

## Araştırma

# Hepatit B Virus (HBV) DNA Düzeyleri ile Serum Alanin Aminotransferaz Düzeyleri ve HBV Serolojik Göstergeleri Arasındaki İlişki

Şükran KÖSE, Filiz OĞUZ GÜLCÜ, Selim TOPALOĞLU, Tuncer İYİ

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

### ÖZET

Bu çalışmada, serum HBV DNA düzeyi  $10^4$  kopya/mL ve üzerinde olan hastaların yaş, cinsiyet, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve HBV serolojik göstergeleri açısından incelenmesi planlanmıştır. HBV DNA kantitatif olarak real time polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ile, serolojik testler ise enzim immuno assay yöntemiyle çalışılmıştır. HBV DNA ve HBV seroloji çalışılan toplam 322 serumun 136'sında (%42.2) HBV DNA düzeyi  $10^4$ - $10^7$  kopya/mL arasında, 186'sında da (%57.8)  $10^7$  kopya/mL'nin üzerinde olduğu bulunmuştur. ALT düzeyleri, hastaların 191'inde (%59.4) normalin üst sınırının iki katından düşük; 131'inde (%40.6) normalin üst sınırının iki katından yüksek bulunmuştur. HBeAg yönünden 96'sı (%29.8) pozitif saptanırken, 266 hastada (%70.2) HBeAg negatif saptanmıştır. Hasta grubumuzda erkekler %63.7; kadınlar ise %36.3 oranında, yaş dağılımına bakıldığında en büyük oranın %51.8 ile 21-40 yaş arası olduğu görülmüştür. HBV enfeksiyonlu hastaların tanı, tedavi ve takiplerinde HBV serolojik testlerinin, HBV DNA düzeylerinin, karaciğer enzim testlerinin hastanın kliniği de göz önünde bulundurularak bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virus DNA, Hepatit B virus serolojisi, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, yaş, cinsiyet

### SUMMARY

#### The Association Between Hepatit B Virus (HBV) DNA Levels, Alanin Aminotransferaz Levels And HBV Serologic Markers

*In the present study, we planned to evaluate the association between serum alanin aminotransferaz (ALT) levels, age, gender, and Hepatitis B virus (HBV) serologic markers of the patients whose HBV DNA levels were  $10^4$  copy/mL and higher. HBV DNA was quantitatively detected by real-time polymerase chain reaction (PCR) and serologic markers by enzyme immunoassay (EIA). Of the 322 sera which were tested for HBV DNA and HBV serology, 136 (42.2%) patients had HBV DNA levels between  $10^4$ - $10^7$  copy/mL and 186 (57.8%) had HBV DNA levels higher than  $10^7$  copy/mL. ALT levels were more than two times the upper limit of normal in 131 (40.6%) patients and less than two times the upper limit of normal in 191 (59.4%) patients. Of the patients, 96 (29.8%) were HBeAg positive and 266 (70.2%) were HBeAg negative. Of the study population, 63.7% of the patients were males and 36.3% of the patients were females. When the patients were evaluated according to the age distribution, the largest rate of the patients (51.8%) was within the range of 21-40 years. HBV DNA levels, HBV serology, liver enzymes and the clinical findings should be considered together during the diagnosis, treatment and the follow-up of the patients with HBV infection.*

**Keywords:** Hepatitis B virus DNA, Hepatitis B virus serology, serum alanine aminotransferase (ALT) levels, age, gender

## GİRİŞ

Hepatit B Virus (HBV) enfeksiyonu, akut ve kronik şekilleri ile Türkiye’de ve tüm dünyada yaygın olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erişkinlerde HBV’ne bağlı akut hepatitin yaklaşık %5’inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir (1).

Dünyada yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaşmış olduğu, 400 milyon kişinin kronik HBV enfeksiyonlu olup, bunların yaklaşık %7-30’ununda HBV varyantlarıyla enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl 1 milyon kişinin HBV enfeksiyonundan öldüğü tahmin edilmekte ve ölümlerin %33’ünün HSK’dan kaynaklandığı bildirilmektedir. Ülkemizde de 3.5 milyon insan HBV ile enfekte (1, 2). Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonunun tanısının konulması, viral replikasyonun saptanarak tedavisinin erken dönemde yönlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Günümüzde HBV DNA’nın moleküler yöntemlerle saptanması giderek yaygınlaşmıştır. Bu yöntem viral replikasyonun en iyi şekilde gösterilmesi, serolojik göstergelerin doğrulanması, tanı ve tedavinin takibi ve mutant virus enfeksiyonlarının neden olduğu karışıklıkların aydınlatılması açısından önemlidir (3).

Bu çalışmada, olağan takiplerinde ya da ilk görüşmede serum HBV DNA düzeyi  $10^4$  kopya/mL ve üzerinde olan hastaların yaş, cinsiyet, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve HBV serolojik göstergeleri açısından incelenmesi planlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğinde takip edilen 322 hastanın, serum HBV DNA düzeyleri, serum ALT düzeyleri, yaş, cinsiyet ve HBV serolojik göstergeleri retrospektif olarak incelenmiştir. HBV DNA testi real-time polimeraz zincir reaksiyonu (ROCHE/COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System) yöntemiyle çalışılmıştır. Serolojik göstergeler enzim immunoassay yöntemiyle çalışılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 322 hastanın 31’inin (%9.7) 0-20 yaş arasında, 167’sinin (%51.8) 21-40 yaş arasında, 108’inin (%33.6) 41-60 yaş arasında, 16’sinin (%4.9) ise 61 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan 322 hastanın 205’i erkek (%63.4) ve 117’si kadındır (%36.6). Hastaların serumlarının da tespit edilen HBV DNA düzeyleri kopya/mL ola-

**Tablo 1.** Yaş gruplarına göre HBV DNA düzeyleri

Yaş, yıl	HBV DNA düzeyleri (n=322)		Toplam
	$10^4 \leq \text{HBV DNA} < 10^7 (*)$	$\text{HBVDNA} \geq 10^7 (*)$	
0-20	14	17	31 (%9.7)
21-40	61	106	167 (%51.8)
41-60	49	59	108 (%33.6)
>61	12	4	16 (%4.9)
<b>Toplam</b>	<b>136 (%42.2)</b>	<b>186 (%57.8)</b>	<b>322</b>

(\*) kopya/mL

**Tablo 2.** Cinsiyete göre HBV DNA düzeyleri

Cinsiyet	HBV DNA düzeyleri	
	$10^4 \leq \text{HBVDNA} < 10^7 (*)$	$\text{HBV DNA} \geq 10^7 (*)$
Kadın (n=117; %36.6)	50 (%42.7) (**)	67 (%57.3) (**)
Erkek (n=205; %63.4)	86 (%41.9) (**)	119 (%58.1) (**)

(\*) kopya/mL  
(\*\*) Kendi cinsiyeti içindeki % değeri

**Tablo 3.** Yaş gruplarına göre ALT düzeyleri

Yaş, yıl	ALT düzeyleri (n=322)	
	ALT <NÜSx2	ALT >NÜSx2
0-20	21	10
21-40	89	78
41-60	72	36
>61	9	7
<b>Toplam</b>	<b>191 (%59.4)</b>	<b>131 (%40.6)</b>

arak 2 ayrı grupta değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre 322 hastanın 136'sında (%42.2) HBV DNA düzeyi  $10^4$ - $10^7$  kopya/mL arasında, 186'sında da (%57.8)  $10^7$  kopya/mL'nin üzerinde olduğu bulunmuştur. Hastaların HBV DNA düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de, cinsiyet ayrımı göz önüne alınarak dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 1'de görüldüğü gibi hastaların %51.8 gibi bir oranla yarıdan fazlasını 21-40 yaş grubu hastalar ve %33.6 gibi 2. büyük grubunu 41-60 yaş grubu hastalar oluşturmaktadır. Tablo 2'de ise hastaların %63.4 gibi büyük grubunun erkek has-

talar olduğu ve gerek kadın gerekse erkek hasta grubunda HBV DNA düzeylerinin dağılımı yönünden fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda ALT düzeyleri 2 grupta değerlendirilmiştir. Laboratuvar hatalarından doğabilecek, ya da farklı test kitlerinden kaynaklanabilecek yanlışları en aza indirmek amacıyla normalin üst sınırının 2 katının (NÜSx2) üzerinde olan ve altında kalan ALT düzeyleri olarak 2 ayrı grupta değerlendirdik. Buna göre HBV DNA istemi yapılan dönemdeki ALT düzeyleri, hastaların 191'inde (%59.4) normalin üst sınırının iki katından düşük; 131'inde (%40.6) normalin üst sınırının iki katından yüksek bulunmuştur. Bu bulguların yaş gruplarına göre dağılımı da Tablo 3'te verilmiştir.

ALT düzeyleri normalin üst sınırının 2 katından düşük olan grupta serum HBV DNA düzeylerini incelediğimizde 191 hastanın 87'sinde (%45.5) HBV DNA düzeyi  $10^4$ - $10^7$  kopya/mL arasında,  $10^4$  hastada da (%54.5)  $10^7$  kopya/mL üzerinde bulunmuştur. ALT düzeyleri normalin üst sınırının 2 katından yüksek olan grupta ise 131 hastanın 49'unda (%37.4) HBV DNA düzeyi  $10^4$ - $10^7$  kopya/mL arasında bulunurken, geride kalan 82 hastada

**Tablo 4.** ALT düzeyi gruplarında HBV DNA düzeyleri

ALT düzeyleri	HBV DNA düzeyleri	
	$10^4 \leq \text{HBVDNA} < 10^7$ (*)	HBV DNA $\geq 10^7$ (*)
ALT <NÜSx2 (n=191)	87 (%45.5)	104 (%54.5)
ALT >NÜSx2 (n=131)	49 (%37.4)	82 (%62.6)

(\*) kopya/mL

**Tablo 5.** HBeAg sonucuna göre HBV DNA düzeyleri

Yaş, yıl	HBV DNA düzeyleri	
	$10^4 \leq \text{HBVDNA} < 10^7$ (*)	HBV DNA $\geq 10^7$ (*)
HBeAg pozitif (n=96; %29.8)	15 (%15.6)	81 (%84.4)
HBeAg negatif (n=266; %70.2)	127 (%56.1)	99 (%43.9)

(\*) kopya/mL

(%62.6)  $10^7$  kopya/ml üzerinde bulunmuştur. Her iki ALT grubunda da HBV DNA düzeyi  $10^7$  kopya/mL üzerinde olan hastalar daha büyük grubu oluşturmuştur. (Tablo 4).

Hastaların HBV serolojik göstergeleri incelendiğinde 322 hastanın tümü HBsAg pozitif olup, HBeAg

yönünden 96'sı (%29.8) pozitif saptanırken, 266 hastada (%70.2) HBeAg negatif saptanmıştır. Bu kişilerin HBV DNA düzeyleri yönünden dağılımları da Tablo 5'te verilmiştir.

ALT düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Cinsiyete göre ALT düzeyleri**

ALT düzeyleri	Cinsiyet	
	Erkek	Kadın
ALT >NÜSx2 (n=131)	90 (%68.7)	41 (%31.3)
ALT <NÜSx2 (n=191)	115 (%60.2)	76 (%39.8)

## TARTIŞMA

Ülkemiz, HBV epidemiyolojisi açısından orta endemisite bölgesinde yer almakta olup, enfeksiyon bu bölgelerde çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkin döneminde alınır (2). Yalçın ve arkadaşlarının 179 hasta ile yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 26.9 yıl olarak bildirilmiştir (4). Özekinci ve arkadaşlarının 1225 hastayı değerlendirdikleri çalışmada ise yaş dağılımında en büyük sıklık %30.86 ile 21-30 yaş arasında olup, 31-40 yaş arası hastaların yüzdesi ise %19.27 olarak bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda hasta grubunun yaş dağılımı incelendiğinde, bu çalışmalara benzer şekilde, en büyük oranın %51.8 ile 21-40 yaş arası olduğu, bunu %33.6 ile 41-60 yaş arası hastaların izlediği görülmüştür.

HBV enfeksiyonlarında cinsiyet farklılığı üzerine yapılan bazı çalışmalarda erkek cinsiyet kronik HBV enfeksiyonunda bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve erkeklerde anormal ALT düzeylerine kadınlardan daha sık rastlandığı bildirilmiştir (6, 7). Bizim hasta grubumuzda da erkekler %63.7; kadınlar ise %36.3 oranında bulunmuştur. Anormal ALT düzeyleri olarak kabul ettiğimiz normalin üst sınırının 2 katını aşan ALT değerleri de 131 kişilik hasta grubu içinde erkeklerde (%68.7) daha fazla bulunmuştur (Tablo 6).

HBV enfeksiyonlu hastalarda moleküler tanı yöntemlerinin kullanılmaya başlanması ile birçok karanlık nokta ortadan kalkmıştır. Atipik HBV seroimmunolojik profillerinde olayı aydınlatmada HBV DNA testi yardımcı olabilir. Bu özellikle HBsAg'nin negatif olduğu olgularda HBV enfeksiyonunun gösterilmesine olanak sağlamıştır (8, 9). HBsAg yönünden negatif bazı örnekler moleküler yöntemlerle incelendiğinde, bunlarda HBV DNA'nın varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle bazı durumlarda negatif HBsAg testine sahip kişilerin HBV DNA'sı taşıyabileceklerinin ve bulaştırabileceklerinin gösterilmesi HBV DNA incelemesinin önemini ortaya koymaktadır (10). Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV DNA'sının araştırıldığı

olduğu diğer bir durum HBeAg negatif, anti-HBe pozitif HBV enfeksiyonunun tanısıdır. Normalde HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu viral replikasyonun sonlandığını düşündürmektedir. Ancak HBV'nin pre-kor bölgesindeki bazı mutasyonlar sonucu bu tip mutant suşlarla meydana gelen enfeksiyon sırasında HBeAg üretimi kesintiye uğramakta, anti HBe varlığına rağmen viremi devam etmekte ve HBV DNA pozitif bulunmaktadır (10). Kronik HBV enfeksiyonlarında tedaviye karar vermede ve izlemde de HBV DNA testi kullanılmaktadır. HBV DNA miktarının kantitatif olarak ölçülmesi; kullanılan tedavi şemasının etkili olup olmadığını anlamamıza, tedavi süresini ve dozunu belirlememize ve gerektiği durumlarda tedavi protokolünü değiştirmemize yardımcı olmaktadır (10).

HBe antijeninin varlığı viral partiküllerin, DNA polimerazın ve HBV DNA'nın serumda bulunduğu, aktif replikasyon ve enfeksiyözitenin varlığına işaret ettiği kabul edilmekteyken, son yıllarda HBeAg/anti-HBe sisteminin güvenilir replikasyon göstergeleri olarak ele alınmalarında bazı kuşkuvar oluştuğu bildirilmektedir (11). Bizim çalışmamızda bunu doğrular nitelikte olup, tamamı enfeksiyöz özellikte olan çalışma grubumuzun büyük kısmını HBeAg negatif/anti-HBe pozitif hastalar (n=266, %70.2) oluşturmaktadır. Buna karşın HBeAg pozitif hastaların, HBeAg negatif hastalara oranla daha yüksek düzeyde HBV DNA düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (Tablo 5).

Sonuç olarak çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yaş dağılımlarının ülkemiz epidemiyolojik verileri ile uyumlu olarak en sık 21-40 yaş ve ikinci sıklıkla 41-60 yaş grubunda olduğu, hastaların büyük grubunu erkek cinsiyetin oluşturduğu ve yüksek ALT düzeylerine erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlandığı gözlenmiştir. Olguların tamamı HBV DNA düzeyleri açısından  $10^4$  kopya/mL ve üzerinde olan tedaviye aday hastalar olmasına karşın, ALT düzeyleri yönünden normalin üst sınırının 2 katının altında olan hasta popülasyonunun daha yüksek oranda bulunması ve yine olguların büyük kısmını HBeAg negatif/anti-HBe pozitif hastaların oluşturduğu saptanmış olup, HBe serokonversiyonunun etkinliği belirlemek yönünden yeterli olmadığı, HBV enfeksiyonlu hastaların tanı, tedavi ve takiplerinde HBV serolojik testlerinin, HBV DNA düzeylerinin, karaciğer enzim testlerinin hastanın kliniği de göz önünde bulundurularak bir bütün olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

**KAYNAKLAR**

1. Birengel E, Tekeli E. Kronik hepatitlerin epidemiyolojisi. Köksal İ. Leblebicioğlu H. (eds). *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 11-25.
2. Çaylan R, Keske Ş. Hepatit B epidemiyolojisi ve tanımlar. *Kronik Hepatit B*. Ankara: 2009: 9-17.
3. Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balık İ. Kronik hepatit B'li hastalarda HBV DNA'nın önemi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 1: 279-80.
4. Yalcin K, Degertekin H, Yildiz F, Celik Y. Markers of disease activity in chronic hepatitis B virüs infection. *Clin Invest Med* 2003; 26: 27-34.
5. Ozekinci T, Ozerdem N, Atmaca S, Elçi S. Distribution of HBV DNA according to age group in the Diyarbakir Region (southeast Turkey). *J Infect* 2003; 46: 145.
6. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, et al. Sex differences in relation to serum hepatitis B e antigen and alanine aminotransferase levels among asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *J Gastroenterol* 2000; 35: 690-5.
7. Chu CM, Sheen IS, Lin SM, Liaw YF. Sex difference in chronic hepatitis B virüs infection: studies of serum HBeAg and alanine aminotransferase levels in 10,431 asymptomatic Chinese HBsAg carriers. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 709-13.
8. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for Hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985; 312: 270-6.
9. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Shih LN, Lin JT, Chen DS. Detection of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in plasma of volunteer blood donors negative for hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1991; 163: 397-9.
10. Özsan M, HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 124-134.
11. Ökten A. B tipi viral hepatit (Klinik gidişi ve tedavisi). Kılıçturgay K (ed). *Viral Hepatit 94*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 107-9.

**YAZIŞMA ADRESİ**

Dr. Filiz OĞUZ GÜLCÜ

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

İZMİR

e-mail: filizglc@yahoo.com.tr