



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA  
KARACİĞER FİBROZİSİNİN BELİRLENMESİNDE  
İNVAZİV OLMAYAN BELİRTEÇLERİN ROLÜ VE  
DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL AJANLAR İLE  
TEDAVİ SONRASI DEĞİŞİMİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Rehim BİZHE**

**Antalya, 2019**



**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA KARACİĞER  
FİBROZİSİNİN BELİRLENMESİNDE İNVAZİV OLMAYAN  
BELİRTEÇLERİN ROLÜ VE DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL  
AJANLAR İLE TEDAVİ SONRASI DEĞİŞİMİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Rehim BİZHE**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Mete AKIN**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2019**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde bilgi ve katkılarını benimle paylaşan, değerli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Mete Akına

Uzmanlık eğitimi boyunca her daim bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Ender Terzioğlu, Prof. .Dr. Bülent Yıldırım, Prof. .Dr. Hasan Ali Altunbaş başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin istatistiksel analiz ve planlamasının yapılmasında emeği olan Dr. Damla Sebhan Bozbay' a;

Çalışma sürecimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, bana her zaman bir dost sıcaklığında yaklaşan değerli gastroenteroloji ailesinden Uzm. .Dr. Osman Çağın Buldukoğlu' a

Daima bana inanmış olan, sevgisi, desteği ile her zaman yanımda olduğunu hissettiğim değerli eşim Ceren Bizhe' ye

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rehim BİZHE

Eylül 2019

# İÇİNDEKİLER

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>                               | VI   |
| <b>Tablolar Dizini</b>                                              | VIII |
| <b>Şekiller Dizini</b>                                              | IX   |
| <br>                                                                |      |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                     | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                            | 3    |
| 2.1. Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu                             | 3    |
| 2.1.1. Hepatit C Virüsü ve Enfeksiyonu                              | 3    |
| 2.1.2. Prognoz                                                      | 5    |
| 2.2. Non-invaziv Fibroz Belirteçler                                 | 7    |
| 2.2.1 Fibrozis İçin Non-İnvaziv Serolojik Belirteçler               | 8    |
| 2.2.2. Karaciğer Fibrozisi İçin Non-invazif Non-serolojik Yöntemler | 12   |
| 2.2.3. Kombinasyon testleri                                         | 15   |
| 2.3. Direkt etkili antiviral ajanlar                                | 16   |
| 2.4. Karaciğer fibrozisi ve tedavi uygulama sonuçları               | 20   |
| 2.5. Fibrozisin regresyonu ve etkileri                              | 23   |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                           | 25   |
| 3.1. Hastaların Seçimi                                              | 25   |
| 3.2. Laboratuvar verileri ve non-invaziv fibrozis belirteçleri      | 25   |
| 3.3. Histopatolojik inceleme                                        | 26   |

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 3.4. İstatistiksel analiz:                            | 27 |
| <b>4. BULGULAR</b>                                    | 28 |
| 4.1. Demografik ve Klinik Bulgular                    | 28 |
| 4.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değerlendirmeler | 30 |
| 4.2.1. CTP ve MELD skorları                           | 30 |
| 4.2.2. APRI, FIB-4 ve AAR değerleri                   | 30 |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                    | 40 |
| <b>6. SONUÇ</b>                                       | 46 |
| <b>7. ÖZET</b>                                        | 47 |
| <b>8. ABSTRACT</b>                                    | 49 |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                   | 51 |
| <b>10. EKLER</b>                                      | 60 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- AAR** : AST ve ALT aktivitelerinin oranı(*ratio*)
- AASLD** : Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışmaları Birliği (*The American Association for the Study of Liver Disease*)
- ALT** : Alanin aminotransferaz
- APRI** : AST-trombosit oranı indeksi (*AST to Platelet Ratio Index*)
- AST** : Aspartat aminotransferaz
- AUROC** : ROC eğrisi altında kalan alanları (area under the receiver operator characteristic curve)
- CTP** : Child-Turcotte-Pugh
- DEAA** : Direkt etkili oral antiviral ajanlar
- EMA** : Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*)
- FDA** : Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (*United States Food and Drug Administration*)
- FIB-4** : Fibrozis-4 indeksi
- GGT** :  $\gamma$ -glutamil transferaz,
- HA** : Hiyaluronik asit.
- HCV** : Hepatit C virus
- HSK** : Hepatoselüler karsinom
- IFN-alfa** : İnterferon alfa
- IMPDH** : İnozin monofosfat dehidrojenaz
- KcS** : Karaciğer sirozu

|                |                                                                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>kPa</b>     | : Kilopaskal                                                                                             |
| <b>KSÖ</b>     | : Karaciğer sertlik ölçümü                                                                               |
| <b>KVY</b>     | : Kalıcı virolojik yanıt                                                                                 |
| <b>LDV</b>     | : Ledipasvir                                                                                             |
| <b>MELD</b>    | : Son dönem karaciğer hastalığı modeli ( <i>model of end-stage liver disease</i> )                       |
| <b>MRE</b>     | : Manyetik rezonans elastografi                                                                          |
| <b>MRG</b>     | : Manyetik rezonans görüntüleme                                                                          |
| <b>NPV</b>     | : Negatif prediktif değer (Negative predictive value)                                                    |
| <b>NS5B</b>    | :Yapısal olmayan ( <i>non-structural</i> ) protein 5B.                                                   |
| <b>O/P/R+D</b> | : Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +Dasabuvir                                                           |
| <b>PLP</b>     | : Piridoksal 5'-fosfat                                                                                   |
| <b>PPV</b>     | : Pozitif prediktif değer (Positive predictive value)                                                    |
| <b>PT</b>      | : Protrombin zamanı                                                                                      |
| <b>RBV</b>     | : Ribavirin                                                                                              |
| <b>SAFE</b>    | : Fibrozis değerlendirmesi için sıralı algoritma ( <i>sequential algorithm for fibrosis evaluation</i> ) |
| <b>SDK</b>     | : Sabit doz kombinasyonu                                                                                 |
| <b>SOF</b>     | : Sofosbuvir                                                                                             |
| <b>TE</b>      | : Transient elastografi                                                                                  |
| <b>Th1</b>     | : Tip 1 T helper                                                                                         |
| <b>USG</b>     | : Ultrasonografi                                                                                         |
| <b>VCTE</b>    | : Titreşim kontrollü geçici elastografi (Vibration controlled transient elastography)                    |
| <b>VKİ</b>     | : Vücut kütle indeksi                                                                                    |
| <b>WHO</b>     | : Dünya Sağlık Örgütü ( <i>World Health Organization</i> )                                               |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Child Turcotte Pugh sınıflaması                                             | 6  |
| <b>Tablo 2.2.</b> HCV fibrozunun saptanmasında invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması    | 8  |
| <b>Tablo 2.3.</b> HCV için non-invaziv serolojik testlerin test özellikleri                   | 12 |
| <b>Tablo 2.4.</b> Sınıflarına göre direkt etkili antiviral ajanlar ( <i>DEAA</i> )            | 17 |
| <b>Tablo 2.5.</b> Mevcut pangenotipik ve non-pangenotipik DEAA' ların özellikleri             | 20 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastaların demografik ve klinik özellikleri                                 | 29 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası CTP skorları.                           | 30 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası MELD skorları.                          | 30 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası non-invaziv testler                     | 31 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Fibrozis grubunda non-invaziv ölçümlerinin karşılaştırılması                | 32 |
| <b>Tablo 4.6.</b> İSHAK'a göre tedavi öncesi FIB4 indeksinin karşılaştırması                  | 32 |
| <b>Tablo 4.7.</b> METAVİR' e göre tedavi öncesi FIB4 indeksinin karşılaştırması               | 33 |
| <b>Tablo 4.8.</b> METAVİR' e göre tedavi öncesi APRI skorunun karşılaştırması                 | 33 |
| <b>Tablo 4.9.</b> İSHAK' a göre tedavi öncesi APRI skorunun karşılaştırması                   | 34 |
| <b>Tablo 4.10.</b> METAVİR' e göre tedavi öncesi AAR karşılaştırması                          | 34 |
| <b>Tablo 4.11.</b> İshak'a göre tedavi öncesi AAR karşılaştırması                             | 35 |
| <b>Tablo 4.12</b> Erken evre fibrozis tahmini için non-invaziv testlerin tanı hassasiyetleri  | 36 |
| <b>Tablo 4.13.</b> Anlamli karaciğer fibrozisi için non-invaziv testlerin tanı hassasiyetleri | 37 |
| <b>Tablo 4.14.</b> Siroz (F5-F6) tahmini için non-invaziv testlerin tanı hassasiyetleri       | 38 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Ribavirinin antiviral etki mekanizmaları                     | 18 |
| Şekil 2.2. HCV enfeksiyonu yönetiminde non-invaziv ölçümlerin kullanımı | 22 |
| Şekil 4.1. F0-F2/F3-F6 karşılaştırılması                                | 36 |
| Şekil 4.2. F0-F4/F5-F6 karşılaştırılması.                               | 37 |
| Şekil 4.3. F5-F6/F0-F4 karşılaştırılması                                | 38 |



## 1. GİRİŞ

Kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu kronik hepatit, karaciğer sirozu (KcS) ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişiminde önemli bir faktördür. Kronik HCV hastalarında tedavi kararı genellikle serum HCV-RNA, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyonun derecesine ve karaciğer fibrozisinin evresine göre verilmektedir. Hastalığın ilerlemesinin bir öngörüsü olan fibrozisin derecesi ve yaygınlığı, antiviral tedaviye olan ihtiyacı belirler ve en uygun tedavinin yanı sıra optimal tedavi süresinin seçilmesine de yardımcı olabilir (1,2).

Biyopsi, karaciğer hastalıklarında fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart bir yöntemdir. Genellikle güvenli ve basit bir yöntem olarak kabul edilmesine karşılık; invaziv olması, kontrendikasyonlarının varlığı, komplikasyonlara neden olabilmesi, hastanede yatış gerektirmesi, örnekleme hatalarına neden olabilmesi, değerlendiren kişiye göre farklı sonuçların alınabilmesi, tekrarının güç olması (progresyon ve regresyon tanısı tekrar gerekir) ve maliyetinin yüksek olması karaciğer biyopsisi yapılmasını tartışmalı kılmıştır. Bu nedenle fibrozisi öngörmek için bazı non-invazif fibrozis belirteçleri önerilmiştir (3,4).

Başlangıçta 2003 yılında önerilen AST-trombosit oran endeksi (APRI) skoru, aspartat aminotransferaz (AST) seviyesi ile trombosit sayısından oluşan ve genel kullanıma açık bir formüldür (5). FIB-4 endeksi, yaş (yıl), AST, trombosit ve ALT değerlerini içeren ve genel kullanıma açık başka bir formüldür. FIB-4 endeksi, şiddetli fibrozis (F3-F4) ve KcS'i olan bireyleri doğru bir şekilde tanımlayabilir (6,7). Aspartat aminotransferaz (AST) / alanin aminotransferaz (ALT) aktivitelerinin oranı (AAR), fibrozis endeksi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte rapor edilen AAR sonuçları birbiriyle çelişmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda anlamlı fibrozis için değersizden iyiye kadar değişkenlik gösteren tanısal doğruluklar bildirilmişken KcS için mükemmel sonuçlar vermektedir. Piridoksal fosfat (PLP, vit-B6'nın aktif formu) transaminasyon reaksiyonlarında koenzim olarak kullanıldığı için; AAR artışlarının esasen B6 vitamin kusurlarından kaynaklandığı varsayılmaktadır (8).

Fibrozisin evelmesi için önerilen ve şu anda en fazla geçerli olan serum biyomarkırları APRI endeksi, FIB-4 skoru, FORNS endeksi ve Fibrotest'tir. Yüksek uygulanabilirlikleri, laboratuvarlar arasında iyi üretilir bilirliliği ve (eğer patentli

değilse) potansiyel olarak kullanım yaygınlıkları serum belirteçlerinin fibrozisi tespit etmedeki avantajlarının başında gelmektedir (8).

Kronik HCV tedavisinde geçmişte interferon temelli tedaviler kullanılmaktayken günümüzde HCV'nin yaşam döngüsünün çeşitli aşamalarını hedefleyen direkt etkili oral antiviral ajanların (DEAA) kullanıldığı yeni tedavi protokolleri oldukça etkin ve güvenilir olarak kullanılmaktadır. Hem fibrozisin non-invazif evrenmesinde hem de DEAA ile antiviral tedavideki gelişmeler, kronik HCV enfeksiyonunun tedavi şeklini önemli ölçüde değiştirmiştir. HCV tanı ve tedavisindeki bu gelişmeler klinik uygulamada karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı önemli ölçüde azaltmıştır (7,9).

Bu çalışmanın amacı; non-invazif fibrozis belirteçlerinden olan APRI, FIB-4 indeks ve AAR skorlarının kronik HCV hastalarında gelişen fibrozisi saptamadaki yerinin ve DEAA ile tedavi sonrası değişimlerinin değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

#### 2.1.1. Hepatit C Virüsü ve Enfeksiyonu

Viral hepatitler; sıtma veya tüberküloz hastalıklarına göre daha fazla insan ölümüne neden olmaktadır. Buna karşılık kamuoyunda çok daha az dikkat çekmekte ve bakım ve tedaviye erişimi de sınırlı olmaktadır. HCV, dünya çapında yaklaşık 185 milyon insanın bulaştığı tahmin edilen önemli bir halk sağlığı sorunudur (10). Küresel olarak, her yıl yaklaşık 3-4 milyon insan HCV ile yeni enfekte olmaktadır. HCV'nin progrese olması KcS ve HSK gelişimine neden olabilmekte ve her yıl 350.000-700.000'den fazla insanın ölümüne yol açmaktadır (10-12).

HCV'ye maruz kalanların yaklaşık %80'inde kronik HCV enfeksiyonu gelişir. Bu süreç en az altı ay boyunca tespit edilebilir viral replikasyonun varlığı olarak tanımlanır. Çoğu kez enfeksiyon ilk birkaç dekat boyunca minimal semptomlar gösterir veya hiç belirti vermez. Kronik HCV enfeksiyonu yorgunluk ve hafif kognitif problemlerle ilişkili olabilir. Karaciğer enzimleri %7-53 oranında normaldir. Belirgin iyileşmeden sonraki geç relapslar bildirilmiştir, ancak bunların reinfeksiyondan ayırt edilmesi zor olabilir (13).

Kronik HCV enfeksiyonu genel prevalansı zaman içinde düşmekle birlikte, enfekte olmuş popülasyonun yaşlanması ve fibrozisin ilerlemesi nedeniyle hastalığın komplikasyonları artmaktadır (14). Yapılan modelleme verilerine göre; mevcut durumu değiştirmek için hiçbir şey yapılmadığı takdirde dekompanse KcS, HSK ve karaciğer ile ilişkili mortalite vakalarının, 2013 yılına göre 2035 yılında sırasıyla %80, %205 ve %160 oranında artacağı tahmin edilmektedir (15).

HCV tedavisinin primer amacı, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra vireminin yokluğu olarak tanımlanan ve kalıcı virolojik yanıt (KVY) olarak adlandırılan virüsün tamamen eradike edilmesidir. Bir kez elde edildiğinde, KVY viral enfeksiyonun gerçek bir tedavisi olarak kabul edilir. Çünkü geç relapslar çok nadirdir. KVY gelişmesi yaşam kalitesinde artma, karaciğer histolojisinde düzelme, HSK riskinde, karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmayı da içeren uzun vadeli sağlık yararları ile ilişkilidir (14); (15).

Anti-HCV tedavisinin primer amacı, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra vireminin yokluğu olarak tanımlanan ve kalıcı virolojik yanıt (KVY) olarak adlandırılan virüsün tamamen eradike edilmesidir. Bir kez elde edildiğinde, KVY viral enfeksiyonun gerçek bir tedavisi olarak kabul edilir. Çünkü geç relapslar çok nadirdir. KVY gelişmesi yaşam kalitesinde artma, karaciğer histolojisinde düzelme, HSK riskinde, karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmayı da içeren uzun vadeli sağlık yararları ile ilişkilidir (16,17).

Şimdiye kadar, HCV genotipleri, viral genom sekansı bazında, bilinen yedi alt tipe ayrılır. Bunlar Birbirlerinden %30-35 nükleotid bölgeleri ile farklılık gösterebilirler ve farklı coğrafi dağılıma sahip nükleotid bölgelerinin <%15'inde farklılık gösteren 67'den fazla alt tiplere (a, b, c, vb.) ayrılmıştır (18).

Coğrafi dağılımlardaki HCV genotipleri arasındaki heterojenlik; farklı ülkelerde bulaşma biçimleri ve etnik değişkenlik gibi epidemiyolojideki farklılıkları yansıtmaktadır. Küresel olarak, HCV genotip 1 dünya çapında en yaygın olanıdır (%49,1). Bunu genotip 3 (%17,9), genotip 4 (%16,8) ve genotip 2 (%11,0) takip ederken; 5 ve 6 genotipler geri kalan %5'ten sorumludur (19). Ayrıca HCV 1 ve 2 genotipleri dünyada yaygın olarak dağılırken; 4, 5, 6 ve 7 genotipler daha spesifik coğrafi bölgelerde yaygındır (20).

Her ne kadar 1, 2 ve 3 genotipleri dünya çapında yaygın olsa da göreceli prevalansları bir coğrafi bölgeden diğerine büyük ölçüde değişmektedir. HCV alt tipleri 1a ve 1b, Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da en yaygın olanıdır. Genotip 2 ise Batı Afrika'da ve Güney Amerika'da (muhtemelen 1700'de Atlantik ötesi köle ticareti sırasındaki nüfus hareketlerinden kaynaklanmaktadır) ve İtalya'nın bazı bölgelerinde yaygındır (18).

İntravenöz uyuşturucu madde bağımlıları arasında çok yaygın olan alt tip 3a, çoğunlukla Avrupa, ABD ve Güney Doğu Asya'da yaygındır. Genotip 4, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da; genotipler 5 ve 6 ise Güney Afrika ve Güney Çin'de endemiktir (12,18).

Türkiye'de HCV için ulusal bir tarama veya raporlama sistemi olmadığından epidemiyolojik veriler esas olarak yerel çalışmalardan elde edilmiştir. Ülkemizde anti HCV pozitiflik oranı %1, en yaygın genotip ise 1b olarak tespit edilmiştir (21).

### 2.1.2. Prognoz

Prognoz hastalığın tanı konulduğu anındaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı, HIV ko-enfeksiyonu, alkol veya madde kullanımı, laboratuvar bulgular, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Kronik HCV enfeksiyonunda siroz riski, enfeksiyonun kesin süresini ölçmedeki zorluk ve hastalık seyrini etkileyebilecek diğer faktörler nedeniyle açık şekilde tanımlanamamıştır. Son yapılan meta-analizde uzun süre HCV enfeksiyonu ile takip edilmiş 111 sistemik çalışma incelenmiş ve 20 yıl enfeksiyon sonrası siroz prevalansının yüzde %16 (%95 güven aralığı %14-19) olduğu tahmin edilmiştir (22).

HCV' ye bağlı olarak kompanse sirozlu hastalarda hepatik dekompanseasyon gelişme riskinin yılda %3,9 olduğunu gösterilmiştir. Hepatik dekompanseasyon, asit, varis kanaması ve ensefalopati dahil olmak üzere karaciğer ile ilgili komplikasyonların gelişimi ile karakterizedir. Bu komplikasyonlar saptanan hemen hemen tüm HCV ile enfekte olmuş hastalarda siroz vardır. Ancak, sirozu olan tüm hastalarda bu komplikasyonlar gelişmez (23).

Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflamasıdır. CTP evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (**Tablo 2.1**). CTP sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5- 6 ise CTP A, 7-9 ise CTP B ve 10-15 arasında ise CTP C olarak yorumlanır.

**Tablo 2.1. Child-Turcotte-Pugh Skorlaması (24).**

|                                                                                                                                                                       | 1 puan           | 2 puan                | 3 puan                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Total bilirubin (mg/dl)</b>                                                                                                                                        | <2               | 2 - 3                 | >3                    |
| <b>Albumin (g/dl)</b>                                                                                                                                                 | >3,5             | 2,8 – 3,5             | <2,8                  |
| <b>INR</b>                                                                                                                                                            | <1,7             | 1,7 – 2,2             | >2,2                  |
| <b>Ascites</b>                                                                                                                                                        | Yok              | Hafif                 | Yoğun                 |
| <b>Hepatik ensefalopati</b>                                                                                                                                           | Yok              | Evre 1-2              | Evre 3-4              |
| <b>Puan</b>                                                                                                                                                           | <b>Sınıflama</b> | <b>1 yıllık yaşam</b> | <b>2 yıllık yaşam</b> |
| 5 - 6                                                                                                                                                                 | A                | %100                  | %85                   |
| 7 - 9                                                                                                                                                                 | B                | %80                   | %55-60                |
| 10 - 15                                                                                                                                                               | C                | %45                   | %35                   |
| Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit gibi kolestatik hastalıklarda bilirubin üst sınır değeri 1 puan için 4mg/dl, 2 puan için 10mg/dl olarak hesaplanır. |                  |                       |                       |

CTP sınıflaması nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (24). Bu nedenle birkaç laboratuvar parametrenin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru kullanılmaktadır. Bu formül 2001 yılında Mayo klinik'teki araştırmacılar tarafından, elektif transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) uygulanan 231 hastanın sağkalımını öngörmek için geliştirilmiş ve böylece “Mayo Son Evre Karaciğer Hastalığı (MELD)” skoru oluşmuştur.

*MELD skoru:*  $MELD(i) = 0.957 \times \ln(Kr) + 0.378 \times \ln(Bilirubin) + 1.120 \times \ln(INR) + 0.643$  formülü ile hesaplanırsa da sonradan Ocak 2016'da Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) tarafından serum sodyum seviyelerinin eklenmesi için resmi olarak güncellenmiştir (MELD-Na)  $MELD = MELD(i) + 1.32 \times (137 - Na) - [0.033 \times MELD(i) \times (137 - Na)]$ . Karaciğer nakli, dekompanse karaciğer sirozuna sahip hastalar için tek kesin tedavi olmasına rağmen, karaciğer nakli için sırada

bekleyen hasta sayısı potansiyel karaciğer donörlerinin sayısının çok üstündedir. Bunun sonucu olarak, bekleme listesindeyken veya zamanla hastalığın ilerlemesinden dolayı listeden çıkarıldığı için ölen hasta sayısının artmasından dolayı MELD modelini kullanan ülke sayısı gittikçe artmaktadır (24).

## **2.2. Non-invazif Karaciğer Fibrozisi Belirteçleri**

Yıllar boyunca, karaciğer biyopsisi fibrozisi ölçmede altın standart olmuştur (9). Bununla birlikte, bazı olumsuz yönleri açısından bu inceleme yöntemine karşı çıkanlar da olmuştur. Karaciğer biyopsisinin dezavantajları -bunlarla sınırlı olmamakla birlikte - örnekleme hatası varlığı, maliyetinin yüksek oluşu, patoloji slaytlarının değerlendirilmesinde gözlemciler arası (interobserver) ve gözlemci (intraobserver) değerlendirme farklılıkları, tekrarlama imkanın kısıtlılığı ve invaziv bir işlem olduğundan işlemin doğasında var olan kanama vb. muhtemel komplikasyonlardır (7,25).

Geçtiğimiz dekatta fibrozisin değerlendirilmesi için, HCV tedavisine başlamadan önce invaziv karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltan çoklu serolojik ve görüntüleme testleri geliştirilmiştir. (Tablo 2.2).



**Tablo 2.2.** HCV fibrozunun saptanmasında invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması (7).

| Non-invaziv testler | Fibrozis evresi | Cut-off değeri    | Sensitivite (Duyarlılık) | Spesifite (Özgüllük) | NPD | PPD |
|---------------------|-----------------|-------------------|--------------------------|----------------------|-----|-----|
| APRI score          | F3F4            | 1.0               | 61%                      | 64%                  | 81% | 40% |
|                     | F4              | 1.0               | 76%                      | 72%                  | 69% | 55% |
|                     |                 | 2.0               | 46%                      | 91%                  | 63% | 82% |
| FIB-4               | F3F4            | <1.45             | 74.3%                    | 80.1%                | 95% | AD  |
|                     |                 | >3.25             | 37.6%                    | 98.2%                | AD  | 82% |
| FibroTest           | F3F4            | 0.52              | 80%                      | 82%                  | 94% | 55% |
|                     | F4              | 0.63              | 74%                      | 82%                  | 96% | 53% |
| Fibrometer          | F3F4            | 0.72              | 90%                      | 85%                  | 97% | 60% |
|                     | F4              | 0.78              | 96%                      | 78%                  | 99% | 42% |
| Hepascore           | F3F4            | 0.47              | 79%                      | 85%                  | 95% | 53% |
|                     | F4              | 0.64              | 78%                      | 82%                  | 97% | 34% |
| VCTE                | F $\geq$ 2      | 7.1               | 67%                      | 89%                  | 48% | 95% |
|                     | F $\geq$ 3      | 9.5               | 73%                      | 91%                  | 81% | 87% |
|                     | F4              | 12.5              | 87%                      | 91%                  | 95% | 77% |
| ARFI                | F3–F4           | 1.55 <sup>a</sup> | 86%                      | 86%                  | 89% | 82% |
|                     | F4              | 1.80 <sup>a</sup> | 92%                      | 86%                  | 97% | 71% |
| MRE                 | F3F4            | 4.11 <sup>a</sup> | 85%                      | 85%                  | AD  | AD  |
|                     | F4              | 4.71 <sup>a</sup> | 91%                      | 81%                  | AD  | AD  |

**Kısaltmalar:** HCV: Hepatit C virüsü, NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer, APRI: AST - trombosit oran indeksi, VCTE: Titreşim kontrollü geçici elastografi (*vibration controlled transient elastography*), ARFI: Akustik radyasyon kuvveti impuls (*acoustic radiation force impulse*), MRE: Manyetik rezonans elastografi, AD: Anlamlı değil.

**a** Bu testler için hastalığa özgü bir kesim hala mevcut değildir.

### 2.2.1 Fibrozis İçin Non-İnvaziv Serolojik Belirteçler

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi sağlamak için kullanabilecek birkaç non-invazif serum belirteci vardır. (Tablo 2.3). Hem direkt hem de indirekt serum belirteçleri keşfedilmiş ve HCV tedavisinden önce fibrozis değerlendirmesine

yardımcı olmuşlardır. Bununla birlikte HCV tedavisi tamamlandıktan ve KVV elde edildikten sonra kullanımları için hala onaylanmaları gerekmektedir. İndirekt serum biyobelirteçleri; fibroz ve siroz sürecinde karaciğer hasarı veya karaciğer sentez işlev bozukluğu ile ilgilidir. Direkt biyobelirteçler ise fibroliz ve fibrogenezde yer alan hücre dışı matris bileşenine eşittir (7).

#### **AST-trombosit oranı indeksi (APRI) skoru**

Başlangıçta 2003 yılında önerilen AST-trombosit oran indeksi (APRI) skoru, aspartat aminotransferaz (AST) seviyesi ile trombosit sayısından oluşan ve genel kullanıma açık (*patentli değil*) bir formüldür (5). Referans olarak karaciğer biyopsisinin alındığı 33 çalışmadan 6.259 HCV ile enfekte olmuş hastadan elde edilen sonuçları içeren bir meta-analiz çalışmasında; anlamlı fibrozis ve KcS tanısında APRI'nın ortalama AUROC değerleri sırasıyla 0.77 ve 0.83 bulunmuştur. Şiddetli fibrozis için 1,0 eşik puanı kullanılarak sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %61 ve %64 tespit edilmiştir. Negatif prediktif değer (NPD) %81 iken, pozitif prediktif değeri (PPD) %40 bildirilmiştir. Siroz için 1,0 eşik değeri alındığında ise %76 sensitivite ve %72 spesifite bulunmuş, NPD ve PPD'si ise sırasıyla %69 ve %55 tespit edilmiştir. Sirozda 2.0'lik bir cut-off için ise NPD ve PPD sırasıyla %63 ve %82 bildirilmiştir (6). HCV olan hastalarda yapılan 172 çalışmayı içeren başka bir sistematik derlemede, APRI için anlamlı fibrozis (F2-F4) ve siroz (F4) için ortalama 0,77 ve 0,84 AUROC değerleri bildirilmiştir (26).

#### **FIB-4 indeksi**

FIB-4 indeksi, yaş (*yıl*), AST, trombosit ve ALT değerlerini içeren ve genel kullanıma açık başka bir formüldür. FIB-4 indeksi, şiddetli fibrozis (F3-F4) ve KcS'i olan bireyleri doğru bir şekilde tanımlayabilir. 1,45'ten düşük bir değer %94,7'lik bir NPD'ye sahiptir. 3,25'ten büyük bir değer, F3-F4 fibrozisi %37,6 sensitivite ve %98,2 spesifite ile doğrulamakta ve %82,1'lik PPD değerine sahiptir. 847 karaciğer biyopsisi ile yapılan bir çalışmada, 1,45-3,25 aralığının dışındaki FIB-4 değerlerinin %72,8'i bu cut-off değerleri kullanılarak doğru bir şekilde sınıflandırıldı (6,7).

## **Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz aktivitelerinin oranı (AST/ALT; AAR)**

Williams ve Hoofnagle, non-alkolik kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde serum AST/ALT oranının (AAR) değerlendirilmesinin tanısal ve prognostik yararlarını tanımladığından (27) bu zamana kadar, fibrozisi değerlendirmek için önerilen birçok kan testi arasında AAR de sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak paylaşılan veriler oldukça çelişkilidir ve fibrozis ile KcS için tanısal doğruluğu oldukça farklıdır (28).

Son zamanlarda, kronik HCV hastalarında fibrozis aşamasını teşhis etmek için kan testlerinin tanısal doğruluğunun sistematik bir derlemesi bildirilmiştir. ROC eğrisi analizi kullanılarak anlamlı fibrozis tanısı için AAR'nin değerlendirildiği 10 çalışmada medyan AUROC 0,59 (0,50 ile 0,82 arasında) olarak bulunmuşken KcS tanısı için AAR'nin değerlendirildiği 17 çalışmada ise medyan AUROC 0.72 (0,52 ile 0,91 arasında) bildirilmiştir (26).

AUROC değerlerinin genişliği, aşağıdakileri dikkate alan çalışmalar arasında önemli farklılıklar göstermiştir: 1,0 AUROC kusursuz, 0,5 AUROC ayırım gözetmeyen, 0,90 - 1,0 arası AUROC mükemmel, 0,80 - 0,90 arası AUROC iyi, 0,70 - 0,80 arası AUROC orta ve <0,70 AUROC zayıf olarak değerlendirilmiştir (26).

Tanı markırı olarak AAR'nin bildirilmiş olan doğrulukları fibrozis için kesin-değilden iyi kesinliğe; KcS için ise kesin-değilden mükemmel kesinliğe kadar değişen bir değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliklerin nedeni aminotransferaz aktivitesi ölçümlerindeki metodolojik farklılıklar ile açıklanmaktadır. Piridoksal 5'-fosfat (PLP), B6 vitamininin aktif formu olup tüm transaminasyon reaksiyonlarında koenzim görevi görür. PLP ile in-vitro yapılan çalışmalarda, her iki serum aminotransferazın (AST ve ALT) ölçümlerini, özellikle de ALT aktivitesini ve daha az miktarda AST aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle vücutta PLP'nin azalması, AAR artışından kısmen sorumludur ki alkolik hepatitli hastalarda bu sonuç gösterilmiştir. Hem bazal aktivitenin hem de aşırı PLP varlığında aktivitenin ölçümü, B6 vitamininin durumunu değerlendirmek için dolaylı bir yöntem olarak kullanılmıştır (8).

Sonuç olarak, uluslararası tavsiyelere göre aminotransferaz aktiviteleri belirlendiğinde, AST/ALT oranı kronik HCV'de iyi ve ayırt edici bir fibrozisiindeksi değildir. Sonuçların en iyi şekilde standartlaştırılmasını elde etmek için, tavsiye

edildiği gibi PLP ile desteklenen reaktiflerle aminotransferaz ölçümleri yapılmalıdır. Aminotransferaz aktivitelerinin tahlilleri için kullanılan metotların klinik raporların metot bölümünde yeterince tanımlanması veya referans gösterilmesi gerekir (8).

### **Fibrometre**

Fibrometre; AST, trombosit sayısı, protrombin indeksi,  $\alpha$ -2 makroglobulin, HA, üre ve yaş ile kombine olan başka bir patentli formüldür. 0 ile 1 arasındaki değerler, ileri fibrozis olasılığına karşılık gelir. APRI skoru ve FibroTest ile karşılaştırıldığında, Fibrometre hem anlamlı fibrozis hem de KcS'yi saptamada daha iyi performans göstermiştir. Şiddetli fibrozis için 0,72 cut-off değeri; %90 sensitivite, %85 spesifite, %97 NPD ve %60 PPD duyarlılığına sahiptir. Siroz için 0,78'lik cut-off değeri; %96 sensitivite, %78 spesifite, %99 NPD ve %42 PPD'ye sahiptir (7,29).

### **FibroTest**

FibroTest, iki klinik parametrelili beş biyobelirteç içeren patentli bir formüldür. Bu belirteçler:  $\alpha$ -2 makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein-A,  $\gamma$ -glutamil transferaz, total bilirubin, yaş ve cinsiyettir. Formül, 0 ile 1 arasında sayısal bir değer ortaya çıkarır (30). FibroTest; hafif hastalıktan KcS'ye kadar değişen karaciğer hastalıklarının risk sınıflandırması için kullanılabilen geçerli bir lineer skordur. Şiddetli fibrozis'de (F3-F4) için 0,51'lik optimum bir cut-off değeri için, PPD ve NPD sırasıyla %55 ve %94'tür. Sirozda (F4) 0,63 gibi daha yüksek bir cut-off için, PPD ve NPD sırasıyla %53 ve %96'dır (29). 2011'deki bir çalışmada, FibroTest ile yapılan non-invazif fibrozis değerlendirmesinin, HCV enfeksiyonu olan hastaların 5 yıllık sağ kalımını güvenilir bir şekilde öngörebildiğini gösterilmiştir (31).

### **Hepascore**

Hepascore; yaş ve cinsiyeti dört biyobelirteçle birleştiren patentli bir formüldür. Bu belirteçler:  $\alpha$ -2 makroglobulin, HA, GGT ve total bilirubindir. Hepascore güvenilirliği ve geçerliliği birkaç çalışma ile doğrulanmıştır. Bu non-invazif belirtecin; sadece bir serum numunesi gerektirmesi ve tek bir analizör kullanılarak tamamen otomatik olarak veri elde edilebilmesi gibi iki büyük avantajı vardır (28,32,33). Karşılaştırmalı çalışmalar, Hepascore'un KcS'in tespiti için APRI ve

FibroTest'ten sadece biraz daha iyi olduğunu göstermiştir. Şiddetli fibrozisi tespit etmek için 0,47'lik bir cut-off ile, sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla %79 ve %85, ayrıca NPD %95 ve PPD %53 olarak tespit edilmiştir. Sirozun saptanmasında 0,64'lük bir cut-off değeri; %78'lik bir sensitivite, %82'lik bir spesifite, %97'lik bir NPD ve %34'lük bir PPD'ye sahiptir (7,29).

**Tablo 2.3.** HCV için non-invaziv serolojik testlerin test özellikleri (7).

| Non-invazif Test  | Formül / Bileşenler                                                                             | Genel kullanılabilirlik |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>APRI</b>       | AST/[AST normalin üst sınırı]/ trombosit sayısı ( $10^9/L$ ) $\times$ 100                       | Evet                    |
| <b>FIB-4</b>      | Yaş (yıl) $\times$ AST (U/L)/platelet [ $10^9/L$ ] $\times$ ALT [U/L <sup>1/2</sup> ]           | Evet                    |
| <b>FibroTest</b>  | $\alpha$ -2 makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein-A, GGT, total bilirubin, yaş ve cinsiyet | Hayır (PF)              |
| <b>Fibrometer</b> | AST, trombosit sayısı, protrombin indeksi, $\alpha$ -2 makroglobulin, HA, üre ve yaş            | Hayır (PF)              |
| <b>Hepascore</b>  | $\alpha$ -2 makroglobulin, HA, GGT, total bilirubin, yaş ve cinsiyet                            | Hayır (PF)              |

**Kısaltmalar:** APRI: AST-trombosit oranı indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT:  $\gamma$ -glutamil transferaz, HA: hyaluronik asit, PF: Patentli formül

### 2.2.2. Karaciğer Fibrozisi İçin Non-invazif Non-serolojik Yöntemler

Karaciğer sertliği ölçümü, non-invazif fibrozis ölçüm metodolojisini değiştiren ve nispeten yeni bir kavramdır. Yeni geçerli ve uygun teşhis seçenekleri, HCV için klinik uygulamada fibrozis değerlendirme yaklaşımını kolaylaştırmıştır. Ancak, her testin kendi güçlü yönleri ve sınırlamaları vardır. **Tablo 2.2'**de, bu teşhis yöntemleri arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar gösterilmiştir.

### Titreşim kontrollü geçici elastografi (*Vibration controlled transient elastography (VCTE)*)

Bir HCV kohort popülasyonu çalışmasında fibrozis değerlendirmesi için transient elastografinin (TE) geçerliği ve güvenilirliği onaylanmıştır. FDA onaylı bir yöntem olarak TE, karaciğer sertliğini tahmin eden mükemmel bir non-invazif

yöntemdir. Karaciğerde ilerleyen kayma hızını ölçmek için ultrason kullanan ve onu hepatik doku sertliği ile doğrudan ilişkili olan bir hacim olarak ifade eden basit bir testtir. Ölçülen birimler kilopaskal (kPa) cinsindendir ve 2,5 ila 75 kPa arasında değişmektedir, HCV hastalarında normal değer 7 kPa'nın altındadır (7,29).

Bulunuşu ve gelişmesinden bu yana, TE ile ilgili destekleyici veriler de artmıştır. Ziol *ve ark.*, HCV enfeksiyonu olan 327 hastanın prospektif bir çalışmada, TE ile karaciğer sertliği ölçümü kullanımını ilk olarak araştırdılar. Çalışmalarında özellikle şiddetli fibrozis ve KcS tanısında çok bu yöntemin çok güvenilir olduğu bulunmuştur (34,35). HCV enfeksiyonu olan hastaların çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca bu teknik, HCV ve diğer nedenlerden dolayı gelişen KcS teşhisi için geçerliği ve güvenilirliği onaylanmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda TE, özellikle KcS tanısı için serolojik testlerden daha iyi performans göstermiştir. Bu tekniğin diğer avantajları arasında kısa işlem süresi, acil sonuçlar ve yatak başında işlemin gerçekleştirilebilmesi yer alır. Baveno VI Konsensusu, TE'nin kronik karaciğer hastalıklarına ilişkin tanısal algoritmalarda kullanılmasını tavsiye etmektedir. TE'nin HCV eradikasyonu sonrasında hastaları izlemedeki rolü halen araştırılmaktadır, ancak potansiyel kullanımı için heyecan verici bir yol sunmaktadır (7,36-38).

Ümit verici bir uygulama olmasına karşılık, maalesef TE uygulamasının da dezavantajları vardır. Sonuçların obezite, bel çevresi, torasik kıvrım kalınlığı, cilt ve karaciğer kapsülü arasındaki mesafe, asit, karaciğer tıkanıklığı, ödem, iltihaplanma ve ekstrahepatik kolestaz gibi bazı antropometrik ve fizyolojik faktörlerden etkilenmesi, bu yöntemin önemli bir dezavantajıdır. Ayrıca ALT seviyelerinin 100 U/L'nin üstünde olan artmış nekroinflamatuvar aktivite, TE tarafından ölçülen fibroz derecesini hatalı olarak yüksek gösterir. XL probu adı verilen yeni bir prob, daha fazla titreşim genliğine ve ölçüm derinliğine sahiptir ve özellikle obez kişilerde daha doğru ölçümler yapılmasını sağlar (5,7,37).

### **Manyetik rezonans elastografi (MRE)**

Manyetik rezonans elastografi (MRE), HCV hastalarında fibrozisnin tespiti için onaylanmış bir diğer yöntemdir. Bu non-invazif ölçüm yönteminde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) cihazı kullandığından maliyetlidir. Hastanın sırtına yerleştirilen bir prob, karaciğer sertliği ölçümü elde etmek için karaciğerden geçen

düşük frekanslı titreşimler yayar. MRE'nin ana avantajı, tüm karaciğeri taraması ve HSK gibi fokal hepatik lezyonları tespit etmesine izin vermesidir. Ayrıca obezite veya batında asidi olan hastalarda da kullanılabilir, ancak aşırı demir yükü olanlarda sınırlı kullanımı vardır (5,7).

MRE'ye ilişkin veriler, özellikle güvenilirmez TE skorları güvenilir olmayan obez bireylerde, fibrozis değerlendirmesinde faydalı bir yöntem olarak ortaya çıkmaya devam etmektedir. 2015 yılında yayınlanan ve 12 bilimsel çalışma ile 697 kronik karaciğer hastalığına sahip bireyleri hastayı içeren bir meta-analizde fibrozisin her bir aşaması için optimum kesme değerleri bulunmuştur. Herhangi bir fibrozisin tespiti için optimal kesim 3,45 kPa (*duyarlılık %73 ve özgüllük %79*), ilerlemiş fibrozisin tespiti için optimal sınır 4,11 kPa (*duyarlılık %85 ve özgüllük %85*), son olarak, KcS'i tespit etmek için optimal kesim 4,71 kPa (*hassasiyet %91 ve özgüllük %81*) olarak bildirilmiştir. Bunu USG tabanlı TE ile karşılaştıran çalışmalar çeşitli sonuçlar göstermiştir. Prospektif bir çalışmada da MRE'nin daha yüksek bir teknik başarı oranına ve daha iyi tanı doğruluğuna sahip olduğu gösterilmiştir (39). Benzer bulgular başka bir çalışmada da doğrulanmıştır. MRE'nin yüksek maliyeti, bu tanı testinin klinik paritike tam olarak uygulanmasında zorluklar oluşturmaktadır. Başka veriler ortaya çıktıkça, MRE'nin rolü, özellikle TE'nin daha az güvenilir kaldığı bir kohort olan alkolik steatohepatiti olan veya olmayan obez hastalarda büyük ölçüde değişebilir (40,41).

#### **Akustik radyasyon kuvveti impuls görüntüleme (*Acoustic radiation force impulse imaging, ARFI*)**

Akustik radyasyon kuvveti impuls (*ARFI*) görüntüleme; fibrozis değerlendirmesinde VCTE ve MRE kadar yaygın olarak kullanılmayan USG tabanlı bir yöntemdir. ARFI'de karaciğer dokusunda doku yer değiştirmesi ve kayma dalgası yayılmasıyla sonuçlanan mekanik uyarma üreten kısa süreli, yüksek yoğunluklu akustik darbeler kullanır. ARFI'de kayma dalgası hızı, fibrozis miktarı ile artar ve bu nedenle fibrozis derecesi ile ilişkilidir. Bu yöntem, HCV enfeksiyonunda kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır (42,43). Her ne kadar çalışmalar arasında optimal kesim değerleri farklı olsa da 2012 yılında, 380'i HCV enfeksiyonu olan, toplam 518 hastayı değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında, ileri fibrozis ve KcS için optimal kesim değerlerinin sırasıyla 1,55 ve 1,80 m/sn olduğunu gösterilmiştir (44).

Kronik karaciğer hastalığı için karaciğer biyopsisi yapılan 321 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, şiddetli fibrozis veya KcS tanısı için ARFI ile USG tabanlı TE arasında bir fark yoktu. Bununla birlikte ARFI, TE'ye benzer şekilde, obez olanlara kıyasla obez olmayan bireylerde daha iyi performans göstermiştir (45). Bir başka çalışmada, ARFI yüksek VKİ, asit, kadın ve sirozu olmayan hastalarda düşük tekrarlanabilir olarak göstermiştir. Diğer klinik tekniklerin daha etkili olduğu kanıtlandığı için bu tanı yönteminin rolü henüz klinik uygulamada belirlenememiştir (7).

### **Kayma dalgası elastografisi (*Shear wave elastography, SWE*)**

USG tabanlı SWE, daha yeni ve henüz tam olarak doğrulanmamış bir non-invaziv ölçüm tekniğidir. Diğer testlere benzer şekilde, bu yöntem HCV enfeksiyonu bağlamında değerlendirilmiştir. SWE kullanılarak yapılan bir çalışmada KVV'li hastaların, tedavi hastalara kıyasla daha düşük KSÖ'ye sahip olduğu bulunmuştur. Tedavi grubundaki hastalar, sağlıklı kontrollere ( $1,23 \pm 0,14$  m/s) ve KVV'ye ( $1,56 \pm 0,32$  m/s) ulaşanlara kıyasla artmış bir kayma dalgası yayılma hızına ( $1,69 \pm 0,31$  m/s) sahip bulunmuştur. KVV ( $n=51$ ) elde eden grup ile tedavi grup ( $n=85$ ) ve ayrıca KVV grubu ile sağlıklı kontroller ( $n=58$ ) arasında anlamlı farklar gözlenmiştir (7).

Bu invaziv olmayan değerlendirme yöntemi umut verici olsa da rutin klinik uygulamada kullanımını önermek için erkendir.

### **2.2.3. Kombinasyon testleri**

HCV enfeksiyonunda KF'yi ölçmek için farklı testlerin kombine bir şekilde kullanımı da değerlendirilmiştir. Farklı testlerin kombinasyonları genellikle iki ayrı serum belirteci veya bir serum belirtecinin görüntüleme yöntemi ile kombinasyonunu içermektedir (7,9). 180 HCV hastasının çalışma popülasyonunda, Leroy ve ark. altı farklı non-invaziv skoru değerlendirdi ve APRI - FibroTest kombinasyonunun %94,1'lik bir negatif prediktif değer(NPD) ile önemli fibrozisi dışlayabileceğini göstermişlerdi ( $APRI < 0.5$  ve  $FibroTest < 0.22$ ). Anlamlı fibrozis ve yaygın fibrozis için PPV, üst kesim değeri ( $APRI > 2$  ve  $FibroTest > 0,59$ ) üzerindeki uyumlu sonuçlar için sırasıyla %96,7 ve %92,2 bulunmuştur. Bununla birlikte iki belirtecin birlikte uyumlu sonuç verdiği bireylerin oranı ise %32 bulunmuş bu nedenle birçok hastaya sonuçta karaciğer biyopsisi yapılması gerektiği bildirilmiştir (46).



Sebastiani ve ark. tarafından geliştirilen non-invazif bir yöntemde 302 kronik HCV hastada fibrozisin değerlendirmesinde eş zamanlı FibroTest ve TE kombinasyonu ile sıralı algoritma (*SAFE*) biyopsisi karşılaştırılmıştır (47).

Bordeaux algoritması olarak da bilinen Castera algoritması, her iki test için de uyumlu sonuçların olmasına dayanmaktadır. Uyumsuz sonuçları olan veya KSÖ'nün elde edilemediği hastalar için karaciğer biyopsisi öngörülmüştür . Bu çalışmada, KcS'nin tespiti için Castera algoritması, *SAFE* biyopsisinden çok daha yüksek doğruluk oranı göstermiş (%95,7 ve %88,7;  $p<0,0001$ ), fakat karaciğer biyopsisi yapılan hasta sayısı benzer bulunmuştur (%78,8 ve %74,8;  $p=AD$ ) (25).

Boursier ve ark. 1.785 HCV hastasını içeren çalışmada FM+FS sınıflandırması olarak adlandırılan Fibrometre ve FibroScan (TE) kombinasyonunu kullanmış ve buna dayalı fibrozis sınıflamasının ardışık *SAFE* biyopsi veya Castera algoritması kadar kesin (%86,7) olduğunu tespit etmişlerdir. Eş zamanlı karaciğer biyopsisi gereksinimini de ortadan kaldırmıştır (48).

Yukarıda belirtilen çalışmalar, non-invaziv testlerin farklı kombinasyonlarının fibrozisi doğru bir şekilde evreleyebildiğini ve HCV tedavisinden önce karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı önleyebileceğini göstermektedir.

### 2.3. Direkt etkili antiviral ajanlar

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (*United States Food and Drug Administration, FDA*) ile Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency, EMA*) Mayıs 2018 tarihinden itibaren, dört sınıftan toplam 13 DEAA'yı ve birkaç sabit doz kombinasyonlu (*SDK*) DEAA'yı HCV enfeksiyonu olan kişilerin tedavisi için onaylamıştır (49). (**Tablo 2.4**).

**Tablo 2.4.** Sınıflarına göre direkt etkili antiviral ajanlar (49).

| NS3 / 4A<br>(proteaz)<br>inhibitörleri | NS5A<br>inhibitörleri     | NS5B polimeraz<br>inhibitörü<br>(nükleotit analogu) | NS5B polimeraz<br>inhibitörü (non-<br>nükleotit analogu) |
|----------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Glecaprevir                            | Daclatasvir               | Sofosbuvir ( <i>SOF</i> )                           | Dasabuvir                                                |
| Voxilaprevir                           | Velpatasvir               |                                                     |                                                          |
| Grazoprevir                            | Ledipasvir ( <i>LDV</i> ) |                                                     |                                                          |
| Paritaprevir                           | Ombitasvir                |                                                     |                                                          |
| Simeprevir                             | Pibrentasvir              |                                                     |                                                          |
|                                        | Elbasvir                  |                                                     |                                                          |

**Kısaltmalar:** NS5B: Yapısal olmayan (*non-structural*) protein 5B.

### **Ribavirin (*RBV*)**

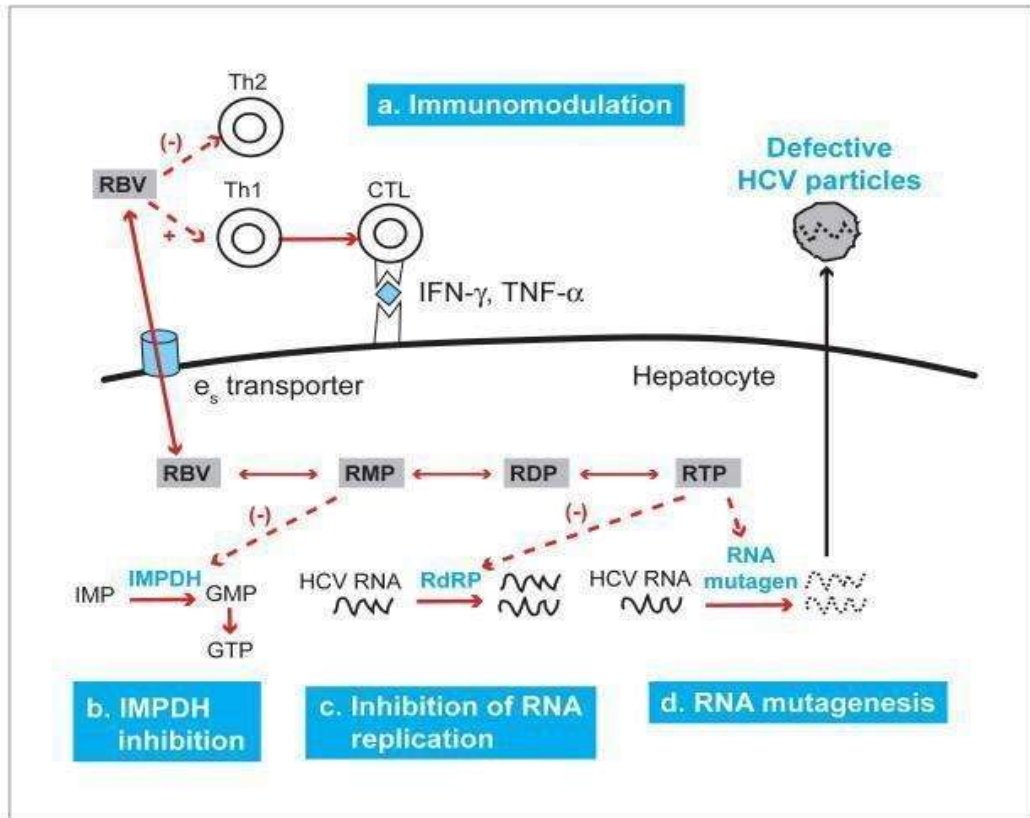
1972 yılında Witkowski ve arkadaşları tarafından keşfedilen RBV, çeşitli RNA ve DNA virüslerine karşı geniş spektrumlu aktivite üreten bir guanosin analogudur. Orijinal olarak sadece çocuklardaki şiddetli respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV) enfeksiyonunun tedavisi için onaylanmış olmasına rağmen, Lassa ateşi virüs enfeksiyonu, influenza A ve B ve diğer virüslerin tedavisinde RBV kullanılmıştır (50)..

1990'ların başında, HCV tedavisinde RBV'nin yeri üzerine çalışılmıştır. Tek başına kullanılan bir ajan olarak, serum aminotransferaz seviyelerinde ve karaciğer histolojisindeki gelişmelere rağmen, RBV HCV-RNA seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip bulunmamıştır. Ayrıca, tedavi süresinin uzatılması virolojik klirens açısından da herhangi bir fayda sağlamamıştır. Bu nedenle, RBV kronik HCV'nin tedavisinde sadece interferon alfa (*IFN-alfa*) ile kombinasyon olarak kullanılmıştır (51-53). Bu klinik veriler, RBV monoterapisinin, hastalarda viral replikasyonu doğrudan veya yeterli bir şekilde inhibe edemeyebileceğini göstermektedir (50).

Uygun kullanılabilir ve etkili HCV kültür sistemleri ile HCV replikasyon hayvan modellerinin olmayışı, RBV'nin HCV'ye karşı antiviral aktivitesinin moleküler temelini anlaşılmasını engellenmiştir. Diğer RNA virüsleri üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları ve HCV'nin kendisinde bulunan sınırlı verilerden yararlanarak,

RBV'nin tek bir ajan olarak antiviral kabiliyeti dört yoldan elde olduğu varsayılmıştır: 1- HCV replikasyonunun doğrudan inhibisyonu, 2- inozin monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enziminin inhibisyonu, 3- katastrofik hata eşliğinin ötesinde hızla çoğalan bir virüsü kullanmak için mutajenez indüksiyonu ve 4- Tip 1 T helper (Th1) immün yanıtını indükleyerek immünomodülasyon (Şekil 2.1). Bu mekanizmalar birbirini dışlayacak şekilde tek başına bir etki değildir. Özellikle RBV'nin IFN-alfa ile sinerjistik etkisi sırasında hangi mekanizmanın baskın olduğu bilinmemektedir (50).

RBV' in tek bir ajan olarak antiviral kabiliyeti dört yoldan elde olduğu varsayılmıştır: 1- HCV replikasyonunun doğrudan inhibisyonu, 2- inozin monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enziminin inhibisyonu, 3- katastrofik hata eşliğinin ötesinde hızla çoğalan bir virüsü kullanmak için mutajenez indüksiyonu ve 4- Tip 1 T helper (Th1) immün yanıtını indükleyerek immünomodülasyon (50).



Şekil 2.1. Ribavirinin antiviral etki mekanizmaları

**Kısaltmalar:** CTL: sitotoksik T lenfosit; e<sub>s</sub>: dengeleyici nükleosit taşıyıcı; GMP: guanozin monofosfat ; GTP: guanozin trifosfat; IFN-γ: interferon-gama; IMP: inosin monofosfat; IMPDH: inosin monofosfat dehidrojenaz; RBV: ribavirin; RDP: ribavirin difosfat; RdRP: RNA'ya bağımlı RNA polimeraz; RMP: ribavirin monofosfat; RTP: ribavirin trifosfat; Th: T yardımcı hücre; TNF-α: tümör nekroz faktörü-alfa

## **Mevcut pan-genotipik DEAA kombinasyonlarının özeti**

Direkt etkili antiviral ajanlar altı ana HCV genotipinin hepsinde yüksek tedavi etkinliği sağladıklarında *pan-genotipik* olarak kabul edilir.

**Sofosbuvir / velpatasvir:** Sofosbuvir/velpatasvir, pan-genotipik NS5A inhibitörü olan velpatasvir ile ve sofosbuvir'in bir SDK'sidir. 2016 yılında hem FDA hem de EMA tarafından onaylandı. Klinik çalışmalarda, genotip 1-6, HIV/HCV ko-enfeksiyonu, opioid ikame tedavisi alan kişilerde (OST) ve kompanse edilmiş veya dekompanse sirozlu kişilerde enfeksiyonlarda iyi etkinlik ile ilişkilidir (49,54).

**Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir:** Daha önce bir DEAA tedavisinde başarısız olan HCV ile enfekte olmuş kişilerin yeniden tedavisinde sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kullanımı düşünülmelidir. Bununla birlikte, bazı HCV'lerde, ayrıca saf HCV ile enfekte olmuş kişilerin tedavisi için onaylanmıştır (49).

**Glecaprevir / pibrentasvir:** Glecaprevir/pibrentasvir, 2017 yılında FDA ve EMA tarafından onaylanan bir SDK'dir. Pangenotipik NS5A inhibitörü ile yine pangenotipik NS3/4A proteaz inhibitörü içerir. Klinik çalışmalarda, glecaprevir/pibrentasvir, böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği olan kişiler de dahil olmak üzere, kompanse KcS'li genotip 1-6 HCV enfeksiyonlarında iyi etkinlik göstermektedir. Dekompanse KcS'i olan kişilerde kontrendikedir (*CTP- Class C*) (49).

**Sofosbuvir / daclatasvir:** Sofosbuvir ile kombine edilen daclatasvir (bir NS5A inhibitörü), 2014 yılında EMA ve 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Klinik çalışmalarda, 1-4 genotipleri olan enfeksiyonlarda daclatasvir ve sofosbuvir kombinasyonunun, dekompanse karaciğer hastalığı olan kişilerde, karaciğer nakli alıcılarında ve HIV/HCV ko-enfeksiyonu olanlarda iyi bir etkinliği olduğunu bildirilmiştir. Son veriler, sofosbuvir / daclatasvir kombinasyonunun, genotipler 5 ve 6 ile enfeksiyonlarda da etkili olduğunu göstermektedir (49,55).

**Diğer DEAA rejimleri:** Yayınlanan yeni veriler, gelecekte diğer DEAA kombinasyonlarının (*örneğin sofosbuvir / ravidasvir*) pangenotipik olduğunu veya varolan pangenotipik DEAA rejimlerinin daha fazla popülasyonda (*örneğin 18 yaşın altındaki çocuklar ve gençler*) kullanılabileceğini gösterebilir (49).

Başlangıçta HCV enfeksiyonları için DEAA'lara erişimi sınırlayan en büyük faktör çok yüksek bir fiyata satılmasıdır. Düşük fiyatlı jenerik ilaçlara erişim fırsatları, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır (56). (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5.** Mevcut pangenotipik ve non-pangenotipik DEAA'ların özellikleri (49).

| DEAA'lar                                                        | Pan-genotipik tedaviler  |                                                              |                            |                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Sofosbuvir / velpatasvir | Sofosbuvir / daclatasvir                                     | Glecaprevir / pibrentasvir | Sofosbuvir / ledipasvir                                      |
| HCV genotipler 1-6 ile enfeksiyonda etkinlik                    | Pan-genotipik            | Pan-genotipik                                                | Pan-genotipik              | Genotip bağımlı                                              |
| Tolerabilitesi                                                  | Yüksek                   | Yüksek                                                       | Yüksek                     | Yüksek                                                       |
| Düşük ve orta gelirli ülkelerde kullanım durumu                 | Çok düşük                | Düşük                                                        | Çok düşük                  | Düşük                                                        |
| Düşük ve orta gelirli ülkelerde erişim planları                 | Geliştirilmekte          | Gönüllü lisans sözleşmelerine dahil olan çok sayıda ülke var | Bilgi bulunmamakta         | Gönüllü lisans sözleşmelerine dahil olan çok sayıda ülke var |
| Sağlıkçılar tarafından kabul edilebilirlik                      | En yüksek                | En yüksek                                                    | En yüksek                  | Yüksek                                                       |
| Sağlık sistemi maliyetleri (genotipleme, laboratuvar, personel) | Düşük                    | Düşük                                                        | Düşük                      | Yüksek                                                       |

#### 2.4. Karaciğer fibrozisi ve tedavi uygulama sonuçları

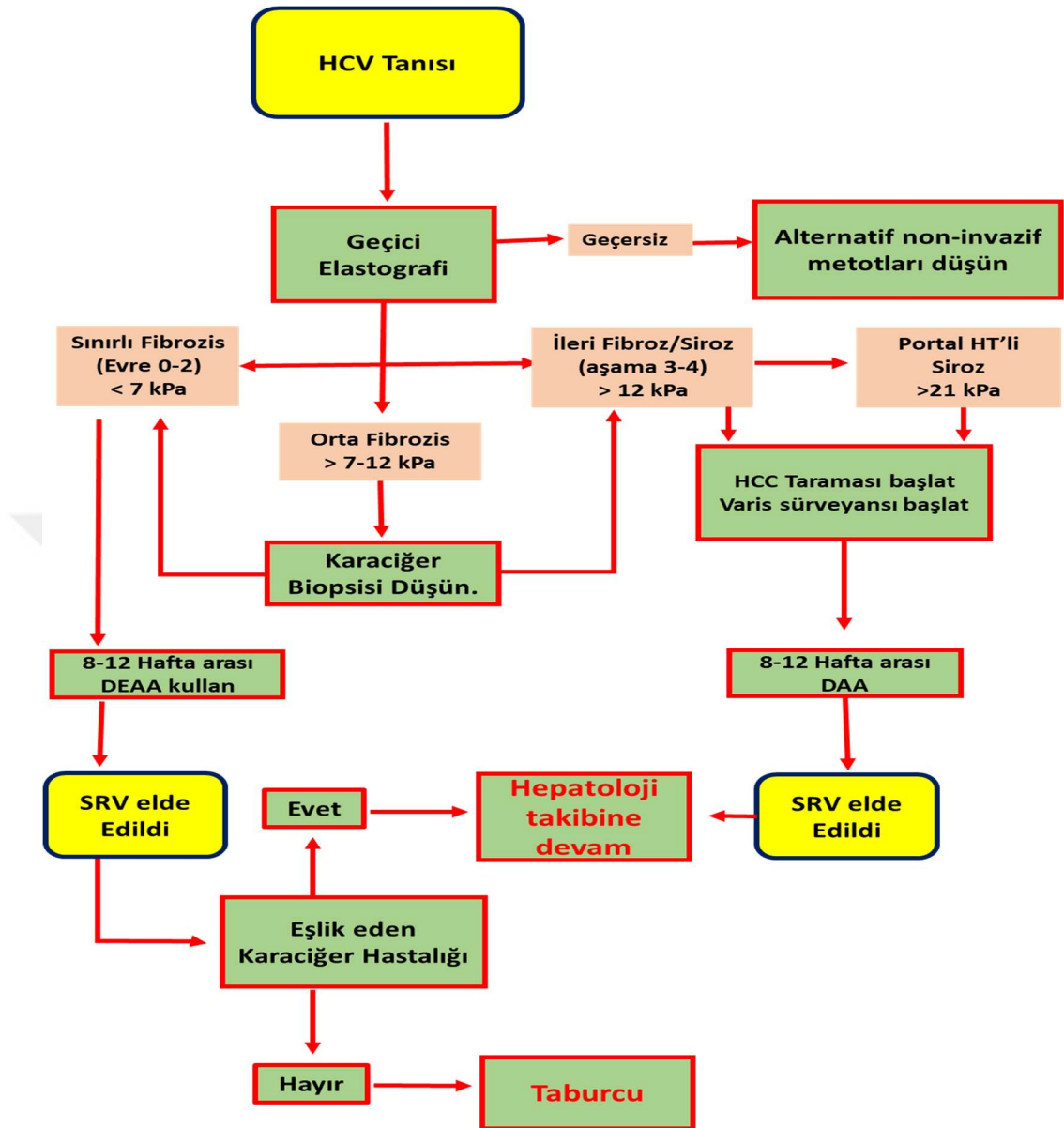
Kronik HCV tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan DEAA tedavi protokolleri, pazarlama sonrası gerçek yaşam verilerinde sirozlu hastalarda dahi %90'ın üzerinde KVV oranlarına sahip bulunmuştur. İnterferon döneminde non-

invazif stratejiler ortaya çıkmış ve geçerliği/güvenirliği doğrulanmıştır. Buna karşılık DEAA dönemindeki gelişmiş teşhis, teknik ve yöntemler, HCV enfeksiyonu için yönetim algoritmasında karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı azaltmada anahtar rol oynamaktadır. İnterferon döneminde, fibrozisin tam evresini ve hastanın tedaviye uygun olup olmadığını belirlemek için karaciğer biyopsisi yapılması gerekliydi. Günümüzde, “*siroz veya siroz değil*” gibi bir ikili bir çıktı standart bir DEAA tedavi protokolü için yeterlidir. Çünkü bu tedaviler, fibrozis seviyesinden bağımsız olarak yüksek etki gücüne, dirence karşı yüksek bariyer etkisine ve minimal yan etkilere sahiptir. HCV tedavisinden önce evreye spesifik fibrozis değerlendirme fikri, şimdi sirozun kendisinin tanımlanmasından daha az önemlidir (57,59).

Tedavi öncesinde siroz varlığının belirlenmesi önemlidir çünkü DEAA ile tedavi seçimi ve süresini belirleyici bir faktördür ve tedavi sonrası virolojik relaps üzerine etkisi vardır. Ayrıca varis, karaciğer yetmezliği ve HSK açısından takip gerekliliğini de belirler. Örneğin; randomize deneme ve gerçek-dünya kohortları, KcS oluşumunda, (*özellikle tedavi görmüş olanlarda*) DEAA ajanlarına karşı daha az tepki ortaya koymuştur. Bu gibi durumlarda hastaların siroz durumlarının belirlenmesi önemlidir, çünkü bu durum tedavi seçimini veya süresini değiştirebilir. Baveno VI tavsiyelerinde tanımlandığı gibi; siroz ve portal hipertansiyon tanısı şimdilerde non-invazif olarak sadece seçilmiş hastalarda uygulanabilir (7).

İlerlemiş bir fibrozis ve KcS’ in teşhisi ve sınıflandırması, tedavi sırasında ve viral eradikasyon sonrası hasta yönetimi için önemli bir prognostik değere ve sonuçlara sahiptir. İlerlemiş fibrozis ve siroz varlığı daha daha kötü prognozla ilişkilidir. Uzun süreli bir takip çalışmasında 642 hasta ile yapılan uzun süreli bir takip çalışmasında, KcS’li hastalarda 5 yıllık HSK riskinin %22,6 olduğu, siroz olmayanlarda ise bu oranın sadece %3,2 olduğu gösterilmiştir (60). Karaciğer fibrozis evresi ayrıca karaciğer ile ilgili sonuçları öngörmeye rol oynar. Alaska’da HCV’li bir grupta yapılan bir çalışmada, fibrozisi olmayan hastaların %1’inde (5 yıl içinde) HSK gelişmiş, sirozlu hastalarda ise bu oran %13,4 olarak bulunmuştur (61).

33.360 HCV hastasının meta-analizi ile yapılan sistematik bir derlemede, KVV’ye ulaşıldıktan 5 yıl sonra HSK gelişme riskinin genel kohortta %2,9, sirozlu hastalarda ise %5,3 olduğunu gösterilmiştir (10). **Şekil 2.2** 'de, non-invaziv belirteçler kullanılarak fibrozis için risk sınıflandırması ve HCV yönetimi için örnek bir algoritma gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** HCV enfeksiyonu yönetiminde non-invaziv ölçümlerin kullanımı, tedavi ve takip için aşamalı bir algoritma (7). Kısaltmalar: HCV: Hepatit C virüsü, MRE: Manyetik rezonans elastografi, kPa: kilopaskal, DEAA: direkt etkili antiviraller, HSK: hepatosel’üler karsinom, SVC: sürekli virolojik cevap. \* Abdominal obezite veya asit gibi klinik özelliklere sahip hastalarda geçersiz ölçümler yapılabilir. \*\* TE geçersizse MRE veya serum belirteçleri düşünülebilir, ancak TE, kullanım kolaylığı, düşük maliyet ve yatak başında uygulanabilirliği nedeniyle tercih edilen yaklaşımdır.

## 2.5. Fibrozisin regresyonu ve etkileri

KVY sonrası hangi hastaların karaciğer ile ilişkili komplikasyon riski altında kaldığını belirlemek zordur. KVY'nin elde edilmesinin portal hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyon riskini azalttığı bilinmektedir. İnterferon ile tedavi edilen hastaların 10 yıllık takibini içeren prospektif bir çalışmada KVY sonrası fibrozis regresyonunun HSK riskini azaltamayabileceği bildirilse de (57), bazı kanıtlar KVY sonrası KcS'in tersine çevrilmesinin karaciğer ile ilgili komplikasyon gelişimini önlediğini öne sürmektedir. Bununla birlikte, KVY sonrası fibrozis regresyonu değişkendir ve kesinlikle karaciğerin her yerinde değildir (63).

KVY'li 97 hastanın dahil edildiği ve karaciğer biyopsisi ile fibrozisteki değişimin değerlendirildiği bir çalışmada, 44 hastada (%45) fibrozis gerilemiş, 6 hastada (%6) ilerlemiş ve 47 hastada (%48) sabit kalmıştır. HSK insidansı KVY'nin elde edilmesinden sonra progresif fibrozu olanlarda, fibrozisin gerilediği veya stabil kaldığı hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (5 yılda %33'e karşı %4,  $p<0,05$ ). Eğer fibrozisin gerilemesi gerçekleşecekse, bu yavaş bir süreç gibi görünmektedir. Ortanca 3,7 yıllık bir süre sonrası fibrozisteki ortalama regresyon  $-0,28\pm0,0$  birim/yıl bildirilmiştir. Görüldüğü üzere, antiviral tedavi ile KVY elde edildikten sonra fibrozisteki regresyon değişkenlik göstermektedir (7).

KVY elde edildikten sonra non-invaziv olarak fibrozisin saptanmasının hasta yönetimi ve risk tahmini için önemli etkileri vardır. KVY elde edildikten sonra karaciğer ile ilgili sonuçları öngörmek için non-invaziv yöntemler kullanarak spesifik kesim değerlerinin belirlenmesi halen ön planda olup, bugüne kadar kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. HCV tedavisinden sonra fibrozisi değerlendiren bir TE çalışması, KVY sonrası KcS'li hastalarda (KVY sonrası karaciğer biyopsisinde KcS'i devam eden hastalar da bile) karaciğer sertliği ölçümlerinin azaldığını bulunmuştur. Çalışma sonun araştırmacılar, KVY olan KcS hastalarına KcS için 12kPa'lık bir kesim uygulanamayacağı sonucuna varmıştır (9).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği, önceden bilinen KcS'si olmayan düşük riskli bireylerin, KVY sonrası  $TE\leq9,5$  ( $\pm1$ ) kPa ise, hepatoloji takibinden çıkarılabileceğini (çok düşük kanıt kalitesine dayalı olarak) önermektedir. Buna rağmen KcS veya kronik karaciğer hastalığı (örneğin, obezite, diyabet, HIV veya HBV koinfeksiyonu veya devam eden aşırı alkol kullanımı gibi) açısından yüksek riskli



bireyler diğerk risk faktörleriyle birlikte vakaların %6,6'sında ileri düzeyde fibrozis olmadığı ve yanlış izlenebileceğı gibi sınıflandırılabilir. KVV sonrası hastalarda non-invaziv olarak fibrozis değerdendirmelerinin doğru bir şekilde nasıl yorumlanacağı önemlidir ve bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (7).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (*Tarih: 06.02.2019, Karar No:125*) alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu ile İyi Klinik Uygulamalar kılavuzları prensiplerine uyulmuştur.

#### 3.1. Hastaların Seçimi

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde Temmuz 2016 ile Eylül 2018 tarihleri arasında kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle DEAA [12 veya 24 hafta sofosbuvir (SOF) / ledipasvir (LDV)  $\pm$  ribavirin (RBV) veya ombitasvir /paritaprevir/ ritonavir(O/P/R) + dasabuvir (D)  $\pm$  RBV] ile tedavi verilen ve tedavisi tamamlanmış hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan karaciğer biyopsisi yapılmış olanlar (43 hasta) ile klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile karaciğer sirozu teşhisi konulmuş olan (29 hasta) toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Biyopsi yapılmamış ya da biyopsi sonucu yetersiz materyal olarak rapor edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların klinik, laboratuvar, patoloji ve görüntüleme bulgularına hastane kayıtlarından ulaşıldı. Bu hastalarda APRI, FIB-4 skoru ve AST/ALT oranı belirlenerek biyopsi bulguları ile korelasyonları ve yine bu belirteçler tedavi sonunda tekrar hesaplanarak tedavi sonrası değişimleri değerlendirildi. Aynı zamanda sirotik hastalarda tedavi başlangıcında ve tedavi sonundaki CTP ve MELD (model of end stage liver disease) skorları değerlendirildi.

#### 3.2. Laboratuvar verileri ve non-invaziv fibrozis belirteçleri

Tüm hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi sonunda serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), protrombin zamanı (PT ), albumin, total bilirubin, sodyum, kreatinin, trombosit sayısı ve HCV-RNA seviyelerine bakıldı.

Karaciğer fibrozisini tahmin etmek için aşağıdaki noninvaziv serolojik modeller değerlendirildi:

- AST/ALT oranı
- APRI =  $\text{AST} [\times \text{normal değeri} \text{ üst sınırı}] / \text{platelet} [109/\text{L}] \times 100$
- FIB-4 indeksi =  $\text{yaş} [\text{yıl}] \times \text{AST} [\text{IU/L}] / (\text{trombosit} [109/\text{L}] \times \sqrt{\text{ALT} [\text{IU/L}]})$

### 3.3. Histopatolojik inceleme

Histolojik özellikler METAVİR ve ISHAK skorlama sistemleri kullanılarak aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

METAVİR skorlama sistemi:

- F0 = fibrozis yok.
- F1 = septa içermeyen portal fibrozis.
- F2 = seyrek septa oluşumu.portal fibrozis
- F3 = belirgin septa oluşumu.siroz yok
- F4 = siroz.

ISHAK skorlama sistemi:

- 0: Yok
- 1: Bazı portal alanlarda genişleme, ince fibröz septa var/yok
- 2: Portal alanların çoğunda genişleme, ince fibröz septa var/yok
- 3: Portal alanların çoğunda genişleme, tek tük porto-portal fibrozis
- 4: Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis
- 5: Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis, tek tük pseudolobüller
- 6: Belirgin siroz

Biyopsi sonucu METAVİR skorlamasına göre evre  $\geq F2$ , ISHAK skorlamasına göre  $\geq$  evre 2 olanlarda fibrozis anlamlı olarak değerlendirilirken METAVİR skorlamasına göre evre F4, ISHAK skorlamasına göre evre 5 ve 6 olanlar siroz kabul edildi.

### 3.4. İstatistiksel analiz:

Araştırma analizleri SPSS 20.0 ve WinPepi programları kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler yüzde ve frekans olarak verilmiştir. Yüzde ve frekansların karşılaştırmasında Ki-Kare analizi, bağımlı grup analizinde normal dağılıma uymadığı belirlenen ortalamaların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi uygulanmıştır. Biyopsi sonuçları ve noninvaziv test sonuçlarının uyumu WinPepi programında ağırlıklandırılmış Kappa Uyum Analizi yapılarak incelenmiştir.

Sürekli değişkenler arası korelasyonlar Spearman korelasyon testi uygulanarak analiz edilmiştir. Analizlerde  $p < 0,05$  değerinin altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. P değerinin çok küçük olduğu durumlarda değer  $p < 0,001$  olarak ifade edilmiştir.

**Kappa sayısı değerlendirme:** Biyopsi sonuçları ve non-invazif test sonuçlarının uyumu WinPepi programında ağırlıklandırılmış Kappa Uyum Analizi yapılarak incelenmiştir (64).

0,01-0,20 önemsiz düzeyde uyum

0,21-0,40 zayıf düzeyde uyum

0,41-0,60 orta düzeyde uyum

0,61-0,80 iyi düzeyde uyum

0,81-1,00 çok iyi düzeyde uyum

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya alınan 72 hastanın 44'ü (%61,1) erkek, 28'i ise (%38,9) kadın olup yaş ortalaması  $51,85 \pm 19,15$ /yıl idi. Hastaların %82 gibi büyük bir çoğunluğu Genotip 1'di (%32 1a; %50 1b). Daha sonra da %13,8 ile Genotip 3 gelmekte idi. Çalışmaya alınan hastaların 61'i (%84,7)'si daha önceden HCV enfeksiyonu tedavi deneyimliydi. On bir hasta (%15,3) ise daha önce tedavi almamış hastalardan oluşmaktaydı. Yeni DEAA tedavi olarak; %25'ine O/P/R+D+RBV, %22,2'sine O/P/R+D, %23,6'sına SOF/LDV, %15,3'üne SOF+RBV, %13,9'una ise SOF/LDV+RBV verilmişti.

Metavir fibrozis skorlamasında %44,4 hasta F4 olarak tespit edildi. Bunu %43,1 ile F2 skoru izlemekteydi. İshak fibrozis sınıflamasına göre ise hastaların %43,1'i F6 olarak belirendi. Bunu %23,6 ile F2 ve %19,4 ile F3 takip etmekteydi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

| Özellik                        |             |                                                |
|--------------------------------|-------------|------------------------------------------------|
| Yaş (Yıl, Ort±SS)              |             | 51,85±19,15                                    |
| HCV RNA (Ort±SS)               |             | 1.297x10 <sup>3</sup> ±1.604 x 10 <sup>3</sup> |
| Cinsiyet (Sayı, %)             | Erkek       | 44 (61.1)                                      |
|                                | Kadın       | 28 (38.9)                                      |
| Genotip dağılımı (Sayı, %)     | 1a          | 23 (32)                                        |
|                                | 1b          | 36 (50)                                        |
|                                | 2a/c        | 1 (1.38)                                       |
|                                | 3a          | 10 (13.8)                                      |
|                                | 4c          | 2 (2.82)                                       |
| Tedavi (Sayı, %)               | Deneyimli   | 61 (84.7)                                      |
|                                | Deneyimsiz  | 11 (15.3)                                      |
|                                | O/P/R+D+RBV | 18 (25)                                        |
|                                | O/P/R+D     | 16 (22.2)                                      |
| Tedavi (Sayı, %)               | SOF/LDV     | 17 (23.6)                                      |
|                                | SOF+RBV     | 11 (15.3)                                      |
|                                | SOF/LDV+RBV | 10 (13.9)                                      |
|                                | F1          | 6 (8.3)                                        |
| METAVİR (Sayı, %)              | F2          | 31 (43.1)                                      |
|                                | F3          | 3 (4.2)                                        |
|                                | F4          | 32 (44.4)                                      |
|                                | F1          | 6 (8.3)                                        |
| İSHAK fibrozis skoru (Sayı, %) | F2          | 17 (23.6)                                      |
|                                | F3          | 14 (19.4)                                      |
|                                | F4          | 3 (4.2)                                        |
|                                | F5          | 1 (1.4)                                        |
|                                | F6          | 31 (43.1)                                      |

Ort: Ortalama. SS: Standart sapma. SOF: Sofosbuvir. LDV: Ledipasvir. RBV: Ribavirin. O/P/R+D: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +Dasabuvir.

## 4.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değerlendirmeler

### 4.2.1. CTP ve MELD skorları

Tedavi öncesi CTP C olan bir hasta ve tedavi sonrası CTP B'ye gerilediği, CTP B olan 4 hastanın da CTP A'ya gerilediği tespit edildi. Yine tedavi öncesi MELD skoru 16 ve üzerinde olan 7 hastanın tedavi sonrası skorlarının 11-15 aralığına gerilediği, tedavi öncesi skoru 11-15 aralığında olan 2 hastada da skurun 10'un altına gerilediği tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası CTP ve MELD skorları sonuçları **Tablo 4.2 ve 4.3** 'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası CTP skorları.

|                | CHILD skoru | Sayı | Yüzde |
|----------------|-------------|------|-------|
| Tedavi öncesi  | A           | 22   | 68,8  |
|                | B           | 9    | 28,1  |
|                | C           | 1    | 3,1   |
| Tedavi sonrası | A           | 26   | 81,3  |
|                | B           | 6    | 18,8  |
|                | C           | 0    | 0     |
| Toplam         |             | 32   | 100,0 |

**Tablo 4.3.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası MELD skoru sınıflaması.

|                | MELD skoru | Sayı | Yüzde |
|----------------|------------|------|-------|
| Tedavi öncesi  | $\leq 10$  | 13   | 40,6  |
|                | 11-15      | 12   | 37,5  |
|                | $\geq 16$  | 7    | 21,9  |
| Tedavi sonrası | $\leq 10$  | 15   | 46,9  |
|                | 11-15      | 17   | 53,1  |
|                | $\geq 16$  | 0    | 0     |
| Toplam         |            | 32   | 100,0 |

#### 4.2.2. APRI, FIB-4 ve AAR değerleri

Wilcoxon testi uygulanarak hastalara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası APRI, FIB-4 ve AAR skorları karşılaştırılmış ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (*her üç değer için de  $p<0,001$* ). Tedavi sonrasında APRI ve FIB-4 değerleri, tedavi öncesi ölçümlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük oranda olduğu, bununla birlikte tedavi sonrasında ölçülen AAR değerleri ortalamasının tedavi öncesi ölçümleri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bir oranda olduğu görülmüştür. (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.4.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası non-invazif testlerin (APRI, FIB-4 ve AAR) değişimlerinin karşılaştırılması.

|              | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | <i>p</i>          |
|--------------|---------------|----------------|-------------------|
| <b>APRI</b>  | 1,56±1,83     | 0,83±1,42      | <i>p&lt;0,001</i> |
| <b>FIB-4</b> | 4,51±5,86     | 3,34±5,08      | <i>p&lt;0,001</i> |
| <b>AAR</b>   | 1,10±0,53     | 1,28±0,47      | <i>p&lt;0,001</i> |

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. APRI -aspartat aminotransferaz / trombosit oranı; FIB4 - (yaş x AST)/trombosit değeri x (ALT)<sup>½</sup>, AAR - Aspartat aminotransferaz / Alanin aminotransferaz

Daha önce yapılan çalışmalarda non-invaziv serolojik testler için bulunan cut-off değerleri ile bizim çalışmamızdaki hafif, orta ve ileri fibrozis evreleri ile karşılaştırıldı.

#### İshak fibrozis skorlaması

Çalışmamızda İshak fibrozis skorlamasına göre ileri fibrozis skorları (*F5-F6*) ile daha alt skorlara sahip hastaların APRI, FIB4 ve AAR skorları karşılaştırıldığında (**Tablo 4.5**). İshak fibrozis skorlamasına göre ileri fibrozis görülen grubun APRI, FIB4 ve AAR skorlarının da istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldiği görüldü (*p<0,001*)



**Tablo 4.5.** Fibrozis grupları (F0-F4 vs F5-F6) arasında APRI, FIB-4, AAR ölçümlerinin karşılaştırılması.

|       | Fibrozis | N  | Ortalama | Standart Sapma | p         |
|-------|----------|----|----------|----------------|-----------|
| APRI  | F0-F4    | 40 | 1,5755   | 1,48485        | $p<0,001$ |
|       | F5-F6    | 32 | 8,1822   | 7,13472        |           |
| FIB-4 | F0-F4    | 40 | 1,0075   | 1,79749        | $p<0,001$ |
|       | F5-F6    | 32 | 2,2625   | 1,66806        |           |
| AAR   | F0-F4    | 40 | 0,8135   | 0,35346        | $p<0,001$ |
|       | F5-F6    | 32 | 1,4606   | 0,50003        |           |

İshak fibrozis skorlamasına göre; fibrozis evre 1-2 olup FIB4 skoru <1,45, APRI skoru  $\leq 0,5$ , AAR skoru  $\leq 1$ ; fibrozis evre 3-4 olanların %33,3'nün ( $n=8$ ) FIB4 skoru <1,45; fibrozis evre 5-6 olanların %81,1'inde ( $n=30$ ) FIB4 skoru >3,25 idi. Hastaların İshak fibrozis sınıflaması ile FIB4 ve AAR değerleri arasında yüksek derece ( $Kappa=0,65$  ve  $Kappa=0,638$ ), APRI değerleri arasında ise orta derecede ( $Kappa=0,49$ ) uyum olduğu görüldü. (Tablo 4.6-4.11).

**Tablo 4.6.** İSHAK fibrozis sınıflamasına göre tedavi öncesi FIB4 skorlaması karşılaştırması (65)

| Değişken        |           | İSHAK Fibrozis Skorlaması |           |      |           |      |         |     |
|-----------------|-----------|---------------------------|-----------|------|-----------|------|---------|-----|
| FIB4 skorlaması | İSHAK 1-2 |                           | İSHAK 3-4 |      | İSHAK 5-6 |      | Toplam* |     |
|                 | Sayı      | %                         | Sayı      | %    | Sayı      | %    | Sayı    | %   |
| < 1.45          | 16        | 66,7                      | 8         | 33,3 | 0         | 0,0  | 24      | 100 |
| 1,45 - 3,25     | 5         | 45,5                      | 4         | 36,4 | 2         | 18,2 | 11      | 100 |
| >3,25           | 2         | 5,4                       | 5         | 13,5 | 30        | 81,1 | 37      | 100 |
| Toplam          | 23        | 31,9                      | 17        | 23,6 | 32        | 44,4 | 72      | 100 |

**$p<0,001$  Kappa: 0.65** Skorun 35 yaşından küçük hastalarda daha az güvenilir olduğu kanıtlandığı için, sadece > 35 yaş hastaların verileri kullanıldı (66).

**Tablo 4.7.** Metavir fibrozis sınıflamasına göre tedavi öncesi Fib4 skorlaması karşılaştırması (65).

| Değişken        | Metavir Fibrozis Skorlaması |       |       |       |      |       |         |       |
|-----------------|-----------------------------|-------|-------|-------|------|-------|---------|-------|
| FIB4 skorlaması | F0,F1                       |       | F2-F3 |       | F4   |       | Toplam* |       |
|                 | Sayı                        | Yüzde | Sayı  | Yüzde | Sayı | Yüzde | Sayı    | Yüzde |
| 1,45            | 1                           | 25,0  | 3     | 75,0  | 0    | 0,0   | 4       | 100   |
| 1,45-3,25       | 1                           | 9,1   | 8     | 72,7  | 2    | 18,2  | 11      | 100   |
| >3,25           | 0                           | 0,0   | 6     | 17,6  | 28   | 82,4  | 34      | 100   |
| Toplam          | 2                           | 4,1   | 14    | 34,7  | 30   | 61,2  | 49      | 100,0 |

$p<0,001$  **Kappa:0,57** \*:Sütun yüzdesi alınmıştır

35 yaş üzeri katılımcıların fibrozis metavir sınıflaması ile FIB4 değerleri sınıflaması arasında orta derece uyum (Kappa=0,57) olduğu belirlenmiştir.(66)

**Tablo 4.8.** Metavir fibrozis sınıflamasına göre tedavi öncesi APRI skorlaması karşılaştırması (67).

| Değişken        | Metavir Fibrozis Skorlaması |      |       |      |      |      |         |      |
|-----------------|-----------------------------|------|-------|------|------|------|---------|------|
| APRI skorlaması | F0,F1                       |      | F2-F3 |      | F4   |      | Toplam* |      |
|                 | Sayı                        | %    | Sayı  | %    | Sayı | %    | Sayı    | %    |
| ≤ 0.5           | 6                           | 18,8 | 22    | 68,8 | 4    | 12,5 | 32      | 100  |
| 0.5-1.5         | 0                           | 0,0  | 6     | 66,7 | 3    | 33,3 | 9       | 100  |
| > 1.5           | 0                           | 0,0  | 6     | 19,4 | 25   | 80,6 | 31      | 43,0 |
| Toplam          | 6                           | 8,3  | 34    | 47,2 | 32   | 44,4 | 72      | 100, |

$p<0,001$  **Kappa:0,43** \*:Sütun yüzdesi alınmıştır

Fibrozis metavir sınıflaması ile APRI değerleri sınıflaması arasında zayıf derece uyum (Kappa=0,43) olduğu belirlenmiştir

**Tablo 4.9.** İshak fibrozis sınıflamasına göre tedavi öncesi APRI skorlaması karşılaştırması.(67).

| Değişken        |           | İshak fibrozis Skorlaması |           |       |           |       |         |       |
|-----------------|-----------|---------------------------|-----------|-------|-----------|-------|---------|-------|
| APRI skorlaması | İshak 1-2 |                           | İshak 3-4 |       | İshak 5-6 |       | Toplam* |       |
|                 | Sayı      | Yüzde                     | Sayı      | Yüzde | Sayı      | Yüzde | Sayı    | Yüzde |
| ≤ 0.5           | 17        | 53,1                      | 10        | 31,2  | 5         | 15,6  | 32      | 44,5  |
| 0.5-1.5         | 3         | 33,3                      | 3         | 33,3  | 3         | 33,3  | 9       | 12,5  |
| >1.5            | 3         | 9,7                       | 4         | 12,9  | 24        | 77,4  | 31      | 43,0  |
| Toplam          | 6         | 8,3                       | 31        | 43,1  | 35        | 48,6  | 72      | 100,0 |

*p<0,001 Kappa:0,49* \*:Sütun yüzdesi alınmıştır

İshak fibrozis sınıflaması ile APRI değerleri sınıflaması arasında orta derece uyum (Kappa=0,49) olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4.10.** Metavir fibrozis sınıflamasına göre tedavi öncesi AAR skorlaması karşılaştırması (68).

| Değişken |       | METAVİR Fibrozis Skorlaması |      |       |         |       |
|----------|-------|-----------------------------|------|-------|---------|-------|
| AAR      | F0-F3 |                             | F4   |       | Toplam* |       |
|          | Sayı  | Yüzde                       | Sayı | Yüzde | Sayı    | Yüzde |
| ≤ 1      | 32    | 86,5                        | 5    | 13,5  | 37      | 100   |
| >1       | 8     | 22,9                        | 27   | 77,1  | 35      | 100   |
| Toplam   | 40    | 55,6                        | 32   | 44,4  | 72      | 100,0 |

*p<0,001 ; Kappa:0,638*

METAVİR fibrozis sınıflaması ile AAR arasında yüksek derece uyum (Kappa=0,638) olduğu belirlenmiştir

**Tablo 4.11.** İSHAK fibrozis sınıflamasına göre tedavi öncesi AAR skorlaması karşılaştırması (68).

| Değişken      | İSHAK Fibrozis Skorlaması |             |           |             |           |              |
|---------------|---------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
|               | İshak 0-4                 |             | İshak 5,6 |             | Toplam*   |              |
| AAR           | Sayı                      | Yüzde       | Sayı      | Yüzde       | Sayı      | Yüzde        |
| ≤ 1           | 32                        | 86,5        | 5         | 13,5        | 37        | 100          |
| >1            | 8                         | 22,9        | 27        | 77,1        | 35        | 100          |
| <b>Toplam</b> | <b>40</b>                 | <b>55,6</b> | <b>32</b> | <b>44,4</b> | <b>72</b> | <b>100,0</b> |

**$p < 0,001$  Kappa:0,638**

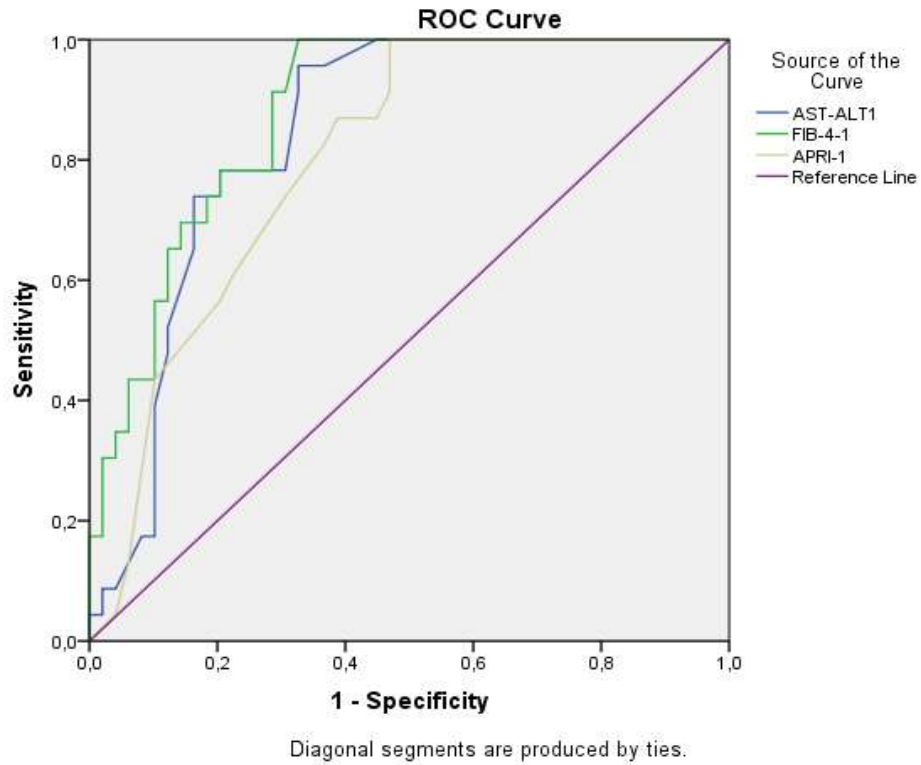
İSHAK fibrozis sınıflaması ile AST/ALT arasında yüksek derece uyum (Kappa=0,638) olduğu belirlenmiştir

Non-invaziv serum belirteçleri olan APRI, FIB4, AAR skorları için hafif, orta ve ileri fibrozisi göstermedeki etkinliklerini belirlemek amacıyla “*receiver operating characteristic (ROC)*” eğrileri çizilerek, her biri için eşik değerleri belirlenip, bu değerleri göz önünde tutularak yapılan testlerin sensitivitesi, spesifitesi, testlerin doğruluk dereceleri ve “*the area under the receiver operating characteristic (AUROC)*” hesaplandı.

Non-invaziv belirteçlerin hafif fibrozisi göstermedeki etkinliğini araştırmak için ROC eğrisi çizdirilmiş olup, ROC eğrisi altında kalan alanları (AUROC) APRI 0,79, FIB4 0,878 ve AAR 0,82 ile yüksek bulunmuştur (**Şekil 4.1**). Eşik değerleri saptamak için ROC eğrisi çizdirildiğinde; FIB4 için eşik değer  $\leq 2,52$  olarak alındığında hafif fibrozisi göstermedeki anlamlılık  $< 0,001$ , sensitivite %93, spesifite %82 bulunmuştur. APRI için  $\leq 0,95$ , AAR için  $\leq 0,79$  eşik değeri alındığında hastaları ve sağlıklıları en iyi ayırabildiği gözlenmiştir (**Tablo 4.12**).

**Tablo 4.12.** Erken evre fibrozis ( $F0-F2$ ) tahmini için non-invaziv testlerin tanı hassasiyetleri

| Non-invaziv test | Cut-off     | Hasta sayısı (%) | Teşhis doğruluğu | F0-F2 |
|------------------|-------------|------------------|------------------|-------|
| <b>APRI</b>      | $\leq 0,95$ | 39 (%54,2)       | Sensivite        | %87   |
|                  |             |                  | Spesifite        | %61   |
| <b>FIB-4</b>     | $\leq 2,52$ | 35 (%48,6)       | Sensivite        | %93   |
|                  |             |                  | Spesifite        | %82   |
| <b>AST/ALT</b>   | $\leq 0,79$ | 25 (%34,7)       | Sensivite        | %73   |
|                  |             |                  | Spesifite        | %83   |



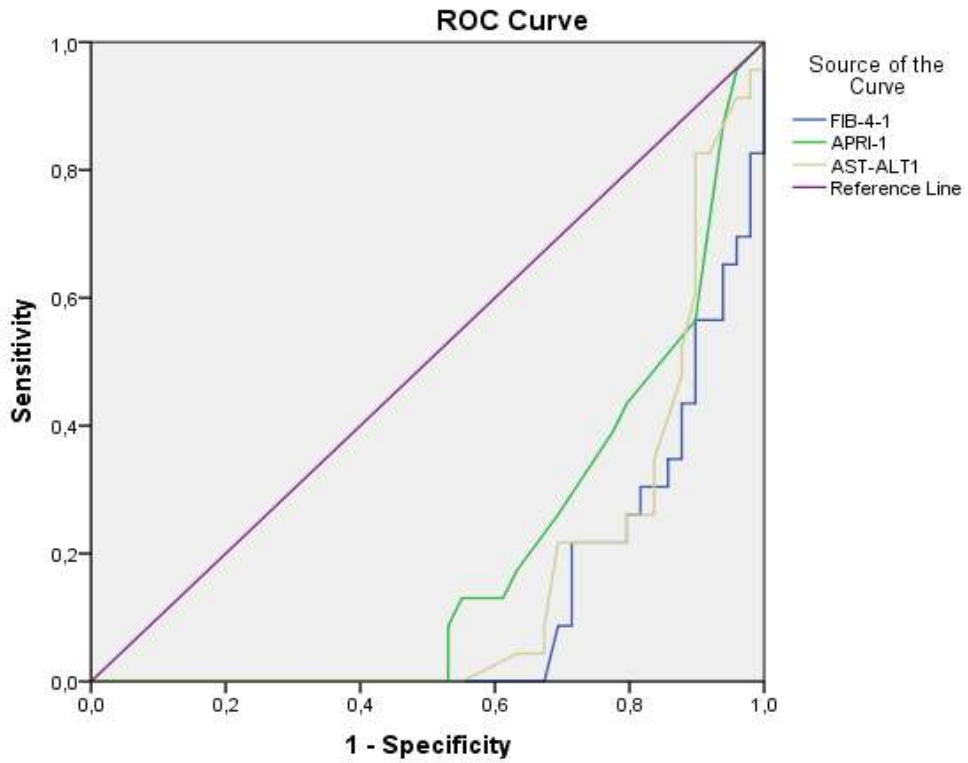
**Şekil 4.1.** F0-F2/F3-F6 karşılaştırılması

Non-invaziv belirteçlerin anlamlı fibrozisi göstermedeki etkinliği ve KcS ile karşılaştırmak için 2. ROC eğrisi çizdirildi ve eğri altında kalan alanlar AAR 0,158,

FIB4 0,122, APRI 0,201 olarak oldukça düşük bulunmuştur. Anlamlı fibrozisin öngörülmesinde non-invaziv testlerin etkinliği, sensivite ve spesifitesi yetersiz olduğu saptandı. Şekil 4.2’ de ve Tablo 4.13’ de gösterilmiştir.

**Tablo 4.13.** Anlamlı karaciğer fibrozisi (*F0–F4*) tahmini için non-invaziv testlerin tanı hassasiyetleri.

| Non-invaziv test | Cut-off     | Hasta sayısı (%) | Teşhis doğruluğu       | F3-F6      |
|------------------|-------------|------------------|------------------------|------------|
| <b>APRI</b>      | $\geq 0,55$ | 49 (%68,1)       | Sensivite<br>Spesifite | %43<br>%21 |
| <b>FIB-4</b>     | $\geq 1,34$ | 48 (%66,7)       | Sensivite<br>Spesifite | %30<br>%17 |
| <b>AAR</b>       | $\geq 0,66$ | 59 (%81,9)       | Sensivite<br>Spesifite | %60<br>%11 |

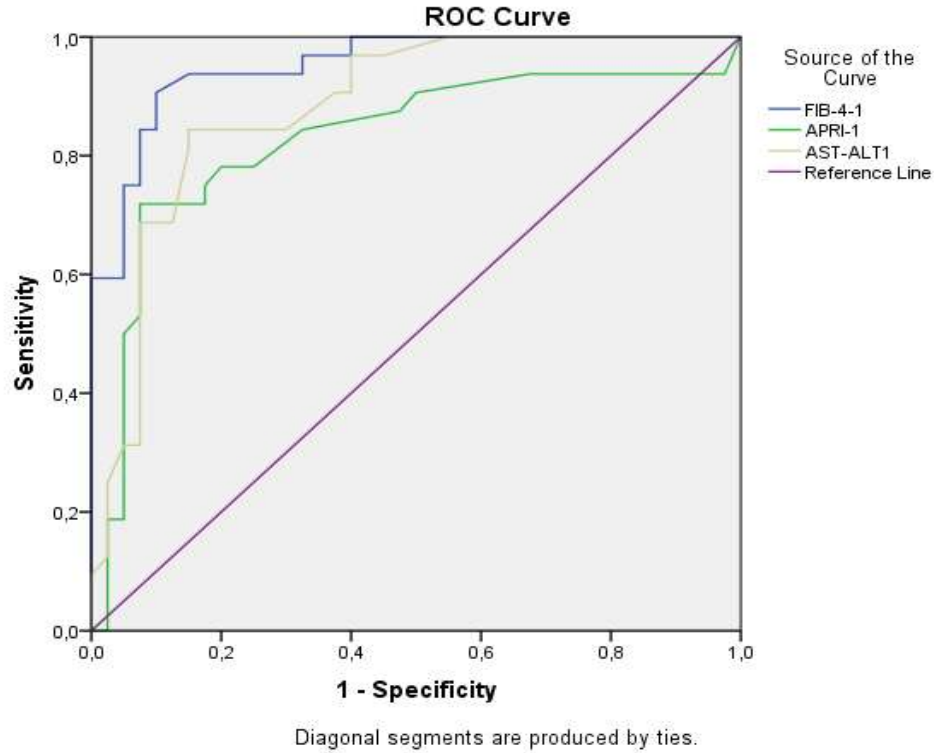


**Şekil 4.2.** F0-F4/F5-F6 karşılaştırılması.

Karaciğer sirozunun ön görülmesindeki etkinliklerini araştırmak ve fibrozis skoru F0-F4 olan grupla karşılaştırmak için 3. ROC eğrisi çizilerek AUROC değerlerinin AAR 0,882 , FIB4 0,952 , APRI 0,82 yüksek olduğu gösterilmiştir (**Şekil 4.3**). FIB4 için eşik değeri  $\geq 1,34$  olarak alındığında sirozu göstermedeki anlamlılık  $<0.001$ , sensitivite %100, spesifite %60 bulunmuştur (**Tablo 4.14**).

**Tablo 4.14.** Siroz (F5-F6) tahmini için non-invaziv testlerin tanı hassasiyetleri.

| Non-invaziv test | Cut-off     | Hasta sayısı (%) | Teşhis doğruluğu | F5-F6 |
|------------------|-------------|------------------|------------------|-------|
| APRI             | $\geq 0,75$ | 40 (%55,6)       | Sensivite        | %84   |
|                  |             |                  | Spesifite        | %70   |
| FIB-4            | $\geq 1,34$ | 48 (%66,7)       | Sensivite        | %100  |
|                  |             |                  | Spesifite        | %60   |
| AAR              | $\geq 0,95$ | 39 (%54,2)       | Sensivite        | %84   |
|                  |             |                  | Spesifite        | %70   |



**Şekil 4.3.** F5-F6/F0-F4 karşılaştırılması

### **KORELASYON ANALİZİ:**

İshak fibrozis skoru ile APRI1 (r: 0,613; p<0,001), FIB4-1(r:0,791; p<0,001), AST-ALT1 (r:0,666; p<0,001) değerleri arasında yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur.

Metavir fibrozis skoru ile APRI1(r:0,617; p<0,001), FIB4-1(r:0,791; p<0,001), AST-ALT1 (r:0,641; p<0,001) değerleri arasında yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur.



## 5. TARTIŞMA

Kronik HCV tedavisinde kullanılan yeni DEAA kombinasyonları fibrozis seviyesinden bağımsız olarak yüksek etkinliğe, viral dirence karşı yüksek bariyer etkisine ve minimal yan etkilere sahiptir. Ancak kronik HCV hastalarında ileri fibrozis ve siroz varlığının ortaya konulması hala önemli bir konudur. Çünkü ilerlemiş fibrozis ve KcS, HCV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer ile ilgili daha kötü sonuçlarla bağlantılıdır. Sirozlu hastalar tedaviye rağmen varis kanamaları ve hepatik ensefalopati gibi siroz ilişkili komplikasyonlar, HSK gelişimi ve karaciğer nakli gerekliliği açısından takip edilmelidir (54,58,59). Dolayısıyla ilerlemiş bir fibrozis ve KcS'nin teşhisi ve sınıflandırması, tedavi sırasında ve viral eradikasyon sonrası hasta yönetimi için önemli bir prognostik değere ve sonuçlara sahiptir. 642 hasta ile yapılan uzun süreli bir takip çalışmasında, KcS'li hastalarda 5 yıllık HSK riskinin %22,6 olduğu, siroz olmayanlarda ise bu oranın sadece %3,2 olduğu gösterilmiştir (60). Alaska'da HCV'li bir grupta yapılan bir çalışmada, fibrozisi olmayan hastaların %1'inde (5 yıl içinde) HSK gelişmiş, sirozlu hastalarda ise bu oran %13,4 olarak bulunmuştur (61).

Karaciğer fibrozisi tanı yönteminde devrim yaratan birçok non-invaziv yöntem geliştirilmiştir. Bu invaziv olmayan testler, kronik HCV tedavisi için DEAA tedavisi alanında birçok amaca hizmet etmektedir. İleri fibrozis ve KcS varlığına veya yokluğuna bağlı olarak tedavi seçenekleri farklılık gösterebileceğinden Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışmaları Birliği (*AASLD*) kılavuzunda DEAA tedavisine başlamadan önce ileri karaciğer hastalığı için risk sınıflandırması önerilmektedir (69).

APRI, FIB-4 ve AAR skorları patentli olmayan belirteçler olduğu için daha kolay ve yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu non-invaziv serum markırları basit, ucuz ve kolayca tekrarlanabilirler. Sonuçlar hastanın viziti sırasında bile hızlı olarak elde edilebilir. Bu belirteçlerin güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları da diğer markırlara eşdeğerdir (2,70). Bazı çalışmalarda APRI ve FIB-4 skorlarının, orta evre fibrozisi tespit etmede KcS'ten daha az kesinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (6,26).

Çalışmamıza karaciğer biyopsisi yapılarak fibrozis derecesi belirlenmiş ve klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına dayanılarak biyopsi yapılmaksızın karaciğer sirozu teşhisi konulan hastalar dahil edilmiştir. Metavir fibrozis

skorlamasında %44,4 hasta F4, %43,1 hasta F2 olarak tespit edilmiştir. İshak fibrozis sınıflamasına göre ise hastaların %43,1'i F6 olarak belirlenmiştir. Noninvaziv fibrozis belirteci olarak hastaların APRI, FIB-4 ve AAR skorları belirlenmiş, bu skorların biyopsi bulguları ile korelasyonu değerlendirilerek tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri de karşılaştırılmıştır. İshak fibrozis skoru ile APRI (r: 0,613; p<0,001), FIB-4(r:0,791; p<0,001), AAR (r:0,666; p<0,001) değerleri arasında yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur. Metavir fibrozis skoru ile de APRI (r:0,617; p<0,001), FIB-4 (r:0,791; p<0,001), AAR (r:0,641; p<0,001) değerleri arasında yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur. İshak fibrozis skorlamasına göre ileri fibrozis skorları (F5-F6) ile daha alt skorlara sahip hastaların APRI, FIB4 ve AAR skorları karşılaştırıldığında; İshak fibrozis skorlamasına göre ileri fibrozis görülen grubun APRI, FIB4 ve AAR skorlarının da istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldiği görüldü (p<0,001). Hastaların İshak fibrozis sınıflaması ile FIB4 ve AAR değerleri arasında yüksek derece (Kappa=0,65 ve Kappa=0,638) APRI değerleri arasında ise orta derecede (Kappa=0,49) uyum olduğu görüldü. Non-invaziv belirteçlerin hafif fibrozisi göstermedeki etkinliğini araştırmak için ROC eğrisi çizdirilmiş olup, AUROC değerleri APRI 0,79, FIB4 0,878 ve AAR 0,82 ile yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada; şiddetli fibrozis için 1,0 eşik puanı kullanıldığında APRI skorunun sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %61 ve %64 olarak bulunmuştur. NPD %81 gibi yüksek iken, PPD (%40) ise düşüktür. KcS varlığı içinse yine 1,0 eşik değerine göre sensitivite %76, spesifite %72, NPD ve PPD ise sırasıyla %69 ve %55 olarak bildirilmiştir. KcS'de 2.0'lik bir eşik değer için ise NPD ve PPD sırasıyla %63 ve %82 bulunmuştur (6). Referans olarak karaciğer biyopsini alan 33 çalışmada 6.259 HCV ile enfekte olmuş hastadan elde edilen sonuçları içeren bir meta-analiz çalışmasında, anlamlı fibrozis ve KcS tanısında APRI'nın ortalama AUROC değerleri sırasıyla 0.77 ve 0.83 tespit edilmiştir (6). Yüz yetmiş iki çalışmayı içeren yeni bir sistematik derlemede, APRI için anlamlı fibrozis (F2-F4) ve siroz (F4) için sırasıyla ortalama 0,77 ve 0,84 AUROC değerleri bildirilmiştir (26).

Knop ve ark. anlamlı fibrozisin ayırt edilmesinde AUROC, sensitivite ve spesifite değerlerini APRI ile 0,789, 0,596 ve 0,939 olarak bulmuştur. KcS'nin öngörülmesi için ise AUROC'lar daha yüksek olup APRI skoru için 0,881 değerinin tanısallık doğruluğu olduğu gösterilmiştir. KcS'de karşılık gelen sensitivite ve spesifite değerleri ise sırasıyla 0,851 ve 0,854 ile 0,907 ve 0,848 olarak tespit edilmiştir (2).

Nunes ve *ark.*, CTP ve MELD modellerine dahil edildiklerinde, APRI skorunun mortalitenin bağımsız birer belirleyicileri olduklarını bildirmişlerdir (71).

Bizim çalışmamızda erken evre fibrozis için cut-off değeri  $\leq 0,95$  alınarak APRI skorunun sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %87 ve %61; anlamlı fibrozis için cut-off değeri  $\geq 0,55$  alındığında APRI skorunun sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %43 ve %21; KcS için cut-off değeri  $\geq 0,75$  alınarak APRI skorunun sensitivitesi ve spesifitesi ise sırasıyla %84 ve %70 olarak bulundu. İleri fibrozis için APRI skorunun anlamlılık değeri taşııyordu. Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak gözlandı. Ayrıca çalışmamızda APRI'nin KcS'in ön görülmesindeki etkinliğini araştırmak ve fibrozis skoru F0-F4 olan grupla karşılaştırmak için ROC eğrisi çizildiğinde AUROC değerlerinin 0,82 (iyi) olduğu gözlenmiştir.

FIB-4 endeksi de şiddetli fibrozis (F3-F4) ve KcS'i olan bireyleri doğru bir şekilde tanımlayabilmektedir (72). Fransa'da yapılan bir çalışmada, 1,45'ten düşük bir FIB-4 değeri ileri derece fibrozisi (F3-F4) dışlamak için %94,7'lik bir NPD'ye sahip olup, sensitivitesi ve spesifitesi sırası ile %74,3 ve %80,1 bulunmuştur. Ayrıca 3,25'ten büyük bir FIB-4 değeri, F3-F4 fibrozisi %37,6 sensitivite ve %98,2 spesifite ile doğrulamaktadır ve %82,1'lik PPD değerine sahiptir (73).

Başka bir çalışmada da sadece FIB-4 skorunun, hasta kohortunda KcS'yi tahmin etmek için AUROC değerlerinin  $> \%90$  (mükemmel) olduğu,  $> 3,25$  cut-off değeri kullanıldığında NPV (%94,7) değerinin PPV'den (%75,1) daha yüksek olduğu ve dolayısı ile KcS dışlama tanı değerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (2). Referans olarak karaciğer biyopsisi alan bir çalışmada, FIB-4 skorunun aşırı fibrozisi doğru tanımlanmasını sağladığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar nedeniyle FIB-4 hafif fibrozisi, ilerlemiş fibrozise göre ayırt ederken güvenilir görülmüş ve böylelikle karaciğer biyopsisinden kaçınılacağı bildirilmiştir (73).

Knop ve *ark.* anlamlı fibrozisin ayırt edilmesinde FIB-4 skoru için AUROC, sensitivite ve spesifite değerlerini sırasıyla 0,828, 0,658 ve 0,946 olarak bulmuştur. KcS'nin öngörülmesi için AUROC değeri daha yüksek olup FIB-4 skoru için 0,907 değerinin tanısal doğruluğunu olduğu gösterilmiştir. KcS'de karşılık gelen sensitivite ve spesifite değerleri ise sırasıyla 0,851 ve 0,854 ile 0,907 ve 0,848 olarak bildirilmiştir (2). Nunes ve *ark.*, CTP ve MELD modellerine dahil edildiklerinde, FIB-4 skorunun da mortalitenin bağımsız birer belirleyicileri olduklarını bildirmişlerdir (71).

Çalışmamızda cut-off değeri  $\leq 2,52$  alındığında erken evre fibrozis için FIB-4 skorunun sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %91 ve %83; cut-off değeri  $\geq 1,34$  alındığında anlamlı fibrozis için FIB-4 skorunun sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %30 ve %17; siroz için ise aynı cut-off değerine göre sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %100 ve %60 olarak bulundu. Anlamlı fibrozis için FIB-4'ün tanı hassasiyeti anlamlı değildi. Erken evre fibrozis ve siroz için ise anlamlı gözlemlendi. Anlamlı bir fibrozis için tanı hassasiyetinin düşük olması yukarıda belirtilen literatür ile uyumlu değildi. Ayrıca çalışmamızda FIB-4'ün KcS'in ön görülmesindeki etkinliğini araştırmak ve fibrozis skoru F0-F4 olan grupla karşılaştırmak için ROC eğrisi çizildiğinde AUROC değerlerinin 0,952 (mükemmel) olduğu gözlemlenmiştir.

Tanı markırı olarak AAR'nin bildirilmiş olan doğrulukları fibrozis için kesin-değilden iyi kesinliğe; KcS için ise kesin-değilden mükemmel kesinliğe kadar değişen bir değişkenlik göstermektedir. Aminotransferaz aktivitesi ölçümlerindeki metodolojik farklılıklar bu değişkenliklerin nedeni olarak ile açıklanmaktadır (26).

Williams ve Hoofnagle, non-alkolik kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde serum AAR skorunu değerlendirilmesinin tanısal ve prognostik yararlarını tanımladığından beri fibrozisi değerlendirmek için önerilen birçok kan testi arasında AAR de sıklıkla kullanılmaktadır (27). Son zamanlarda, kronik HCV hastalarında fibrozis aşamasını teşhis etmek için kan testlerinin tanısal doğruluğunun sistematik bir derlemesi bildirilmiştir. ROC eğrisi analizi kullanılarak anlamlı fibrozis tanısı için AAR'nin değerlendirildiği 10 çalışmada medyan AUROC değeri 0,59 bulunmuştur. ROC eğrisi analizi kullanılarak KcS tanısı için AAR'nin değerlendirildiği 17 çalışmada ise medyan AUROC 0,72 olarak bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda ise AAR'nin KcS ön görülmesindeki etkinliklerini araştırmak ve fibrozis skoru F0-F4 olan grupla karşılaştırmak için ROC eğrisi çizildiğinde AUROC değerlerinin 0,882 (iyi) olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, uluslararası tavsiyelere göre aminotransferaz aktiviteleri belirlendiğinde, AST/ALT oranı kronik HCV'de iyi ve ayırt edici bir fibrozis indeksi değildir. Sonuçların en iyi şekilde standartlaştırılmasını elde etmek için, tavsiye edildiği gibi PLP ile desteklenen reaktiflerle aminotransferaz ölçümleri yapılmalıdır. Aminotransferaz aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metotların klinik raporların metot bölümünde yeterince tanımlanması veya referans gösterilmesi gerekir (8).

HCV tedavisinden önce ileri fibrozis veya KcS olan hastalar, tedavi sonrasında da rutin abdominal görüntülemeyle HSK sürveyansı ve endoskopiyle varis taraması dahil olmak üzere uygun sürveyans önlemleri için rutin olarak bir hepatolog tarafından izlenmelidir. KVV sonrası non-invaziv fibrozis ölçümündeki azalmanın klinik sonuçların iyileşmesine bağlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir. HCV yok edildikten sonra fibrozis ölçümünün azaltılmasının, fibrozis regresyonunun kendisinin bir yansıması mı, yoksa tedavi öncesi aşamada başlanacak yanlış fibrozis değerlendirmesinin bir yansıması mı olduğunu düşünmek önemlidir (7). Örneğin; devam eden hepatik inflamasyon ve ALT seviyelerinin yükselmesinde, VCTE skorunda dalgalanmalar veya yanlış bir şekilde yükselmeler elbette meydana gelebilir (9). Skorlardaki azalmaların fibrozisin gerçek regresyonunu (veya bunun tam tersini) göstermeyebileceğini akılda tutarak; fibrozisi non-invazif bir şekilde, KVV'yi takip ederek yıllık bazda izlemek uygun olacaktır. Zaman içinde herhangi bir zamanda ileri fibrozisi veya KcS olan hastalar, hepatoloji kliniğinde rutin olarak izlenmeye devam etmelidir (7).

Çalışmamızda yeni DEAA tedavi olarak; %25'ine O/P/R+D+RBV, %22,2'sine O/P/R+D, %23,6'sına SOF/LDV, %15,3'üne SOF+RBV, %13,9'una ise SOF/LDV+RBV verilmiştir. Hastaların hepsinde KVV elde edildiği görülmüştür. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası APRI, FIB-4 ve AAR skorları karşılaştırılmış ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (*her üç değer için de  $p < 0,001$* ). Tedavi sonrasında APRI ve FIB-4 değerlerinin, tedavi öncesi ölçümlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük oranda olduğu, bununla birlikte tedavi sonrasında ölçülen AAR değerleri ortalamasının tedavi öncesi ölçümleri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bir oranda olduğu görülmüştür.

Sınırlı-hafif fibrozisli hastalarda KVV elde edildikten sonra, eşlik eden karaciğer hastalığı için bir değerlendirme yapılmalıdır. Eğer hastada eşlik eden bir karaciğer hastalığı var ise, KVV'ye ulaşmalarına rağmen yine de bu hastalarda fibrozis ilerlemesi riski yüksek olduğu için, takibine hepatolog tarafından devam edilmesi uygun olur. Diğer taraftan, hastada KVV sağlandıktan sonra eşlik eden bir karaciğer hastalığı yoksa birinci basamak hekimleri ile rutin takiplerine devam edebilirler (7).

KcS'li hastalarda antiviral tedavi süresinin tanımlanmasında; APRI, FIB-4 ve AAR skorları gibi serum belirteçleri yardımcı olabilir. Evrensel tedaviyle sınırlı olan

durumlarda, antiviral tedavisi ertelenen hastalarda fibrozis yokluğunun veya azlığının belirlenmesi önemlidir. HSK sürveyansı ve karaciğer hastalığı komplikasyonları açısından tarama/gözetim gerektiren hastaların belirlenmesi için fibrozisin evrenmesi prognostik açıdan önemli bir konu olmaya devam etmektedir.



## 6. SONUÇ

Kronik hepatit C'li hastalarda APRI, FIB-4 ve AAR gibi non-invaziv fibrozis belirteçleri, biyopsi ile tanımlanan fibrozis ile korelasyon göstermektedir ve HCV enfeksiyonu yönetiminde karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı büyük ölçüde azaltmaktadır. Non-invaziv fibrozis belirteçlerinin uygun kullanımı ve yorumlanması, uygun HCV tedavisi kararlarının alınması ve tedavi ardından da hepatoloji takibinin optimize edilmesi için önemli olacaktır. Yeni DEAA'lar kronik HCV tedavisinde oldukça etkin ve güvenilirlerdir. Tedavi sonrası APRI ve FIB-4 skorlarında da düzelmeler görülmektedir. KVV'ye ulaşmanın fibrozis regresyonu üzerindeki etkisi ve bunun non-invaziv şekilde nasıl ölçüleceği daha ileri araştırmalar önemli bir konu olmaya devam etmektedir.

## 7. ÖZET

### KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA KARACİĞER FİBROZİSİNİN BELİRLENMESİNDE İNVAZİV OLMAYAN BELİRTEÇLERİN ROLÜ VE DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL AJANLAR İLE TEDAVİ SONRASI DEĞİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu kronik hepatit, karaciğer fibrozisi, karaciğer sirozu (KcS) ve hepatosellüler karsinom gelişiminde önemli bir faktördür. Hastalığın ilerlemesinin bir öngörüsü olan fibrozisin derecesi ve yaygınlığı uygun tedavinin yanı sıra optimal tedavi süresinin seçilmesine de yardımcı olabilir. AST-trombosit oran endeksi (APRI) skoru, FIB-4 indeksi ve aspartat aminotransferaz ile alanin aminotransferaz aktivitelerinin oranı (AST/ALT) (AAR) fibrozis endeksi olarak kullanılmaktadır. Kronik HCV tedavisinde *direkt etkili oral antiviral ajanların* (DEAA) kullanıldığı yeni tedavi protokolleri oldukça etkin ve güvenilir olarak kullanılmaktadır. HCV tanı ve tedavisindeki bu gelişmeler klinik uygulamada karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı önemli ölçüde azaltmıştır. Bu çalışmanın amacı; non-invaziv fibrozis belirteçlerinden olan APRI, FIB-4 ve AAR skorlarının kronik HCV hastalarında gelişen fibrozisi saptamadaki yerinin ve DEAA ile tedavi sonrası değişimlerinin değerlendirilmesidir.

Bu çalışmada Temmuz 2016 ile Eylül 2018 tarihleri arasında kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle DEAA ile tedavi verilen ve tedavisi tamamlanmış 72 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalarda APRI, FIB-4 skoru ve AAR oranı belirlenerek biyopsi bulguları ile korelasyonları ve yine bu belirteçler tedavi sonunda tekrar hesaplanarak tedavi sonrası değişimleri değerlendirildi. Aynı zamanda KcS'li hastalarda tedavi başlangıcında ve sonundaki CTP ve MELD skorları değerlendirildi.

Bulgular olarak; tedavi sonrasındaki APRI ve FIB-4 değerlerinin, tedavi öncesi ölçümlere kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu, tedavi sonrasında ölçülen AAR değerlerinin ise tedavi öncesi ölçümlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. İshak fibrozis skorlamasına göre ileri fibrozis görülen grubun APRI, FIB4 ve AAR skorlarının da istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldiği görüldü. İshak fibrozis skorlamasına göre; fibrozis evre 1-2 olup FIB4 skoru <1,45, APRI skoru



$\leq 0,5$ , AAR skoru  $\leq 1$ ; fibrozis evre 3-4 olanların %33,3'nün FIB4 skoru  $< 1,45$ ; fibrozis evre 5-6 olanların %81,1'inde FIB4 skoru  $> 3,25$  idi. Hastaların İshak fibrozis sınıflaması ile FIB4 ve AAR değerleri arasında yüksek derece, APRI değerleri arasında ise orta derecede uyum olduğu görüldü. Non-invaziv belirteçlerin hafif fibrozisi göstermedeki etkinliğini araştırmak için ROC eğrisi altında kalan alanları (AUROC) APRI 0,79, FIB4 0,878 ve AAR 0,82 ile yüksek bulunmuştur. FIB4 için eşik değer  $\leq 2,52$  olarak alındığında hafif fibrozisi göstermedeki anlamlılık  $< 0,001$ , sensitivite %93, spesifite %82 bulunmuştur. APRI için  $\leq 0,95$ , AAR için  $\leq 0,79$  eşik değeri alındığında hastaları ve sağlıklıları en iyi ayırabildiği gözlenmiştir. KcS'nin ön görülmesindeki etkinliklerini araştırmak ve fibrozis skoru F0-F4 olan grupla karşılaştırmak için 3. ROC eğrisi çizilerek AUROC değerlerinin AAR 0,882 , FIB4 0,952 , APRI 0,82 yüksek olduğu gösterilmiştir. FIB4 için eşik değer  $\geq 1,34$  olarak alındığında sirozu göstermedeki anlamlılık  $< 0.001$ , sensitivite %100, spesifite %60 bulunmuştur.

Kronik HCV'li hastalarda APRI, FIB-4 ve AAR gibi non-invaziv fibrozis belirteçleri, biyopsi ile tanımlanan fibrozis ile korelasyon göstermektedir ve HCV enfeksiyonu yönetiminde karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı büyük ölçüde azaltmaktadır. Yeni DEAA'lar kronik HCV tedavisinde oldukça etkin ve güvenilirdir. Tedavi sonrası APRI ve FIB-4 skorlarında da düzelmeler görülmektedir. Non-invaziv fibrozis belirteçlerinin uygun kullanımı tedavi ardından hepatoloji takibinin optimize edilmesi için de önemli olacaktır. Kalıcı virolojik yanıtı ulaşmanın fibrozis regresyonu üzerindeki etkisi ve bunun non-invaziv şekilde nasıl ölçüleceği daha ileri araştırmalar için önemli bir konu olmaya devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit C, karaciğer fibrozisi non-invaziv belirteçler, direkt etkili antiviral ajanlar, tedavi sonrası değişim.

## **8.ABSTRACT**

### **THE ROLE OF NON-INVASIVE MARKERS IN THE DETERMINATION OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND EVALUATION OF THEIR CHANGES AFTER THERAPY WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS**

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is an important factor in the development of chronic hepatitis, liver fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The degree and extent of fibrosis, a predictor of disease progression, may help in selecting the optimal treatment as well as the optimal duration of treatment. AST-platelet ratio index (APRI) score, FIB-4 index, and ratio of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities (AST/ALT) (AAR) are used as fibrosis index. New treatment protocols using direct-acting oral antiviral agents (DAA) in the treatment of chronic HCV have been used effectively and reliably. These advances in the diagnosis and treatment of HCV disease have significantly reduced the need for liver biopsy in clinical practice. The aims of this study is to evaluate the role of APRI, FIB-4 and AAR scores, which are non-invasive fibrosis markers, in detecting fibrosis in chronic HCV patients and the changes after DAA treatment.

Between July 2016 and September 2018, the data of 72 patients treated with DAA for chronic HCV infection were completed retrospectively. In these patients, APRI, FIB-4 score and AAR ratio were determined and these markers were recalculated at the end of treatment and their changes after treatment were evaluated. In addition, CTP and MELD (model of end-stage liver disease) scores were evaluated at the beginning and end of treatment in patients with liver cirrhosis.

As results; the post-treatment APRI and FIB-4 scores were significantly lower than pre-treatment measurements, and AAR values after treatment were significantly higher than pre-treatment measurements. It is detected that APRI, FIB4 and AAR scores of the patients with advanced fibrosis according to Ishak fibrosis scores were also significantly increased. According to Ishak fibrosis scoring; fibrosis stage 1-2, FIB-4 score  $<1.45$ , APRI score  $\leq 0.5$ , AAR score  $\leq 1$ ; 33.3% of patients with fibrosis stage 3-4 had FIB-4 score  $<1.45$ ; FIB-4 score was  $> 3.25$  in 81.1% of patients with

fibrosis stage 5-6. There was a high degree of correlation between FIB-4 and AAR values and a moderate correlation between APRI values and Isaac fibrosis classification. In order to investigate the efficacy of non-invasive markers in showing mild fibrosis, areas under the ROC curve (AUROC) were found to be high with APRI 0.79, FIB4 0.878, and AAR 0.82. When the cut-off value for FIB4 was taken as  $\leq 2.52$ , the significance of showing mild fibrosis was  $<0.001$ , sensitivity 93%, specificity 82%. It was observed that when the cut-off value of  $\leq 0.95$  for APRI and  $\leq 0.79$  for AAR were taken, it was able to distinguish between patients and intact patients. To investigate the efficacy in predicting cirrhosis and to compare with the group with fibrosis score F0-F4, the third ROC curve was plotted to show that the AUROC values were AAR 0.882, FIB4 0.952, and APRI 0.82 high. When the cut-off value for FIB-4 was taken as  $\geq 1.34$ , the significance in detecting cirrhosis was found as  $<0.001$ , sensitivity 100%, specificity 60%.

Non-invasive fibrosis markers such as APRI, FIB-4, and AAR in patients with chronic HCV patients correlate with fibrosis identified by biopsy and greatly reduce the need for liver biopsy in the management of HCV infection. New DAAs are highly effective and safe in the treatment of chronic HCV. It is seen that post-treatment APRI and FIB-4 scores also improved. Proper use and interpretation of non-invasive fibrosis markers will also be important for optimizing hepatology follow-up after treatment. The effect of achieving a permanent virologic response on fibrosis regression and how to measure it by non-invasive methods remains an exciting way of further investigation.

Keywords: Chronic hepatitis C, non-invasive markers of liver fibrosis, direct-acting antiviral agents, post-treatment change.

## 9. KAYNAKLAR

1. Ferenci P, Kozbial K, Mandorfer M, Hofer H. HCV targeting of patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015;63:1015-22. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.003
2. Knop V, Hofmann WP, Buggisch P, Klinker H, Mauss S, Günther R et al. German Hepatitis C-Registry. Estimation of liver fibrosis by noncommercial serum markers in comparison with transient elastography in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antiviral treatment. *J Viral Hepat.* 2019;26(2):224-30. <https://doi.org/10.1111/jvh.13021>
3. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol.* 2009;50:36-41. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.039.
4. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD (American Association for the Study of Liver Diseases). Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44. doi: 10.1002/hep.22742.
5. Bonder A, Tapper EB, Afdhal NH. Contemporary assessment of hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2015;19(1):123-34.
6. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-736. doi: 10.1002/hep.24105.
7. Trivedi HD, Patwardhan VR, Malik R. Chronic hepatitis C infection - Noninvasive assessment of liver fibrosis in the era of direct acting antivirals. *Digestive and Liver Disease*, 2019;51(2):183-9. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.016.
8. Guécho J, Boisson RC, Zarski JP, Sturm N, Calès P, Lasnier E et al. (ANRS HCEP 23 Fibrostar Group). AST/ALT ratio is not an index of liver fibrosis in chronic hepatitis C when aminotransferase activities are determinate according to the international recommendations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(5):467-72. doi: 10.1016/j.clinre.2013.07.003.
9. Trivedi HD, Lin SC, Lau DT. Noninvasive assessment of fibrosis regression in hepatitis C virus sustained virologic responders. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;13:587-95.

10. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term treatment outcomes of patients infected with hepatitis c virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis.* 2015;61(5):730-40. doi: 10.1093/cid/civ396.
11. Petruzzello A. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. *The Open Virology Journal*, 2018;12:26-32.
12. Petruzzello A, Sabatino R, Loquercio G, Guzzo A, Di Capua L, Labonia F, et al. Nine-year distribution pattern of hepatitis C virus (HCV) genotypes in Southern Italy. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212033. doi:10.1371/journal.pone.0212033.
13. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B; Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. "Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews". *Lancet.* 2011;378(9791):571-83. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0
14. Schanzer DL, Paquette D, Lix LM. Historical trends and projected hospital admissions for chronic hepatitis C infection in Canada: a birth cohort analysis. *CMAJ Open* 2014;2: E139-44.
15. Myers RP, Krajden M, Bilodeau M, Kaita K, Marotta P, Peltekian K, et al. Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:243-50.
16. Shah H, Bilodeau M, Burak KW, Cooper C, Klein M, Ramji A, et al. The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver. *CMAJ.* 2018;190(22):E677-E687. doi:10.1503/cmaj.170453.
17. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308(24):2584-93. doi: 10.1001/jama.2012.144878.
18. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824-40.

19. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
20. Pybus OG, Barnes E, Taggart R, Lemey P, Markov PV, Rasachak B, et al. Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *J Virol*. 2009; 83(2):1071-82.
21. Tozun N, et al. Seroprevalance of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:1020-1026.
22. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31. doi: 10.1002/hep.22375.
23. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
24. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, 2002.
25. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52:191-98.
26. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158: 807-20.
27. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-9.
28. Guechot J, Lasnier E, Sturm N, Paris A, Zarski JP. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort. *Clin Chim Acta*. 2010;411:86-91.

29. Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN, et al. Prospective evaluation of FibroTest(R), FibroMeter(R), and HepaScore(R) for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1):28-34. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.029.
30. Coppola N, Pisaturo M, Zampino R, Macera M, Sagnelli C, Sagnelli E. Hepatitis C virus markers in infection by hepatitis C virus: in the era of directly acting antivirals. *World J Gastroenterol.* 2015;21:10749-59.
31. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(7):1970-79. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.058.
32. Kalantari H, Hoseini H, Babak A, Yaran M. Validation of hepascore as a predictor of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepat Res Treat.* 2011;2011:972759. doi: 10.1155/2011/972759.
33. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Rousselet MC, Sturm N, Foucher J, et al. A new combination of blood test and fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1255-63. doi: 10.1038/ajg.2011.100
34. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41(1):48-54.
35. Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Jamoletti C, Buonocore M, et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Dig Liver Dis.* 2011;43(3):231-36. doi: 10.1016/j.dld.2010.07.008.
36. Castera, L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology.* 2012;142:1293-302.e4.
37. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743-52

38. Gara N, Zhao X, Kleiner DE, Liang TJ, Hoofnagle JH, Ghany MG. Discordance among transient elastography, aspartate aminotransferase to platelet ratio index, and histologic assessments of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:303-8.
39. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):440-51.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2014.09.046.
40. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349-60. doi: 10.1002/hep.29721.
41. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65:1006-16.
42. Kirchheis G, Sagir A, Vogt C, Vom Dahl S, Kubitz R. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. *World J Gastroenterol*. 2012;18:1077-84.
43. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2112-20. doi: 10.1038/ajg.2011.341.
44. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2012;19(2):e212-9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x.
45. Cassinotto C, Lapuyade B, Ait-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography - comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology*. 2013;269(1):283-92. doi: 10.1148/radiol.13122208.



46. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007;46(5):775-82.
47. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49(6):1821-27. doi: 10.1002/hep.22859.
48. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology*. 2012;55(1):58-67. doi: 10.1002/hep.24654.
49. WHO (A). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 Jul. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733/> (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
50. Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2007;3(3):218-25.
51. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(12):897-903.
52. Hoofnagle JH, Ghany MG, Kleiner DE, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alfa and ribavirin. *Hepatology*. 2003;38(1):66-74.
53. Hoofnagle JH, Lau D, Conjeevaram H, Kleiner D, Di Bisceglie AM. Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin. *J Viral Hepat*. 1996;3(5):247-252.
54. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-28.

55. Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, Fougerou-Leurent C, Dumortier J, Leroy V, et al. ANRS C023 CUPILT study group. Sofosbuvir-based regimens in HIV/HCV coinfecting patients after liver transplantation: results from the ANRS CO23 CUPILT study. *Transplantation*. 2018;102(1):119–26.
56. WHO (B).Progress report on access to hepatitis C treatment. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>, accessed May 2018).
57. Curry MP, Tapper EB, Bacon B, Dieterich D, Flamm SL, Guest L, et al. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(5):540-48. doi: 10.1111/apt.14204.
58. Tapper EB, Bacon BR, Curry MP, Dieterich DT, Flamm SL, Guest LE, et al. Evaluation of proton pump inhibitor use on treatment outcomes with ledipasvir and sofosbuvir in a real-world cohort study. *Hepatology*. 2016;64(6):1893-99. doi: 10.1002/hep.28782.
59. Tapper EB, Bacon BR, Curry MP, Dieterich DT, Flamm SL, Guest LE, et al. Real-world effectiveness for 12 weeks of ledipasvir-sofosbuvir for genotype 1 hepatitis C: The Trio Health study. *J Viral Hepat*. 2017;24(1):22-7. doi: 10.1111/jvh.12611.
60. Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, Hsieh MH, Yang HL, Hsieh MY, et al. Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2014;61(1):67-74. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.022.
61. Bruden DJT, McMahon BJ, Townshend-Bulson L, Gounder P, Gove J, Plotnik J, et al. Risk of end-stage liver disease: hepatocellular carcinoma, and liver-related death by fibrosis stage in the hepatitis C Alaska Cohort. *Hepatology*. 2017;66(1):37-45. doi: 10.1002/hep.29115.
62. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Degasperis E, Sangiovanni A, Maggioni M, et al. Persistence of hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C patients with a response to IFN and cirrhosis regression. *Liver Int*. 2018;38(8):1459-67. doi: 10.1111/liv.13707.

63. Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-Gomez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:839-45.
64. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data *Bioistatistics.* 1977;33:159-74.
- 65 . Richard K. Sterling Eduardo Lissen Nathan Clumeck Ricard Sola Mendes Cassia Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatol.* 25 May 2006
- 66 . Stuart McPherson, BSc, MBChB, MD. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2016.;112(5):740-751.
67. Tomas Koller, Jana Kollerová . Noninvasive scoring algorithm to identify significant liver fibrosis among treatment-naïve chronic hepatitis C patients. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014; DOI:10.1097
68. Thomas F. Imperiale. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology* 2000 DOI:10.1111
69. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus 2015 <https://doi.org/10.1002/hep.27950>
70. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ4, Hezode C5, Pianko S6, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology.* 2016;63(5):1430-41. doi: 10.1002/hep.28473.
- 71 . Nunes D, Fleming C, Offner G, Craven D, Fix O, Heeren T, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1346-53. doi: 10.1038/ajg.2009.746.

72. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
73. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection: comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.



## 10. EKLER

### EK-1. Klinik araştırmalar etik kurul onayı .

**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU  
2019**

**KARAR**

|                                               |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>                   | <b>ETİK KURULUN ADI</b>                                                                                                                                                                   | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                       |
|                                               | <b>AÇIK ADRESİ:</b>                                                                                                                                                                       | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok<br>1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA |
|                                               | <b>TELEFON</b>                                                                                                                                                                            | 0 (242) 249 69 54                                                                                        |
|                                               | <b>FAKS</b>                                                                                                                                                                               | 0 (242) 249 69 03                                                                                        |
|                                               | <b>E-POSTA</b>                                                                                                                                                                            | etik@akdeniz.edu.tr                                                                                      |
|                                               | <b>ETİK KURUL KODU</b>                                                                                                                                                                    | 2012-KAEK-20                                                                                             |
| <b>PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ<br/>UNVANI/ADI/SOYADI</b> | Dr.Öğr.Üyesi Mete AKIN                                                                                                                                                                    |                                                                                                          |
| <b>ARAřTIRMANIN AÇIK ADI</b>                  | Kronik Hepatit C Hastalarında Karaciğer Fibrozisinin Belirlenmesinde İnvaziv Olmayan Belirteçlerin Rolü ve Direkt Etkili Antiviral Ajanlar ile Tedavi SONrası Değişimin Değerlendirilmesi |                                                                                                          |
| <b>DESTEKLEYİCİ</b>                           |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                          |
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b>                        | <b>Karar No:</b> 125                                                                                                                                                                      | <b>Tarih:</b> 06.02.2019                                                                                 |
|                                               | Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir                                                         |                                                                                                          |

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Murat CANPOLAT  
Üye

Prof.Dr. Dilara İNAN  
Üye

Prof.Dr. Veli YAZISIZ  
Üye

Prof.Dr. Bilge KARSLI  
Üye

Prof.Dr. Oğuz BURSUN  
Üye

Doç.Dr. Gökçe ÖZGE BAYSAK  
Üye

Doç.Dr. Dilek KIRMEN KORGUN  
Üye

Doç.Dr. Banu NUR  
Üye (İzinli)

Dr.Öğr.Üyesi Mehtap TÜRKAY  
Üye (İzinli)

Dr. Ünal HÖLÜR  
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN  
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL  
Üye