

DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA ALFA FETOPROTEİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Alpha Fetoprotein Results in Chronic Hepatitis C Patients Who Received Directly Acting Antiviral Treatment

Ahmet AKTAŞ¹ , Engin ALTINKAYA² 

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., SİVAS, TÜRKİYE

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Gastroenteroloji B.D., SİVAS, TÜRKİYE

ÖZET

ABSTRACT

Amaç: Kronik hepatit C tanılı hastalarda doğrudan etkili antiviral ilaç tedavisi sonrasında nekroinflamasyonun bir göstergesi olan alfa fetoprotein değerinde meydana gelen değişimi saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde değerlendirilip kronik hepatit C tanısı ile direkt etkili antiviral tedavi başlanan 294 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Aldıkları direkt etkili antiviral tedavilerine göre; sofosbuvir/Ledipasvir ± ribavirin tedavisi alan hastalar 1. grup (n=114), paritaprevir + ritonavir/ombitasvir ± dasabuvir ± ribavirin tedavisi alan hastalar 2. grup (n=180) olarak iki ana grupta değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesindeki ortalama alfa fetoprotein değeri 8.25±10.82 ng/ml, tedavi bitimindeki ortalama alfa fetoprotein değeri ise 5.14±10.80 ng/ml olarak saptanmış ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Birinci grupta tedavi bitimindeki alfa fetoprotein değerinde tedavi öncesi değere göre anlamlı düşme gözlenirken (p<0.01), 2. grupta hafif düşme gözlenmiş; ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.175).

Sonuç: Çalışmamızda kronik hepatit C tanılı hastalarda güncel antiviral tedaviler ile nekroinflamasyonun bir göstergesi olan alfa fetoprotein değerlerinde gerileme olduğu saptanmış ve direkt etkili antiviral ile tedavi sonrası erken dönemde fibroziste anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Alfa fetoprotein, direkt etkili antiviral ajanlar, kronik hepatit C

Objective: It is to detect a change in the value of alpha fetoprotein, which is an indicator of necroinflammation after direct effective antiviral drug therapy in patients diagnosed with chronic hepatitis C.

Material and Methods: In our study, the data of 294 patients who were evaluated in the Gastroenterology outpatient clinic of Cumhuriyet University Faculty of Medicine between January 2015 and January 2020, and who were diagnosed with chronic hepatitis C and started direct-acting antiviral treatment, were retrospectively analyzed. Patients were evaluated in 2 main groups according to the direct acting antiviral treatments they received. Patients who received sofosbuvir + ledipasvir ± ribavirin treatment were the first group (n=114) and the patients who received paritaprevir + ritonavir/ ombitasvir ± dasabuvir ± ribavirin treatment were the second group (n=180).

Results: The mean alpha fetoprotein value of the patients before treatment was 8.25±10.82 ng/ml and the mean alpha fetoprotein value at the end of the treatment was 5.14±10.80 ng/ml and this change was statistically significant (p<0.01). In the first group, alpha fetoprotein values at the end of treatment decreased significantly compared to the pretreatment value (p<0.01), whereas in the second group a slight decrease was observed. However, this decrease was not statistically significant (p=0.175).

Conclusion: In our study, it was determined that alpha-fetoprotein values, which is an indicator of necroinflammation, decreased with current antiviral treatments in patients with chronic hepatitis C, and a significant improvement in fibrosis was observed in the early period after treatment with direct-acting antiviral.

Keywords: Alpha fetoprotein, chronic hepatitis C, direct acting antiviral agents



Yazışma Adresi / Correspondence:
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., SİVAS, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 5309623735
Geliş Tarihi / Received: 28.01.2021

Dr. Ahmet AKTAŞ
E-posta / E-mail: ahmetaktas0142@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 01.04.2021

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, dünya çapında yaklaşık 71 milyon kronik enfekte bireyle birlikte kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir (1). HCV hem akut hem de kronik hepatite neden olabilir. Akut süreç kendi kendini sınırlarken nadiren karaciğer yetmezliğine neden olur ve genellikle kronik enfeksiyonlara yol açar (2). Kronik hepatit gelişen hastalar ekstrahepatik hastalıklar, kompanse ve dekompanse siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi için risk altındadır. HCV ile enfekte olmuş kişilerin tahmini %10-15'inde, ilk 20 yıl içerisinde siroz gelişir. Sirozu olan kişilerde HCC geliştirme riski daha yüksektir (%1-5) (3,4).

HCV'nin 6 ana genotipi ve 50'den fazla alt tipi tanımlanmıştır. En yaygın alt tipleri 1a, 1b, 2a ve 2b'dir. Diğerlerinden farklı olan sporadik viral izolatlar, yedinci ve sekizinci genotip olarak sınıflandırılmıştır (5). HCV genotiplerinin belirgin bir coğrafi dağılımı vardır. Genotip-1a, 1b, 2a, 2b ve 3a alt tipleri küresel dağılım gösterirken diğer genotipler belirli bölgelerle sınırlıdır (6,7). HCV genotipinin belirlenmesi, tedavi rejimleri, doz ve tedavi süresi genotiplere göre değiştiğinden, tedavi hakkında karar vermede esastır (8).

Kronik hepatit C enfeksiyonunda tedavinin amacı, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra saptanamayan bir RNA seviyesi olarak tanımlanan kalıcı bir virolojik yanıtın (KVY) elde edilmesi ile öngörülen HCV RNA'nın yok edilmesi ve buna bağlı olarak hepatik nekroinflamasyon, fibrozis, siroz, dekompanse siroz, HCC, şiddetli ekstrahepatik belirtiler ve ölüm dahil olmak üzere HCV ilişkili hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini arttırmak ve hasarı azaltmaktır. KVY, uzun süreli takip sırasında %97-100 oranında HCV RNA negatif olma şansı ile ilişkilidir ve bu nedenle HCV enfeksiyonunun tedavisi olarak düşünülebilir (9-12).

Direkt etkili antiviral ajanlar (DEA), virüsün spesifik yapısal olmayan proteinlerini hedef alan ve viral

replikasyon ve enfeksiyonun bozulmasına neden olan moleküllerdir. Etki mekanizmaları ve terapötik hedefleri ile tanımlanan dört DEA sınıfı vardır. Bunlar; NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS5B nükleozid polimeraz inhibitörleri, NS5B non-nükleozid polimeraz inhibitörleri, NS5A inhibitörleridir (13,14).

Alfa fetoprotein (AFP), akut ve kronik viral hepatit gibi benign karaciğer hastalıkları ve toksik karaciğer hasarlanmalarında yükselmekle birlikte, belirgin yüksek değerleri hepatoselüler karsinom tanısı açısından anlamlıdır (15).

Çalışmamızın amacı; kronik hepatit C tanılı hastalarda doğrudan etkili antiviral ilaç tedavisi sonrasında nekroinflamasyonun bir göstergesi olan AFP değerinde olumlu veya olumsuz yönde değişim olup olmadığını saptamaktır. Bu sayede kronik hepatit C tedavisi ile sadece hastalığın ortadan kaldırılması değil aynı zamanda daha önceden karaciğerde oluşturduğu tahribatın da geriye dönüp dönmediğini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde değerlendirilip anti-HCV ve HCV-RNA pozitif olan kronik hepatit C tanısı ile takipli ve DEA tedaviler ile güncel tedavi almış olan 294 hastanın, retrospektif olarak hastane sisteminde kayıtlı klinik, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri incelenerek yapıldı. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 22.05.2019, sayı no: 2019-05/11) onay alındı.

18 yaş üzerinde olan, en az 6 ay veya daha uzun süre HCV RNA pozitifliği olan, tedavi naif veya deneyimli olan, sirozu olan ya da olmayan, poliklinik takiplerinde antiviral tedavi kararı verilmiş ve tedavisini tamamlamış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dekompanse karaciğer sirozu olan, karaciğer nakli yapılmış olan, rutin hemodiyalize giren, 18 yaşından küçük olan, gebe

olan, HIV koenfeksiyonu olan ve antiviral tedaviyi düzenli kullanmayan hastalar çalışmadan dışlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 25.0 programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler bağımlı gruplarda T testi ile, normal dağılım göstermeyen veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Sayımla elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Ki kare testi kullanıldı. HCV-RNA düzeyleri tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. Veriler HCV-RNA düzeyleri için median, diğer ölçümler için "aritmetik ortalama ± standart sapma" şeklinde gösterildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza, Gastroenteroloji Polikliniğinde kronik hepatit C tanısı ile takipli, DEA ile 12-24 haftalık güncel antiviral tedavi almış ve tedavisini tamamlamış olan 294 hasta dahil edildi. Hastalar aldıkları DEA tedavilerine göre 2 ana grupta değerlendirildi. Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin tedavisi alan hastalar 1. grup (n=114), paritaprevir + ritonavir/ombitasvir ± dasabuvir ± Ribavirin tedavisi alan hastalar 2. grup (n=180) olarak ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 287 (%98.6) hastada tedavi sonrası 12. Haftada (KVY12) HCV-RNA saptanamamış olup 4 (%1.4) hastada HCV-RNA pozitif saptanmıştır. Her iki grup arasında KVY12 oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.644$) (Tablo 1).

Tablo 1: Hastalarda tedavi sonrası 12. haftada HCV-RNA pozitifliği

	KVY12 durumu (%)		p
	Negatif	Pozitif	
1. grup	111 (%98.2)	2 (%1.8)	0.644
2. grup	176 (%98.9)	2 (%1.1)	
Tüm hastalar	287 (%98.6)	4 (%1.4)	

Hastaların demografik verileri ve gruplara göre dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir. Çalışmaya alınan 294 hastanın yaş ortalaması 63.15 ± 10.28 yıl olup 121'ini erkekler (%41.2), 173'ünü kadınlar (%58.8) oluşturmaktadır. Yaş ortalaması 1. grupta 63.89 ± 9.56 yıl ve 2. grupta 62.68 ± 10.71 yıl olarak saptanmış, gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.311$). 1. gruptaki hastaların 49'u erkek (%43), 65'i kadın (%57) ve 2. gruptaki hastaların 72'si erkek (%40), 108'i kadın (%60) olup cinsiyet açısından da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.613$). Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 28.47 ± 4.25 kg/m^2 'dir. 1. grupta ortalama VKİ 29.17 ± 3.85 kg/m^2 ve 2. grupta 28.03 ± 4.44 kg/m^2 olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.025$).

Çalışmaya alınan hastaların 147'si tedavi deneyimsiz (%50), 147'si tedavi deneyimli (%50) olarak saptanmıştır. 1. grupta tedavi deneyimsiz ve tedavi deneyimli hastalar sırasıyla 46 (%40.4), 68 (%59.6) ve 2. grupta 101 (%56.1), 79 (%43.9) olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.008$). Hastaların 243'ü 12 haftalık tedavi (%82.7), 51'i 24 haftalık tedavi (%17.3) almıştır. 1. grupta 12 haftalık ve 24 haftalık tedavi alan hastalar sırasıyla 63 (%55.3), 51 (%59.6) ve 2. grupta 180 (%100), 0 (%0) olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 198'i non-sirotik (%67.3), 77'si Child-A siroz (%26.2), 19'u Child-B siroz (%6.5) olarak saptanmıştır. 1. gruptaki hastaların

45'i non-sirozik (%39.5), 54'ü Child-A siroz (%47.4), 15'i Child-B siroz (%13.2) ve 2. gruptaki hastaların 153'ü nonsirozik (%85), 23'ü Child-A siroz (%12.8), 4'ü Child-B siroz (%2.2) olarak saptanmıştır. Siroz durumu açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 3).

HCV genotiplerine göre incelendiğinde 294 hastanın 23'ünün genotip 1a (%7.8), 202'sinin genotip 1b (%68.7) ve 69'unun genotip 4 (%23.5) olduğu görülmüştür. 1. gruptaki hastaların 12'si genotip 1a (%10.5), 74'ü genotip 1b (%64.9) ve 28'i genotip 4 (%24.6); 2. gruptaki hastaların 11'i genotip 1a (%6.1), 128'i genotip 1b (%71.1) ve 41'i genotip 4 (%22.8) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.329$) (Tablo 4).

HCV-RNA sonuçları incelendiğinde tüm hastaların tedavi öncesi median HCV-RNA düzeyi 1.170.000 IU/ml, 4. hafta, tedavi sonu ve tedaviden 12 hafta sonra median HCV-RNA düzeyleri ise negatif saptanmıştır. Tedavi sonrası HCV-RNA düzeylerinde anlamlı gerileme olduğu görülmüştür ($p<0.001$). 1. grup ve 2. grupta tedavi öncesi median HCV-RNA değerleri sırasıyla 948.000 ve 128.500 IU/ml olarak gözlenmiş; 4. hafta, tedavi sonu ve tedaviden 12 hafta sonra ortalama HCV-RNA düzeyleri ise her iki grupta da negatif olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası HCV-RNA düzeylerindeki değişim açısından her iki grupta da anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 5).

Hastalara ait tedavi öncesi ve bitimindeki aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz, gama glutamil transferaz, total bilirubin, albümin, trombosit, protrombin zamanı (PT), international normalized ratio (INR), kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve AFP ortalama

değerleri Tablo 5'te belirtilmiştir. Buna göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesinde ve tedavi bitiminde ortalama AST değerleri sırasıyla 54.29 ± 33.75 U/L ve 25.15 ± 13.00 U/L olarak saptanmış, tedavi sonunda AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu görülmüştür ($p<0.01$). İki grup birbirinden ayrı değerlendirildiğinde her iki gruptaki tedavi sonrası AST değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.01$ ve $p<0.01$).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitiminde ortalama ALT değerleri sırasıyla 51.85 ± 35.52 U/L ve 19.77 ± 12.75 U/L olarak saptanmış, tedavi sonrasında ALT değerlerinde anlamlı düşme olduğu görülmüştür ($p<0.01$). İki grup birbirinden ayrı değerlendirildiğinde her iki grupta tedavi sonrası ALT değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.01$ ve $p<0.01$).

Hastaların tedavi öncesindeki ortalama PT değeri 11.57 ± 4.32 sn, tedavi bitimindeki ortalama PT değeri ise 11.40 ± 3.68 sn olarak saptanmış ve istatistiksel olarak bu değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0.257$). Her iki grupta da tedavi sonrası PT değerinde tedavi öncesi değere göre hafif düşme gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.766$ ve $p=0.136$).

Hastaların tedavi öncesindeki ortalama AFP değeri 8.25 ± 10.82 ng/ml tedavi bitimindeki ortalama AFP değeri ise 5.14 ± 10.80 ng/ml olarak saptanmış ve istatistiksel olarak bu değişim anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). 1. grupta tedavi bitimi AFP değerinde tedavi öncesi değere göre anlamlı düşme gözlenirken ($p<0.01$), 2. grupta hafif düşme gözlenmiş; ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.175$) (Tablo 6).

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri

Kişisel özellikler	Tüm hastalar (n=294)	1. Grup (n=114)	2. Grup (n=180)	p
Yaş, yıl	63.15±10.28	63.89±9.56	62.68±10.71	0.311
Erkek (sayı, %)	121 (%41.2)	49 (%43.0)	72 (%40.0)	0.613
Kadın (sayı, %)	173 (%58.8)	65 (%57.0)	108 (%60.0)	
Ortalama VKİ (kg/m ²)	28.47±4.25	29.17±3.85	28.03±4.44	0.025*
VKİ (normal) (kg/m ²) (sayı, %)	58 (%19.7)	15 (%13.2)	43 (%23.9)	0.078
VKİ (fazla kilolu) (kg/m ²) (sayı, %)	147 (%50.0)	61 (%53.5)	86 (%47.8)	
VKİ (obez) (kg/m ²) (sayı, %)	89 (%30.3)	38 (%33.3)	51 (%28.3)	
Tedavi deneyimsiz (sayı, %)	147 (%50.0)	46 (%40.4)	101 (%56.1)	0.008*
Tedavi deneyimli (sayı, %)	147 (%50.0)	68 (%59.6)	79 (%43.9)	
12 hafta tedavi	243 (%82.7)	63 (%55.3)	180 (%100.0)	<0.001*

Tablo 3: Hastaların siroz durumu

	Siroz durumu			p
	Non-sirotik	Child-A	Child-B	
1. grup	45 (%39.5)	54 (%47.4)	15 (%13.2)	
2. grup	153 (%85.0)	23 (%12.8)	4 (%2.2)	<0.001
Tüm hastalar	198 (%67.3)	77 (%26.2)	19 (%6.5)	

Tablo 4: Hastaların genotip dağılımı

	Genotip dağılımı			p
	1a	1b	4	
1. grup	12 (%10.5)	74 (%64.9)	28 (%24.6)	
2. grup	11(%6.1)	128 (%71.1)	41 (%22.8)	0.329
Tüm hastalar	23 (%7.8)	20 (%68.7)	69 (%23.5)	

Tablo 5: HCV-RNA sonuçları

	HCV-RNA düzeyleri (IU/ml) median			
	Tedavi öncesi	4. hafta	Tedavi sonu (12 veya 24. hafta)	Tedavi sonrası (24 veya 36. hafta)
1. grup	948.000	-	-	-
2. grup	1.285.000	-	-	-
Tüm hastalar	1.170.000	-	-	-

p<0.001 Tüm hastalar için tedavi öncesi HCV RNA düzeyi ile tedavinin 4, 12 ve 24 haftaları ile tedavi sonrası 24, 36. hafta HCV RNA düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı

Tablo 6: Laboratuvar sonuçları

Laboratuvar bulguları		1. grup	2. grup	Tüm hastalar
AST (mg/dl)	TÖ	63.01±38.74	48.74±28.91	54.29±33.75
	TS	27.96±12.30*	23.36±13.14*	25.15±13.00*
ALT (mg/dl)	TÖ	57.40±29.28	48.31±32.53	51.85±35.52
	TS	21.84±11.86*	18.46±13.14*	19.77±12.75*
ALP (IU/L)	TÖ	108.27±40.08	98.50±35.58	102.23±37.60
	TS	100.99±36.98*	98.14±46.26	99.23±42.91
GGT (IU/L)	TÖ	76.70±70.86	69.38±65.48	72.16±67.54
	TS	39.87±41.87*	29.39±24.29*	33.36±32.44*
T.B (mg/dl)	TÖ	1.21±0.70	0.86±0.48	0.99±0.60
	TS	1.09±0.66*	1.50±9.71	1.34±7.64
Albümin (mg/dl)	TÖ	3.64±0.64	4.01±0.51	3.88±0.58
	TS	3.89±0.64*	4.26±0.74*	4.12±0.73*
Platelet (hücre/ml)	TÖ	153723.68±76338	203270.95±78293	183993.17±81101
	TS	167092.11±81519*	215701.12±77277*	196788.40±82313*
PT (saniye)	TÖ	12.21±5.97	11.19±2.90	11.57±4.32
	TS	12.11±4.80	10.98±2.75	11.40±3.68
INR	TÖ	1.21±0.44	1.06±0.12	1.12±0.33
	TS	1.19±0.38	1.05±0.18	1.10±0.28
S. Kre (mg/dl)	TÖ	0.83±0.23	0.83±0.48	0.83±0.42
	TS	0.81±0.22	0.83±0.45	0.83±0.40
eGFR (>60 normal)	TÖ	93.86±21.67	89.52±20.35	90.83±20.80
	TS	96.28±26.52	89.93±21.22	91.84±23.06
AFP (ng/ml)	TÖ	10.69±16.46	7.12±6.56	8.25±10.82
	TS	4.74±2.11*	5.33±13.01	5.14±10.80*

*= p<0.05

Alanine transaminase (ALT), Aspartate transaminase (AST), Alkaline phosphatase (ALP), Gamma-glutamyltransferase (GGT), Total Bilirubin (TB), Protrombin Zamanı (PT), International Normalized Ratio (INR), Serum Kreatinin (S. Kre), Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), Alpha Fetoprotein (AFP)

TARTIŞMA

HCV dünya genelinde 130-150 milyon kişiyi etkiler. Etkilenen bireylerin çoğu, kronik bir enfeksiyon geliştirir ve bunların yaklaşık %30'unda, enfeksiyondan sonraki 20 ila 30 yıl içinde siroz gelişir. Son dönem karaciğer hastalığı, portal hipertansiyonun çeşitli belirtileri ve HCC, HCV ile ilişkili sirozun yıkıcı komplikasyonlarıdır ve karaciğer transplantasyonu yapılmadığında çok yüksek mortalite ile ilişkilidir. HCV enfeksiyonu ve buna bağlı komplikasyonlar, dünya çapında toplum ve sağlık sistemleri için büyük bir ekonomik zarara neden olmaktadır (16). HCV tedavisinin birincil amacı KVV elde etmektir. KVV, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra saptanamayan HCV RNA seviyesi olarak tanımlanır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda KVV'nin başarısı, bir dönüm noktasını temsil eder, çünkü enfeksiyonun ortadan kaldırılması, karaciğer histolojisindeki iyileşme, yaşam kalitesindeki iyileşme ve siroz ile HCC riskinde azalma ile ilişkilidir (17).

Artmış serum AFP düzeyleri esas olarak HCC'nin varlığına bağlı olsa da çeşitli kronik karaciğer hastalıkları ve hepatik rejenerasyonla da ilişkilendirilmiştir. Birkaç küçük çalışma, serum AFP yükselmesinin hastalarda siroz (yani evre IV fibrozis) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle steatoz ve fibrozis varlığında akut ve kronik HCV'de yükselmekte olup AFP'nin serumda yükselmesi ile karaciğer fibrozunun ilerlemesi arasındaki ilişki, kronik hepatit C enfeksiyonunda özel olarak belirlenmiştir (18).

Tada ve arkadaşlarının 2017 yılında kronik hepatit C'li DEA tedavisi alan 210 hastayla yapmış olduğu bir çalışmada; hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası AFP değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası AFP değerlerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmış ($p<0.001$) (19). Bizim çalışmamızda da 1. grupta tedavi bitimi AFP değerinde tedavi öncesi değere göre anlamlı düşme gözlenirken ($p<0.01$), 2. grupta hafif düşme gözlenmiş; ancak bu düşüş istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır. 2. gruptaki AFP değerindeki istatistiksel olarak anlamlı düşme olmaması hastaların daha önceki tedavi deneyimsizliği, non sirotik hasta grubu olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Hu KQ ve arkadaşlarının 2004 yılında 357 kronik hepatit C'li hastalarda yapmış olduğu çalışmada; tek değişkenli analiz sonucunda, evre III/IV fibrozis, yüksek AST ve INR'nin yüksek AFP ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Evre III fibrozis olan hastalarda AFP'nin %24.5 oranında yükseldiği tespit edilmiştir. Tek değişkenli analiz hepatik steatozun yüksek serum AFP ile ilişkili olma eğiliminde olduğunu göstermesine rağmen, çok değişkenli analiz bu ilişkinin diğer klinik değişkenlerden etkilendiğini göstermiştir. 15.0 µg/L serum AFP düzeyinin, duyarlı olmasa da (%22.8) %79.6 pozitif prediktif değeri ile evre III/IV fibrozis için çok spesifik olduğu (%94.5) saptanmıştır. Bu nedenle, yüksek serum AFP'nin, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda evre III/IV hepatik fibrozis için ek bir klinik ipucu sağlayacağı düşünülmüştür. Bu çalışma HCV ile enfekte olmuş hastalarda serum AFP yükselmesinin hafif olduğunu, ancak kalıcı olabileceğini göstermiştir (20). Bayati ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; 17.8 µg/L'lik bir serum AFP seviyesinin sirozu saptamada duyarlılığı %35, özgüllüğü ise %98.6 olarak saptanmıştır (21).

2008 yılında Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise; yüksek serum AFP prevalansı (≥ 13.6 µg/L) %28.4 (29/102) idi. Hepatik steatoz (\geq %5 hepatositler), hepatik fibroz (\geq evre II), ürik asit ≥ 6.3 mg/dL, AST ≥ 40 IU/L, albümin < 3.5 g/dL ve açlık plazma glukozu < 126 mg/dL, çok değişkenli analizde yüksek AFP ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Kronik hepatit C'de 15.6 µg/L serum AFP düzeyi hepatik steatoz için %34.3 duyarlı ve %83.6 spesifik, \geq evre II hepatik fibroz için ise %28.2 duyarlı ve %95.8 spesifik idi (22).

Literatürde Peg-INF + RBV tedavisi alan kronik hepatit C tanılı hastalar ile tedavi sonu ve tedavi sonrası uzun

fibrozis değişimlerinin takibini içeren çok sayıda çalışma bulunmasına karşın DEA tedavileri ile yapılmış çalışmalar nadirdir. Çalışmamızın ana kısıtlılığı AFP iyileşmesinin ağırlıklı olarak fibrozisin gerilemesiyle veya nekroinflamatuvar aktivitenin çözümlülüğü ile ilişkili olup olmadığını doğrulayan histolojik kanıtların, karaciğer biyopsisinin komplikasyon olasılığı ve hasta uyumsuzluğu ile invaziv olması nedeniyle bulunmayışıdır.

Çalışmamızda kronik hepatit C tanılı hastalarda güncel antiviral tedaviler ile AFP değerlerinde gerileme olduğu saptanmış ve histolojik kanıtlarımız olmamakla birlikte DEA ile tedavi sonrası erken dönemde fibroziste iyileşme sağlanabileceği öngörülmüştür. Yapılacak histolojik çalışmalarla konunun araştırılması ve desteklenmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların katkı oranı beyanı: Anafikir/planlama, araştırma ve/veya makale için fikir ya da hipotezin oluşturulması, sonuçlara ulaşmaya uygun olacak yöntemin planlanması: EA; Analiz/yorum bulguların mantıklı açıklaması ve sunumu için sorumluluk alınması: EA, AA; Veri sağlama, deneylerin yapılması, hastaların takibi, verilerin düzenlenmesi ve bildirilmesi için sorumluluk alınması: EA, AA; Yazım, makalenin tümünün veya asıl bölümünün yaratılması için sorumluluk alınması: EA, AA; Gözden geçirme ve düzeltme, makalenin teslim edilmeden önce sadece imla ve dil bilgisi açısından değil, aynı zamanda entelektüel içerik açısından yeniden incelenmesi: EA, AA; Onaylama, makalenin son haline onay verilmesi: EA, AA.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 22.05.2019, sayı no: 2019-05/11.

KAYNAKLAR

1. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C virus diagnosis and the holy grail. *Infectious Disease Clinics*. 2018;32(2):425-45.
2. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World Journal of Hepatology*. 2018;10(2):186-212.
3. Meringer H, Shibolet O, Deutsch L. Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: Should we change the paradigm? *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(29):3929-40.
4. Alter HJ. The Gordon Wilson lecture: the hepatitis C virus: from Hippocrates to cure. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2019;130:104.
5. Ferreira AR, Ramos B, Nunes A, Ribeiro D. Hepatitis C virus: evading the intracellular innate immunity. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3):790.
6. Zajac M, Muszalska I, Sobczak A, Dadej A, Tomczak S, Jelińska A. Hepatitis C–New drugs and treatment prospects. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;165:225-49.
7. Coppola N, Alessio L, Onorato L, Sagnelli C, Macera M, Sagnelli E et al. Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. *Infectious Diseases of Poverty*. 2019;8(1):1-10.
8. Duran AÇ, Çetinkaya ÖK, Sayiner AA, Şeydaoğlu G, Özkarataş E, Abacıoğlu H. Changes on Hepatitis C virus genotype distribution in Western Turkey: Evaluation of twelve-year data. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2020;31(2):128-35.
9. Younossi ZM, Racila A, Muir A, Bourliere M, Mangia A, Esteban R et al. Long-term patient centered outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C after achieving sustained virologic

- response. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;S1542-3565(21)00076-8.
10. Zhang M, Zhang L, Li H, Chen Z, Luo A, Liu B et al. Circulating T follicular helper cells are associated with rapid virological response in chronic hepatitis C patients undergoing peginterferon therapy. *International Immunopharmacology.* 2016;34:235-43.
 11. Khan SZ, Talha MU, Iftikhar B, Noor A, Laique T, Latif A et al. Induction of combination therapy for the management of hepatitis C: An observational study. *Cureus.* 2020;12(9) e10259.
 12. Wright C, Cogger S, Hsieh K, Goutzamanis S, Hellard M, Higgs P. "I'm obviously not dying so it's not something I need to sort out today": Considering hepatitis C treatment in the era of direct acting antivirals. *Infection, Disease & Health.* 2019;24(2):58-66.
 13. Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver International.* 2018;38(Suppl 1):7-13.
 14. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular Aspects of Medicine.* 2019;65:37-55.
 15. Manuc D, Preda CM, Sandra I, Baicus C, Cerban R, Constantinescu I et al. Signification of serum alpha-fetoprotein levels in cases of compensated cirrhosis and hepatitis C virus without hepatocellular carcinoma. *Journal of Medicine and Life.* 2020;13(1):68-74.
 16. Khatun M, Ray RB. Mechanisms underlying hepatitis C virus-associated hepatic fibrosis. *Cells.* 2019;8(10):1249.
 17. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *Journal of Infection and Public Health.* 2020;13(5):773-83.
 18. Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: expert review. *Gastroenterology.* 2019;156(8):2149-57.
 19. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S et al. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2017;32(12):1982-8.
 20. Hu K-Q, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):860-5.
 21. Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Serum alpha-fetoprotein levels and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology.* 1998;93(12):2452-6.
 22. Chen C-H, Lin S-T, Kuo C-L, Nien C-K. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology.* 2008;55(85):1423-7.