

# Kronik Hepatit B Olgularında ve HBV Taşıyıcılarında Alfa-Fetoprotein Düzeyleri

Ayten KADANALI<sup>1</sup>, Fatma KACAR<sup>1</sup>, Serpil EROL<sup>1</sup>, Mustafa ERTEK<sup>1</sup>, Kemalettin ÖZDEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

## ÖZET

Bu çalışmada, 30 kronik hepatit B'li, 68 asemptomatik hepatit B taşıyıcısı (toplam 98 olgu) ile kontrol grubu olarak hepatit B virüsü (HBV) ile ilgili serolojik göstergeleri negatif olan, gebe olmayan 46 sağlıklı bireyde alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi kemiluminesans yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda kontrol grubunda yer alan 46 kişinin tümünde AFP düzeyleri normal sınırlar olan 0-5.5 U/L (ortalama  $2.3 \pm 1.3$ ) arasında saptanırken, kronik hepatit B'li yedi, hepatit B taşıyıcısı altı kişide yüksek bulunmuştur. AFP düzeyi kronik hepatit B'li olgularda  $6.1 \pm 13.1$  U/L, hepatit B taşıyıcılarında  $3.0 \pm 1.8$  U/L idi. İstatistiksel analizler için varyans analizi (Dunnett testi) kullanılmıştır. AFP düzeyleri için kronik hepatit B olguları ile taşıyıcılar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p= 0.07$ ), kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p= 0.02$ ). Asemptomatik hepatit B taşıyıcıları ile kontrol grubu arasındaki fark da anlamlı değildi ( $p= 1$ ). Hasta grubumuza ilave olarak karaciğer ultrasonografisi (USG) de istendi, olguların hiçbirinde karaciğer USG'de hepatoselüler karsinoma lehine bulgu saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı, kronik hepatit B, alfa-fetoprotein.

## SUMMARY

### Evaluation of Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Chronic Hepatitis B Cases and HBV Carriers

This study was conducted to evaluate the serum alpha-fetoprotein (AFP) levels by chemiluminescence method in 30 patients with chronic hepatitis B, 68 patients asymptomatic hepatitis B carriage and 46 healthy non-pregnant people with negative hepatitis markers. The results of the study were revealed normal serum AFP levels as 0-5.5 U/L (average  $2.3 \pm 1.3$ ) in 46 healthy subjects, but elevated serum AFP levels in seven of chronic hepatitis B patients and six of hepatitis B carriers. Mean serum AFP levels were  $6.1 \pm 13.1$  U/L in chronic hepatitis B and  $3.0 \pm 1.8$  U/L in chronic hepatitis B carriers. Statistical analyses were done by using variance analysis (Dunnett test). The difference between chronic hepatitis B and hepatitis B carriers was insignificant ( $p= 0.07$ ), whereas there was a significant difference between chronic hepatitis B and control group ( $p= 0.02$ ). Again, no significant difference was detected between chronic B carriers and control group ( $p= 1$ ). Ultrasonographic evaluation of liver was done in patients group, no signs of hepatocellular carcinoma were detected ultrasonographically.

**Key Words:** Asymptomatic HBsAg carriage, chronic hepatitis B, alpha-fetoprotein.



## GİRİŞ

Alfa-fetoprotein (AFP) fetal yolk-sac, karaciğer ve bağırsakta sentezlenen, gebeliğin 12-15. haftaları arasında en yüksek seviyesine ulaşan, 16. haftadan sonra seviyesi giderek düşen, sağlıklı kişilerde hayatın birinci yılında ve sonrasında serumda belirlenemeyen, 70 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Yolk-sac kökenli AFP kankavalin-A'ya bağlanırken karaciğer kökenli olan bağlanmaz. Hepatoselüler karsinoma (HSK), testis ve overin embriyoner hücreli tümörleri ve teratokarsinomlarında, ekstraponadal germ hücreli tümörlerde %75 vakada yüksektir. Serum düzeyi ve tedavi sonrası düşme hızı prognoz ve tedavi etkisini belirlemede yardımcıdır. Yükselen seviyeler tümör progresyonunu gösterir (1). AFP, akut ve kronik viral hepatit gibi benign karaciğer hastalıkları ve toksik karaciğer hasarlanmalarında da yükselmekle birlikte, belirgin yüksek değerler HSK tanısı açısından anlamlıdır (2). Sensitivitesi HSK insidansının yüksek olduğu toplumlarda %80-90, düşük olduğu toplumlarda %50-70 arasındadır (3,4).

Sağlıklı yetişkinlerde akut hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonundan sonra kronikleşme riski %5 civarındadır. Bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da HSK gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir (5). HSK uzun dönemde kronik hepatit B'nin en belirgin ve korkulan sonucudur. Yapılan çalışmalar HSK'lı olgularda sıklıkla AFP düzeyinin yükseldiğini göstermektedir (1-3). Bu çalışmada, asemptomatik HBsAg taşıyıcısı ve kronik hepatit B'li hastalarda AFP düzeylerini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nin takibinde olan, 30 kronik hepatit B'li (serumda HBsAg altı aydan daha uzun süre saptanan, serum transaminazlarında normalin iki katından daha fazla yükseklik, karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları olan), 68 asemptomatik he-

patit B taşıyıcısı (serumda HBsAg altı aydan daha uzun süre saptanan ve serum transaminaz değerleri normal olan) toplam 98 olgu ve kontrol grubu olarak da HBV ile ilgili serolojik göstergeleri negatif olan, gebe olmayan 46 sağlıklı bireyde AFP düzeyi kemiluminesans (Immulite AFP, Euro/DPC,UK) yöntemi ile araştırılmıştır. 0-5.5 U/L arasındaki değerler normal olarak kabul edilmiştir. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde varyans analizi (Dunnett testi) kullanılmıştır. Hasta grubumuza ilave olarak karaciğer ultrasonografisi (USG) uygulanmıştır.

## BULGULAR

Çalışma grubunda yer alan 30 kronik hepatit B'li hastanın yaşları 22-47 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $31.9 \pm 7.5$ ; 68 asemptomatik hepatit B taşıyıcısının yaşları 21-58 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları  $32.7 \pm 7.8$ ; kontrol grubunda yer alan olguların yaşları 17-44 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları  $24.5 \pm 6$  idi. Çalışmanın sonucunda AFP değeri kronik hepatit B'li olgularda ortalama  $6.1 \pm 13.1$  U/L, hepatit B taşıyıcılarında  $3.0 \pm 1.8$  U/L, kontrol grubunda ise  $2.3 \pm 1.3$  olarak bulunmuştur. AFP düzeyi kronik hepatit B'li 7 (%23.3), asemptomatik hepatit B taşıyıcısı 6 (%8.8) kişide yüksek (6-73.5 U/L) bulunurken, kontrol grubunda yer alan 46 kişinin tümünde normal değerlerde bulunmuştur. AFP düzeyleri için kronik hepatit B olguları ile taşıyıcılar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p=0.07$ ), kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.02$ ). Asemptomatik hepatit B taşıyıcıları ile kontrol grubu arasındaki fark da anlamlı değildi ( $p=1$ ). Çalışma gruplarının özellikleri ve AFP düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hasta grubumuza yapılan karaciğer USG'de HSK lehine bulgu saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Serumda HBsAg'nin altı aydan daha uzun süre saptanması taşıyıcılığı ifade eder. Serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalı-

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının özellikleri ve AFP düzeyleri.

| Olgular               | Sayı | Yaşlar (ortalama $\pm$ SD) | AFP düzeyi (U/L) |
|-----------------------|------|----------------------------|------------------|
| Kronik hepatit        | 30   | 22-47 ( $31.9 \pm 7.5$ )   | $6.1 \pm 13.1$   |
| Asemptomatik taşıyıcı | 68   | 21-58 ( $32.7 \pm 7.8$ )   | $3.0 \pm 1.8$    |
| Kontrol grubu         | 46   | 17-44 ( $24.5 \pm 6$ )     | $2.3 \pm 1.3$    |

ğının diğer belirtileri olmayan HBsAg pozitif kişiler için asemptomatik taşıyıcı terimi kullanılmaktadır. Hastalığın kronikleşmesi karaciğerde viral replikasyonun devam etmesine ve hastanın immünolojik durumuna bağlıdır. Virüsün temizlenememesi muhtemelen HBV antijenini tanıyan spesifik T-hücre yetmezliği ile ilişkilidir. Eğer konağın immün cevabı zayıf ise, karaciğer hasarı oluşmaksızın normal karaciğer fonksiyonu ile birlikte virüs çoğalmaya devam eder. Böyle hastalar asemptomatik taşıyıcıdır. Hücrel immün cevabı biraz daha iyi olan hastalarda hepatoselüler nekroz devam eder fakat, hücrel cevap virüsü temizlemede yetersiz olduğundan hastalık kronik hepatitle sonuçlanır. Kronik hepatit sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Çoğu hasta akut bir hastalık dönemi geçirdiğini hatırlamaz. Teşhis genellikle donör olarak kan verme esnasında veya rutin kan taraması sırasında HBsAg pozitif bulunduğu ve serum transaminazlarında orta derecede yükseklik tespit edildiği zaman konabilir. Semptomlar karaciğer hasarının ciddiyeti ile korele değişir (6).

HSK'nın görülme sıklığı bölgeden bölgeye değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %90'ının zemininde siroz varlığı gösterilmiştir (7). HSK belli boyutlara ulaşıncaya kadar kendisine ait belirtiler ortaya çıkmaz. Belirti ve bulgular kendinden çok temelinde yatan kronik karaciğer hastalığına aittir. Ülkemizde hastalar daha çok siroza bağlı ortaya çıkan yakınmalarla başvurur (8). HSK riski taşıyan hastaları erken evrede yakalayabilmek için diğer incelemelerle birlikte AFP takibinin de yapılması önerilmektedir (2,9,10).

Çalışmamızda AFP kronik hepatit B'li yedi, hepatit B taşıyıcısı altı kişide yüksek bulunurken, kontrol grubunda yer alan 46 kişinin tümünde normal sınırlarda saptandı. AFP düzeyleri için kronik hepatit B olguları ile taşıyıcılar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p=0.07$ ), kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.02$ ). Asemptomatik hepatit B taşıyıcıları ile kontrol grubu arasındaki fark da anlamlı değildi ( $p=1$ ). Hastalarımızın karaciğer USG'lerinde HSK lehine bir bulgu saptanmadı.

Lee ve arkadaşları, özellikle HBsAg pozitif hastalarda AFP yüksekliğinin HSK gelişme riskinin önemli bir belirteci olduğunu vurgulamışlardır (11). McMahon ve arkadaşları 16 yıllık prospektif bir çalışmada, HBsAg taşıyıcılarının HSK geliştirme sıklığını AFP düzeyi takibi ile yapmışlardır (12). Bu çalışmada 1487 HBsAg taşıyıcısının altı

ayda bir AFP tayini yapılmış ve yüksek AFP seviyeli erkekler ve hamile olmayan kadınlar USG ile HSK varlığı açısından incelenmişler ve bunun rezektabl dönemde tümörlerin saptanması ve daha uzun sürvi sağlanmasında etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Vajro ve arkadaşları, kronik hepatit B'li 39, asemptomatik HBsAg taşıyıcısı 11 ve kontrol grubu olarak da 35 sağlıklı çocukta  $17 \pm 12$  ay süresince yılda iki veya üç kez serum AFP düzeyine baktıkları çalışmalarında kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlardır (13). Frukava ve arkadaşları, 49'u HBsAg pozitif toplam 119 sirozlu hastayı ortalama 4.3 yıl izlemişler ve AFP düzeylerine göre üç grup oluşturmuşlardır (14). AFP seviyesi 20 ng/mL üzerinde dalgalanmalar gözlenen grupta HSK insidansını belirgin olarak yüksek saptamışlardır. Ülkemizde Tosun ve arkadaşları, 186 kronik HBV'li hasta ve 40 kişilik kontrol grubunda AFP düzeyini araştırdıkları çalışmalarında kontrol grubunun tamamında AFP düzeylerini normal sınırlarda saptarken, çalışma grubunda 24 olguda normal düzeylerin üzerinde saptamışlardır (15).

HSK'nın tanısında AFP'nin diagnostik değeri ile ilgili çok kısıtlı veri vardır. Bu veriler Asya ve Avrupa çalışmalarından gelmekte olup, sonuçlar çelişkilidir (16). HSK'da viral etyolojinin AFP üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada; AFP'nin serum seviyelerinin HBV veya HCV'den etkilenmediği iddia edilmiştir (17).

Sonuç olarak; biz çalışma grubumuzda, AFP düzeyi yüksek olan hastaların hiçbirinde HSK'ya ait USG bulguları saptamamış olmamıza rağmen, bu hastaların yüksek risk altında olmaları nedeniyle uzun vadeli izlenimlerinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Güler N. Tümör belirleyicileri. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G (editörler). *Temel İç Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1406.*
2. Kreczko S, Liska A, Wysocka J. Alpha-fetoprotein: Diagnostic value in hepatic disorders. *Pol Merkuriusz Lek 2000; 8: 420-3 (abstract).*
3. Dolar E. Karaciğer tümörleri. Dolar E (editör). *Klinik Karaciğer Hastalıkları. 1. Baskı. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2002: 580.*
4. Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles on alpha-fetoprotein. *N Engl J Med 1993; 328: 1802-6.*



5. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003. Birinci Baskı*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121.
6. Kurt H. Hepatit B virüs enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003. 1. Baskı*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 129.
7. Bayraktar Y, Balkancı F, Kayhan B, et al. A comparison of chemoembolization with conventional chemotherapy and symptomatic treatment in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterol* 1996; 43: 681-7.
8. Bayraktar Y. Viral hepatitler ve hepatoselüler karsinoma. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003. 1. Baskı*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 419.
9. Stransy J, Zichova M, Vodak M. Assessment of alpha-fetoprotein in chronic HBsAg carriers and HBsAg negative cirrhosis of the liver. *Sb Lek* 1993; 94: 311-5 (abstract).
10. Piantino P, Arrigoni A, Brunetto MR, Gindro T. Alpha-fetoprotein in hepatic pathology and hepatocarcinoma. *Nucl Med Allied Sci* 1998; 33 (Suppl 3): 34-8 (abstract).
11. Lee HS, Chung YH, Kim CY. Specificities of serum alpha-fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg- patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 14: 68-72.
12. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives with chronic hepatitis B: A 16 year population based study. *Hepatology* 2000; 32: 842-6.
13. Vajro P, Fontanellea A, De Vincenzo A, et al. Monitoring of serum alpha-fetoprotein levels in children with chronic hepatitis B virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 27-32.
14. Furukawa R, Tajima H, Nakata K, et al. Clinical significance of serum alpha-fetoprotein in patients with liver cirrhosis. *Tumor Biol* 1984; 5: 327-8.
15. Tosun SY, Kasırga E, Atman Ü. Kronik hepatitli olgularda alfa-fetoprotein düzeyinin araştırılması. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. 2001: 351.
16. Nguyen MH, Garcia RT, Sipson PW, Wright TL, Keeffe EB. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36: 410-7.
17. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients virus-related chronic liver disease: Does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepato-gastroenterology* 2000; 47: 1654-8.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Ayten KADANALI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Bakteriyoloji ve  
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
ERZURUM  
e-mail: kadanali@atauni.edu.tr