

ASEMPTOMATİK HEPATİT B YÜZEY ANTİJEN (HBsAg) TAŞIYICILARININ İZLEMLERİNDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR VE PROGNOZ

Esin Şenol, Firdevs Aktaş

ÖZET

Bu çalışmada, 76 HBsAg taşıyıcısı ortalama 35 (6-40) ay, klinik, biyokimyasal ve serolojik olarak izlendi. İzlem sırasında % 5 olguda hepatit B virus (HBV) ile ilişkili biyokimyasal değişiklikler saptanırken, bir olguda karaciğer biyopsisi uygulanarak, kronik aktif hepatit (KAH) saptandı. Olguların hiçbirisinde HBsAg kaybı gözlenmezken, HBeAg pozitif 6 olgudan 3 ünde anti-HBe serokonversiyonu belirlendi. Taşıyıcılarda, hepatit Delta virus (HDV) antikorları % 4 oranında bulunurken, hepatit C virus (HCV) enfeksiyonuna ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişimine rastlanılmadı. Taşıyıcı aileleri, HBV markerleri için tarandığında, eşlerde %6 HBsAg, %27 antikor (anti-HBs, anti-HBe) pozitifliği, çocuklarda ise % 6 HBsAg pozitifliği saptandı.

Anahtar Kelimeler: HBV, Asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı, HDV, HCV

SUMMARY

Prognosis and Major Events During Follow-up of Asymptomatic Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) Carriers

In this study, 76 HBsAg carriers underwent a clinical, biochemical and serological follow-up for 35 (6-40) months. Biochemical changes related to hepatitis B virus (HBV) infection was observed in 5 % of the carriers. Chronic active hepatitis (CAH) was found in one carrier performing liver biopsy. Non of the patients showed loss of HBsAg positive carriers. The frequency of hepatitis Delta virus (HDV) infection was 4 %, but there was no evidence of hepatitis C virus (HCV) infection and hepatocellular carcinoma. Screening family members of carriers for HBV markers, spouses had 6 % HBsAg, 27 % antibody (anti-HBs, anti-HBc) positivity and offsprings had 6 % HBsAg positivity.

GİRİŞ

Kan ve kan ürünlerinin hepatit B Yüzey antijeni (HBsAg) yönünden tarama zorunluluğu, pek çok sağlıklı kişinin kronik antijen taşıyıcısı olabileceğini göstermiştir. Ülkemizde kan donörlerinde HBsAg taşıyıcılık insidansının % 5 (% 3.7-% 8.7) civarında olduğu bilinmektedir (1).

Serum transaminaz düzeyleri normal olan HBsAg taşıyıcıları "asemptomatik" veya "sağlıklı" taşıyıcılar olarak kabul edilmekte ve prognozlarının iyi olduğu bildirilmektedir (2, 3, 4). Ancak ülkemizdeki HBsAg taşıyıcılarının prognozlarına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

HBsAg taşıyıcıları için; başlıca viral replikasyonun reaktivasyonu, hepatit D virus (HDV) süperenfeksiyonu ve hepatosellüler karsinom gelişimi gibi risklerin bulunduğu düşünülmektedir (5).

Bu çalışmada; ülkemizdeki HBsAg taşıyıcılarının uzun süreli izlemlerinde karşılaşılabilecek sorunların ve prognozun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, en az 6 aydır HBsAg pozitifliği olan, öncesinde akut hepatit öyküsü ve karaciğer hastalığına ilişkin semptom ve bulguları olmayan 76 olgu 1992 Nisan-1995 Kasım ayları arasında, polikliniği-

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

mizde, klinik, biyokimyasal ve serolojik olarak izlendi.

76 olgudan 56'sı (% 74) Erkek, 20'si Kadın (% 26) ve yaş ortalamaları 30.5 (14-50) idi. Hastaların izlem süresi 6-40 (ortalama 35) ay arasında değişmekte idi.

Başlangıçta hastalar alkol, intravenöz ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, hepatotoksik ilaç kullanımı ve muhtemel geçiş yolları açısından sorgulanarak, tam bir fizik muayene yapıldı. Daha sonra kan örnekleri alınarak HBV markerları (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe) ve karaciğer enzimleri çalışıldı. Ayrıca, tüm olgularda anti-HCV ve anti-HDV tarandı. Hastaların izlemleri ilk 6 ay boyunca her ay, daha sonra 6 ayda bir yapıldı.

İzlem sırasında serum aminotransferaz düzeyleri yükselen hastalara daha ayrıntılı biyokimyasal ve serolojik testler uygulandı. Bunlar, IgM anti-HBc, HBV DNA, anti-HDV, anti-HCV gibi testlerdi. Aynı zamanda ultrasonografik inceleme de yapıldı. Serum aminotransferaz düzeyleri 6 aydan uzun süre ile normalin 2 katından yüksek kalan hastalara karaciğer biyopsisi önerildi.

Ayrıca, olguların aileleri kontrole çağırılarak, HBV markerları çalışıldı ve seronegatif olanlara aşı önerildi.

Bulguların karşılaştırılmasında, istatistiksel yöntem olarak Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda, 76 HBsAg taşıyıcısı, ortalama 35 (6-40) ay, klinik, biyokimyasal ve serolojik olarak izlendi. Bu izlem sırasında karşılaşılan majör olaylar Tablo 1 de özetlenmektedir.

İzlem süresince, hiçbir taşıyıcı da HBsAg kaybı gözlenmezken, bir hastada izlemin 12. ayında, HBsAg-antiHBs birlikteliği saptandı.

Başlangıçta, olguların 6' sında (% 8) HBeAg pozitifliği, 70'inde (% 92) anti HBe pozitifliği belirlendi. İzlem sırasında, HBeAg pozitif 3/6 olguda, sırası ile izlemin, 2, 6. ve 7. aylarında anti-HBe serokonversiyonu gelişti. Bir olguda ise izlemin 12. ayında HBeAg kaybı olmaksızın, anti-HBe pozitifliği gelişti. Aynı olgunun HBV DNA'sı negatif bulundu.

Karaciğer enzim düzeyleri, 61 (% 80) hastada tüm izlem boyunca normal seyrederken, 15 (% 20) olguda en az bir kez yükseldi.

Karaciğer enzim düzeyleri yükselen 15 taşıyıcının 11 inde olay, HBV, HCV ve HDV enfeksiyonu ile ilişkisiz görünüyordu. Çünkü, HBV DNA, IgM anti-HBc,

anti-HDV ve anti-HCV testleri negatif olarak bulunmuştu.

Biyokimyasal değişiklikleri, HBV enfeksiyonu ile ilişkili olan 4 olgudan 2' sinde bu değişim 6 ay ve daha uzun sürdü. Bir olguda, karaciğer biyopsisi ile KAH saptanırken, diğerinde olay anti-HBe serokonversiyonu ile ilişkili bulundu ve 6. ayda normale döndü. 3. olguda 3 ay kadar süren bu değişim, yine anti-HBe serokonversiyonuna eşlik etmekte idi. 4. olguda ise HBsAg-anti HBe birlikteliği gelişmişti ve 6 aydan kısa süren bir transaminaz yüksekliği olaya eşlik etti.

Transaminaz yüksekliği HBeAg'i pozitif olan 6 taşıyıcıdan 4 ünde (% 67) saptanırken, anti-HBe pozitifliği olan 70 olgudan 11 (% 16) 'inde saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Ayrıca, tüm olguların serumlarında anti-HDV ve anti-HCV çalışıldı. Anti-HDV pozitifliği % 4 olguda saptanırken, hiçbir olguda anti-HCV pozitifliği saptanmadı.

Taşıyıcıların aileleri, HBV markerları, (HBsAg, anti-HBs, anti-HBe) yönünden tarandığında, toplam 33 taşıyıcı için eşlerde % 6 HBsAg, % 27 antikor, çocuklarda da % 6 HBsAg pozitifliği belirlendi. Yakınları taranan 33 olgudan anti-HBe pozitif olan 31 olgu için eşlerde % 6 HBsAg, % 23 antikor pozitifliği belirlendi. HBsAg'i pozitif olan 2 olgunun da eşlerinden antikor pozitifliği ve bir olgunun 2 çocuğunda HBsAg pozitifliği belirlendi.

Tablo 1. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının izlemi sırasında karşılaşılan majör olaylar

Bulgu	Hasta sayısı	%
Transaminaz yüksekliği	15/76	(20)
HBsAg kaybı	0/76	
Anti-HBs gelişimi	1/76	(1)
Anti-HDV pozitifliği	3/76	(4)
Anti-HCV pozitifliği	0/76	
HBV ile ilişkili histolojik bozulma	1/76	(1)
Hepatoselüler karsinom	0/76	
Karaciğer hastalığına bağlı ölüm	0/76	
Diğer nedenlere bağlı ölüm	0/76	

TARTIŞMA

HBsAg taşıyıcıları çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK gelişme riski de belirlenmiş bir gruptur (6). Taşı-

yırcıların infektiviteleri, yani çevreleri için enfeksiyon kaynağı olmaları da değişkenlik gösterir. Bu nedenle, bu grubun prognozlarını belirleyen çalışmalara gereksinim vardır.

HBsAg taşıyıcıları için, Asya gibi endemisitenin yüksek olduğu ülkelerde yüksek morbidite ve mortalite bildirilirken, endemisitenin düşük olduğu Batı ülkelerinde prognozun çok iyi olduğu belirlenmiştir (5, 7, 8). Ancak orta endemisite bölgesinde olan ülkemiz için, HBsAg taşıyıcılarının uzun süreli izlemleri ve prognozlarına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Ortalama 35 aylık izlem süresi sırasında, taşıyıcılarda HBsAg kaybı gözlenmemiştir. HBsAg kaybının yıllık % 1-2 oranında olabileceği bildirilmektedir (9, 10). Bir olguda HBsAg-Anti HBs birlikteliği saptanmıştır ki, bu durumun heterotipik antikorlar veya immunkompleks oluşumu ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Serimizde, HBeAg'i pozitif olan 6 olgudan 3'ünde anti-HBe serokonversiyonu belirlenmiştir. Bu oranın yıllık % 10-13, zaman içinde % 50 olabileceği bildirilmiştir (12,13). Bir olguda izlem sırasında HBeAg-antiHBe birlikteliği gelişmiştir. Bir çalışmada, aslında anti-HBe'nin tüm HBeAg pozitif olgularda oluştuğu, ancak HBeAg'le kompleks oluşumu nedeni ile saptanmadığı gösterilmiştir (12).

İzlem sırasında olguların % 20'sinde en az bir kez biyokimyasal değişim gözlenmiş, yalnızca % 5'inde bu değişim HBV ile ilişkili bulunmuştur. HBV ile ilişkili bulunan olguların tümü HBeAg pozitifdir. HBeAg pozitifliğinin daha sık biyokimyasal değişiklikler ile birlikte olduğu çalışmamızda da belirlenmiştir (14,15). Transaminaz düzeylerindeki yükselme, kısa süreli olup, 2 olguda 6 ay ve daha uzun sürmüştür. Bir olguda bu nedenle karaciğer biyopsisi uygulanmış ve KAH saptanmıştır. Diğer olgularda ise, transaminaz yüksekliği anti-HBe serokonversiyonuna eşlik etmiştir.

HDV prevalansı, bizim serimizde % 4 olarak bulunmuştur. Ülkemizde, HBsAg taşıyıcılarında, HDV prevalansı % 2-9 olarak bildirilmektedir (1). Bu verilerle, HDV süperenfeksiyonunun, ülkemizdeki HBsAg taşıyıcıları için önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Kronik hepatit B'li hastalarda anti-HCV prevalansının % 17-40 oranlarında olabildiği ve HBV markerları ile HCV insidansı arasında birliktelik bildirilmektedir (15, 16). Serimizdeki HBsAg taşıyıcılarında anti-HCV pozitifliği saptanamamıştır.

Çalışmamızda, izlem süresi hepatoselüler karsinom

(HSK) riskinin belirlenmesi için yeterli değildir. Ancak HSK riskinin progressif karaciğer hastalığı ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (6). Bir olgu dışında, serimizde progresif karaciğer hastalığına rastlanılmamış olduğundan, olgularımızda riskin az olabileceği düşünülmektedir.

HBsAg taşıyıcılarının, aile içi, özellikle seksüel partnerler için, bulaş kaynağı olabileceği bilinmektedir (17). Olguların aileleri HBV markerleri için tarandığında toplam olarak eşlerde % 6 HBsAg, % 27 antikor pozitifliği, çocuklarda ise % 6 HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca HBeAg pozitif 2 olgunun eşinde antikor, bir olgunun 2 çocuğunda HBsAg pozitifliği belirlenmiştir. Olgu sayısı azlığı nedeni ile HBeAg pozitifliğine göre aile içi bulaş riski istatistiksel olarak karşılaştırılamamış olmakla birlikte, HBsAg taşıyıcılarının aile içi ve özellikle eşler için önemli bulaş kaynağı olduğu HBeAg pozitifliğinin bu riski artırdığı söylenebilir.

Bu çalışma sonucunda ülkemizde de anti-HBe pozitif, HBsAg taşıyıcılarının prognozlarının iyi olduğu söylenebilir. HBeAg pozitif bireylerde reaktivasyon anti-HBe serokonversiyonu şeklinde olumlu sonlanabildiği gibi, kronik aktif bir enfeksiyon veya süperenfeksiyonun habercisi olabilir. Böyle durumlarda ülkemizdeki taşıyıcılarda HDV enfeksiyonu mutlaka düşünülmelidir. Karaciğer biyopsisi gibi invazif girişimler, süperenfeksiyonla açıklanamayan uzun süren enzim yüksekliklerinde denenmelidir.

Taşıyıcıların uzun vadedeki prognozlarını özellikle, HSK açısından risklerini belirlemek için ülkemizde daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmaların gerekliliğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kılıçturgay K, Mutık R: Türkiye'de viral hepatitler (genel durum), "K Kılıçturgay (ed), Viral hepatit'94, 1 baskı kitabında s 1, 1994, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul
2. Wright LT, Lau JYN: Clinical aspects of hepatitis B virus infection Lancet, 1993, 342: 1340-1345.
3. Stremmel W, Schwarzendrube J, Nieederau C, Strohneyer G: Epidemiology, clinical course and treatment of chronic viral hepatitis. Hepatogastroenterology, 1991, 38: 22-28.
4. Ökten A: B tipi viral hepatit "K Kılıçturgay" (ed), Viral Hepatit'94, 1. Baskı "Kitabında s. 107, 1994. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul
5. Francis R, Meucci G, Vecchi M et al: The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers Annals of Internal Medicine, 1993; 118: 191-194.
6. Norkrans G: Epidemiology of hepatitis B virus infections

- with particular regard to current routes of transmission and development of cirrhosis and malignancy. *Scand J Infect Dis*, 1990, 69: 43-47.
7. Feitelson M: Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma. *Clinical Microbiology Reviews* 1992; 5: 3, 275-301.
 8. Balık İ, Hepatit B epidemiyoloji "K Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 94 1. Baskı" kitabında s 91, 1994 Viral hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul
 9. Robinson W.S: Hepatitis B virus and hepatitis D virus, In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R (ed), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1995, Churchill Livingstone, New York.
 10. Sampliner R.E.: Hamilton F.A. Iseri OA, Tabor E, Boitrott J. :The liver histology and frequency of clearance of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) in chronic carriers. *Am J Med Sci*, 1979, 277: 1: 17-21.
 11. Badur S: Hepatit B virusu (HBV), "Moleküler viroloji ve serolojik tanı, K. Kılıçturgay (ed) Viral Hepatit 94 1 Baskı" kitabında s. 65, 1994, Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul
 12. Sjögren MH.: Serologic diagnosis of viral hepatitis. (*Gastroenterol Clin N Am*. 1994, 23: 457-477.
 13. Reactivation of Chronic Hepatitis B Virus Infection, Editorials, *Gastroenterology*, 1981, 92, 6: 2028-2031.
 14. Kumar S, Pound DC.: Serologic diagnosis of viral hepatitis, *Postgrad Med* 1992, 24: 55-65.
 15. Sherlock S, Dooley H: Virus Hepatitis, In *Diseases of the Liver and Biliary System*, p 260-2902, 1993, 9th edition, Blackwell Scientific Publications, London.
 16. Çakaloğlu Y: Hepatit C virusu infeksiyonu (C Hepatiti), epidemiyoloji-patogenez-klinik-tedavi, "K Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 94, 1. Baskı" kitabında s. 191, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul
 17. Alter MJ, Mast EE.: The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin N Am*, 1994,