

GENÇ YETİŞKİN HBV HASTALARINDA HBE AG / ANTI-HBE DURUMUNUN ALT/AST DÜZEYİ VE KARACİĞER HİSTOLOJİSİ İLE KORELASYONU

CORRELATION OF HBEAG/ANTI-HBE STATUS WITH LIVER HISTOLOGY AND ALT/AST LEVELS IN YOUNG ADULT HEPATITIS B PATIENTS

Ali ACAR¹, Vedat TURHAN¹, Zehra KARACAER¹, Oral ÖNCÜL¹, Levent GÖRENEK¹

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

Abstract

In this retrospective study, relationships between histopathological findings and serum ALT and AST levels and HBeAg status, were examined in a group of hepatitis B with young male adult patients. The records of 683 patients with HBV infections who had not previously been treated were retrospectively reviewed. All patients were divided into two groups according to the HBeAg status (Group 1; HBeAg positive, Group 2; HBeAg negative). Fibrosis staging and activity grades were assigned according to the Knodell scoring system. According to the histopathologic findings, chronic HBV status were 198 (83%) in group 1 and 285 (60%) in group 2 ($p < 0,0001$). Mean age was 23,18 in group 1 and 25,87 in group 2 ($p < 0,0001$). The mean ALT and AST values were 120,4IU/ml and 51,60IU/ml in group 1 while 77,11IU/ml and 38,62IU/ml in group 2 ($p < 0,0001$ and $p < 0,0001$). The mean histologic activity index was 4,78 in group 1 and 4,06 in group 2 ($p = 0,001$). There was no significant relationship regarding to fibrosis score, in both group. This study revealed that HBeAg negative chronic hepatitis is significantly higher than HBeAg positive status in young Turkish male. Monitoring ALT levels seems to be a reliable marker of disease activity in HBV infected patients. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);231-234).

Özet

Çalışmamızda genç yetişkin Hepatit B virüs enfeksiyon (HBV) hastalarında HBeAg durumunun, karaciğer histolojisi ve serum transaminaz düzeyleri ile korelasyonu araştırıldı. Tedavi alamamış kronik 683 HBV enfeksiyonlu hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar HBeAg durumlarına göre iki gruba ayrıldı (Grup 1; HBeAg pozitif, grup 2; HBeAg negatif). Fibrozis ve nekroinflamasyon aktivite skorlaması Knodell'e göre yapıldı. Histopatolojik bulgulara göre grup 1'de yer alan olguların 198'i (%83), grup 2'deki olguların 285'i (%60) kronik HBV olarak değerlendirildi ($p < 0,0001$). Ortalama ALT/AST düzeyi sırasıyla grup 1'de 120,4/51,6 IU iken grup 2'de 77,1/38,6 IU saptandı ($p < 0,0001$ ve $p < 0,0001$). Ortalama histolojik aktive indeksi grup 1'de 4,78 iken grup 2'de 4,06 idi ($p = 0,001$). Fibrozis skoru açısından gruplar arasında fark yoktu. Türkiye'de genç yetişkin yaş grubunda HBeAg negatif kronik HBV oranı daha yüksektir. HBV enfeksiyonlu hastalarda ALT düzeyinin takibi hastalığın aktivitesini belirlemede oldukça güvenilirdir. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);231-234).

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünyada yaklaşık 400 milyon insanı etkileyen, yılda 1 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olan en yıkıcı enfeksiyon hastalıklardan biridir [1-3]. Asya ve Batı Pasifik ülkeleri %75-80'e varan oranlarla başı çekmektedir [4,5]. Ülkemizde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik karakteri Akdeniz ülkeleri ile benzerdir. HBsAg taşıyıcılığı %4-5 olup orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır [6].

Hastalığın orta ve yüksek endemik olduğu bölgelerde çocukluk çağında kişiden kişiye yakın temasla bulaş en yaygın bulaş şeklidir. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda horizontal bulaşın en önemli kaynak olduğu saptanmıştır [6,7]. Ülkemizde HBeAg pozitifliği oranı %30-35 civarında olup, diğer Akdeniz Ülkelerine göre daha yüksektir [6].

Önceleri sadece inaktif hepatit döneminin göstergesi olarak kabul edilen HBeAg negatifliği,

pre-core/core bölge mutasyonlarının saptanması ile mutant HBV'ye bağlı kronik HBV enfeksiyonlarını tanımlar hale dönüşmüştür. Bu grup hastalar ya mutant virüs ile enfekte olmakta ya da enfeksiyonun seyri esnasında mutasyona uğramaktadır. HBeAg negatif hastalarda aktif viral replikasyon ve karaciğerde hücre harabiyeti sürmektedir [1-3,6,8].

Kronik HBV'de hepatosellüler karsinom (HSK) gelişme riski normal popülasyona göre 10-390 kat artmıştır [8]. HBeAg negatif hastalarda HSK daha sık görülmektedir [9]. Hastaların takibinde e-antijenine göre biyokimyasal klinik ve virolojik karakteristiklerin ayrı ayrı ele alınması gerekli hale gelmiştir.

Çalışmamızda HBV enfeksiyonlu genç yetişkin erkek hastalarda histopatolojik bulgular, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri ile HBeAg durumları arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2000–2009 yılları arasında karaciğer biyopsisi yapılan 683 HBV enfeksiyonlu hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Altı aydan uzun süredir HBsAg pozitifliği bilinen, biyopsiden önce tedavi almamış, hepatit C virüs (HCV), Human Immune-deficiency Virus (HIV) ile ko-enfeksiyonu olmayan, primer bilier siroz, alkolik, toksik ve otoimmün gibi hepatite neden olan diğer hastalıkların dışlandığı hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hastaların biyopsiden önceki iki hafta içinde çalışılan karaciğer enzimleri ve serolojik göstergeleri değerlendirilmeye alındı. Karaciğer histolojisi patolojiler tarafından Knodell skorlama sistemine göre değerlendirildi. Hastalar HBeAg durumuna göre 2 gruba ayrıldı (grup 1; HBeAg pozitif, grup 2; HBeAg negatif).

İstatistik: Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız t test ve ki-kare test kullanıldı. Histopatolojik bulgular ile ALT, AST seviyeleri arasındaki korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlardan $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 683 hastanın tamamı erkekti. Grup 1'de 238, grup 2'de 445 hasta yer aldı. Olguların yaş ortalaması grup 1'de $23,18 \pm 4,01$ ve grup 2'de $25,87 \pm 5,99$ idi ($p < 0,0001$). Histopatolojik verilere göre hastaların 483'ü (%70) kronik hepatit olarak belirlendi. Bunların 285'i (%60) HBeAg negatifti. HBeAg durumuna göre Grup 1'de kronikleşme oranı yüksek bulundu [Grup 1: 198 (%83), Grup 2: 285 (%60); $p < 0,001$]. ALT, AST ortalaması gruplara göre karşılaştırıldığında; HBeAg pozitiflerde daha yüksekti (grup 1: $120,41 \pm 124,72$ IU ve $51,60 \pm 49,97$ IU; grup 2: $77,11 \pm 63,30$ IU ve $38,62 \pm 20,85$ IU; $p < 0,0001$ ve $p < 0,0001$). Fibrozis skoru açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken (1,13 ve 1,01; $p = 0,09$), histolojik aktivite indeksi grup 1'de $4,78 \pm 2,40$, grup 2'de $4,06 \pm 2,02$ ($p = 0,001$) saptandı (Tablo 1). ALT, AST değerleri ile fibrozis skoru arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde sadece HBeAg negatif hastalarda anlamlı, pozitif yönde korelasyon bulundu ($p = 0,028$, $r = 0,131$ ve $p = 0,001$, $r = 0,189$). Histolojik aktivite indeksi ile ALT, AST değerleri arasında her iki grupta da pozitif korelasyon tespit edildi (Grup 1: $p < 0,001$, $r = 0,0272$ ve $p < 0,002$, $r = 0,212$; Grup 2: $p < 0,001$, $r = 0,324$ ve $p < 0,001$, $r = 0,339$).

Tartışma

Akut HBV enfeksiyonunda kronikleşme oranı %2–10 civarındadır. Bu oran etkenle karşılaşılacak yaşa göre değişir. İnfant döneminde karşılaşmada kronikleşme %90–95, çocukluk

çağında % 20–30, sağlıklı erişkinlerde %1'in altındadır [1,2,8]. Ülkemizde olduğu gibi orta endemik bölgelerde genellikle çocukluk çağında HBV ile enfekte olan bireylerde enfeksiyonun seyri 4 evrede gerçekleşir. İmmünotolerans döneminde yeterli immün yanıt gelişmediğinden replikasyon devam ederken, karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmez. Bu nedenle transaminaz değerleri normaldir. İmmün temizlenme dönemi ise genellikle adolesan ya da erişkin yaşlarda gözlenir. HBV antijenlerine karşı tam olmasa da immün reaksiyon gelişir. Transaminaz değerleri bazen dalgalanmalar gösterse de yükselir, enfekte hepatositlerin azalmasına bağlı olarak HBV DNA düzeyi düşer. Nekroenflamatuvar aktivite de bu dönemde hafifler. İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde hastalar siroz olur. Bunun dışında inaktif taşıyıcılıkta prognoz iyidir. İnaktif dönemdeki hastaların bir kısmında değişik nedenlerle virüs replikasyonu ve hücre hasarı geri döner. Hastalık ilerlemeye devam eder. Bu hastalarda mutant HBV'ye bağlı olarak HBeAg negatif kronik hepatit gelişir. Bazı hastalar inaktif döneme girmeden HBeAg serokonversiyonundan sonra 'HBeAg negatif Kronik Hepatit' şeklinde seyir gösterir. Enfeksiyon erişkin yaşta kazanıldığında immünotolerans dönemi gözlenmeden kronikleşerek hastalık ilerleyebilir [1-3,6,8].

Orta ve yüksek endemisite gösteren ülkelerde hastalığın doğal seyrine göre beklenildiği üzere immünotolerans dönemi yansıtan HBeAg pozitif hastalar genellikle genç yaş grubunda yer alır [6,10,11]. Bu toplumlarda en sık karşılaşılacak hasta grubu da HBeAg pozitiflerdir [10-12]. Ülkemizde kronik HBV hepatitleri içinde HBeAg pozitifliği %30–35 civarında saptanmıştır [6]. Ülkemizin değişik bölgelerinden gelen genç erişkin çağdaki hastalarımızda bu oranı %34,8 ile benzer bulduk.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda kronik HBV hastalarının yaklaşık %100'ünde genotip-D saptanmıştır [6,13]. Bu durumun olumsuz yanı, bu genotipte kronikleşme oranının ve hatta siroz gelişme riskinin daha yüksek oluşudur [2,6,9]. Yine bu genotipik şanssızlığa sahip toplumlarda HBeAg negatif hastalara daha sık rastlanır [2]. HBeAg negatifliği bilindiği gibi kronikleşme, siroz gelişimi sonrasında HSK ortaya çıkması açısından daha riskli bulunmuştur [5,9].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 1,25 milyon kronik HBV'li olduğu, bunların yaklaşık yarısını Asya kökenli Amerikalıların oluşturduğu saptanmıştır. HBeAg negatif mutasyonu Asya ve Güney Avrupa'da %30-90 arasında tespit edilirken, ABD'de %10-40 arasında bulunmuştur

[3]. Çalışmamızda mutant suşları araştırmadık. Ancak HBeAg negatif hastaların %65,1 oranında daha fazla ve bu grup hastalarda kronikleşmenin %60 daha sık olduğunu saptadık. HBeAg negatifliğinin siroz gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur [5,9]. Buna karşın, Liu ve arkadaşları [5], HBeAg'nin pozitif veya negatif olmasının siroz gelişimi açısından kümülatif riskte anlamlı bir fark yaratmadığını bildirmişlerdir. Ülkemizde Yalçın ve arkadaşları [14], HBeAg durumu ile fibrozis skoru açısından anlamlı bir fark saptanmazken, HBeAg negatif hastalarda histolojik inflamasyon skorlarını daha yüksek bulmuşlar. Bizim çalışmamızda ise fibrozis skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmez iken histolojik aktivite indeksi HBeAg pozitif hastalarda anlamlı oranda yüksekti.

Karaciğer parankimindeki hasar transaminazların serum düzeyinde çeşitli miktarlarda artışa neden olmaktadır. Nekroinflamasyonu göstermesi açısından AST ve ALT klinikte sık kullanılan yararlı ve ucuz testlerdir [13,15]. Transaminaz düzeyleri enfeksiyonun immüntolerans döneminde normal sınırlarda, immün temizlenme döneminde yüksek, inaktif dönemde yine normal değerlerde saptanır. Reaktivasyon döneminde tekrar yükselir [1-3,6,8,13-15]. Shao ve arkadaşlarının [10] yaptığı bir çalışmada HBeAg durumu ile ALT ortalaması arasında önemli bir

farklılık saptanmazken, diğer birçok çalışmada HBeAg pozitif hastalarda yüksek bulunmuştur [11,12,14]. Çalışmamızda da benzer şekilde HBeAg pozitif hastalarımızda AST, ALT düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Sadece ALT düzeyleri ile histopatolojik sonuçların karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda HBeAg pozitif hastalarda fibrozis ile ALT düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiştir, bu ilişki HBeAg negatiflerde gösterilememiştir [10-12]. Çalışmamızda ise tam tersi sonuca ulaşılmış, HBeAg negatiflerde ALT/AST düzeyleri ile fibrozis skoru arasında korelasyon saptanmıştır. Histolojik aktivite indeksi ile ALT düzeyi arasındaki korelasyon Shao ve arkadaşlarının [10] çalışmasında HBeAg pozitiflerde, Ahmad ve arkadaşlarının [12] çalışmasında HBeAg negatiflerde, Peng ve arkadaşlarının [11] çalışmasında ise her iki grupta da saptanmıştır. Biz de bu pozitif ilişkinin her iki grupta da olduğunu belirledik.

Sonuç

Ülkemizde genç yetişkin yaş grubunda HBeAg negatif oranı yüksektir ve bu olgularda kronikleşme HBeAg pozitiflere göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bu hastaların siroz ve HSK evresine geçmeden önce tanınması için ALT düzeyinin takibinin her iki grup hastada histopatolojik aktivitenin göstergesi olarak önemini koruduğunu belirledik.

Tablo 1. Olguların biyokimyasal ve histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

Özellikler	HBeAg-pozitif (n:238)	HBeAg-negatif (n:445)	P
Yaş	23.18 ± 4.01	25.87 ± 5.99	<0,0001
ALT(U/L)	120.41 ± 124.72	77.11 ± 63.30	<0,0001
AST(U/L)	51.60 ± 49.97	38.62 ± 20.85	<0,0001
Nekroenflematuvar aktivite (ortalama)	4.78 ± 2.40	4.06 ± 2.02	0,001
Fibrozis (ortalama)	1,13	1,01	0,09
Kronik aktif hepatit	198 (83%)	285 (60%)	<0,001
İnaktif HBsAg taşıyıcılığı	40 (17%)	160 (40%)	<0,0001

Kaynaklar

1. Gluud LL, Gluud C. Meta-analyses on viral hepatitis. Infect Dis Clin North Am 2009;23(2):315-30.
2. Ghany MG, Doo EC. Assessment and management of chronic hepatitis B. Infect Dis Clin North Am 2006; 20(1):63-79.
3. Ocama P, Opio CK, Lee WM. Hepatitis B virus infection: current status. Am J Med 2005;118(12):1413.
4. Mahtab M, Rahman S, Khan M, Karim F, Kamal M. Liver histopathological features of HBeAg negative chronic hepatitis B in young Bangladeshis. Hepatitis Monthly 2009; 9(1):29-33.
5. Liu L, Wang J, She W. Correlation between viral load and liver cirrhosis in chronic hepatitis B patients. Front Med China 2009; 3(3):271-276.
6. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Kronik B hepatiti tanı, yaklaşım, tedavi, takip klavuzu. 2007.
7. Değertekin H, Tuzcu A, Yalçın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. Public Health 2000; 114(5):411-412.
8. Gürbüz AK. Hepatit B virüs enfeksiyonunda kronikleşme- kronik B hepatitte klinik ve doğal gidiş. Güncel Gastroenteroloji 2003;7(1):50-4.
9. Tong MJ, Hsien C, Song JJ et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. Dig Dis Sci 2009; 54(6): 1337-46.
10. Shao J, Wei L, Wang H. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B World J Gastroenterol 2007;13(14):2104-7.
11. Peng J, Luo K, Zhu Y, Guo Y, Zhang L, Hou J. Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e-antigen. CMJ 2003; 116(9):1312-1317.

12. Ahmad N, Alam S, Mustafa G, Adnan AB, Baig RH, Khan M. e-antigen-negative chronic hepatitis B in Bangladesh. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7(4):379-82.
13. Mıstık R. Kronik B hepatitinde laboratuvar tanısı. KLİMİK 2005 XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi.
14. Yalçın K, Değertekin H, Alp MN, Tekeş S, Satıcı O, Budak T.. Determination of serum hepatitis B virus DNA in chronic HBsAg carriers: clinical significance and correlation with serological markers.. *Türk J Gastroenterol* 2003;14(3):157-63.
15. Pehlivan Y, Koruk M, Gülşen MT, Savaş C, Kadayıfçı A. Kronik viral hepatitli hastalarda hastalığın evresi ile AST, ALT oranının ilişkisi, kronik hepatitte AST/ALT önemi. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2008;14:28-31.