

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Karaciğer Fibrozisini Belirlemede Serum Regucalcin Düzeyinin Etkinliği

Fatma Çölkesen¹, Arzu Tarakçı², Şule Özdemir Armağan², Esmâ
Erođlu³, Fatma Kacar⁴, Selver Can²

¹Konya Numune Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi, Konya

²Konya Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi, Konya

³Konya Meram Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi, Konya

⁴Özel Medova Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi, Konya

Giriş ve Amaç

- Karaciğer biyopsisi, karaciğer inflamasyonu ve fibrozisinin teşhisinde ve skorlanmasında altın standart olarak kabul edilmiştir.
- Ancak invaziv olması, kötü hasta uyumu, örnekleme hatası, takipte kullanılamaması ve komplikasyon gelişmesi gibi çeşitli dezavantajları vardır.
- Biyopsinin kısıtlılıkları ve hastaların biyopsi yaptırma konusundaki isteksizliği göz önüne alındığında, karaciğer hasarını tespit etmek için yeni invaziv olmayan tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.
- Biz de çalışmamızda serum regucalcin konsantrasyonunun KHB'li hastalarda karaciğer fibrozis evresini belirlemede tanısal değerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

- Mart 2019 - Mart 2020 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde perkütan karaciğer biyopsisi yapılan toplam 120 naif KHB hastası çalışmaya dahil edildi.
- Kontrol grubu olarak ise polikliniğimize başka nedenlerle başvuran ve bilinen karaciğer hastalığı olmayan 40 sağlıklı birey seçildi.

- Kan örnekleri santrifüj edilip serumuna ayrıldıktan sonra analiz edilene kadar -80°C 'de saklandı.
- Serumlardan human regucalcin kiti (ELK4647 Human RGN, ELK Biotechnology, Hubei P.R.C.) ile regucalcin düzeyleri çalışıldı (Roche Cobas e601 analyser, Roche Diagnostics, Mannheim Germany).
- Kitin sensitivitesi 0.109 ng/mL ve saptama aralığı $0.32\text{-}20 \text{ ng/mL}$ 'dir.

- Perkütan karaciğer biyopsileri, ultrason kılavuzluğunda yapıldı.
- Nitelikli karaciğer örnekleri (1.5 cm'den uzun uzunluk ve 6 portal alan) elde edildi.
- Karaciğer fibrozis evrelemesi (F0-F6), hastaların verilerine kör bir patolog tarafından ISHAK skorlama sistemine göre yapıldı.
- Çalışmamızda ISHAK fibrozis evresi 0-2 (F 0-2) olanlar hafif fibrozis, F 3-4 olanlar ise şiddetli fibrozis grubuna dahil edildi.

- KHB hastaları kontrol grubuyla ve fibrozis evresine göre kendi aralarında serum regucalcin düzeyleri açısından karşılaştırıldı.
- Regucalcinin fibrozisi tanımadaki güvenilirliği, erken evre ve ileri evre fibrozisi ayırt etme gücü incelendi.
- Ayrıca FIB-4 ve APRI gibi skorlamalarla regucalcin karşılaştırıldı.

İstatistiksel Yöntem

- Sürekli verileri değerlendirmek için Kruskal-Wallis veya Mann-Whitney U-testi, kategorik verileri değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı.
- Serum regucalcin seviyeleri ile hepatik fibrozisin diğer sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.
- Hepatik fibrozisin evrelerini öngören skorlamaların değerlendirilmesi için receiver operating characteristic (ROC) eğrileri kullanıldı.
- Eğrinin altındaki alan (AUC), duyarlılık ve özgüllük her faktör için hesaplandı.

- AUC analizinde (Youden indeksi) en iyi sensitivite ve spesifiteye sahip olan deęer cut-off olarak seęildi.
- DeLong testi ile karşılaştırılan AUC'ler için MedCalc İstatistik Yazılımı sürüm 14.8.1 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belçika) kullanıldı.
- Tüm analizler için SPSS istatistik paketi (ver. 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ve GraphPad Prism istatistik yazılımı (ver. 8.0; GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) kullanıldı.

Bulgular

- Çalışma grubunun medyan yaşı 39'du (IQR, 28-51 yıl) ve 80'i (%50) kadındı.
- Kontrol grubu, hafif fibrozis ve şiddetli fibrozis hastalarındaki medyan serum regucalcin konsantrasyonları sırasıyla 1.6, 2.7 ve 5.1 ng/mL olarak saptandı ($P < 0,001$).
- Tablo 1

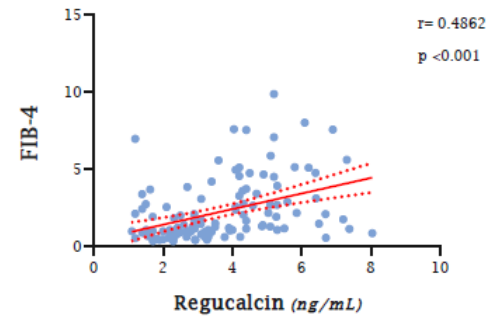
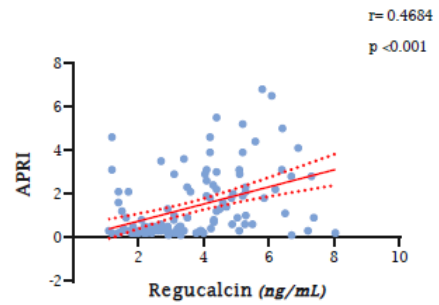
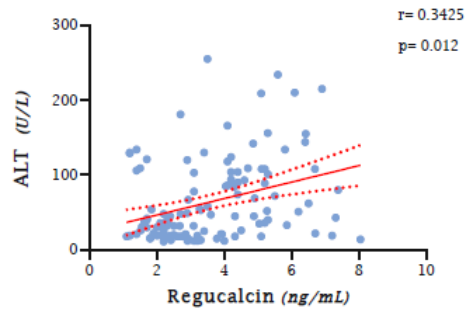
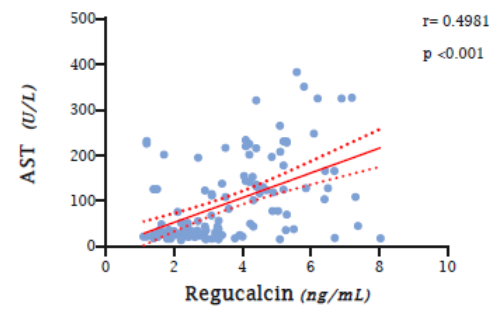
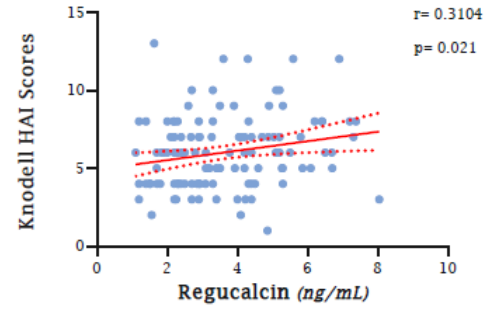
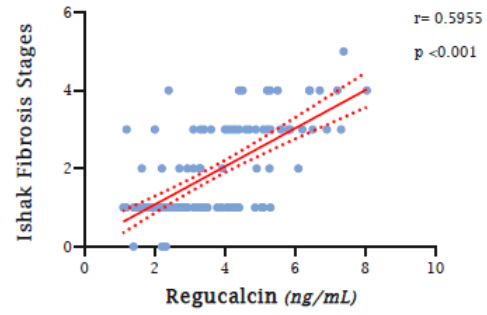
Tablo 1. Klinik özellikler

	Healthy Controls (n=40)	Milder Fibrosis (n=80)	Severe Fibrosis (n=40)	p
Age (years)	41 (29-55)	38 (27-49)	40 (31-52)	0.341
Gender (Female/Male)	20/20	41/39	19/21	0.981
AST (U/L)	24 (16-42)	58 (23-114)	124 (45-202)	0.001
ALT (U/L)	28 (21-46)	45 (20-87)	74 (26-108)	0.036
PLT (10 ³ / µL)	212 (148-315)	160 (108-291)	119 (96-245)	0.014
INR	1 (0.8-1.1)	1 (0.9-1.2)	1.1 (0.9-1.4)	0.385
HAI	-	6 (4-7)	8 (5-10)	0.026
Regucalcin (ng/mL)	1.6 (1.2-1.9)	2.7 (2.1-3.6)	5.1 (4.2-6.1)	<0.001

Serum regucalcin seviyeleri ile

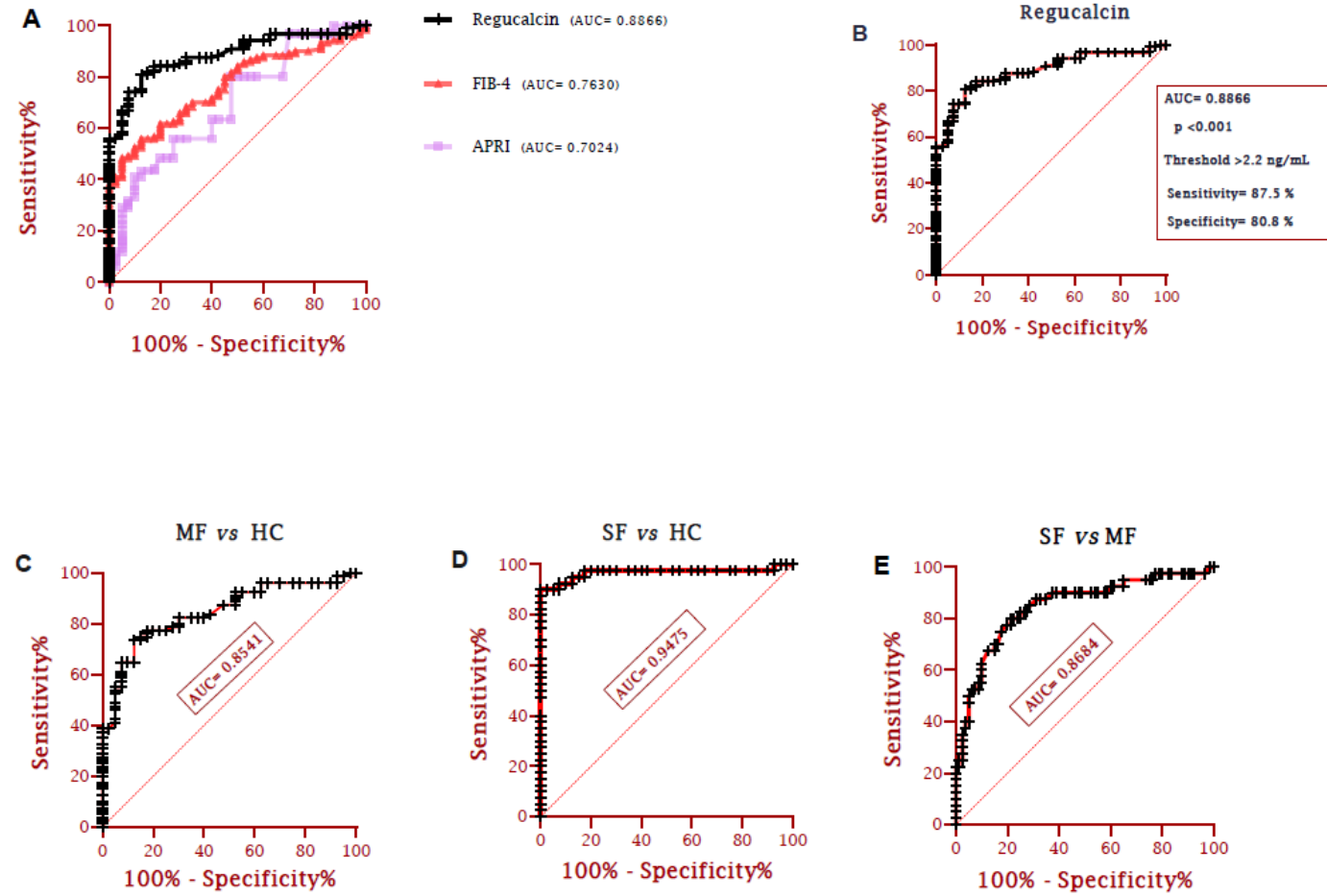
- İshak fibrozis evreleri (IFS),
- Histolojik aktivite indeksi (HAI) skorları,
- Aspartat aminotransferaz (AST),
- Alanin aminotransferaz (ALT),
- AST/Platelet Oran İndeksi (APRI) ve
- Fibrozis-4 (FIB-4) skorları arasında pozitif korelasyon mevcuttu (tümü $p < 0.05$).
- Figür 1

Figür 1



- ROC analizi sonuçlarına göre, regucalcinin KHB'li hastalarda hepatik fibrozisin tanısında yararlı bir biomarker olabileceği gösterildi.
- Hepatik fibrozisli KHB hastalarının sağlıklı kontrol grubundan ayırt edilmesinde regucalcin için eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0.8866 idi (%95 güven aralığı (CI): 0.8354-0.9377, $p < 0.001$).
- Serum regucalcin konsantrasyonu için 2.2 ng/mL değeri cut-off kabul edildiğinde, %87.5 duyarlılık ve %80.8 özgüllük ile hepatik fibrozisi öngördüğü gösterildi.
- Figür 2

Figür 2



- Regucalcinin hem hepatik fibrozis evrelerinin (hafif ve şiddetli) birbirinden ayrımında hem de kontrol grubundan ayrımında yararlı olduğu bulundu (tümü $p < 0.05$).
- Regucalcin, KHB'li hastalarda hepatik fibrozisi öngörmede hem FIB-4 skorundan hem de APRI skorundan üstün bulundu (tümü $p < 0.05$).

Sonuç

- Sonuç olarak serum regucalcin düzeyi KHB'ye bağlı fibrozisi ayırmada güvenilir bir markerdır.
- Ayrıca ileri fibrozisi hafif fibrozisten ayırmada üstün bir yöntemdir.
- Bu şekilde tedavi alması gereken ve tedavi ile fibrozis düzeyinin gerileyeceği popülasyonun tanısı hedeflenmektedir.
- Serum regucalcin düzeyi; hem fibrozis tanısında, hem tedavi takibinde kullanılacak noninvaziv, ucuz, kolay ve güvenilir bir fibrozis biomarkerıdır ve invaziv karaciğer biyopsisine alternatif olabileceği düşünölmektedir.