy and blood supply of the liver. Anaesthesia & intensive care medicine. 2009;10(7):332-3.
14. Sibulesky L. Normal liver anatomy. Clinical liver disease. 2013;2(1):1.

15. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra-and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2008;291(6):628-35.
16. Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. I. Development of the hepatic diverticulum. *American Journal of Anatomy*. 1971;131(2):133-58.
17. L. Mescher A. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 15 ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education; 2018. 335-45.
18. Gartner LP. Textbook of Histology E-Book. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017. 481-90.
19. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo) fibroblastic cell subpopulations involved. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2006;38(2):135-51.
20. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Developmental cell*. 2010;18(2):175-89.
21. Saxena R, Theise ND, Crawford JM. Microanatomy of the human liver—exploring the hidden interfaces. *Hepatology*. 1999;30(6):1339-46.
22. Blumgart LH, Belghiti J. Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas: Saunders Elsevier Philadelphia, PA; 2007. 3-30.
23. Ger R. Surgical anatomy of the liver. *Surgical Clinics of North America*. 1989;69(2):179-92.
24. K.L. Moore AFD. Clinically oriented anatomy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. 293-5.
25. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. *Annals of surgery*. 1987;206(1):30-9.
26. Sabiston DC, Townsend CM, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. Sabiston's textbook of surgery, the biological basis of modern surgical practice. Appendix WB Saunders Company Philadelphia. 2001;16(2):997-1059.
27. Guyton A. Liver. In: Guyton AC (Ed.). *Text Book of Medical Physiology* (7th ed.). WB Saunders, Philadelphia; 1986. 1203-8.

28. Kraus-Friedmann N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiological reviews*. 1984;64(1):170-1.
29. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, Guyader D, Poupon R, Tainturier M-H, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of hepatology*. 2003;38(3):257.
30. Hillebrandt S, Goos C, Matern S, Lammert F. Genome-wide analysis of hepatic fibrosis in inbred mice identifies the susceptibility locus Hfib1 on chromosome 15. *Gastroenterology*. 2002;123(6):2041.
31. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? : *Mass Medical Soc*; 2001;344(6):452-4.
32. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann H, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):105.
33. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*. 2006;44(2):472.
34. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Annals of internal medicine*. 2008;149(6):399.
35. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Annals of internal medicine*. 2007;147(10):677-9.
36. Cassiman D, Libbrecht L, Desmet V, Deneef C, Roskams T. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers. *Journal of hepatology*. 2002;36(2):200-9.
37. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *Journal of hepatology*. 2009;50(3):604-20.
38. Fontana L, Jerez D, Rojas-Valencia L, Solís-Herruzo JA, Greenwel P, Rojkind M. Ethanol induces the expression of  $\alpha 1$  (I) procollagen mRNA in a co-culture system containing a liver stellate cell-line and freshly isolated hepatocytes.

- Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 1997;1362(2-3):135-44.
39. Martin-Vilchez S, Sanz-Cameno P, Rodriguez-munoz y, Majano PL, Molina-jimenez F, Lopez-cabrera M, et al. The hepatitis B virus x protein induces paracrine activation of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2008;47:1872-83.
  40. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18.
  41. Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*. 2008;15(2):91-101.
  42. Diehl AM. IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002;282(1):G1-G5.
  43. Rahmouni K, Haynes WG. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases. *Current diabetes reports*. 2005;5(4):260-6.
  44. Glaser SS, Gaudio E, Miller T, Alvaro D, Alpini G. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009;11.
  45. Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology*. 2006;43(4):872-8.
  46. Lim Y-S, Oh H-B, Choi S-E, Kwon O-J, Heo Y-S, Lee HC, et al. Susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis is associated with shared amino acid sequences at positions 70–74 of the HLA-DRB1 molecule. *Journal of hepatology*. 2008;48(1):133-9.
  47. Andersson KL, Chung RT. Hepatic schistosomiasis. *Current treatment options in gastroenterology*. 2007;10(6):504-12.
  48. Feder J, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy D, Basava A. The discovery of the new haemochromatosis gene. 1996. *Journal of Hepatology*. 2003;38(6):704-9.
  49. Zhang S, Chen S, Li W, Guo X, Zhao P, Xu J, et al. Rescue of ATP7B function in hepatocyte-like cells from Wilson's disease induced pluripotent stem cells using gene therapy or the chaperone drug curcumin. *Human molecular genetics*. 2011;20(16):3176-87.

50. Dai D-F, Swanson PE, Krieger EV, Liou IW, Carithers RL, Yeh MM. Congestive hepatic fibrosis score: a novel histologic assessment of clinical severity. *Modern Pathology*. 2014;27(12):1552-8.
51. George J, Tsutsumi M. siRNA-mediated knockdown of connective tissue growth factor prevents N-nitrosodimethylamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Gene therapy*. 2007;14(10):790-803.
52. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Seminars in liver disease*; 2001: 21(3):351-72.
53. Hammoutene A, Rautou P-E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2019;70(6):1278-91.
54. Scott L Friedman M. Pathogenesis of hepatic fibrosis: UpToDate; 2022.
55. Wells RG, Kruglov E, Dranoff JA. Autocrine release of TGF- $\beta$  by portal fibroblasts regulates cell growth. *FEBS letters*. 2004;559(1-3):107-10.
56. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiological reviews*. 2008;88(1):125-72.
57. Friedman S. Hepatic stellate cells. *Progress in liver diseases*. 1996;14:101-30.
58. Forbes SJ, Russo FP, Rey V, Burra P, Ruge M, Wright NA, et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;126(4):955-63.
59. Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(32):23337-47.
60. Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: from bench to bedside. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1502-20.
61. Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Seminars in liver disease*; 2001:21(3):373-84
62. Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biology*. 2018;68:452-62.
63. Milani S, Herbst H, Schuppan D, Grappone C, Heinrichs O. Cellular sources of extracellular matrix proteins in normal and fibrotic liver. Studies of gene expression by in situ hybridization. *Journal of hepatology*. 1995;22(2):71.

64. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(7):397-411.
65. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(4):2247-50.
66. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(8):425.
67. Jarnagin WR, Rockey DC, Kotliansky VE, Wang S-S, Bissell DM. Expression of variant fibronectins in wound healing: cellular source and biological activity of the EIIIA segment in rat hepatic fibrogenesis. *The Journal of cell biology*. 1994;127(6):2037.
68. Bachem M, Melchior R, Gressner A. The role of thrombocytes in liver fibrogenesis: effects of platelet lysate and thrombocyte-derived growth factors on the mitogenic activity and glycosaminoglycan synthesis of cultured rat liver fat storing cells. 1989;27:555.
69. Fischer R, Cariers A, Reinehr R, Häussinger D. Caspase 9–dependent killing of hepatic stellate cells by activated Kupffer cells. *Gastroenterology*. 2002;123(3):845.
70. Jaeschke H. Inflammation in response to hepatocellular apoptosis. *Hepatology*. 2002;35(4):964.
71. Marra F, Aleffi S, Galastri S, Provenzano A, editors. Mononuclear cells in liver fibrosis. *Seminars in immunopathology*. 2009;31(3):345-58.
72. Nussler A, Di Silvio M, Billiar T, Hoffman R, Geller D, Selby R, et al. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *The Journal of experimental medicine*. 1992;176(1):261-4.
73. Rosmorduc O, Housset C, editors. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. *Seminars in liver disease*; 2010;30(3):258.
74. Pinzani M. PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells. *Front Biosci*. 2002;7(1720):2002.

75. Wong L, Yamasaki G, Johnson RJ, Friedman SL. Induction of beta-platelet-derived growth factor receptor in rat hepatic lipocytes during cellular activation in vivo and in culture. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(4):1563.
76. Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, Palmer TE, Holdren MS, Haran AC, et al. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(9):3389.
77. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin D, et al. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. *Gut*. 2003;52(9):1347.
78. Marra F, Grandaliano G, Valente AJ, Abboud HE. Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemoattractant protein-1: potential role in liver injury. *Hepatology*. 1995;22(3):780.
79. Gressner AM. The cell biology of liver fibrogenesis—an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell and tissue research*. 1998;292(3):447.
80. George J, Wang S-S, Sevcsik A-M, Sanicola M, Cate RL, Koteliansky VE, et al. Transforming growth factor- $\beta$  initiates wound repair in rat liver through induction of the EIIIA-fibronectin splice isoform. *The American journal of pathology*. 2000;156(1):115.
81. Tahashi Y, Matsuzaki K, Date M, Yoshida K, Furukawa F, Sugano Y, et al. Differential regulation of TGF- $\beta$  signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. *Hepatology*. 2002;35(1):49.
82. Rockey DC, editor *Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver*. *Seminars in liver disease*; 2001: Thieme Medical Publishers;21(3):337-50.
83. Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *Journal of gastroenterology*. 2000;35(9):665-72.
84. Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR, editors. *Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers*. *Seminars in liver disease*; 1995: Thieme Medical Publishers;15(4):340-59

85. Gheorghe G, Bungău S, Ceobanu G, Ilie M, Bacalbaşa N, Bratu OG, et al. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(2):794-803.
86. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *New England Journal of Medicine.* 2001;344(7):495-500.
87. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2006;12(23):3682.
88. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberger W, Brackmann HH, Sauerbruch T, et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. *Digestion.* 2003;67(3):138-45.
89. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1230-7.
90. Standish R, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, Dhillon A. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut.* 2006;55(4):569-78.
91. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2014;20(2):475.
92. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology.* 2005;41(2):257-64.
93. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, Dhillon PA, Hubscher S, Wyatt J, et al. Intra-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *Journal of hepatology.* 1996;25(5):649-54.
94. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93.
95. Ishak K. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J hepatol.* 1995;22:696-9.
96. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431-5.

97. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of hepatology*. 2007;47(4):598-607.
98. Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: the histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:331-43.
99. Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18).
100. Zhou K, Lu LG. Assessment of fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Digestive Diseases*. 2009;10(1):7-14.
101. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):807-20.
102. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*. 2006;15(2):149-59.
103. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2006;44(3):462-74.
104. Mehta P, Ploutz-Snyder R, Nandi J, Rawlins SR, Sanderson SO, Levine RA. Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*. 2008;103(4):928-36.
105. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704-13.
106. Zarski J-P, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani E-S, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *Journal of hepatology*. 2012;56(1):55-62.
107. Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2007;46(3):395-402.

108. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
109. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *Journal of hepatology*. 2005;43(1):78-84.
110. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87.
111. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):782-9.
112. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*. 2001;357(9262):1069-75.
113. Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antoniotti G, Benchetrit D, Cart-Lamy P, et al. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comparative hepatology*. 2002;1(1):1-10.
114. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49(1):97-105.
115. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clinical chemistry*. 2005;51(10):1867-73.
116. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*. 1991;13(2):111-34.
117. Parker KJ, Doyley MM, Rubens DJ. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Physics in medicine & biology*. 2010;56(1):1.

118. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(03):238-53.
119. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126-47.
120. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017;38(4):16-47.
121. Foucher J, Castéra L, Bernard P-H, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006;18(4):411-2.
122. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007;5(10):1214-20.
123. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Demozzi E, Gallotti A, et al. Acoustic radiation force impulse of the liver. *World J Gastroenterol*. 2013;19(30):4841-9.
124. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2012;19(2):212-9.
125. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34(4):546-58.
126. Guzmán-Aroca F, Frutos-Bernal M, Bas A, Luján-Mompeán J, Reus M, de Dios Berná-Serna J, et al. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with

- morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *European radiology*. 2012;22(11):2525-32.
127. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver International*. 2013;33(8):1138-47.
  128. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement. *Radiology*. 2020;296(2):263-74.
  129. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*. 2009;252(2):595-604.
  130. Chen S-H, Lai H-C, Chiang I-P, Su W-P, Lin C-H, Kao J-T, et al. Performance of acoustic radiation force impulse elastography for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after viral eradication. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(1):114-22.
  131. Ye X-P, Ran H-T, Cheng J, Zhu Y-F, Zhang D-Z, Zhang P, et al. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31(8):1245-53.
  132. Zhang D, Li P, Chen M, Liu L, Liu Y, Zhao Y, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdominal imaging*. 2015;40(4):723-9.
  133. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *European radiology*. 2013;23(11):3040-53.
  134. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012;56(6):2125-33.
  135. Gao Y, Zheng J, Liang P, Tong M, Wang J, Wu C, et al. Liver fibrosis with two-dimensional US shear-wave elastography in participants with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study. *Radiology*. 2018;289(2):407-15.

136. Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Méndez-Navarro J, et al. Shear-wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: determining accuracy and ideal site for measurement. *Radiology*. 2015;274(3):888-96.
137. Cui X-W, Friedrich-Rust M, De Molo C, Ignee A, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(38):6329.
138. 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. *Journal of hepatology*. 2006;44(4):686-93.
139. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(9):2467-74.
140. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
141. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013;381(9865):468-75.
142. Liver EAftSoT, Diabetes EAftSo. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65-90.
143. Liver EAfSo. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):237-64.
144. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(6):1376-82.
145. Karacaer Z, Özgür A, KARADAĞ FY. King's score may be more effective in the determination of severe fibrosis in chronic hepatitis B infections. *Viral Hepatit Dergisi*. 2017;23(1):20.

146. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. 2016;64(4):773-80.
147. Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012;31(8):1873-8.
148. Gökcan H, Kuzu UB, Öztaş E, Saygılı F, Öztuna 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.
149. Kircheis G, Sagir A, Vogt C, Vom Dahl S, Kubitz R, Häussinger D. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(10):1077.
150. Thiele M, Detlefsen S, Møller LS, Madsen BS, Hansen JF, Fialla AD, et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(1):123-33.
151. Cengiz M, Yılmaz G, Ozenirler S. The association between indirect bilirubin levels and liver fibrosis due to chronic hepatitis C virus infection. *Pathology-Research and Practice*. 2014;210(8):488-93.
152. Perumalswami P, Kleiner DE, Lutchman G, Heller T, Borg B, Park Y, et al. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology*. 2006;43(4):780-7.
153. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):36-41.
154. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut*. 2010;59(7):861-6.
155. Seto W-K, Lee C-F, Lai C-L, Ip PP, Fong DY-T, Fung J, et al. A new model using routinely available clinical parameters to predict significant liver fibrosis in chronic hepatitis B. *PloS one*. 2011;6(8):23077.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/747

30.11.2021

Sayın Doç. Dr. Talat AYYILDIZ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Karaciğer fibrozisini değerlendirmede kullanılan APRI(Aspartat aminotransferaz: trombosit oran indeksi) skoru,transient elastografi ve karaciğer biyopsi sonuçlarının karşılaştırmalı analizi** başlıklı OMÜ KA EK 2021/553 Karar nolu Dosya taraması +Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergelerine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 24.11.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

## Ek 2. Tez Çalışması Orijinallik Raporu

### KARACİĞER FİBROZİSİNİ DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN APRI SKORU, SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ VE KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

#### ORIJİNALLIK RAPORU

<b>%9</b> BENZERLİK ENDEKSİ	<b>%8</b> İNTERNET KAYNAKLARI	<b>%4</b> YAYINLAR	<b>%2</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	----------------------------------	-----------------------	-------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%2</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Istanbul University</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Adnan Menderes Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	<b>burkonturizm.com</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	<b>www.tjr.org.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>acikerisim.uludag.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015</b> Yayın	<b>&lt;%1</b>