



Kronik Hepatit ve Siroz Ayırımında Fibrozis İndeksinin Değeri

The Value of Fibrosis Index in Discrimination of Chronic Hepatitis and Cirrhosis

Gökhan Söker, Bozkurt Gülek, Agah Bahadır Öztürk*, Özgür Karabıyık**, Mehmet Ali Akın, Ömer Kaya, Okan Dilek, Cengiz Yılmaz

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

*Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

**Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Öz

Amaç: Kronik hepatit ve siroz ayırımında Doppler ultrasonografi (US) ve fibrozis indeksinin değerini araştırmaktır.

Yöntemler: Bu çalışmaya 67 hepatit B ve C'si olan ancak siroz gelişmeyen hasta ve 28 siroz hastası katıldı. Tüm hastalara karaciğere yönelik Doppler US yapıldı. Kantitatif Doppler parametreleri elde edildi ve fibrozis indeksi hesaplandı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve kronik hepatit ve siroz gruplarını ayırmak için fibrozis indeksi eşik değeri elde edildi.

Bulgular: Kronik hepatit hasta grubunda fibrozis indeksi değeri ortalama $3,23 \pm 0,85$ bulundu. Siroz hasta grubunda ise fibrozis indeksi değeri ortalama $5,40 \pm 1,8$ bulundu. Her iki grup arasında fibrozis indeksleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Fibrozis indeksi eşik değeri 4,57 seçildiğinde duyarlılık %97, özgüllük ise %71 bulundu.

Sonuç: Fibrozis indeksi kronik hepatit hastalarının takibinde ve biyopsi yapılacak hastaların seçiminde faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Doppler ultrasonografi, fibrozis indeksi, kronik hepatit, siroz

Abstract

Aim: To evaluate the value of Doppler ultrasonography (US) and fibrosis index in differentiating between chronic hepatitis and cirrhosis.

Methods: Sixty-seven non-cirrhotic viral hepatitis B and C patients and 28 cirrhotic patients were included in this study. All patients were examined by liver Doppler US. Quantitative Doppler parameters were obtained and fibrosis index was calculated. The results were evaluated statistically and a cut-off value for fibrosis index was obtained to differentiate between chronic hepatitis and cirrhosis groups.

Results: The mean fibrosis index value in chronic hepatitis group and cirrhotic patients was 3.23 ± 0.85 and 5.40 ± 1.8 , respectively. The difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.05$). Taking a cut-off value of 4.57 for fibrosis index, a sensitivity of 97% and a specificity of 71% were obtained.

Conclusion: Fibrosis index may be valuable in monitoring of patients with chronic hepatitis and may be helpful in selecting patients who require biopsy.

Keywords: Doppler ultrasonography, fibrosis index, chronic hepatitis, cirrhosis

Giriş

Kronik viral hepatit sıklıkla hepatit B ve C virüsleri tarafından oluşturulur. Virüse bağlı hepatitin ana sonucu karaciğer fibrozisine ilerleme ve sirozdur (1,2). Karaciğer fibrozis evresinin doğru tanımlanması, tedavinin planlanmasında ve kronik karaciğer hastalığının takibinde önemlidir (1). Biyopsi, fibrozis evresinin belirlenmesinde standart olarak kullanılan yöntemdir. Ancak biyopsi invaziv bir işlemdir ve komplikasyon riski mevcuttur. Ayrıca bazı hastalarda yalancı sonuç verebilmektedir (3). Bu nedenler,

karaciğer fibrozis evresinin takibinde biyopsinin rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

B mod ultrasonografi (US) kronik hepatit hastalarında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. B mod US sirozun parankimal ve portal hipertansiyona bağlı bulgularının tanısında oldukça yardımcıdır (4). Kronik karaciğer hastalarında normal karaciğer parankim ekojenitesi varlığında ve portal hipertansiyon bulguları olmadığında US'nin tanısallık değeri kısıtlanmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı siroza ilerlerken karaciğerin hemodinamisinde

değişiklikler oluşur. Enflamatuvar sitokinler ve anatomik onarım, dilatasyon ya da konstriksiyon yoluyla hepatik sirkülasyonu etkiler (5,6). Doppler US, B mod US bulguları normal olan kronik karaciğer hastalarında dahi karaciğer hemodinamisindeki değişiklikleri belirler ve ayrıca kalitatif ve kantitatif ölçümlere olanak sağlar (7). Birçok araştırmacı farklı Doppler parametreleri kullanarak bu hemodinamik değişiklikleri değerlendirmeye çalışmıştır (2,5,8-10). Kronik karaciğer hastalığı ve sirozu ayırmada fibrozis indeksi tanımlanmış ve fibrozis indeksinin siroz hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur (11). Biz bu çalışmada kronik viral hepatit ve viral hepatite bağlı siroz hastalarında elde edilen fibrozis indeksi arasında farklılık olup olmadığını daha geniş hasta grubunda araştırdık. Ayrıca bu iki hasta grubunun fibrozis indeksleri arasında eşik değeri araştırdık.

Yöntemler

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar kılavuzluğunda yapıldı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 35). Çalışmaya katılan tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formları okutuldu ve onayları alındı. Çalışmaya 95 hasta alındı. Hastalar kronik hepatit ve siroz olarak 2 gruba ayrıldı. İshak ve ark. (12) tarafından hazırlanan evrelemeye göre evre 1-4 fibrozisi olanlar kronik hepatit, evre 5 ve 6 ise siroz olarak değerlendirildi. Serolojik testlerinde hepatit B ya da C saptanan ve son altı aya ait karaciğer biyopsi sonuçları olan hastalar çalışmaya alındı. Viral hepatit dışı nedenle kronik karaciğer hastalığı olanlar, karaciğer hemodinamisini etkileyebilecek kardiyak hastalığı olanlar, hepatik kan akımını etkileyebilecek ilaç alımı olanlar, 20 gr/gün üzerinde alkol alışkanlığı olanlar, evre 2 ya da 3 hepatosteatozu olanlar, dekompanse karaciğer hastalığı hikayesi olanlar, karaciğer tümörü olanlar çalışmaya alınmadı. Her iki grupta tüm hastalara Mindray DC7 ultrason cihazı (Medical International Limited, Shenzhen, China) ile 3,5 MHz abdominal prob kullanılarak karaciğer biyopsi sonuçlarını bilmeyen tek radyolog tarafından bakıldı. Hastalara minimum altı saat açlık sonrası, işlem öncesi en az 20 dakika dinlenmeden sonra bakıldı. Öncelikle gri skalada batın US yapıldı ve daha sonra kantitatif Doppler parametreleri elde edildi. Karaciğer biyopsi sonuçları çalışma sonlandırıldıktan sonra elde edildi. Hepatik arter (HA) maksimum sistolik hız (PSV) ve HA diyasyonel hızı (EDV), interkostal aralıktan, Doppler açısı 30-60°C iken ölçüldü. HA akım formu HA'nın distalinde bifurkasyonun komşuluğundan ya da mümkünse sağ veya sol intrahepatik dalından elde edildi. HA akım formu elde edildikten sonra spektral dalga formu cihaz üzerinde manuel olarak çizildi ve HA rezistivite indeksi (RI) değerleri $HA\ PSV - HA\ EDV / HA\ PSV$ formülüne göre otomatik olarak elde edildi (2). Pik portal akım hızı (PPFV)

portal venin orta kesiminden ölçüldü. Portal ven ölçümü yine interkostal aralıktan, nefes tutma sırasında, Doppler açısı 30-60°C iken elde edildi. Hepatik fibrozis indeksi $100 \times \text{Hepatik arter rezistivite indeksi (HARI)} / \text{Pik Portal Akım Hızı (PPFV)}$ formülü kullanılarak hesaplandı (11).

İstatistiksel Analiz

İstatistik yöntemi olarak SPSS 23.0 (IBM Corporation) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel bulgular ve gruplar arasında alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic) analizi yapılarak eşik değeri tespit edildi. Ayrıca fibrozis değeri ve indeks arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı. Gruplar arasında tek örneklem T testi ile RI, PPFV ve fibrozis indeksleri arasındaki fark değerlendirildi ($p < 0,05$).

Bulgular

Çalışmaya katılan olguların 56'sı (%59) erkek, 39'u (%41) kadındı. Hastaların yaşı 18 ile 74 arasındaydı. Ortalama yaş 47 olarak bulundu. Hastaların 70'i (%73,6) hepatit B, 25'i (%26,4) ise hepatit C hastasıydı. Tüm hasta gruplarında; 12 hastada (%12,6) evre 1, 28 hastada (%29,5) evre 2, 19 hastada (%20) evre 3, sekiz hastada (%8,5) evre 4, beş hastada (%5,2) evre 5, 23 hastada (%24,2) evre 6 fibrozis mevcuttu.

Kronik hepatit hasta grubunda fibrozis indeks değerleri minimum 1,52 ve maksimum 6,21 arasında, ortalama $3,23 \pm 0,85$ olarak bulundu. Siroz hasta grubunda ise fibrozis indeks değerleri minimum 2,19 ve maksimum 8,85 arasında, ortalama $5,40 \pm 1,8$ olarak bulundu. Her iki grup arasında fibrozis indeksleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Tüm gruplar değerlendirildiğinde fibrozis evresi arttıkça fibrozis indeksinde de artışın olduğu saptandı ($r = 0,634$; $p < 0,001$).

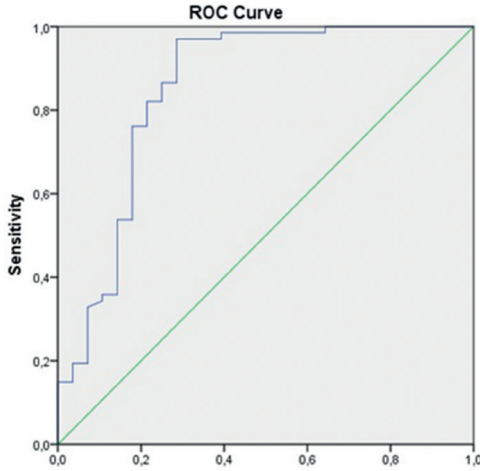
Kronik hepatit ve siroz hasta grubu arasında fibrozis indeksi açısından eşik değeri %97 duyarlılık ve %71 özgüllük ile 4,57 bulundu (Şekil 1).

Siroz grubunda ortalama RI değeri $0,76 \pm 0,06$ bulunmuşken kronik hepatit grubunda ortalama RI değeri $0,70 \pm 0,05$ olarak hesaplandı. Her iki grup arasında RI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$).

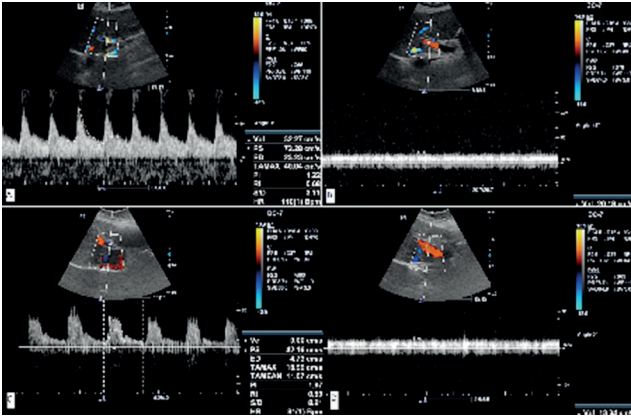
Siroz grubunda ortalama PPFV değeri $15,78 \pm 6,1$ cm/sn bulundu. Aynı değerler kronik hepatit grubu için $21,94 \pm 5,9$ cm/sn olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$) (Şekil 2).

Tartışma

Erken dönemde tedavi edilebilen kronik hepatit hastalarının bir kısmı, tek tedavi seçeneği transplantasyon olan siroza ilerlediğinden dolayı kronik hepatit-siroz ayrımı son derece önemlidir. Hepatik fibrozisin varlığının ve



Şekil 1. Her iki gruba ait fibrozis indeks değerlerine ait ROC eğrisi: Eğri altındaki alan 0,851 olup istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p < 0,05$)
ROC: Alıcı işletim karakteristiği



Şekil 2. Kırk beş yaşında evre 3 fibrozisi olan (A,B) ve 64 yaşında evre 5 fibrozisi olan (C,D) hastalardan elde edilen HARI ve PPFV değerleri

derecesinin belirlenmesinde biyopsi altın standarttır. Ancak biyopsi ağırlı, invaziv bir işlem olup komplikasyon riski taşımaktadır. Kronik hepatit siroza ilerlerken karaciğerin vasküler akımında değişiklikler oluşmaktadır. Birçok araştırmacı kantitatif Doppler parametrelerini kullanarak karaciğer fibrozisini belirlemeye çalışmıştır. Ancak sadece Doppler parametreleri ile karaciğer fibrozis evresini belirlemek mümkün değildir (2). Kronik hepatit-siroz ayırımının non-invaziv olarak yapılabilmesi büyük klinik yarar sağlayacaktır.

Mazaher ve ark.'nın (11) yaptığı bir çalışmada siroz olan 36 ve kronik hepatiti olan 24 hastada kantitatif Doppler değerleri karşılaştırılmış, her iki grubun RI, PPFV ve fibrozis indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. Bu çalışmada fibrozis indeks eşik değeri 3,6 seçildiğinde, kronik hepatit-siroz ayırımında duyarlılık %94,4 özgüllük ise %100 olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise kronik hepatit-siroz ayırımında fibrozis indeks eşik değeri %71 özgüllük ve %97 duyarlılık ile 4,57 bulundu. Bu farklılık hasta grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi nedeni ile, yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına rağmen, fibrozis indeksi biyopsinin yerini alacak gibi görünmemektedir. Bunun yerine biyopsi yapılacak hastaların seçiminde fibrozis indeksi eşik değerini kullanmak daha kullanışlı olabilir.

Birçok çalışmada siroz hastalarında HARI değerinin arttığı gösterilmiştir (2,5,10,13-15). El-Kabbany ve ark.'nın (10) yaptığı bir çalışmada siroz hastalarında HA'da kan akımı azalırken vasküler direncin arttığı belirtilmektedir. Diğer yandan Sacerdoti ve ark. (16) tarafından yapılan çalışmada ileri evre karaciğer fibrozisinde HARI değerinin arttığı bulunmuştur. Bu çalışmada fibrozis evresi arttıkça RI değerinin de arttığı ayrıca yüksek Child-Pugh skoru olan hastalarda daha yüksek RI değerinin elde edildiği belirtilmektedir. Piscaglia ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada karaciğer fibrozisi olan hastalarda artan RI değerlerinin parankimde biriken fibröz dokudan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Diğer bir çalışmada ise kronik hepatit ve siroz hastalarında RI eşik değeri tanımlanmaya çalışılmış ve 0,705 değeri seçildiğinde duyarlılık %82,5 ve özgüllük %72,1 bulunmuştur (2). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kronik hepatit ve siroz hastalarında elde edilen RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Koda ve ark. (9) tarafından yapılan bir çalışmada hepatik fibrozisin derecesini belirlemede ortalama PFV'nin portal akım volümünden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (9). Diğer yandan Piscaglia ve ark. (13) ortalama PFV ile hepatik fibrozis arasında korelasyon bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar Koda ve ark. (9) tarafından yapılan çalışma ile uyumluuydu. PPFV kronik hepatit grubunda ortalama $15,78 \pm 6,1$ cm/sn; siroz grubunda ise ortalama $21,94 \pm 5,9$ cm/sn bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Doppler US ile biyopsi zamanı arasında bazı hastalarda 3 aya ulaşan farklılık çalışmanın önemli bir limitasyonudur.

Sonuç

Kronik hepatit ve sirozun non-invaziv metotlarla ayrılabilmesi önemlidir. Bu konuda Doppler indekslerini kullanan birçok çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda fibrozis indeksi ancak farklı çalışmalarda farklı eşik değerlerinin elde edilmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Fibrozis indeksini biyopsi yapılacak hastaların seçiminde kullanmak kronik hepatit hastalarının yönetiminde katkı sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no: 35).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.B.Ö. Konsept: G.S., B.G. Dizayn: C.Y. Veri Toplama veya İşleme: M.A.A., Ö.K., O.D. Analiz veya Yorumlama: Ö.K. Literatür Arama: G.S. Yazan: G.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Davoudi Y, Layegh P, Sima H, Tatari S, Faghani R. Diagnostic Value of Conventional and Doppler Ultrasound Findings in Liver Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *J Med Ultrasound* 2015;23:123-8.
2. Soker G, Bahadır Ozturk A, Gulek B, Kuscu F, Bilge Doğan U, Yılmaz C. Doppler ultrasonography helps discriminate between cirrhotic and non-cirrhotic patients with viral B and C hepatitis. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:339-45.
3. Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:383-7.
4. Iliopoulos P, Vlychou M, Karatza C, et al. Ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:2072-9.
5. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
6. Kok T, van der Jagt EJ, Haagsma EB, Bijleveld CM, Jansen PL, Boeve VJ. The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;230:82-8.
7. McNaughton DA, Abu-Yousef MM. Doppler US of the liver made simple. *Radiographics* 2011;31:161-88.
8. Murat A, Akarsu S, Cihangiroglu M, Yildirim H, Serhatlioglu S, Kalender O. Assessment of Doppler waveform patterns and flow velocities of hepatic veins in children with acute viral hepatitis. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:85-9.
9. Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H, Ikawa S. Portal blood velocity and portal blood flow in patients with chronic viral hepatitis: relation to histological liver fibrosis. *Hepatogastroenterology* 1996;43:199-202.
10. El-Kabbany ZA, Hamza RT, Abd El Hakim AS, Tawfik LM. Thyroid and hepatic haemodynamic alterations among Egyptian children with liver cirrhosis. *ISRN Gastroenterology* 2012;2012:595734.
11. Mazaher H, Kashani S, Sharifian H. Fibrosis index: A new Doppler index for differentiation of cirrhosis from chronic hepatitis. *Iran J Radiol* 2006;47-10.
12. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
13. Piscaglia F, Gaiani S, Calderoni D, et al. Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:647-52.
14. Walsh KM, Leen E, MacSween RN, Morris AJ. Hepatic blood flow changes in chronic hepatitis C measured by duplex Doppler color sonography: relationship to histological features. *Dig Dis Sci* 1998;43:2584-90.
15. Salvatore V, Borghi A, Peri E, et al. Relationship between hepatic haemodynamics assessed by Doppler ultrasound and liver stiffness. *Dig Liver Dis* 2012;44:154-9.
16. Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M, Amodio P, Angeli P, Gatta A. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108:1152-8.