

KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA HBV DNA'NIN ÖNEMİ

Davut ÖZDEMİR*, Salih CESUR*, Aydın ÇİFTÇİ*, İsmail BALIK*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

V. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumunda poster olarak sunulmuştur 9-11 Kasım 2000, Ankara.

Özet

Bu çalışmada, HBV-DNA'nın tanı ve takipteki önemini ile kronik hepatit B'li hastalarda serolojik markerler ile HBV-DNA arasındaki ilişki araştırıldı. Bu amaçla, 140 kronik hepatitli hastanın markırları Enzim Linked Immuno Assay (ELISA) ile, HBV-DNA ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çalışıldı. HBeAg pozitif hastalarda %95.4 HBV-DNA pozitifliği saptanırken, AntiHBe pozitif hastaların %25.6'sında HBV-DNA pozitif olarak belirlendi. Replikasyonun belirlenmesinde HBV-DNA'nın HBeAg'ne göre daha değerli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, HBV-DNA, klinik önemi.

Summary

THE IMPORTANCE OF HBV-DNA IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

In this study, the relationship between serological markers and HBV-DNA is studied to determine the importance of HBV-DNA in both diagnosis and follow up chronic hepatitis B patients. For this aim, the blood specimens of 140 chronic hepatitis B patients were studied for serological markers with ELISA and HBV-DNA with PCR. We detected %95.4 positivity of HBV-DNA in HBeAg (+) patients, and %25.4 of patients HBV-DNA was also AntiHBe(+). We conclude that; detecting for replication in chronic hepatitis B patients, determination of HBV-DNA is more valuable than HBeAg.

Key Words: Chronic hepatitis B, HBV-DNA, clinical importance.

Giriş

Kronik hepatit B hastalarının tanısında, bu hastalardaki viral replikasyonun belirlenmesinde ve bu hastaların tedaviye yanıtlarının izlenmesinde hepatit markerleri bazen yetersiz kalabilmektedir. Bu durum özellikle mutant virüslerle oluşan infeksiyonlarda görülmektedir. Mutant virüs infeksiyonları klinik seyir ve tedavi dışında, hepatit B infeksiyonlarından korunmada da sorunlara neden olmaktadır. Hepatit B virüs mutantları tahmin edildiğinden daha sık görülmektedir. İnfekte bireylerde her yıl HBV'nin tek bir lokusunda 1, 4-3, 2 x 10⁻⁵ mutasyon olabileceği hesaplanmıştır (1). Bu nedenle HBV DNA'nın tespiti; viral replikasyonun en doğru olarak gösterilmesi, serolojik göstergelerin doğrulanması, tanı ve tedavinin takibi ve mutant virüs infeksiyonlarının neden olduğu karışıklıkların aydınlatılması için önemlidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatan 140 kronik hepatit B'li hastanın HBV DNA'ları kliniğimizin PCR laboratuvarında, hepatit markerleri ise ELISA laboratuvarında (AxSYM-Abbott EIA, USA) incelendi. Viral replikasyonun göstergelerinden olan HBe Ag ile HBV DNA arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya aldığımız 140 hastanın hepsinde HBs Ag pozitif idi. HBe Ag pozitif 22 hastanın 21' inde (%95, 4) HBV DNA pozitif (10 pg/ml'nin üzerinde) bulunurken 1 hastada (%4, 6) HBV DNA negatif bulundu. Anti HBe pozitif 117 hastanın 30'unda (%25, 6) HBV DNA pozitif, 87 hastada (%74, 4) HBV DNA negatif idi (Tablo 1). Bir hastada hem HBe Ag hem de Anti HBe pozitif bulundu. Bu hastanın HBV DNA' sı pozitif idi.

Tartışma

HBV DNA testleri kullanıma girmeden önceki dönemlerde HBe Ag pozitifliği vireminin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Halbuki son yıllarda, viral replikasyon kaybı olmaksızın Anti HBe serokonversiyonu gösteren bazı hastalar tespit edilmiştir. Bu hastalardan izole edilen HBV DNA' ların incelenmesi ile prekor/kor geni üzerindeki mutasyonlar ortaya konmuştur. Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon HBe Ag'nin üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Bu kodonun oluşumu ile HBe Ag sentezlenememekte ancak virüsün replikasyonu devam etmektedir (1). Prekor/kor mutantları özellikle Akdeniz Avrupası ve Asya'da olmak üzere dünyada yaygındır. Bu mutantların dünyadaki oranı tam bilinmemektedir. Ancak Akdeniz ve Asya'da bu oranın %40-80 olduğu tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde Yarkın ve Hafta tarafından yapılan bir çalışmada 26 hastanın 4'ünde (%15, 3) prekor mutant virüsü bulunmuştur (3). Prekor mutant virüsleri; asemptomatik HBV taşıyıcılarında, kronik viral hepatit B' li hastalarda, ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ve fulminan hepatitli hastalarda görülebilir.

Yapılan bazı çalışmalarda, HBe Ag negatif vireminin hepatosellüler hasarı arttırdığı, bu çeşit viremi olan hastalarda daha sık fulminan hepatit ve hızlı progresyon gösteren kronik hepatit oluşabileceği belirtilmiştir (1).

Çalışmamızda HBs Ag ve HBe Ag pozitif 22 hastanın 21' inde (%95.4) HBV DNA pozitif bulundu. Bu gruptaki hastalarda HBV DNA pozitifliği ile HBe Ag pozitifliği arasında paralellik vardı. Ancak Anti HBe pozitif 117 hastanın 30'unda (%25, 6) HBV DNA pozitif bulundu. HBe Ag pozitif grup ile Anti HBe pozitif grup arasında HBV DNA pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmuştur ($P < 0,001$). Yapılan çeşitli araştırmalarda ; HBe Ag pozitif olan hastalarda HBV DNA pozitifliği %90, 9, %85 , %90, 6 olarak belirtilirken Anti HBe pozitif hastalarda HBV DNA pozitifliği %15,1 ve %20 (6) olarak belirtilmiştir (4, 5, 6).

Tansuğ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik HBV enfeksiyonunda HBV DNA pozitifliği; HBe Ag pozitif olanlarda %93, 55, Anti HBe pozitif olgularda %4, 26 bulunmuştur (7).

Yapar ve arkadaşları ise HBe Ag (-) 73 serum örneğinin 19' unda (%20, 6) HBV DNA'yı pozitif olarak tespit etmişlerdir (8).

Yücesoy ve arkadaşları; HBe Ag(+) 45 kronik hepatitli hastanın 36' sında (%80), Anti HBe (+) 148 kronik hepatitli hastanın 18'inde (%12.16) HBV DNA' yı pozitif olarak bulmuşlardır (9).

Peksoy ve arkadaşları HBe Ag (+) 49 hastanın 40'ında (%81,6), Anti HBe (+) 163 hastanın 39'unda (%23,9) HBV DNA'yı pozitif olarak belirtmişlerdir (10).

Tüm bu çalışmaların sonuçları, bizim sonuçlarımızla büyük oranda uyumluluk göstermektedir. Ancak, biz çalışmamızda; HBe Ag (+) hasta grubunda %95.4 HBV DNA pozitifliği bulunmuşken Aydın ve arkadaşları HBe Ag (+) hastalarda %50'ye varan oranda HBV DNA negatifliği olabileceğini belirtmişlerdir (11).

Sonuç olarak; moleküler tekniklerde ilerleme ve özellikle mutant virüslere bağlı karışık serolojik profiller nedeniyle, günümüzde artık HBV vireminin kesin göstergesi HBV DNA' dır. Bu nedenle kronik hepatit B'li hastalarda tanı, tedavi ve takipte hepatit markerleri ile beraber yüksek sensitivitesi olan HBV DNA' nın da test edilmesi ile şüpheli durumlarda olası laboratuvar hatalarının en aza indirilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kıyan M. HBV İnfeksiyonu, Viroloji, Viral Hepatit 98 (Ed:Kılıçturgay K), Viral

- Hepatitis Savaşım Derneği,1998: 66-93
2. Nicolas C, Tassopoulos et all. Efficacy of Lamivudine in Patients with Hepatitis Be Ag Negative/ HBV DNA Positive (Precore Mutant) Chronic Hepatitis B, *Hepatology* 1999; 29: 889-896
 3. Yarkın F, Hafta A. Hepatit B Virusu Prekor TAG Mutantının ARMS (Amplification Refractory Mutation System) ve ACRS (Amplification- Created Restriction Site) Metodları ile tespiti. *The Turkish Journal Of Gastroenterology*, September 2000; Volume 11/Supplement 1 P:104
 4. Aşçı Z, Akbulut A, Doymaz M Z, Felek S. Serumda Hepatit B Virus (HBV) DNA' sının PCR yöntemi ile taranması ve HBV serolojik göstergeleri ile karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi*, 1996; 2: 6-9
 5. Lai VC, Lai CC, Low BG, et all. Quantitative detection of Serum HBV DNA in Chinese patients. *J. Viral Hepat*, 1997; 4: 359-62
 6. Erensoy S, Özcan T, Zeytinoğlu A ve ark. Serumda Hepatit B Virus DNA' sının (HBV DNA) Hepatit B virus göstergeleri ile karşılaştırılması. *Turkish Journal of Infection*, 1995; 9:157-160
 7. Tansuğ Ş, Ünal E, Düzgünsıvacı E, Günel H. HBs Ag Pozitif Olguların ve bu olgularda HBV DNA düzeylerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg.* 1999 (2): 129- 136
 8. Kısa Ö, Yapar M, Güney Ç ve ark. Hepatit B Virus (HBV) Serolojik Belirleyicileri ile HBV DNA' nın birlikte değerlendirilmesi. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program ve Özet Kitabı. 2000, s:35
 9. Yücesoy M, Bahar İ H, Yuluğ N. Hepatit B Virus Serolojik Belirleyicileri ile HBV DNA' nın Karşılaştırılması. 8. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ve Özet Kitabı. 1997; s:400
 10. Peksoy A, Günaydın M, Bedir A ve ark. Hepatit B Virus (HBV) tanısında kullanılan HBV DNA ve diğer göstergelerin karşılaştırılması. 8. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ve Özet Kitabı. 1997; s: 437
 11. Canyılmaz D, Çubukçu K, Cihanyurdu M ve ark. HBV DNA Pozitifliğinin serolojik göstergelerle karşılaştırılması. 8. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ve Özet Kitabı. 1997; s: 446