

AKUT HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA FİKOLİN-2 DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVASYONU İLİŞKİSİ

Uzm. Dr. Pınar ÇAYIRÖZ

BURDUR DEVLET HASTANESİ



1.GİRİŞ VE AMAÇ

▶ Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu; tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli mortalite ve morbiditeye neden olan önde gelen sağlık sorunlarından biridir

▶ Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri (2 milyar kişi) HBV ile enfekte olup, bunların yaklaşık 240 milyonu HBV taşıyıcısıdır

Kompleman sistemi doğal bağışık yanıtta kritik rol alır, viral enfeksiyonların klirensine ve zarflı virionların lizisine katkıda bulunur

► Bilinen 3 yolağı mevcuttur:

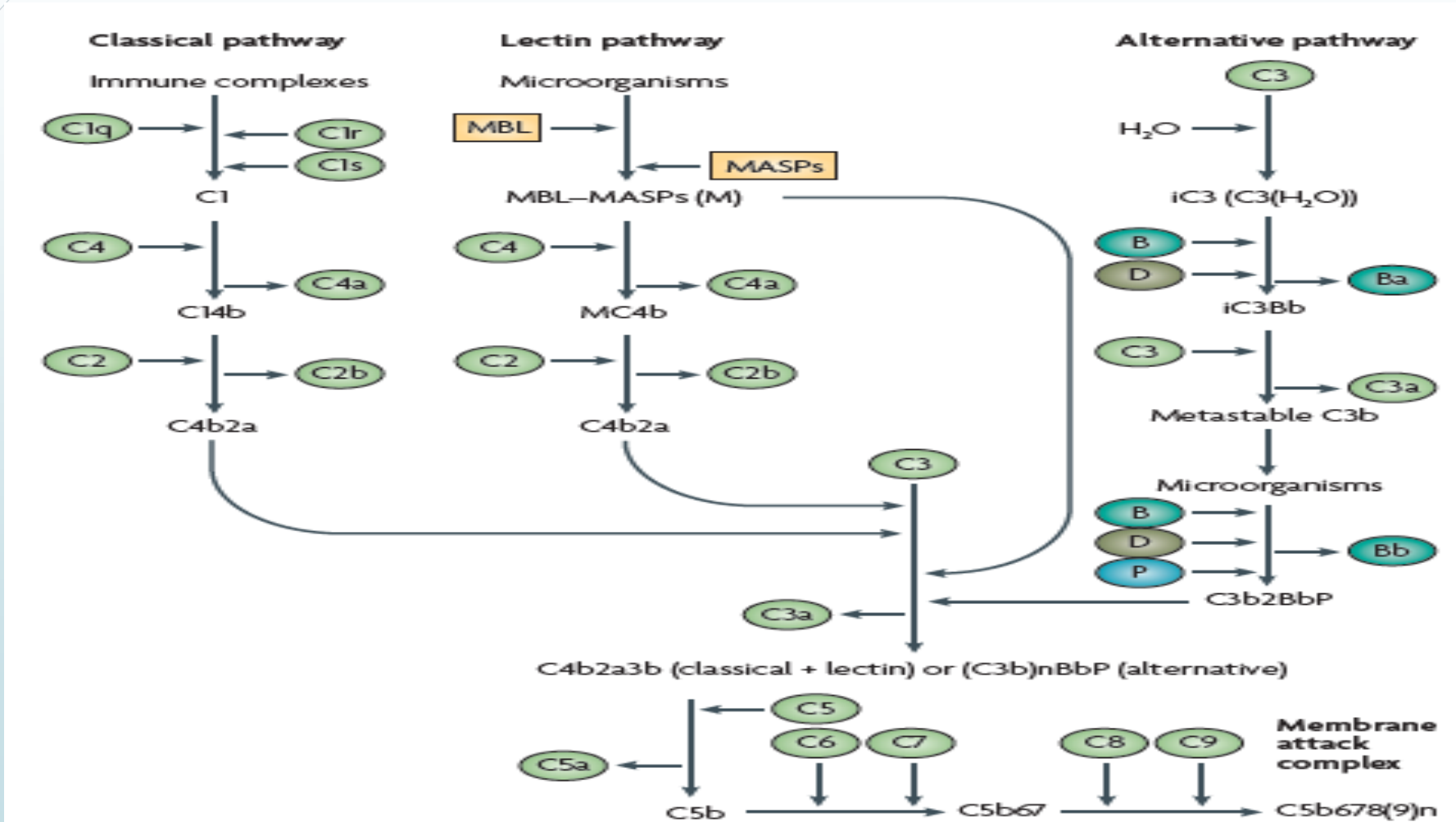
► Klasik yol

► Alternatif yol

► Lektin yolu

► Mannoza bağlayan lektin (MBL) ve **fikolinler**; komplemanın **lektin yolunun** komponentleridir

Kompleman sistemi; klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu olmak üzere 3 yol ile aktive olur



İnsanlarda tanımlanmış üç fikolin bulunmaktadır:

■ Fikolin-1 (M-Fikolin)

■ Fikolin-2 (L-Fikolin)

■ Fikolin-3 (H-Fikolin)

■ **Fikolin-2**; primer olarak karaciğerde üretilir ve son yıllarda viral hepatit aktivitesini göstermede rolü olabileceği gösterilmiş araştırma aşamasında olan bir moleküldür

Yapılan çalışmalarda;

- serum fikolin-2 düzeylerinin HBV enfeksiyonu ve karaciğer hastalıklarında değiştiği
- fikolin-2 konsantrasyonunun hepatik inflamasyon ile korele olduğu
- tedavinin erken fazında KHB hastalarının daha yüksek fikolin-2 değerlerine sahip olduğu
- hepatosellüler kanser (HSK) ve sirotik hastalarda ise daha düşük düzeyde fikolin-2 değerleri bulunmuştur

Ayrıca ALT düzeyi yüksek olan KHB hastalarında, inaktif taşıyıcı ve sağlıklı kontrol grubuna göre fikolin-2 düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir

► KHB tüm fazlarında, fikolin-2'nin HBV infeksiyonunun prognozunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir

Bu çalışmada; akut ve kronik hepatit B hastalarında;

- ✓ serum fikolin-2 düzeylerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi,
- ✓ ALT, HBV DNA, AFP gibi laboratuvar verileri ile korelasyonunun araştırılması ve
- ✓ pratikte hepatik inflamasyon ile hepatik aktivasyonu göstermede kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır



2.GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniği ve polikliniğinde;

► Kasım 2017 - kasım 2018 tarihleri arasında

► Akut hepatit B ve kronik hepatit B tanısı ile takip edilen

► 18 yaşından büyük, toplam **80 hastanın prospektif** olarak çalışmaya alınması ile gerçekleştirildi

A decorative graphic on the left side of the slide. It features a dark grey arrow pointing to the right at the top. Below it, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep downwards and to the right, creating a dynamic, abstract background element.

Hastalar EASL kılavuzuna göre;

- akut hepatit B,
- HBeAg (+) kronik enfeksiyon (immuntoleran)
- HBeAg (+)/(-) kronik hepatit (aktif hepatit)
- HBeAg (-) kronik enfeksiyon (inaktif taşıyıcı) ve
- tedavi altında HBVDNA negatif olarak takip edilen hastalar olarak 5'e ayrıldı

Dışlama Kriterleri

- kronik hepatit B akut alevlenme hastaları
- delta superenfeksiyonu/koenfeksiyonu olan hastalar
- kronik HCV ve HIV (+) hastalar
- diğer kronik karaciğer hastalığı (otoimmün hepatit, toksik hepatit, granülomatöz hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, kolestatik karaciğer hastalığı) olanlar
- gebeler ve
- 18 yaşından küçük olgular çalışma dışı bırakıldı

A dark grey arrow points to the right from the left edge of the slide. Below it, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep across the left side of the slide.

Hastaların verileri ve laboratuvar bulguları kaydedildi

➤ Fikolin-2 düzeyi ELISA yöntemiyle değerlendirildi

➤ Fikolin-2 ile ALT/AST, HBVDNA ve AFP düzeyleri arasındaki ilişki incelendi



3.BULGULAR

► Çalışmaya alınan toplam 80 hastanın;

► **8 (%10)**'i akut hepatit B, **72 (%90)**'si kronik hepatit B idi

► Kronik hepatit B hastaları da tüm hastalar içinde değerlendirildiğinde

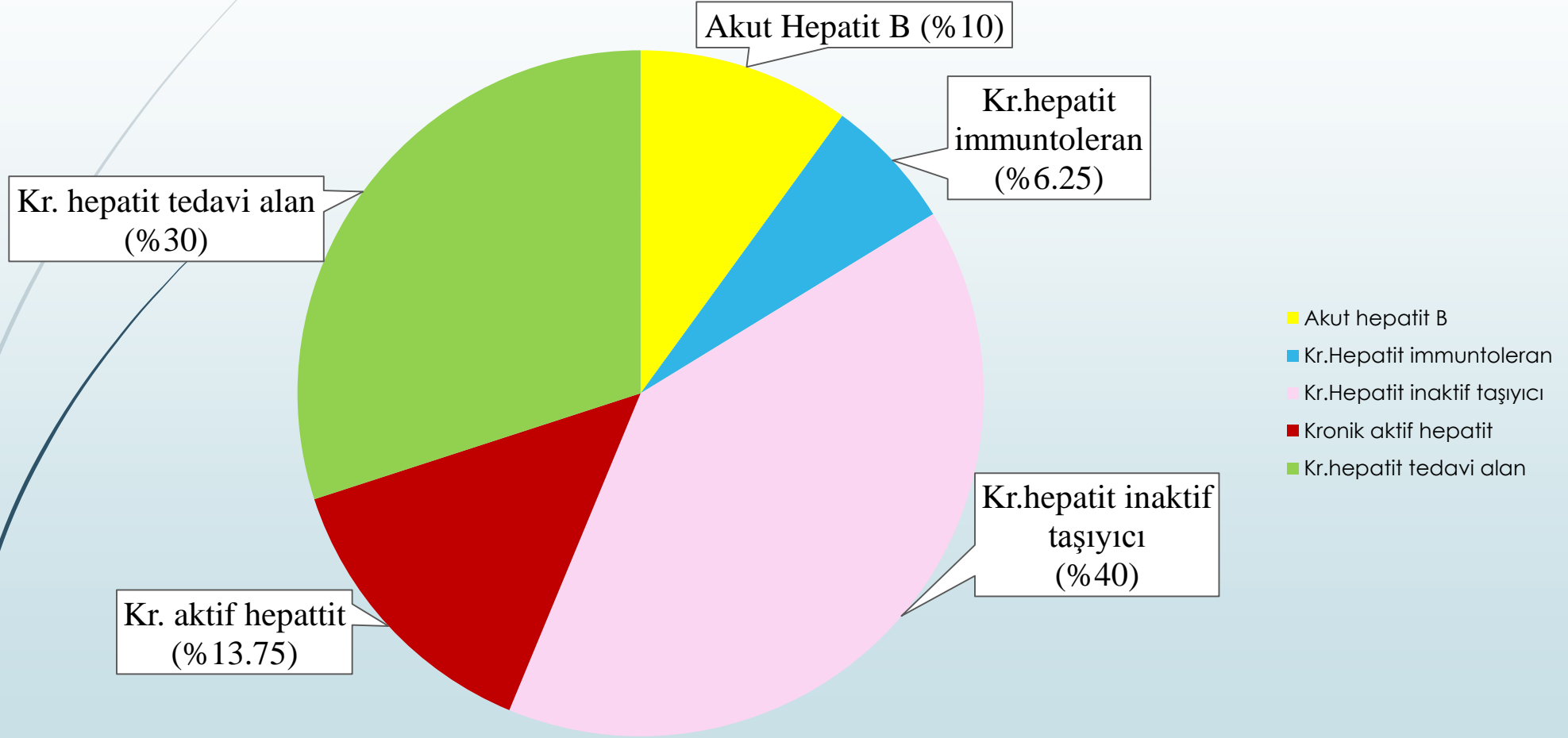
► **5 (%6.25)**'i HBeAg (+) kronik enfeksiyon (immuntoleran)

► **32 (%40)**'si HBeAg (-) kronik enfeksiyon (inaktif taşıyıcı)

► **11 (%13.75)**'i tedavi başlanması planlanan aktif hepatit ve

► **24 (%30)**'ü tedavi alan hastaydı

Hastaların hepatit grubuna göre dağılımı



Çalışmaya alınan hastaların **44'ü** erkek (**%55**), **36'sı** kadındı (**%45**)

Erkek/kadın oranı **1.22** ve yaş ortalaması **41,86 ± 11,84** yıl olarak bulundu

	Cinsiyet n (%)		Yaş ortalaması (Ort.±SS)
	Kadın	Erkek	
Akut hepatit B	2 (2.5)	6 (7.5)	38,5 ± 12,54
Kr.hepatit immuntoleran	5 (6.25)	-	31,8 ± 9,8
Kr.aktif hepatit	-	11 (13.75)	39,55 ± 14,70
Kr.hepatit inaktif taşıyıcı	19 (23.75)	13 (16.25)	42,53 ± 11,46
Kr.hepatit tedavi alan	10 (12.5)	14 (17.5)	45,25 ± 10,22

Olası bulaş etyolojisine bakıldığında;

- 4 hastada (%5) cinsel,
- 27 hastada (%33,75) horizontal,
- 5 hastada (%6,25) perinatal,
- 3 hastada (%3,75) perkütan bulaş tespit edilirken
- 41 hastada (%51,25) bulaş etyolojisi saptanamadı

	Akut Hepatit B n(%)	Kronik Hepatit B n(%)			
		immuntoleran	Aktif hepatit	İnaktif taşıyıcı	Tedavi alan
Cinsel temas	4 (50)	-	-	-	-
Horizontal bulaş	-	3 (60)	3 (27,3)	13 (40,6)	8 (33,3)
Perinatal bulaş	-	-	1 (9,1)	-	4 (16,7)
Perkütan temas	2 (25)	-	-	1 (3,1)	-
Bilinmeyen	2 (25)	2 (40)	7 (63,6)	18 (56,3)	12 (50)

17 hastada (%21,25) HBeAg pozitif, 62 hastada (%77,5) antiHBe pozitif saptanırken,

- 1 hastada hem HBeAg hem de antiHBe negatif tespit edildi
- 8 akut hepatit B hastasında da (%10) antiHBc IgM pozitif saptandı

Hastaların ortalama viral yükü **HBV DNA=11.468.851,83 ± 41.301.812,92IU/ml** bulundu

- Ortalama fikolin-2 değeri **723,8± 264 ng/mL** olarak tespit edildi
- Ortalama AST değeri **110,86 ± 306,88 IU/L**,
- Ortalama ALT değeri **182,10 ± 512,28 IU/L**,
- Ortalama AFP değeri ise **3,47 ± 5,42 ng/mL** olarak bulundu

Hastaların Laboratuvar Verileri

Laboratuvar Verileri	Ortalama \pm SS	Min.- Max.
Beyaz küre (K/uL)	7.266 \pm 1.594	4.120-12.820
Nötrofil (K/uL)	4.450 \pm 1.303	2.010-8.670
Nötrofil yüzdesi(%)	60,65 \pm 7,82	41,6-76,2
Lenfosit (K/uL)	2.136 \pm 546	1.020-3.370
Lenfosit yüzdesi (%)	29,9 \pm 6,92	13,5-45,5
RB (M/uL)	5,02 \pm 0,47	3,9-6,4
Hemoglobin(g/dL)	14,06 \pm 1,68	8,4-17,3
MCV (fL)	85,54 \pm 5,72	65,3-97,2
Trombosit(K/uL)	237.875 \pm 64.072	210.000-450.000
AST(IU/L)	110,86 \pm 306,88	11-2031
ALT(IU/L)	182,10 \pm 512,28	7-2774
T. bilirubin(mg/dL)	1,45 \pm 3,22	0,17-23,28
D. bilirubin(mg/dL)	0,84 \pm 2,27	0-15
İ. bilirubin (mg/dL)	0,6 \pm 0,99	0-8,28
Protein(g/dL)	7,5 \pm 0,5	5,3-8,6
Albumin(g/dL)	4,3 \pm 0,3	2,6-4,9
PTZ (saniye)	12 \pm 1,07	10,4-16,8
INR	1,09 \pm 0,96	0,95-1,52
aPTT (saniye)	29,96 \pm 3,05	20,1-37,9
AFP(ng/mL)	3,47 \pm 5,42	0-42,7
HBV-DNA (IU/ml)	11.468.851,83 \pm 41.301.812,92	0-170.000.000

► Tüm hastalarının ortalama fikolin-2 değerleri karşılaştırıldığında;

► en yüksek fikolin-2 düzeyinin **kronik hepatit B inaktif taşıyıcı** grupta,

► en düşük ise **kronik hepatit B immuntoleran grupta** saptandığı görüldü

➔ **Kronik hepatit B hastalarında** ortalama serum fikolin-2 düzeyinin, **akut hepatit B hastalarından** daha yüksek olduğu görüldü fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,214$)

➔ Ancak fikolin-2 düzeyi **inaktif taşıyıcı grupta, akut hepatit B hastalarına** kıyasla anlamlı **yüksek** bulundu ($p=0,039$)

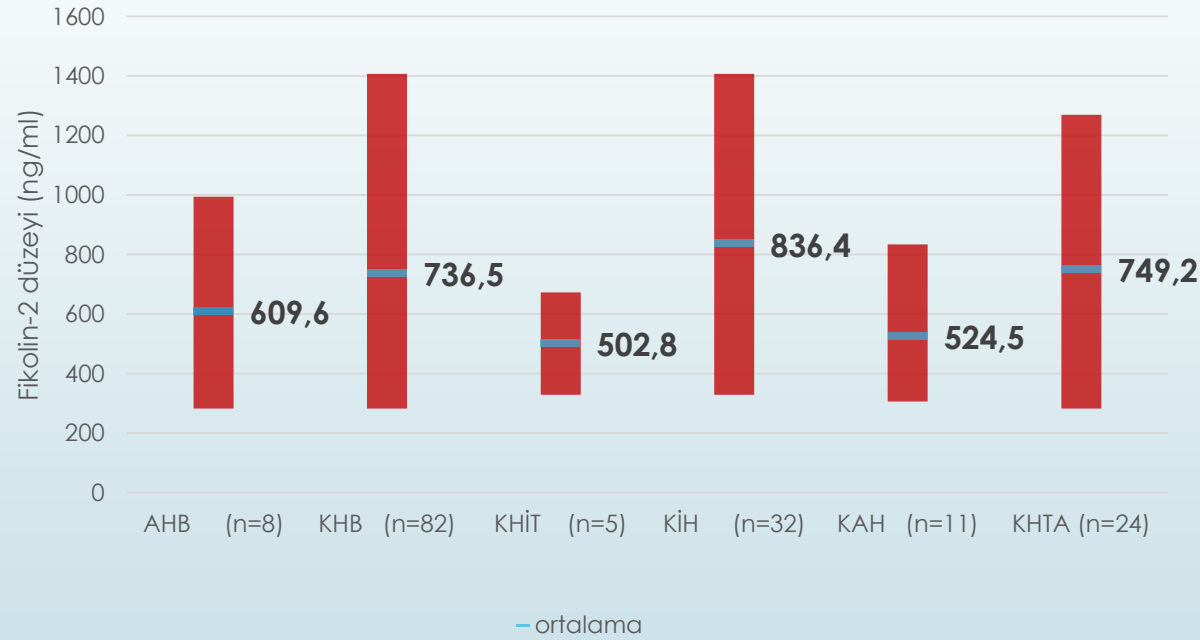
Kronik hepatit B hastaları kendi grupları içinde karşılaştırıldığında;

- Fikolin-2 düzeyleri **inaktif taşıyıcı grupta, kronik aktif hepatit grubuna** göre **anlamli yüksek** bulundu (**p=0,001**)
- **Tedavi alan hasta grubu** ile **kronik aktif hepatit grubu** karşılaştırıldığında ise, tedavi alan hastalarda fikolin-2 düzeyleri **anlamli yüksek** bulundu (**p=0,009**)

Hasta gruplarının ortalama HBV DNA, Fikolin-2, AST/ALT ve AFP değerleri

	Akut hepatit B (Ort.±SS)	Kr.hepatit toplaml (Ort.±SS)	Kr.hepatit immuntoleran (Ort.±SS)	Kr.hepatit inaktif taşıyıcı (Ort.±SS)	Kr.aktif hepatit (Ort.±SS)	Kr.hepatit tedavi alan (Ort.±SS)
AST	873,8± 564,8	26,1 ± 21,8	21,4 ± 5,4	20,5± 5,6	58,5± 43,2	19,7± 3,4
ALT	1482,6± 886,4	37,6 ± 52,8	24,4 ± 9,9	22,8± 10,4	119,4 ± 102,7	22,6± 8,2
HBV DNA	4.371.680,7 ± 7.103.307,5	12.257.426,4 ± 43.436.923,6	103.466.200,0± 91.134.755,9	1.906,3± 3.183,5	33.194.763,6± 67.755.995,9	-
AFP	9,6± 14,25	2,8 ± 2,8	3,96 ± 3,077	2,49 ± 2,1358	4,3± 5,2	2,2± 1,6
Ficolin-2	609,6± 221,6	736,5 ± 266,6	502,8± 134,5	836,4± 270,2	524,5 ± 181,2	749,2± 237,1

Hasta gruplarının ortalama fikolin-2 düzeyi



Kısaltmalar; AHB: Akut hepatit B, KHB: Kronik hepatit B, KHİT: Kronik hepatit immuntoleran, KAH: Kronik aktif hepatit, KİH: kronik hepatit inaktif taşıyıcı, KHTA: Kronik hepatit tedavi alan

gruplar	p
AHB-KHB	0,214
AHB-KHİT	0,354
AHB-KAH	0,492
AHB-KİH	0,039
AHB-KHTA	0,174
KHİT-KİH	0,010
KHİT-KHTA	0,023
KHİT-KAH	1,000
KİH-KAH	0,001
KİH-KHTA	0,180
KHTA-KAH	0,009

Grupların tamamında ortalama laboratuvar verilerinin fikolin-2 ile olan korelasyonları da araştırıldı

- Buna göre; **fikolin-2** ile **lökosit, lenfosit düzeyi** arasında **pozitif yönde** ve **fikolin-2** ile **ALT, aPTT** arasında **negatif yönde anlamlı korelasyon** gözlemlendi

Karşılaştırılan Laboratuvar Verileri	r	p
Fikolin-2 – Lökosit sayısı	0,259	0,020
Fikolin-2 – Lenfosit sayısı	0,293	0,008
Fikolin-2 –ALT	-0,263	0,018
Fikolin-2 – aPTT	-0,264	0,018


Grupların kendi içindeki ortalama laboratuvar verileri ile fikolin-2 korelasyonlarına bakıldığında;

- **akut hepatit B ve immuntoleran hastalarda, fikolin-2 ile ALT düzeyleri arasında güçlü negatif yönde korelasyon** görüldü
- Diğer ortalama laboratuvar verileri ile fikolin-2 düzeyleri arasında **anlamli bir ilişki tespit edilmedi**

Karşılaştırılan Laboratuvar Verileri	r	p
Akut hepatit B Fikolin-2 –ALT	-0,905	0,002
Kronik hepatit immuntoleran Fikolin-2 – ALT	-0,900	0,037



4.TARTIŐMA VE SONUÇ



Hepatik inflamasyon göstergesi olarak serum fikolin-2 düzeyinin ölçümü, araştırma aşamasında olan yeni yöntemlerden biridir

- Literatürdeki çalışmalar; fikolin-2'nin HBV enfeksiyonundaki rolü henüz tam açık olmasa da hepatik inflamasyon ve immün aktiviteyi yansıtabileceğini desteklemektedir

Çalışmamızda **akut hepatit B hastalarında** ortalama serum fikolin-2 düzeyi, **kronik aktif hepatit B hastalarından daha yüksek** bulunması;


- fikolin-2'nin akut hepatit B döneminde erken inflamasyon göstergesi olduğunu ve virüsün vücuttan klirensinde önemli olabileceğini düşündürdü

Çalışmamızda **tedavi alan hasta grubu** ile **kronik aktif hepatit grubu** karşılaştırıldığında, tedavi alan hastalarda fikolin-2 düzeyi **anlamlı yüksek** bulundu

- Literatürde bununla ilgili bir çalışmaya rastlanılmamakla birlikte Bu sonuç tedavi almakta olan hasta grubunda hepatik inflamasyonun daha fazla oluşuna bağlandı

Çalışmamızda **immuntoleran hasta grubunda** diğer tüm gruplara göre **en düşük serum fikolin-2 düzeyi** saptanmış olup aradaki fark **inaktif taşıyıcı** ve **tedavi alan hastalara göre** istatistiksel olarak **anlamli** bulundu

- Literatürde bununla ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamış olmasına rağmen bu sonucun immuntolerasyon döneminde karaciğerde inflamasyonun minimal düzeyde olması ile ilişkili olduğu düşünöldü

A dark grey arrow points to the right at the top left. Below it, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep across the left side of the slide.

Bu alışma ülkemizde hepatit B hastalarında hastalık aktivasyonu ile fikolin-2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmış olan ilk çalışma olup, çalışmamızın kısıtlılıkları kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının görece az olmasıdır

- Fikolin-2 ile ilgili, kontrol grubunun da dahil edildiği, geniş çaplı, multidisipliner çok merkezli çalışmaların yapılması daha fazla veriye ulaşılmasını sağlayacaktır



TEŞEKKÜRLER...