

ASEMPTOMATİK HEPATİT B VİRUSU TAŞIYICILARINDA SERUM HBV-DNA DÜZEYLERİ

Abdullah OKAN*, Mine YÜCESOY**, Hale AKPINAR*, Hakkı BAHAR**, Ethem TANKURT*

ÖZET

Asemptomatik HBV taşıyıcısı deymi uzun süreli takipte serum enzimleri normal seyreden hastalar için kullanılmaktadır. Ancak bu olgularda seyrek de olsa kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir. Bu çalışmada asemptomatik HBV taşıyıcısı olarak takip edilen tüm olgularda retrospektif olarak başlangıç serum HBV-DNA düzeyleri ve diğer ilişkili viral serolojik belirleyiciler araştırılmıştır. Serum HBV-DNA düzeyi Dot-blot hibridizasyonu, hepatit belirleyicileri ise ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışmaya asemptomatik HBV taşıyıcısı toplam 42 hasta (24 erkek, 18 kadın; yaş aralığı 20-65, yaş ortalaması 38.4) alındı. 39 hastada (% 93) HBV-DNA negatifken, 3'ünde (% 7) pozitif bulundu. Bu hastalarda düzeyler 51, 14.9 ve 14.2 pg/ml idi. HBV-DNA'sı negatif 38 hastanın 35'inde (%92) HBeAg negatif [anti-HBe pozitif], 3'ünde ise (% 8) HBeAg pozitif [anti-HBe negatif] saptandı. HBV-DNA pozitif 3 hastanın 2'sinde HBeAg negatif [anti-HBe pozitif], 1 hastada ise hem HBeAg hem de anti-HBe negatifi. 39 hastada bakılan Anti-HBc IgG hepsinde pozitif bulunurken, delta virüsü belirleyicileri (11 hasta) ve anti-HCV testi (33 hasta), araştırılan tüm olgularda negatif olarak bulundu. Sonuç olarak, asemptomatik HBV taşıyıcılarında düşük bir oranda da olsa HBV-DNA pozitif olabilmektedir. Bu grup hastalarda daha ileri incelemeler ve izlem gerekli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Asemptomatik HBV taşıyıcısı, HBV-DNA

SUMMARY

SERUM HBV-DNA LEVELS IN ASYMPTOMATIC HEPATITIS B VIRUS CARRIERS

The term of asymptomatic hepatitis virus (HBV) carrier is used for patients with normal liver enzymes in the long term follow-up. However, these cases may progress chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In this study, we retrospectively investigated initial serum HBV-DNA levels and viral serologic markers in 42 asymptomatic HBV carriers. HBV-DNA was negative (<10 pg/ml) in 39 [93%] patients, while HBV-DNA was positive (>10 pg/ml) in 3 [7%] patients. In the latter group, serum HBV-DNA levels were 52, 14.9, and 14.2 pg/ml. Of 38 patients with negative HBV-DNA, 35 (92%) were HBeAg negative [anti-HBe positive] and 3 (8%) were HBeAg positive [anti-HBe negative]. Of 3 patients with positive HBV-DNA, 2 were HBeAg negative [anti-HBe positive] and in 1 patient, both HBeAg and anti-HBe were negative. In conclusion, serum HBV-DNA may be positive in asymptomatic HBV carriers, although it is at a low rate. In this group of patients, we believe that further investigations, such as liver biopsy, and the close follow-up may be required for the decision of treatment.

Key Words: Asymptomatic HBV carriers, HBV-DNA

Giriş

Asemptomatik hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcısı deymi genellikle uzun süreli takipte serum enzimleri normal seyreden hastalar için kullanılmaktadır. Ancak bu olgularda seyrek de olsa kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir (1) Çalışmamızın amacı asemptomatik HBV taşıyıcısı olarak izlenen olgularda retrospektif olarak başlangıç serum HBV-DNA düzeyleri ve viral serolojik belirleyicileri araştırmaktır.

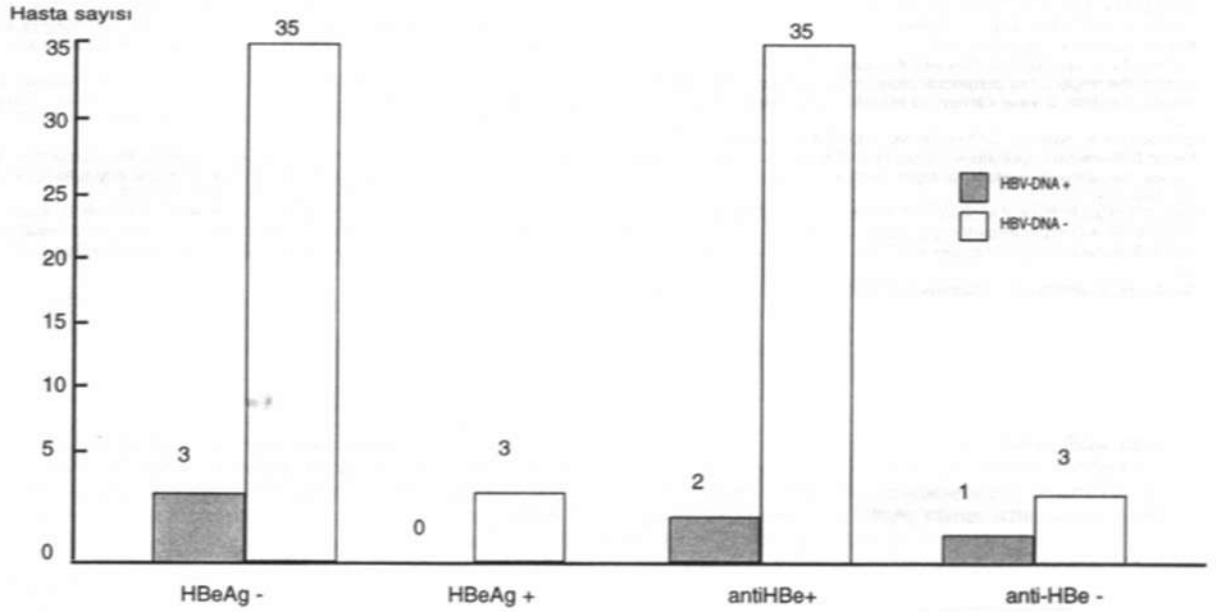
Yöntem ve Gereç

Çalışmaya Gastroenteroloji polikliniğimizde 6 ay ila 2 yıldır (ortalama:10.1 ay) takip edilen asemptomatik HBV taşıyıcıları içerisinde serum HBV DNA düzeyleri araştırılmış toplam 42 hasta (24 erkek, 18 kadın; yaş aralığı 20-65, yaş ortalaması

38.4) alındı. Hastaların hiçbirisinde altta yatan bir başka hastalığa bağlı semptom yoktu. Olguların serum ALT ve AST değerleri izlemeleri süresince hiçbir zaman normal değerlerin üst sınırını geçmemişti. Çalışmaya alınan olguların hepatit belirleyicileri enzim immün assay (EIA, Roche) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Serum HBV-DNA düzeyleri kemiluminisant moleküler solüsyon hibridizasyon (Digene yöntemi) ile araştırıldı ve 10 pg/ml altında olan HBV-DNA düzeyleri negatif olarak kabul edildi.

Bu çalışma II. Viral Hepatit Kongresi'nde poster olarak tebliğ edilmiştir (5-7 Haziran 1997, İstanbul)

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı
** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir



ŞEKİL 1. Serum HBV-DNA+ ve - olguların HBeAg/anti-HBe sistemleri ile olan birliktelikleri.

Bulgular

Araştırılan hastaların 39'unda (% 93) HBV-DNA negatif, 3'ünde ise (% 7) pozitif olarak bulundu. Pozitif olan hastalarda HBV-DNA düzeyleri 51, 14.9 ve 14.2 pg/ml idi. HBV-DNA'sı negatif 38 hastanın 35'inde (% 92) HBeAg negatif [anti-HBe pozitif], 3'ünde ise (% 8) HBeAg pozitif [anti-HBe negatif] olarak saptandı. HBV-DNA pozitif 3 hastanın 2'sinde HBeAg negatif [anti-HBe pozitif], 1 hastada ise hem HBeAg hem de anti-HBe negatif (Şekil 1).

39 hastada bakılan anti-HBc total, araştırılan 39 hastanın hepsinde pozitif bulunurken, delta virüsü belirleyicileri (anti-delta IgM, anti-delta IgG ve delta Ag) [11 hasta] ve anti-HCV (33 hasta) incelenen olgularda negatif olarak bulundu. Üst batın ultrasonografisinin yapıldığı 35 hastanın 11'inde (% 31.4) yağlı karaciğer, 1 hastada hafif hepatomegali, 1 hastada ise basit karaciğer kisti ile uyumlu kistik lezyonlar gözlemlendi.

Tartışma

Kronik hepatit B infeksiyonu olan hastaların çoğu asemptomatik olup karaciğer enzimleri normal düzeylerdedir. Bu olgularda anti-HBe pozitifdir ve normal ya da normale yakın karaciğer histolojisi söz konusudur (2). Bu asemptomatik taşıyıcıların HBV'ne immünolojik olarak toleran olduğu kabul edilir ve prog-

nozları iyidir (3,4). Genel olarak HBsAg ile birlikte serumda HBeAg'nin saptanması aktif replikasyonu göstermekte ve buna sıklıkla HBV DNA varlığı da eşlik etmektedir. Ancak beklenenin dışında HBeAg + /HBV DNA - veya anti-HBe + /HBV DNA + olgulara da rastlanabilmektedir (5,6). Nitekim bizim hastalarımızın % 8'inde HBeAg + /HBV DNA -, % 5.3'ünde ise anti-HBe + /HBV DNA + bulunmuştur. Genel olarak HBeAg/anti-HBe serokonversiyonunu takiben virüs replikasyonunun bittiği kabul ediliyorsa da anti-HBe ve HBV DNA pozitifliğinin birarada bulunduğu durumlar, replikasyonun devam ettiğinin bir göstergesi olarak ele alınmaktadır (7). Asemptomatik HBV taşıyıcılarının uzun süreli takiplerinde prognoz iyi olmakla birlikte, bu gruptaki hastaların yakından takip edilmesi gerekliliği uzun dönemli çalışmalardan elde edilen sonuçlarla ortaya konmuştur. HBsAg + kan vericilerinin prospektif olarak ortalama 3.5 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada, 56 taşıyıcı hastanın 4 yıl sonra tekrarlanan karaciğer biyopsilerinde % 5.4 oranında kronik aktif hepatit geliştiği saptanmış, 1 hasta ise hepatosellüler karsinom nedeniyle ölmüştür (8). On yıl süreyle düzenli takip edilen 69 hastayı içeren diğer bir çalışmada ise 1 (% 1.45) olguda kronik aktif hepatite ilerleme kaydedilmiştir (9), 16 yıl süreyle izlenen 317 hastayı kapsayan bir başka çalışmada 3 (% 0.9) hastanın HBV ile ilişkili sirozdan öldüğü bildirilmektedir (10).

KAYNAKLAR

1. Reinicke V, Dybkjaer E, Poulsen H, Banke O, Lylloff K, Nordenfelt E. A study of Australia-antigen-positive blood donors and their recipients, with special reference to liver histology. *N Engl J Med*, 1972, 286:867-870.
2. Bhandari bn, Wright TL. Viral Hepatitis. In: Grendel JH, McQuaid KR, Friedman SL (eds). *Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*. First edition, Appleton & Lange, 1996:484-494.
3. Mizoguchi Y, Takeda H, Kobayashi K, Yamamoto S, Morisawa S. Impairment in the response of peripheral blood mononuclear cells from asymptomatic hepatitis B virus carriers to estradiol. *Jpn J Med*, 1988, 27 :183-186
4. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med*, 1993, 118:191-194
5. Scott JCS, Pan P, Pace RA, Sloots TP, Cooksley WG. The absence of hepatitis B virus DNA in hepatitis B e antigen positive sera from chronic hepatitis B surface antigen carriers in China. *J Med Virol*, 1990, 30: 103-106.
6. Norder H, Brattstrom C, Magnus L High frequency of hepatitis B virus DNA in anti-HBe positive sera on longitudinal follow-up of patients with renal transplants and chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1989; 27:322-328.
7. Lorient MA, Marcellin P, Bismuth E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Degott C, Erlinger S, Benhamou JP. Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HBeAg to anti-HBe or HBsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1992, 15:32-36.
8. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology*, 1987, 7: 302-306.
9. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med*. 1993, 118:191-194.
10. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal *Gastroenterology*, 1994, 106 :1000-1005.