



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ



**Kronik Hepatit C Hastalarında Direkt Etkili Antivirallerle Tedavi ncesi, Tedavi Sonu,
Birinci Yıl ve çüncü Yılda Karaciğer Fibrozunun Serum Biyokimyasal Parametreleriyle
İncelenmesi**

Uzm. Dr. Mediha BOZKURT

Amaç

Araştırmamızda kronik hepatit C tanılı ve DEA ile tedavi edilen hastalarda tedavi öncesi, tedavi bitimi, tedavi sonrası 12. hafta, birinci yıl ve üçüncü yıldaki tetkikleriyle hesaplanan APRI, Fibro Q, Fibrosis-4 indeksi, Doha score, Fibro alpha ve Fibrosis cirrhosis indeksi (FCI) skorlarıyla histolojik yanıtındaki değişimlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Etik Kurul

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan, Helsinki bildirgesine uygun olarak 06.10.2021 tarih ve 90-2021 numaralı karar numarasıyla onay almıştır. Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, S.B.Ü Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği polikliniğe başvuran hastalarda retrospektif gözlemsel vaka serisi olarak gerçekleştirildi. 1 Haziran 2016 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran DEA tedavi başlanmış olan kronik hepatit C ile takipli 125 hasta çalışmaya dahil edildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. >18 yaş olan, HCV-RNA müspet hastalar,
2. Tedavi deneyimli ya da naif, sirotik ya da non-sirotik hastalar,
3. DEA tedavi başlanan ve sonuçlarına ulaşılabilen hastalar.

Gereç ve Yöntem

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Karaciğer transplantasyonu öyküsü olan hastalar,
2. Hemokromatozis, Wilson gibi siroza sebebiyet veren ek karaciğer hastalıkları olanlar (NASH hariç),
3. Gebeler.

Gereç ve Yöntem

Tanımlar ve Referans Aralıkları:

- Biyopsi sonucu olan 71 hastada, tedavi başlangıcında fibroz değerlendirilirken Knodell histolojik aktivite skoru kullanılmıştır. Fibroz skoru 0, 1, 2 olanlar düşük, ≥ 3 görülenler belirgin fibroz olarak değerlendirildi.
- Karaciğer fibrozunu değerlendirmek için APRI, Fibro Q, Fibrosis-4 index, Doha score, Fibro alpha ve Fibrosis cirrhosis index skorları kullanıldı. Bu skorlamalar için hastaların yaş, AST, ALT, ALP, albümin, bilirubin, AFP, trombosit sayısı, INR sonuçları kullanıldı.

Gereç ve Yöntem

- Tüm hastaların biyopsileri olmadığından, rehberlerce kabul görmüş FIB-4 skorunun tedavi öncesi değerlerine göre sirotik/non-sirotik ayrımı yapıldı (siroz için eşik değer: ≥ 3.25).
- HCV-RNA PCR testi Rotor- Gene Q cihazında, Qiagen kitleriyle çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

- Hastaların tedavileri 2016-2018 EASL kılavuzu ve Sağlık Uygulama Tebliğ (SUT) yönergelerinde önerilen rejimlere göre düzenlenmiştir.
- Tedavinin bitiminden 12 (KVY12) veya 24 (KVY24) hafta sonra HCV-RNA'nın saptanamayacak düzeyde olması kalıcı virolojik yanıt (KVY) olarak kabul edildi.

Gereç ve Yöntem

Hesaplama yöntemleri:

- APRI= $[(AST/AST \text{ normal üst sınırı}) / \text{trombosit sayısı}] \times 100$ (Not: normalin üst sınırı: 40 U/l)
- FIB-4 = $(\text{yaş} \times AST) / (\text{trombosit sayısı} \times \sqrt{ALT})$
- Fibro Q: $[(10 \times \text{yaş} \times AST \times INR) / (\text{trombosit sayısı}) \times ALT]$
- Doha score: $8.5 - 0.2 (\text{albumin}) + 0.01 (AST) - 0.02 (\text{trombosit sayısı})$
- Fibro alpha: $1.35 + [AFP \times 0.009584] + [(AST)/(ALT) \times 0.243] - (\text{trombosit sayısı} \times 0.001624)$
- FCI (Fibrosis-cirrhosis indeksi): $[(ALP \times \text{bilirubin}) / (\text{albümin} \times \text{trombosit sayısı})]$

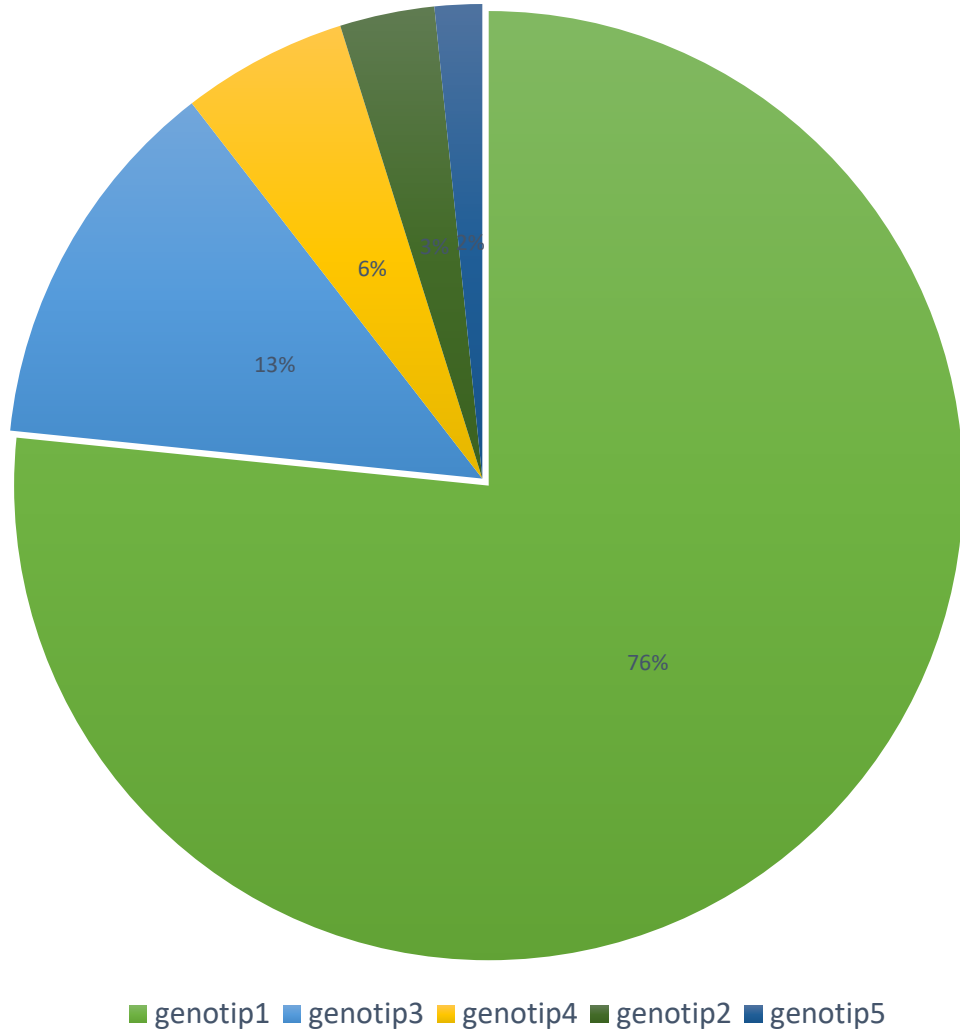
BULGULAR

Tablo 1: Olguların karakteristik özellikleri

Karakteristik özellikler	n (%)
Yaş ortalama Ort.±SD (Min-Maks)	55.5±15.9 (22-95)
Yaş	
• 18-64	78 (62.9)
• ≥ 65	46 (37.1)
Cinsiyet	
• Kadın	73 (58.4)
• Erkek	52 (41.6)
VKİ Ort.±SD (Min-Maks)	27.4±5.3 (17.2-50)
Koenfeksiyon	
• HBV	33 (26.4)
• HIV	2 (1.7)

- Toplam 125 hasta
- Yaş ortalaması 55.5±15.9
- 73 (%58.4)'ü kadın, 52 (%41.6)'si erkek

Grafik 1: Olguların genotip dağılımı



- Genotip 1 ile enfekte 95 (%76.6)
- Genotip 3 ile 16 (%12.9)
- Diğer genotiplerle (genotip 2-4-5) enfekte olan 13 (%10.4) hasta

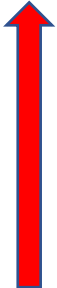
Tablo 2: Olguların tedavi öncesi bulguları

HCV RNA (IU/ml) Ort.±SD (Min-Maks)	6765765.8±8202951.1 (31880-4110000)
Tedavi Geçmişi	
• Naif	103 (%82.4)
• Deneyimli	22 (%17.6)
Siroz Durumu	
• Non-sirotik	118 (%94.4)
• Sirotik	7 (%5.6)
Biyopsi	
▪ Var	71 (%58.2)
• Yok	54 (%41.8)
Fibroz Evresi	
▪ Hafif (Fibroz<3)	49 (%69.0)
▪ İleri (Fibroz ≥3)	22 (%31.0)
Tedavi Rejimi	
• Sofosbuvir ± ribavirin	8 (%6.4)
• Sofosbuvir-ledipasvir	28 (%22.4)
• Sofosbuvirli diğer kombinasyonlar (velpatasvir, daklatasvir)	11 (%8.8)
• OBV/PTV/r ± DSV	64 (%51.2)
• Glecapravir- pibrentasvir	14 (%11.2)

Olguların serum parametrelerinin ve skorlamalarla hesaplanan değerlerinin tedavi öncesi, tedavi bitimi, tedavi sonu 12. hafta, tedavi sonu birinci ve üçüncü yıldaki sonuçlarının ortanca değerlerinin dağılımı

Tablo 5: Olguların serum parametrelerinin tedavi öncesi ve üç yıllık takipte ortanca değerlerinin dağılımı

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi bitimi	Tedavi sonu 12. hafta	Tedavi sonu birinci yıl	Tedavi sonu üçüncü yıl
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
ALT. IU/lt	38 (10-374)	14 (5-63)	13 (4-138)	14 (3-67)	14.5 (5-63)
AST. IU/lt	38 (8-190)	19 (1-87)	19 (7-194)	19 (8-128)	18 (9-102)
ALP. IU/lt	80 (37-286)	88 (30-264)	75.5 (26-272)	79.5 (25-285)	68 (32-174)
AFP. IU/lt	3 (0.7-29)	3 (0.8-12)	3.1 (1-70)	2.8 (0.9-8.8)	2.75 (0.9-7.8)
TotalBilirubin. mg/dl	0.65 (0.2-3.5)	0.6 (0.2-5)	0.6 (0.2-1.6)	0.5 (0.1-2.9)	0.5 (0.2-1.9)
Albümin. gr/dl	4.2 (2.8-5)	4.2 (2.3-4.9)	4.2 (3.3-4.8)	4.3 (3.2-4.9)	4.4 (3.3-5.1)
Trombosit sayısı/ μ l	226000 (64000-541000)	240000 (69000-772000)	245000 (65000-483000)	243500 (67000-464000)	257500 (88000-1710000)



Tablo 6: Olguların skorlamalarla hesaplanan değerlerinin tedavi öncesi ve üç yıllık takipte ortanca değerlerinin dağılımı

Skorlama	Tedavi öncesi	Tedavi bitimi	Tedavi sonu 12. hafta	Tedavi sonu birinci yıl	Tedavi sonu üçüncü yıl	<i>p</i> değeri
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
APRI	0.39 (0.08-3.83)	0.20 (0.00-0.99)	0.20 (0.06-2.27)	0.20 (0.05-1.54)	0.18 (0.02-0.88)	<0.001
FİB- 4	1.51 (0.18-9.97)	1.22 (0.01-4.97)	1.23 (0.21-6.14)	1.14 (0.22-8.59)	1.15 (0.05-3.59)	<0.001
Fibro Q	2.22 (0.26-21.11)	1.08 (0.01-47.22)	1.05 (0.07-33.98)	1.21 (0.09-13.61)	1.20 (0.08-11.40)	<0.001
Doha score	3.68 (-2.98-7.50)	3.18 (-7.80-6.69)	2.99 (-1.94-6.70)	3.02 (-1.29-6.69)	2.79 (26.45-6.16)	<0.001
Fibro alpha	1.25 (0.62-1.77)	1.33 (0.14-1.72)	1.34 (0.83-1.79)	1.33 (0.94-2.89)	1.27 (1.15-1.84)	<0.001
FCI	0.002 (0.0003-0.131)	0.053 (0.013-1.101)	0.047 (0.007-0.518)	0.039 (0.005-0.352)	0.038 (0.002-0.163)	<0.001



**Skorlar ve tedavi öncesi biyopsi fibrozis arasında
korelasyon amaçlı yapılan ROC (Receiver Operator
Characteristics Curve) analizi**

Tablo 8: Fibrozla skorların korelasyonu

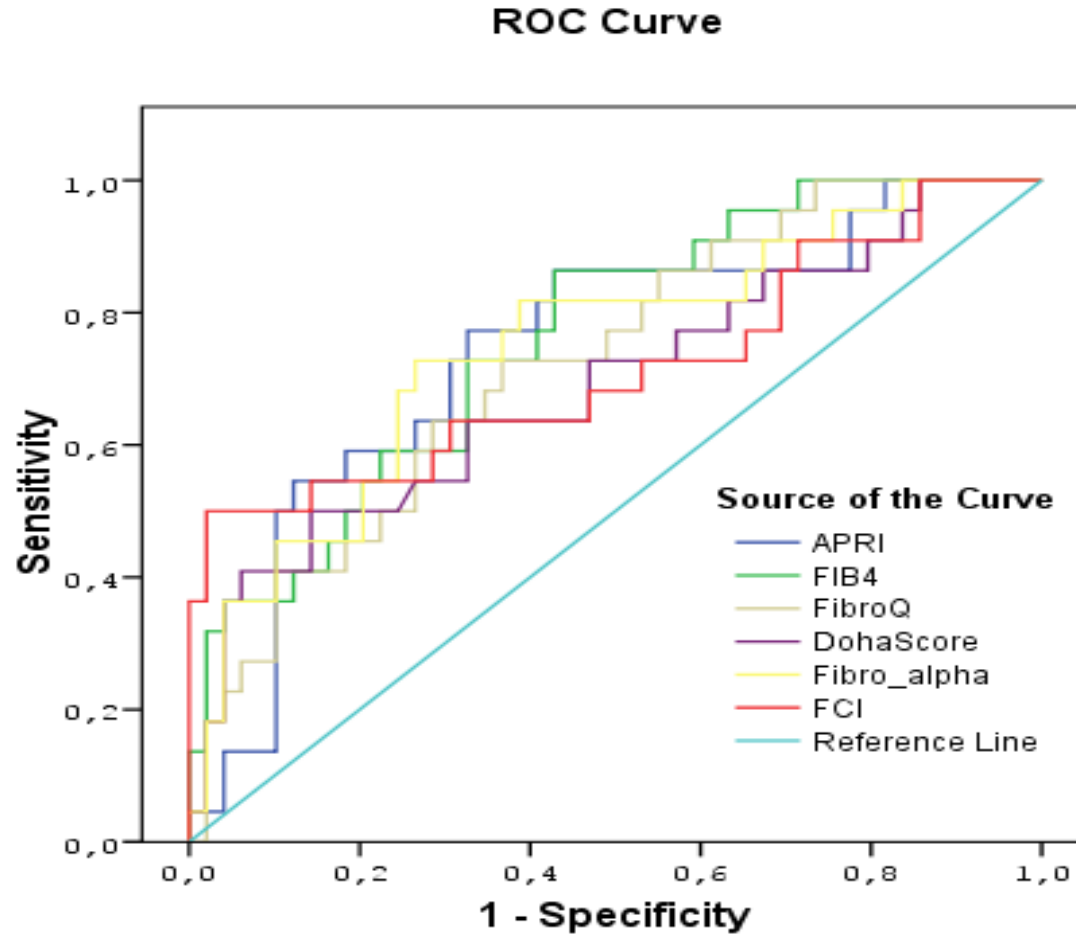
Skorlamalar	Biyopsi fibrozu		
	R	<i>p</i> değeri	N
APRI	0.348	0.003	71
FİB- 4	0.486	<0.001	71
Fibro Q	0.423	<0.001	71
Doha score	0.338	0.004	71
Fibro alpha	0.428	<0.001	71
FCI	0.312	0.008	71

Tablo 9: Fibroza göre yapılan ROC analiz sonuçları

Skorlamalar	EAA	SE	<i>p</i> değeri	%95 GA
APRI	0.745	0.064	0.001	0.619-0.870
FIB-4	0.763	0.059	<0.001	0.648-0.879
Fibro Q	0.725	0.063	0.003	0.603-0.848
Doha score	0.692	0.071	0.010	0.552-0.832
Fibro alpha	0.750	0.064	0.001	0.624-0.875
FCI skoru	0.715	0.074	0.004	0.571-0.860

Skorların histolojik fibroz varlığını öngörmeye kesim noktası için yapılan ROC analizinde **en yüksek eğri altındaki alan (EAA) değeri FIB-4 skorunda hesaplandı (EAA: 0.763).**

Grafik 2: Tedavi öncesi skorların biyopsi fibroz varlığını öngörmeye kesim noktası için ROC Analizi



Tablo 10: Olguların **fibroza göre** tedavi öncesi ve üç yıllık takipte skorlarla hesaplanan değerlerinin dağılımı ve tedavi öncesiyle tedavi sonu üçüncü yıl ölçümlerindeki değişimler

Skorlamalar	Zamanlama	Fibroz<3	Fibroz≥3	p değeri
		Median(Min- Maks)	Median (Min- Maks)	
APRI	TÖ	0.37 (0.08-2.81)	0.82 (0.28-3.63)	0.001
	TB	0.20 (0.00-0.99)	0.27 (0.09-0.94)	0.005
	TS 12. hafta	0.21 (0.06-2.27)	0.24 (0.14-1.19)	0.019
	TS birinci yıl	0.21 (0.05-1.08)	0.24 (0.14-1.54)	0.065
	TS üçüncü yıl	0.19 (0.05-0.88)	0.19 (0.14-0.43)	0.672
	p değeri		<0.001	0.005
FIB-4	TÖ	1.35 (0.18-4.32)	2.12 (0.98-9.97)	<0.001
	TB	1.19 (0.01-2.68)	1.73 (0.75-4.97)	0.008
	TS 12. hafta	1.16 (0.21-3.16)	1.62 (0.67-6.14)	0.005
	TS birinci yıl	1.15 (0.22-8.37)	1.54 (0.85-8.59)	0.048
	TS üçüncü yıl	1.14 (0.22-2.73)	1.29 (0.63-3.25)	0.548
	p değeri		<0.001	0.005
Fibro Q	TÖ	1.89 (0.26-21.11)	2.98 (1.05-11.59)	0.003
	TB	1.04 (0.01-6.91)	1.13 (0.13-47.22)	0.332
	TS 12. hafta	1.17 (0.11-4.60)	1.33 (0.25-3.80)	0.426
	TS birinci yıl	1.29 (0.11-7.20)	1.27 (0.23-4.53)	0.448
	TS üçüncü yıl	1.26 (0.16-11.40)	1.16 (0.35-2.01)	0.832
	p değeri		<0.001	0.005

Tablo 11: Olguların **fibroza göre** tedavi öncesi ve üç yıllık takipte skorlarla hesaplanan değerlerinin dağılımı ve tedavi öncesiyle tedavi sonu üçüncü yıl ölçümlerindeki değişimler

Skorlamalar	Zamanlama	Fibroz<3	Fibroz≥3	p değeri
		Median(Min- Maks)	Median (Min- Maks)	
Doha score	TÖ	3.65 (-2.98-6.42)	4.30 (2.30-7.44)	0.010
	TB	3.21 (-7.80-4.38)	3.75 (1.41-6.69)	0.017
	TS 12. hafta	3.04 (-1.94-5.47)	3.34 (1.49-6.70)	0.021
	TS birinci yıl	3.34 (-0.93-4.43)	3.66 (1.65-6.69)	0.085
	TS üçüncü yıl	2.94 (-1.86-4.65)	2.92 (1.62-5.42)	0.972
	p değeri		0.002	0.028
Fibro alpha	TÖ	1.22 (0.62-1.63)	1.35 (1.11-1.77)	0.001
	TB	1.33 (0.14-1.69)	1.42 (1.11-1.72)	0.021
	TS 12. hafta	1.33 (0.83-1.79)	1.40 (1.17-1.70)	0.019
	TS birinci yıl	1.33 (0.94-2.89)	1.38 (1.07-1.91)	0.114
	TS üçüncü yıl	1.29 (0.91-1.84)	1.28 (1.11-1.53)	0.805
p değeri		0.124	0.445	
FCI	TÖ	0.002 (0.0003-0.011)	0.008 (0.001-0.131)	0.004
	TB	0.055 (0.014-0.374)	0.057 (0.020-1.101)	0.823
	TS 12. hafta	0.047 (0.011-0.120)	0.050 (0.016-0.432)	0.663
	TS birinci yıl	0.042 (0.013-0.084)	0.040 (0.014-0.352)	0.728
	TS üçüncü yıl	0.043 (0.010-0.080)	0.049 (0.014-0.083)	0.572
p değeri		<0.001	0.005	

SONUÇ

Sonuç

Sonuç olarak; çalışmamızdaki tüm hastalarda DEA tedavilerin etkili olduğu ve başarılı bir kalıcı viral yanıt gerçekleştiği görüldü. Tedaviyle fibrozda gerileme olabileceği ortaya koyuldu. APRI, FIB-4 skorlamalarıyla beraber Doha score ve Fibro Q skorlamalarıyla hesaplanan değerlerde de anlamlı gerileme saptandı.

Sonuç

Çalışmamız, APRI, FIB-4, Doha score ve Fibro Q skorlamalarının tedavi öncesi fibroz tespiti ve tedavi sonrası histolojik iyileşmenin takibinde kullanılabileceğini gösteren bir çalışma olmuştur. Sirotik grupta ise tedavi sonrası fibroz takibinde skorlamaların yetersiz olduğu görüldü. Ancak çalışmamıza dahil edilen hastaların daha çok non-sirotik ya da kompanse sirotik olması nedeniyle de değerlendirmelerimiz kısıtlıdır.



TEŞEKKÜR EDERİM...

Nisan 2020