

**Karaciğer enzimleri normal HBeAg
negatif hepatit B virusu taşıyan
yüksek viral yükü hastalarda
karaciğer biyopsisi**

Dr. Şiran Keske

VKV Amerikan Hastanesi

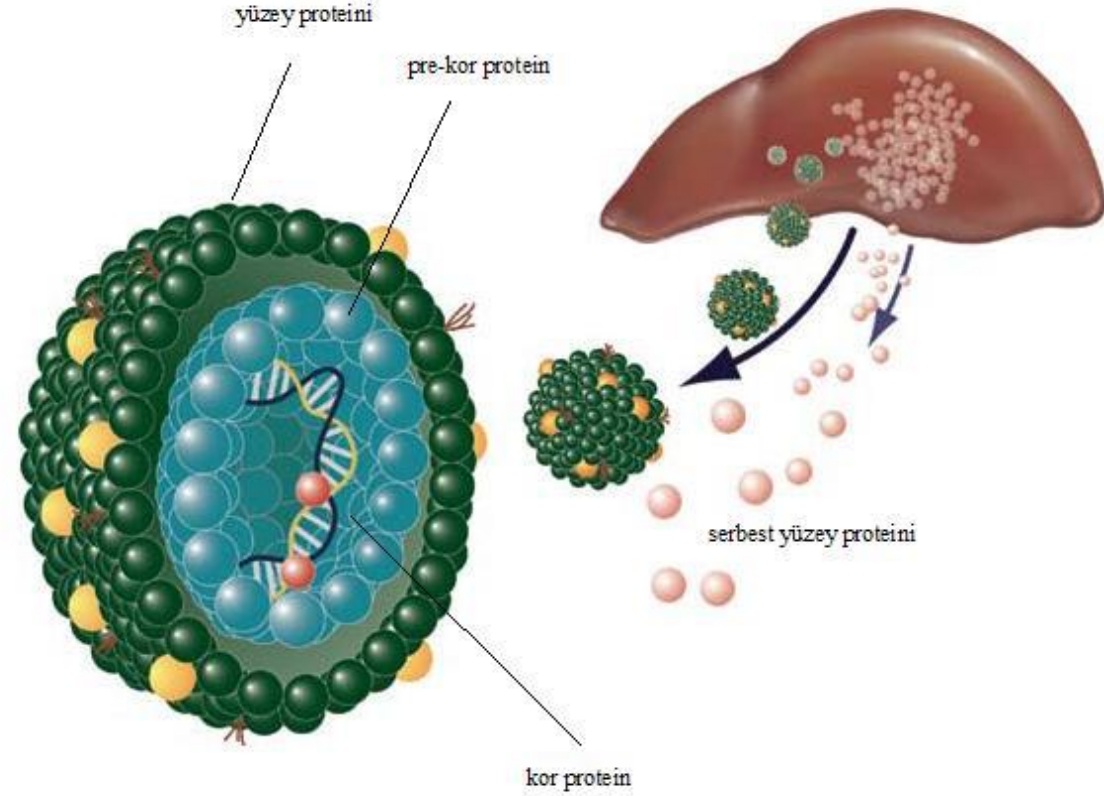
14 Mart 2019

Giriş

- HBeAg negatif hastalar daha düşük viral yük ve ALT düzeyine sahiptirler. Bu hastalar inaktif HBsAg taşıyıcısı olan hastalarla benzer laboratuvar parametrelerine sahip olmalarına karşın karaciğerde orta ve ileri derecede hasar söz konusu olabilmektedir.
- Özellikle 35-40 yaş üstünde daha belirgin görülen karaciğer hasarına sahip bu hastalarda, serum ALT düzeyi persistan olarak normal seyrediyor görünse dahi, dönem dönem normalin üst sınırının üstüne çıktığı, oluşan karaciğer hasarının her bir dalgalanmada karaciğerde inflamasyona ve fibrozise yol açtığı düşünülmektedir.

Giriş

Bu çalışmanın amacı, HBeAg negatif hepatit B virüsü taşıyan hastalardan serum ALT düzeyi persistan olarak normal seyreden, ancak HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'nin üzerinde olan hastalarda, karaciğer hasarının araştırılması ve HBV DNA ile serum kantitatif HBsAg düzeyinin korelasyonunun incelenmesi.



Metod

- Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine,
- 01.09.2009-31.06.2010 tarihleri arasında başvuran,
- 35 yaşından büyük,
- HBsAg pozitif,
- HBeAg negatif,
- Son 12 ay içinde en az iki defa bakılan ALT düzeyi normal sınırlarda (normal aralık 5-49 U/mL),
- HBV DNA ≥ 2000 IU/ml olan hastalar

Kantitatif HBV DNA:

- Serum örneğinden DNA ekstraksiyonu için QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN) kullanıldı.
- Serum HBV DNA düzeyi RT-PCR yöntemiyle Arthus QIAGEN HBV-RG PCR kiti kullanılarak ROTOR-GENE Q cihazında çalışılmıştır.

Biyopsi: Patoloji bölümü tarafından değerlendirilmiş ve İshak skorlama sistemi uygulanarak skorlama yapılmıştır.

Kantitatif HBsAg:

- Karaciğer biyopsisi yapıldığı gün hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrıştırılıp eksi 80 °C'de saklanmıştır.
- Serum örneklerinde HBsAg kantitasyonu için “high sensitive immunoassay Architect ci8200” entegre sistemi (Abbott Diagnostics, Germany) kullanılmıştır.

Persistan normal ALT:

**KHB'nin Evrelendirilmesi:
Fibrozisin Ölçülmesi** **Yaklaşık EGT Sayısal Değer**

Genel Tanı	Knodell (IV)	Çhak	Metavir	Batts-Ludwig
Fibrozis yok	0	0	F0	0. evre
Portal fibrozis (az)	1	1	F1	1. evre
Portal fibrozis (çok)	1	2	F1	1. evre
Az sayıda fibröz köprü	3	3	F2	2. evre
Çok sayıda fibröz köprü	3	4	F3	3. evre
Tam gelişmiş fibröz	4	5	F4	4. evre
Çerleşmiş fibröz	4	6	F4	4. evre

Bulgular

Hastaların klinik ve virolojik özellikleri

Özellik n=30	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş(yıl)	47,23	9,035	35	73
VKG(kg/m ²) ¹	25,94	4,1	16,07	40,06
ALT (IU/mL)	24,47	8,2	10	40
HBV DNA (kopya/mL) ²	2.3x10 ⁴	2.6x10 ⁶	10 ⁴	10 ⁷
HBsAg (IU/mL) ²	1865	6096	42	21610
HAG ³	5,4	2,7	0	11
Fibrozis ³	1,63	1,38	0	5

¹Vücut kitle indeksi= Vücut ağırlığı/boy² (kg/m²)

²Ortanca değerdir

³Çhak skorlame sistemine göre verilmiştir

Alt Grup Analizi Sonuçları

	HBV DNA	HBsAg kantitasyonu	Yağ	ALT	HAGskoru	F skoru
HAI						
0-6 hafif	$2 \times 10^4 \pm 2.2 \times 10^5$	1709 ± 2356	46.2 ± 7.2	23.9 ± 9.2	3.9 ± 1.7	0.95 ± 1
7-9 orta	$2.6 \times 10^4 \pm 3.7 \times 10^6$	6972 ± 7904	46.7 ± 9.2	24.9 ± 5.8	8.1 ± 0.9	2.8 ± 0.7
>9 ciddi	9.7×10^6	20580	73	33	11	5
P	0.246	0.104	0.010*	0.560	0.000*	0.000*
Fibrozis						
0-1	$1.7 \times 10^4 \pm 2 \times 10^5$	1583 ± 2799	46.8 ± 6.4	22.4 ± 8.4	3.2 ± 1.7	0.31 ± 0.48
2-3-4-5	$4 \times 10^4 \pm 3.4 \times 10^6$	1893 ± 7466	47.6 ± 10.8	26.06 ± 7.9	7.1 ± 2	2.65 ± 0.87
P	0.154	0.325	0.81	0.23	0.000*	0.000*
ALT						
E<30, K<19	$2.1 \times 10^4 \pm 3.9 \times 10^4$	1527 ± 4358	45.25 ± 8.2	19.25 ± 5.4	4.5 ± 2.45	1.18 ± 0.3
E≥30, K≥19	$4.2 \times 10^4 \pm 3.7 \times 10^6$	2176 ± 7400	49.5 ± 9.7	30.4 ± 6.7	6.4 ± 2.62	1.49 ± 0.4
P	0.058	0.228	0.204	0.000*	0.04*	0.104

Bağıntı (korelasyon) analizi sonuçları

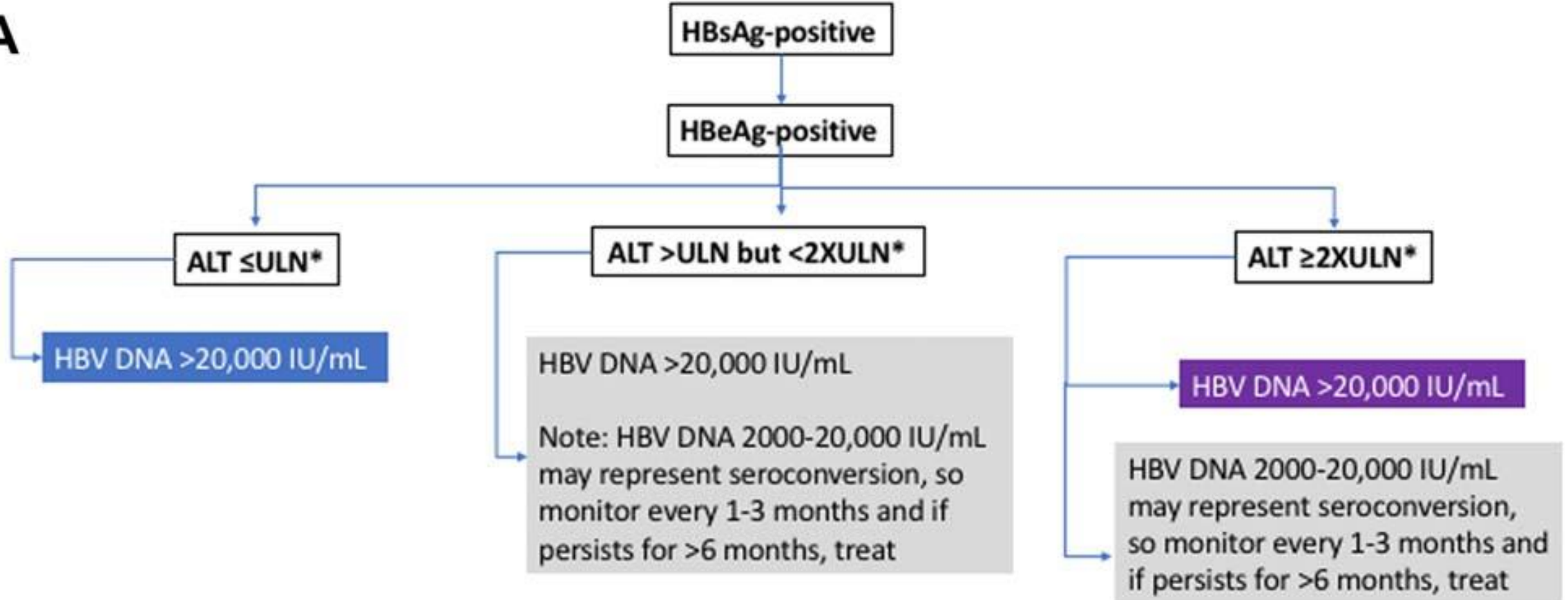
		HBsAg	ALT	HAĞ	Fibrozis	HBV DNA	HAĞgrup	Tedavi grup
HBsAg	r	1	0,36	0,454*	0,379*	0,548**	0,642**	0,292
	p		0,051	0,012	0,039	0,002	0,000	0,117
ALT	r		1	0,117	0,199	0,181	0,158	0,226
	p			0,538	0,292	0,340	0,405	0,230
HAĞ	r			1	0,838**	0,353	0,826**	0,722**
	p				0,000	0,056	0,000	0,000
Fibrozis	r				1	0,353	0,767**	0,856**
	p					0,055	0,000	0,000
HBV DNA	r					1	0,529**	0,236
	p						0,003	0,209
HAĞgrup	r						1	0,586**
	p							0,001
Tedavi grup	r							1
	p							

Tartışma ve Sonuç

HBeAg negatif, >35 yaş, ALT normal ve HBV DNA olan hastaların %33'ünde HAI \geq 7 ve %56.7'sinde F \geq 2 saptanmıştır.

DNALT ile YNAL arasında HAI açısından anlamlı fark saptandı (p=0.04).

HBsAg düzeyi ile HBV DNA arasında iyi bir korelasyon mevcuttu (r=0.548, p: 0.002). HBsAg düzeyi ile HAI ve fibrozis arasında da orta düzeyde bir ilişki saptandı. (sırasıyla r=0.454, p<0.05, r=0.379, p<0.05).

A**Recommendations:****Treat**

Do not treat. Monitor with ALT and HBV DNA levels every 3-6 months and HBeAg every 6-12 months.

Exclude other causes of ALT elevation and assess disease severity with non-invasive tests and/or liver biopsy. If staging indicates ≥F2 or ≥A3, treat. If other causes of ALT >ULN excluded and elevation persists, treat, especially if age >40.

HBeAg negatif hastalarda serum ALT düzeylerinin normal olması karaciğerde hasar olmadığı anlamına gelmemektedir.

Çalışmada yer alan olguların yarısından fazlasında orta ve ileri derecede karaciğer hasarı gösterilmesi bu hasta grubunda karaciğer biyopsisi yapmanın gerekli olduğunu göstermiştir.

ALT'nin yüksek normal/düşük normal aralıkta olması ile HAI arasında bir ilişki olabilir.

Kantitatif HbsAg'nin önemi.