

Kronik Hepatit B'ye bağlı karaciğer hasarı ve HBV DNA düzeyi ile HBsAg ekspresyonu arasındaki ilişki

1

DR.MADİNA ABDULLAYEVA

Özel Ege Őehir Hastanesi

XX. KLİMİK KONGRESİ, 13-16 MART 2019

SUNUM PLANI

- Genel bilgiler
- Amaç
- Yöntem
- Dışlama kriterleri
- Bulgular
- Karşılaştırma
- Sonuç

GİRİŞ

- HBV, kronik karaciğer hastalıklarının dünyada en yaygın nedenlerinden
- DSÖ 2017 yıl raporuna göre, 257 milyon HBV enfeksiyonu taşıyan kişi
- Türkiye'de Hepatit B prevalansı %2-8
- Yüksek morbidite ve mortalite → önemli bir halk sağlığı sorunu
- 2015 yılında viral hepatitlere bağlı 1.34 milyon ölüm
 - Kronik karaciğer hastalığı (720000 siroz ilişkili)
 - Primer karaciğer kanseri (470000 hepatoselüler karsinom ilişkili)

- Karaciğer biyopsisi tanıda altın standart
- Karaciğer biyopsisi invaziv → 1/4000-1/10.000 komplikasyon riski
- HBV DNA → aktif viral replikasyonun en iyi belirteci
- Pahalı, eğitimli çalışan ve ekipman gereksinimi
- HBsAg, HBV enfeksiyonunun tanısında en önemli tanısal belirteç
- KHB'nin doğal seyrinde ve antiviral tedavi sırasında HBsAg düzeyi değişim göstermekte

➤ HBsAg oluşumu:

HBV DNA molekülünden konak enzimleri kullanılması

Transkripsiyonel aktif cccDNA molekülünün translasyonu

➤ Kantitatif HBsAg (qHBsAg) düzeyi

intrahepatik HBV DNA

cccDNA miktarı

cccDNA'nın transkripsiyonel aktivitesi

➤ cccDNA enfekte hepatosit sayısını tam olarak yansıtır

AMAÇ

KHB'nin doğal seyrinde

- ✓ HBsAg düzey değişikliklerini değerlendirmek
- ✓ HBsAg düzeyi ile HBV DNA düzeyi arasında arasındaki korelasyon
- ✓ HBsAg düzeyi ile karaciğer histopatolojisi arasındaki korelasyon

YÖNTEM

- Kronik hepatit B tanı kriterlerine uyan
- Son 1 yıl içinde ve başvuru sonrasında karaciğer biyopsisi yapılmış
- ≥ 18 yaş, tedavi almamış gönüllü hastalar

Kronik Hepatit B Tanı Kriterleri

- HBsAg'nin en az 6 ay süreyle pozitif olması
- Aktif viral replikasyon olması veya olmaması
- Karaciğer hasarı ve inflamasyon kanıtının olması

DIŞLAMA KRİTERLERİ

- <18 yaş
- Kronik karaciğer hastalığı (HBV dıőı nedene bağlı siroz, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit)
- Diabetes mellitus, tiroid hastalığı, tüberküloz, malignite
- HCV, HDV, HIV, HAV koinfeksiyonu

DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Antiviral tedavi kullanım öyküsü
- İmmünsupresyon durumu (ilaç kullanımı ve b.)
- Gebelik
- Otoimmün hastalık bulunması

ÖRNEK TOPLANMASI VE SAKLANMASI

- 10 cc biyokimya tüplerine kan alındı
- 5000 devirde 10 dakika santrifüj edildi
- Serum, DNAaz/RNAaz dan arındırılmış 2 ml hacimli steril şeffaf mikrosantrifüj tüplerine alındı
- Güneş ışığından korunarak ve -20°C 'de saklandı

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

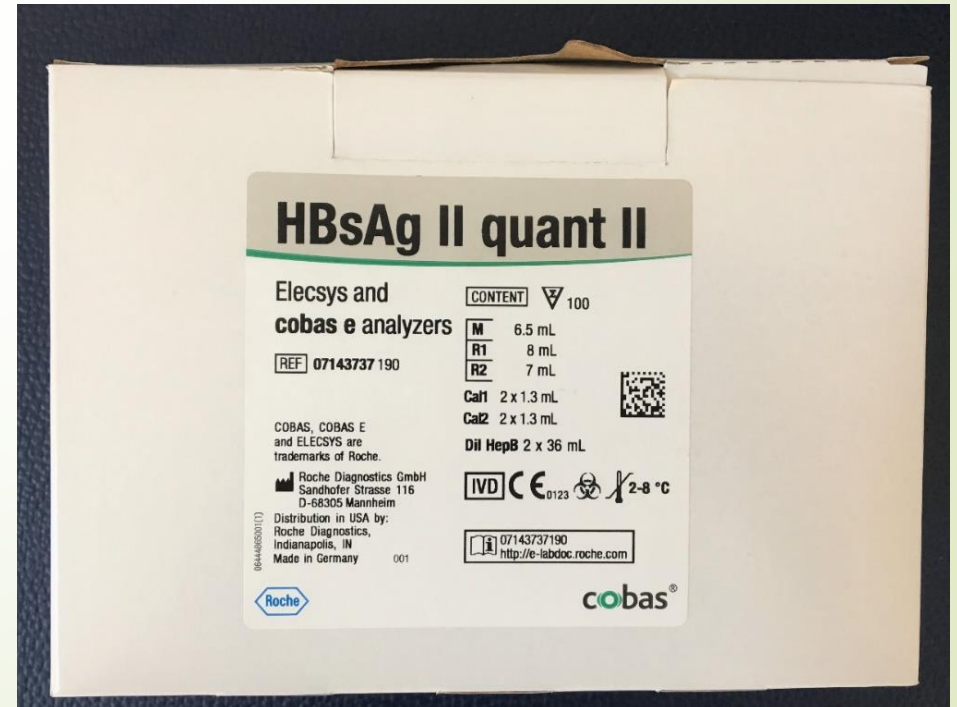
- Veriler SPSS 22.0 programına kaydedildi
- Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma
- Ortalamaların karşılaştırılmasında \rightarrow 'Bağımsız iki örnek T testi'
- Verilerin dağılımı \rightarrow 'Kolmogorov-Smirnov' testi
- HBeAg pozitif olan hastaların sayısı 30'dan küçük olduğu için nonparametrik veriler, Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- Korelasyon → 'Pearson veya Spearman korelasyon analizi'
- Korelasyon gücü
 - * $r_s < 0.25$ ise zayıf ilişki
 - * $0.25 \leq r_s \leq 0.50$ orta güçlü ilişki
 - * $0.50 < r_s < 0.75$ güçlü ilişki
 - * ≥ 0.75 çok güçlü ilişki
- $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı

HBsAg KANTİTASYONU

- Elektrokemilüminesans immünolojik testi
- Kullanılan kit: HBsAg kantitatif ölçümü için kit (Elecsys HBsAg II quant assay, Roche Diagnostic)



BULGULAR

- 66 hasta: 35 (%53) erkek, 31 (%47) kadın
- Yaş aralığı: 18-76, yaş ortalaması: 43.8 ± 13.7
- Serum HBV DNA düzeyleri: 32-971466909 IU/ml
- Ortalama serum HBV DNA düzeyi: 48449094 ± 184814242 IU/ml

BULGULAR

- HAI skoru: 2-10 , ortalama HAI skoru: 4.9 ± 1.9
- Fibrozis skoru: 0-5, ortalama fibrozis skoru: 0.9 ± 1.3
- ALT düzeyleri: 2-328 U/ml, ortalama ALT değeri: 40 ± 48.01 U/ml

HBsAg düzeyi

- Serum HBsAg düzeyleri: 36.62-779000 IU/ml
- Ortalama serum HBsAg düzeyi: 37917.67 ± 113005.53 IU/ml
- HBeAg (+) $\rightarrow 144592 \pm 108304$ IU/ml
- HBeAg (-) $\rightarrow 18869 \pm 103606$ IU/ml

HAİ düzeyine göre kişi sayısı dağılımı ve ortalama HBsAg düzeyleri

18

Histolojik aktivite İndeksi	Hasta sayısı (%)	HBsAg düzeyi (ortalama)	p değeri
2	4 (6.1)	4620 ± 6329	0.062
3	17 (25.8)	20913 ± 68453	
4	10 (15.2)	15570 ± 34375	
5	9 (13.6)	47619 ± 93546	
6	16 (24.2)	15407 ± 26789	
7	4 (6.1)	199966 ± 386121	
8	4 (6.1)	75089 ± 139675	
10	2 (3)	98780 ± 128439	
Toplam	66 (100)	37918 ± 113006	

HAI gruplarına göre hasta sayısı ve ortalama HBsAg düzeylerinin dağılımı

Histolojik aktivite Indeksi grupları	Hasta sayısı (%)	HBsAg düzeyi (ortalama)	p değeri
1-5	40 (60.6)	23957 ± 64675	0.037
6-10	26 (39.4)	59396 ± 160891	
Toplam	66 (100)	37918 ± 113006	

- Fibrozis skoru ile serum HBsAg düzeyleri ($r=0.386$, $p=0.001$)
- Fibrozis skoru 0-2 ve 3-5 olarak 2 grup
- Fibrozis skoru ≥ 3 olan grupta, ≤ 2 olan gruba göre yüksek ortalama serum HBsAg düzeyi ($p<0.001$)

- ▶ HBV DNA düzeyleri ile serum ort. HBsAg düzeyleri ($r=0.740$, $p<0.001$)
- ▶ Hastaların HBV DNA düzeyleri <2000 IU/ml, $2000 - 20000$ IU/ml, >20000 IU/ml olarak 3 grup

HBV DNA gruplarına göre hasta sayısı ve ortalama serum HBsAg düzeyleri

HBV DNA grupları	Hasta sayısı (%)	HBsAg düzeyleri (ortalama)	p değeri
<2000 IU/ml	7 (10.6)	682 ± 478	<0.001
2000 - 20000 IU/ml	31 (47)	4010 ± 4418	
>20000 IU/ml	28 (42.4)	84767 ± 163603	
Toplam	66 (100)	37918 ± 113006	

Kronik hepatit B'nin evreleri

- HBsAg düzeyleri:

İmmuntolerant ve immunreaktif evrede > inaktif taşıyıcı ve HBeAg (-) kronik hepatit B evreleri

Kronik hepatit B evrelerine göre hasta sayısı ve ortalama serum HBsAg düzeyleri

Kronik hepatit B evreleri	Hasta sayısı (%)	HBsAg düzeyi (ortalama)	p değeri
İmmuntolerant	3 (4.3)	97993 ± 90192	<0.001
İmmunreaktif	7 (10.6)	253323 ± 55191	
İnaktif taşıyıcı	35 (53)	3762 ± 4670	
HBeAg negatif kronik hepatit B	21 (31.8)	56635 ± 192 801	
Toplam	66 (100)	37918 ± 113006	

Verilerin karşılaştırılması

HAİ düzeyi


- ▶ HAİ düzeyleri ile HBsAg düzeyleri ($r=0.23$, $p=0.062$)
- ▶ HAİ düzeyleri 1-5, 6-10 olarak 2 grup
- ▶ HAİ skoru ≥ 6 olan grupta, ≤ 5 olan gruba göre ortalama serum HBsAg düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.037$)

HAI düzeyi

► Cheng ve ark.

HAI skoru ≥ 5 olan grupta HBsAg ekspresyonu 

► Başoda'nın tez çalışması

HAI indeksine göre 0-4, 5-9, 10-18' lik gruplar
gruplar arasında fark 

Fibrozis skoru

- Fibrozis skoru ile serum HBsAg düzeyleri ($r=0.386$, $p=0.001$)
- Fibrozis skoru 0-2 ve 3-5 olarak 2 grup
- Fibrozis skoru ≥ 3 , ≤ 2 olan HBsAg düzeyi ($p<0.001$)
- **Cheng ve ark.**
 - 181 HBeAg pozitif kronik hepatit B'li
 - fibrozis skoru ≥ 1 olan grupta HBsAg ekspresyonu yüksek

Fibrozis skoru

Çalışmamızda

➤ HBe Ag (+) $\rightarrow r=0.535, p=0.111$

➤ HBeAg (-) $\rightarrow r=0.360, p=0.006$

➤ **Martinot-Peignoux ve ark.**

101 HBeAg (+) ve 305 HBeAg (-)

HBeAg (+) $\rightarrow r=-0.43, p<0.001$

HBeAg (-) \rightarrow korelasyon \emptyset

Fibrozis skoru

► Martinot-Peignoux ve ark.

HBeAg (+) hasta sayısının çok olması

HBeAg (+) grupta ortalama fibrozis skoru yüksek

HBV DNA

- HBV DNA düzeyleri ile serum ort. HBsAg düzeyleri, $r=0.740$, $p<0.001$
- Hastaların HBV DNA düzeyleri <2000 IU/ml, $2000 - 20000$ IU/ml, >20000 IU/ml olarak 3 grup ($p <0.001$)
- **Thompson ve ark.**
HBsAg düzeyi ile serum HBV DNA arasında, $r=0.58$, $p<0.001$
- **Liu ve ark.**
Toplam hastalarda $\rightarrow r=0.172$, $p<0.001$

➤ HBeAg (+) → $r=0.309$, $p=0.385$

➤ HBeAg (-) → $r=0.992$, $p<0.001$

➤ **Thompson ve ark.**

HBeAg (+) → $r=0.69$, $p<0.0001$

HBeAg (-) → $r=0.28$, $p=0.012$

➤ **Alghamdi ve ark.**

106 HBV-genotip D HBeAg (-) → $r=0.402$, $p<0.0001$

➤ **Liu ve ark.**

HBeAg (+) → $r=0.321$, $p<0.001$

HBV DNA

- **Martinot-Peignoux ve ark.**

HBsAg (+) $\rightarrow r=0.44, p<0.0001$

HBsAg (-) \rightarrow korelasyon \emptyset

- Çalışmamızda HBsAg pozitif hasta oranının düşük olmasına bağlı

► Jaroszewicz ve ark.

% 59,8 HBV-genotip D

% 25.3 HBV-genotip A

HBsAg düzeyi → HBV DNA düzeyi $r=0.75$, $p<0.001$

HBV-genotip D → $r=0.82$, $p<0.001$

HBV-genotip A → $r=0.28$, $p=0.13$

- HBV- Sonuçların çalışmaları arasında farklı genotiplerin olması toplumlar arasında genotip dağılımının farklı olmasına bağlı olarak yüksek
- HBV- HBV- mutasyonları genotip farklılığına bağlı olarak farklı varyantlara sahip olabilir düşülmektedir düşük
- Doğal ve edinilmiş immün yanıtların farklı olması HBV-genotip A ile enfekte kişiler interferon bazlı tedavilere iyi yanıt → güçlü bir immün yanıt

SONUÇ

- Serum qHBsAg ile HBV DNA arasında güçlü, anlamlı korelasyon
- Kronik hepatitin evrelerinde ortalama HBsAg düzeyleri farklı
- Üç evrede HBsAg → HBV DNA arasında anlamlı korelasyon
- HBsAg düzeyi karaciğer hasarını gösteren fibrozis ile orta güçte, anlamlı bir ilişki

KISITLILIKLAR

- Hasta sayısının az olması
- HAI düzeyinin en yüksek 10 olması
- Fibrozis skoru yüksek olan hasta sayısının az olması
- HBe Ag pozitif hasta oranının düşük olması

ÖNERİLER

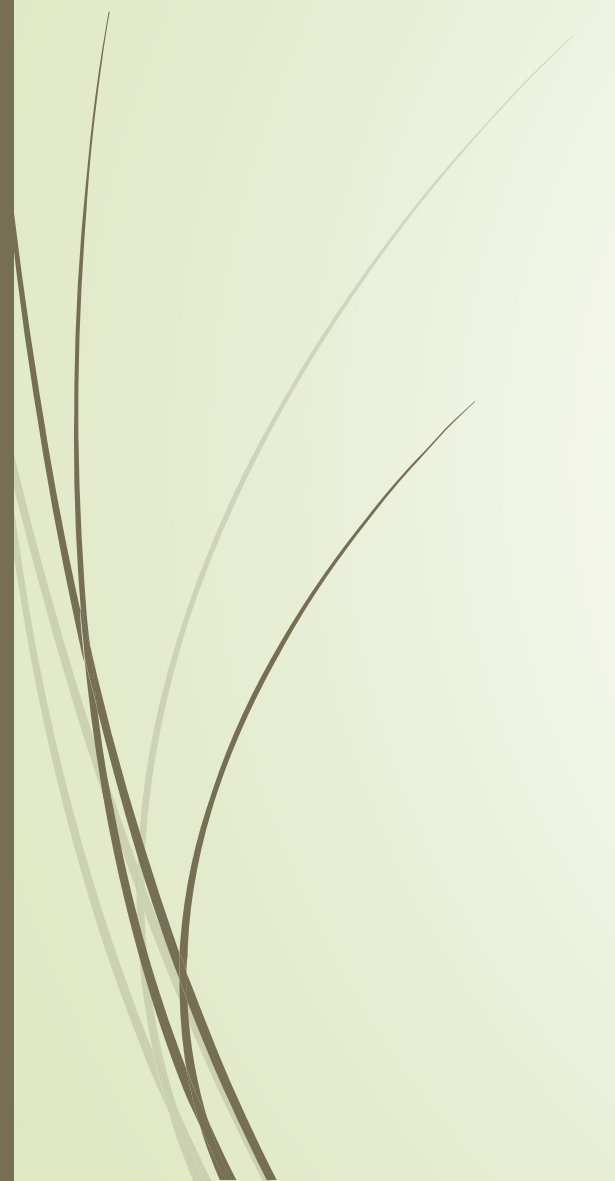
- HBV DNA, kronik hepatit B enfeksiyonunun evrelendirilmesi, tedavi kararı ve izleminde önemli bir parametre
- Test pahalı ve uygulanması için eğitimli personel ve ekipman
- HBsAg kantitasyonu KHB enfeksiyonunun doğal seyrinin ve hastalık aktivasyonunun takibinde HBV DNA'ya alternatif olabilecek potansiyel bir belirteç
- Testin maliyetinin düşük olması ve uygulama kolaylığı

ÖNERİLER

- ▶ HBV'nin endemik olduğu bölgelerde aktif HBV enfeksiyonunun taranmasında kalitatif HBsAg ve kantitatif HBV DNA testlerinin kombine kullanımından ziyade, kantitatif HBsAg testinin ilk sıra test olarak kullanımının maliyet etkin olacağı düşünülmektedir
- ▶ Serum HbsAg kantitasyonunun fibrozis ağırlığını öngörmede ve HBV reaktivasyonunu gösteren tanısal belirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmekte

- ▶ KHB tanılı hastalarda serum HBs Ag düzeyinin hastalığın doğal seyri boyunca uzun süreli düzenli takip edildiği ve antiviral tedavi yanıtının öngörülmesindeki önemi değerlendirilen geniş katımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır

TEŐEKKÜRLER



Kronik hepatit B evreleri

- ▶ HBsAg düzeyleri
immuntolerant ve immunreaktif evre > inaktif taşıyıcı ve HBeAg(-) kronik hepatit B evreleri

- ▶ HBsAg düzeyi ile HBV DNA düzeyi arasındaki ilişki

immuntoleran → $r=0.643$, $p=0.119$

immunreaktif → $r=0.500$, $p=0.667$

İnaktif taşıyıcı → $r=-0.021$, $p=0.896$

HBeAg (-) kronik hepatit → $r=0.992$, $p<0.001$

Kronik hepatit B evreleri

► Zeng ve ark.

İmmunreaktif → $r=0.683$, $p<0.001$

HBeAg negatif kronik hepatit B → $r=0.342$, $p=0.001$

İmmuntolerant → $r=0.287$, $p=0.003$

İnaktif taşıyıcı → $r=0.156$, $p=0.071$

Kronik hepatit B evreleri

► Chung ve ark.

İmmuntolerant → $r=0.804$, $p<0.001$

İmmunreaktif → $r=0.773$, $p<0.001$

İnaktif taşıyıcı → $r=0.289$, $p=0.002$

HBeAg (-) kronik hepatit B → $r=0.146$, $p=0.237$

Kronik hepatit B evreleri

► Nguyen ve ark. Asya kohortunda

220 naiv kronik hepatit B

İmmunreaktif $\rightarrow r=0.77, p=0.0001$

İmmuntolerant $\rightarrow r=0.30, p=0.09$

İnaktif taşıyıcı $\rightarrow r=0.22, p=0.11$

HBeAg (-) kronik hepatit $\rightarrow r=0.29, p=0.008$

Kronik hepatit B evreleri

► Avrupa kohortunda

İmmuntolerant → $r=0.34$, $p=0.07$

HBeAg (-) kronik hepatit B evresinde → $r=0.26$, $p=0.05$

İnaktif taşıyıcı → $r=0.22$, $p=0.07$

İmmunreaktif → $r=0.11$, $p=0.48$

Kronik hepatit B evreleri

► Aynı çalışmada genotiplere göre incelendiğinde

Genotip A immunreaktif $\rightarrow r=-0.24, p=0.44$

Genotip D immunreaktif $\rightarrow r=0.46, p=0.05$

Genotip A HBeAg (-) hepatit B $\rightarrow r=-0.07, p=0.81$

Genotip D HBeAg (-) hepatit B $\rightarrow r=0.47, p=0.02$