

HBeAg PERSİSTANSI ve KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU OLASILIĞI

Oğuz KARABAY*, Ahmet GÖDEKMERDAN**, Aziz AKSU***, Kadri DEMİREL****, Ünsal COŞKUN*****

ÖZET

Bu çalışmada Hepatit B e Antijen (HBeAg) pozitifliğinin 12 hafta süresince devam eden olgulardaki kronikleşme olasılığını saptamayı amaçladık. Çalışmaya alınan Hepatit B s Antijen (HBsAg) ve HBeAg pozitif 36 olgu, ilk müracaatlarında, 12 hafta sonunda ve altıncı ay sonunda olmak üzere toplam üç kez değerlendirildi. Olguların 33'ünde (%92) 12 hafta sonunda HBeAg pozitifliği sürmüş ve olguların tamamında altı ay sonunda hem serolojik hem de histopatolojik olarak kronik hepatit B enfeksiyonu gözlenmiştir. Bulgularımız 12 haftanın üzerinde HBeAg persistansının kronik hepatitin göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, HBeAg, HBsAg, kronik hepatit

SUMMARY

POSSIBILITY OF HBeAg PERSISTANCE AND CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

In this study, the authors aimed that to determine the possibility of chronicity, in cases hepatitis B e Antigen (HBeAg) positivity lasting than 12 weeks. 36 cases with hepatitis B s antigen (HBsAg) and HBeAg positive taken under the study were assessed three times consequently. First at the time of their first application second after 12 weeks and third at the end of 6 months. Positivity of HBeAg persisted at the end of 12 weeks in 33 of the patients (92 %) cases with chronic hepatitis B infection both serological and histopathologically showed. Our findings showed that the presence of HBeAg over 12 weeks may be an indicator of chronic hepatitis.

Key words: Hepatitis B, chronic hepatitis, HBeAg

Giriş

Hepatit B virus enfeksiyonunun başarılı aşılama programı ile toplumdaki sıklığı azalmasına rağmen halen dünyada yaygındır. Kronik karaciğer hastalığı (KKH) ve hepatosellüler karsinomaya (HSK) yol açması nedeniyle önemli bir hastalıktır. Bugün kronik hepatit B tanısı için, HBsAg pozitifliğinin altı ay sürmesi beklenirken, HBeAg pozitifliğinin de 10 haftanın üzerinde devam etmesi kronik enfeksiyonun göstergesi olabileceği belirtilmiştir (1,2).

HBeAg, virus replikasyonun ve dolayısıyla infektivitenin bir göstergesidir. HBeAg serumda serbest şekilde veya albumin, alfa-1 antitripsin ve immünglobulinlere bağlı olarak bulunur. Anti-HBe antikorları iyileşmeye doğru gidildiğinin bir işareti sayılmaktadır. HBeAg'nin kandan kaybolması HBV DNA'da belirgin bir azalmanın göstergesidir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması bulaştırıcılığın azaldığının göstergesi iken, HBeAg varlığını sürmesi kronik hepatit göstergesidir (3). HBeAg pozitif kişilerin dolaşımında 10^8 - 10^{10} viryon varken, Anti-HBe pozitif kişilerde bu oran 10^1 - 10^7 'ye düşmektedir (4,5).

Kronik hepatit B virus enfeksiyonunda tedavi başarısında en önemli kriterlerden biri tedaviye erken başlanmasıdır (6,7,8). Dolayısıyla HBeAg persistansı gösteren olgularda 12 haftalık bir sürede kronik hepatit tanısı konulabilecek, kronik hepatit tanısı için beklenmesi gereken altı aylık HBsAg pozitiflik süresine gerek kalmayacak ve uygun şartların varlığında tedaviye başlanabilecektir. Bu amaçla çalışmamızda HBeAg pozitifliğinin 12 hafta süresince devam eden olgularda kronikleşme olasılığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

1997 Aralık- 1998 Kasım ayları arasındaki 11 aylık zaman diliminde Erzurum Mareşal Çakmak Asker Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne müracaat eden HBsAg ve HBeAg poziti-

* Mareşal Çakmak Asker Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum

** Fırat Üniversitesi Tıp Fak. Parazitoloji ABD, Elazığ

*** Mareşal Çakmak Asker Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Erzurum

**** Mareşal Çakmak Asker Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

***** Mareşal Çakmak Asker Hastanesi, Radyoloji Laboratuvarı

tif olan 36 olgu çalışmaya alındı.

Hastalar ilk müracaatlarında, 12 hafta sonunda ve altıncı ay sonunda olmak üzere toplam üç kez değerlendirildi. Her değerlendirmede HBsAg, HBeAg, Hemogram, SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, total bilirubin, direkt bilirubin, protrombin zamanı, aktive PTT ve batin ultrasonografi testleri yapıldı.

Olguların çalışmadan çıkarılma kriterleri şunlardır;

-Kontrollere gelmeyen hastalar

-Gerekli testleri yaptırmayan veya biopsi yaptırmayı reddeden hastalar

-İnterferon tedavisi, antiviral tedavi ve/veya immünosupresif tedavi alanlar

-Daha önceden kronik hepatit tanısı alanlar.

Olgulara altıncı aydaki son kontrollerinde karaciğer perkütan iğne biopsisi uygulandı. İğne biopsisi için disposable hazır iğne biopsi seti kullanıldı. (Braun, Hepafix / Meslugen / Germany). Biopsi örnekleri patolojik olarak üç katgoriye ayrıldı. Bunlar:

a) **Normal histolojik görünüm:** Sadece HBsAg pozitifliği.

b) **HBV taşıyıcılığı bulguları:** Portal alanlar normal veya hafif/orta şiddette mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu, portal alan-parankim sınırları düzenli, parankimde odaksal nekrozlar, hepatositlerde buzlu cam görünümü.

c) **Kronik hepatit:** Portal alanlarda farklı şiddetlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, genişleme, portal alan-parankim sınırları düzenli veya düzensiz (güve yeniği / köprüleşme nekrozları), parankimde farklı şiddette nekroinflamatuvar aktivite, fibro-

zis.

Çalışma grubundaki olgulardan alınan 10 ml venöz kanın serumları ayrılarak test zamanına kadar 20°C'de saklandı. HBV serolojik göstergeleri mikropartikül enzim immuno assay yöntemiyle ticari kitler (ABBOTT-AxSYM sytem/ Weisboden-Germany) kullanılarak araştırıldı. Yıkama ve okuma işlemi otomatik cihazla yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 34 Erkek ve iki kadın olmak üzere toplam 36 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 22.3 (± 2.6) idi.

Olguların karaciğer transaminaz (SGOT ve SGPT) düzeyleri değerlendirildiğinde ilk günde 17 olguda (%47) transaminaz düzeyi yüksekken 12. haftada 18 (%50) olguda yüksek ve altıncı ayda 20 (%55) olguda yüksek bulunmuştur. Olguların karaciğer fonksiyon testi sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Olguların ilk günde 36 sında (%100) HBeAg pozitif iken, 12. haftada 33 ünde (%92), HBeAg pozitif ve altıncı ayda bu 33 olgudaki HBeAg pozitifliği devam etmiştir. Olguların hepatit marker sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Altıncı ayda üç olguda anti-HBe pozitifliği saptanmıştır. Bu üç olgudan biri normal histolojik görünüme sahipken diğerinde taşıyıcılık bulguları, diğerinde de kronik hepatit bulguları görülmüştür. Diğer HBeAg pozitif 33 olgunun 18'inde taşıyıcılık bulguları varken 15'i kronik hepatit bulgularına sahiptir. Olguların altıncı aydaki karaciğer perkütan iğne biopsisi, hepatit markerleri ve SGPT sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 1. Olguların Karaciğer Fonksiyon Test Sonuçları

K.C. Fonksiyon Testi	0 gün		12 Hafta		6 Ay	
	Normal	Artmış	Normal	Artmış	Normal	Artmış
SGPT n	19	17	18	18	16	20
(%)	(%53)	(%47)	(%50)	(%50)	(%45)	(%55)
Ortanca değer (IU/L)	16	73	21	81	23	87
(min-max)	(14-32)	(36-140)	(16-33)	(38-131)	(17-33)	(40-129)
SGOT n	19	17	17	18	18	16
(%)	(%53)	(%47)	(%50)	(%50)	(%45)	(%55)
Ortanca değer(IU/L)	22	67	26	76	23	72
(min-max)	(14-30)	(35-115)	(16-32)	(41-125)	(10-30)	(46-130)

Tablo 2. Olguların Hepatit Marker Sonuçları

	0 gün		12 Hafta		6 ay	
	n	%	n	%	n	%
HBsAg	36	(%100)	36	(%100)	36	(%100)
HBeAg	36	(%100)	33	(%92)	33	(%92)
AntiHBe	0	(%0)	3	(%8)	3	(%8)

Tablo 3. Olguların İğne Biopsisi, Hepatit Markerleri ve Transaminaz Sonuçları

HİSTOPATOLOJİK BULGU	Olgu sayısı (n)	SGPT yüksekliği (n)	HBeAg (+) (n)	AntiHBe (+) (n)	HbsAg (+) (n)
Normal Histolojik Görünüm	1	-	-	1	1
Taşıyıcılık Bulguları	19	4	18	1	19
Kronik Hepatit	16	16	15	1	16
Toplam	36	20	33	3	36

Tartışma

Kronik B hepatiti (KBH) gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur (2,6,7). İngiltere'de %0.1-0.2, İskandinavya'da %0.2, Yunanistan'da %3, Afrikada %15, Alaskalı Eskimolarda %45'lere varan HBsAg pozitifliği bildirilmiştir (9). Türkiye'de HBsAg seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmekle beraber bu oranın %3.9-%12.5 arasında bildirilmektedir. Günümüzde 300 milyondan fazla insanın hepatit B virus taşıyıcısı olduğu ve her yıl 250 binden fazla insanın hepatit B'ye bağlı akut ya da kronik KKH nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (1,10). KKH gelişen Hepatit B enfeksiyonlu hastaların %30'unda HSK gelişmektedir. Siroz gelişen olgularda HSK gelişme riski her yıl için %5 olarak bildirilmektedir (7,11). Kronik hepatit tedavisinde kullanılan ajanların pahalı olmasına karşın, tedavi yapılmadığında, yaşam kalitesi bir yana, karşılaşılabilecek komplikasyonlar için yapılacak harcamalar dikkate alınır ise tedavinin daha ekonomik olduğu ortaya çıkmaktadır. Günümüzde interferon tedavisi yanında yeni geliştirilen çeşitli antiviral ajanlar (lamuvidin, famsiklovir, labukavir, adefovir, dipivoksil) hepatit B tedavisinde umut vermektedir. KBH hastalarında tedaviye erken başlanırsa alınacak başarı oranının da o nispete yüksek olacağı bildirilmektedir (7,12).

HBeAg akut hepatit B enfeksiyonunda hastalığın başlangıcında ortaya çıkar ve genellikle SGPT'nin doruk düzeyine çıkması ile kaybolur. HBeAg'nin ortalama 10 hafta içinde kaybolmadığı olgularda kronikleşme olasılığı çok yüksektir (2,5,8).

Bizim çalışmamızda 36 olgudan 33'ünde (%92) 12. hafta sonunda hem HBsAg, hem de HBeAg pozitifliği saptanmışken altıncı ayın sonunda ise 33 olguda hem HBsAg, hem de HBeAg pozitifliği sürmüştür. Bu olgulara yapılan karaciğer iğne biopsisinde de kronik hepatit veya taşıyıcılık bulguları gözlenmiştir. Çalışmamızla benzer şekilde Norkans ve ark (13), HBsAg pozitif 22 olguyu bir yıl süreyle izlemişler ve sekizinde HBeAg persistansı tespit etmişlerdir. Persistansı gösteren bu sekiz olguya yaptıkları biopsiyle tümünde kronik hepatit geliştiğini bildirmişlerdir. Yine Woolf ve ark (14), akut B hepatitli 58 olgudan ikisinde HBeAg pozitifliğinin 13 hafta sürdüğünü ve bu iki olgunun da kronikleştiğini bildirmişlerdir. Bulgularımız yazarların bulgularıyla uyumlu olup 12 haftadan uzun süren HBeAg pozitifliğinin kronik hepatit B enfeksiyonunun bir göstergesi olduğunu düşündürmüştür (2,5,8,13,14).

İzlediğimiz 36 olgudan üçünde (%8) başlangıçta HBsAg ve HBeAg pozitif iken üçüncü ayda SGOT ve SGPT' de yükselmeye beraber anti-HBe pozitifliği görülmüştür. Bu üç olgunun altıncı aydaki tetkiklerinde HBsAg pozitif ve antiHBe pozitif olarak saptanmıştır. Bu üç olgudan birinde histopatolojik olarak normal görünüm bulunmuşken, bir olguda HBV taşıyıcılığı bulguları ve bir olguda da kronik B hepatiti bulguları görülmüştür. Kronik hepatitlerde hastaların yaklaşık yarısında zaman içinde HBeAg kaybolur ve anti-HBe oluşur. Yıllık HBeAg/anti-HBe serokonversiyon oranı toplumlara göre değişmekle beraber %5-25 arasındadır (9). Anti-HBe oluşan üç olgumuzdan birinde kronik ilerleyici tarzda hepatit B enfeksiyonu görülmesi anti-HBe pozitif hastalarda oluşabilen mutant virus enfeksiyonunu düşündürmüştür. Nitekim Corman ve ark (15), yaptıkları çalışmada antiHBe pozitif hastalarda prekor ve kor bölgesindeki mutasyonlar sonucunda kronik enfeksiyon oluşabileceğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak bulgularımıza göre 12 haftada HBeAg negatifleşmesi ve anti-HBe oluşması kronikleşmeyi dışlayacak bulgu değildir. Fakat 12 hafta süresince HBeAg pozitifliğinin sürmesi kronik hepatitin bir bulgusu olabileceği, bu olgularda kronik hepatit tanısı için gereken altı aylık HBsAg pozitiflik süresinin beklenmesi gerekmeyeceği düşünülmektedir. Bu olgulara çok daha erken sürede tedavi başlanabilir, ve bu durum tedavi başarısının olumlu yönde etkileyebilir (7,12). Bu çalışmada bulduğumuz sonuçların fikir verici olduğunu düşünmekte ve daha fazla olgu sayısı ile gerçekleştirilecek çalışmalarla daha sağlıklı sonuçlara ulaşılacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür

Bu araştırmanın yürütülmesinde ve yazımında her türlü desteğini gör-jüğümüz Sağlık Atg'm. Musa KESKİN'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Değertekin H: Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizdeki epidemiyolojisi Aktüel Tıp Dergisi, 1997, 3: 119-122
- Reid AE, Dienstag JL: Viral hepatitis in Richman DD, Whitley LJ, Hayder FG (eds) clinical virology kitabında s.69-86, 1997 Churchill Livingstone inc.
- Maynard JE: Hepatitis B: Global importance and need for control. Vaccine, 1990, 8 (suppl) : 18-20
- Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, et al: Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B sur

- face antigen J Infect Dis, 1997, 135: 79-81
5. Yenen O Ş: Viral hepatitler Willke A, Söyletir G, Doğanay M. (eds) İnfeksiyon Hastalıkları, 1. Baskı kitabında s.641-700, 1996 Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
 6. Dienstag JL, Isselbacher JK: Acute viral hepatitis. "Fauci SA, Braunwald E, Isselbacher JK, Wilson DJ, Martin BJ, Kasper DL, Hauser LS, Longo DL (eds)," Harrison's principles of internal medicine. 14 th ed. s.1667-1691, 1998 Mc Graw, Hill Companies, New York
 7. Şentürk H: Kronik B hepatiti Tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi 1997, 3;139-142.
 8. Marugama T, Lino S, Koike K, Yasudu K, Wilich DR: Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology, 1993, 105: 1141-44.
 9. Scherlock S: Virus hepatitis, Disease of Liver anal Biliary system 7 th Ed. s.271-75,1985 Blackwell Scientific
 10. Değertekin H, Can İ: Hepatitis B virüs infeksiyonunun okul öğrencileri arasındaki horizontal bulaşımı. Gastroenterohepatoloji, 1991, 2: 33-35.
 11. Tsukuma H, Hiyama T, Tanakas T, et al. Risk: Factors of hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease N Engl J Med, 1993, 328:1797-1801
 12. Dusheiko GM, Roberts JA: Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: An economic appraisal. Hepatology, 1995, 103:1630-1635
 13. Norkans G, Lindberg J, Heermodsson S, Lendin P, Iwarson S: Hepatitis B e-antigen in chronic hepatitis B infection. Scand J Gastroentrol, 1982, 17: 383-387
 14. Woolf IL, Sheeikh N, Cullens H, Eddlester AL, Williams R: HBeAg in viral hepatitis type B. Digestion, 1978, 17:317-322
 15. Carman WF, Thursz M, Hodizyannis S. et al: Hepatitis B e antigen negative chronic active hepatitis: Hepatitis B virus core mutations occur predominantly in known antigenic determinants. J Viral Hepatitis, 1995, 2 : 77-81