

# Değişik Serolojik Belirleyicilere Sahip Hastalarda HBV-DNA'nın Değerlendirilmesi

Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU<sup>1</sup>, Hamza BOZKURT<sup>1</sup>, Görkem YAMAN<sup>1</sup>,  
Nihat KUTLUAY<sup>1</sup>, Mustafa BERKTAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

## ÖZET

*Bu çalışmada, hepatit B virüsü (HBV) ile infekte olduğu saptanan ve değişik serolojik markerlere sahip olan hastalar kendi içinde yorumlanmış ve hangi klinik safhada bulunabileceği hakkında yorum getirilmiştir. Bu amaçla, 75 hasta çalışma kapsamına alınmış, bunların kendi aralarında HBV-DNA ve hepatit serolojik marker değerleri yorumlanmıştır. Bu amaçla bDNA-Bayer kitleri ile serolojik markerlerin ölçülmesi için "microparticle enzyme immunoassay (MEIA)" kitleri kullanılmıştır. Buna göre 75 hastanın 54 (%72)'ünde HBV-DNA pozitif bulunmuş olup, bu pozitif hastaların 35 (%64.8)'inde HBeAg pozitifliği saptanmıştır. HBV-DNA'sı negatif 21 (%28) hastanın ise sadece 1 (%4.8)'inde HBeAg pozitif bulunmuştur. Ayrıca, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG değerleri ile aynı anda bakılan HBV-DNA sonuçları karşılaştırılan 46 hastanın 31 (%67.4)'inde HBV-DNA pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 29 (%63)'unda HBsAg, 22 (%48)'sinde HBeAg, 7 (%15)'sinde anti-HBe, 1 (%2)'inde anti-HBc IgM, 29 (%63)'unda ise anti-HBc IgG pozitif olarak bulunmuştur. HBV-DNA negatif 15 (%33) hastanın 14 (%30)'ünde HBsAg, 1 (%2)'inde HBeAg, 13 (%28)'ünde anti-HBe, 14 (%30)'ünde anti-HBc IgG pozitif olarak bulunmuştur. Anti-HBc IgM pozitifliğine ise rastlanmamıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** HBV-DNA, serolojik markerler.

## SUMMARY

### Evaluation of HBV-DNA in Patients with Different Serologic Markers

*In this study, patients infected with HBV with uncharacteristic serologic markers were interpreted and their probable clinical stages were determined. With this purpose, 75 patients were evaluated for HBV-DNA and hepatitis serologic markers. HBV-DNA results were obtained using bDNA-Bayer kits and serologic markers were detected using microparticle enzyme immunoassay (MEIA) kits. From 75 patients, 54 (72%) were HBV-DNA positive, and 35 (64.8%) of them were HBeAg positive. From 21 (28%) patients who are HBV-DNA negative, only 1 (4.8%) patient was HBeAg positive. HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM and anti-HBc IgG of 46 patients were compared with HBV-DNA results simultaneously and 31 (67.4%) patients were HBV-DNA positive and HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG results were positive in 29 (63%), 22 (48%), 7 (15%), 1 (2%), and 29 (63%) patients respectively. In 15 (33%) patients with negative HBV-DNA results, HBsAg in 14 (30%), HBeAg in 1 (2%), anti-HBe in 13 (28%), anti-HBc IgG in 14 (30%) were positive, and none of them were positive for anti-HBc IgM.*

**Key Words:** HBV-DNA, serologic markers.



## GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonunun belirlenmesinde en önemli tanı yöntemi, serolojik belirleyicilerin saptanmasıdır. Ancak hastalık belirleyicilerin çok sayıda oluşu, konağın immünite özelliği ve testlerin duyarlılık ve özgüllüğüne bağlı olarak değişik tablolar ortaya çıkabilmektedir.

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) akut hastalık esnasında, semptomların başlamasından sonraki iki-yedi haftalık sürede serumda görülebilmektedir. Sarılığın ve semptomların başlangıcında, hastaların %95'inde HBsAg pozitif olmakta ve hızla serumdan kaybolmaktadır. Bu durumda hastalığın değerlendirilmesinde antikorlar ön plana çıkmaktadır. Hepatit B core antijenine karşı oluşmuş antikor (anti-HBc), HBV infeksiyonunun çok güvenilir bir markeridir ve semptomların başlangıcında belirlemektedir. Bunun yanında anti-HBc IgM'nin serumda bulunması, hepatit B'nin teşhisinde çok yararlı bir testtir. Fakat bu marker çok hızla kanda azalmakta, bu nedenle saptanması da güç olmaktadır. Anti-HBc IgM testinde yanlış pozitif ve negatif sonuçlar olabilirse de, bu durum çok nadirdir. HBV'ye ait "e" antijeninin (HBeAg) ve viral DNA'nın serumda bulunması, akut hepatit B tanısı için direkt kullanılacak markerlerdir. Bu markerlerin akut viral hepatitin başlangıç esnasında saptanması, bize akut viral replikasyonun olduğunu göstermektedir. HBV infeksiyonlu hastaların %5-10'unda HBsAg temizlenememekte ve bu kişiler HBsAg taşıyıcısı haline gelmektedir. Asemptomatik taşıyıcılar, anormal karaciğer fonksiyonları bulunmadan HBsAg'si pozitif olan kronik hepatit B (KHB) hastalarıdır. Genel olarak taşıyıcılarda anti-HBc mevcuttur. HBeAg pozitif ve anti-HBe negatif olduğu durumlarda viral replikasyondan bahsedilmektedir. Replikasyonun olmadığı durumlarda ise HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifdir. Fakat son zamanlarda bazı hastaların mutant HBV ile infekte olduğundan bahsedilmektedir. Bunun sonucunda da HBeAg aktivitesi gerçekleşmemektedir. Bu hastalarda sirkülasyondaki HBV-DNA'nın mevcudiyeti hastalardaki replikasyon dönemini belirtmektedir. Kronik hepatit B'nin gidişatında replikatif fazı takiben nonreplikatif faz oluşmaktadır. Replikatif faz karaciğerin inflamatuvar aktivitesi ile sirkülasyondaki HBV-DNA ve genel olarak HBeAg pozitifliği ile ilişkilidir. Replikatif fazın sonlarında inflamatuvar aktivite ve HBV-

DNA seviyeleri, nonreplikatif dönemin başlangıcına doğru azalır. Burada inflamasyon mevcut değildir. HBeAg yoktur, bunun yerine anti-HBe mevcuttur. Bu fazda sirkülasyonda HBV-DNA muhtemelen yoktur. Fakat polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile sirkülasyonda HBV-DNA saptanabilmektedir. HBV-DNA'nın gösterilmesi halen viral replikasyonun olabileceğini göstermektedir (1).

Bu çalışmada, HBV ile infekte olduğu saptanan ve değişik serolojik markerlere sahip olan hastalar kendi içinde yorumlanmış, farklı serolojik göstergeleri bulunan hastaların hangi klinik safhada bulunabileceği hakkında yorum getirilmeye çalışılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmada hepatit B ön tanı kişilerde HBV-DNA ile diğer serolojik markerlerin ilişkisinin araştırılması ve serolojik olarak değişikliğin gösterilmesi amaçlanmış olup, 75 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu amaçla, HBV-DNA Assay (bDNA-Bayer Cat No:124057) kitleri ve Quantiplex System 340 bDNA Analyzer (Chiron Diagnostic, East Walpole, MA, Amerika) cihazı ile serolojik markerlerin ölçülmesi için "microparticle enzyme immunoassay (MEIA)" kitleri ve Abbott Diagnostics (Wiesbaden-Almanya) cihazları kullanılmıştır. Çalışmada HBV-DNA için 2.5 pg/mL'nin üstündeki değerler pozitif kabul edilmiş ve aynı tarihlerde ölçülmüş serolojik markerlerle değerlendirilmesi yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubunun tümünde HBV-DNA ve HBeAg incelenmiştir. Buna göre 75 hastanın 54 (%72)'ünde HBV-DNA pozitif bulunmuş olup, bu pozitif hastaların 35 (%64.8)'inde HBeAg pozitifliği saptanmıştır. HBV-DNA'sı negatif 21 (%28) hastanın ise sadece 1 (%4.8)'inde HBeAg pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

**Tablo 1.** HBV-DNA HBeAg ilişkisi (n= 75).

HBV-DNA	HBeAg	Sayı (%)
+	+	35 (47)
+	-	19 (25)
-	+	1 (1)
-	-	20 (27)

Yine bu hasta grubunun 69'unda HBV-DNA, HBsAg, HBeAg birlikte incelenmiş olup, HBV-DNA pozitif 50 (%72) hastanın 48 (%96)'inde HBsAg, 32 (%64)'sinde HBeAg pozitif bulunmuştur. HBV-DNA negatif 19 (%28) hastanın 17 (%89)'sinde HBsAg pozitif, 1 (%5)'inde HBeAg pozitif bulunmuştur (Tablo 2).

Aynı grupta; HBV-DNA, HBsAg, HBeAg ve anti-HBe'si incelenen 61 hastada, HBV-DNA'sı pozitif 44 (%72) hastanın 41 (%93)'ünde HBsAg, 30 (%68)'unda HBeAg, 12 (%27)'sinde anti-HBe pozitif olarak bulunmuştur. HBV-DNA negatif 17 (%28) hastanın 17 (%100)'sinde HBsAg, 1 (%6)'inde HBeAg, 16 (%94)'sında anti-HBe pozitif bulunmuştur (Tablo 3).

HBV-DNA, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG bakılan 46 hastanın, 31 (%67.4)'inde HBV-DNA pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 29 (%94)'unda HBsAg, 22 (%71)'sinde HBeAg, 7 (%23)'sinde anti-HBe, 1 (%3)'inde anti-

**Tablo 2.** HBV-DNA, HBsAg ve HBeAg ilişkisi (n= 69).

HBV-DNA	HBsAg	HBeAg	Sayı (%)
+	+	+	32 (46)
+	+	-	16 (23)
+	-	-	2 (3)
-	+	+	1 (2)
-	+	-	16 (23)
-	-	-	2 (3)6

HBc IgM, 29 (%94)'unda ise anti-HBc IgG pozitif olarak bulunmuştur. HBV-DNA negatif 15 (%33) hastanın 14 (%93)'ünde HBsAg, 1 (%7)'inde HBeAg, 13 (%87)'ünde anti-HBe, 14 (%93)'ünde anti-HBc IgG pozitif olarak bulunmuştur. Anti-HBc IgM pozitifliğine ise rastlanmamıştır (Tablo 4).

**Tablo 3.** HBV-DNA, HBsAg, HBeAg ve anti-HBe ilişkisi (n= 61).

HBV-DNA	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Sayı (%)
+	+	+	+	1 (2)
+	+	+	-	29 (46)
+	-	-	-	3 (5)
+	+	-	+	11 (18)
-	+	+	-	1 (2)
-	+	-	+	16 (27)

**Tablo 4.** HBV-DNA, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG ilişkisi.

HBV-DNA	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc-IgG	Sayı (%)
+	+	+	-	-	-	1 (2)
+	+	+	-	-	+	20 (44)
+	+	+	-	+	+	1 (2)
+	+	-	+	-	+	7 (15)
+	-	-	-	-	+	1 (2)
+	-	-	-	-	-	1 (2)
-	+	+	-	-	+	1 (2)
-	+	-	+	-	+	13 (29)
-	-	-	-	-	-	1 (2)



### TARTIŞMA

Yapılan araştırma sonucunda; HBV-DNA'sı negatif hastaların biri dışında, HBeAg negatifliği saptanmıştır. Bunun yanında HBV-DNA pozitif hastaların serolojileri buldukları klinik duruma göre değişiklik göstermekte olup, bu da onların çeşitli markerlerinin pozitif ya da negatif sonuçlar vermesine neden olmaktadır. Bu değişiklikler tam bir virüs partikülünün bulunup bulunmamasına göre de değişmektedir.

Hepatit B'nin çeşitli klinik durumlarına göre markerlerinin bulgusu Tablo 5'te görülmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada elde edilen sonuçların Tablo 5'e göre yorumlanması ile çalışmaya alınan gruptaki hastaların hangi infeksiyon döneminde bulunduğu daha kolay yorumlanabilecektir.

Tablo 4'te verilen 46 hastaya ait veriler Tablo 5'e göre yorumlanırsa; bir hastanın erken inkübasyon, bir hastanın geç inkübasyon, bir hastanın akut infeksiyon, 20 hastanın kronik infeksiyon, 13 hastanın sağlıklı HBsAg taşıyıcısı, yedi hastanın daha önce incelenen HBV-DNA düzeylerinin git-tikçe azalmakta olduğu, şu andaki HBV-DNA değerlerinin de çok düşük sınırlarda bulunduğu görülmekte olup, bu hasta grubunun çok yakında sağlıklı HBsAg taşıyıcısı olacağı konusunda bir ön

görüşe varılabilir. Bir hastada HBeAg ve HBsAg pozitif bulunmasına rağmen HBV-DNA'sının negatif olduğu, yine bir hastada infeksiyonun tüm markerlerinin düşük olmasına rağmen HBV-DNA ve anti-HBc'nin pozitif olduğu değişik bir serolojik tabloya rastlanmıştır.

Tablo 3'teki 61 hasta sonucunun Tablo 5'teki kriterlere göre yorumlanması durumunda ise; HBV-DNA ve HBeAg'si pozitif, anti-HBe'si negatif 29 (%48) hastada replikasyonun mevcut olduğundan, HBV-DNA'sı ve anti-HBe'si pozitif, HBeAg'si negatif 11 (%18) hasta ile HBV-DNA'sı pozitif, HBeAg ve anti-HBe'si negatif 3 (%5) hastada ise replikasyonun mevcut olduğundan, muhtemelen mutant HBV bulunduğu söz edilebilir. HBV-DNA ve HBeAg'si negatif, anti-HBe'si pozitif 16 (%26) hastada ise replikasyonun sona erdiğinden bahsedilebilir (3).

Bu çalışmada, hepatit kliniği ile sürekli takipte bulunan 75 hastanın tümünde aynı tetkiklerin istenmemesi nedeniyle alınan sonuçların dört ayrı grupta yorumlanması uygun görülmüştür. Buna göre Tablo 1'de; HBV-DNA ve HBeAg pozitif 35 (%47), HBV-DNA pozitif/HBeAg negatif 19 (%25), HBV-DNA negatif/HBeAg pozitif 1 (%1.3) olarak bulunmuştur. Geriye kalan 20 (%27) hastada her

**Tablo 5.** İnfeksiyon ve konvalesansın farklı safhalarında hepatit B virüs markerleri (2).

İnfeksiyon dönemi	HBV-DNA	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	Anti-HBs
Erken inkübasyon	+	-	-	-	-	-	-
Geç infeksiyon	+	+	+ veya -	-	-	-	-
Akut infeksiyon	+	+	+	+	+	-	-
HBsAg negatif akut infeksiyon	?	-	-	+	+	-	-
Kronik infeksiyon	+	+	+	+++	+ veya -	-	-
Sağlıklı HBsAg taşıyıcısı	-	+	-	+++	+ veya -	+	-
Yeni infeksiyon	+ veya -	-	-	++	+	+	+ veya -
Az görülen infeksiyon	-	-	-	+	-	-	+ veya -
Aşıya cevap	-	-	-	-	-	-	+

iki marker de negatif olarak saptanmıştır. Burada özellikle bir hastada HBeAg pozitif olmasına rağmen HBV-DNA'nın negatif olarak saptanması gibi olağan dışı bir duruma rastlanmıştır.

Okan ve arkadaşları, anti-HBe ve HBV-DNA pozitifliğini %5.3, HBeAg pozitif, HBV-DNA negatif olgu sayısını ise %8 olarak bulmuşlardır (4). Bizim çalışmamızda ise sırasıyla bu oranlar %20 ve %1.6 olarak bulunmuştur (Tablo 3). Bu durum hastaların, hastalıkları esnasında çok farklı klinik tablolar gösterebileceğini aklımıza getirmektedir. Anti-HBe ve HBV-DNA pozitifliğinin birarada bulunduğu durumlar, replikasyonun devam ettiğinin bir göstergesidir (3).

Gökahmetoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, HBV-DNA pozitif olguların 37 (%80.4)'sinde HBeAg pozitif/anti-HBe negatif, 8 (%17.4)'inde HBeAg negatif/anti-HBe pozitif, 1 (%2.2)'inde ise HBeAg ve anti-HBeAg negatif olarak bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla; 29 (%67), 11 (%25), 3 (%7) olarak saptanmıştır (Tablo 3). Çalışmada elde edilen değerler, bu çalışmada alınan sonuçlarla uyumludur.

Dündar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, HBV-DNA pozitif 140 hastanın 109 (%77.86)'unda HBsAg pozitif bulunmuş, 31 (%22.14)'inde ise HBsAg negatif olarak bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda; 50 HBV-DNA pozitif hastanın 48 (%96)'inde HBsAg pozitif, 2 (%4)'sinde ise negatif olarak bulunmuştur (Tablo 2). Bizim çalışmamızdaki değerlerin farklı olması, çalıştığımız hasta grubunun çoğunlukla akut veya kronik hepatit tanısı almış hasta grubu olması nedeniyledir. Yine Dündar ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada, 318 örneğin 52 (%16.35)'sinde HBV-DNA pozitif bulunurken, HBeAg 51 (%16.03) olguda pozitif olarak verilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da 75 hastanın 54 (%72)'ünde HBV-DNA pozitif iken, 36 (%48)'sında HBeAg pozitifliği saptanmıştır (Tablo 1). Böylece bizim çalıştığımız hasta grubunun çoğunun akut ya da kronik infeksiyon döneminde olduğu, daha azının ise erken inkübasyon ya da yeni infeksiyon döneminde olduğunu söyleyebiliriz.

Aynı araştırmacılar; HBV-DNA pozitif olguların 27 (%51.92)'sinde HBeAg'sini pozitif bulurlarken, 25 (%48.07)'inde HBeAg'sini negatif olarak bildirmişlerdir (6). Bizim yaptığımız çalışmada ise; HBV-DNA pozitif olgunun 35 (%65)'inde HBeAg pozitif

iken, 19 (%35)'unda ise HBeAg negatif olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Dündar ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerdir. Yine bu araştırmacılar, HBV-DNA negatif, HBeAg pozitif olgu oranını %9.3 olarak bulmalarına rağmen bizim yaptığımız çalışmada %1.3 olarak saptanmıştır (Tablo 1) (6).

Aşçı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, HBsAg pozitif 130 hasta serum örneğinin 55 (%42.3)'inde HBV-DNA'yı pozitif olarak bulmuşlar, bizde ise 65 HBsAg pozitif hastanın 50 (%77)'sinde HBV-DNA pozitif bulunmuştur (Tablo 2) (7). Yine aynı çalışmada; HBeAg pozitif 12 (%21.4) serum örneğinde HBV-DNA bulunamamış, HBeAg negatif 11 (%14.9) serum örneğinde HBV-DNA pozitif bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada, HBeAg pozitif hastaların 1 (%3.2)'inde HBV-DNA bulunamamış, HBeAg negatif hastaların 14 (%46.6)'ünde ise HBV-DNA pozitif bulunmuştur (Tablo 3).

Gupta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, HBeAg pozitif 12 serum örneğinin tamamında, anti-HBe pozitif 23 serum örneğinin 14 (%60.9)'ünde, HBeAg ve anti-HBe negatif 25 serum örneğinin 13 (%52)'ünde HBV-DNA pozitif bulunduğu bildirilmiştir (8). Bizim yaptığımız çalışmada ise, HBeAg pozitif 23 hastanın 22 (%96)'sinde, anti-HBe pozitif 20 hastanın 7 (%35)'sinde, HBeAg ve anti-HBe negatif 3 hastanın 2 (%67)'sinde HBV-DNA pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Sonuç olarak; hepatit kliniği gösteren hastaların markerleri klinik tablolarına bağlı olarak çok değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle hastaların değerlendirmeye alındıkları dönemlere göre farklı laboratuvar verilerine ulaşılabilmektedir. Hepatit kliniği olan hastaların laboratuvar tetkiklerinin, klinik tabloları ile birlikte yorumlanması ve hasta hakkında buna göre karar verilmesinin gerekliliği bu çalışma ile bir kez daha vurgulanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. NewYork: Churchill-Livingstone Inc, 1995: 1136-53.
2. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D Viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover JC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press, 2003: 1464-79.



3. Kurt H. Klinik bulgular. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001. 1. Baskı. İstanbul: Deniz Ofset, 2001: 129-34.*
4. Okan A, Yücesoy M, Akpınar H, Bahar H, Tankurt E. Asemptomatik hepatit B virusu taşıyıcılarında serum HBV-DNA düzeyleri. *Viral Hepatit Derg 1997; 2: 94-96.*
5. Gökahmetoğlu S, Yıldırım A, Karaca N, Artan C, Özbal Y. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif askerlerin HBV-DNA düzeylerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg 2002; 16: 415-7.*
6. DüNDAR İH, Saltoğlu N, Yaman A, Aslan A, Çetiner S. Hepatit B virus markerleri ile HBV-DNA ilişkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg 1994; 24: 240-2.*
7. Aşçı Z, Akbulut A, Doymaz MZ, Felek S, Kılıç SS. Serumda hepatit B virus (HBV) DNA'sının PCR yöntemi ile taranması ve HBV serolojik göstergeleriyle karşılaştırılması. *Viral Hepatit Derg 1996; 2: 6-9.*
8. Gupta BP, Jayasuryan N, Jameel S. Direct detection of hepatitis B virus from dried blood spots by polymerase chain reaction amplification. *J Clin Microbiol 1992; 30: 1913-6.*

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

VAN

e-mail: hguducu@hotmail.com