

Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk

Yeşim ÖZEN ALAHDAB¹, Yusuf YILMAZ²

Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

FIBROSCAN® NİÇİN GEREKLİDİR?

Karaciğer fibrozisi ve sonlanım noktası olan siroz pek çok kronik karaciğer hastalığında ana morbidite ve mortalite nedenidir. Fibrozis evresini doğru olarak belirlemek pek çok kronik karaciğer hastalığının tedavi kararının verilmesinde ve takibinde büyük önem taşımaktadır. Karaciğer biyopsisi, fibrozisi değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak değerlendiren kişiler arasındaki yorum farklılıkları, örnekleme hatası ve yaşamı tehdit edici komplikasyonlarının olabilmesi karaciğer biyopsisinin kısıtlayıcı yönleridir (1- 3). Laparoskopik gözlemlerle, hatta otopsi ile siroz tanısı konulan hastaların %10 ila %30'unda karaciğer biyopsisi ile aynı tanıya varılamadığı gösterilmiştir (4, 5). Ayrıca hastalığın seyri boyunca birden çok kez biyopsi ihtiyacı doğan (tedavi kararı, tedaviye cevap, izlem, vb.) kronik karaciğer hastalıklarında biyopsinin tekrarı çoğu kez kabul edilebilir bir yaklaşım değildir.

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde doğruluğu güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yöntem ihtiyacı duyulmuştur. Karaciğer fibrozisinin patofizyolojisinin moleküler düzeyde aydınlatılmaya başlanması, tanı için serum belirteçlerinin kullanılmasını mümkün kılmıştır (6, 7). Ancak serum belirteçleri ile histoloji arasındaki ilişkiyi destekleyecek ve/veya histolojiyi daha fazla yansıtacak bir araca daha ihtiyaç

vardır. Günümüzde bu ihtiyacı karşılayan en iyi yöntem transient elastografidir. Fibroscan®, bu prensiple yumuşak dokuların elastisitesini sayısal olarak ölçen ileri teknoloji ürünü bir cihazdır (8).

FIBROSCAN® NASIL ÇALIŞIR?

Fibroscan® bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır (9). Fibroscan® ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³'tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (10, 11). Ölçüm derinliği kullanılan proba göre 15-75 mm arasında değişir.

Fibroscan® uygulaması sadece birkaç dakika sürer, ağrısızdır, rahatsızlık vermez. Hasta sırtüstü yatarken sağ kolunu ensesinin arkasına yerleştirir, amaç kosta aralığını genişletmektir.

Ölçüm interkostal aralıkta cilde yerleştirilen prob ile sağ lobdan yapılır. Ölçümün geçerliliği cihaz ekranında anında gözükür. Probun uygun yerleştirilmemesi, açısının uygun olmaması gibi nedenlerle ölçüm iyi yapılamamışsa geçersiz ölçüm olarak tanımlanır. Başarı oranı (success rate) başarılı ölçüm sayısının tüm ölçümlere oranıdır, cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Doğru bir sonuç elde etmek için en az 10 tane geçerli ölçüm yapılması ve başarı oranının da %60'ın üzerinde olması tavsiye edilir. Geçerli ölçümlerin median değeri karaciğer elastisitesi yansıtan sonuç değer olarak 2,5 ila 75 kPa aralığında rapor edilir. Ölçümler arasındaki değişkenlik çeyrekler arası aralık "Interquartile range" (IQR) ile hesaplanır (12). IQR'ın geçerli ölçümlerin medyan değerine (M) oranının (IQR/M) %30'dan daha az olması kronik hepatit C hastalarında transient elastografi sonucunun doğruluğunu arttıran bir faktör olarak bulunmuşken (13) kronik hepatit B hastalarında IQR/M oranının ölçüm doğruluğu ile ilişkisi gösterilememiştir (14).

FIBROSCAN®'İN KISITLILIKLARI NELERDİR?

Fibroscan® hızlı, ucuz, tekrarlanabilen ve ağrısız bir yöntem olmakla birlikte bazı kısıtlamalara sahiptir. Karında sıvı olması elastik dalgaların yayılımını değiştireceğinden asitli hastalarda kullanılamaz. Üretici firma cihazın gebelerde ve implan-te edilen tıbbi cihaz taşıyanlarda kullanılmamasını tavsiye etmektedir. Hastanın fiziksel özellikleri ile ilgili diğer kısıtlamalar prob değiştirilerek bertaraf edilebilir. İnterkostal aralığı dar olanlarda küçük prob (S) kullanılarak ölçüm yapılabilir. Daha sık karşılaşılan diğer bir kısıtlayıcı faktör obezitedir. Bu kişilerdeki cilt altı yağ dokusu ses dalgalarını yavaşlattığından ölçüm kalitesi bozulur (15). Cihazın kullanıldığı ilk yıllarda vücut kitle indeksi $>28 \text{ kg/m}^2$ den fazla olanlarda istenilen başarılı ölçüm sayısına ulaşamamıştır (16). Sonraları teknolojik gelişmeler sayesinde obezlerde kullanılacak nitelikte yeni bir prob üretilmiş (XL prob), geniş serilerde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda normal prob ile benzer kalitede ölçüm yapabildiği gösterilmiştir (17). Ancak XL proba rağmen, özellikle vücut kitle indeksi $>40 \text{ kg/m}^2$ olanlarda obezite hala önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkabilmektedir (18).

Viral hepatit hastalarında nekroinflamatuvar aktivitenin transient elastografi ölçümlerini etkilediği bildirilmiştir. Nekroinflamatuvar aktivitenin artması elastografi ölçüm sonuçlarının yanlış olarak yüksek bulunmasına yol açabilir (19, 20). Şimdi-

lik akut hepatit evresinde transient elastografinin kullanılması tavsiye edilmektedir (21, 22). Ekstrahepatik kolestazi olanlarda da değerler yanlış olarak yüksek çıkabileceğinden kullanılmamalıdır (23).

FIBROSCAN® NE İÇİN KULLANILIR ?

Transient elastografinin en önemli iki kullanım alanı bilinen karaciğer hastalarında fibrozis derecesini belirlemek ve henüz tanı almamış kişilerde karaciğer hastalığının varlığını araştırmaktır.

Henüz tanı almamış kimselerde karaciğer hastalığının araştırılması

Avrupa'da sağlıklı kişilerde normal transient elastografi değeri erkeklerde 5.81 ± 1.54 [aralık, 3.8-8.0] kPa; kadınlarda 5.23 ± 1.59 [aralık, 3.3-7.8] kPa bulunmuştur (24). Asya'da iki farklı çalışmada sağlıklı kimselerde normal değerler 2.0-7.1 ve 3.9-5.3 kPa aralığında tespit edilmiştir (25, 26).

Kronik karaciğer hastalıklarında fibrozis evresinin belirlenmesi

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde transient elastografi değerlerinin histolojik fibrozis evresi ile uyumlu olduğu ayrıca fibrozisi göstermede FibroTest veya ELF gibi diğer non-in-vaziv metotlardan daha üstün veya eşit olduğu gösterilmiştir (27- 29).

Kronik hepatit C

Kronik hepatit C'si olan 327 hastada elastografinin sınır değeri (cut-off) 8,7 kPa kabul edildiğinde belirgin fibrozis ve 14,5 kPa kabul edildiğinde ise siroz tanısını doğru olarak koyabildiği gösterilmiştir (11). Bu veriler hastalıklı ve sağlıklı gruplarda elde edilen sonuçların örtüşmediğini, dolayısıyla bu tetkikin tarama aracı ile de kullanılabilceğini gösterir.

Kronik hepatit B

İlk defa Marcellin ve arkadaşları transient elastografinin kronik hepatit B'si olan hastalarda fibrozisi tahmin etmekte işe yaradığını bildirmişlerdir (30). İzleyen çalışmalar kronik hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında elde edilen sınır elastografi değerlerinin hepatit C'ye bağlı siroz hastalarındakinden daha düşük olduğunu göstermiştir (31, 32).

Metabolik ve otoimmün karaciğer hastalıkları

Transient elastografi primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve Wilson hastalığı gibi otoimmün ve metabolik kro-

nik karaciğer hastalıklarında da kullanılmıştır ancak bu hastalıklardaki bilgi birikimi klinik bir yararın varlığını öne sürmek için henüz yeterli değildir (33, 34). Transient elastografi için son dönemlerde ortaya çıkan yeni bir kullanım alanı da inflamatuvar barsak hastalığı veya psöriazis gibi nedenlerle metotreksat kullanan hastalarda karaciğer fibrozisinin derecesini değerlendirmektir (35-37).

Hepatosellüler karsinom

Asya'dan yapılan iki büyük çalışmada transient elastografinin hepatosellüler kanser (HSK) gelişme riskini belirlemedeki rolü araştırılmıştır. İlk olarak 866 kronik hepatit C hastasında yapılan çalışmada yüksek transient elastografi değerleri HSK gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. HSK gelişme riski oranı (hazard ratio) transient elastografi değeri 10,1-15 kPa olanlarda elastografi değeri 10 kPa'ın altında olanlara göre 16,7'dir. Bu rakam elastografi değeri 15,1-20 kPa olanlarda 20,9; 20.1-25 kPa olanlarda 25.6; 25 kPa üstünde olanlarda 45.5 olarak saptanmıştır (38). Daha sonra 1130 Kore'li hastada yapılan benzer bir çalışmada yine transient elastografi değerlerinin HSK gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. HSK gelişme rölatif riski transient elastografi değeri 8kPa'nın altında olanlarla karşılaştırıldığında transient elastografi değerleri 8-13 kPa, 13-18 kPa, 18-23 kPa ve >23 kPa olanlarda sırasıyla 3.07, 4.68, 5.55 ve 6.60'dır (39). Bu çalışmanın ilginç bir gözlemi de HSK gelişme riskinin transient elastografi değerlerindeki değişikliklere paralel olarak değişmesidir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NYKH) genel popülasyonda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır, klinik spektrumu basit yağlanmadan nonalkolik steatohepatite, fibrozise, siroza ve siroz komplikasyonlarına kadar değişebilir (40, 41). Herhangi bir anda hastalığın hangi aşamada olduğunu belirlemek için altın standart olarak kabul edilen yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak göreceli yüksek maliyeti, kanama riski, hastalığın alt gruplarını kesin olarak ayırarak histopatolojik bulgular üzerinde tam bir görüş birliği olmaması nedeniyle bütün hastalara karaciğer biyopsisi yapmak uygun olmayabilir. NYKH'nın basit yağlanmadan daha ağır hastalık tablolarına progresyonunu öngören ana faktör karaciğer fibrozisidir. NYKH sıklığının ve uygun bir tedavi bulmaya yönelik çalışmaların artması fibrozisin tespit ve takibi için basit ve tekrarlanabilir bir tanı yöntemine duyulan ihtiyacı da artırmıştır.

Transient elastografi NYKH'da ilk defa Yoneda ve arkadaşları tarafından 2007 yılında kullanılmış, karaciğer sertliği ve karaciğer fibrozisi arasında belirgin pozitif bir ilişki gösterilmiştir (42). Aynı araştırmacıların daha geniş bir seri ile yaptıkları çalışmada orijinal bulgu doğrulanmıştır (43). Bu grubun dört yıllık izleme hastalık progresyonunu araştırdığı çalışma, transient elastografi sonuçlarının diğer non-invaziv yöntemlerle korele olduğunu göstermiş ve ilk defa transient elastografinin hastalık takibinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (44).

NYKH'da karaciğerdeki yağlanma, elastik kesme dalgalarını (shear wave) zayıflatabilir ancak dalgaların hızını değiştirmez. Transient elastografi ölçümlerinin karaciğerdeki yağlanmadan etkilenmediği ve sertlik ölçümünde kullanılabileceği Wong ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili çalışmada gösterilmiştir (45).

Karaciğer sirozu

Fibroscan®'in fibrozis belirlemedeki performansı yakın zamanda yapılmış kanıt düzeyi yüksek metaanalizlerle de ortaya konmuştur. Elli ayrı çalışmayı kapsayan bir metaanalizde önemli derece (F2), ciddi derece fibrozis (F3) ve siroz (F4) tanısını koymada ortalama Area under receiver operative characteristic (AUROC) sırasıyla 0.84 (95% güven aralığı (confidence interval) [CI], 0.82-0.86), 0.89 (95% CI, 0.88-0.91) ve 0.94 (95% CI, 0.93-0.95) bulunmuştur. Sonuç olarak altta yatan kronik karaciğer hastalığından bağımsız olarak transient elastografinin siroz tanısını koymada mükemmel bir performansa sahip olduğu, F3 fibrozis tanısını koymada oldukça iyi olduğu, F2 fibrozis tanısında ise altta yatan hastalığa bağlı olarak AUROC'un varyasyon gösterdiği belirtilmiştir (46).

Asya'dan yapılan ve kronik hepatit B hastalarını içeren diğer bir metaanalizde F2, F3 ve F4 fibrozisinin tanısında AUROC değerleri sırasıyla 0.859 (95% CI, 0.857-0.860), 0.887 (95% CI, 0.886-0.887) ve 0.929 (95% CI, 0.928-0.929) olarak tespit edilmiştir (47). Bir başka metanalizde Tsochatsiz ve arkadaşları transient elastografinin siroz ve fibroz için tanı değerini araştırmışlar. Bu çalışmaya göre F2, F3 ve F4 fibrozis için ortalama sınır değerleri sırasıyla 7, 9.5 ve 12 kPa olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak transient elastografinin siroz için iyi bir sensitivite [0.83 (95% CI 0.79-0.86)] ve spesifiteye [0.89 (95% CI 0.87-0.91)] sahip olduğunu ancak farklı fibroz dereceleri için kesin olarak kanıtlanmış sınır değerlerinin olmadığı

ğını ve pratik kullanımda dikkatle kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir (48). Bu metaanalize dayandırılarak yapılan ve metanaliz sonuçlarını doğrulayan 246 hasta içeren tek merkezli kesitsel bir çalışmada F2, F3 ve F4 fibrozis için bulunan en iyi sınır değerler sırasıyla 6.9, 7.9 ve 9.6 kPa'dır (49).

Nicel Karaciğer Yağlanması Ölçümü

Son dönemde kullanıma giren yeni ölçüm tekniği 'controlled attenuation parameter (CAP™)' ultrasona içkin bir özellik olarak geriye doğru yayılan radyofrekans dalgalarının yarattığı sinyallerin yağlanan karaciğerde zayıflaması prensibine dayanır. Sinyaldeki zayıflamanın derecesi yağlanmanın derecesi hakkında sayısal bir fikir verir. CAP™ 3.5 MHz'lik M prob ile 25-65 mm derinlikten ölçülür, metredeki desibel (dB/m) cinsinden ifade edilir. CAP™ transient elastografi verilerine dayandığından, sağlıklı bir ölçümün ön şartı başarılı bir transient elastografi ölçümü yapılmasıdır. Başarılı bir ölçüm ultrasonografi becerisi gerektirmez. CAP™ ve sertlik aynı karaciğer dokusundan eş zamanlı ölçülür (50,51). CAP™ özelliği şimdilik sadece M probda vardır, üretici firma (Echosens, Paris, Fransa) XL proba bu özelliği kazandırabilmek için çalışmalarını sürdürmektedir.

CAP™'in yağlanmayı saptamadaki tanı değeri 115 kronik karaciğer hastasında değerlendirilmiş, CAP™ değeri ile yağlanma arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmanın verilerine göre, %10'dan fazla yağlanmanın saptanmasında AUROC 0.91'dir, %33'den fazla yağlanmanın saptanmasında AUROC'un 0.95'e ulaşır (52). Myers ve arkadaşlarının çalışması da bu mükemmel performansı doğrular niteliktedir (53). Yakın zamanda yapılan diğer biyopsi kontrollü bir çalışmada CAP ölçümünün S1 (%11-33 histolojik yağlanma), S2 (%34-66 histolojik yağlanma) ve S3 steatozu (> %66 histolojik yağlanma) saptamadaki AUROC'u sırasıyla 0.84, 0.86 ve 0.93'dür. Bu rakamlara göre CAP™ steatozu saptamakta Ste-

atoTest'e göre çok daha başarılıdır. Bu çalışmada %90 ve üzerinde bir duyarlılıkla \geq S1 için CAP eşik değeri 215 dB/m, \geq S2 için 252 dB/m ve S3 için 296 dB/m olarak hesaplanmıştır (54). Literatürde CAP™'yi değerlendiren biyopsi kontrollü çalışma sayısı sadece üçtür. İlk sonuçlara göre CAP™ ultrasondan farklı olarak çok hafif düzeydeki yağlanmayı dahi saptayacak etkinliktedir. Yeni çalışmalarda uygun eşik değerlerin belirlenmesi ve doğrulanması bu hassas ölçümün kullanımını yaygınlaştıracaktır.

SONUÇ

Ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarına yol açan hastalıkların epidemiyolojisine dair güçlü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2010 yılında yapılan 'Ulusal hepatit sıklığı çalışması' verilerine göre hepatit B prevalansı %4, hepatit C prevalansı %0,95'dir (55). Elazığ bölgesinde yapılan ve yağlı karaciğer hastalığının prevalansını araştıran bir çalışmada bu prevalans ortalama %19,8 olarak bulunmuştur (56). Bu rakamlar ve nüfusumuz dikkate alındığında kronik karaciğer hastalıklarının ülkemiz için ne kadar büyük bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkabileceği aşikardır.

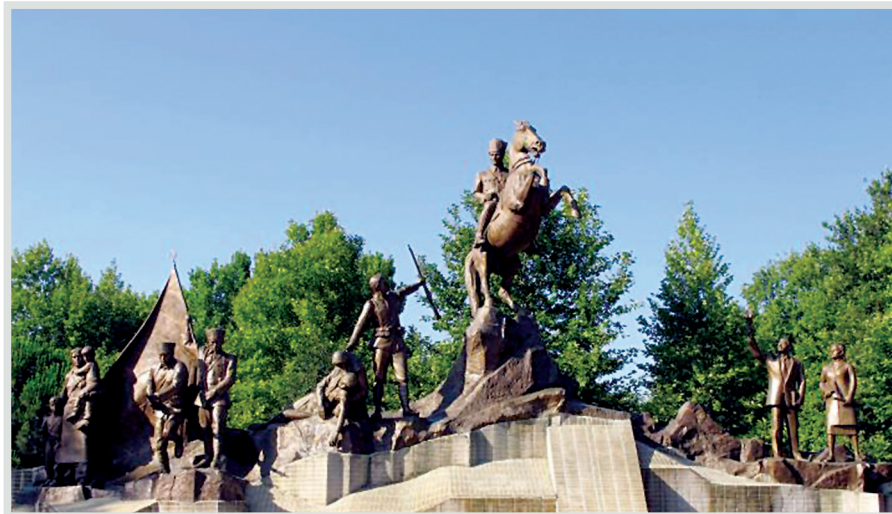
Kronik karaciğer hastalıklarında fibrozisin değerlendirilmesi için pek çok noninvaziv yöntem geliştirilmiştir. Bu metotlar içerisinde transient elastografi oldukça mükemmel bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Tam olarak biyopsinin yerini alması da kronik karaciğer hastalıklarında tanı, takip ve tedavi stratejisini belirlemede önemli bir araç olduğu kesinleşmiştir. Transient elastografi biyopsiye uygun hastaların seçilmesini sağlayarak birtakım gereksiz biyopsileri de önleyebilecektir. Gerek sağladığı hasta konforu ve gerek hekime sunduğu yakın takip imkanı önümüzdeki yıllarda transient elastografinin, klinik uygulamanın, ultrason kadar vazgeçilmez bir parçası olacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-5.
2. Regev A, Berho M, Jeffers IJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-8.
3. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.
4. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A, et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci* 1983;28:39-43.
5. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43:568-71.
6. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.

7. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:481-92.
8. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M. Shear modulus imaging with 2D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Control* 2002;49:426-35.
9. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:467-74.
10. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
11. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004;41:48-54.
12. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:163-73.
13. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-9.
14. Kim SU, Seo YS, Cheong JY, et al. Factors that affect the diagnostic accuracy of liver fibrosis measurement by Fibroscan in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:498-505.
15. Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005;9:667-83.
16. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411-2.
17. de Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol* 2012;56:833-9.
18. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using fibrosan XL probe. *J Hepatol* 2012;56:564-70.
19. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis* 2009;41:217-25.
20. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-4.
21. Fung J, Lai CL, But D, et al. Reduction of liver stiffness following resolution of acute flares of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010;4:716-22.
22. Park H, Kim SU, Kim do Y, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:602-7.
23. Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. *Ann Hepatol* 2012;4:426-39.
24. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606-13.
25. Fung J, Lai CL, Chan SC, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1116-22.
26. Kim SU, Choi GH, Han WK, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int* 2010;30:268-74.
27. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57:1288-93.
28. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
29. Crespo G, Fernandez-Varo G, Marino Z et al. ARFI, FibroScan®, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study. *J Hepatol* 2012;57:281-7.
30. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
31. Kim do Y, Kim SU, Ahn SH, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54:1758-63.
32. Kim SU, Kim do Y, Park JY, et al. How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B? *J Clin Gastroenterol* 2010;44:66-71.
33. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-24.
34. Sini M, Sorbello O, Civolani A, et al. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:487-91.
35. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1621-8.
36. Barbero-Villares A, Jiménez-Ridruejo JM, Taxonera C, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:575-9.
37. Bray AP, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy CT. Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *Br J Dermatol* 2012;166:1125-7.
38. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954-61.
39. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885-94.
40. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
41. Younossi ZM, Stepanova M, Ra?q N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1874-82.
42. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, et al. Transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1.
43. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371-8.

44. Suzuki K, Yoneda M, Imajo K, et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatol Res* 2012 Dec. [Epub ahead of print]
45. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.
46. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
47. Chon YE, Choi EH, Song KJ, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Plos one* 2012;7:e44930.
48. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650-9.
49. Ferraioli G, Tinelli C, Bello BD, et al. Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:49-56.
50. Abenavoli L, Beaugrand M. Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2012;11:172-8.
51. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease - availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:392-400.
52. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-35.
53. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32:902-10.
54. de Lédighen V, Vergniol J, Foucher J, et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911-8.
55. Töziün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, et al. A Nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting® October 29-November 2 2010, Boston USA, Poster No: 789 *Hepatology* Vol 52 S1:697 A.
56. Celebi S, Ataseven H, Mengucuk E, et al. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver in urban community of Elazığ. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:41-6.



KURTULUŞ ANITI
1998 (İnegöl)

Prof. Dr. Tankut ÖKTEM