



İnaktif HBsAg taşıyıcılığı

Ali MERT
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD
(12-2005)



Ah Toroslar !!!

Toros yaylalarını özledim

'Çok Oluđu', 'Ters Yakanı'

Bir oturuđuta bir okka tak tak helva yiyen hasan emmiyi

Buram buram kokan kekikleri, çayları

Rüzgarı öttüren katran-ladin-ardıç ağaçlarını

Yağmurla çamurlaşan akpacık toprağın kokusunu

Koyakların arasından süzölüp gelen esintilerin kokusunu

Kayrağını, suyunu, çimini

Doğayı özledim doğayı

İnsanı özledim insanı



Kronik HBV enfeksiyonu; Terminolojik tarihçe

- **1960: Australia antijeninin bulunması**
- **1987: Kronik HBsAg taşıyıcılığı**
- **2001: İnaktif HBsAg taşıyıcılığı**



Kronik HBsAg taşıyıcılığı; Terminolojik tarihçe

- İlk kez 1987'de Hoofnagle ve ark. 'Kronik HBsAg taşıyıcılığı' ve bu terminoloji içinde yer alan 2 ayrı tanımlamayı yapmışlardır
- Bu iki ayrı tanımlama;
 - 1- Asemptomatik veya sağlıklı HBsAg taşıyıcı
 - 2- KHB dir

Hepatology 1987; 7: 758-63



İnaktif HBsAg taşıyıcılığı

- **2001'de NIH;
'Asemptomatik veya Sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı'
yerine
'İnaktif HBsAg taşıyıcılığı'
terminolojisini koymuştur**

Gasroenterology 2001; 120: 1828-53



Terminoloji !!!

- ‘Kronik HBV enfeksiyonu’, ‘Kronik HBsAg taşıyıcılığı’ ve ‘**HBsAg taşıyıcılığı**’ aynı anlama gelir
- ‘İnaktif HBsAg taşıyıcılığı’ ile bu terminoloji birbirine karıştırılmamalıdır



Terminoloji !!!

- Literatürde → ‘Kronik HBV enfeksiyonu’
- Günlük hekimlikte → ‘HBsAg taşıyıcılığı’
- Dünya’da; HBsAg taşıyıcılığı oranı → ~%5
Ülkemizde; HBsAg taşıyıcılığı oranı → ~%5



Terminoloji !!!

- Aslında hekimlerin çoğu ‘HBsAg taşıyıcılığını’ ‘İnaktif HBsAg taşıyıcılığı’ olarak zannetmekte
- Bu hata sonucu; literatürde ‘HBsAg taşıyıcılarında HSK insidansı artmıştır’ bilgisinin yanlışlıkla ‘inaktif HBsAg taşıyıcıları’nda artmış gibi algılanmakta



HBsAg taşıyıcılığı

- HBsAg (+)'liği >6 ay



Kliniğe dayalı çalışmalarda; Toplumdaki HBsAg taşıyıcıları (havuzu)

- ~%80 → İnaktif HBsAg taşıyıcıları
- ~%20 → KHB (%15 KHB, <%5 KAH)
- ~% 1 → siroz

J Infect Dis 1981; 144: 33-7
Hepatology 1987; 7: 302-6
Ann Intern Med 1993; 118: 191-4
Gastroenterology 1994; 106: 1000-5



İnaktif HBsAg taşıyıcılığı: Tanımı

- **HBsAg pozitif > 6 ay**
- **HBeAg negatif, anti-HBe pozitif**
- **Serum HBV DNA $<10^5$ kopya /ml**
- **Sürekli normal ALT/AST düzeyleri**
- **Biyopside nekroinflamatuvar skor <4**



Epidemiyoloji

- **Dünya nüfusu; 1/3 (%30) HBV ile karşılaşmış**
 - ~ %5 HBsAg taşıyıcısı (>300 milyon)
 - ~ %5 izole anti-HBc (>300 milyon)
 - ~ %20 anti-HBs (>1.2 milyar)

HBV global prevalence





Ülkemizde HBsAg taşıyıcılığı; ~%5(~3.5milyon)

- ~%80 inaktif HBsAg taşıyıcısı; 3 milyon
- ~%20 KHB; 500 bin
 - HBsAg (+) KHB: ~% 40
 - HBsAg (-) KHB: ~%60 (IHT'dan ayrılmalı)
- ~%1 siroz; 30 bin



Kronik HBV enfeksiyonunda kantitatif HBV DNA düzeyini saptama yöntemleri

- PCR'ye dayalı duyarlı tanı yöntemleri;
Eşik değeri > 200 kopya/ml
- PCR dışı tanı yöntemleri;
Eşik değerleri > 10^5 kopya/ml



HBV DNA: Kantitatif yöntemler

- **PCR dışı tanı yöntemleri**
 - 1-Sıvı hibridizasyon (Abbott) (Kullanılmıyor)
 - 2-Hybrid capture (Digene)
 - 3-b DNA (Bayer)
- **PCR (Roche);**
 - 1-Amplicor Monitor
 - 2-Amplicor Cobas
 - 3-Taqman



Sıvı hibridizasyon, Abbott (G)

- Örnek miktarı: 100 μ L
- Duyarlılığı: 1.6 pg/ml = 4.5×10^5 kopya/ml
- Saptama aralığı: 5×10^5 - 1×10^{10} kopya/ml
- Saptadığı genotip: D'yi A, B, C, D, E'den iyi saptar
- 1pg/ml HBV DNA= 283.000 kopya/ml



Hybrid capture 2, Digene (ITF)

- Örnek miktarı:
- Duyarlılığı: 0.5 pg/ml = 1.4×10^5 kopya/ml
- Saptama aralığı: **142 bin** - 1 milyar 700 milyon kopya/ml
- Saptadığı genotip: A, B, C, D
- 1pg/ml HBV DNA=283.000 kopya/ml



Amplicor Cobas, Roche

- Örnek miktarı: 50 mL
- Duyarlılığı: 0.001 pg/ml
- Saptama aralığı: 2×10^2 - 10^5 kopya/ml
- Saptadığı genotip: A, B, C, D, E
- 1pg/ml HBV DNA = 283.000 kopya/ml



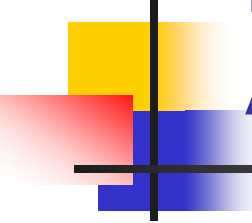
Taqman, Roche

- Örnek miktarı: 50 mL
- Duyarlılığı: 0.001 pg/ml
- Saptama aralığı: 2×10^2 - 10^{10} kopya/ml
- Saptadığı genotip: A, B, C, D, E
- 1pg/ml HBV DNA=283.000 kopya/ml



bDNA, Bayer (G)

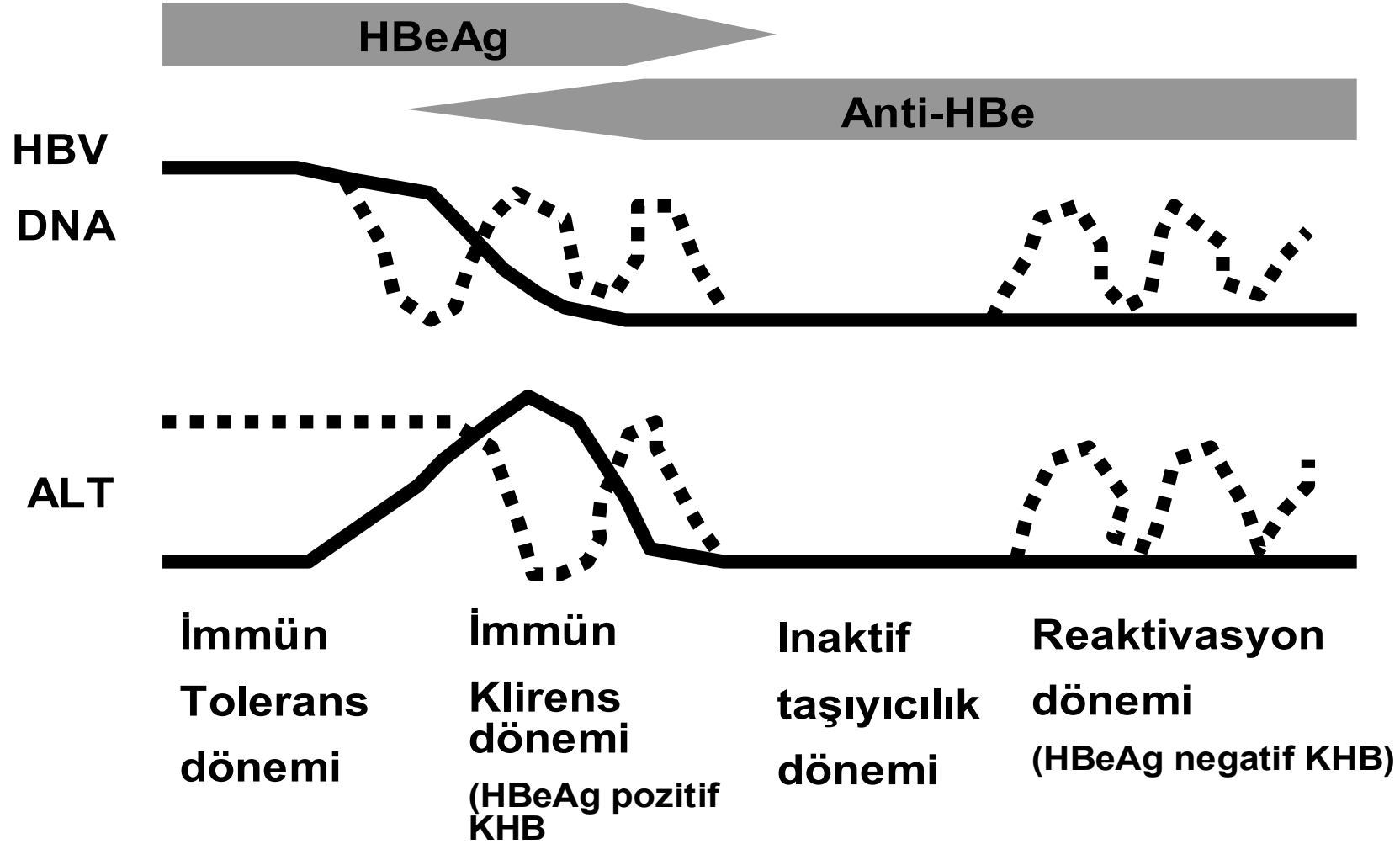
- Örnek miktarı: 10 μ L
- Duyarlılığı: 2.1 pg/ml = 7 x 10⁵ kopya/ml
- Saptama aralığı: 7 x 10⁵ – 5x10⁹ kopya/ml
- Saptadığı genotip: A, B, C, D, E, F
- 1pg/ml HBV DNA = 283.000 kopya/ml



Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri; Ardışık 4 faz (Örnek; perinatal bulaşma)

- **İmmün tolerans faz**
- **İmmün klirens faz**
- **İnaktif HBsAg taşıyıcılığı fazı**
- **Reaktivasyon fazı**

Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri





Erişkinlerde HBV enfeksiyonu: Doğal seyri

1-AHB

~%70 subklinik, ~%30 ikterli

2-Kronik HBsAg taşıyıcılığı; %5

3-Bu %5 olguların;

~% 20'si KHB'li,

~% 80'i ise asemptomatik HBsAg taşıyıcıları



HBV enfeksiyonu bulaş yolları; Endemisitesine göre 3 serolojik patern

- **Patern 1: Yüksek endemik bölgelerde**
Perinatal bulaşma ve horizontal bulaşma (erken çocukluk döneminde); erişkin döneme kadar 'immün toleran' faz. Bunların çoğundan HBeAg (+) KHB gelişir ve immün klirens döneme girer.
- **Patern 2: Orta endemik bölgelerde**
Horizontal bulaşma ve perinatal bulaşma; geç çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde; çoğu HBeAg (+) KHB oluşur ve immün klirens döneme girer
- **Patern 3: Düşük endemik bölgelerde**
Ana bulaş yolu; cinsel yol ve IV ilaç kullanımı. Erişkin dönemde enfeksiyon alınır ve seroloji paterni 2 ye benzer (ALT yüksek KHB'liler)



HBeAg (-) KHB hastalarının

- **~%50'sinde;
HBV-DNA düzeyleri sürekli olarak $<10^5$ kopya/ml**
- **Bir kısmında da ALT N**
- **Bu hastalar 'İnaktif HBsAg taşıyıcıları'ndan ayrılmalıdır**



Klinik hekimlikte; ALT N HBeAg (-) KHB ile inaktif HBsAg taşıyıcılarının ayrımı

- **Bir yıl 3'er ay ara ile 5 kez ALT**
- **ALT N ise ?**
- **Viral yük bakılabilirse ?**



KHB; Siroz gelişimi

- **Yıllık siroz gelişme oranı; %2-3**
- **F0 KHB'lilerin ~%30'unda ~30 yılda siroz (F4)**
- **HBeAg (+) ve HBeAg (-) KHB'de siroz gelişimi; %5 ve %3**
- **Siroz gelişim riskini arttıran faktörler;**
 - 1-HBeAg (+)'liği
 - 2-İleri yaşlılık ve
 - 3-Yüksek ALT düzeyidir

ASSLD Practice Guidelines 2003



Siroz için US'nin tanısal doğruluğu;

- En az %80'dir

Hepatology 2002; 35: 1522-7.



Kronik HBsAg taşıyıcıları; Yıllık HSK gelişme oranı

- İnaktif HBsAg taşıyıcıları; ?
- KHB'li hastalar; ~% 0.2
- Sirozlu hastalar; ~% 2 (<%5)

Gastroenterology 2001; 120: 1828-53

Kronik HBsAg taşıyıcılığı; Yıllık spontan HBsAg kaybı oranı

- **~% 1**
- **Çoğunda anti-HBs oluşmakta**
- **HBsAg kaybından sonra olguların ~%50'sinde PCR ile düşük düzeyde HBV-DNA saptanmaktadır**
- **Bu çok düşük düzeydeki HBV-DNA'nın önemi bilinmemektedir**



HBsAg kaybı;

- HBeAg (-)'liği olanlarda,
- Erkeklerde ve
- İleri yařlarda (>40 yaş)
daha fazla olabilmektedir



HBsAg kaybı olan olgularda viremi ve prognoz

- HBsAg temizlenmesi ve ayrıca anti-HBs oluşması bile HBV DNA'nın tam temizlendiği anlamına gelmemektedir; bu olgularda da siroz ve HSK gelişebilmektedir

Hepatology 1998; 28: 231-6

- Bu görüşün tam tersi olarak HBsAg temizlenmesi büyük oranda vireminin kaybolmasıyla birlikte de olabilmektedir

J Gastroenterol 2000; 35: 201-5



Asya'lı kronik HBsAg taşıyıcılarında;

- Tayvan, Kuzey Amerika (Toronto-taşıyıcıların %70'i Asya'lı) ve Alaska çalışmalarında **yıllık HSK insidansının artmış olduğu bulunmuştur**
- (G)Tayvan ve Alaska çalışmaları topluma dayalı, Toronto çalışması ise kliğe dayalı çalışmalardır



Avrupa'lı kronik HBsAg taşıyıcılarında ise;

- Buna karşın kliniğe-dayalı Avrupa çalışmalarında **artmış HSK riskine rastlanılmamıştır.**

J Infect Dis 1981; 144: 33-7

Hepatology 1987; 7: 302-6

Ann Intern Med 1993; 118: 191-4

Gastroenterology 1994; 106: 1000-5



Kronik HBsAg taşıyıcılarında; Yıllık HSK insidansı

- **Tayvan çalışmasında;**
HSK yıllık insidansı 494/100.000 taşıyıcı-yıl
- **Toronto çalışmasında;**
HSK yıllık insidansı 470/100.000 taşıyıcı-yıl
- **Alaska çalışmasında;**
HSK yıllık insidansı 190/100.000 taşıyıcı-yıl

Cancer 1988; 61: 1942-56

Hepatology 1995; 22: 432-8

Ann Intern Med 2001; 135: 759-68



HSK

- Hastaların çoğunda;
Kapsüllü tek bir odak olarak başlar
- Tm'ün 2'ye katlanma ortalama süresi;
4 ay (2-12 ay)



Küçük HSK tanımı

- **< 5 cm'den küçük HSK**



Küçük HSK'lar rezeke edildikten sonra

- **>5-10 yıldan fazla yaşayabilmektedirler**



HSK için yüksek riskli HBsAg taşıyıcıları

- HBsAg'nin endemik olduğu bölgelerdeki inaktif HBsAg taşıyıcıları;
 - 1) >45 yaş erkek
 - 2) HSK için aile öyküsü olanlar
- KHB ve sirozlular
Her 6 ayda bir AFP ve US ile taranmalıdır

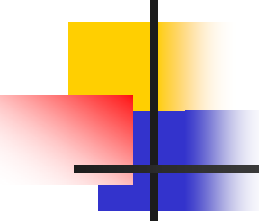
ASSLD Practice Guidelines 2003

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004; 2: 87-106



Periodik HSK taraması;

- **Taşıyıcılığın endemik olmadığı popülasyonda (gelişmiş ülkelerde yaşayan ve erişkin yaşta infekte olanlar) HSK'nın tam riski belirlenmemiştir ve bu toplulukta periodik taramanın rolü de bilinmiyor**



Rezeksiyon sınırında (<5 cm Tm) olan HSK'ları US ve AFP'nin saptama duyarlılığı;

- **AFP; %50-70**
- **US; %70-90**
- **AFP US'den daha az duyarlı olsa da NPD
yüksektir; %99**



Küçük HSK'larda AFP'in

- Duyarlılığı düşük; %50-70
- Özgüllüğü ise yüksek; >%90
- NPD yüksek; >%99



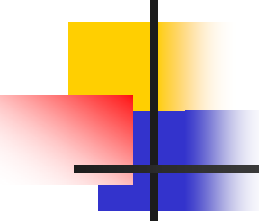
Küçük HSK'larda US'nin

- **Duyarlılığı; % 70-90**
- **Yalancı pozitiflik oranı; %30-80**
- **Yalancı pozitifliğin ana nedeni; sirozlularda görülen regenerasyon nodülleri**



Küçük HSK'larda

- **US ve AFP kombinasyonu en iyisidir**
- **Küçük HSK'ları saptamada yıllık taramaya göre 6 aylık tarama daha üstündür; 3 veya 6 aylık taramalar arasında fark bulunmamıştır**
- **Periodik taranan olguların $> \%50$ 'sinden fazlası rezektabl evrede saptanabilmektedir**



Kronik HBsAg taşıyıcılarında; HSK taraması (Özetlersek)

- **Yüksek risklilerde;**
6 ayda bir AFP ve US ile birlikte tarama
- **Düşük-risklilerde;**
Yılda bir sadece AFP ile tarama
önerilmektedir

Clin Gastroenterol and Hepatol 2004; 2: 87-106



İnaktif HBsAg taşıyıcıları; Doğal seyri (ömür boyu)

- ~%30 → HBsAg klirensi
- ~%30 → Aynı
- ~%30 → Reaktivasyon



Fransa'da inaktif HBsAg taşıyıcılarında yapılan bir çalışmada;

- **85 olgu ileriye dönük ~ 3 yıl (aralık:0.5-11) izlenmiş**
- Serum HBV-DNA düzeyleri duyarlı PCR ile ölçülmüştür (Cobas Amplicor HBV Monitor, Roche) (Eşik değeri: 200 kopya/ml).
- Ortanca serum HBV-DNA düzeyi 1300 kopya/ml;
 - 1-Olguların %16 serum HBV-DNA saptanamamıştır (<200 kopya/ml eşik değerinin altında),
 - 2-%66'sında 200-10⁴ kopya/ml arasında),
 - 3-%16'sında 10⁴-10⁵ kopya/ml arasında ve
 - 4- %2'sinde $\geq 10^5$ kopya/ml



Çalışmanın devamı

- **58 olguya biyopsi yapılmış**; tümünde hafif (<7) histolojik bulgulara rastlanılmıştır
- 3 olguda HBsAg kaybı olmuştur
- 3 olguda geçici ALT yükselmesi (<2 X N üst sınırı) görülmüştür.
- 38 hastanın % 98'inde serum HBV-DNA düzeyleri stabil kalmıştır (1-6 yıl)



Fransa alışması sonucunda; İnaktif HBsAg taşıyıcılarında

- Ortanca HBV-DNA düzeyi 1300 kopya/ml,
- Olguların %98'inde HBV-DNA düzeyi $<10^5$ kopya/ml ve stabil,
- Tüm olgularda histolojik lezyon hafif olarak bulunmuştur.

J Hepatol 2002; 36: 543-6



Çin'de yapılan bir çalışmada;

- **29 inaktif HBsAg taşıyıcısının tümünde kantitatif PCR ile (Cobas Amplicor HBV Monitor kiti, Roche; eşik değeri: 200 kopya/ml yani 0.001 pg/ml ve üst değeri 10^6 kopya/ml) serum HBV-DNA düzeyi 10^5 kopya/ml'nin altında bulunmuştur.**
- Sadece hastaların %7'sinde HBV DNA düzeyleri sürekli olarak $>10^4$ seyretmiştir.

Hepatology 2002; 36: 1408-15

Ülkemizde inaktif HBsAg taşıyıcılarında serum HBV-DNA düzeyleri

- **Ülkemizden Yalçın ve ark.(2)'nin yaptığı bir çalışmada, 126 inaktif HBsAg taşıyıcısında;**
 - 1-Hiçbirinde sıvı hibridizasyonla (Digene Hybride Capture System, USA; eşik değeri: 1 pg/ml) ölçülebilir düzeyde HBV DNA saptanamazken,
 - 2-**PCR ile** (Techne Cambridge, UK, eşik değeri: 10^3 - 10^4 kopya/ml) **olguların %3'ünde HBV DNA belirlenebilmiştir.**

Turk J Gastroenterol 2003; 3: 157-63



İnaktif HBsAg taşıyıcılarında karaciğer biyopsi sonuçları

- Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 11 olguya biyopsi yapılmış tümünde normal veya hafif hepatite rastlanılmıştır (HAI <2)

Yalçın et al. Infection 2003; 31: 221-5

- Fransa'da yapılan bir çalışmada, 58 olguya biyopsi yapılmış tümünde normal veya hafif hepatite rastlanılmıştır (HAI <7)

J Hepatol 2002; 36: 543-6



İnaktif HBsAg taşıyıcılarında rekombinant HBV aşıları

- HBsAg klirens oranını arttırmaya katkısı yoktur

Yalçın et al. Infection 2003; 31: 221-5.

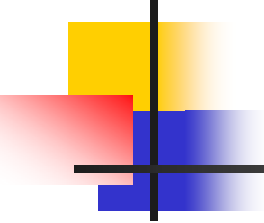
Kliniğimizde yapılan tez çalışması



Kronik HBsAg taşıyıcılığı; 372 vakanın değerlendirilmesi

- ALT ve/veya AST yüksekliği; %10
- Anti-HBeAg (+)'liği; %80
- HBeAg (+)'liği; %12
- HBV-DNA (+)'liği; %20
- **261 olgu ortalama 18 ay izlenmiş;**
 - 1-Hiçbirinde HSK gelişmemiştir**
 - 2-HBsAg kaybı; %1/yıl olarak bulunmuştur**

Ökten ve ark. T Klin Gastroenterohepatoloji 1996; 7: 178-83



Rastlantısal HBsAg (+)'liği saptanan (kan donörü) olguların değerlendirmesi

- **İnaktif HBsAg taşıyıcısı mı ? (% 80)**
- **KHB mi ? (<%20)**
- **Siroz mu ? (%1)**



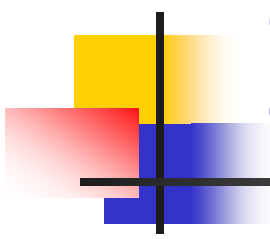
Bu ayırım için; İlk değerlendirilmede

- **Kc fonksiyon testleri**
- **HBeAg ve anti-HBe**
- **Kc US**
- **AFP**
- **Anti-HCV, anti-HDV ve anti-HAV IgG**



HBsAg pozitif indeks olgunun;

- **Aile bireyleri HBV enfeksiyonu yönünden mutlaka taranmalıdır**
- **Seronegatif olgular aşılmalıdır**
- **İndeks olgu ve aile bireyleri ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir**



Kliniğimizde son 12 yıllık (1993-2004) süreçte değerlendirilmeye alınan ve çoğu kan donörü olan 830 kronik HBsAg taşıyıcısının

- %30'u K, %70'i E
- Ortalama yaş; 35 (aralık: 16-67)
- >45 Y: %15



830 kronik HBsAg taşıyıcısı olgumuzun

- **%85 (706 olgu) inaktif HBsAg taşıyıcısı**
- **HBeAg (+) kronik HBsAg taşıyıcıları;
53 olgu (%6)**
- **Başvuruda ALT ve/veya AST yüksek HBeAg
(-) kronik HBsAg taşıyıcıları;
71 olgu (%9)**



İnaktif HBsAg taşıyıcılarında;

- **Anti-HDV (+)'lik oranı; %0 (0/173)**
- **Anti-HCV (+)'lik oranı; %0 (0/207)**
- **Anti-HAV IgG (+)'lik oranı; %97 (136/140)**
- **PCR ile HBV-DNA (+)'lik oranı; %33 (49/147)**



İnaktif HBsAg taşıyıcıları; HBsAg temizlenme oranı

- **225 olgu ortalama 4.6 yıl (aralık;1-18 yıl) izenmiştir**
- **HBsAg temizlenmesi; %1/yıl (14/225)**
- **1/3'ünde anti-HBs oluşmuştur**
- **Anti-HBs oluşmayanlar aşılanmıştır; fakat antikor oluşmamıştır**
- **Tümünde PCR ile HBV-DNA (-) bulunmuştur**



İnaktif HBsAg taşıyıcıları; Reaktivasyon oranı

- 225 olgu ortalama 4.6 yıl (aralık;1-18 yıl) izenmiştir
- **Yıllık ALT yükselme oranı; ~%2** (n=20 olgu)
- 11'ine kc bx yapılmıştır
- 7'inde; HAI <4
- 4'ünde; HAI 7-13 arası
Fibrozis 1-3 arası
- **KHB gelişme oranı; <%1**



İnaktif HBsAg taşıyıcıları; HSK gelişme oranı

- **225 olgu ortalama 4.6 yıl (aralık;1-18 yıl) izenmiş ve hiçbirinde HSK gelişmemiştir**



Sonuç olarak-1;

KHB ve sirozlu hastalarda HSK taraması

- **Her 6 ayda bir AFP ve US ile izlenmelidir**



Sonuç olarak-2;

İnaktif HBsAg taşıyıcılarının izlenmesinde ise

- **Her 12 ayda bir ALT bakılmalıdır; çünkü yıllık ALT yükselmesi ~%1'dir**
- **Her 12 ayda bir HBsAg bakılmalıdır; çünkü yıllık HBsAg kaybı ~%1'dir**
- **Ayrıca HSK için her 12 ayda bir; AFP ve US ile tarama yapılmalıdır**
- **Anti-HAV IgG (-) olanlar aşılanmalıdır**



Son söz olarak-3; İnaktif HBsAg taşıyıcılarına

- **Yılda bir kez;
HBsAg, ALT, AFP ve Kc US yaptırılmalıdır**
- **Bu olguların yıllık toplam tetkik fiyatı;
~100 milyon TL**