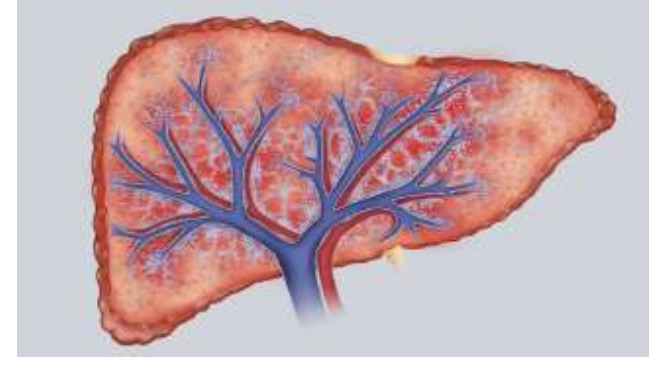




Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde ELF testi

Uzm. Dr. Merve Sibel GÜNGÖREN

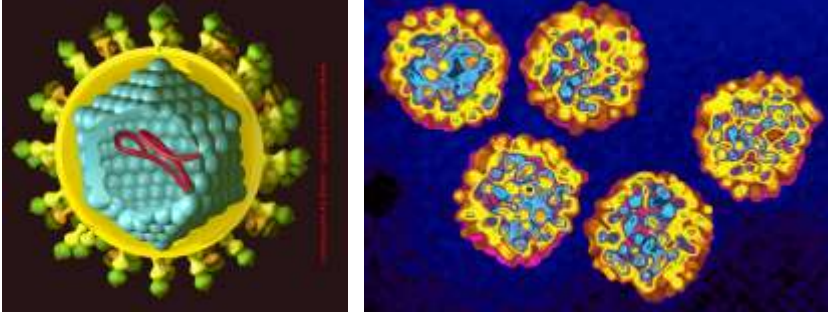
Düzen Laboratuvarlar Grubu

ANKARA

SIEMENS

ELF™

DÜNYADA KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI



VİRAL HEPATİTLER
HBV – 350 MİLYON
HCV – 200 MİLYON



OBEZİTE – 400 MİLYON
(% 10 –
Alkole bağlı olmayan
Yağlı karaciğer)



ALKOLE BAĞLI YAĞLI KARACİĞER
70 MİLYON

WHO: www.who.int/doc WHO/CDS/CRS?LYO/2002.2:hepatitis B

WHO: www.epidemic.org/theFacts/hepatitisC/silentEpidemic/

WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index>

WHO: (http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview)

PROGRESSION OF LIVER DAMAGE

HEALTHY LIVER



SAĞLIKLI

FIBROTIC LIVER



KC HASARI-İNFLAMASYON

CIRRHOTIC LIVER

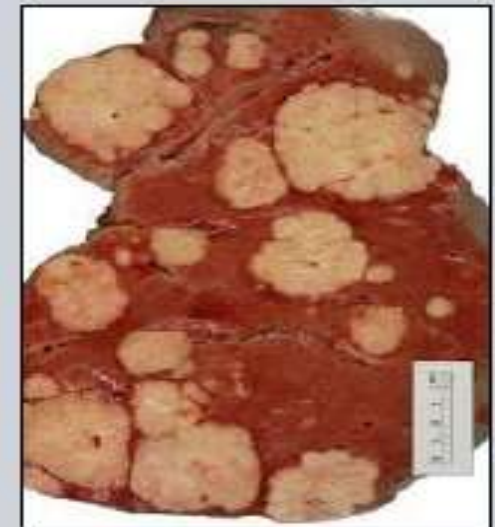
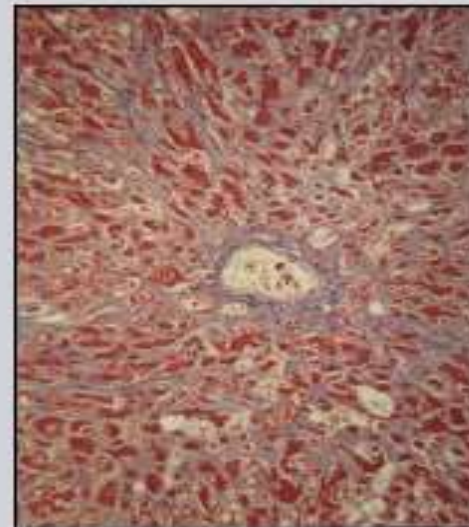
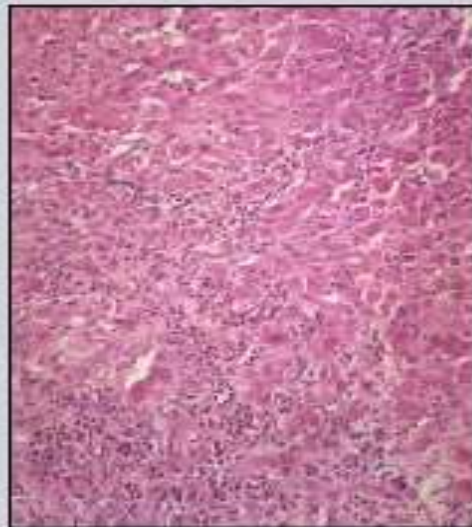
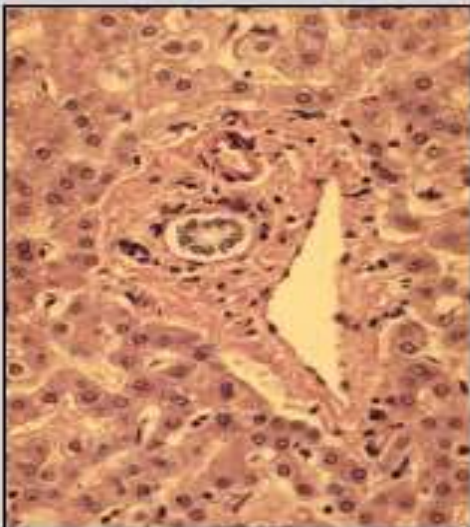


FİBROZİS

LIVER CANCER



SİROZ/HCC

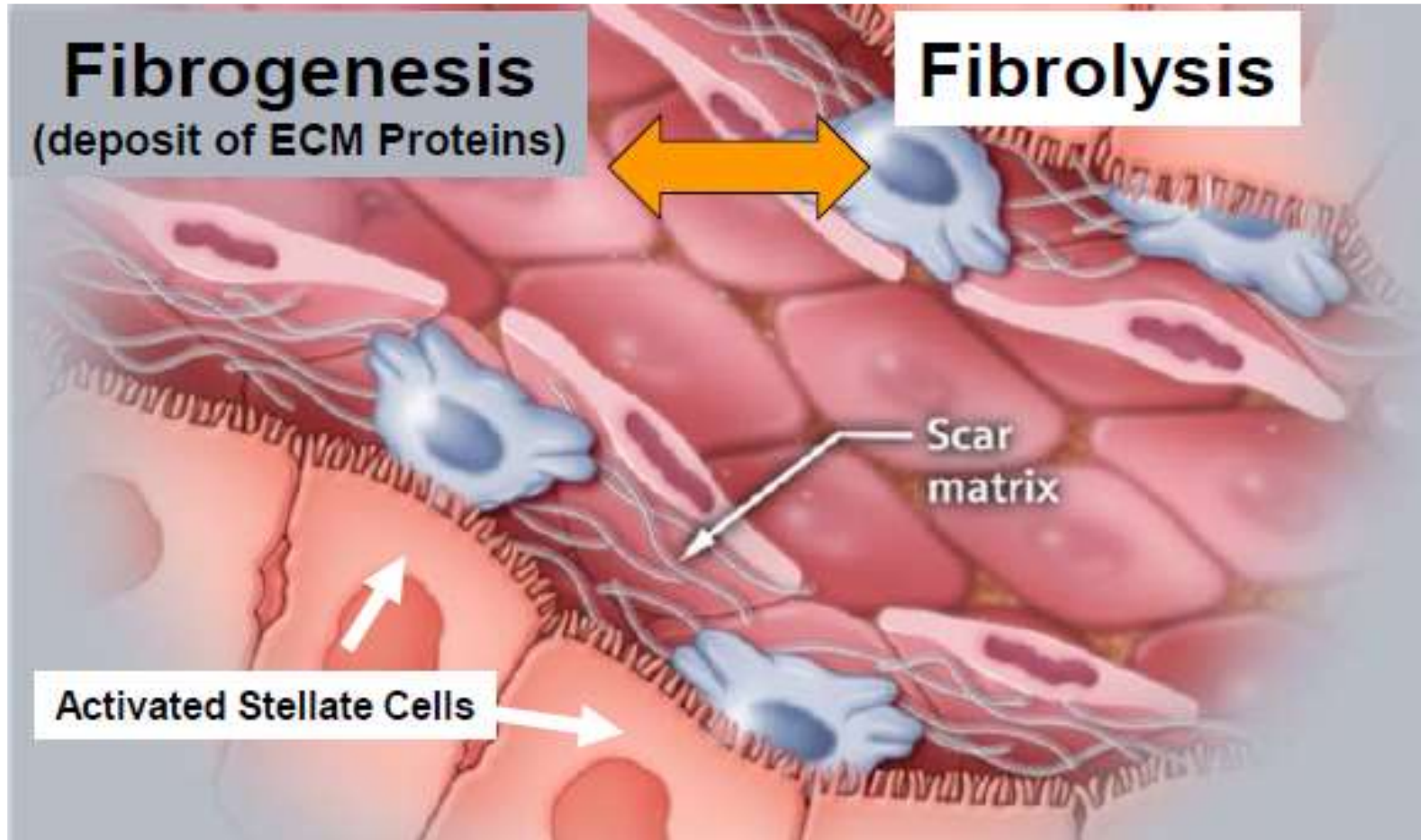


HEPATİK FİBROZİS

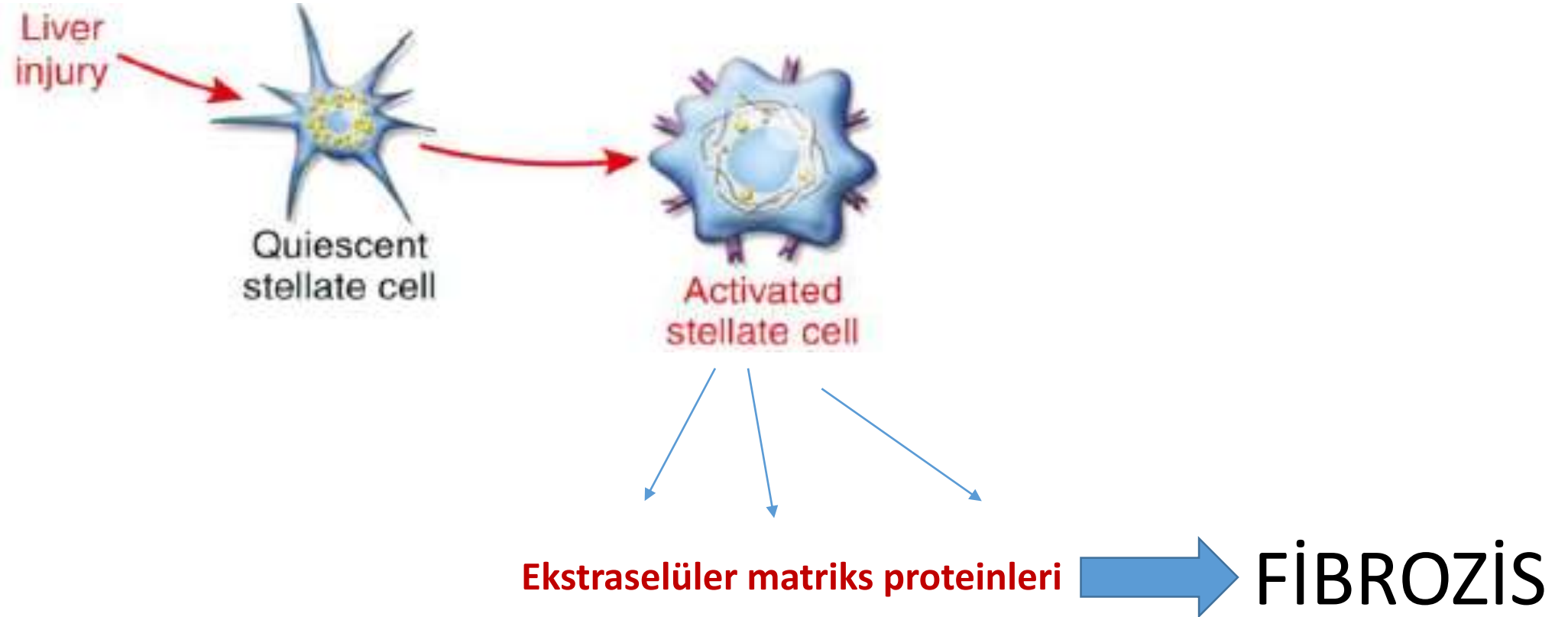
- Karaciğer dokusunda ekstraselüler matriks bileşenlerinin aşırı birikimi ve histolojik olarak yeniden biçimlenmesi sonucu ortaya çıkan,
- Uzun dönemde karaciğerde işlev bozuklukları ve doku hasarına yol açan patolojik bir durum
- Kronik karaciğer hasarı, çeşitli nedenlere bağlı (viral, ilaca bağlı, otoimmün, metabolik, kolestatik) olabilir, ancak farklı nedenlerin sonuçları benzerdir

HEPATİK FİBROZİS

Fibrozis, dinamik bir süreçtir (fibrogenез ve fibrinoliz)



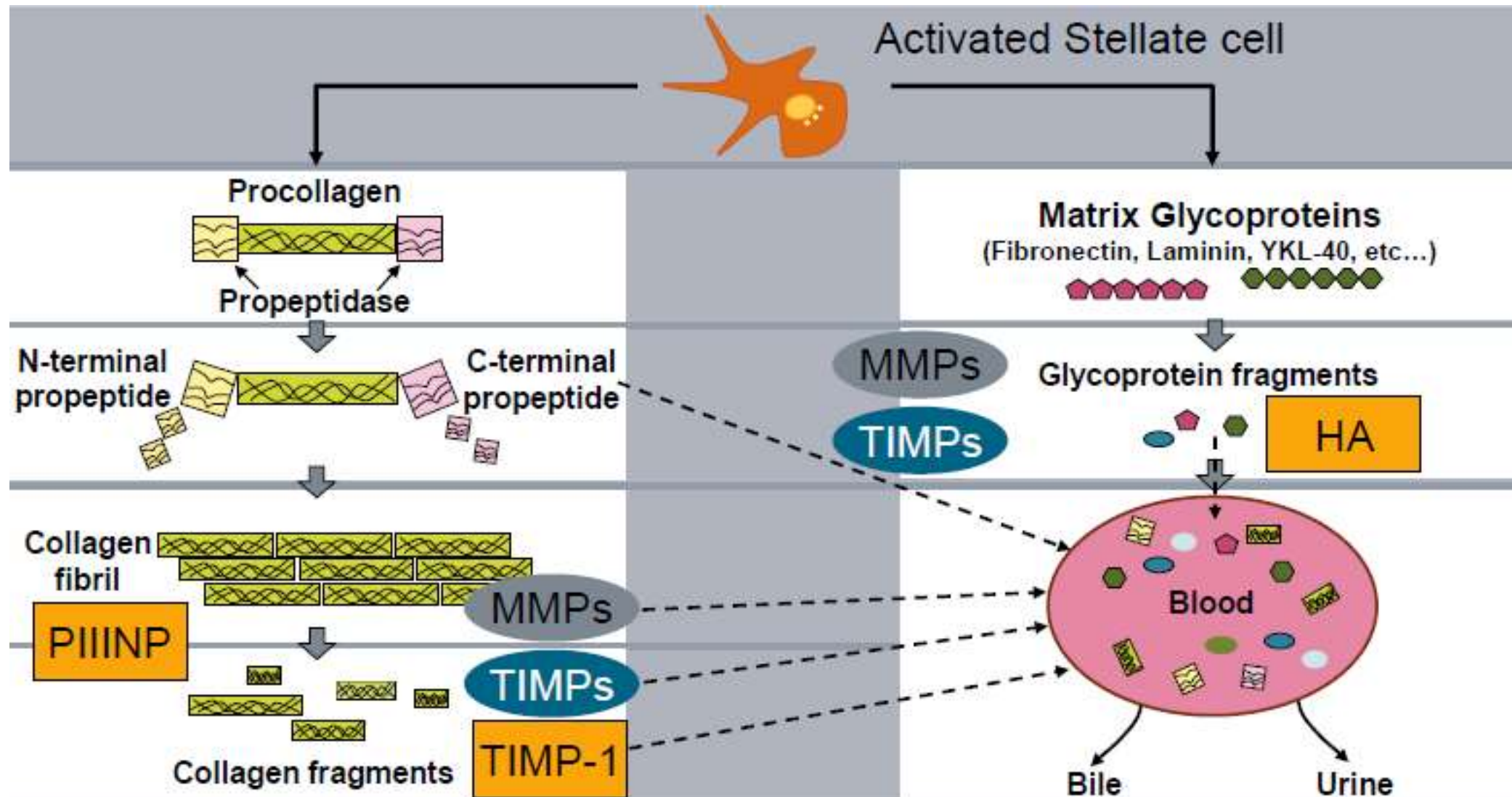
Fibrozis Gelişimi



Sağlıklı ve fibrotik karaciğerdeki EM içeriği

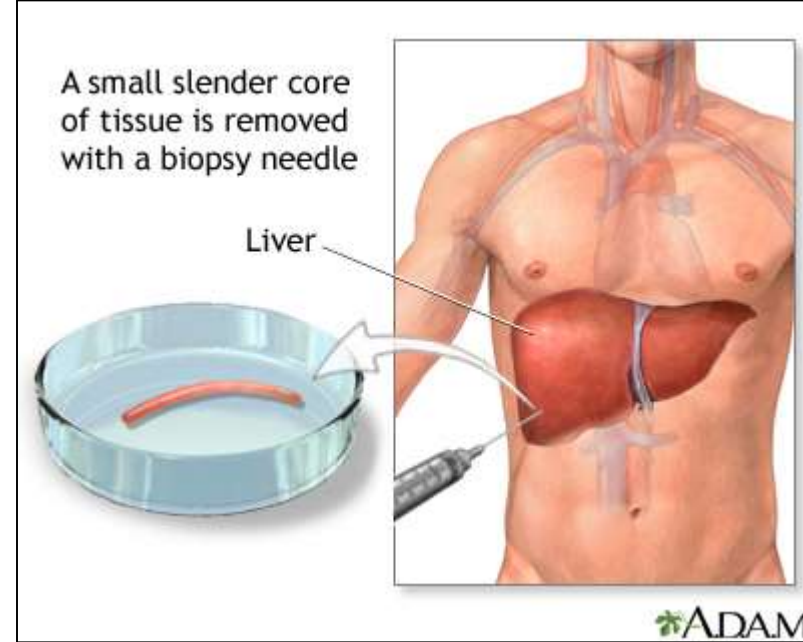
Normal Karaciğerde EM bileşenleri	Fibrotik karaciğerde EM bileşenleri
Kolajen tip IV	Fibronektin
Laminin	Kolajen tip I
Entaktin	Kolajen tip III
Perlekan	Kolajen tip IV
Kolajen tip I	Laminin
Kolajen tip III	Kolajen tip V
Kolajen tip V	Kolajen tip VI
Kolajen tip VI	
Fibronektin	

Hepatik Fibroziste Ekstraselüler Matriks Bileşenleri



HEPATİK FİBROZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KARACİĞER BİYOPSİSİ



- Kronik karaciğer hastalıklarının tanı ve takibinde önemli bir tetkik

Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları

- Kronik hepatit B ve C'nin evrelendirilmesi ve derecelendirilmesi
- Nedeni bilinmeyen, seroloji ile uyumsuz ALT-AST düzeyi yüksekliklerinin araştırılması
- Alkolik karaciğer hastalığı ve alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirmesi ve derecelendirilmesi
- Otoimmün hepatitin tanısı, evrelendirmesi ve derecelendirilmesi
- Kolestatik karaciğer hastalığının değerlendirilmesi
- Hemokromatoziste, karaciğer demir yükünün ölçümü
- Wilson hastalığının tanısı ve karaciğer bakır yükünün ölçümü
- Sebebi bilinmeyen ateş tanısı
- Karaciğer kitlelerinin tanısı
- Transplantasyon sonrasında karaciğerin durumunun değerlendirilmesi ve donör karaciğerinin takibi

Kesin Kontrendikasyonları

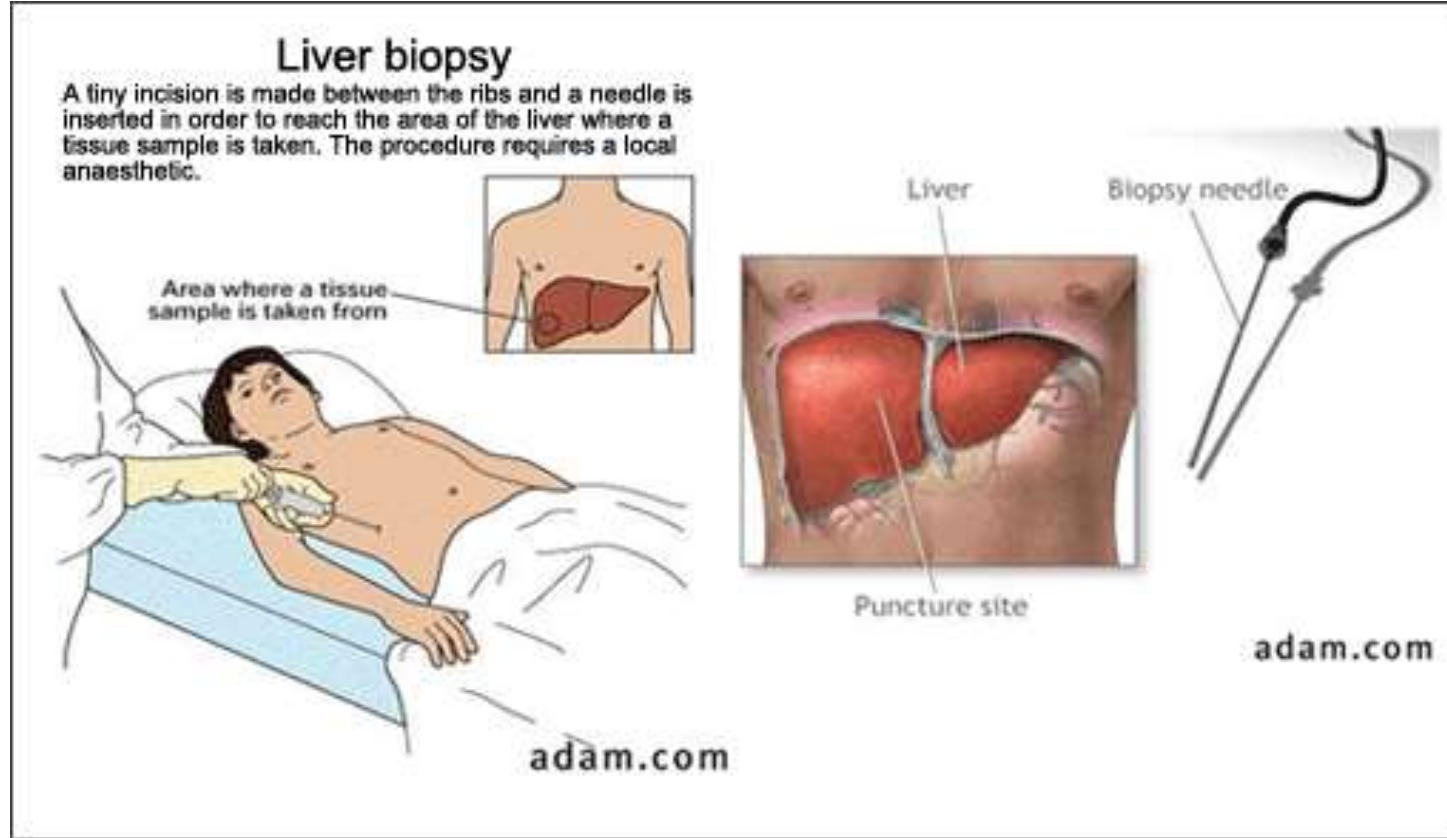
- Uyumsuz hasta
- Kanama eğilimi
- Açıklanamayan kanama öyküsü
- Protrombin zamanının normal değeri en az 4 saniye aşması
- Kanama zamanı > 10 dakika
- Trombosit sayısı < 60.000/mm³
- Son bir hafta içinde nonsteroidal antiinflatuvar ilaç kullanımı
- Biyopsi yapılan yerde kan transfüzyonu olanağının olmaması
- Karaciğerde hemanjiyom veya damar kökenli tümör varlığı
- Perküsyon veya USG ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması
- Karaciğerde hidatik kisti varlığı

Relatif Kontrendikasyonları

- Morbid obezite
- Hemofili
- Ciddi assit varlığı
- Sağ plevra bölgesinde infeksiyon varlığı
- Sağ diyafram altında infeksiyon varlığı

Hepatik Fibrozisin Değerlendirilmesi

Altın standart : KARACİğER BİYOPSİSİ



- Altın standart olmasına rağmen bazı dezavantajları nedeniyle sorunlu
- Bu nedenle alternatif **noninvazif yöntemler** gündeme gelmiştir

Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde noninvazif yöntemler

- Biyokimyasal belirteçler: serum biyobelirteçleri
- Yapısal belirteçler: görüntüleme teknikleri (USG, Fibroscan, ARFI, MRI vb)

SERUM FİBROZİS BELİRTEÇLERİ

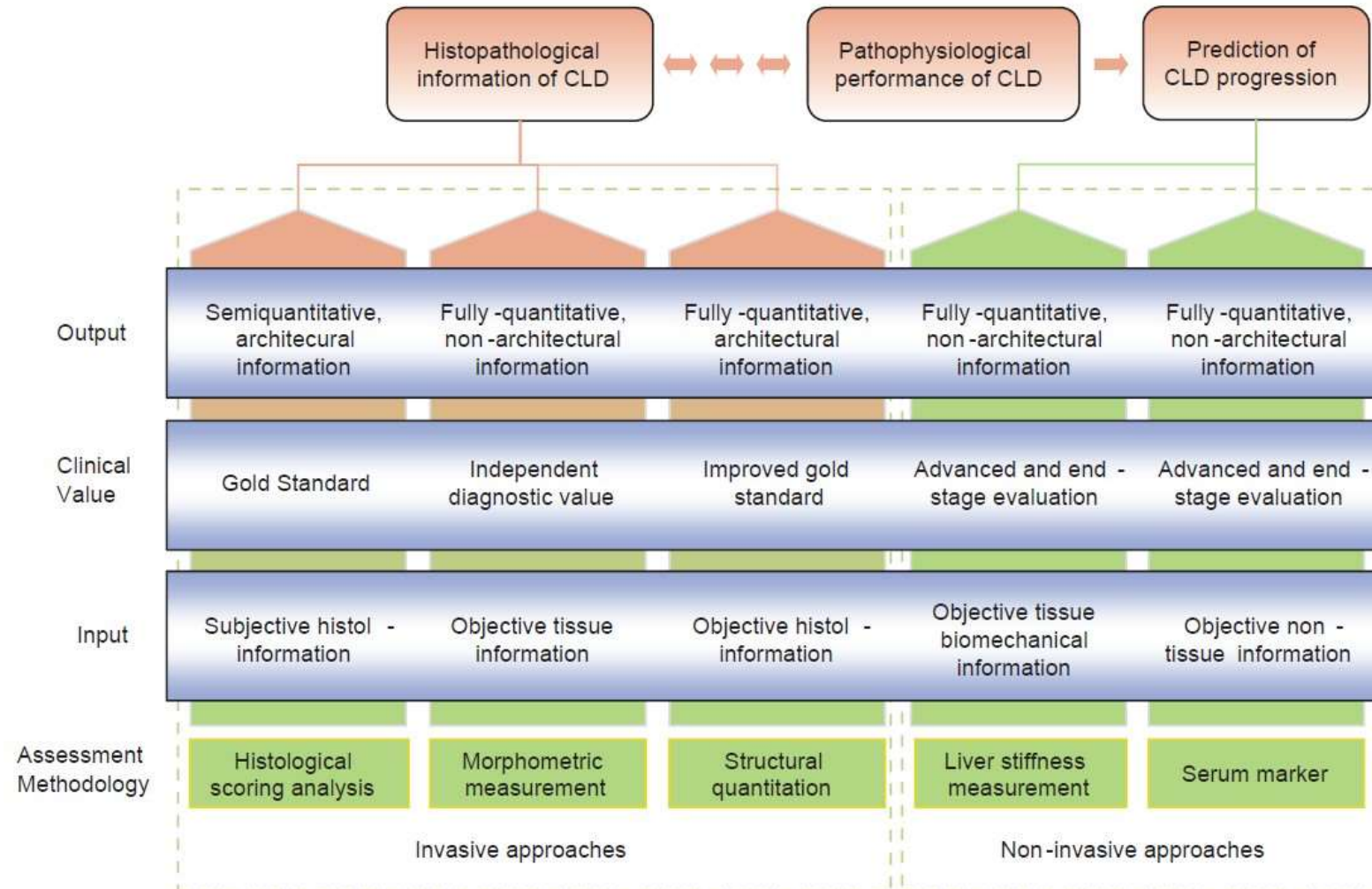
İdeal Serum Hepatik Fibrozis Belirtecinin Özellikleri:

- Karaciğere özgü
- Hem fibrozisi, hem de fibrozis düzeyini gösterebilen
- Fibrozis düzeyini evrelere göre saptayabilen
- Metabolik koşullardan etkilenmeyen
- Atılımı sonuçları etkilemeyen (organ yetmezliği durumlarında)
- Erişilebilir
- Uygulaması kolay
- Tekrarlanabilir ve yeniden üretilebilir sonuçlar verebilen
- Sonuçları geçerli ve güvenilir

Serum hepatik fibrozis belirteçleri

Direkt Belirteçler	İndirekt Belirteçler
-Karaciğerdeki EM yapım-yıkım dengesini doğrudan yansıtabilir. -Fibrogenезin moleküler mekanizmalarından gelen bilgilere dayanır.	-EM metabolizmasını doğrudan yansıtamaz. -Fibrozisle ortaya çıkan hepatik fonksiyonlardaki değişimlere dayanır. -Sık ve ortak görülen değişimlerden bir algoritma içinde kullanılır.

İnvazif yaklaşım – Noninvazif yaklaşım



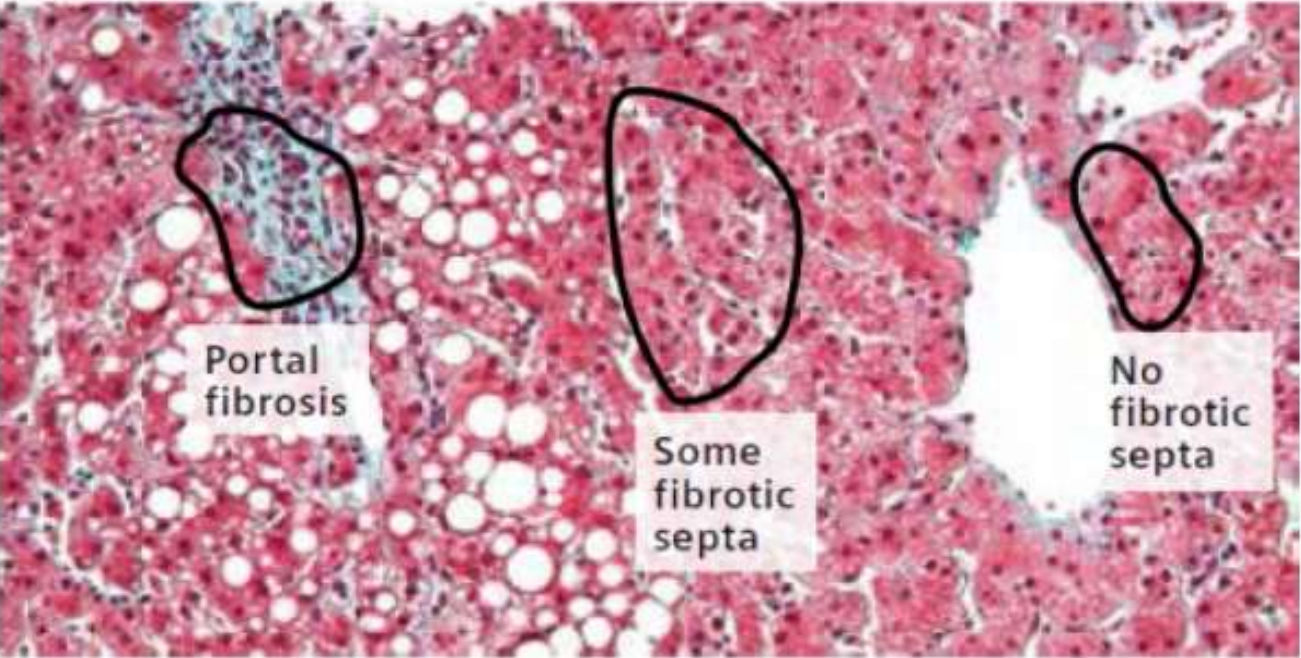
BİYOPSİ

vs

**SERUM
BELİRTEÇLERİ**

	Karaciğer biyopsisi	Serum Belirteçleri
Avantajları	-Direkt değerlendirme -Semikantitatif -Birlikte bulunan tüm sorunları değerlendirme fırsatı	-Global fibrozisin ölçümü
Kısıtlamaları	-Örnekleme hatası -Gözlemciler arası değişkenlik -Hastaneye yatış gereksinimi	-İndirekt değerlendirme
Komplikasyonlar	-Ağrı -Kanama -Hemobilia -Pnömotoraks -Hemotoraks	-Yok

Figure 1. Fibrosis is not always homogeneous within a biopsy sample. Note the different conclusions that could be reached depending on the length of the biopsy sample and the placement of the collection needle.



Biopsy length	Correct diagnosis
15 mm	65%
25 mm	75%

This image (Periportal hepatosteatos intermed mag) was created and owned by Nephron, and is licensed under Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 via Wikimedia commons, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Periportal_hepatosteatos_intermed_mag.jpg#mediaviewer/File:Periportal_hepatosteatos_intermed_mag.jpg

	Karaciğer biyopsisi	Serum Belirteçleri
Geçerlilik	-Altın standart yöntem	-Çalışmalar devam etmekte
Ulaşılabilirlik	-Yüksek maliyet -Eğitilmiş/tecrübeli uzman doktor gereksinimi	-Değişken maliyet -Biyokimya laboratuvarlarının çoğunda bulunabilir
Kontraendikasyonları	Kesin: Hastanın koopere olmaması Ağır koagülopati Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon Rölatif: Assit Morbid obezite Olası vasküler lezyonlar Amiloidoz	Sonucu etkileyecek durumlar: Hemoliz Böbrek yetmezliği Otoimmün trombositopeni Gilbert sendromu (hiperbilirubinemi)

ELF (enhanced liver fibrosis) TESTİ

- Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılan ve invazif olmayan yöntemlerden biri
- Karaciğerde fibrozis oluşumunda rol alan ekstraselüler matriksteki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirip kronik karaciğer hastalıkları ile ilişkili klinik beklentilerin doğru öngörülebilmesi amacıyla geliştirilmiş, girişimsel olmayan bir test

ELF testi

- Geliştirilme amacı:
 - Karaciğerde fibrozisin derecesini hücre dışı matriksteki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirmesi
 - Kronik karaciğer hastalıkları ile ilişkili klinik beklentilerin doğru öngörülebilmesi
- Girişimsel yöntemlere göre komplikasyon riskinin çok düşük olması bu testi avantajlı kılmaktadır.

ELF testi - TARİHÇE

- Karaciğer fibrozisinin serum belirteçlerini tanımlamaya yönelik 1997 yılında, Bayer Vakfı tarafından desteklenen ve Profesör William Rosenberg önderliğinde bir proje başlatılmıştır.
- “European Liver Fibrosis Program” olarak adlandırılan bu proje, yaklaşık 10 yılda yapılan araştırmalar sonucunda direkt serum fibrozis belirteçlerinden oluşan bir test panelini tıp dünyasına sunmuştur.
- Testin adı, Enhanced Liver Fibrosis (ELF) testidir.

ELF testi - TARİHÇE

- European Liver Fibrosis projesinde 2004 yılında ilk önce 1000'den fazla kronik karaciğer hastası Avrupa'nın çeşitli yerlerinde bulunan 13 merkezde karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmiştir.
- Hastalardan biyopsi ile eşzamanlı kan örneği toplanmıştır.
- Elde edilen serum örnekleri, tek bir merkeze gönderilmiş ve çok sayıda aday belirtecin ölçümü yapılmıştır.
- Bunun için Sandviç ELISA yöntemi kullanılmıştır.
- Çok değişkenli regresyon analizleri yapılarak hepatik fibrozis düzeyini gösterebilen belirteçler saptanmıştır.

ELF testi - TARİHÇE

- Daha sonra bu belirteçler çok merkezli, geniş çaplı iki çalışma ile denenmiştir.
- Bu çalışmalar sonunda HA, PIIINP, TIMP-1 düzeylerini ve yaş değişkenlerini kapsayan, fibrozis düzeyini gösteren bir puanlama “Original European Liver Fibrosis Score (OELF Score)” sistemi önerilmiştir.
- Daha sonra algoritmanın geliştirilmesiyle yaş değişkeni çıkarılmış ve testin adı “Enhanced Liver Fibrosis Test” olarak belirlenmiştir.

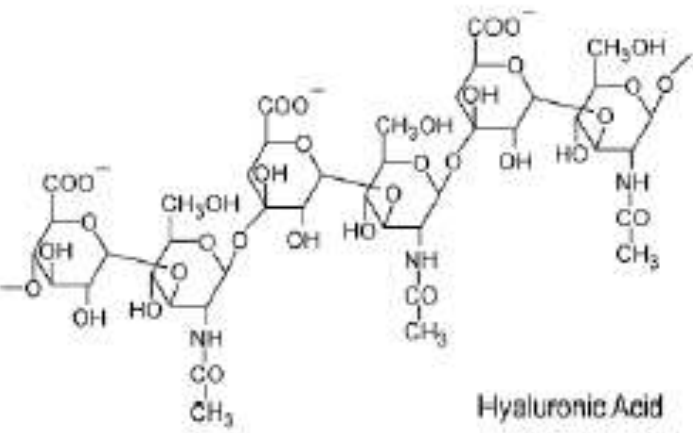
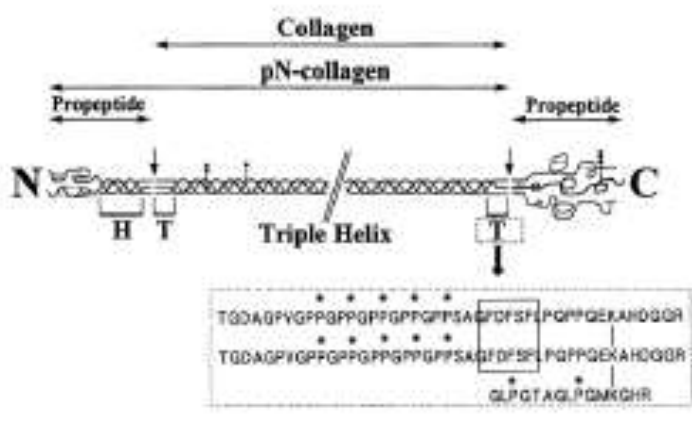
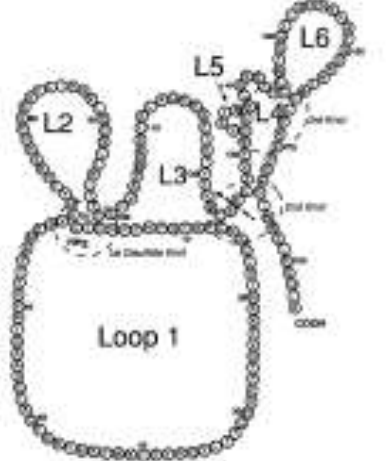
ELF testi - TARİHÇE

- Başlangıç çalışması, 2004 yılında yayınlanmıştır.
- Daha sonra, ünyanın çeşitli ülkelerinde farklı popülasyonlarda ve hastalık gruplarında ELF testinin performansının değerlendirilmesi amacıyla validasyon çalışmaları yürütülmüştür.
- Bu çalışmalara göre
kronik hepatit C,
alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı,
primer biliyer siroz,
kronik hepatit B,
kronik hepatit D,
alkolik karaciğer hastalığında
fibrozisin değerlendirilmesinde ELF testinin kullanılabileceği önerilmiştir.

ELF TESTİ

- ELF test paneli, üç parametreden oluşmaktadır:
 - 1) Prokollajen-III N-terminal peptidi (PIIINP): Fibrojen ve inflamasyonun erken belirteci
 - 2) Metalloproteaz doku inhibitörü-1 (TIMP-1)
 - 3) Hyaluronik asit (HA): Fibrojen sırasında aktive olan hepatik stellate hücrelerinden salgılanan bir glikozaminoglikan
- Bu üç parametrenin serum düzeyleri, hücre dışı matrikstekki değişiklikleri yansıtmaktadır.

ELF TESTİ

 Hyaluronic Acid	 Collagen pN-collagen Propeptide N H T Triple Helix C TGDAGPYGPPGPPGPPGPPGPPSAGDFPSLPQPPGEXAHGGGR GLPGTAGLPQMKGR	 L2 L3 L4 L5 L6 Loop 1 COOH
Hyaluronic acid (HA)	Procollagen III amino terminal peptide (PIIINP)	Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1)

- Örnek türü olarak serum kullanılır. Serum düzeyleri ölçülen parametreler, istatistiksel olarak geliştirilmiş ELF puanını hesaplamak için kullanılır.

ELF Skorunun Hesaplanması

- ELF puanları, ölçümler sonucunda elde edilen HA, PIIINP ve TIMP-1 konsantrasyonları kullanılarak hesaplanır.

- Yazılımda kullanılan algoritma:

$$\text{ELF skoru} = 2.278 + 0.851 \ln(C_{\text{HA}}) + 0.751 \ln(C_{\text{PIIINP}}) + 0.394 \ln(C_{\text{TIMP-1}})$$

- Tüm bileşenlerin konsantrasyon (C) birimi ng/mL'dir.
- ELF skoru, birimi olmayan bir sayısal değerdir.
- ELF skorunun geçerli olabilmesi için ELF testinin tüm bileşenleri aynı anda ölçülmeli veya ölçümler arasında en fazla 8 saat olmalıdır.

ELF TESTİ

- ELF skoru = $2.278 + 0.851 \ln(C_{HA}) + 0.751 \ln(C_{P3NP}) + 0.394 \ln(C_{TIMP1})$

ELF puanının yorumu:

- < 7.7 - fibrozis yok veya hafif düzeyde
- ≥ 7.7 ila < 9.8 - orta düzeyde fibrozis
- ≥ 9.8 - ağır düzeyde fibrozis

ELF skorunun yorumlanması

- Belirlenen cut-off'ların amacı, hasta değerlendirmesinde yol göstericilik
- 2004 yılında yaklaşık 1000 hastalık kohort sonuçları:

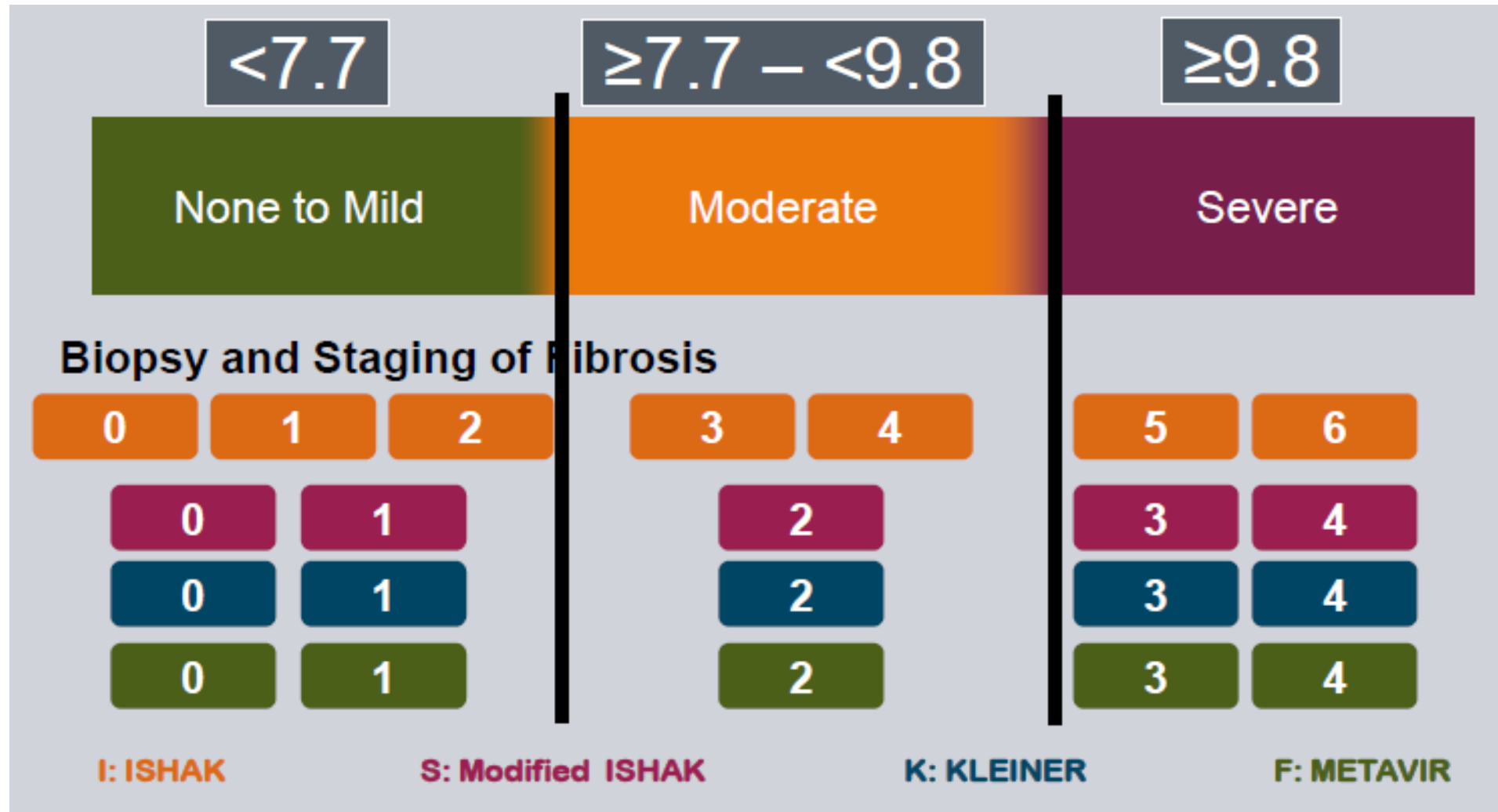
ELF skoru > 9,8 : Muhtemel ağır fibrozis – biyopsi gerekmez (**% 25**)

ELF skoru < 7,7 : Muhtemel hafif fibrozis veya fibrozis yok – biyopsi gerekmez (**% 20**)

ELF skoru <9,8 ila >7,7: Belirsiz, biyopsi gerekli (**% 55**)

- ELF skoru sonuçları ile karar verildiğinde, hasta grubunun **% 45'i** biyopsi yaptırmak zorunda kalmaz.

ELF skoru yorumu – biyopsideki karşılıkları



ELF testinin valide edildiği hastalıklar

- NAFLD (alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı)
- Kronik viral hepatitler:
 - HBV
 - HCV
 - HDV
- PBC (primer bilier siroz)
- ALD (alkolik karaciğer hastalığı)

NAFLD

- 2009 yılında 112 nonalkolik yağlı karaciğer hastası ile yapılan bir çalışmada anlamlı fibrozisin ayırt edilmesi için eşik değeri METAVIR evre F2 seçilerek ELF puanları incelendiğinde AUROC 0,98 (ELF puanı eşik değeri 10,18), evre F3 seçildiğinde AUROC 0,99 (ELF puanı eşik değeri 10,51) olarak bulunmuştur.
- 2011 yılında yayınlanan 111 non-alkolik yağlı karaciğer hastasının ELF puanları karaciğer biyopsisi sonuçları ile karşılaştırıldığında AUROC 0,924 olarak hesaplanmıştır.

NICE Guideline (July 2016)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management

NICE guideline

Published: 6 July 2016

[nice.org.uk/guidance/ng49](https://www.nice.org.uk/guidance/ng49)

1.2 *Assessment for advanced liver fibrosis in people with NAFLD*

Identifying people with advanced liver fibrosis

1.2.1 Offer testing for advanced liver fibrosis to people with NAFLD.

1.2.2 Consider using the enhanced liver fibrosis (ELF) test in people who have been diagnosed with NAFLD to test for advanced liver fibrosis.

1.2.3 Do not use routine liver blood tests to assess for advanced liver fibrosis in people with NAFLD.

1.2.4 Diagnose people with advanced liver fibrosis if they have:

- an ELF score of 10.51 or above and
- NAFLD

1.4.6 Consider using the ELF test to assess whether pharmacological therapy is effective.

NAFLD'de ELF skoru

NICE önerileri:

- NAFLD tanısı alan hastalarda ilerlemiş karaciğer fibrozisi olup olmadığını belirlemek için ELF testi kullanılmalıdır.
- Rutin kan testleri, NAFLD hastalarında ilerlemiş karaciğer fibrozisini değerlendirmek için kullanılmamalıdır.
- Eğer bir hastanın ELF skoru 10,51 veya daha üzerinde ise ve NAFLD tanısı varsa, ilerlemiş karaciğer fibrozisi tanısını koyun.
- Takipte de ELF testi kullanılır.

NAFLD'de ELF skoru

NICE önerileri:

- İlerlemiş fibrozis tanısı söz konusu ise, bir hepatoloji uzmanına yönlendirin.
- ELF skoru 10,51 altı olan hastalara açıklamalar:
- Yüksek ihtimalle ilerlemiş karaciğer fibrozisi bulunmamaktadır.
- Erişkinlerin 3 yılda bir, çocuk ve gençlerin 2 yılda bir periyodik takip edilmesi yeterlidir.
- Arada ek test ile değerlendirmeye gerek yoktur.

Kronik HBV hepatiti

- 2012'de yayınlanan 170 kronik hepatit B hastasıyla yapılmış bir çalışmada, ELF testinin tanısal değeri karaciğer biyopsisi ile karşılaştırılmıştır.
- Anlamlı fibrozisin ayırt edilmesi için eşik değeri METAVIR evre F2 seçilerek ELF puanları incelendiğinde AUROC 0,901, evre F3 seçildiğinde 0,860 ve evre F4 (siroz) seçildiğinde 0,862 olarak bulunmuştur

Kronik HCV hepatiti

- 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada 347 kronik hepatit C enfeksiyonlu hastanın ELF testi sonuçları biyopsi sonuçları eşik değeri METAVIR evre F3 seçilerek karşılaştırıldığında AUROC değeri 0,85 olarak bulunmuştur
- 2012'de yayınlanan 512 kronik hepatit C hastasıyla yapılmış bir çalışmada, ELF testinin tanısal değerliliği karaciğer biyopsisi ile karşılaştırılmıştır.
- Anlamlı fibrozisin ayırt edilmesi için eşik değeri biyopsi için METAVIR evre F2, ELF puanı için 9,0 olarak belirlendiğinde AUROC 0,78, duyarlılık % 86, seçicilik % 62 olarak hesaplanmıştır

PBC (primer biliyer siroz)

- Primer biliyer sirozlu 161 hastayla yapılan 7 yıllık bir izlem çalışmasında, ELF testinin tanısal değeri biyopsi ile karşılaştırılmış ve anlamlı fibrozisin ayırt edilmesinde AUROC 0,75, sirozun ayırt edilmesinde AUROC 0,76 olarak bulunmuştur

SAĞLIKLI POPÜLASYONDA ELF TESTİ

- ELF testi, bir tarama testi değildir.
- Sadece bilinen kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde kullanımı anlamlıdır.
- ELF skoru, kronik karaciğer hastalığının klinik yönetimine yardımcı olur.
- Sağlıklı kişilerde ELF skoru 7,7'nin üzerinde olabilir.
- Sistemik fibrozisle seyreden hastalığı olanlarda ELF skoru etkilenebilir.

ELF testi

- Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde noninvazif bir yöntemdir
- Standardize edilmiř direkt serum belirteęleri ile hesaplanır
- Serum rneęi kullanılır
- ADVIA Centaur sistemi bulunan herhangi bir laboratuvar da ęalıřılabilir
- NAFLD ynetiminde kılavuza dahil edilmiřtir
- Gelecekte, grntleme (ARFI) ile birlikte
- kullanımı yaygınlaşacaktır.



The background is a deep blue with a complex pattern of concentric circles and radial lines, creating a sense of motion or a technical interface. Several circular icons containing upward-pointing arrows are scattered across the frame, some in white and some in a lighter blue. The word 'Teşekkürler' is written in a large, white, sans-serif font, centered horizontally and slightly tilted upwards to the right.

Teşekkürler