



Hepatit B Virüsü (HBV) Dna Miktarları ile Serum Alanin Aminotransferaz Düzeyleri ve HBV Serolojik Göstergeleri Arasındaki İlişki

Serpil Kaya*, Özlem Yöner**, Levent Özdemir***, Zeynep Sümer*

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Sivas

** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Sivas

*** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Sivas

Amaç: Serum HBV-DNA miktarları ile yaş, cinsiyet, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri arasındaki ilişki varlığını incelemek.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada serum HBV-DNA miktarları bilinen 90 hastanın yaş, cinsiyet, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların %8.9'unda HBV-DNA miktarı 1-5 pg/mL, %45.6'sında 5-100 pg/mL, %27.8'inde 101-2000 pg/mL, %17.8'inde 2000 pg/mL'nin üzerinde olduğu bulunmuştur. ALT düzeylerinin hastaların %26.7'sinde ≤ 40 U/L, %17.8'inde 41-60 U/L, %13.3'ünde 61-80 U/L, %10.0'unda 81-100 U/L, %32.2'sinde >100 U/L olduğu görülmüştür.

Sonuç: Hastaların yaşı ile HBV-DNA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Cinsiyete göre yaş, serum HBV-DNA miktarları ve serum ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. HBe pozitifliği ile yaş arasında ve serum HBV-DNA değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda ALT normal, anti-HBe pozitif, HBV-DNA pozitif hastaların varlığı dikkat çekicidir. HBe serokonversiyonunun infektiviteyi belirlemek açısından yeterli olmadığı, HBV enfeksiyonlu hastaların tanı, tedavi ve takip aşamalarında hepatit göstergelerinin yanı sıra HBV-DNA tespitinin çok faydalı olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B Virüsü, HBV-DNA, HBe Antijeni, Alanin Aminotransferaz

Relation Of Hbv-DNA Levels Between Serum Alanin Aminotransferase And Serologic Markers Of HBV

Objective: We aimed to determine the relationship between serum HBV-DNA levels and serum alanine aminotransferase (ALT) levels in different age and sex groups.

Material And Methods: Serum HBV-DNA levels of 90 patients with chronic HBV infection and serum alanine aminotransferase (ALT) levels were evaluated according to their age and sex retrospectively.

Results: HBV-DNA levels of these patients were grouped as 1-5 pg/mL in 8.9%, 5-100 pg/mL in 45.6%, 101-2000 pg/mL in 27.8%, ≥ 2000 pg/mL in 17.8%. ALT levels were grouped as ≤ 40 U/L in 26.7%, 41-60 U/L in 17.8%, 61-80 U/L in 13.3%, 81-100 U/L in 10.0%, >100 U/L in 32.2% of the patients. There was a correlation between HBV-DNA and age. There were no a statistically significant difference between sex and age, serum HBV-DNA levels and serum ALT levels. Statistical significance were obtained between HBe antigenemi and age and serum HBV-DNA levels.

Conclusion: Our results suggested that HBe seroconversion does not accurately determine infectivity and HBV-DNA levels may be very useful in diagnosis, therapy and follow-up periods of chronic HBV infection.

Key Words: Hepatitis B Virus, HBV-DNA, HBe Antigen, Alanine Aminotransferase

Kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen, ölüme yol açan ilk 10 hastalıktan biridir. Siroz ve hepatosellüler karsinomun primer nedenidir. Bu hastalığın tanısında geleneksel olarak HBV antijen ve antikorlarının serolojik yöntemlerle belirlenmesi kullanılmaktadır.¹ Son yıllarda HBV DNA'nın moleküler yöntemlerle saptanması giderek yaygınlaşmaktadır. Bu yöntem viral replikasyonun en iyi şekilde gösterilmesi, serolojik göstergelerin doğrulanması, tanı ve tedavinin takibi ve mutant virüs enfeksiyonlarının neden olduğu kanışıklıkların aydınlatılması açısından önemlidir.²

Bu çalışmada serum HBV-DNA miktarları bilinen hastaların yaş, cinsiyet, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri açısından incelenmesi planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na serum HBV- DNA miktarları saptanmak üzere iki yıl içerisinde 991 hasta başvurmuş olup, bu hastalardan HBV-DNA miktarları 1pg/ml ve üzerinde bulunan 323 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalardan dosyalarına ulaşılabilen 90 hastanın HBV-DNA istemi yapıldığı dönemdeki yaşları, serolojik göstergeleri, HBV-DNA miktarları, serum ALT düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HBc testleri enzim immunoassay yöntemi (Biokit, Barcelona, Spain) ile HBV-DNA testi ise Digene Hybrid Capture System (Digene Corporation, Gaithersburg, USA) ile tespit edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 90 hastanın 11'inin (%12.2) 0-20 yaş arasında, 35'inin (%38.9) 21-40 yaş arasında, 33'ünün (%36.7) 41-60 yaş arasında, 11'inin (%12.2) ise 61 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Bu hastaların serumlarında tespit edilen HBV-DNA miktarları pg/mL olarak 4 ayrı grupta değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre 90 hastanın 8'inde (%8.9) HBV-DNA miktarı 1-4 pg/mL arasında, 41'inde (%45.6) 5-100 pg/mL arasında, 25'inde (%27.8) 101-2000 pg/mL arasında, 16'sında (%17.8) 2000 pg/mL'nin üzerinde olduğu bulunmuştur. Bu hastaların HBV-DNA istemi yapılan dönemde tespit edilen ALT düzeyleri incelendiğinde, ALT düzeylerinin hastaların 24'ünde (%26.7) ≤ 40 U/L, 16'sında (%17.8) 41-60 U/L arasında, 12'sinde (%13.3) 61-80 U/L arasında, 9'unda (%10.0) 81-100 U/L arasında, 29'unda (%32.2) >100 U/L olduğu görülmüştür. Hastaların yaş gruplarına göre HBV-DNA ve serum ALT düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş, serum HBV-DNA

miktarları ve serum ALT düzeyleri arasında korelasyon durumları değerlendirildiğinde, hastaların yaşı ile HBV-DNA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilirken ($p < 0.05$, Pearson korelasyon katsayısı: -0.341), diğer parametreler arasında böyle bir korelasyon bulunmamıştır ($p > 0.05$).

90 kişilik hasta grubu 73 erkek (%81.1) ve 17 kadından (%18.9) oluşmuştur. Erkek hastaların yaş, serum HBV-DNA miktarları ve serum ALT düzeyleri ortalama değerleri sırası ile 41.05 yıl, 845.64 pg/ml ve 115.09 U/L bulunmuştur. Kadın hastalarda ise bu değerler sırası ile 40.23 yıl, 905.59 pg/ml ve 135.23 U/L olarak tespit edilmiştir. Cinsiyete göre yaş, serum HBV-DNA miktarları ve serum ALT düzeyleri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$, Mann-Whitney U testi).

Hastaların HBV'ye yönelik serolojik tetkikleri incelendiğinde, 90 hastanın sadece 2'sinde (%2.2) HBs negatif iken, 88'inde HBs (%97.8) pozitif bulunmuştur. HBe testinde hastaların 39'u (%43.3) pozitif bulunurken, 51'i (%56.7) negatif bulunmuştur. HBe pozitif hastaların ortalama yaşı 36.76 yıl, HBe negatif hastaların ortalama yaşı 44.05 yıldır. HBe pozitifliği ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). HBe pozitif hastaların ortalama serum HBV-DNA değeri 1476.46 pg/mL, HBe negatif hastaların ortalama serum HBV-DNA değeri 383.23 pg/mL olarak tespit edilmiş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). HBe pozitif hastaların ortalama ALT düzeyleri 152.18 U/L, HBe negatif hastalarda ise bu değer 93.45 U/L'dir. HBe ile ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). HBe negatif 51 hastadan 7'sinin HBe negatif, normal ALT değerlerine (13-40 U/L) ve normalin üzerinde HBV-DNA değerlerine (>5 pg/ml) sahip olduğu görülmüştür. Hastaların HBe antijen varlığına göre HBV-DNA düzeyleri ve ALT düzeylerinin normal değerlerine göre değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların yaş gruplarına göre HBV-DNA ve serum ALT düzeylerinin değerlendirilmesi

Yaş	HBV-DNA Düzeyleri (n=90)				ALT Düzeyleri (n=90)				
	1-4	5-100	101-2000	>2000	≤ 40	41-60	61-80	81-100	>100
<20	-	5	2	4	5	-	1	-	5
21-40	4	11	11	9	10	4	4	2	15
41-60	4	16	10	3	7	10	5	3	8
>61	-	9	2	-	2	2	2	4	1
Toplam	8	41	25	16	24	16	12	9	29
	(%8.9)	(%45.6)	(%27.8)	(%17.8)	(%26.7)	(%17.8)	(%13.3)	(%10.0)	(%32.2)

Hepatit B Virüsü (HBV) Dna Miktarları ile Serum Alanin Aminotransferaz Düzeyleri ve HBV Serolojik Göstergeleri Arasındaki İlişki

Tablo 2. HBe antijen varlığına göre HBV-DNA düzeyleri ve ALT düzeylerinin değerlendirilmesi

HBV-DNA Düzeyleri	ALT Düzeyleri (n=90)	Toplam		
		≤40	>40	
1-4	HBe (+)	3	5	8
	HBe (-)	-	-	-
>5	HBe (+)	7	24	31
	HBe (-)	14	37	51

TARTIŞMA

Türkiye HBV açısından orta derecede endemik olan bölgelerden birisidir. Viral Hepatitle Savaşım Derneği kronik HBV enfeksiyon prevalansının ülkemizin batı kesiminde %3.5, doğuda ise %7 olarak bildirilmiştir. Türkiye’de her yıl 100000 yeni HBV enfeksiyonunun oluştuğu öngörülmüştür.³ Yalçın ve arkadaşlarının 179 hasta ile yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 26.9 yıl olarak bildirilmiştir.⁴ Özekinci ve arkadaşlarının 1225 hastayı değerlendirdikleri çalışmada ise yaş dağılımında en büyük sıklık %30.86 ile 21-30 yaş arasında olup, 31-40 yaş arası hastaların yüzdesi ise %19.27 olarak bulunmuştur.⁵ Bizim çalışmamızda hasta grubunun yaş dağılımı incelendiğinde, bu çalışmalara benzer şekilde, en büyük oranın %38.9 ile 21-40 yaş arası olduğu, bunu %36.7 ile 41-60 yaş arası hastaların izlediği görülmüştür. Hastaların büyük bir çoğunluğunun yaşamlarının üretken evresinde olması, HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ile birlikte değerlendirildiğinde bu enfeksiyonun ülkemiz açısından önemli bir sağlık sorunu olduğu gerçeğini vurgulamaktadır.

Daha önceki yapılan bir çalışmada, yüksek HBV-DNA miktarlarının (500 pg/ml) 2., 3., 4., 5. ve 6. on yıllık periyotlarda sırası ile %100, %50, %34, %10 ve %0 oranlarında bulunduğu bildirilmiştir (p< 0.001).⁶ Başka bir çalışmada da benzer şekilde yaş ve serum HBV-DNA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir.⁴

Bizim çalışmamızda da hastaların yaşları ile serum HBV-DNA miktarları arasındaki ilişki incelendiğinde, hastaların yaşı ile HBV-DNA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (p<0.05, Pearson korelasyon katsayısı: -0.341). Bu korelasyon ters yönde bir ilişkiyi, yani hastaların yaşı arttıkça, tespit edilebilen HBV-DNA miktarlarının azaldığını göstermiştir. Bu bulgu yaşın HBV replikasyon durumu ile yakından ilişkili olabileceğine bağlanabilir. Serum ALT düzeyleri ile yaş ve serum HBV-DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (p>0.05). Xie ve ark.’nın yaptıkları bir

çalışmada serum HBV-DNA düzeyleri ile ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmadıklarını fakat karaciğer fonksiyonlarının düzelmesini etkileyebileceğini bildirmişlerdir.⁷ Yalçın ve ark. çalışmalarında, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, yaş ve serum ALT düzeyleri arasında ve serum HBV-DNA düzeyleri ile histolojik ve enzimatik aktivite arasında anlamlı bir ilişki bildirmemişlerdir.⁴

HBV enfeksiyonlarında cinsiyet farklılığı üzerine yapılan bazı çalışmalarda erkek cinsiyetinin kronik HBV enfeksiyonunda bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve erkeklerde anormal ALT düzeylerine kadınlardan daha sık rastlandığı bildirilmiştir.^{8,9} Hasta grubumuzun %81.1’ini erkek, %18.9’unu kadınlar oluşturmuştur. Yukarıdaki çalışmaların aksine, bizim çalışmamızda cinsiyete göre yaş, serum HBV-DNA miktarları ve serum ALT düzeyleri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05, Mann-Whitney U testi). Bu farklılık hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

HBe antijeninin varlığı viral partiküllerin, DNA polimerazın ve HBV-DNA’nın serumda bulunduğu, aktif replikasyon ve infeksiyözitenin varlığına işaret ettiği kabul edilmekteyken, son yıllarda HBeAg/Anti-HBe sisteminin güvenilir replikasyon göstergeleri olarak ele alınmalarında bazı kuşklar oluştuğu bildirilmektedir.¹⁰ Çalışmamızda hastaların 39’u (%43.3) HBe pozitif bulunurken, 51’i (%56.7) negatif bulunmuştur. HBe pozitif hastaların ortalama yaşı 36.76 yıl, HBe negatif hastaların ortalama yaşı 44.05 yıldır. HBe pozitifliği ile yaş arasındaki ve serum HBV-DNA değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). HBe ile ALT düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, HBe pozitifliğinin yaşın ilerlemesi ile azaldığı ve HBe pozitif hastalarda viral replikasyonun daha fazla gerçekleşmesine bağlı olabilecek, anlamlı olarak daha yüksek serum HBV-DNA değerlerini bildiren çalışmalara rastlanılmıştır.^{4,7} Sakugawa ve ark.’nın HBe pozitif ve negatif hasta gruplarında serum ALT düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada, HBe negatif hastalarda serum HBV-DNA düzeyleri ile ALT değerleri arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuşlardır.¹¹ Yalçın ve ark. ise bizim çalışmamıza benzer şekilde HBe pozitif ve negatif hasta grubu arasında ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir.⁴

Çalışmamızda HBe negatif bazı hastaların normal ALT değerlerine (13-40 U/L) ve normalin üzerinde HBV-DNA değerlerine (>5pg/ml) sahip olduğu görülmüştür. Daha önceden yapılan bazı çalışmalarda da ALT normal, anti-HBe pozitif, HBV-DNA pozitif hastaların varlığına dikkat çekilmiş, transaminazların normal sınırlarda olması “inaktif taşıyıcılık” leyhinde olmasına rağmen kesin bir fikir vermeyeceği bildirilmiştir.^{4,12} Bu durum HBV enfeksiyonun doğal seyri sırasında oluşabilen farklı mutasyonlar sonucunda, replikasyon sırasında HBe antijenin sentezinin oluşmadığı, anti-HBe antikörlerine HBV-DNA pozitifliğinin eşlik ettiği şekilde açıklanmıştır.^{13,14}

Sonuç olarak, bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yaş dağılımlarının en sık 21-60 yaş arası olduğu, hastaların yaşı ile HBV-DNA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon varlığı tespit edilmiştir. Serum ALT düzeyleri ile yaş ve serum HBV-DNA düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Çalışmamızda cinsiyete göre yaş, serum HBV-DNA miktarları ve serum ALT düzeyleri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. HBe antijeninin durumu incelendiğinde ise, HBe ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, HBe ile ALT düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ALT normal, anti-HBe pozitif, HBV-DNA pozitif hastaların varlığı dikkat çekicidir. HBe serokonversiyonunun infektiviteyi belirlemek açısından yeterli olmadığı, HBV enfeksiyonlu

hastaların tanı, tedavi ve takip aşamalarında hepatit göstergelerinin yanı sıra HBV-DNA tespiti için çok faydalı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Torberson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(8): 479-86.
2. Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balk İ. Kronik hepatit B'li hastalarda HBV DNA'nın önemi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 1: 279-80.
3. Badur S, Akgün A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J Clin Virol* 2001; 21(3): 229-37.
4. Yalçın K, Degertekin H, Yıldız F, Celik Y. Markers of disease activity in chronic hepatitis B virus. *Clin Invest Med* 2003; 26(1): 27-34.
5. Özekinci T, Ozerdem N, Atmaca S, Elci S. Distribution of HBV DNA according to age group in the Diyarbakir Region (Southeast Turkey). *J Infect* 2003; 46(2): 145.
6. Chu CH, Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ. Correlation of age with the status of hepatitis B virus replication and histological changes in chronic type B hepatitis. *Liver* 1985; 5(3): 117-22.
7. Xie Y, Zhao H, Dai WS, Xu DZ. HBV DNA level and antigen concentration in evaluating liver damage of patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2003; 2(3): 418-22.
8. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, et al. Sex differences in relation to serum hepatitis B e antigen and alanine aminotransferase levels among asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *J Gastroenterol* 2000; 35(9): 690-5.
9. Chu CM, Sheen IS, Lin SM, Liaw 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 Infect Dis* 1993; 16(5):709-13.
10. Ökten A. B tipi viral hepatit (Klinik gidişi ve tedavi). Kılıçtırgay K, ed. *Viral Hepatit 94'de*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği,1994:107-9.
11. Sakagawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, et al. Correlation between serum transaminase activity and virus load among patients with chronic liver disease type B. *Hepatol Res* 2001; 21(2): 159-68.
12. Zeren İ, Eyyigün CP, Güner ÖR, Pahsa A. Transaminazları normal olan kronik HBV enfeksiyonlu olgular gerçekten “inaktif taşıyıcı” mı? VI. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Ankara. Program ve Özet Kitabında. 2002; 45.
13. Miyakawa Y, Okamoto H, Nayumi M. The molecular basis of hepatitis B antigen (HBeAg)-negative infections. *J Viral Hepat* 1997; 4:1-8.
14. Tong S, Trepo C. The HBe-minus mutants of hepatitis B virus. In: Harrison TJ, Zuckerman AJ, ed(s). *The Molecular Medicine of Viral Hepatitis*. Chichester: John Wiley and Sons, 1997: 89-104.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç. Dr. Serpil KAYA
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
58140 SİVAS.
Tel : 346 219 1300-2035
E-Posta : skaya@cumhuriyet.edu.tr