



HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Olgularında Seroloji ve Klinik Önemi#

Hüseyin TURGUT¹, İlknur KALELİ², Suzan SAÇAR¹, Semra TOPRAK¹, A. Nevzat YALÇIN¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

ÖZET

Bu çalışma, HBeAg negatif kronik hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonunun serolojik profili ve klinik durumu ilişkisinin belirlenmesi için planlandı. Bu amaçla; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen kronik HBV infeksiyonlu 120 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olgular HBsAg pozitif. Karaciğer fonksiyon testleri, HBeAg ve anti-HBe sonuçları elde edilen hastaların serum HBV DNA'ları Hybrid Capture yöntemi ile (Digene) test edildi. Olguların 79'unda HBeAg negatif. HBeAg negatif olguların 25'inde HBV DNA pozitif olarak bulundu. HBeAg pozitif olgularla kıyaslandığında, HBeAg negatif olgularda normal ALT düzeyleri oranı daha yüksekti ($p < 0.001$). Siroz bulguları oranı arasında benzerlik olduğu görüldü. Çalışma, HBeAg negatif kronik HBV infeksiyonlu olgularda serolojik profilin klinik durumu ilişkisinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, HBeAg, klinik önemi.

SUMMARY

Serology in HBeAg Negative Chronic Hepatitis B and Clinical Importance

This study has been planned to compare the relationship between clinical profile and serology in HBeAg negative chronic hepatitis B. For this aim 120 patients with chronic hepatitis B infection who had been followed in Pamukkale University Medical Faculty Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department were evaluated retrospectively. HBsAg was positive in all patients. The blood specimens of these patients were analyzed for liver enzymes, HBeAg, anti-HBe with HBV DNA with Hybrid Capture (Digene). HBeAg was negative in 79 patients. HBV DNA was positive in 25 of these patients. The ratio of normal ALT levels in HBeAg negative patients was higher than HBeAg positive ones ($p < 0.001$). The ratio of cirrhosis findings was similar. According to this study more studies are needed to determine the relationship between serology and clinical importance.

Key Words: Chronic hepatitis B, HBeAg, clinical importance.

Bu çalışma, KLİMİK 2003 Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada yaklaşık olarak 350 milyondan fazla HBV taşıyıcısı vardır ve her yıl bunların 250 binden fazlası karaciğer hastalığı nedeniyle kaybedilmektedir (1,2).

HBV infeksiyonunun genel seyri yüksek serum HBV DNA düzeyleriyle birlikte HBeAg pozitif evreyi içermektedir. Daha sonra hastalar serokonversiyon sürecine girmektedir. Bu süreçte HBeAg kaybolur, anti-HBe oluşur. Genel olarak bu olay HBV DNA'nın saptanamayacak düzeye düşeceğini ve aminotransferazların normal seviyeye geleceğini göstermektedir. Fakat bazı HBeAg negatif hastalar viremik kalmakta ve aktif karaciğer hastalıkları devam etmektedir (1,2).

HBeAg negatif kronik HBV infeksiyonlu olgular; HBsAg pozitifliğinin altı aydan fazla sürmesi ve HBeAg negatifliği ile tanımlanmışlardır. Bu bulguların yanında saptanabilir düzeyde HBV DNA, artmış aminotransferaz [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)], karaciğer histolojisinde sirozla birlikte olan veya olmayan kronik hepatit veya sirozun klinik kanıtı var olabilir (3).

Bu çalışma, HBeAg negatif kronik HBV infeksiyonunun serolojik profili ve klinik durumuyla ilişkisinin belirlenmesi için planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen kronik HBV infeksiyonlu 120 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm olgular HBsAg pozitif. Karaciğer fonksiyon testleri, HBeAg ve anti-HBe sonuçları elde edilen hastaların serum HBV DNA'ları Hybrid Capture yöntemi ile (Digene) test edildi.

Hastalar klinik olarak üç grupta değerlendirildi; ALT düzeyi normal ve siroz bulgusu olmayanlar, ALT düzeyi yüksek ve siroz bulgusu olmayanlar, sirozun klinik ve histolojik bulguları olanlar.

İstatistiksel değerlendirme ki-kare analizi ile yapıldı.

BULGULAR

Toplam 120 olgunun 41'inde HBeAg pozitif, 79'unda negatifti. HBeAg negatif 79 olgunun 25'inde HBV DNA pozitif olarak bulundu. HBeAg pozitif olgularla kıyaslandığında, HBeAg negatif olgularda normal ALT düzeyleri oranı daha yüksekti ($p < 0.001$). Siroz bulguları oranı arasında benzerlik olduğu görüldü. HBeAg'ye göre olguların klinik durumları Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

HBV infeksiyonu ile ilgili prospektif çalışmanın yapılmasında bazı zorluklar vardır. Bunun nedeni hastalığın neonatal periyotta alınmış olabilmesi ve erken evrede yavaş seyir göstermesidir. Bazı olgularda HBeAg serokonversiyonu sonucu anti-HBe antikoru gelişmektedir. HBeAg'nin kaybolması, iyileşmeye doğru gidişin kanıtı olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda HBV DNA çalışmalarının yaygınlaşması ile bunun doğru olmadığı saptandı. Özellikle HBV'de prekor mutasyonu olduğu zaman HBeAg sentezlenmemektedir. Akdeniz ülkelerinde HBeAg negatif mutantlar sıklıkla, bunların oluşturduğu hastalık karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatoselüler karsinoma ile sonuçlanabilir. HBeAg serokonversiyonundan sonra bile hepatit relapsları nedeniyle son yıllarda bu olgulara da tedavi önerilmektedir. Fakat HBeAg negatif olguların hangi alt gruplarının aktif hastalık gelişimi açısından risk altında olduklarının belirlenmesi gerekmektedir (3).

HBeAg negatif olgularda izole edilen HBV DNA'ların incelenmesi ile prekor/kor geni üzerinde mu-

Tablo 1. HBeAg'ye göre olguların klinik durumları.

Klinik durum	HBeAg pozitif		HBeAg negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Normal ALT (grup I)	13	31.7	41	51.9	54	45.0
Yüksek ALT (grup II)	19	46.3	26	32.9	45	37.5
Klinik siroz (grup III)	9	22.0	12	15.2	21	17.5
Toplam	41	100	79	100	120	100

Grup I : Normal ALT, siroz bulgusu yok,
Grup II : Yüksek ALT (> 50 IU/L), siroz bulgusu yok,
Grup III : Klinik siroz.

tasyonlar ortaya konmuştur. Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon HBeAg üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Bu durumda virüs replikasyonunun devamına rağmen HBeAg üretilmemektedir. Akdeniz Avrupası ve Asya'da daha yaygın görülen mutantların bu bölgelerdeki oranı %40-80 olarak tahmin edilmektedir. Prekor mutant virüsleri; asemptomatik HBV taşıyıcılarında, kronik viral hepatit B'li hastalarda, ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ve fulminan hepatitli hastalarda görülebilir (4).

HBeAg negatif bireylerin çoğunda ALT normal düzeylerde. Fakat bir kısmında kronik aktif hepatit gelişmektedir. HBeAg negatif kronik aktif hepatitlilerin prevalansı bölgeye göre değişmektedir. Bunun gelişmesine katkıda bulunan olası faktörler HBV'nin vertikal geçişini, infeksiyonun uzun süreli olmasını ve erkek cinsiyeti içerir. Bugün tüm dünyada HBeAg negatif kronik hepatitlilerin sayısı artmaktadır (1).

Çalışmamızda da HBeAg pozitif olgularla kıyaslandığında, HBeAg negatif olgularda normal ALT düzeyleri oranının daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.001$). Bu da yukarıda bildirilen verilerle uyumludur.

Yapılan bir çalışmada HBeAg negatifliği %69 bulunmuştur. HBeAg negatif olguların %37'sinde karaciğer sirozunun klinik bulguları veya hastalık aktivitesinin (artmış ALT düzeyleri) biyokimyasal kanıtı saptanmıştır. Bu olguların %46'sında HBV DNA pozitif bulunmuştur. Normal serum ALT düzeyinin hepatit relapsı açısından düşük risk altında olan HBeAg negatif olguları belirlemede yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Artmış ALT veya şüpheli erken karaciğer sirozu olan olgularda HBV DNA testinin daha ciddi histolojik hasar açısından yüksek risk grubundaki hastaları belirlemek için kullanılabileceği öne sürülmektedir (2).

Çalışmamızda toplam 120 olgunun 41 (%34.6)'inde HBeAg pozitif, 79 (%65.4)'unda negatif bulundu. Bu sonuç yukarıdaki çalışma ile uyumludur. Olguların %32.9'unda yüksek ALT düzeyi saptanıp bu hastalarda siroz bulguları saptanmadı, %15.2'sinde klinik siroz bulguları görüldü. Bu çalışmada HBeAg negatif olguların %47.1'inde hastalık aktivitesinin kanıtı saptandı. Bu sonuç yukarıdaki çalışmanın sonucundan daha yüksek bulundu. Yaptığımız çalışma ile aradaki fark bölgelere göre mutant suşların görülme sıklığının ve mu-

tasyonun görüldüğü gen bölgesinin değişmesine bağlı olabilir (1).

Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonucuna göre anti-HBe pozitif olguların %23.6'sında HBV-DNA varlığı tespit edilmiştir (5). Çalışmamızda HBeAg negatif olguların 25 (%31.7)'inde HBV DNA pozitifliği saptandı. Bulduğumuz değer Türkiye'deki çalışmanın üstündedir. Ülke dışından bildirilen HBeAg negatif olgularda HBV DNA pozitifliği geniş aralıklarda değişmektedir. Bunun olası nedeni HBV gen mutasyonlarındaki farklılıktır (6).

Doktora ilk başvuruda, tek bir yükselmiş ALT düzeyinin aktif hastalık gelişimi hakkındaki pozitif prediktif değerinin %61.3, negatif prediktif değerinin %81.3 olduğu bulunmuştur. ALT'nin yüksek negatif prediktif değerinin düşük risk grubundaki HBeAg negatif olguları belirlemeye izin verdiği öne sürülmektedir. Bu olgularda takip süreleri genişletilebilir. Normal ALT düzeyine sahip bu hastalarda HBV DNA bakılması da gerekmez. Diğer yandan artmış ALT daha az spesifiktir. Bu hastalarda HBV DNA'nın ölçümü aktif hepatit gelişimi hakkındaki doğruluğu arttırmaktadır. Artmış HBV DNA düzeylerinin HBeAg negatif olgularda daha yüksek histolojik nekroinflamatuvar ve fibrozis skorlaması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (3,7).

Genelde viral replikasyon ALT yükselmesinden bir-iki ay önce olup, immünolojik reaksiyon ve inflamasyon ile düşmektedir. O nedenle ALT'nin pik yaptığı dönemde HBV DNA saptanamayabilir. Ayrıca, orta derecede artmış ALT ile birlikte HBV DNA negatifliğinin önemi bilinmemektedir (3,6). ALT ve HBV DNA düzeylerinin HBeAg negatif olgularda aktif karaciğer hastalığını en iyi belirleyen faktörler oldukları öne sürülmektedir (3).

Yapar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, HBeAg negatif 73 serum örneğinin 19 (%20.6)'unda HBV DNA'yı pozitif olarak tespit etmişlerdir (8).

Çalışmamızın sonuçlarına göre HBeAg negatif olgular arasında aktif karaciğer hastalığı azımsanmayacak sayıdadır. Bu olgularda prognozu belirleyen faktörleri saptamak için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Fakat daha önce yapılan çalışmalar göz önüne alınarak HBeAg negatif olgularda ALT düzeyi normal sınırlarda ise takip aralığı uzatılabilir. Eğer ALT düzeyi artmış ise HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA pozitifliği durumunda mutlaka uzman tarafından takip edilmeli, takip süreleri üç-altı ay olmalıdır. Yakın bir takip-



le gerekirse antiviral tedavi önerilmelidir. HBV DNA negatif artmış ALT düzeyi olan olgular da yakından takip edilmelidir (3).

KAYNAKLAR

1. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.
2. Chan Lik-yuen H. Viral mutations and natural course of HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection. A thesis for the degree of doctor of medicine. The Chinese University of Hong Kong, 2001.
3. Sung JJY, Chan HLY, Wong ML, et al. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 9: 229-34.
4. Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balık İ. Kronik hepatit B'li hastalarda HBV DNA'nın önemi. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 1: 279-80.
5. Pekbay A, Günaydın M, Eroğlu C, Bedir A, Esen Ş, Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü (HBV) serolojik göstergeleri ile HBV-DNA arasındaki korelasyon. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 2: 302-4.
6. Funk ML, Roseberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 9: 52-61.
7. Chan HLY, Tsang SWC, Liew CH, et al. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 406-12.
8. Kısa Ö, Yapar M, Güney Ç ve ark. Hepatit B virüsü (HBV) serolojik belirleyicileri ile HBV DNA'nın birlikte değerlendirilmesi. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program ve Özet Kitabı, 2000: 35.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hüseyin TURGUT

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
DENİZLİ