

Hepatit B virüsüne bağlı kronik enfeksiyon ve kronik hepatit hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin irdelenmesi

Examination of clinical and laboratory features of chronic infection and chronic hepatitis cases due to hepatitis B virus

Aziz Ahmad Hamidi¹, Serhat Keşçiöğlü², Aslı Karadeniz¹

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

ORCID ID: AAH 0000-0003-4108-0847

SK 0000-0002-4818-8431

AK 0000-0003-3799-1090

Gönderim Tarihi: 03 Temmuz 2021, Kabul Tarihi: 07 Ağustos 2021

ÖZET

Amaç: Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği 2017 kılavuzunda HBV enfeksiyonunun eski terminolojideki immuntoleran ve inaktif taşıyıcı terimi kronik enfeksiyon (Kİ), eski terminolojide immun reaktif terimi ise kronik hepatit (KH) olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada Kİ ve KH olan hastalarda, klinik ve laboratuvar özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metodlar: Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla polikliniğine başvuran >18 yaş olguların klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Olgular Kİ ve KH olarak iki gruba ayrıldı. Olguların ultrasonografik sonuçları incelenerek hepatosteatoz bulguları grade 0, 1, 2 ve 3 olarak kaydedildi.

Bulgular: Yüz altmış (kadın: 87, erkek: 73) hasta incelenmiştir. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0.20; p=0.21). Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) KH grubunda Kİ grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla p<0,001, p=0,03). Ortalama trombosit değeri KH grubunda, Kİ grubuna göre daha düşük saptandı (p=0,04). Evre 2 hepatosteatoz Kİ grubunda olguların %17'sinde saptanırken KH grubunda olguların %3'ünde saptandı (p=0,003).

Sonuç: Kİ ve KH olan hastaların fibroz evresinin ilerlemeden tanı ve tedaviye ulaşması için klinik laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle yakından izlenmesinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüsü, kronik hepatit B enfeksiyonu, karaciğer fibrozu

İletişim: Aziz Ahmad Hamidi

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: azizahmad.hamidi@maltepe.edu.tr

SUMMARY

Aim: In the European Liver Study Association 2017 guideline, the term immune tolerant and inactive carrier of HBV infection in the old terminology is classified as chronic infection (CI), and the term immune reactive in the old terminology is classified as chronic hepatitis (CH). In this study, it was aimed to examine the clinical and laboratory features of patients with CI and CH.

Material and Methods: Between January 2019 and January 2020, the clinical and laboratory features of patients aged > 18 years who were admitted to the infectious diseases outpatient clinic with the diagnosis of chronic HBV infection were retrospectively analyzed. The cases were divided into two groups as CI and CH. The ultrasound results of the cases were examined and hepatosteatoz findings were recorded as grade 0, 1, 2 and 3.

Results: One hundred and sixty (female: 87, male: 73) cases were examined. There was no significant difference between the two groups in terms of age and gender (respectively p= 0.20; p=0.21). Aspartate aminotransferase and Alanine aminotransferase was higher in the CH group than CI group (respectively p<0.001, p=0.03). The mean platelet value was lower in the CH group than CI group (p=0.04). Grade 2 hepatosteatoz was detected in 17% of the cases in the CI group, and in 3% of the cases in the CH group (p=0.003).

Conclusion: It was concluded that patients with CI and CH should be closely monitored by clinical laboratory and imaging methods in order to achieve diagnosis and treatment before the fibrosis stage progresses.

Keywords: Hepatitis B virus, chronic hepatitis B infection, liver fibrosis

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olup siroz ve karaciğer kanserinden sorumludur. Dünyada 250 milyon insanın HBV taşıdığı ve bunların yılda yaklaşık 600.000'inin kronik karaciğer hastalığına bağlı öldüğü tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütüne göre Türkiye orta (prevalans %2-8) endemik bölge olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde HBV prevalansı 4.58 olup 3,3 milyon insanın HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye'de HBsAg pozitif olan hastaların %94,5'i HbeAg negatif olduğu saptanmıştır (3). HbeAg negatif olan hastalarda, Alanin aminotransferaz (ALT) normal olup HBV-DNA <2000 IU/ml saptandığında inaktif taşıyıcı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanı hastalarda yanlış bir anlayışın yerleşmesine neden olmaktadır. Hastanın hasta olmadığını sadece taşıyıcı olduğunu düşünmesine ve düzenli takip olmaktan kaçınmasına neden olmaktadır. İnaktif taşıyıcı fazında kalan hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişme olasılığı düşük olsa da bu hastalar genellikle kronik hepatit aşamasına ilerlemektedirler (4). Bu nedenle bu hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği (European Association for the Study of the Liver) 2017 kılavuzunda HBV enfeksiyonu doğal seyri ve konak yanıtına göre yeni tanımlamalar geliştirilmiştir. Bu tanımlamada eski terminolojide immuntoleran ve inaktif taşıyıcı olarak tanımlanan hastalar, kronik enfeksiyon (Kİ), eski terminolojide immun reaktif olarak tanımlanan hastalar kronik hepatit (KH) olarak sınıflandırılmıştır (5). Bu çalışmada, yeni tanımlama doğrultusunda HBV'ye bağlı Kİ ve KH hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METODLAR

Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi enfeksiyon hastalıkları polikliniklerine başvuran 18 yaşından büyük vakalarının klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Delta ajanı pozitif olan ve izole AntiHbc pozitifliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Vakalar, Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği Kılavuzuna göre Kİ ve KH olarak iki gruba ayrıldı (5). KH grubundaki hastaların aldıkları antiviral tedavi rejimleri tespit edildi. Vakaların ultrasonografik görüntüleme (USG) sonuçları incelenerek hepatosteatoz bulguları grade 0, 1, 2 ve 3 olarak kaydedildi. Karaciğer biyopsisi örnekleri Knodel histolojik aktivite indeksi ve Ishak fibroz skorlama yöntemiyle değerlendirildi. Kİ ve KH grubunda yer alan vakalar, demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS for Windows, Version 15.0. (SPSS Inc., Chicago, ABD) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi, normal dağılım

gösteren değişkenler için Student t-testi kullanılmıştır. Dağılımı normal olmayan sürekli varyasyon gösteren değişkenlerde Mann Whitney U istatistiksel analizleri yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde başvuran 160 (kadın: 87, erkek: 73) hasta incelenmiştir. Hastaların 99'u KH, 61'i Kİ grubunda yer almıştır. Hastaların yaş ortalaması KH grubunda $47,5 \pm 14,3$, Kİ grubunda ise $50,2 \pm 15,0$ idi. Kadın cinsiyeti KH grubunda %51 iken Kİ grubunda %61 olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,20$; $p=0,21$). Ortalama Aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT değerleri KH grubunda Kİ grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,03$). Ortalama trombosit değeri KH grubunda Kİ grubunda göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük saptandı ($p=0,04$). Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi. HbeAg pozitifliği KH grubunda 10 Kİ grubunda ise bir hastada olmak üzere toplamda 11 (%6.9) hastada saptandı. Vakaların %36'sında hepatosteatoz saptandı. Kİ grubunda evre 2 hepatosteatoz, vakaların %17'sinde saptanırken KH grubunda hastaların %3'ünde saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,003$). KH grubunda en çok kullanılan antiviral ilaç %62,6 (62 hasta) tenofovir disoproksildi (Tablo 2). KH grubunda yer alan ve tedavi almayan 20 hastadan 5'i HBeAg pozitif vakalar olup immun reaktif fazda HbeAg serokonversiyonu açısından takip edilmektedir. Üç hasta karaciğer biyopsisi olmayı reddederek poliklinik takip olmakla yetindi. Yedi hastanın biyopsi sonucunda fibroz evresi 1 saptandığından tedavi başlanmadı. 5 hasta ise tedaviye başlama aşamasında olup çalışmanın yapıldığı tarihte henüz tedavi almamıştı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta özellikleri	Kronik Hepatit (n=99)	Kronik Enfeksiyon (n=61)	p
Cinsiyet n (%)			
Kadın	50 (51)	37 (61)	0,21
Erkek	49 (49)	24 (39)	
Yaş (Ortalama±Standart sapma)	$47,5 \pm 14,3$	$50,2 \pm 15,0$	0,20
Laboratuvar bulguları (Ortalama±Standart sapma)			
Apartat aminotransferaz(IU/L)	$27,7 \pm 12,5$	$21,7 \pm 6,1$	<0,001
Alanin aminotransferaz(IU/L)	$30,5 \pm 23,1$	$23,5 \pm 12,9$	0,03
Alkalen fosfataz(IU/L)	$81,8 \pm 26,0$	$83,6 \pm 30,3$	0,69
Gama glutamil transferaz(IU/L)	$23,1 \pm 15,6$	$24,7 \pm 14,0$	0,51
Trombosit($10^3/L$)	$231,071 \pm 61,217$	$254,426 \pm 80,769$	0,04
International normalized ratio	$1,06 \pm 0,17$	$1,04 \pm 0,11$	0,41
USG (Hepatosteatoz): n (%)			
Evre 0	68 (69)	35 (57)	0,15
Evre 1	25 (25)	16 (26)	0,89
Evre 2	3 (3)	10 (17)	0,003
Evre 3	3 (3)	-	-

Tablo 2. Vakaların biyopsi sonucu ve kullanılan antiviral tedavi

Hastaların özellikleri	Kronik Hepatit n (%)	Kronik İnfeksiyon n (%)
HBeAg pozitifliği	10 (10)	1 (1)
Histopatoloji (n=32) (Ortalama)		
Fibroz evresi	1,75	-
Histopatolojik aktivite indeksi	6,8	-
Tedavi		
Tenofovir disoproksil	62 (62,6)	-
Entekavir	15 (15,1)	-
Lamivudin	2 (2,0)	-
Tedavi almayan	20 (20,0)	61 (100)

TARTIŞMA

Hepatit B infeksiyonunun progresyonunu hastanın infeksiyona verdiği immunolojik yanıt ve birçok viral faktörden etkilemektedir. Hastanın 40 yaşından büyük olması, ailede hepatosellüler karsinom öyküsünün olması, viral yükü ve virusun HBeAg durumu hastalığın seyrini etkilemektedir (1). Çalışmamızda Kİ grubunda ortalama yaş (50,2±15,0) KH (47,5±14,3) grubunda göre daha yüksek bulunduğu halde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Türkiye’de yapılan bir epidemiyolojik çalışmaya göre HBeAg negatif olan hastaların ortalama yaşı 40,4±15,6 olarak saptanmış olup çalışmamızdaki vakalara göre daha düşük olduğu görülmektedir (6). Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre HBeAg negatif hastalarında "inaktif taşıyıcılık durumu" tanımlamak için karaciğer biyopsisine başvurmadan ALT ve HBV-DNA düzeylerinin kullanılması ile hastaların bir kısmında belirgin histolojik hastalık gözden kaçabilir (7). Diğer yandan, başka bir çalışmada, immun tolerans fazda olan ve tedavisiz izlenen HBeAg pozitif hastalarda immun aktif fazda olan hastalara göre hepatosellüler karsinom ve ölüm riski belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (8). Benzer biçimde HBeAg negatif hastalarda yapılan çalışmada da ALT değeri normal olan kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda hepatosellüler karsinom ve ölüm riski belirgin olarak yüksek saptanmıştır (9). Çalışmamızda Kİ grubundaki hastaların sadece %1’i HBeAg pozitif iken %99’u HBeAg negatif idi, ortalama ALT değeri (23,5±12,9) normal saptanmıştır. Bu hastaların yakından izlenmesi ve HBV-DNA yüksekliğinin saptandığı dönemde karaciğer biyopsisi yapılması gerekmektedir. Karaciğer biyopsisi olmamış Kİ grubundaki hastalar için inaktif taşıyıcı tanımını yapmak bazı riskleri barındırıyor. Hastaların kendilerini hasta değil sadece taşıyıcı olarak algılamalarına neden olarak düzenli takipte olmayı ihmal edebilirler. Bu nedenle Kİ tanımı durumu açıklamak için daha kullanışlı bir tanım olmaktadır.

Trombositopeni, siroz hastalarında en yaygın olan ve ilk ortaya çıkan hematolojik bozukluk olup kronik HBV infeksiyonu olan hastaların takibinde takip edilmesi gereken bir parametredir (10). Çalışmamızda KH grubunda Kİ grubuna göre trombositopeni belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. KH grubunda olan vakaların ikisinde fibroz düzeyi 5 olarak saptandı. Benzer olarak KH grubunda AST ve ALT yüksekliğinin daha fazla olması vakaların arasında

kompanse sirotik vakaların olması nedeniyle olmaktadır. Kronik HBV infeksiyonu olan hastaların yaklaşık üçte birinde hepatosteatoz saptanmış olup daha çok hastanın metabolik faktörleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (11,12). Çalışmamızda vakaların %36’sında USG ile hepatosteatoz saptandı. Kİ ve KH grupları arasında evre 1 ve 3 açısından fark bulunmazken evre 2 hepatosteatoz Kİ grubunda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgularla, HBV-DNA negatifliği veya ALT’nin normal olmasının hepatosteatoz için bir etki oluşturmadığı görülmektedir. Bu durum, Kİ olarak tanımlanan hastalarda da hepatosteatozun eşlik edebilmesine dikkat çekmektedir.

İncelenen tüm hastaların karaciğer biyopsisinin olmaması ve hepatosteatozun USG bulgularıyla tanımlanması çalışmamızın sınırlayıcıları arasındadır. Diğer yandan çalışmamızın retrospektif karakterde olması ve görece az sayıda hasta ile yapılmış olması da sonuçların yorumlanmasında kısıtlılık oluşturmaktadır.

KH grubunda AST ve ALT belirgin olarak daha yüksek bulunurken trombosit daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamız, hastaların izleminde transaminazlar ve kan sayımı takibinin yol gösterici olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda, her iki grup arasında yaş açısından fark bulunmamasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuç hastaların daha genç yaşta da KH tablosunda olabileceğini göstermektedir. Evre 2 hepatosteatozun Kİ grubunda daha yüksek bulunması hastalarda KH olmadan da hepatosteatoz geliştiğini göstermektedir. Bu nedenle hastaların yıllık olarak USG ile takip edilmesinin önemli olduğunu vurgulamaktayız. Sonuç olarak, hepatit B virüsüne bağlı Kİ olan hastaların fibroz evresinin ilerlemeden tanı ve tedaviye ulaşması için laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle yakından izlenmesinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir: A.A.H. ; Tasarım: A.A.H. ; Denetleme: A.A.H., S.K., A.K.; Kaynaklar: A.A.H., S.K., A.K. ; Analiz ve/veya yorum: A.A.H., S.K., A.K.; Literatür taraması: A.A.H., S.K., A.K.; Makalenin yazılması: A.A.H., S.K., A.K.; Eleştirel İnceleme: A.A.H., S.K., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599.
2. Özkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(1):73-74.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork

TURHEP study. *ClinMicrobiolInfect.* 2015;21(11):1020-1026.

4. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virüs infection [published correction appears in *J Hepatol.* 2013 Jan;58(1):201. Janssen, Harry [corrected to Janssen, Harry L A]. *J Hepatol.* 2012;57(1):167-185.

5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virüs infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398.

6. Ergunay K, Balaban Y, Cosgun E, Alp A, Simsek H, Sener B, et al. Epidemiologic trends in HBV infections at a Reference centre in Turkey: an 11-year retrospective analysis. *AnnHepatol.* 2012;11(5):672-678.

7. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1376-1384.

8. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut.* 2018;67(5):945-952.

9. Choi GH, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. High risk of Clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. *AlimentPharmacolTher.* 2019;50(2):215-226.

10. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *ClinGastroenterolHepatol.* 2009;7(6):689-695.

11. Rastogi A, Sakhuja P, Kumar A, Hissar S, Jain A, Gondal R, et al. Steatosis in chronic hepatitis B: prevalence and correlation with biochemical, histologic, viral, and metabolic parameters. *Indian J PatholMicrobiol.* 2011;54(3):454-459.

12. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *LiverInt.* 2007;27(5):607-611.