

Kronik Asemptomatik HBsAg Taşıyıcılığı (372 Vakanın Değerlendirilmesi)

CHRONIC ASYMPTOMATIC HBsAg CARRIER STATE (ANALYSIS OF 372 CASES)

Atilla ÖKTEN*, Kadir DEMİR*, Yılmaz ÇAKALOĞLU*, Selim BADUR**,
Sabahattin KAYMAKOĞLU*, Selim GÜREL*, Fatih BEŞİŞİK

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenterohepatoloji BD,

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ABD, Viroloji ve Temel İmmünoloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışma ülkemiz için ciddi bir sağlık sorunu olan hepatit B virusu infeksiyonu spektrumunda önemli bir yer tutan kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığının klinik, biyokimik, serolojik, histopatolojik özellikleri, prognoz ve komplikasyonlarını değerlendirmek, ülkemize özgü bulgularını belirlemek ve uygun izleme çizelgesini saptamak amacıyla yapılmıştır.

Son 9 yıllık sürede (1987-1995) tanı konan 372 kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcısının %58.3'ü erkek ve %41.7'si kadındır. Tüm vakaların %71.5'inin 20-40 yaş arasında bulunduğu saptanmıştır. Kadınların %53.5'inin ve erkeklerin %30'unun 3.dekadda olduğu görülmüştür. Vakaların büyük çoğunluğunda klinik (%87) ve biyokimik (%80-92) bulgular normaldir. Hastaların %13'ünde bulunan hepatomegalinin sıklıkla hepatosteatoza, %8-20'sinde saptanan nonspesifik aminotransferaz yüksekliğinin (<2xnormalin üst sınırı) ise kronik hepatit dışı nedenlere (steatoz, ilaç vb.) bağlı olduğu belirlenmiştir. Serolojik göstergeler yönünden yapılan değerlendirmede %80.4 anti-HBe, %12.4HBeAg, %17.8 HBV-DNA, %4.8 anti-HDV ve %3.6 oranında anti-HCV pozitifliği bulunmuştur. Sadece 2 vakada HBsAg ve anti-HBs pozitifliği birlikte bulunmuştur. HBeAg pozitif taşıyıcılarda yaş ortalamasının anlamlı derecede küçük olduğu ve %69.2 oranında HBV-DNA pozitifliği dikkati çekmiştir. Karaciğer biyopsisi 36 vakada (%9.7) yapılmış ve sadece 5 vakada hafif aktiviteli kronik hepatit bulguları ile karşılaşmıştır. HBeAg pozitifliği ve/veya nonspesifik ALT yüksekliği olan ve olmayan hastaların biyopsi bulguları arasında farklılık gözlenmemiştir. Prospektif olarak izlenen 256 hastanın 58'inde takip süresi 3 yılın üzerindedir ve hepatoselüler karsinoma gelişen vaka olmamıştır. Hastaların HBsAg/anti-HBs ve HBeAg/anti-HBe serokonversiyon insidensi sırasıyla %1.1 ve %11.6 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak verilerden de anlaşılacağı gibi kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı oldukça stabil bir seyir gösteren, serokonversiyon ve komplikasyonların nadir görüldüğü bir hepatit B virüs infeksiyonudur. Bu selim seyri nedeniyle B tipi kronik hepatitten ayırt edilmesi büyük önem taşır. Muhtemel komplikasyonlar açısından belirli bir plan dahilinde ileriye dönük ola-

SUMMARY

Chronic HBsAg carrier state is a common problem in Turkey where hepatitis B is endemic. In this study we investigated clinical, serological, histological features, prognosis and complications of chronic asymptomatic HBsAg carrier state to understand the clinical course and to develop an algorithm to monitor them.

During the last 9 years (1987-1995) 372 HBsAg carriers, 58.3% male and 41.7% female, were diagnosed. More than 2/3 (71.5%) of carriers was in between 20-40 years age. Clinical and biochemical findings were normal except 13% who had hepatomegaly due to steatosis and 8-20%, who had nonspecific aminotransferases elevation (<2Xupper limit of normal) related to steatosis and drugs mostly. The frequency of serological markers of hepatitis B, hepatitis D and hepatitis C were; anti-HBe 80.4%, HBeAg 12.4%, HBV DNA 17.8%, anti-HDV 4.8% and anti HCV 3.6%. Only 2 patients had both HBsAg and anti-HBs. HBeAg positive carriers were significantly younger than anti-HBe positive carriers. HBeAg was associated with HBV DNA in 69.2% of patients. Only 5 of 36 patients who had liver biopsy had mild chronic hepatitis. There was no relationship between HBeAg positivity-ALT elevation and liver histology. The data of prospective follow-up was available in 256 patients and 58 of them were monitored more than 3 years and none developed hepatocellular carcinoma screened by alfa-fetoprotein and ultrasound examination every 6 months. The incidence of HBsAg/anti-HBs and HBeAg/anti-HBe seroconversions were 1.1%, and 11.6%, respectively.

These results have indicated that HBsAg carrier state is a stable and benign condition as both HBsAg seroconversion and complications are rare. The differentiation from chronic hepatitis B appears to be very important due to its clearly benign course. But we still believe that HBsAg carriers should be monitored with an algorithm to detect complications such as spontaneous reactivation, superinfections and hepatocellular carcinoma. We pro-

Hepatit B virus (HBV) infeksiyonu tüm dünya ve özellikle ülkemiz için çok önemli bir sağlık sorunudur. Seroepidemiyolojik araştırmalara göre dünya nüfusunun %5'i (yaklaşık 400-500 milyon kişi) (1) ve ülkemiz nüfusunun %4-10'u HBsAg pozitifliği gösterir (2-4). Tahminen 3 milyon kişinin HBV'ünü taşıdığı belirtilir,

Geliş Tarihi: 05.11.1996

Yazışma AdresDr.Atilla ÖKTEN
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD,
Gastroenterohepatoloji BD,
İSTANBUL

rak izlenmelidir. Ayrıca hu selim seyir, klasik 6 ayda bir ultrasonografi ve alfa-fetoprotein ile takip protokolünün de yeniden gözden geçirilmesini gerektirir. Ekonomik koşullar da göz önüne alınarak yılda bir tarama testlerinin yapılması yeterli olabilir. Ancak HBeAg ve/veya HBV DNA pozitif ve AFP yüksek (<100 ng/ml) olan vakalarda bu süre daha kısa (3-6 ay) tutulabilir.

Anahtar Kelimeler: HBsAg, Asemptomatik taşıyıcılık

T Klin Gastroenterohepatol 1996, 7:178-183

Ülkemiz açısından konunun ciddiyeti daha iyi anlaşılır. HBV'una bağlı kronik bir enfeksiyonun klinik belirti ve bulguları olmaksızın asemptomatik ve herhangi bir şekilde HBsAg pozitifliği saptanan ve bu pozitifliğin 6 aydan fazla sebat ettiği şahıslar "kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcıları" olarak tanımlanırlar. Sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı ifadesi yanlıştır. Çünkü; biyoşimik ve karaciğer ponksiyon biyopsisi ile değerlendirildiğinde bu şahısların bir kısmında kronik hepatit bulunduğu gösterilmiştir. Bu tablonun klinik önemi taşıyıcıların HBV enfeksiyonu için büyük bir kaynak oluşturmaları ve bazı önemli komplikasyonlara (HBV reaktivasyonu, süperenfeksiyonu ve hepatoselüler karsinoma) neden olmalarıdır. Ayrıca, B tipi kronik hepatitten ayırt edilmesi sorun olabilir.

Amacımız; 1987-1995 yılları arasında (toplam 9 yıl) İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'nda izlediğimiz 372 kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı vakasının tanı parametrelerini, şimdiki durumunu, genel özellikleri ve toplumumuzla ilgili yönlerini belirlemek, prognoz ve komplikasyonlarını değerlendirerek, nasıl izlenmeli ve ne zaman, hangi analizler yapılmalı sorularına cevap aramaktır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma, 1987-1995 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde HBsAg pozitifliği nedeniyle değerlendirilen ve kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcısı olduğu belirlenen 372 vakayı kapsamaktadır. Serimizi 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği olan vakalar oluşturmaktadır. Bu vakalar, klinik belirti ve bulgular (ikter, hepatomegali ve splenomegali), biyoşimik (amino-transferazlar ve protein elektroforezi) ve serolojik testlerle değerlendirilmiştir. Ayrıca, bir kısım vakada karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılmıştır.

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA, anti-HDV ve anti-HCV gibi serolojik göstergeler İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Alfa-fetoprotein tayini (AFP), RIA (radioimmunoassay) ile Endokrinoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Bu yöntemle göre 10 ng/ml'nin altındaki değerler normal kabul edilmiştir.

Ultrasonografik muayene "realtime" ultrasonografi ile yapılmıştır.

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7

pose that alfa-fetoprotein test and ultrasound examination in every 12 months are a logical approach in follow-up of chronic asymptomatic HBsAg carriers except HBeAg and/or HBV DNA positive patients requiring closer monitoring.

Key Words: HBsAg, Asymptomatic carriers

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7:178-183

Karaciğer ponksiyon biyopsisi, Menghini iğneleri kullanılarak yapılmış, alınan örnek patolojik tetkike hazırlanıncaya kadar %10 formol içinde bekletilmiştir.

Bulgular, SPSS istatistik paket programı kullanılarak, sürekli değişkenler gruplar arasında eşlenmiş t-testi ile karşılaştırılmıştır, "p" değeri 0.05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Serimizdeki vakalar klinik, biyoşimik ve serolojik bulgular yönünden değerlendirilerek, aşağıdaki sonuçlara varılmıştır. Ayrıca karaciğer ponksiyon biyopsisi ve ultrasonografik muayene yapılan bir bölüm vakaların neticeleri de sunulmuştur.

A.Klinik Değerlendirme

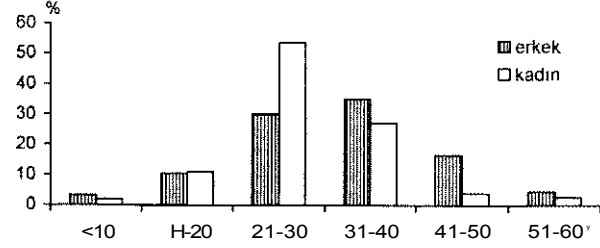
Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcısı 372 vakanın 217'si (%58.3) erkek, 155'i (%41.7) kadın olup ortalama yaş 30.8±10.2 yıl (yaş aralığı 4.5-59) bulunmuştur. Erkeklerde ortalama yaş, 32.4±11 yıl, kadınlarda ise 28.6±8.5 yıl bulunmuştur. Yaş dağılımı incelendiğinde de vakaların büyük bir kısmının üçüncü (%39.8) ve dördüncü dekada (%37.7) kümelendiği dikkati çekmiştir. Tüm vakaların %71.5'inin 20-40 yaş arasında bulunduğu saptanmıştır. Kadınların ve erkeklerin dekadlara göre yaş dağılımı yapıldığında kadınların %53.5'inin 3.dekada (21-30 yaş arası), erkeklerin ise %30'unun bu dekada olduğu görülmüştür. Vakaların demografik özellikleri Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Klinik bulgular (subikter-ikter, hepatomegali, splenomegali) açısından değerlendirilme yapıldığında 322 vakada (%86.6) normal bulgular, 1 vakada subikter

Tablo 1. Vakaların cins ve dekadlara göre yaş dağılımı

Yıllar	Erkek		Kadın		Total	
	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%
<10	7	3.2	3	1.9	10	2.7
11-20	23	10.6	17	11	40	10.8
21-30	65*	30*	83*	53.5*	148*	39.8*
31-40	76*	35*	42	27.1	118*	31.7
41-50	36	16.6	6	3.9	42	11.3
51-60	10	4.4	4	2.6	14	3.8

*:vakaların kümelendiği cins ve dekadları göstermektedir.



Şekil 1. Kadın ve erkek kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının, dekadrlara göre yaş dağılımı

(Dubin-Johnson sendromu ile beraber olduğu için) ve 50 vakada (%13.4) hepatomegali (sıklıkla hepatosteatoza bağlı) bulunmuştur.

B. Biyoşimik Bulgular

Biyoşimik analizler içinde en duyarlı olan aminotransferazlar (AST, ALT) 372 vakada incelenmiştir. AST 337 vakada (%90.6), ALT 293 vakada (78.7) normal değerlerde (<40 U/L), AST 30 vakada (%8.1) 40-84 U/L arasında, ALT ise 74 vakada (%19.9) 40-91 U/L arasında bulunmuştur. Serum albumin ve gamma globulini 98 vakada değerlendirilmiş, 82 vakada (%83.7) albumin (>3.5 g/dl) ve 86 vakada (%90,7) gamma globulin normal (<1.5 g/dl) bulunmuştur.

Vakaların sadece %16.3'ünde albumin değerleri 3-3.5 g/dl arasında ve %9.3'ünde de gamma globulin 1.5-1.7 g/dl arasında idi.

C. Serolojik Bulgular

Serolojik göstergeler yönünden değerlendirilmek üzere yapılan incelemede HBsAg dışında anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA, anti-HDV ve anti-HCV'una bakılmıştır. Anti-HBs 270 vakanın ikisinde (%0.74) pozitif bulunmuştur. HBeAg 46 vakada (%12.4), anti-HBe 299 vakada (%80.4), HBV-DNA'sı 101 vakanın 18'inde (%17.8), anti-HDV 187 vakanın 9'unda (%4.8) ve anti-HCV 165 vakanın 6'sında (%3.6) pozitif bulunmuştur (Tablo 2).

Hepatit B yüzey antijeni, HBeAg ve anti-HBe'nin birlikte değerlendirildiği 372 vakanın %80.4'ünde anti-HBe, %12.4'ünde HBeAg pozitif iken, %7.2'sinde HBeAg ve anti-HBe negatif bulunmuştur (Tablo 3). Görüldüğü gibi 3

Tablo 2. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının serolojik göstergelerinin dağılımı

Serolojik Göstergeler	Vaka Sayısı	Pozitif Vaka Sayısı	%
HBsAg	372	372	100
Anti-HBs	270	2	0.74
HBeAg	372	46	12.4
Anti-Hbe	372	299	80.4
HBV-DNA	101	18	17.8
Anti-HDV	187	9	4.8
Anti-HCV	165	6	3.6

Tablo 3. Vakaların anti-HBe, HBeAg'e göre değerlendirilmesi

	anti-HBe pozitif (D)	HBeAg pozitif (II)	HBeAg, anti-Hbe negatif (III)
vaka sayısı (%)	299 (%80.4)	46 (%12.4)	27 (%7.2)
ortalama yaş (yıl)	32.3±9.7	21.2±8.2*	30.1±9.1*
erkek/kadın	177/122	22/24	18/9
AST (U/L)	24.9±9.7 (7-84)	29±12 (7-61)	24.7±10.4 (12-48)
ALT (U/L)	27±15 (7-91)	34±16 (7-69)	27±15 (10-65)
pozitifliği (%)	9.9	69.2	14.3
HBV-DNA vaka sayısı	(81/8)	(13/9)	(7/1)

*p<0.05, :-I-II.grup arasında, II-III.grup arasında

grup klinik, biyoşimik ve serolojik bulgular açısından değerlendirildiğinde HBeAg pozitif grupta yaş ortalamasının anlamlı derecede küçük olduğu bulunmuştur. Bu grupta, %69.2 oranında HBV-DNA pozitifliği dikkati çekmiştir.

Hepatit B virus DNA'sı 101 vakanın 18'inde (%17.8) pozitif olup, HBeAg ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=0.5080, p<0.001). Ayrıca, HBV-DNA'sı 81 vakanın 8'inde (%9.9) anti-HBe ile birlikte pozitifdir.

Anti-HDV 187 vakanın 9'unda (%4.8) ve anti HCV 165 vakanın 6'sında (%3.6) pozitif bulunmuştur. Anti-HDV pozitif 9 vakanın 7'sinde anti-HBe pozitif idi.

D. Histopatolojik Değerlendirme

Otuzaltı vakada (%9.7), kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı tanısı ile karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılmıştır. 8 vakada normal karaciğer bulguları, 16 vakada minimal değişiklikler, 6 vakada hepatosteatoz ve 5 vakada hafif aktiviteli kronik hepatit (kronik persistan hepatit), 1 vakada da Dubin-Johnson sendromuna ait bulgular tesbit edilmiştir. HBeAg pozitifliği ve/veya non-spesifik ALT yüksekliği olan ve olmayan hastaların biyopsi bulguları arasında farklılık gözlenmemiştir.

E. İzleme

261 kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcısı ortalama 16.7±14.3 ay (1-84) izlenmiştir. Bu izleme dönemindeki vakaların aylara göre dağılımı Tablo 4'de özetlenmiştir. İzlenen 256 vakanın 58'inde takip süresi 3 yılın üzerindedir ve hepatoselüler karsinoma gelişen vaka olmamıştır. Bu dönemde HBsAg/anti-HBs'e serokonversiyonuna 6 vakada (%1.6), HBeAg/anti-HBe'ye serokonversiyonuna da 8 vakada (%17.4) rastlanmıştır. Serokonversiyon insidensi sırasıyla %1.1 ve %11.6 olarak bulunmuştur.

68 vakada serum alfa-fetoprotein (AFP) değerlerine bakılmış. 63 vakada (%92.6) 10 ng/ml altında, 2 vakada 10 ile 50 ng/ml arasında, 3 vakada 50 ile 111 ng/ml arasında değişen değerler bulunmuştur.

Ultrasonografik tarama 92 vakada yapılmış ve karaciğerde yer kaplayan bir lezyona, özellikle he-

Tablo 4. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının izlenme süresi (256 vaka)

Aylar	Vaka Sayısı	%
<12	69	26.9
13-24	79	30.8
25-36	50	19.5
37-48	31	12.2
49-60	14	5.5
61-72	4	1.6
73-84	4	1.6
>84	5	1.9

patoselüler karsinomaya rastlanmamıştır. AFP değerleri yüksek bulunan 5 vakada da ultrasonografik tarama normal karaciğer bulguları göstermiştir.

TARTIŞMA

Hepatit B yüzey antijeni taşıyıcılığının %4-10 civarında, seropozitifliğin %50 olduğu ülkemizde kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı ile ilgili genel bilgilerin açıklığa kavuşması gerekir (2-5). Serimizde klinik ve biyokimik bulgular değerlendirildiğinde büyük bir kısmında bu bulguların normal olmasına rağmen %13.4 oranında hepatomegali (sıklıkla steatoz nedeniyle), %8.1 oranında AST (40-84 U/L), %19.9 oranında ALT (40-91 U/L) yüksekliği, %16.3 oranında albumin değerlerinde azalma (3-3.5 g/dl), %9.3 oranında gamma globulin değerlerinde artma (1.5-1.7 g/dl) bulunmuştur. Belirtildiği gibi vakaların çoğunluğunda klinik (%87) ve biyokimik bulgular (%90) normaldir. Bu bulguların normal oluşu kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı için tipiktir ve B tipi kronik hepatitin ayırıcı tanısında önem kazanır. Vakalarımızın %71.5'inin 20 ile 40 arasında olduğu görülmüştür. Kadınların ve erkeklerin dekadrlara göre yaş dağılımı yapıldığında ise kadınların %53.5 oranında, erkeklerin ise %30 oranında 3.dekadda olduğu dikkati çekmiştir. Ülkemizde yapılan bazı araştırmalarda da HBsAg taşıyıcılığının genç erişkinlerde belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (6,7). Bu, vertikal geçişten ziyade horizontal bulaşmanın önemli olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Vakalarımız serolojik göstergeler açısından değerlendirildiğinde saptanan ortak özellik HBsAg ve anti-HBe pozitifliği ile anti-HBs ve HBeAg negatifliğidir. Bu HBV enfeksiyonunun geç dönemine ait nonreplikatif durumu yansıtır. HBsAg, HBeAg ve anti-HBe'nin birlikte değerlendirildiği 372 vakanın %80.4'ünde anti-HBe ve %12.4 HBeAg pozitifliği saptandı (Tablo 3). HBeAg ve anti-HBe

%7.2 oranında negatif bulundu. Tabloda da görüldüğü gibi HBeAg pozitifliği diğer gruplara göre daha erken yaşlarda (21.2±8.2 yıl) görülmektedir. HBV-DNA'sı bu grupta %69.2 oranında (13 vakanın 9'unda) pozitif bulunmuştur.

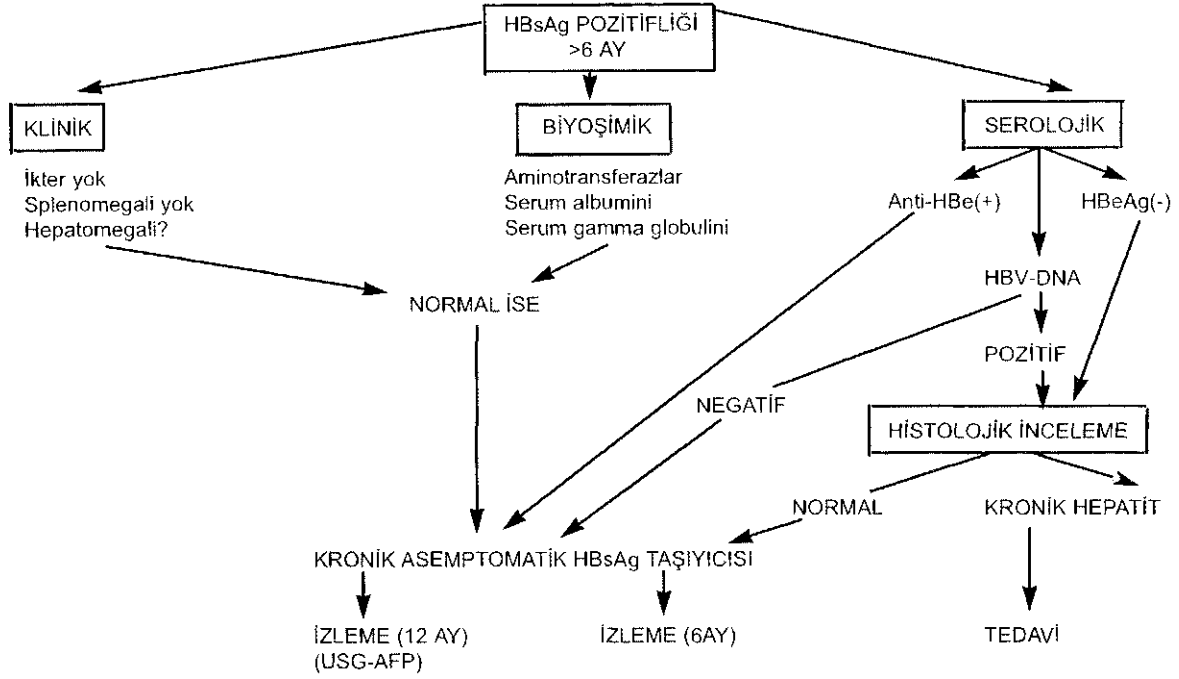
Chu ve ark.ları (8) Çin'de yaptığı araştırmada taşıyıcılarda HBeAg pozitifliğinin %19.6 oranında bulunmasına rağmen Avusturya (9), Avustralya (10) ve Amerika'da (11) yapılan araştırmalarda HBeAg pozitiflik oranları sırasıyla %7.5, 6 ve 4.8 bulunmuştur. Çalışmamızda ise bu oran %12.4'tür. Tablo 5'de görüldüğü gibi oranlar doğudan batıya gittikçe azalmalar göstermektedir.

Hepatit B virüs DNA'sı 101 vakada bakılmış ve 18'inde (%17.8) pozitif bulunmuştur. HBeAg pozitif grupta HBV-DNA pozitifliğinin %69.2 oranında olmasına karşın anti-HBe pozitif ve HBeAg/anti-HBe negatif gruplarda bu oran %9.2 ile %14.3'tür. Bu serolojik bulgular kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının büyük çoğunluğunun nonreplikatif dönemde olduğunu yansıtır. Ayrıca, HBsAg, anti-HBe ve HBV-DNA'sının birlikte pozitifliğini %9.9 oranında rastlanmıştır. Bu vakaların mutant suş olabilir mi tartışmasını gündeme getirir ve bu nedenle daha detaylı incelemeleri (nükleotid dizilerinin analizi) gerekli kılar.

Serimizde süperenfeksiyonun değerlendirmesi amacıyla anti-HDV ve anti-HCV serolojik göstergelerine bakılmıştır. Toplumumuzda anti-HAV IgG'nin çok yüksek oranlarda pozitif oluşu ve kronik bir karaciğer hastalığında rolü olmaması sebebiyle, anti-HAV IgG'e bakılmamıştır. Anti-HDV 187 vakanın 9'unda (%4.8) pozitif bulunmuştur. Bu vakalarda klinik ve biyokimik bulgular normaldi. Bu konuda yapılan yerli ve yabancı yayınlarda anti-HDV oranları %0-3.1 arasında değişmektedir (10,12-16). Anti-HDV pozitifliği ile HBeAg/anti-HBe arasındaki ilişki üzerinde durulan bir noktadır. Anti-HDV pozitifliği genellikle anti-HBe pozitifliği ile paralellik gösterir. Serimizde de anti-HDV pozitifliği, 7 vakada, anti-HBe pozitifliği ile birlikte dir. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında asemptomatik HDV enfeksiyonu olabilir. İtalya'da yapılan bir çalışmada %6'ya kadar anti-HDV pozitifliği bildirilmiştir (9,15). Vakalarımızda da klinik ve biyokimik bulguların normal oluşu bu görüşü destekler niteliktedir. B tipi kronik hepatitte bildirilen %20-40 arasındaki anti-HDV pozitifliğine rağmen, kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında düşük oranlarda anti-HDV pozitifliğinin nedeni bilinmemektedir (13,14).

Tablo 5. Literatüre göre anti-HBe ve HBeAg serolojik göstergelerinin değerlendirilmesi

Kaynaklar	Vaka Sayısı	Anti-HBe pozitifliği (%)	HBeAg pozitifliği (%)	HBeAg/anti-HBe negatifliği (%)
Chu ve ark. (8)	10.431	77.5	19.6	2.9
Dragosics ve ark. (9)	200	89.5	7.5	3
Villeneuve ve ark. (10)	317	89	6	5
Dusheiko ve ark. (11)	124	93.5	4.8	1.7
Ökten ve ark.	372	80.4	12.4	7.2



Şekil 2. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığında takipte önerilen algoritim

Ülkemizde sağlıklı kişilerde %0.3-1.8 arasında değişen oranlarda anti-HCV pozitif bulunmuştur. Seroepidemiolojik olarak yapılan bir metaanalizde, 3365 vakanın 33'ünde (%1) pozitiflik bildirilmiştir (17,18). Anti-HCV 165 vakanın 6'sında (%3) pozitif bulunmuştur. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında, yabancı kaynaklarda bildirilen oranlar %0-0.5'tir (10,15). Bildirilen bu oranlar toplumda görülen oranlar ile paralellik göstermesine rağmen, serimizde bu oran 10 kat yüksek değerlerde bulunmuştur. Bu, aile içi HCV enfeksiyonu taramalarında, başlıca eşlerde olmak üzere, bildirilen %3.3-8.8 gibi yüksek oranlarda bulunan anti-HCV pozitifliği ile uyum göstermektedir.

Serimizde 2 vakada (%0.74) HBsAg ile birlikte anti-HBs pozitifliği mevcuttur. Bu birlikteliğin anlamı için şu yorumlar yapılabilir. HBV mutantlarının (HBV 2) varlığı mı yoksa farklı subtipler mi söz konusudur? (19).

Araştırmamızda 36 vakada karaciğer ponksiyon biyopsisi (%9.7) yapılmıştır. Sadece 5 vakada hafif aktiviteli kronik hepatit (kronik persistan hepatit) tesbit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak serum aminotferaz düzeyleri normal ve HBeAg/HBV-DNA'sı negatif bulunan vakalarda literatürde de belirtildiği gibi karaciğer ponksiyon biyopsisinin gerekli olmadığı görüşünü destekliyoruz (9,20,21).

Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının izlenmesinde belirli aralarla (12 ay) klinik, biyoşimik ve serolojik testlerden yararlanılır. Ayrıca, komplikasyonların belirlenmesi açısından (özellikle hepatoselüler karsinoma) yılda bir kez alfa-feto protein taraması ve ultrasonografik

muayene önerilen genel kurallardır. Özellikle aminotferaz değerlerinin normalden yüksek ve HBeAg/HBV-DNA'sı pozitif vakalar daha kısa aralarla (3-6 ay) ve gerektiğinde karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılarak izlenmelidir. Serimizde 261 vakayı ortalama 16.7±14.3 ay (1-84 ay) izledik. Tablo 4'de de görüldüğü gibi, bu kısa süreli izleme döneminde hepatoselüler karsinomaya rastlamadık. Fakat, HBsAg serokonversiyonunu %1.6 (6 vaka) ve HBeAg serokonversiyonunu %17.4 (8 vaka) oranında bulduk. Serokonversiyon insidensi sırasıyla %1.1 ve %11.6 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının tanısı, izlenmesi ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi açısından aşağıdaki algoritmin yararlı olacağı kanısındayız (Şekil 2).

KAYNAKLAR

1. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Eng J Med* 1995; 332:1092.
2. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de Hepatit B vims enfeksiyonunun seroepidemiolojisi (Taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). *T Klin Gastroenterohepatol* 1990; 1:49.
3. Kılıçturgay K, Mistik R. Türkiye'de viral hepatitler (Genel Durum). *Viral Hepatit'94*. In: Kılıçturgay K, ed. Nobel Tıp, 1994:1-14.
4. Balık i. Hepatit B epidemiyolojisi *Viral Hepatit'94*. In: Kılıçturgay K, ed. Nobel Tıp, 1994:91-101.
5. Ökten A. B tipi viral hepatit (Klinik gidişi ve tedavi). *Viral Hepatit'94*. In: Kılıçturgay K, ed. Nobel Tıp, 1994:107-19.

6. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S, Badur S, Çetin ET. HBsAg taşıyıcılarının aile üyelerinde hepatit B virusu enfeksiyonunun sıklığı VIII.Türk Gastroenteroloji Kongresi, Samsun Bildiri Kitabı, 1989:95.
7. Değertekin H, Can i. Hepatit B enfeksiyonu okul öğrencileri arasında horizontal bulaşımı. T Klin Gastroenterohepatol 1991; 2:33.
8. Chu C, Sheen IS, Lin SM, Law YF. Sex difference in chronic hepatitis B virus infection: studies of serum HBeAg and alanine aminotransferase levels in 10.431 asymptomatic Chinese HBsAg carriers. Clin Inf Dis 1993; 16:709-13.
9. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. A long-term follow-up of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: A clinical and histologic evaluation of 242 cases. Hepatology 1987; 7:302-6.
10. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, Cote J. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. Gastroenterol 1994; 106:1000-5.
- H.Dusheiko GM, Bowyer SM, Sjogren MH, Ritchie MJ, Santos AP, Kew MC. Replication of hepatitis B virus in adult carriers in an endemic area. J Infect Dis 1985; 152:566-71.
- 12.Erbaş O, Gürbüz Y, Acar N, Acar Y, Aytan F. HBV enfeksiyonlarında delta antikor sıklığı. Gastroenteroloji 1991; 2:117.
- 13.Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın SB, Boztaş G, Çetin ET. Hepatit B virusu enfeksiyonunda delta antikor sıklığı ve önemi. Klin Gelişim 1988; 2:30.
14. Batur Y, İter T, Çavuşoğlu H ve ark. Kronik HBV enfeksiyonunda delta antikor V.Türk Gastroenteroloji Kongresi, 22-25 Ekim, İzmir, Kongre Kitabı, 1985:342.
15. Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann Int Med 1993; 118:191-4.
16. Arico S, Rizzetto M, Zanetti A, ve ark. Clinical Significance of antibody to hepatitis delta virus in symptomless HBsAg carriers. Lancet 1985; 1:356-8.
- 17.Çakaloğlu Y, Ökten A, Kaymakoğlu S, Badur S, Yalçın S. Prevalence antibody to hepatitis C virus in cryptogenic, hepatitis B related and alcoholic chronic liver disease and blood donors in Türkiye. Turk J Med Biol Res 1992; 3:53-7.
- 18.Çakaloğlu Y. Hepatit C virusu enfeksiyonu. Epidemiyoloji-patogenez-klinik-tedavi. Hepatit'94. In: Kılıçturgay K, ed. Nobel Tip, 1994:191-235.
- 19.Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. Hepatit'94. In: Kılıçturgay K, ed. Nobel Tip, 1994:15-37.
20. Koretz RL, Lewin KJ, Rebhun DJ, Gitnick GL. Hepatitis B surface antigen carriers-to biopsy or not to biopsy. Gastroenterology 1978; 75:860.
21. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. Hepatology 1987; 7:758.