

Hepatit B Dışı Sirozlarda HBV Antikorlarının Klinik Önemi

CLINICAL SIGNIFICANCE OF HBV ANTIBODIES IN A/O A/ B CIRRHOSIS

Galip ERSÖZ, Ömer TOPALAK**, Ulus S. AKARCA***, Selda ERENŞOY****, Tijen ÖZACAR****, Altınay BİLGİÇ*****, Yücel BATUR***

* Uz.Dr.Egc Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
** Dr.Egc Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
*** Doç.Dr.Egc Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
**** Doç.Dr.Egc Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji BD,
***** Prof.Dr.Egc Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji BD, İZMİR

Özet

Bugün için HBsAg (-) olsa bile HBV antijenlerine karşı antikor bulunduran kişilerin gerçekte hemen tamamının HBV ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. Bu durumda HBsAg (-) olan çeşitli etiyojilere sahip karaciğer sirozlarında HBV serolojik göstergelerinin varlığının hastalığın seyriinde bir değişiklik yapıp yapmadığını araştırmak için Hepatoloji Polikliniğinde takip edilen B dışı sirozlu hastalar değerlendirilmiştir. HBsAg (-) 118 sirozlu hastanın 64 tanesinde anti-HBs, anti-HBc veya anti-HBe antikorlarından en az birisi pozitif bulunmuştur (%54.7). Hastanemiz kan merkezinde sağlıklı kan vericilerde bu oran 119/419 (%28.4)'tür ($p < 0.0001$). HBV seropozitifliği alkolik sirozda %60, HCV'ye bağlı sirozda %51.9, kriptojenik sirozda %56.8 bulunmuştur. Alkolik 30, HCV'ye bağlı 27 ve kriptojenik 44 sirozlu hastadan HBV göstergeleri pozitif olanlar ve olmayanlar mukayese edildiğinde beklendiği şekilde kriptojenik sirozlularda HBV ile karşılaşmış olanlarda hepatit öyküsü daha sık bulunmuştur. Hastaların klinik belirtileri ve rutin laboratuvar tetkikleri, cinsiyet ve yaş dağılımı açısından HBV serolojisi pozitif olanlar ve olmayanlar arasında başka bir fark bulunmamıştır. HBsAg (-) sirozlularda HBV seropozitifliğinin yüksek oluşu bu hastaların hastalıkları dolayısıyla çeşitli müdahalelere maruz kalmaları ile izah edilebilir. Ancak mevcut latent HBV enfeksiyonunun diğer etiyojilere katkıda bulunarak siroza gidişi kolaylaştırmış olabileceği ihtimali de reddedilemez.

Anahtar Kelimeler: HBV antikorları, Non B siroz

T Klin Gastroenterohepatoloji 1997, 8:36-39

Geliş Tarihi: 29.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Galip ERSÖZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD,
Bornova, İZMİR

Summary

The patients who have HBV antibodies are considered to have a HBV infection, even though they are HBsAg (-). To determine whether the existence of HBV antibodies have a role on clinical findings in patients with HBsAg (-) liver cirrhosis, we evaluated the patients with HBsAg (-) cirrhosis who have been followed up in our hepatology out-patients clinic. In 64 of 118 HBsAg (-) cirrhotic patients, at least one of antibodies and HBs, and HBc, anti HBe were positive (54.7%). This is twice as high as seropositivity in healthy blood donors in our hospital (119/419, 28.4%) ($p < 0.0001$). We found seropositivity for HBV in alcoholic cirrhotic 60%, in cryptogenic cirrhotic 56.8%, and in cirrhotic with HCV aetiology 51.9%. HBV seropositive and negative patients with alcoholic, HCV related and cryptogenic cirrhosis and those with cirrhosis were evaluated in respect of medical history, physical findings, routine blood biochemistry, age and sex. Patients with cryptogenic cirrhosis who had HBV antibodies likely to give a history of acute hepatitis when compared with HBV seronegatives. All the other parameters were not related with HBV serologic status. Higher HBV seropositivity in HBsAg (-) cirrhotics may be explained by the way that these patients had some medical procedures because of their illness. However, latent HBV infection may still have some additive effects to other etiologic reasons and make the way shorter to cirrhosis.

Key Words: HBV antibodies, Non B cirrhosis

T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8:36-39

HBV enfeksiyonunun doğal seyri esnasında akut dönemde pozitif bulunan HBsAg'nin 6 aydan fazla bir süre serumda saptanması kronik hepatit gelişmesinin bir göstergesi olarak sayılmaktadır (1). Kronik B hepatitli hastaların her yıl % 1-2'sinde

HBsAg negatif hale gelmektedir (2-4). HBsAg negatif olup, HBV'nin antijenlerine karşı antikörleri pozitif bulunan hastalarda enfeksiyonun geçirildiği, enfeksiyona karşı doğal bağışıklık kazanıldığı ve muhtemelen virüsün temizlendiği kabul edilmektedir. Ancak son zamanlarda HBV antikörleri bulunduran kişilerde gerçekte serumda tespit edilmese bile karaciğerde HBV'nun varlığım devam ettirebildiği savunulmaktadır. Virusa karşı antikörlerin sürekli olarak aynı seviyelerde kalmasının antijenik uyarının devam ettiğini düşündürdüğü belirtilmektedir (5-8).

Eğer bu görüş doğru ise HBV antikörleri pozitif olan ancak HBsAg (-) olduğu için etiyolojisinde HBV enfeksiyonu düşünölmeyen bazı kronik karaciğer hastalarında etken karaciğerde varlığım devam ettiren HBV enfeksiyonu olabilir.

Bu düşünceden yola çıkarak Hepatoloji Polikliniğimde takip ettiğimiz HBsAg (-) olan karaciğer sirozlu hastalarda HBV enfeksiyonunun olaya katkısının olabileceğini düşündüröen HBV antikörlerinin varlığını araştırdık.

Materyel ve Metod

Eylöl 1995 ile Haziran 1996 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Faköltesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hepatoloji Polikliniği'ne müracaat eden HBsAg (-) olan 118 sirozlu hastada HBV serolojik göstergeleri araştırılmıştır.

Hastaların 72'sinde tanı karaciğer biopsisi ile, geri kalanında diğer laboratuvar ve klinik bulgularına dayanılarak konulmuştur.

HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, anti-HBe, anti-HBs, anti-delta IgG, II jenerasyon anti-HCV mikroenzim immünassay yöntemiyle (Abbott, USA axsym kiti ile) çalışılmıştır.

Doku antikörleri (anti nükleer antikor, anti mitokondriyal antikor ve anti-düz adele antikoru) indirek immunfloresan yöntemle bütün hastalarda tetkik edilmiştir. Gerekli görölen hastalarda serum seruloplazmin, bakır, ferritin, alfa-1 antitripsin düzeyleri, idrar bakırı tayin edilmiştir.

HBsAg (-) sirozlu hastalardaki diğer HBV serolojik göstergelerinin sıklığı Hastanemiz Kan Merkezi'ne gelen sağlıklı vericilerdeki oranlarla mukayese edilmiştir. HBV serolojik göstergeleri pozitif ve negatif olan alkolik, kriptojenik ve C hepatitli hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri birbirleri ile mukayese edilmiştir.

HBsAg negatif olan tüm sirozlu hastalar ve bunların alt gurupları olarak kıyaslamaya müsait vaka sayısına sahip olan alkolik, HCV'ye bağlı ve kriptojenik sirozlu vakalar aşağıdaki parametreler yönünden karşılaştırılmıştır:

Erkek-kadın oranı, yaş, hepatit öyküsü, transfüzyon öyküsü, ameliyat öyküsü, müracaat ettikleri esnasındaki ensefalopati, hepatomegali, splenomegali, ikter, asit ve spider bulguları, ALT, albumin, hemoglobin, lökosit, trombosit ve bilirubin değerleri.

Karşılaştırmalarda uygun olan yerlerde student t testi, %² veya Fisher kesin testi kullanılmıştır.

Sonuçlar

HBsAg (-) olan 118 sirozlu hastanın tanıları ve HBV antikor saptanma oranları Tablo 1'de görölmektedir. Bu hastaların 64'ünde (%54.2) anti-HBs, anti-HBc IgG veya anti-HBe antikörlerinden en az biri pozitif bulunmuştur. Yaş ortalaması 36±9 olan 419 sağlıklı kan vericisinde bu sayı 119 (%28.4) olarak saptanmıştır (p<0.0001).

Tablo 1. Çeşitli siroz etiyolojilerinde HBV antikörlerinin saptanma oranları

	Tüm sirozlar	Alkol	HCV	Kriptojenik	Diğer*
Toplam	118	30	27	44	17
HBV antikor (-)	54	12	13	19	10
HBV antikor (+) (%)	64 (54)	18 (60)	14(52)	25 (56)	7(41)

*Diğer siroz etiyolojisi: 7 vaka otoimmün, 7 vaka primer biliyer siroz, 2 vaka Wilson, 1 vaka sekonder biliyer sirozdan oluşmaktadır.

Tablo 2. Bütün sirozlularda ve alkolik, kriptojenik veya HCV'ye baēlı sirozlularda HBV antikorları pozitif olan (B (+)) ve olmayan (B (-)) hastalar arasındaki öykü, muayene ve laboratuvar farklılıkları

	Ciencl		Alkol		Kriptojenik		C sirozu	
	B (0)	B G)	B G)	B(-)	B (+)	B G)	B (0)	B(-)
Sayı	64	54	18	12	25	19	14	13
E/K	37/27	25/29	18/0	12/0	10/15	7/12	4/10	5/8
Yaş	51 + 15	50-14	51 + 12	50+7	53+15	43+17	54-16	61*9
Hepatit öyküsü	33 (52)"	15(28y'	11 (61)	3(25)	14 (56)*	4 (21)'	8(57)	7(54)
Transfüzyon öyküsü	22 (34)	15(28)	5 (28)	3 (25)	12 (48)	4(21)	9 (64)	8 (62)
Ameliyat öyküsü	34 (53)	21 (39)	7 (39)	3 (25)	15 (60)	7(37)	7(50)	8 (62)
ALT(log10)	1.5+0.3	1.6+0.3	1.4+0.3	1.6+0.4	1.5+0.2	1.5+0.3	1.7*0.3	1.6*0.3
Albumin	3.6+0.3)	3.6+0.7	3.8+1.0	3.7+0.6	3.4*0.8	3.4+0.8	3.4*0.9	3.4*0.8

Parantez içindeki rakamlar yüzde'leri göstermektedir.

a: Tüm hastalarda B antikor pozitif olan ve olmayan hastaların hepatit öyküleri arasında fark anlamlıdır: $p<0.05$

b: Kriptojenik sirozlu hastalarda B antikor pozitif olan ve olmayan hastaların hepatit öyküleri arasında fark anlamlıdır: $p<0.05$

Bütün sirozlularda ve karşılaştırma yapmaya müsait olan alkolik, kriptojenik ve C sirozlu hastalarda, HBV göstergeleri pozitif olan ve olmayan hastalarda erkek-kadın oranı, yaş, ameliyat öyküsü, müracaat ettikleri esnadaki ensefalopati, hepatomegali, splenomegali, ikter, asit ve spider bulguları, ALT, albumin, hemoglobin, lökosit, trombosit ve bilirubin değerleri bakımından fark bulunmamıştır.

Beklendiēi gibi hem genel olarak hem de alkole baēlı ve kriptojenik sirozlarda B göstergeleri pozitif olan hastalarda geçirilmiş hepatit öyküsü daha sık bulunmuştur. C hepatitlilerde bu fark dikkati çekmemiştir. Kriptojenik sirozlularda transfüzyon öyküsü B göstergeleri pozitif olanlarda daha yüksek olma eğilimindedir (%48'c %21 $p=0.06$).

Tartışma

Bu çalışmada HBsAg negatif siroz vakalarında HBV antikorları, kan donörlerine oranla daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Bu oranın fazla olmasının iki nedeni olabilir. Birincisi sirozlu hastaların HBV enfeksiyonu için fazla risk taşıdığı düşünülebilir. Hem hastanelerle uzun süreli ilişkilerinin varlığı ve çeşitli müdahalelere maruz

kalmaları, hem de sirozun etkeni olan ajanın (HCV gibi) da HBV vücutu ile aynı yollarla bulaşması HBV bulaşmasının da bu kişiler için söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Alkole baēlı sirozlarda hem HBV hem de HCV enfeksiyonunun normal popülasyondan fazla olduğu da bilinen bir gerçektir. İkincil olasılık ise bu hastalarda halen HBV enfeksiyonunun varlığıdır. Eğer HBV antikorlarının mevcudiyeti HBV'nin varlığını düşündürüyorsa HBV'nin diğer etkenlerin siroza ilerlemesini kolaylaştırdığı, bu nedenle siroz gelişmiş olan bu hastalarda HBV antikorlarının normalden fazla görüldüēü düşünülebilir.

Chung ve ark.'nın çalışması bu ikinci olasılığın da geçerli olabileceğini göstermektedir (8). Bu çalışmada HBsAg pozitif sirozlu 121 hasta, anti HBe ve/veya anti HBs'si pozitif olan 19 kriptojenik sirozlu hasta ve gene HBV antikorları pozitif olan HCV'ye ve/veya alkole baēlı siroz gelişmiş olan 42 hasta incelenmiştir. Bu hastalarda serumda PCR ile HBV-DNA araştırılmıştır. HBsAg pozitif sirotik hastalarda ortalama 9 yıllık bir sürede %5 oranında (6 vakada) HBsAg'nin kaybolduēunu bildirmişlerdir. Bu 6 vakanın 4'ünde HBsAg kaybolmasına rağmen PCRTa HBV DNA tesbit etmişlerdir. HBV antikor pozitif kriptojenik sirozlu

hastaların %16'sında, alkol ve/veya hepatit C'ye bağılı sirozlu, HBV antikoru pozitif olan hastaların ise %29'unda PCR'la HBV DNA'yı pozitif bulmuşlardır. Böylece HBsAg negatif bile olsa HBV enfeksiyonunun var olabileceğinin ve kriptomik sirozlu veya hepatit C ve/veya alkole bağılı karaciğer sirozlu hastalarda sessiz kronik HBV enfeksiyonunun hastaların bazısında siroz gelişmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmüşlerdir (8). Bu da bu hastalarda HBsAg'nin kaybolmasının HBV'nin kaybolması anlamına gelmediğini, HBV antikoru bulunan kronik karaciğer hastalıklı hastalarda HBV'nin patogenetik rolünün olabileceğini düşündürmektedir. HBsAg kaybolduktan sonra da HBV DNA'nın kaybolmadığı, virüsün tamamen vücuttan atılmadığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (6,7).

Sunulan çalışmalarda HBsAg negatif, HBV antikoru pozitif olan sirozlu hastalarda HBV'nin patogenezdaki rolünden kesin olarak bahsedebilmek için HBV-DNA'nın serumda veya karaciğerde gösterilmesi gerektiği aşıkardır. Ancak önceki çalışmaların bu tür vakalarda süregiden HBV enfeksiyonunun olabileceğini göstermesi en azından bu hastalarda HBV enfeksiyonunun olası rolünü düşündürmektedir.

HBsAg'nin spontan ya da interferon sonrası kaybolduğu sirozlu hastalarda karaciğer fonksiyonları ve hastanın kliniğinde bir miktar düzelme olabilmektedir (8,9). Bu hastalarda yalnızca PCR'la tesbit edilebilen küçük miktardaki rezidüel HBV'nin patogenetik anlamı olmayabileceği de düşünülmüştür (8). Bu nedenle HBsAg negatif, HBV antikoru pozitif olan sirozlu hastalarda var olabilecek HBV enfeksiyonunun hastalığın seyrinde değişiklik yapmayacağı da söylenebilir. Nitekim bu çalışmada hastalarda HBV antikoru var olması hastalardaki muayene ve laboratuvar bulgularında bir değişiklikte beraber gitmemiştir. Bulgularda fark görülmemesi HBV enfeksiyonunun hastalığın ilerlemesinde rolü olduğu düşüncesinden de uzaklaştırmaktadır.

Sonuç olarak, ister yüksek risk taşıyıcılarından dolayı geçirilmiş HBV enfeksiyonuna sahip olsun-

lar, isterse mevcut HBV enfeksiyonunun delili olduğu kabul edilsin. HBV antikoru bulunan HBsAg (-) karaciğer sirozlu hastaların klinik seyirleri bu antikoru bulandırmayanlardan farklılık göstermektedir. Ancak uzun süreli takiplerinde yaşam süresi ve hepatosellüler kanser gelişim riskleri bakımından farklılık olup olmadığını takip çalışmaları gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Richard H Decker. Diagnosis in viral hepatitis B. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. Viral hepatitis. London: Churchill Livingstone, 1993:165-84.
2. Dragosics B, Fercnci P, Hitchman L, Denk H. Long-term follow up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. Hepatology 1987; 7:302-6.
3. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. Hepatology 1991; 13:627-31.
4. Samplmer RE, Hamilton FA, Iseri OA, Tabor E, Boitnott J. The liver histology and frequency of clearance of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) in chronic carriers. Am J Med Sci 1979; 277:17-22.
5. Kaneko S, Miller R, Di Bisceglie AM, Feinstone SM, Floofnagle JH, Pueell RH. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by polymerase chain reaction. Gastroenterology 1990; 99:799-804.
6. Kuhns M, McNamara A, Mason A, Campbell C, Perillo R. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. Gastroenterology 1992; 103:1649-56.
7. Chung HT, Lok ASF, Lai CL. Re-evaluation of a-interferon treatment of chronic hepatitis B using polymerase chain reaction. J Hepatol 1993; 17:208-14.
8. Chung HT, Lai CL, Lok ASF. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. Hepatology 1995; 22:25-9.
9. Hoofnagle JH, DiBisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. Gastroenterology 1993; 104:1116-21.
10. Paterlini P, Driss F, Nalpas P, Pisi E, Franco D, Berthelot P, Brechot C. Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients: a study of a low-endemic area. Hepatology 1993; 17:20-9.