



Tedavi Naif Kronik Hepatit B Hastalarında, Karaciğer Fibrozis Derecesini Belirlemede Serum IL-34, Shear Wave Elastografi ve Karaciğer İğne Biyopsi Sonuçlarının Prospektif Olarak Karşılaştırılması

**Vahibe Aydın Sarıkaya, Gülřah Tunçer, Sevim zdemir, Rüřtü Türkay,
Burak Sarıkaya, Saime Gl Barut, Esengül Uzuner, Filiz Pehlivanoėlu**

Gereç ve Yöntem

- SBÜ 09.06.2021 tarih ve 34 sayılı (Etik Kurul)
- Prospektif çalışma
- 118 tedavi naif KHB
- Çıkar çatışması yoktur
- TUEK bütçe desteği alınmıştır



Giriş

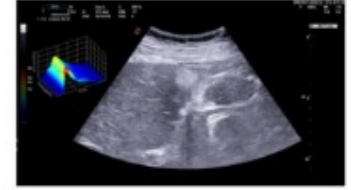
Karaciğer
fibrozisi



Doku
sertliği



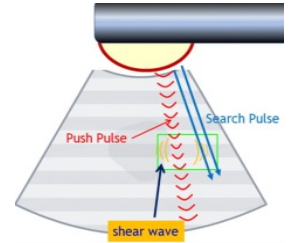
Karaciğer
elastikiyeti



SWE



- Ses dalgası teknolojisi
- Yumuşak doku elastisitesi
- Matematiksel hesaplama
- Non-invazif



IL-34



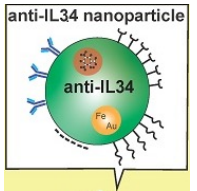
İnflamatuvar
monositlerin



makrofaj



Fibrozis

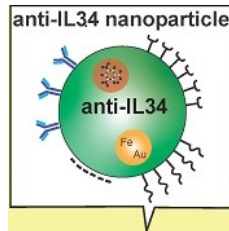
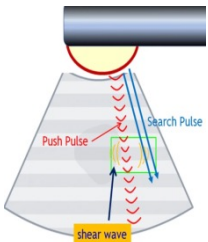


Hipotez - Amaç

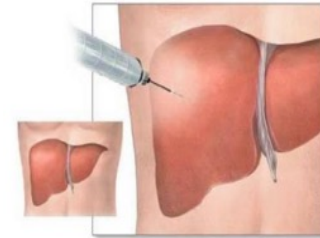
$$H_0 : \mu_A = \mu_B$$

$$H_1 : \mu_A \neq \mu_B$$

SWE ve IL-34



Karaciğer iğne biyopsisi



Gereç ve Yöntem

Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arası
- HBs Ag (≥ 6 ay)
- Tedavi naif
- KC biyopsi endikasyonu

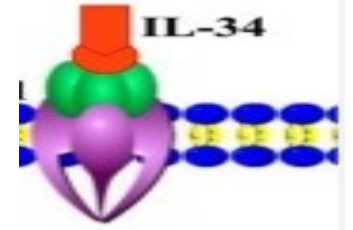


Dışlanma Kriterleri

- HDV, HCV, HIV
- Siroz
- Alkol
- NAFLD
- Otoimmün
- KBY, gebe, BMI ≥ 40
- Yetersiz biyopsi materyali



Gereç ve Yöntem



Biyopsi öncesi

- Yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi, alkol kullanımı
- HBs Ag, HBe Ag, Anti-HBe, HBV-DNA, delta antikor, Anti-HCV, Anti-HIV
- ALT, AST, total bilirubin
- Serum üre, kreatinin, e-GFR,
- Alfa fetoprotein, trombosit sayısı
- Serum IL-34 (4000 r/dk 10 dk, -80)
- SWE (**20 ölçümün medyan değeri** kPa)

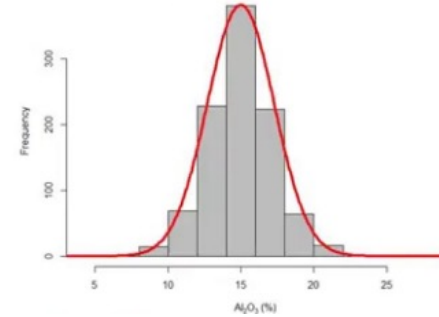
Karaciğer biyopsi HAI, fibrozis

İstatistiksel Analiz

- ✓ Verilerin istatistiksel analizi **IBM SPSS V23**
- ✓ Normal dağılıma uygunluk;
 - ✓ **Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov** testleri
- ✓ İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında;
 - ✓ **Bağımsız iki örnek t testi**
- ✓ Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında;
 - ✓ **Mann-Whitney U testi**
- ✓ Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında;
 - ✓ **Ki-kare testi ve Yates düzeltmesi**

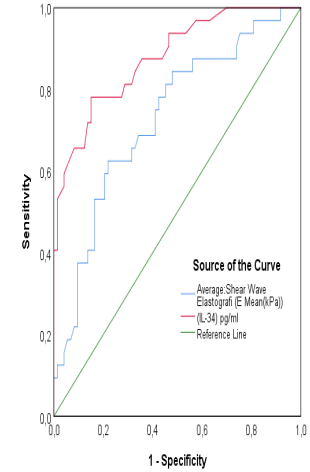


Testing for Normality
Shapiro-Wilk Test



İstatistiksel Analiz

- ✓ SWE ve IL-34'ün HAI ve Fibrozis sonucunu tahmin etme gücü
 - ✓ **ROC analizi** ile incelendi
- ✓ Fibrozis ve HAI'ye etki eden risk faktörlerinin incelenmesi
 - ✓ **Binary lojistik regresyon analizi** kullanıldı
- ✓ Normal dağılmayan veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde
 - ✓ **Spearman's rho korelasyon katsayısı** kullanıldı.
- ✓ Analiz sonuçları
 - ✓ Nicel veriler için **ortalama \pm s. sapma** ve **ortanca (min – max)** şeklinde
 - ✓ Kategorik veriler ise **frekans (yüzde)** olarak sunuldu.
- ✓ **Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$**



Bulgular

✓ 13 hasta çalışma dıőı

- Bir hastanın karaciğer iğne biyopsi materyali yetersiz,
- Beő hastanın karaciğer iğne biyopsi iőlemini kabul etmemesi,
- Bir hastada karaciğer biyopsi iőlemi öncesi yapılan ultrason görüntülemesinde kitle,
- Üç hastanın elastografi ölçümlerine uyumsuz,
- Bir hastanın telefonuna ulaőılamaması ve iki hastanın kan sulandırıcı alması

- ✓ KHB, **118 Hasta'** dan sonuç olarak bu çalıőmaya **105 hasta dahil edildi.**
- ✓ Hastaların 58'i (%55) erkek, 47'si (%45) kadındı.
- ✓ Hasta grubunun yaş ortalaması $42,97 \pm 10,99$ idi.

HAI ve fibrozis gruplarına göre serum IL-34 değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama \pm SS*	Ortanca (min-max)	P
HAI standardize			
<6	6,18 \pm 1,10	6,00 (4,30- 9,40)	<0,001
>6	9,25 \pm 2,68	8,70 (5,40- 15,20)	
Fibrozis standardize			
0-1	6,39 \pm 1,22	6,20 (4,30- 9,70)	<0,001
≥ 2	10,85 \pm 2,57	10,70 (6,90- 15,20)	

* SS: standart sapma, *Mann-Whitney U test, HAI: Histolojik aktivite indeksi

BMI & HAİ grupları SWE karşılaştırılması

BMI standardize	HAİ standardize	SWE Ortalama \pm SS	SWE Ortanca (min.-maks.)	p*
<25	<6	6,87 \pm 0,80	6,96 (5,25- 8,79)	0,131
	\geq 6	8,95 \pm 2,46	8,26 (6,02- 12,70)	
25-30	<6	6,53 \pm 0,91	6,58 (4,71- 8,03)	<0,001
	\geq 6	8,18 \pm 1,65	7,83 (5,27- 11,98)	
\geq 30	<6	9,94 \pm 1,10	10,05 (7,89- 12,21)	0,955
	\geq 6	10,01 \pm 2,68	9,82 (6,20- 13,37)	

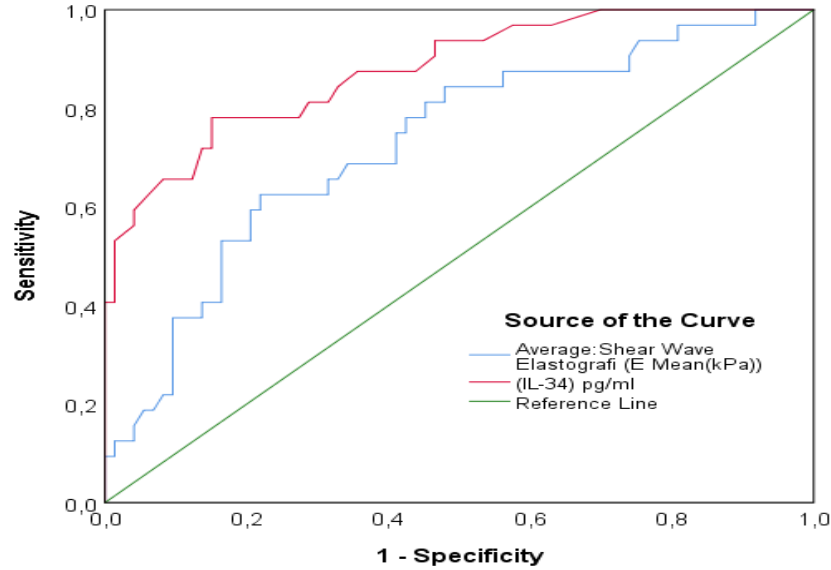
SS: standart sapma, *Bağımsız iki örnek t-testi, BMI: Body mass index, HAİ: Histolojik aktivite indeksi, SWE: Shear wave elastografi

BMI & fibrozis grupları SWE karşılaştırılması

BMI standardize	Fibrozis standardize	SWE Ortalama \pm SS	SWE Ortanca (min.- maks.)	P
<25	0-1	6,77 \pm 0,71	6,86 (5,25- 8,28)	0,030*
	≥ 2	9,50 \pm 1,87	8,79 (8,18- 12,70)	
25-30	0-1	6,71 \pm 0,91	6,87 (4,71- 8,13)	<0,001*
	≥ 2	10,18 \pm 0,94	10,05 (8,96- 11,98)	
≥ 30	0-1	9,65 \pm 1,78	9,66 (6,20- 12,63)	0,328**
	≥ 2	10,73 \pm 1,50	10,25 (9,80- 13,37)	

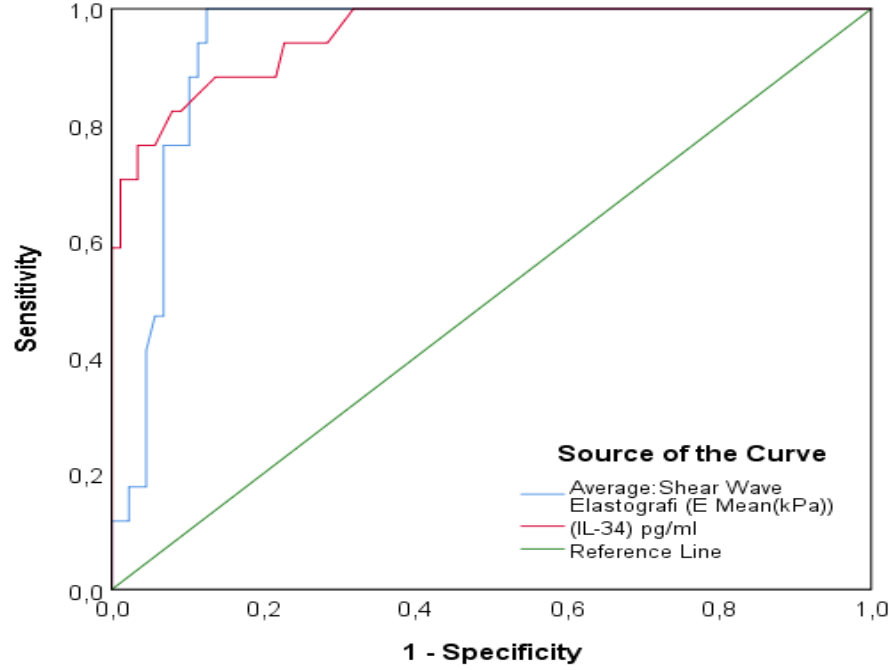
*Bağımsız iki örnek t testi, **Mann-Whitney U testi, SS: standart sapma, BMI: Body mass index, SWE: Shear wave elastografi

HAI ≥ 6 için ROC eğrisi analizi



	EAA	<i>p</i> değeri	Cut off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
SWE (kPa)	0.729	<0.001	7.83	62.50	78.08
IL-34 (pg/ml)	0.878	<0.001	7.3	78.12	84.9

Orta-ileri fibrozis (F \geq 2) için ROC eğrisi analizi



	EAA	p değeri	Cut off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
SWE (kPa)	0.939	<0.001	8.18	100	87.50
IL-34 (pg/ml)	0.955	<0.001	8.1	88.24	86.36

IL-34 & Transaminaz düzeyleri arasındaki ilişki

r	IL-34 (pg/ml)	
	R	p
ALT (U/L)	0,380	<0,001
AST (U/L)	0,365	<0,001

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, ALT: Alanin Amino Transferaz, AST: Aspartat Amino Transferaz

HBV-DNA & IL-34 düzeyinin karşılaştırılması

HBV-DNA (IU/mL)	IL-34 Ortalama±SS	IL-34 Ortanca (min. - maks.)	p
2.000-20.000	6,20 ± 1,08	6,00 (4,50- 8,60)	<0,001
>20.000	7,91 ± 2,65	7,25 (4,30- 15,20)	

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, IL-34: İnterlökin 34

HBV-DNA & HAİ ve fibrozis karşılaştırılması

		HBV-DNA (IU/mL)		Toplam	p
		2.000-20.000	>20.000		
		N (%)			
HAİ standardize	<6	43 (87,8)	30 (53,6)	73 (69,5)	<0,001
	≥6	6 (12,2)	26 (46,4)	32 (30,5)	
Fibrozis standardize	0-1	47 (95,9)	41 (73,2)	88 (83,8)	<0,001
	≥2	2 (4,1)	15 (26,8)	17 (16,2)	

*Yates düzeltmesi, HAİ: Histolojik aktivite indeksi, N: Hasta sayısı

Fibrozise etki eden risk faktörlerinin incelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	P
Cinsiyet (referans: Erkek)	0,214 (0,058- 0,798)	0,022	0,189 (0,042- 0,862)	0,031
Yaş	1,019 (0,972- 1,068)	0,433	1,019 (0,959- 1,083)	0,551
ALT (iÜ/l)	1,024 (1,005- 1,043)	0,014	1,014 (0,968- 1,062)	0,557
AST (iÜ/l)	1,012 (1,002- 1,022)	0,022	1,002 (0,978- 1,027)	0,871
PLT	0,986 (0,972- 0,999)	0,033	0,989 (0,972- 1,007)	0,230
AFP (µg/l)	0,984 (0,804- 1,205)	0,876	1,024 (0,799- 1,313)	0,852
Anti-HBe (referans: negatif)	0,962 (0,191- 4,837)	0,962	1,06 (0,15- 7,481)	0,954
HBV-DNA (2.000-20.000)	8,598 (1,855-39,852)	0,006	6,474 (1,153- 36,338)	0,034

OR: Odds oranı, CI: Güven aralığı, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, PLT: Platelet sayısı, AFP: Alfa fetoprotein, IU/mL :İnternasyonal ünite/mililitre

Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre;

- Kadın hastaların **fibrozis riski erkeklere göre daha azdır**
- HBV-DNA sonucu >20.000 IU/ml olan hastaların fibrozis riski 2.000-20.000 IU/ml olanlara göre **6.474 kat daha fazladır**

Tartışma

- ✓ Karaciğerde KHB'ye bağı oluşan fibrozis parankimi heterojen olarak etkiler. Karaciğerin sadece bir bölümünü temsil eden iğne biyopsi örneğinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi her zaman tüm karaciğer dokusunun durumunu yansıtmayabilir.
- ✓ EASL 2017 kılavuzunda, **HBV DNA > 2000 IU/ml ve ALT düzeyi normal** olan hastalarda iğne biyopsi işleminin yerine öncelikle **non-invazif tanı testlerinin** kullanılması gerektiği vurgulanmıştır



Copyright ©The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

World J Gastroenterol. Mar 28, 2018; 24(12): 1312-1320

Published online Mar 28, 2018. doi: [10.3748/wjg.v24.i12.1312](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i12.1312)

Serum interleukin-34 level can be an indicator of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection

Yin-Qiu Wang, Wen-Jun Cao, Yu-Feng Gao, Jun Ye, Gui-Zhou Zou

Yin-Qiu Wang, Wen-Jun Cao, Yu-Feng Gao, Jun Ye, Gui-Zhou Zou, Department of Infectious Disease, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

- Yapılan bu çalışmada,
- Serum IL-34 düzeyi ≥ 15.83 pg/ml olmasının, ciddi fibrozu tanımlamada %86.6 duyarlılığa ve %78.7'lik bir özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir

Tartışma



- ✓ Bizim çalışmamızda ise ROC analizinde **fibrozis ≥ 2** tahmin etmede IL-34 parametresine ait **cut off değeri 8.1** pg/ml olarak alındığında
 - Duyarlılık %88.24
 - Özgüllük %86.36
- ✓ Bu çalışmada KHB tanılı hastalarda serum IL-34 düzeylerindeki artışın, karaciğer inflamasyonu (**HAI**) ve **fibrozisindeki ilerleme ile korele** olduğu gösterildi

> *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):678-86. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.016.

Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load

Uchenna H Iloeje ¹, Hwai-I Yang, Jun Su, Chin-Lan Jen, San-Lin You, Chien-Jen Chen;
Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV)
Study Group

Affiliations + expand

PMID: 16530509 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.016

FULL TEXT LINKS

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

ACTIONS

“ Cite

▢ Collections

- HBV DNA, viral replikasyonun göstergelerinden biri
- Bu çalışmada, **HBV DNA'nın yüksek olması**, artmış viral replikasyon göstergesi kabul edilerek fibrozis gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır

Iloeje UH, et al. *Gastroenterology*. 2006;130(3):678-86.

Tartışma

- ✓ Çalışmamızda da benzer şekilde HBV-DNA değeri 2.000-20.000 IU/mL olan gruptaki hastaların **%4,1**'inin, HBV-DNA değeri >20.000 IU/mL olan gruptaki hastaların ise **%26,8**'inin **fibrozis değeri 2 ve üzeri bulundu.**
- ✓ HBV-DNA düzeyi düşük saptanan grubun serum IL-34 ortanca değeri **6,00 pg/ml** iken HBV-DNA >20.000 IU/mL olan grupta serum IL-34 ortanca değeri **7,25 pg/ml** bulundu.
- ✓ HBV-DNA ile birlikte serum IL-34 ölçümünün karaciğerde meydana gelen inflamasyon ve fibrozisi tahmin etmede kullanılabileceği değerlendirildi.



ORIGINAL RESEARCH

The Performance of a 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Technique for Predicting Different Stages of Liver Fibrosis Using Transient Elastography as the Control Method

Bende, Felix MD, PhD; Sporea, Ioan MD, PhD; Şirli, Roxana MD, PhD; Nistorescu, Silviu MD, PhD; Fofiu, Renata MD, PhD; Bâldea, Victor MD, PhD; Popescu, Alina MD, PhD



Cite



Share



Favorites

- 171 hastanın dahil edildiği çalışmada,
- $F \geq 2$ için en iyi cut off değeri 6.9 kPa
 - Duyarlılık: %85.8
 - Özgüllük: %90.2
- $F \geq 3$ için 8.2 kPa
 - Duyarlılık: %85.8
 - Özgüllük: %86.8

Tartışma

- Bizim çalışmamızda ise Fibrozis ≥ 2 tahmin etmede yapılan ROC analizinde SWE'ye göre karaciğer fibrozis parametresine ait **AUC değeri 0,939** olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- **Cut off değeri 8,18 kPa** olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %87,50 olarak elde edildi.



Noninvasive Methods to Assess Liver Disease in Patients With Hepatitis B or C

Laurent Castera [✉](#) [✉](#)

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.017>

- **Bu** çalışmada, SWE yönteminin özellikle **obez** bireylerde ölçüm tekniğinin cilt altı yağ dokudan etkilenmesi nedeniyle yaklaşık **%20 başarısızlık** oranına sahip olduğu vurgulanmıştır.

Tartışma

- Çalışmamızda da SWE ölçümü için **obezitenin** karıştırıcı bir faktör olabileceği düşünülerek hastalar BMI değerine göre **üç gruba** ayrıldı.
- Özellikle BMI değeri ≥ 30 olan hastalarda, SWE ölçüm değerlerinin, karaciğer fibrozis evresini olduğundan daha yüksek tahmin ettiği görüldü.
- SWE'nin fibrozisi belirlemede **obezitenin potansiyel karıştırıcı bir faktör** olabileceği düşünüldü.

Tartışma

✓ Çalışmamızın kısıtlılıkları;

- Gruplar arasında fibrozis değerlerinin eşit olarak dağıtılamaması,
- İleri evre fibrozis hastalarının olmaması,



Sonuç ve Öneriler



- ✓ Sonuç olarak serum IL-34 ve SWE ölçümünün hepatik fibrozisin belirlenmesinde **yüksek tanısal performansa** sahip olduğu görüldü.
- ✓ **Fibrosis ≥ 2** tahmin etmede yapılan ROC analizinde ise;
 - ✓ **SWE** cut off değeri **8,18 kPa**,
 - ✓ **IL-34** cut off değeri **8,1 pg/ml** olarak bulundu.

Sonuç ve Öneriler



- ✓ **BMI değeri ≥ 30** olan hastaların fibrozis ve HAI gruplarına göre SWE ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark **bulunmamıştır**
- ✓ SWE'nin fibrozisi ve HAI'yi belirlemede **obezitenin potansiyel karıştırıcı bir faktör** olabileceği düşünüldü