

# Usporedba biokemijskih bodovnih sustava i tranzijentne elastografije u procjeni fibroze u bolesnika s kroničnim hepatitisom C

---

**Tatalović, Tanja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:821122>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tanja Tatalović

USPOREDBA BIOKEMIJSKIH BODOVNIH SUSTAVA I TRANZIJENTNE  
ELASTOGRAFIJE U PROCJENI FIBROZE U BOLESNIKA S KRONIČNIM  
HEPATITISOM C

Diplomski rad

Rijeka, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tanja Tatalović

USPOREDBA BIOKEMIJSKIH BODOVNIH SUSTAVA I TRANZIJENTNE  
ELASTOGRAFIJE U PROCJENI FIBROZE U BOLESNIKA S KRONIČNIM  
HEPATITISOM C

Diplomski rad

Rijeka, srpanj, 2020.

**Mentor rada: Prof.dr.sc Sandra Milić, dr.med.**

Diplomski rad ocjenjen je dana 23. lipnja 2020. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.

2. Prof.dr.sc. Srđan Novak, dr.med.

3. Prof. dr. sc. Dražen Kovač, dr.med.

Rad sadrži 27 stranica, 0 slika, 6 tablica, 20 literaturnih navoda.

*Hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Sandri Milić na trudu i pomoći pri odabiru ovoga diplomskog rada. Hvala i na tome što ste mi bili podrška i pravi profesorski i liječnički uzor, ne samo za vrijeme studiranja, nego i u daljnjoj profesionalnoj izobrazbi.*

*Veliko hvala mojoj obitelji, mojoj majci i mome ocu, na bezuvjetnoj potpori, razumijevanju i ohrabrivanju za vrijeme studija.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1-9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	10
3. ISPITANICI I METODE.....	11-13
4. REZULTATI.....	14-18
5. RASPRAVA.....	19-20
6. ZAKLJUČAK.....	21
7. SAŽETAK.....	22
8. SUMMARY.....	23
9. REFERENCE.....	24-26
10. ŽIVOTOPIS .....	27

## Popis skraćenica i akronima

- AAT- alfa-fetoprotein
- AMA- antimitohondrijalna protutijela
- ANA- antinuklearna protutijela
- AST- aspartat-aminotransferaza
- ALT- alanin- aminotransferaza
- ALP- alkalna fosfataza
- APRI- *AST to Platelet Ratio Indeks*
- CEA- karcinoembrionalni antigen
- CRP- C-reaktivni protein
- FIB-4- *Fibrosis-4*
- GGT- gama-glutamil-transferaza
- HBV- virus hepatitisa B
- HDV- virus hepatitisa D
- HCC- hepatocelularni karcinom
- HCV- virus hepatitisa C
- HCV RNA- virusna RNA molekula
- HCV Ag- antigen hepatitisa C
- Anti HCV- protutijela na hepatitis C
- LKM- antitijela na mikrosome jetre i bubrega
- PV- protrombinsko vrijeme
- SD- standardna devijacija
- SMA- antitijela na glatku muskulaturu

# 1. UVOD

## 1.1. Anatomija i histologija jetre

Jetra je najveća žlijezda u ljudskom organizmu koja je smještena ispod desnog rebrenog luka, ispod ošita, a lijevi jetreni lobus projicira se u epigastrij i nije prekriven rebrima. Jetra je obavijena Glissonovom čahurom koja čini dio potrbušnice. Gornja jetrena površina (*facies diaphragmatica*) je konveksna, te pristaje u svod ošita, dok je donja površina (*facies visceralis*) slabo konkavna i okrenuta je prema trbušnim organima. Veći dio jetre zauzima *lobus hepaticus dexter*, a manji dio je *lobus hepaticus sinister*, a razdvaja ih *ligamentum falciforme hepatis* pomoću kojeg se jetre povezuje s ošitom i prednjom trbušnom stijenkom. S donjeg ruba srpolikog ligamenta proteže se *ligamentum venosum* koji je ostatak obliteratede umbilikalne vene (*ductus venosus*). Izuzev spomenutih, postoje još dva manja režnja, *lobus quadratus* ventralno i *lobus caudatus* dorzalno. (1)

Organi koji su u kontaktu s vicerálnom površinom jetre na njoj proizvode plitke udubine. Želudac se nalazi blizu lijevoga režnja i pomoću gastrohepatičkog ligamenta se povezuje na *ligamentum venosum*. S prednje strane jetre na nju se naslanja desna fleksura debelog crijeva. Dvanaesnik i portalne strukture u odnosu su s jetrom pomoću hepatoduodenalnog ligamenta (*ligamentum hepatoduodenale*) i porte hepatis. Glavne sastavnice porte hepatis su: *a. hepatica propria*, *v. porte hepatis* i *ductus choledochus*. U blizini stražnje strane jetre nalazi se žučni mjehur, šuplji kruškoliki organ koji se putem svog direktnog izdanka, *ductus cysticus* spaja sa *ductus choledochusom*. U svom daljnjem toku, *ductus choledochus* se spaja sa *ductus pancreaticusom* majorom iz gušterače, te se nakon toga otvaraju u duodenum kroz papilu Vateri. (1)



Jetreni parenhim građen je od heksagonalnih režnjića koji se nazivaju *lobuli hepatis*. Između njih se nalazi vezivno tkivo koje čini pregrade. Na tri od šest kutova režnjića smješteni su portalni prostori u kojima se nalazi trijada: *a.interlobularis*, *v.interlobularis* i *ductus interlobularis*. (2)

Jetrene stanice (hepatociti) stvaraju gredice koje se protežu od centralne vene do portalnih prostora. Gredice su u normaloj jetri građene od jednog reda hepatocita. Hepatociti su poligonalnog oblika sa centralno smještenom jezgrom. Vaskularni prostori između dva reda jetrenih stanica nazivaju se sinusoidama. Sinusoide imaju fenestrirane stijenke i građene su od razmaknutih endotelnih stanica, omogućavajući nesmetan prolaz tekućine između krvi i intersticija. U sinusoidama se nalaze specijalizirane stanice monocitno- makrofagnoga sustava- Kupfferove stanice. Između sinusoida i jetrenih stanica nalazi se uski Disseovi prostori u kojima se nalazi nešto veziva i intersticijske stanice (Itove stanice ili miolipocite). (2)

## **1.2.Fiziologija i patologija jetre**

Jetra ima više od 1000 funkcija, i upravo zbog kompleksnosti i važnosti njene funkcije, naziva se „središnjim laboratorijom organizma“. Temeljne jetrene funkcije mogu se podijeliti na: sintetske, ekskretorne i metaboličko- kataboličke funkcije. U jetri se sintetiziraju brojni proteini plazme (90%; sve osim gama-globulina), proteini aktivne faze (primjerice CRP), te gotovo svi čimbenici zgrušavanja krvi. Osim toga, u jetri se pohranjuju brojni vitamini i minerali (vitamini B12, D, K, A, Zn, Cu). (3)

Jetra izlučuje brojne metabolite kroz žuč koju stvaraju hepatociti. Glavne komponentne žuči su: žučne kiseline (50%), bilirubin, kolesterol, lecitin, elektroliti plazme i voda. U žučnom mjehuru se može pohraniti oko 450 ml žuči, jer se prilikom pohrane žuč ugušćuje. Funkcije

žući su izlučivanje otpadnih tvari (bilirubin, suvišak kolesterola) i lučenje žučnih kiselina (emulgiranje i stvaranje micela). (3)

U hepatocitima se metabolizira bilirubin, razgradni produkt hemoglobina, i time se pouspješuje njegovo izlučivanje u žučne vodove. Jetra sudjeluje u metabolizmu masti, ugljikohidrata i proteina i glavno je mjesto detoksikacije u organizmu. Osim toga, u jetri se sintetizira kolesterol, fosfolipidi i lipoproteini i ima mogućnost pretvaranja velikih količina ugljikohidrata u mast. Uz sve to, jetra je jedan od glavnih izvora glukoze koja može nastati glikogenolizom iz glikogena ili glukoneogenezom. Pri gladovanju, glukoza se može sintetizirati iz masnih kiselina, pri čemu se mogu stvoriti i ketonska tijela. Stoga je jetra upravo ta koja puferira i održava normalnu koncentraciju glukoze u krvi. U jetri se kataboliziraju brojne endogene i egzogene tvari koje dolaze putem krvi portalne vene ili arterije hepatike. Jetra detoksicira dušikove spojeve kao što su npr. amonijak koji nastaje razgradnjom bjelančevina u crijevu. I u konačnici, u jetri se kataboliziraju brojni lijekovi, otrovi i druge štetne tvari iz okoliša. (3,5)

Morfološke jetrene promjene najbolje se mogu detektirati biopsijom i mikroskopskim pregledom jetrenog parenhima. Najvažnije patološke promjene su: reverzibilne stanične promjene, apoptoza, nekroza, upala i fibroza. (4)

Reverzibilne stanične promjene uključuju vidljive znakove staničnog oštećenja ili nakupljanje metabolita. One uključuju vakuolarnu ili hidropičnu promjenu, pernatu pretvorbu i masnu promjenu jetre.

Apoptoza je endogeno ili egzogeno uzrokovana programirana stanična smrt jetrenih stanica. Najčešći egzogeni uzroci apoptoze su virusni hepatitisi i lijekovi, a endogeni su metabolički poremećaji. (4,5)

Nekroza zahvaća skupine stanica i lobule. Različita etiologija nekroze uvjetuje različitu lokalizaciju i opseg promjene. U stadijima teškog jetrenog oštećenja reznjića opisujemo

pojam submasivne nekroze, a ukoliko je zahvaćeno > 90% jetrenog parenhima, govorimo o masivnoj nekrozi. Budući da jetra sadržava i lozu upalnih stanica koje zovemo makrofazima (Kupfferove stanice), a uz to u jetru mogu dospjeti i upalne stanice iz krvi, možemo govoriti o upalnim promjenama u jetri. Virusne upale su povezane s infiltratima limfocita i makrofaga, a bakterijske upale i zastoj žuči uzrokuju infiltraciju žučnih vodova i portalnih prostora neutrofilima. (4,5)

Fibroza predstavlja krajnji, najozbiljniji stadij jetrene patologije. Normalna jetra sadržava kolegansko vezivo u portalnim prostorima, oko krvnih žila i žučnih vodova i ispod Glissonove čahure. U kroničnim jetrenim bolestima dolazi do odlaganja veziva tijekom nekroze i drugih oštećenja jetrenih stanica što uvjetuje, terminalni, ireverzibilni stadij patologije. Završni stadij nazivamo cirozom jetre. (5)

### **1.3. Kronični hepatitis C**

Kronični hepatitis C je upalna bolest jetre uzrokovana virusom hepatitisa C (HCV). Gledajući s epidemiološkog stajališta, inficirano je otprilike 3% svjetske populacije ( $\approx$  200 milijuna ljudi) sa virusom hepatitisa C, a godišnje umre oko 250 000 bolesnika zbog kronične HCV infekcije i njenih komplikacija. (15) Virus hepatitisa C pokazuje izuzetan stupanj raznolikosti koji se manifestira sa 6 različitih genotipa što govori u prilog uspješne evolucije virusa. (6)

Osnovni put prijenosa virusa jest perkutan put koji uvjetuje unos krvi inficirane osobe u tijelo domaćina transfuzijom krvnih derivata, hemodijalizom, ubodom na kontamiranu iglu ili u intravenskih narkomana. Osim perkutanog, postoji i ne-perkutan put prijenosa koji uključuje seksualni i perinatalni put prijenos. Patogenetski model djelovanja virusa uključuje njegovo

direktno citopatogenetsko djelovanje na hepatocite, a uz to postoji i niz kompleksnih imunih reakcija koje pouspešuju razvitak i progresiju upale jetrenog parenhima. (9)

Ovisno o težini kliničke slike u pacijenata s kroničnim hepatitisom C, razlikujemo blagi, umjereni i teški oblik kroničnog hepatitisa C. Osobe sa blagom slikom kroničnog hepatitisa C najčešće su asimptomatske, ali mogu osjećati kronični umor. Biokemijska analiza jetrenog hepatograma pokazuje fluktuirajuće alternacije ALT-a i AST-a. Patohistološki nalaz jetrenog parenhima pokazuje blage upalne promjene s blagom fibrozom. Progresija bolesti je obično spora. Pacijenti sa umjerenim i teškim oblikom kroničnog hepatitisa C, također su vrlo često asimptomatični, te osjećaju umor koji ne korelira s težinom bolesti. Osim pripadajućeg umora, popratni simptomi koji mogu postojati su: mučnina, anoreksija, nelagoda u trbuhu i depresija. Težina bolesti korelira sa značajnim povećanjem AST-a, ALT-a, GGT-a i feritina, te smanjenjem broja trombocita. Patohistološke promjene jetre ukazuju na nastanak fibroze i postojanje nekroinflamatornih promjena.(13)

Dijagnostički algoritam kroničnog hepatitisa C započinje sa kliničkom slikom, te zatim sa mjerenjem biokemijskih parametara: AST-a, ALT-a, GGT-a, ALP-a, albumina, bilirubina i protrombinskog vremena. Sljedeći korak u dijagnostici jest serologija koja uključuje mjerenje razine anti HCV i HCVRNK, te određivanje genotipa. Slikovna dijagnostika uključuje upotrebu ultrazvuka, tranzijentne elastografije i biopsije jetre ukoliko je nužno. (18)

Prognoza pacijenata sa kroničnim hepatitisom C katkada je vrlo varijabilna, upravo zbog toga jer se može očitovati kao benigna bolest, a u konačnici može doći do razvitka ciroze i hepatocelularnog karcinoma, što je pogubno za pacijenta.(13,18)

Liječenje ima nekoliko ciljeva, a to su: smanjenje aktivnosti bolesti, usporavanje progresija u cirozu i hepatocelularni karcinom, eradikacija infekcije, te poboljšanje kvalitete života i preživljavanja. Lijekovi koji su se primjenjivali u terapiji kroničnog hepatitisa C su: pegilirani interferon, ribavirin, a u noviju skupinu spadaju inhibitori proteaza i polimeraza

koja je sada aktualna terapija. Prilikom liječenja pacijenata s kroničnim hepatitisom C, posebnu pažnju treba obratiti na one koji imaju HBV i /ili HDV koinfekciju, na pacijente na dijalizi ili sa transplantiranom jetrom, te na alkoholičare i intravenske narkomane. (13)

Prevenција je temelj moderne medicine, no ipak rutinsko traženje HCV infekcije u općoj populaciji nije ekonomski opravdano, već u određenim skupinama sa povećanim rizikom od pobola od iste i osobama s alterniranim hepatogramom. (13)

#### **1.4. Dijagnostika jetrenih bolesti**

Algoritam dijagnostike započinje sa iscrpnom anamnezom i fizikalnim pregledom kao prvim, najvažnijim korakom koji će usmjeriti put daljnje dijagnostike. Bol se pojavljuje u desnom donjem dijelu prsnog koša i širi se u desno rame, i rezultat je širenja Glissonove čahure. Mukla bol se javlja ispod desnog rebrenog luka tijekom akutnog hepatitisa, kao i u bolesnika koji imaju maligne tumore jetre. Velik broj jetrenih bolesti uzrokuje povećanje jetre-hepatomegaliju što možemo detektirati detaljnim fizikalnim pregledom. U pacijenata sa hiperbilirubinemijom možemo uočiti žuticu, i njene manifestacije u vidu žute kože uz svrbež, te žutih sluznica i bjeloočnica. (6)

Skupina laboratorijskih, biokemijskih pretraga sadržavaju pokazatelje nekroze i oštećenja, pokazatelje kolestaze, pokazatelje ekskretorne, sintetičke i kataboličke jetrene funkcije i važni su jer nam pomažu u detekciji promjene jetrene funkcije u samom početku nastanka bolest. (6)

Pokazatelji nekroze i hepatocelularnog oštećenja su enzimi aspartat-aminotransferaza (AST) i alanin-transaminaza (ALT). Oba enzima su nespecifična za jetru, ali se mogu smatrati pouzdanim i osjetljivim indikatorima jetrenog oštećenja i otpuštaju se u krvotok pri

destrukciji hepatocita. Pokazatelji kolestaze su gama-glutamiltransferaza (GGT) i alkalna fosfataza (ALP). ALP u krvi najvećim se dijelom sastoji od jetrenog i koštanog izoenzima. Porast razine enzima može biti prouzrokovan raznim stanjima, ali najčešći uzroci povećane razine su bilijarna opstrukcija i infiltracija jetre tumorom. Gama-glutamiltrasnsferaza (GGT) je važan dijagnostički pokazatelj oštećenja epitela žučnih vodova. Za razliku od etiologije povećanja razine ALP-a, aktivnost GGT najviše potiču alkohol i lijekovi. (17,18)

Pokazatelji ekskretorne jetrene funkcije su ukupni, konjugirani i nekonjugirani bilirubin. Bilirubin je razgradni produkt hemoglobina i rezultat je raspadanja eritrocita, te je prije njegovog izlučivanja potreban proces konjugacije koji se odvija u jetri, čime postaje topiv u vodi i bubrezi ga mogu izlučiti iz tijela. Parenhimne jetrene ili opstruktivne jetrene bolesti uzrokuju konjugirane hiperbilirubinemije. (18)

Pokazatelji sintetske jetrene funkcije su serumski albumin i protrombinsko vrijeme (PV). Protrombinsko vrijeme ukazuje na sintezu koagulacijskih faktora (I,II,V,VII,X) u jetri. Stoga je produljeno PV glavni marker dekompenzirane jetrene bolesti, te kronične kolestaze s deficitom vitamina K i jedan od važnijih pokazatelja akutnog zatajenja jetre. Serumski albumin glavni je činitelj u održavanju koloidno osmotskog tlaka plazme i sintetizira se isključivo u jetri. Zbog svojeg dugog poluživota u trajanju od 20 dana, nije pouzdan marker sintetske jetrene funkcije u akutnim stanjima. U kroničnim jetrenim bolestima poput alkoholizma i kroničnim upalnim bolestima smanjena je njegova sinteza u jetri i snižena koncentracija u krvi.(6,17)

Pokazatelj kataboličke jetrene funkcije je amonijak. Amonijak stvaraju crijevne bakterije razgradnjom dušika iz ureje i aminokiselina, stoga mu koncentracija može biti povećana zbog ciroze kada je snižena katabolička jetrena funkcija, a svoju kulminaciju doseže za vrijeme hepatalne encefalopatije u uzapredovalom stadiju ciroze.(6,17)

Specifične pretrage kojima etiopatogenetski razlikujemo jetrene bolesti su: specifični proteini, antitijela na antigene i autoantitijela i virusni antigeni. Specifični proteini su: transferin, feritin, ceruloplazmin i alfa- fetoprotein (AAT). Virusni antigeni pomažu u etiopatogenetskoj determinaciji različitih klasa virusnih hepatitisa. Specifična antitijela na antigene i autoantitijela koriste se u determinaciji autoimunih jetrenih bolesti. Dijelimo ih na: AMA, ANA, SMA i LKM. Osim toga potrebno je spomenuti i postojanje specifičnih tumorskih markera poput AFP i CEA. Prvi se koristi u dijagnostici HCC, a CEA je marker kolorektalnog karcinoma. (6)

Nakon uzete anamneze i obavljenog fizikalnog pregleda, te učinjenih laboratorijskih pretraga, sljedeći korak u algoritmu dijagnostike jetrenih bolesti su slikovne pretrage koje uključuju korištenje ultrazvuka (UZV), kompjuterske tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR). Ultrazvučni prikaz se vrlo često tumači kao subjektivna dijagnostička metoda koju je potrebno upotpuniti s drugim slikovnim metodama. Ultrazvukom vođena jetrena biopsija omogućuje precizno uzimanje komadića tkiva, te u konačnici i patohistološku potvrdu dijagnoze. Upotreba CT-a i MR- a koristi se u dijagnostici žarišnih promjena u jetri, posebice u potvrdnoj dijagnostici tumora, a puno manje u dijagnostici difuznih jetrenih promjena. (17)

Izuzev slikovne dijagnostike, zlatni standard u dijagnostici jetrenih bolesti jest biopsija jetre. Upravo ona omogućuje patohistološku dijagnostiku, te detaljan uvid u jetreni parenhim što omogućuje jasnu determinaciju žarišnih i difuznih promjena u jetri. (17)

Stupanj fibroze se klasificira prema METAVIR klasifikaciji u 5 stupnjeva od F0 do F4.

Tablica 1. Stadiji fibroze prema METAVIR klasifikaciji

<b>Stadij fibroze</b>	<b>Opis</b>
<b>F0</b>	Nema fibroze
<b>F1</b>	Blaga fibroza- portalna fibroza bez stvaranja septa
<b>F2</b>	Umjerena fibroza- portalna fibroza s nekoliko septa
<b>F3</b>	Teška fibroza- mnogo septa bez ciroze
<b>F4</b>	Ciroza



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je usporediti osjetljivost, specifičnost, prediktivnu vrijednost i dijagnostičku točnost biokemijskih bodovnih sustava, APRI i FIB-4, u odnosu na tranzijentnu elastografiju u procjeni fibroze i ciroze jetre u pacijenata s kroničnim hepatitisom C, na temelju analize podataka iz bolničke baze podataka Kliničkog bolničkog centra u Rijeci.

### **3. Ispitanici i metode**

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirani su bolesnici s kroničnim hepatitisom C u razdoblju od siječnja 2015. do prosinca 2019. godine na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za internu medicinu u Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Pretražena je s elektronska baza podataka navedene ustanove i upisani su svi pacijenti s dijagnozom kroničnog hepatitisa C prema važećim EASL smjernicama. Svim pacijentima je učinjen elastografski pregled po standardnom protokolu koji se primjenjuje na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Rijeka, u ležećem položaju, s abduciranom desnom rukom, natašte. U svrhu dobivanja zadovoljavajućeg pregleda jetrenog parenhima, nužno je da pacijent zadrži dah 5 sekundi kako bi se mogao uključiti elastometrijski način. Dobivanjem stabilnog elastograma korištenjem M sonde, slika bi se zamrznila i izvršeno je mjerenje tvrdoće jetre postavljanjem Q-boxa (mjerni instrument za mjerno područje) u zonu homogenog elastograma. Kako bismo dobili mjerodavan rezultat potrebno je izvršiti 10 mjerenja i odrediti prosječnu vrijednost. Mjerna jedinica tvrdoće jetre izražava se u kPa. Ovisno o stupnju fibroze, kvantificiramo 4 stadija: F0-F1 (<7 kPa), F2 (7-8,9 kPa), F3 (8,9-11,9kPa), F4 (>12 kPa). (14)

#### **3.1.Laboratorijske metode**

Za svakog bolesnika bili su prikupljeni podatci o dobi, spolu, početku bolesti, vrijednostima aspartat transaminaze (AST) i alanin transaminaze (ALT), broju trombocita, izračunati biokemijski bodovni sustavi, APRI i FIB4, po standardiziranim formulama.

APRI = [(AST (IU/L)/ AST (normalna razina (IU/L)) / razina trombocita (109/L)]

$$\text{FIB 4} = [(\text{dob pacijenta} \times \text{AST (IU/L)}) / (\text{razina trombocita (109/L)} \times \sqrt{\text{ALT} (\frac{\text{IU}}{\text{L}})})] \quad (7,8)$$

APRI i FIB 4 nam koriste u procjeni stupnja fibroze jetre, ali daju uvid i o osjetljivost, specifičnosti, te o pozitivnoj i negativnoj dijagnostičkoj točnosti.

Na osnovu prikupljenih podataka usporedila se se točnost obaju neinvazivnih metoda u procjeni fibroze jetre u odnosu na tranzijentnu elastografiju kod pacijenata sa kroničnim hepatitisom C, bez upotrebe invazivne dijagnostike.

Sva prava i dobrobit ispitanika su zaštićeni u skladu s principima proisteklim iz Helsinške deklaracije i svi podaci iz kliničkog ispitivanja su vjerodostojni. (19)

### 3.2. Statistička analiza

Svi podaci analizirani su korištenjem programa Medcalc. Kontinuirane varijable prikazane su njihovim medijanom (min-max)  $\pm$  SD. Za usporedbu stupnja fibroze i ciroze korištena je analiza tranzijentne elastografije i oba biokemijska bodovna sustava, APRI i FIB-4.

Podatci su razvrstani prema osjetljivosti, specifičnosti, pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti i negativnoj prediktivnoj vrijednosti. Osjetljivost je omjer stvarno pozitivnih bolesnika (TP, eng. *true positive*) i ukupnog broja bolesnika (TP+ FN, eng. *false negatives*). *true negative*) i ukupnog broja bolesnika (TN + FP, eng. *false positives*). Specifičnost je omjer stvarno negativnih bolesnika (TN, eng. *true negative*) i ukupnog broja bolesnika (TN + FP, eng. *false positives*). Točnost se definira kao zbroj stvarno pozitivnih (TP) i stvarno negativnih (TN) podijeljen s ukupnim brojem bolesnika. Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) predstavlja omjer stvarno bolesnih pacijenata među svim pozitivno detektiranim pacijentima (broj stvarno pozitivnih pacijenata [TP]/ broj svih pozitivnih pacijenata). Negativna prediktivna vrijednost

(NNV) predstavlja omjer stvarno negativnih pacijenata među svim negativno detektiranim pacijentima (broj stvarno negativnih pacijenata [TN]/ broj svih negativnih pacijenata). (20)

## 4. Rezultati

Istraživanje je uključivalo 33 pacijenta u prosječnoj dobi od  $57,9 \pm 8,2$  godina, s rasponom od 43 do 75 godina, a od toga je 18 (55%) muškaraca i 15 (45%) žena. Svi pacijenti su testirani na HCV infekciju i određen im je pripadajući genotip. Genotip 1a je utvrđen u 11 (33,33 %) pacijenata, genotip 1b u 14 (42,42%) pacijenata, genotip 2 u 2 (6,06%) pacijenata, a genotip 3a u 6 (18,18%) pacijenata. Prosječna vrijednost TE-LS iznosi  $10,73 \pm 8,59$ , median APRI iznosi 0,61 (0,15-5), a median FIB-4 iznosi 1,87 (0,76-14,95). Stadije jetrene fibroze kvantificirani su i redom iznose za F0-F1 ima 15 bolesnika (46,88%), F2 imaju 2 bolesnika (6,25%), F3 ima 8 bolesnika (25%), a F4 stadij ima 7 bolesnika (21,88%).

Tablica 2. Karakteristike pacijenata koji su sudjelovali u istraživanju (N=33)

Karakteristike	n (%)
<b>Muškarci, spol</b>	18 (56,25%)
<b>Godine (average <math>\pm</math> SD)</b>	$57,9 \pm 8,2$
<b>AST (median, min-max)</b>	41 (16-149)
<b>ALT (median, min-max)</b>	43 (12-174)
<b>Trombociti</b>	$184,71 \pm 79,82$
<b>HCV genotip</b>	
1a	11 (33,33%)
1b	14 (42,42%)
2	2 (6,06%)
3a	6 (18,18%)
<b>Stadiji fibroze</b>	
<b>F0-F1 (&lt;7 kPa)</b>	15 (45,45%)
<b>F2 (7-8,9 kPa)</b>	3 (9,1%)
<b>F3 (9-11,9 kPa)</b>	8 (24,24%)
<b>F4 (&gt; 11,9 kPa)</b>	7 (21,21%)
<b>APRI (median, min-max)</b>	0,61 (0,15-5)
<b>FIB-4 (median, min-max)</b>	1,87 (0,76-14,95)
<b>TE-LS (kPa) (average <math>\pm</math> SD)</b>	$10,73 \pm 8,59$

Tablica 3. Usporedba APRI i tranzijente elastografije za fibrozu jetre

Statistički test	Vrijednost	95% CI
Osjetljivost	15.38%	1.92% - 45.45%
Specifičnost	80.00%	51.91% - 95.67%
Pozitivna prediktivna vrijednost	40.00%	11.58% - 77.25%
Negativna prediktivna vrijednost	52.17%	43.63% - 60.59%
Točnost	50.00%	30.65% - 69.35%

**Cut-off** vrijednosti za APRI:

**-Vrijednost <1** → uredan nalaz

**-Vrijednost (1-3)** → vjerojatna fibroza jetre

**-Vrijednost >3** → vjerojatna ciroza jetre

U usporedbi APRI bodovnog sustava s tranzijentnom elastografijom u procjeni fibroze jetre dobivena je mala osjetljivost (15,38%) što nam pokazuje da putem APRI bodovnog sustava ne možemo dobro detektirati bolesne pacijente, a velika specifičnost testa (80 %) nam pokazuje da možemo dobro detektirati zdrave pacijente. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 40 % i pokazuje nam da imamo malo stvarno bolesnih pacijenata među svim pozitivno detektiranim, a negativna prediktivna vrijednost iznosi 52,17 % pokazuje nam da je malo stvarno zdravih među svim negativno detektiranim pacijenata na testu. Točnost APRI bodovnog sustava u procjenu fibroze jetre u odnosu na tranzijentnu elastografiju iznosi 50 %.

Tablica 4. Usporedba APRI i tranzijentne elastografije za cirozu jetre

Statistički test	Vrijednost	95% CI
Osjetljivost	28.57%	3.67% - 70.96%

Specifičnost	92.31%	63.97% - 99.81%
Pozitivna prediktivna vrijednost	66.67%	17.88% - 94.84%
Negativna prediktivna vrijednost	70.59%	59.42% - 79.73%
Točnost	70.00%	45.72% - 88.11%

U usporedbi APRI bodovnog sustava s tranzijentnom elastografijom u procjeni ciroze jetre dobivena je mala osjetljivost (28,57%) što nam pokazuje da ne možemo adekvatno odrediti bolesne pacijente, te velika specifičnost testa (92,31%) što nam pokazuje da možemo dobro detektirati zdrave pacijente.

Pozitivna prediktivna vrijednost (66,67%) pokazuje nam da imamo malo stvarno bolesnih pacijenata među svim pozitivno detektiranim, a negativna prediktivna vrijednost (70,59%) nam pokazuje da imamo dosta zdravih među negativno detektiranim pacijentima na testu.

Točnost APRI bodovnog sustava u procjeni ciroze jetre u odnosu na tranzijentnu elastografiju iznosi 70%.

Tablica 5. Usporedba FIB-4 i tranzijentne elastografije za fibrozu jetre

Statistički test	Vrijednost	95% CI
Osjetljivost	75.00%	34.91% - 96.81%
Specifičnost	46.67%	21.27% - 73.41%
Pozitivna prediktivna vrijednost	42.86%	28.75% - 58.23%
Negativna prediktivna vrijednost	77.78%	48.41% - 92.89%
Točnost	56.52%	34.49% - 76.81%

*Cut-off* vrijednosti za FIB-4:

**-Vrijednost <1,45** → uredan nalaz

**-Vrijednost (1,45-3,25)** → vjerojatna fibroza jetre

**-Vrijednost >3,25** → vjerojatna ciroza jetre

U usporedbi FIB-4 bodovnog sustava s tranzijentnom elastografijom u procjeni fibroze jetre dobivena je velika osjetljivosti (75%) što nam pokazuje da možemo dobro detektirati bolesne pacijente i mala specifičnost (46,47%) što nam pokazuje da ne možemo dobro detektirati zdrave pacijente. Pozitivna prediktivna vrijednost (42,86 %) nam pokazuje da imamo malo stvarno bolesnih među pozitivno detektiranim pacijentima, a negativna prediktivna vrijednost (77,78 %) nam pokazuje da imamo dosta zdravih među negativno detektiranim pacijentima. Točnost FIB-4 bodovnog sustava u procjeni fibroze jetre u odnosu na tranzijentnu elastografiju iznosi 56,52 %.

Tablica 6. Usporedba FIB-4 i tranzijentne elastografije za cirozu jetre

Statistički test	Vrijednost	95% CI
Osjetljivost	42.86%	9.90% - 81.59%
Specifičnost	53.85%	25.13% - 80.78%
Pozitivna prediktivna vrijednost	33.33%	15.05% - 58.53%
Negativna prediktivna vrijednost	63.64%	43.64% - 79.82%
Točnost	50.00%	27.20% - 72.80%

U usporedbi FIB-4 bodovnog sustava s tranzijentnom elastografijom u procjeni ciroze jetre dobivena je mala osjetljivost (42, 86 %) što nam pokazuje da ne možemo dobro detektirati bolesne pacijente i mala specifičnost (53,85%) što nam pokazuje da ne možemo dobro detektirati zdrave pacijente.

Pozitivna prediktivna vrijednost testa (33, 33 %) nam pokazuje da je malo stvarno bolesnih pacijenata među svim pozitivno detektiranim pacijentima, a negativna prediktivna vrijednost (63, 64 %) nam pokazuje da je malo stvarno zdravih pacijenata među negativno detektiranim pacijentima.



Točnost FIB-4 bodovnog sustava u procjeni ciroze jetre u odnosu na tranzijentnu elastografiju iznosi 50 %.

## 5. Rasprava

Napredak tehnologije i u okviru same medicine pridonio je tome da se invazivni dijagnostički testovi zamjenjuju neinvazivnima, ali s jednakom pouzdanošću i točnošću rezultata. Tranzijentna elastografija kao veoma pouzdana neinvazivna dijagnostička metoda, postala je sastavni dio kliničke prakse u procjeni fibroze i ciroze jetre. S druge strane, APRI i FIB-4 su najčešće upotrebljavani biokemijski bodovni sustavi za procjenu fibroze i ciroze jetre.

Cilj rada je bio usporediti osjetljivost, specifičnost, prediktivnu vrijednost i točnost APRI i FIB-4 bodovnih sustava i tranzijentne elastografije koju uzimamo kao mjerodavni parametar usporedbe u procjeni fibroze i ciroze jetre. Primjećeno je da APRI bodovni sustav pokazuje veliku specifičnost pri procjeni fibroze i ciroze jetre, no nisku osjetljivost pri procjeni istih.

Za razliku od njega, FIB-4 bodovni sustav pokazuje visoku osjetljivost pri procjeni fibroze jetre i nisku specifičnost pri procjeni fibroze, te nisku osjetljivost i specifičnost pri procjeni ciroze jetre.

Oba biokemijska bodovna sustava prikazuju niske prediktivne vrijednosti.

Papadopoulos i sur. (7) u studiji objavljenoj 2019. godine utvrdili su poprilično visoku osjetljivost, specifičnost i prediktivnu vrijednost APRI i FIB-4 u procjeni fibroze jetre, te njihova primjena može dobro korelirati s točnošću tranzijentne elastografije. FIB-4 je pokazao visoku osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti u procjeni ciroze jetre.

Sripongpun i sur. (8) u studiji objavljenoj 2019. godine utvrdili su poprilično visoku

osjetljivost, specifičnost i prediktivnu vrijednost APRI i FIB-4 za fibrozu, a posebice za cirozu jetre, te respektabilno mogu korelirati sa točnošću tranzijentne elastografije.

S obzirom da je naše istraživanje monocentrično i uključivalo je 33 pacijenta, u odnosu na studiju Papadopoulousa et al. (7) koja je uključivala 575 pacijenata i multicentričnu studiju Sripongpun et al. (8) koja je uključivala 2000 pacijenata, potpuno je razumljiva ovakva uočena diskrepancija u dobivenim rezultatima, zbog ne adekvatnog broja pacijenata i to je manjkavost našeg rada. No, ipak je dobivena visoka specifičnost APRI biokemijskog bodovnog sustava pri procjeni fibroze i ciroze jetre, što nam pokazuje da možemo dobro detektirati zdrave pacijente. Također, visoka osjetljivost FIB-4 biokemijskog bodovnog sustava nam pokazuje da možemo dobro detektirati bolesne pacijente.

Upotreba oba biokemijska bodovna sustava može nam biti korisna u orijentacijskoj procjeni stadija fibroze odnosno ciroze jetre u pacijenata s kroničnim hepatitisom C, te je svakako ne treba izuzeti u početnom dijagnostičkom algoritmu.

Ovi preliminarni rezultati potaknuli su nas na planiranje i organiziranje prospektivnog istraživanja u cilju dobivanja vjerodostojnih rezultata.

## 6. Zaključak

Statističkom obradom utvrđena je visoka specifičnost APRI biokemijskog bodovnog sustava pri procjeni fibroze i ciroze jetre i visoka osjetljivost FIB-4 biokemijskog bodovnog sustava pri procjeni ciroze jetre. Također, utvrđene su niske prediktivne vrijednosti oba biokemijska bodovna sustava. Budući da je riječ o retrospektivnom, monocentričnom istraživanju provedenom na malom uzorku pacijenata, potrebna su daljnja prospektivna istraživanja adekvatne snage koja bi umanjila mogućnost nastanka sustavne ili slučajne pogreške, te potkrjepila vjerodostojnost rezultata dobivenih u velikim studijama o navedenoj tematici.

## 7. Sažetak

Uvod/ cilj: Kronični hepatitis C je upalna bolest jetre uzrokovana HCV infekcijom. Cilj ovoga rada je usporediti APRI i FIB-4 biokemijskih bodovnih sustava u odnosu na tranzijentnu elastografiju u procjeni fibroze jetre u pacijenata sa kroničnim hepatitisom C.

Ispitanici i metode: U istraživanje smo uključili 33 bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su bili praćeni na Zavodu za gastroenterologiju KBC-a Rijeka u razdoblju od siječnja 2015. godine do prosinca 2019. godine. U pacijenata je učinjena tranzijentna elastografija i izračunati su biokemijski bodovni sustavi, APRI i FIB-4 .

Rezultati: Utvrdili smo osjetljivost, specifičnost, prediktivnu vrijednost i točnosti biokemijskih bodovnih sustava, APRI i FIB-4 u odnosu na tranzijentnu elastografiju. Dobivena je velika specifičnost APRI (80%) u odnosu na tranzijentnu elastografiju u procjeni fibroze jetre. Utvrđena je i velika specifičnost APRI (92%) u odnosu na tranzijentnu elastografiju u procjeni ciroze jetre. Dobivena je i velika osjetljivost FIB-4 (75%) u odnosu na tranzijentnu elastografiju u procjeni fibroze jetre.

Zaključak: S obzirom na visoku specifičnost APRI u pacijenata sa fibrozom i cirozom jetre, možemo zaključiti da APRI dobro korelira s tranzijentnom elastografijom u procjeni zdravih ispitanika. S obzirom na nisku specifičnost i osjetljivost FIB-4 u pacijenata sa cirozom jetre, možemo zaključiti da FIB-4 nije adekvatan za samostalnu procjenu bolesnika sa kroničnim hepatitisom C.

**Ključne riječi:** APRI, FIB-4, kronični hepatitis C, tranzijentna elastografija

## 8. Summary

Introduction: Chronic hepatitis C is an inflammatory liver disease caused by HCV infection. The aim of this study was to determine the accuracy of APRI and FIB-4 biochemical scores with respect to transient elastography in the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.

Patients and methods: The study included 33 patients with chronic hepatitis C who were hospitalized at the Department of Gastroenterology, University Hospital Center Rijeka in the period from January 2015 to December 2019. Transient elastography was performed in the patients and biochemical scores, APRI and FIB-4, were calculated.

Results: We determined the sensitivity, specificity, predictive value, and accuracy of biochemical scoring systems, APRI, and FIB-4 relative to transient elastography. A high specificity of APRI (80%) was obtained with respect to transient elastography in the assessment of liver fibrosis. A high specificity of APRI (92%) in relation to transient elastography in the assessment of liver cirrhosis was also found. A high sensitivity of FIB-4 (75%) to transient elastography in the assessment of liver fibrosis was also obtained.

Conclusion: Given the high specificity of APRI in patients with fibrosis and cirrhosis of the liver, we can conclude that APRI correlates well with transient elastography in the assessment of healthy subjects. Given the low specificity and sensitivity of FIB-4 in patients with liver cirrhosis, we can conclude that FIB-4 is not adequate for self-assessment of patients with chronic hepatitis C.

**Key words:** APRI, FIB-4, chronic hepatitis C, transient elastography

## 9. Literatura

- [1 ] Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
- [2 ] Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. Basic histology, 13th Edition: Text and Atlas. New York; Sidney: McGraw-Hill Medical; 2013:332-45.
- [3] Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 753-808.
- [4] Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. 465-510.
- [5] Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 1055-1087.
- [6] Vrhovac B, i sur. Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008; 721-878.
- [7] Papadopoulos N, Vasileiadi S, Papavdi M, Sveroni E, Antonakaki P, Dellaporta E, Koutli E et al. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 498- 03.
- [8] Sripongpun P, Tangkijvanich P, Chotiyaputta W, Charatcharoenwitthaya P, Chaiteerakij R, Treeprasertsuk S, Bunchorntavakul C et al. Evaluation of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis 4 scores for hepatic fibrosis assessment compared with transient elastography in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 25:69–74.
- [9] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-176.

- [10] Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Gastroenterol* 2005; 128:343-350.
- [11] Yen, Y, Kuo F, Kee K et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. *PLoS ONE* 2018; 13(6): e0199760.
- [12] Abdelmaksoud A, El Sayed Taha M, El Kassas M, Mahdy R, El Din Esmat Mohamed G, Ahmed Samy H. Prospective comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Eur J Radiol* 2015; 46:293-297.
- [13] Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, Management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 70:220-225
- [14] Lai–Hung Wong, G, Wai–Sun Wong V, Cheun–Lung Choi P et al. Assessment of fibrosis by transient elastography compared with liver biopsy and morphometry in chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 1027-1035
- [15] Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine. *J Infect Public Health* 2016;9:389-395.
- [16] Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, et al. Accuracy of Fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:772-779.
- [17] 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;158:807-820.
- [18] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.

[19] Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:912-921.

[20] Marc A. Raslich, Ronald J. Markert, Shahan A. Stutes. Odabir i tumačenje dijagnostičkih pretraga. *Biochemia Medica* 2007;17:151-61



## 10. Životopis

Tanja Tatalović rođena je 6.10. 1995. godine u Rijeci i završila je Osnovnu školu Zamet s izvrsnim prosjekom ocjena, najboljim u generaciji. Vrlo rano je pokazivala interes za literarno stvaralaštvo, te se počela baviti novinarstvom i bila je urednica školskog lista „Koralj“. Nakon završene Osnovne škole, 2010. godine upisala je prirodoslovno-matematičku Gimnaziju Andrije Mohorovičića u Rijeci. Bez obzira što je sav svoj interes usmjerila ka matematici, fizici i kemiji, i dalje se nastavlja baviti novinarstvom, i postaje urednica školskoga lista „Moho“.

Gimnaziju završava sa izvrsnim prosjekom ocjena, među najboljima u generaciji. 2014. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, smatrajući da je to pravi izbor koji će objediniti sve njene interese i stvoriti korelaciju među njima, te joj postati platforma za izgradnju buduće karijere. Izvrsna je studentica i demonstratorica je na četiri katedre: Katedri za anatomiju, Katedri za histologiju i embriologiju, Katedri za patologiju i patološku anatomiju i na Katedri za internu medicinu. Potonja Katedra je predmet i fokus njenoga interesa i upravo su svi njeni napori koje ulaže težnja da specijalizacija na toj Katedri postane realnost.