

Persistan ALT Yüksekliği ile Seyreden Kronik Hepatit B (KHB) Hastalarında Karaciğer Hasarının Öngörülmesinde HBV DNA Seviyesi Ne Kadar Önemli ?

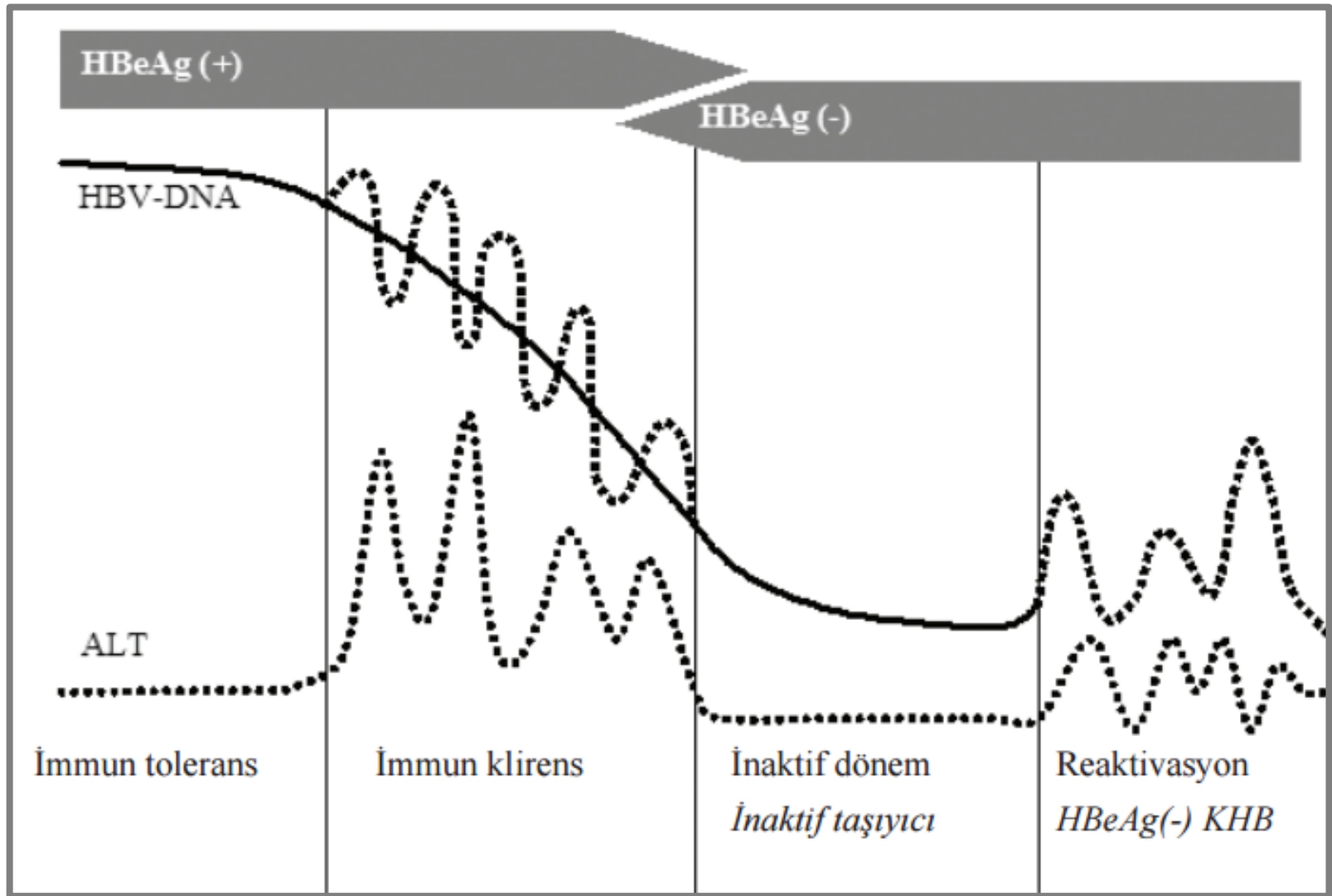
Dr.Ercan YENİLMEZ

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Amaç

- Transaminaz yüksekliği devamlı olan genç KHB hastalarının değerlendirmesini nasıl yapalım ? (takip – biyopsi ??)
- Tanımlanmış olan HBV DNA cut-off seviyelerinin hastaların takip ve tedavisi açısından değeri nedir ?
- HBV DNA ve ALT seviyeleri ile HAI ve Fibrozis skorları arasındaki korelasyon nedir?
- ALT cut-off değerini 2 katına çıkarmak gerçek karaciğer hasarını saptamada yardımcı olabilir mi ?



Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Fazları

	HBeAg	ALT	HBV DNA	KC Histolojik bulguları
İmmün toleran faz	+	Normal	Çok yüksek >1milyon IU/mL	Minimal inflamasyon ve fibrozis
****	+	Normal	<20.000 IU/mL	???
****	+	Artmış	<20.000 IU/mL	???
HBeAg-pozitif İmmün-aktif faz	+	Artmış	≥ 20.000 IU/mL	Belirgin-ileri derece inflamasyon veya fibrozis
İnaktif KHB fazı	-	Normal	Düşük veya saptanamayacak düzeyde	Minimal nekroinflamasyon, değişken fibrozis
****	-	Normal	>2.000 IU/mL	???
****	-	Artmış	<2.000 IU/mL	???
HBeAg-negatif immün- reaktivasyon fazı	-	Artmış	≥ 2.000 IU/mL	Belirgin-ileri derece inflamasyon veya fibrozis

Çalışma Popülasyonu

- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi ve Kasımpaşa Asker Hastanesi
- 2008-2015 yılları arası
- İlave kronik karaciğer hastalığı ve KHB tedavi öyküsü yok
- 19 – 40 yaşları arası genç erkek hastalar
 - 75 nci persentil: 25 yaş
 - 95 nci persentil: 30 yaş
- 6 aydan uzun süre HBsAg pozitifliği ve persistan ALT yüksekliği (>40 u/L) mevcut
- KC bx yapılan toplam 450 KHB hastası;
 - 201 HBeAg (+),
 - 249 HBeAg (-)

Materyal – Metod

Hasta grupları		Grup 1	Grup 2
HBV DNA (IU/mL)	HBeAg (+)	< 20.000	> 20.000
	HBeAg (-)	<2.000	> 2.000

KC Histopatolojisi (ishak)	HAI	Fibrozis
Minimal	< 3	< 2
Belirgin (significant)	≥ 4	≥ 2

Materyal – Metod

Hasta grupları		Grup 1	Grup 2
ALT (U/L)	HBeAg (+)	40-80	> 80
	HBeAg (-)	40-80	> 80

KC Histopatolojisi (ishak)	HAI	Fibrozis
Minimal	< 3	< 2
Belirgin (significant)	≥ 4	≥ 2

Hasta Gruplarının Genel Karakteristikleri

Ortalama	HBeAg (+)	HBeAg (-)
Yaş	22.5 ± 0.2	23.9 ± 0.3
ALT (u/L)	107.8 ± 5.8	88.2 ± 4.9
HBV DNA (IU/mL)	$1.9 \times 10^9 \pm 2.6 \times 10^8$	$1.4 \times 10^7 \pm 6.4 \times 10^6$
HAİ	4.7	4.1
Fibrozis (İshak)	1.6	1.44

* İki ya da daha çok değişken arasında ilişki olup olmadığını, ilişki varsa yönünü ve gücünü inceleyen istatistik yöntemine “korelasyon analizi” denir

Korelasyonun katsayısının gücü : +/-

0.00 - 0.25 Çok zayıf ilişki

0.26 - 0.49 Zayıf ilişki

0.50 - 0.69 Orta ilişki

0.70 - 0.89 Yüksek ilişki

0.90 - 1.0 Çok yüksek ilişki

HBeAg (+)	HAİ			Fibrozis		
	<4	≥4	p	<2	≥2	p
Yaş	22,8	22,4	0,806	22,9	22,2	0,055
ALT	78,5	120,8	0,000	91,1	121,9	0,001
HBV DNA	2x10 ⁹	1,8x10 ⁹	0,349	1,9x10 ⁹	3,4x10 ⁹	0,025

Correlations					
		alt	dna	hai	fbr
alt	Pearson Correlation	1	,040	,389**	,241**
	Sig. (2-tailed)		,570	,000	,001
	N	201	201	201	201
dna	Pearson Correlation	,040	1	,036	-,013
	Sig. (2-tailed)	,570		,614	,853
	N	201	201	201	201
hai	Pearson Correlation	,389**	,036	1	,602**
	Sig. (2-tailed)	,000	,614		,000
	N	201	201	201	201
fbr	Pearson Correlation	,241**	-,013	,602**	1
	Sig. (2-tailed)	,001	,853	,000	
	N	201	201	201	201

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

HBeAg (+)	HAI		Fibrozis	
	r	p	r	p
HBV DNA	X	0,614	X	0,853
ALT	0,389	0,00	0,241	< 0,01

HBV DNA: 20.000 IU/mL / HAİ:4 Korelasyon;

HBeAg (+)		HAİ		Total
		<4	≥4	
HBV DNA	<20.000	13	6 (%32)	19
	>20.000	49	133 (%73)	182
Total		52	139	201

Pearson Ki kare: 0,000

Sommer's D: 0,238 (p=0,003)

Kendall tau b 0,263,

tau c 0,142 (p=0,003)

HBV DNA: 20.000 IU/mL / Fibrozis:2 Korelasyon;

HBeAg (+)		Fibrozis		Total
		<2	≥2	
HBV DNA	<20.000	16	3 (%16)	19
	>20.000	76	106 (%58)	182
Total		92	109	201

Pearson Ki kare: 0,000

Sommer's D: 0,219 (p=0,001)

Kendall tau b 0,249,

tau c 0,145 (p=0,001)

HBeAg (-)	HAİ			Fibrozis		
	<4	≥4	p	<2	≥2	p
Yaş	23,4	24,3	0,516	23,7	24,2	0,905
ALT	73,5	100,8	0,006	78,2	102,6	0,042
HBV DNA	1,5x10 ⁶	2,5x10 ⁷	0,001	9,2x10 ⁵	3,4x10 ⁷	0,000

Correlations					
		alt	dna	hai	fbr
alt	Pearson Correlation	1	,189**	,265**	,166**
	Sig. (2-tailed)		,003	,000	,009
	N	249	249	249	249
dna	Pearson Correlation	,189**	1	,237**	,147*
	Sig. (2-tailed)	,003		,000	,020
	N	249	249	249	249
hai	Pearson Correlation	,265**	,237**	1	,605**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000
	N	249	249	249	249
fbr	Pearson Correlation	,166**	,147*	,605**	1
	Sig. (2-tailed)	,009	,020	,000	
	N	249	249	249	249

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

HBeAg (-)	HAI		Fibrosis	
	r	p	r	p
HBV DNA	0,237	0,00	0,147	<0,05
ALT	0,265	0,00	0,166	< 0,05

HBV DNA: 2.000 IU/mL / HAI:4 Korelasyon;

HBeAg (-)		HAI		Total
		<4	≥4	
HBV DNA	<2000	70	59 (%45)	129
	>2000	45	75 (%62)	120
Total		115	134	249

Pearson Ki kare: 0,008

Sommer's D: 0,168 (p=0,007)

Kendall tau b 0,168,

tau c 0,167 (p=0,007)

HBV DNA: 2.000 IU/mL / Fibrozis:2 Korelasyon;

HBeAg (-)		Fibrozis		Total
		<2	≥2	
HBV DNA	<2000	90	39 (%30)	129
	>2000	57	63 (%52)	120
Total		147	102	249

Pearson Ki kare: 0,000

Sommer's D: 0,226 (p=0,000)

Kendall tau b 0,226,

tau c 0,222 (p=0,000)

HAI (≥ 4) ve fibrozis (≥ 2) skorunu öngörmede ALT:80 u/L ve HBV DNA:20.000 IU/mL kesim değerlerinin prediktif değeri

**HBeAg
(+)**

Observed			Predicted		
			HAI		Percentage Correct
			<4	≥ 4	
Step 1	HAI	<4	13	49	21,0
		≥ 4	6	133	95,7
	Overall Percentage				72,6

Observed			Predicted		
			fibrozis		Percentage Correct
			<2	≥ 2	
Step 1	fibrozis	<2	60	32	65,2
		≥ 2	46	63	57,8
	Overall Percentage				61,2

HAI (≥ 4) ve fibrosis (≥ 2) skorunu öngörmede ALT:80 u/L ve HBV DNA:2.000 IU/mL kesim değerlerinin prediktif değeri

**HBeAg
(-)**

Observed			Predicted		
			HAI		Percentage Correct
			<4	≥ 4	
Step 1	HAI	<4	54	61	47,0
		≥ 4	34	100	74,6
	Overall Percentage				61,8

Observed			Predicted		
			fibrosis		Percentage Correct
			<2	≥ 2	
Step 1	fibrosis	<2	131	16	89,1
		≥ 2	77	25	24,5
	Overall Percentage				62,7

HBeAg (+), DNA>20.000 IU/mL grupta ALT-HAi

ALT U/L	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Toplam
40-80	2	6	21	19	16	18	3	2				87
>80	0	3	17	18	13	16	12	8	5	3		95
Toplam	2	9	38	37	29	34	15	10	5	3		182

%26

%46

%37

HBeAg (+), DNA>20.000 IU/mL grupta ALT-Fibrozis

ALT U/L	0	1	2	3	4	5	6	Toplam
40-80	5	39	35	6	2			87
>80	6	26	42	19	2			95
Toplam	11	65	77	25	4			182

%66

%58

%49

HBeAg (-), DNA>2.000 IU/mL grupta ALT-HAi

ALT U/L	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Toplam
40-80	1	9	25	18	9	8	5	1	3			79
>80	1	0	9	3	6	8	4	5	3	1	1	41
Toplam	1	9	34	21	15	16	9	6	6	1	1	120

%22

%53

%33

HBeAg (-), DNA>2.000 IU/mL grupta ALT-Fibrozis

ALT U/L	0	1	2	3	4	5	6	Toplam
40-80	10	31	26	8	4			79
>80	1	15	17	7	1			41
Toplam	11	46	43	15	5			120

%48

%52

%61

Sonuç

Genç yaş HBeAg (+) KHB hastalarında;

- HBV DNA ile HAI-fibrozis skorları korele değil
HBV DNA cut-off ve HAI-fibrozis cut-off ları arasında ise korelasyon var fakat çok zayıf düzeyde
- ALT ve HAI-fibrozis skorları arasında pozitif yönde fakat çok düşük düzeyde korelasyon mevcut
- HBV DNA düşük seviye hastaların %32'sinde HAI ≥ 4 , %16'sinde Fibrozis ≥ 2 olabiliyor
- SUT çerçevesinde değerlendirdiğimizde; tedavi amaçlı biyopsi yaptığımız hastalarda HBV DNA ve ALT'nın birlikte sınır değerlerin üzerinde olduğu vakalarda dahi ancak on hastanın dördünde tedavi kriterleri ile uyumlu KC histopatoloji bulguları elde edebiliyoruz.
- Mevcut 20.000 iu/mL değeri baz alındığında, ALT üst sınırını 80 u/L'ye çıkarmakla bile karaciğer hasarını en fazla 2/3 doğruluk payı ile önceden kestirebiliyoruz.

Sonuç

Genç yaş HBeAg (-) KHB hastalarında;

- HBV DNA ile HAI-fibrosis skorları arasında çok zayıf korelasyon var
HBV DNA cut-off ve HAI-fibrosis cut-off ları arasında ise korelasyon var fakat çok zayıf düzeyde
- ALT ve HAI-fibrosis skorları arasında pozitif yönde fakat çok düşük düzeyde korelasyon mevcut
- HBV DNA <2.000 olan hastaların neredeyse yarısında HAI ≥ 4 , üçte birinde Fibrosis ≥ 2 saptandı
- SUT çerçevesinde değerlendirdiğimizde; tedavi amaçlı biyopsi yaptığımız hastalarda HBV DNA ve ALT'nın birlikte sınır değerin üzerinde olduğu vakalarda dahi ancak hastaların yarısında tedavi kriterleri ile uyumlu KC histopatoloji bulguları elde edebiliyoruz.
- Mevcut 2.000 iu/mL değeri baz alındığında, ALT üst sınırını 80 u/L'ye çıkarmakla bile karaciğer hasarını en fazla %60 doğruluk payı ile önceden kestirebiliyoruz.

Sonuç

- Mevcut HBV DNA ve ALT sınır seviyeleri hastanın karaciğer hasarını kestirmede yetersiz
- Hastalar takiplerde mutlaka diğer biyokimyasal tetkikler ve KC hasarının indirek göstergesi diğer yöntemlerle değerlendirilmeli
- Transiyent elastografi gibi non-invaziv yöntemler ileri evre olmayan KC hasarını göstermekte yetersiz, bu nedenle arada kalmış vakalarda, hastanın yaşına bakılmaksızın karaciğer biyopsisi göz önünde bulundurulmalı
- Düşük düzey DNA seviyeleri ve inflamasyonun varlığına bile fibrozis gerçekleştiğini saptadık; bu nedenle tedavi kriterleri gözden geçirilmeli, belki de erken dönemde tedavi düşünülebilir mi ? Bu amaçla ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.



TEŞEKKÜRLER !