

HBeAg pozitif kronik hepatit B taşıyıcılığında doğal seyir (*)

Natural course in HBeAg positive chronic hepatitis B carriage

Suzan Saçar¹, Ali Asan¹, Semra Toprak¹, Nural Cevahir², Hüseyin Turgut¹

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. ²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

İletişim / Correspondence: Ali Asan Adres / Address: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Tel: 0258 211 85 85-2266 Gsm: 0533 240 10 67 Gsm: 0505 787 43 03 E-mail: draasan@yahoo.com

ÖZET

Bu araştırma, HBeAg pozitif kronik hepatit B'li olgularımızın biyokimyasal, serolojik profili ve klinik gidişlerinin değerlendirilmesi amacıyla, Ocak 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya alınan 12 olgunun dokuzu (% 75) erkekti ve ortalama yaşları 31 (yaş aralığı 15-52) idi. Dokuz olgunun ALT seviyeleri ortalama 30 U/L bulunurken üç olguda normal seviyelerin üzerindeydi (76,105,237 U/L). Yedi olguda HBV DNA Hibride Capture yöntemi ile çalışılabilmiştir. HBV DNA, olgularımızın dördünde pozitif (% 57), üç olguda ise negatif olarak saptanmıştır (% 43). Olguların hiçbirinde anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV pozitifliği saptanmamıştır. İzlem süresince HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu bir olguda (% 8.3) takibin 39. ayında gelişmiştir. Ultrasonografide hiçbir olguda karaciğerde yer kaplayan oluşuma rastlanmamıştır. HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonu daha çok vertikal geçiş sonrası geliştiği düşünülen, uzun süreli takipte serokonversiyon oranı yüksek, komplikasyonların sık gelişmediği bir enfeksiyondur. Bu hastalık grubunda yıllık takiplerin yeterli olduğu ancak karaciğer enzim yüksekliği olan dönemlerde daha yakın takibin gerekebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: HBeAg pozitif kronik hepatit B, doğal seyir

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate patients with the HBeAg positive chronic hepatitis B as biochemical, serological and clinically between January 2003-December 2004. Twelve patients (9 male, mean age 31) were enrolled in the study. Mean ALT levels of nine patients were 30 U/L but it was elevated in three patients (76,105,237 U/L). HBV DNA (by hybridization) was studied in seven patients and it was positive in four (% 57) and negative in three (43 %) ones. Anti-HCV, anti-HDV and anti-HIV were negative in all patients. During following period HBeAg/anti-HBe seroconversion developed in one (8.3 %) patient after 39 months. There was not any space occupying lesion in ultrasonography. In conclusion; in major of chronic hepatitis B patients transmission was thought to be vertical. In long term following period, in this group, rate of seroconversion is high and complication ratio is low. Twelve months intervals for monitoring of this group is sufficient but while the liver function test is high the following period should be closer.

Key words: HBeAg positive chronic hepatitis B, natural course

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada en az 350 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta endemik kuşakta olup HBsAg pozitifliği % 4-10 civarlarındadır. Ülkemizde 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu tahmin edilmektedir (2).

Mevcut aşılama programlarına rağmen HBV ile

yeni enfeksiyonlar sık görülmektedir. Kronik hepatit B (KHB)'li kişilerin siroz ve hepatoselüler karsinom açısından risk altında oldukları bilinmektedir. Akut HBV enfeksiyonu sonrası erişkinlerde % 3-5, çocuklarda % 95'e varan oranlarda kronik enfeksiyon gelişmektedir (3).

KHB; HBeAg pozitif kronik hepatit B ve HBeAg negatif kronik hepatit B olarak alt gruplara ayrılabilir. Her iki alt grupta da HBsAg pozitifliği 6 aydan fazla, serum HBV DNA $\geq 10^5$

(*) VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi'nde (Kasım 2004, Ankara) sunulmuştur.

kopya/ml, AST-ALT düzeylerinde sürekli veya intermittan yükselme özellikleri bulunmaktadır (3).

KHB'li olgular genellikle klinik belirti ve bulgular bulunmaksızın, herhangi bir nedenle HBsAg pozitifliğinin bulunması ve bu pozitifliğin 6 aydan fazla sürmesi ile tanımlanabilmektedir (4,5,6). Bu olgulara karaciğer ponksiyon biyopsisi yapıldığında, genelde nonspesifik bulgular mevcut iken, bir kısmında da kronik hepatit bulguları görülebilmektedir. Bu olguların HBV enfeksiyonu için kaynak oluşturmaları ve ilerleyen dönemde kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gelişebilmesi nedeniyle izlenmesi gerekir (2).

Bu araştırmada HBeAg pozitif kronik HBsAg taşıyıcılığı olan olgularımızın biyokimyasal, serolojik profili ve klinik gidişlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde izlenip, Ocak 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında kontrole gelen, KHB taşıyıcısı olan 100 olgu irdelenmiş, HBeAg pozitif olan 12 (% 12) olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların tümünde 6 aydan uzun süren HBsAg ve HBeAg pozitifliği bulunmaktaydı. Kontroller sırasında kan şekeri, kan üre azotu, kreatin, AST, ALT, alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, albümin, kolesterol, trigliserid, sedimentasyon, protrombin zamanı(PT), tam kan sayımı gibi rutin biyokimyasal parametreler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV gibi serolojik göstergeler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

Olguların tümü abdominal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

HBeAg pozitif kronik hepatit B olduğu saptanan 12 olgunun dokuzu (% 75) erkekti ve ortalama yaşları 31 (yaş aralığı 15-52) idi. Yaş dağılımı incelendiğinde olguların %16.6'sı ikinci dekad, % 41.6'sı üçüncü dekad, % 16.6'sı dördüncü dekad, % 16.6'sı beşinci dekad ve % 8.3'ü altıncı dekadlarda bulunmaktaydı.

Biyokimyasal açıdan değerlendirildiğinde; tüm gruplarda, ortalama olarak serumda AST: 39.08(16-152) U/L, ALT: 53.75 (18-237)U/L, ALP: 127.25 (50-244), PT: 13.6 sn. (11.2-16.1), sedimentasyon: 9.3 mm/saat (2-48) olarak saptanmıştır. Dokuz olgunun ALT seviyeleri ortalama 30 bulunurken üç olguda normal seviyelerin üzerindeydi (76-105-237). Serum albümin düzeyleri 1 (% 8.3) olguda normalin altında (<3.5 gr/dl) saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Olgularımızın demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri.

Olgu sayısı (n)	12
Ortalama yaş	31 (15-52)
Erkek/Kadın	9/3
AST(U/L)	39.08 (16-152)
ALT(U/L)	53.75 (18-237)
Albümin(gr/dl)	4.2 (3.1-5.2)
ALP(U/L)	127.25 (50-244)
PTZ(sn)	13.6 (11.2-16.1)
Sedimentasyon(mm/h)	9.3 (2-48)

ALT seviyeleri yüksek olan olgular da dâhil olmak üzere olguların hiçbirinde klinik olarak siroz bulgularına rastlanılmamıştır. Olguların batin ultrasonografilerinde yer kaplayan oluşum ve portal hipertansiyon bulguları tespit edilememiştir.

Yedi olguda HBV DNA Hibride Capture yöntemi ile çalışılabilmiştir. HBV DNA olgularımızın dördünde (% 57) pozitif ($\geq 10^5$ kopya/ml), üç olguda (% 43) ise negatif ($< 10^5$ kopya/ml) olarak

saptanmıştır. Tüm olguların anti-HCV, anti-HIV ve anti-HDV testleri negatifti. (Tablo 2)

Tablo 2. Olgularımızın serolojik özellikleri

Olgu sayısı(n)	12
HBV DNA* pozitif/negatif	4/3 (%57.14)
"e" serokonversiyonu(n)	1 (%8.3)
"e" serokonversiyonu süresi (ay)	39
Anti-HDV	0
Anti-HCV	0
Anti-HIV	0

* Hibridizasyon yöntemi ile

On olguya (% 83.3) karaciğer biyopsisi yapılabildiği görülmüştür. Üç olguda (% 30) kronik hepatit, yedi olguda (%70) taşıyıcılık ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Transaminaz yüksekliği bulunan üç olgunun (% 25) karaciğer biyopsi örneklerinde taşıyıcılık ile uyumlu olarak buzlu cam görünümülü hepatositler saptanmıştır. Bu olguların tümünde transaminaz enzim yüksekliği yapabilecek diğer nedenler dışlanmıştır.

Bir olguda serokonversiyon takibin 39. ayında gerçekleşmiştir. Serokonversiyon gelişen olguda HBV-DNA pozitifliği devam etmiştir.

TARTIŞMA

Ülkemizde HBsAg taşıyıcılığının % 4-10 ve KHB'li olgularda HBeAg pozitif grubun % 12 civarlarında olduğu bildirilmektedir (4,7). KHB enfeksiyonunun seyri virüsün alındığı yaşa göre değişmektedir. Hastalığın endemik bulunduğu bölgelerde çoğunlukla vertikal geçişle perinatal dönemde alınan enfeksiyonun ilk dönemi muhtemelen bebeğin immün sisteminin olgunlaşmamış olmasından dolayı virüse karşı yetersiz immün yanıtla karakterizedir. İmmün tolerans dönemi de denilen bu dönemde virüsle infekte hepatositlere karşı immün yanıt yetersiz olduğu için virüs alabildiğince çoğalmakta (HBV DNA yüksek) fakat karaciğer hücreleri tahrip olmadığı için ALT düzeyleri normal bulunmaktadır. Bu dönemde muhtemelen HBeAg'nin immün tolerojen etkisinin de rolü bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisi yapılırsa

normal ya da non-spesifik değişiklikler tespit edilir (8). Bu dönemde enfeksiyona karşı immün cevap olmadığı için HBeAg serokonversiyonu ihtimali de çok azdır (9).

İmmün tolerans dönemi genellikle 10-30 sene devam ettikten sonra bilinmeyen bir sebeple immün tolerans bozulur ve konakçı virüsle infekte hepatositlere karşı immün yanıt oluşturmaya başlar. Bu döneme de immün temizlenme dönemi denir. Bu dönemde infekte hepatosit kitlesi azaldığı ve hücre içi virüsü baskılayan sitokinler salındığı için HBV DNA düzeyi düşer, hücre harabiyeti nedeniyle ALT düzeyleri yükselir, karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları görülür (8). Bu dönemde serokonversiyon oranı da yükselir. Genellikle her yıl olguların % 10-20'sinde spontan HBeAg serokonversiyonu oluşur. On yıl içinde bu oran % 70'e kadar çıkabilir (10).

Olgularımızın % 58.2'si ikinci ve üçüncü dekada bulunmaktaydı. Bu yaş grubu vertikal kazanılmış HBV enfeksiyonu için immün temizlenme dönemidir. Vertikal kazanılmış enfeksiyonda, bu dönemde kronik hepatit ve mutant suşların daha yüksek oranda bulunması beklenir. Olguların üçünde serum ALT düzeylerini (76-105-237 U/L) yüksek tespit edilmiştir. Bu olguların tümüne karaciğer biyopsisi yapıldı ve patolojik olarak buzlu cam görünümü saptandı ve hiçbirinde kronik hepatit bulgusu yoktu. Yüksek transaminaz enzim düzeylerine kronik hepatit bulgularının eşlik etmemesi hepatosit lizisine bağlı olabilir.

HBV-DNA olgularımızın % 57.14'ünde pozitif ($\geq 10^5$ kopya/ml) bulunmuştur. HBeAg pozitif KHB taşıyıcılığında HBV-DNA pozitiflik oranları daha önce yapılmış çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür (4). Erişkin çağıdaki HBV enfeksiyonunun immün toleran fazındaki tüm olgularda, HBV DNA'nın belirgin pozitif saptanması gerekir. Ancak aktivasyon döneminde serumda HBeAg pozitif iken, infekte hepatositin azalmasına bağlı olarak HBV DNA seviyeleri düşer. Olgularımızın % 43'ünde HBV DNA'nın saptanamaması, vakaların bu dönemde yakalanmasından kaynaklanıyor ola-

bilir. Aynı zamanda, HBV DNA hibridizasyon ile saptanan eşik değerlerinin altında da bulunabilir.

Diğer hepatotrop virüslerin süperinfeksiyonunu araştırmak için anti-HCV ve anti-HDV tüm olgularda bakılmış ve hiçbir olguda saptanmamıştır. Anti-HDV pozitifliği genellikle anti-HBe pozitifliği ile paralellik gösterdiğinden olgularımızdaki anti-HDV negatifliği açıklanabilir (2).

Araştırma periyodu boyunca bir olguda taşıyıcılık takibin 39.ayında "e" serokonversiyonu gelişmiştir. Serokonversiyon öncesinde transaminaz yüksekliği görülmemiştir. Serokonversiyon sonrasında HBV-DNA pozitifliği devam etmiştir. HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu gelişen olgu saptanamamıştır; bu takip süremizin kısalığına bağlı olabilir.

HBeAg pozitif KHB taşıyıcılığı daha çok vertikal geçiş sonrasında geliştiği düşünülen, kronikleşme oranı düşük, uzun süreli takipte serokonversiyon oranı yüksek bir infeksiyondur (2). Olgularımızın sadece birinde serokonversiyon gelişimi izlenmiştir. Bunun nedeni takip süremizin kısalığı ile açıklanabilir. Bu hasta grubunda yıllık takiplerin yeterli olduğu ancak karaciğer enzim yüksekliği olan dönemlerde daha yakın takibin gerekebileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Moradpour D, Vands JR. Understanding hepatitis B virus infection. N Eng J Med 1995; 332:1092-93.
2. Karaca Ç, Ökten A, Danalıoğlu A, ve ark. HBeAg (+) Kronik asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılığında doğal seyir. Viral Hepatit Dergisi 2002; 8:505-08.
3. Emet BK, Douglas TDA, Steve-Huy BH, et al. Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:87-106.
4. Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y, ve ark. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı. T Klin Gastroenterohepatol 1996; 1:78-83.
5. Lee W. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997;337:1733-45.
6. McQuillan GM, Townsend TR, Fields HA et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in the United States. Am J Med 1989; 87:5-10.

7. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S, ve ark. Türkiye'de Hepatit B infeksiyonunun seroepidemiolojisi. T Klin Gastroenterohepatol 1990; 1:49-51.

8. Akarsu US. Hepatit B virüsü infeksiyonu doğal seyri. In: Çolakoğlu Y, Ökten A (eds). Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri, İstanbul Medikal Yayıncılık: 2003:65.

9. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC,et al. The significance of spontaneous hepatitis e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age. Hepatology 1995; 22:1387-92.

10. McMahon BJ, Holck P, Bulkov L, et al. Serological and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. Ann Intern Med 2001; 135:759.