

Kronik HBV Enfeksiyonu Vakalarında Histopatolojik ve Serolojik Araştırma

HISTOPATOLOGICAL AND IMMUNOSEROLOGICAL INVESTIGATION
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION

Dr. Alaaddin PAHSA, Dr. Ş. Volkan ÖZGÜVEN, Dr. Levent PEHLİVAN, Dr. Aziz HACİBEKTAŞOĞLU

GATA enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Kronik Hepatitis B Virus (HBV) enfeksiyonlu 74 vaka-
da karaciğer histopatolojisi ve HBV markerleri araştırıldı.
Bunlardan 59'u (%79.7) erkek, 15'i (%20.3) kadın ve yaş
ortalamaları 26.6 idi. Histopatolojik olarak vakaların 30'u
(%40.5) HBV taşıyıcısı, 1'i (%1.5) kronik lobüler hepatit,
19'u (%25.6) kronik persistan hepatit, 24'ü (%32.4) kronik
aktif hepatit idi. Bu vakaların hiç birinde siroz histolojik
kriterlere göre saptanmadı. HBeAg (+) vakaların %83.3'ü
kronik aktif hepatit grubuna aitti. HBeAg pozitifliğinin ger-
çek anlamda viral replikasyon ve aktif enfeksiyonla yakın-
dan ilgili olduğu, vakaların 1/3'ünde hastalık tablosunun
hızlı bir progresyon gösterdiği belirlendi.

Anahtar Kelimeler Kronik HBV enfeksiyonu, Histopatoloji ve
seroloji

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:147-149

SUMMARY

Liver histopathology and Hepatitis B Virus (HBV)
markers were searched in 74 patients with Chronic HBV
infection. In the study there were 59 males (79%) and 15
females (20.3%) with a mean age of 26.6 years. There
were 30 patients with HBV carrier (40.5%), 1 patient with
chronic lobular hepatitis, 19 patients with chronic persi-
stant hepatitis (25.6%) and 24 patients with chronic ac-
tive hepatitis (32.4%). Histopathologic criteria of cirrhosis
were observed in none of them. Eighty three percent of
the HBeAg positive individuals had chronic active hepati-
tis. HBeAg positivity in patients with viral replication as
closely related with active infection and we found that
30% of the patients had progressive illness.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Histopathology and serology

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:147-149

Özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde
önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturan HBV enfeksiyonu,
bugün için dünyada 300 milyon kadar kişiyi
kronik sekelleri yönünden tehdit etmektedir. Bilgisizlik
ve ekonomik imkansızlıklar nedeniyle, HBV enfeksiyonu,
sonraki yıllarda daha büyük kitleleri ilgilendirecek bir
enfeksiyon hastalığıdır (1,2).

Akut HBV enfeksiyonlarının %75'i anikterik seyidi-
dir. Kronikleşmenin daha çok bunlarda görüldüğü, ayrı-
ca tüm akut vakaların %5-10 kadarının kronik HBV
taşıyıcısı haline geldikleri bilinmektedir. Kronik HBV enfeksiyonlarının %25'inin ise karaciğer sirozu ve/veya Hepatosellüler Karsinoma (HCC) gibi kronik sekeller nedeniyle kaybedildiği belirlenmiştir (3).

Geliş Tarihi: 31.12.1992

Kabul Tarihi: 29.3.1993

Yazışma Adresi: Dr. Alaaddin PAHSA
GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji ABD
ANKARA

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4

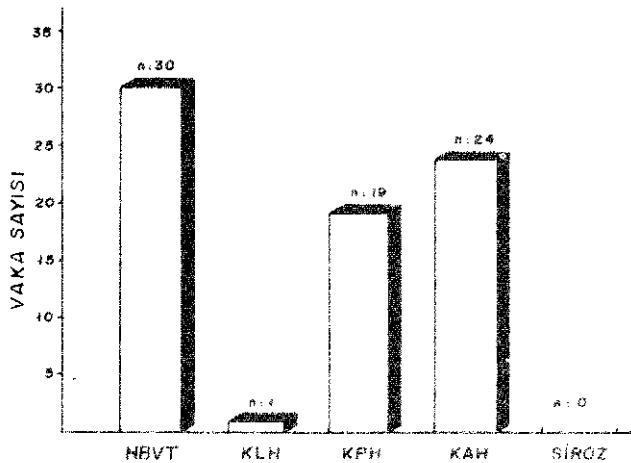
Tüm akut HBV enfeksiyonlarının %90-92'sinde
hastalığın başlangıcından en geç altı ay sonra He-
patit B yüzey antijeni (HBsAg) serumdan temizlen-
mekte ve buna karşı oluşan antikorun (Anti-HBs)
yapımı ile bu enfeksiyona karşı bağışık hale gelin-
mektedir. HBsAg'nin 6 aydan fazla serumda bulun-
ması halinde de kronikleşme veya taşıyıcılık sözkö-
nusudur. Karaciğerde gelişmekte olan histopatolojik
değişiklikler genellikle HBV taşıyıcılık süresi ile doğ-
ru orantılı olup, şahsın immünitesinin bu değişimde
önemli rolü vardır. Virüs replikasyonu ile konağın
immün durumu arasında ters bir orantı mevcuttur
(4,5). Hepatit B kapsid antijeninin (HBeAg) ve kor
Antijenin (HBcAg) sitotoksik aktiviteyi uyararak he-
patosit lizisine yol açtığı belirlenmiştir (6).

Kronik hepatit sınıflaması 1968 yılından bu yana
bazı değişiklikler yapılmasına rağmen geçerliliğini ko-
ruyan şekliyle; HBV Taşıyıcısı (HBVT) Kronik Lobüler
Hepatit (KLH), Kronik Persistan Hepatit (KPH) ve Kro-
nik Aktif (agresif) Hepatit (KAH) olarak bildirilmektedir.
Bunlar en agresif seyirli olanı KAH olup HBeAg pozitif-

147

lerde daha sık geliştiği gösterilmiştir. Bu form, hızla karaciğer sirozuza ilerlemesi bakımından istenmeyen kronik hepatit formunu oluşturmaktadır (7,8,9,10). Günümüzde bir kronik HBV enfeksiyonlu vakada virüs replikasyon hızındaki değişikliklere ve bir süperenfeksiyona bağlı olmak üzere yukarıdaki 4 formun zaman içinde birbirini izleyebileceği gösterilmiştir (11).

Türkiye, HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bir ülke olarak kabul edilebildiğinden ve ülkemizde HBsAg pozitifliği ile karaciğer disfonksiyonu belirlenmiş kişilerde demografik nedenlerle prognozunu nasıl gelişebileceği merak konusu olduğundan, çalışmamızda bu popülasyonun karaciğer histopatolojisini araştırarak kronikleşme oranını belirlemeyi amaçladık (2,10,12).



Şekil 1. Vakaların histopatolojik bulguları.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda 1990-1992 yılları arasında GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Kliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonrası HBsAg pozitifliği belirlenerek takibe alınan hastalar araştırıldı.

Araştırma kapsamına alınan vakaların hepsi 6 ayın üzerinde süreyle klinik özellikler, karaciğer fonksiyon testleri ve HBV markerleri yönünden izlendi.

Bunların seçiminde, karaciğer fonksiyon testlerin herhangi bir ölçümde patolojik değer elde edilme şartı da arandı. Vakaların 151 (%20.2) kadın, 59'u (%79.8) erkekti. Yaş ortalamaları 26.6 yıl (18-56) idi. Vakaların tümünde HBsAg, HBeAg ve Anti-HBe VWellcome mikro Enzym Immuno Assay (EIA) (Durtforte-İngiltere) kitleri ile araştırıldı. Karaciğer iğne biyopsileri ise Hepa-tix (R) ABD disposable biyopsi setiyle yapıldı. Tüm hastalar 5 grup altında incelendi. HBVT, KLH, KPH, KAH ve karaciğer sirozu. İstatistik analizler χ^2 testi ile yapıldı.

BULGULAR

Histopatolojik tanıları itibarıyla; 74 vakanın 30'u (%40,5) HBVT, 1'i (%1,5) KLH, 19'u (%25,6) KPH, 24'ü (%32,4) KAH idi. Hiçbir vakada klinik ve histopatolojik olarak siroz saptanmadı (Şekil 1). Vakaların bazı demografik özellikleri de kaydedildi (Tablo 1).

Tüm vakaların herhangi bir zamandaki kontrolde transaminaz değerleri normalin 1-7 kat üzerinde bulundu. Bunların HBeAg ve Anti-HBe düzeyleri de kaydedildi (Tablo 2).

Tablo 1. Vakaların bazı demografik özellikleri

Histopatoloji	n	%	E	Seks		Yaş on. Yıl	Hastalık Süresi Ay
				K	K		
HBVT	30	40.5	29	1	25.9	21.2	
KLH	1	1.5	1		23	14	
KPH	19	25.6	10	9	25.4	17.4	
KAH	24	32.4	19	5	27.2	18.2	
SİROZ	—	—	—	—	—	—	
TOPLAM	74	100.0	26.6	15	26.8	17.7	

Tablo 2. Histopatolojik özelliklerin HBeAg ve Anti-HBe pozitifliği ile karşılaştırılması

Histopatoloji	n	%	HBeAg (+)	Anti-HBe (+)	ikiside negatif
HBVT	30	40.5	9 (%30)	18 (%60)	3 (%10)
KLH	1	1.5	1 —		
KPH	19	25.6	7 (%36.8)	11 (%57.8)	1 (%5.4)
KAH	24	32.4	20 (%83.3)	1 (%4.1)	3 (%13.6)
SİROZ	—	—	—	—	—
TOPLAM	74	100.0	37 (%50)	30 (%40.5)	7 (%9.5)

TARTIŞMA

HBV, infeksiyon oluşturduğu konakta üç farklı olayın gelişmesine neden olmaktadır. Vakaların yaklaşık %90'ında konak immünitesince virus eliminasyonu sağlanmaktadır. %1-3 vaka ise fulminant seyir sonucunda kaydedilir. Buna mukabil %5-10 vaka ise kronik bir forma dönüşür (4). Çalışmamızda kronik forma dönüştüğünü klinik verilerle belirlediğimiz hastaların histopatolojik olarak veriye edilmesine çalışılmıştır.

Çalışmamızda vaka seçimi yaparken hastaların tümünde transaminaz değerlerinin patolojik olması ve 6 aydan fazla süreyle HBsAg pozitifliği bulunması şartları aranmıştır. Araştırma kapsamındaki vakalardan 74'ünde zaman zaman transaminaz yüksekliği belirlenmesine rağmen hemen hemen yarıya yakınında (%40.5) histopatolojik tanıları HBVT ile uyumlu bulunmuştur.

Bu HBVT vakalarında virüs replikasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilebilen HBeAg'nin %30 oranında pozitif bulunabileceğinin gösterilmesi de önemli bir hususdur. Bu bulgular ışığında histopatolojik olarak taşıyıcılık belirlenmiş vakalarda da virüs replikasyonunun sürebileceği söylenebilir. Aynı şekilde, KAH'li vakaların %83.3'ünde HBeAg pozitifliğinin belirlenmiş olması, hepatosit lizisi ile bu markerin ilişkisini açıkça belirtmektedir. Bu konuda yapılan pek çok çalışmada da bu bulgularımızı destekler mahiyette sonuçlar elde edilmiştir (8,9,13).

KAH ile HBVT ($P < 0.001$) ve KPH ($p < 0.01$) arasında HBeAg pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir.

Tüm vakalarımız içinde 24 tanesinin (%32.4) histopatolojik olarak KAH olduğunu belirlenmesi oldukça önemlidir. Olgularımızda hiç siroz bulunmamıştır. KLH'nin çok nadir (%1.5) ve KPH'in ise %25.6 oranı ile 3. sıklıkta bulunduğu belirlenmiştir.

Benzer bir çalışmada; taşıyıcılık oranı %27-41, KPH oranı %21-22.5, siroz oranı ise %1-3.5 bulunmuştur (7).

Staffolini ve arkadaşlarının bir çalışmasında kronik HBsAg pozitifliği saptanmış 198 vakada; KPH %28.2, siroz %21, KAH %20.2 ve HBVT %17.6 olarak belirlenmiştir. HBeAg pozitifliğinin bu seride düşük olmasına rağmen (%39.2) kronikleşme oranının yüksek bulunması, vakaların %39.2'sinde Hepatit Delta Virus İnfeksiyonunun da belirlenmiş olmasına bağlanmıştır. Bu durum, histopatolojik paternleri ve dolayısıyla kronikleşme formunu önemli ölçüde değiştirmiştir (14,12).

Morgan ve arkadaşlarının çalışmasında ise KAH %29, KPH %39.3, taşıyıcılık %28.1 ve siroz %3.6 vakada belirlenmiştir. KAH'li vakaların %82'sinde buldukları HBeAg pozitifliği, çalışmamızda belirlediğimiz düzeye hemen hemen eşittir (13).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, vakaların 2/3'sinin araştırma döneminde kısmen hafif seyirli bir kronik HBV infeksiyonu tablosu çizdiğini, bununla birlikte 1/3'de ilerleyici karaciğer hasarı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu arada hafif seyirli arasında da aktif virus replikasyonunu belirlediğimiz vakalar toplamı

17'dir. HBVT'da 9, KLH'de 1, KP'de 7 kişi (%29.9) bu özelliklere sahip olarak bulunmuştur. Bu vakaların KAH'e ilerleme olasılığının yüksek olduğu bilinmektedir.

Bu arada ilginç bir sonucumuz da, araştırma grubumuzda bulunan 7 kişide, HBeAg veya Anti-HBe'nin tekrarlı tetkiklerine rağmen hiçbir dönemde pozitif bulunamaması ve, bunların 3 tanesinin (%40.5) KAH, 3'ünün HBVT grubundan olmasıdır. Bu 7 vakanın olası bir HBV mutantına bağlı olabileceği söylenebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada; kronik HBV infeksiyonlarının 1/3 oranında histopatolojik olarak KAH olduğu, HBeAg'nin önemli bir aktif infeksiyon markeri olduğu, taşıyıcılarda da her dönemde karaciğer fonksiyon testlerinde patoloji bulunabileceği ve azımsanamayacak sayıda taşıyıcıda aktif virus replikasyonunun sürmekte olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Stremmel W, Schwarzendrube J, Niedera C. Epidemiology, clinical course and treatment of chronic viral hepatitis. *Hepato-gastroenterology* 1991; 38:22-8.
2. Balık İ. Dünyada ve Türkiye'de hepatit B epidemiolojisi. Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit 92*. Vir Hep Sav Der Yayını 1992:62-73.
3. Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries. *J Viral Meth* 1987; 17:69-79.
4. Chu CM, Liaw YF. The incidence of fulminant hepatic failure in acute viral hepatitis in Taiwan: Increased risk in patients with pre-existing HBsAg carrier state. *Infection* 1990; 18:200-3.
5. Bruguera M, Cremades M, Salinas R. Impaired response to recombinant Hepatitis B vaccine in HIV infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:27-30.
6. Will H. HBV: molecular biology and immunology. *Botest Bulletin* 1990; 4:63-83.
7. Müller R. Interferons in chronic viral hepatitis. *Hepato-gastroenterol.* 1991; 38:4-9.
8. Schlicht HJ, Brunn VA, Theilman C. Antibodies in Anti-HBe positive patient sera bind to on HBe protein expressed on the cell surface of human hepatoma cells. Implications for virus clearance. *Hepatology* 1991; 13:57-61.
9. Stremmel W, Schwarzendrube J, Niedera C. Epidemiology, clinical course and treatment of chronic viral hepatitis. *Hepato-gastroenterol* 1991; 38:22-8.
10. Yalçın S. Viral hepatitlerin histopatolojisi. Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit 92*. Vir Hep Sav Der Yayını 1992:159-79.
11. Schuer P. Classification of chronic viral hepatitis: Need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13:372-374.
12. Değertekin H, Yenice N, Kankılıç H, Canoruç F, Arıkan E. Akut viral hepatit vakalarında etyolojik ayırım. *Gastroenteroloji* 1991; 2-1, 5-8.
13. Morgan RT, Redeker GA, Yamada S. HbsAg clearance in chronic active Hepatitis-B. *Digestive Dis and Sci* 1986; 31:700-4.
14. Staffolini T, Sagnelli E, Rapicetta M. Hepatitis B Virus DNA in chronic HBsAg carriers: correlation with HBeAg/Anti-HBe status, Anti-HD and liver histology. *Hepato-gastroenterol* 1992; 39:63-5.