

# HBsAg KANTİTATİF DÜZEYİ İLE HEPATİT B' nin KLİNİK- VİROLOJİK-SEROLOJİK DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ \*

Emel Aslan, Reşit Mıstık, Esra Kazak, Selim Giray Nak, Güher  
Göral

Uludağ Ü Tıp Fakültesi

\*Uludağ Ü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir (HDP(T)-2012/9

# GİRİŞ

---

Hepatit B'nin bilinen 4 fazı ve belki de 5 fazı var;

İmmun toleran faz, HBeAg (+) İnaktif

İmmun kliren faz HBeAg (+), HBeAg (-)? KHB

İmmun kontrol faz Anti-HBe (+) İnaktif

İmmun kaçış fazı "escape" KHB

HBsAg klirens fazı

(Fattovich G, Bartoletti F. J Hepatol 48:335-52, 2008, Özkan H. Viral Hepatit 2013, s.295)

- 
- qHBsAg ile cccDNA düzeyleri paralel,
  - qHBsAg <1000 İÜ/mL ise inaktif fazla ilişkili
  - Tedavi veya spontan HBsAg kaybı qHBsAg < 1000 İÜ/mL de 4-6 yılda olabilmekte, <100 İÜ/mL de 1-3 yıl, <10 İÜ/mL de daha kısa (Özkan H. Viral Hepatit 2013, s.295)

# AMAC

---

- Fazlardaki kesitsel qHBsAg saptamak (dođal seyirli)
- HBV-DNA ile iliřkisini belirlemek
- Tedavi alan olgulardaki durumu saptamak
- Varsa farkları belirlemek,

# GEREÇ VE YÖNTEM

## (Hasta Seçimi)

---

Tedavi alan ve almayan ve en az bir yıl izlenen HBsAg pozitif olgular

İnaktif grup: HBV-DNA < 2000 İÜ/mL veya ALT normal veya biyopsisi normal/hafif KH olan HBV-DNA > 2000 İÜ/mL

- HBV-DNA < 50 İÜ/mL,
- HBV-DNA < 2000 İÜ/mL
- HBV-DNA > 2000 İÜ/mL

- 
- İmmun toleran: HBeAg(+), HBV-DNA > 20.000 İÜ/mL, ALT normal genç hastalar
  - HBeAg (+) tedavi almayan KHB
  - HBeAg (-) tedavi almayan KHB
  - HBeAg (+) tedavi alan (LAM, TNF, ENT)
  - HBeAg (-) tedavi alan (LAM, TNF, ENT)

- 
- ❑ Biyokimyasal testler Architect-C 16.000, Abbott kitleri
  - ❑ Viral belirteçler Architect i2000 SR (Abbott) ile
  - ❑ qHBV-DNA real-time PCR (ATQ kiti QIAGEN Symphony ve Rotor –Gene cihazlarında)
  - ❑ qHBsAg Architect i2000 SR (Abbott) kitleri ile (0.05-250 İÜ/mL),
  - ❑ Sonuç >250 İÜ/mL ise sulandırma yapıldı (en fazla 1/1000 oranında)

---

## İstatistik hesaplamaları;

- SPSS13.0 istatistik paket programında yapıldı,
- Dağılımın normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile
- Normal dağılımı olmayanlarda karşılaştırma Mann-Whitney testi,
- İki'den fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis
- Kategorik verinin incelemesinde Pearson Ki-kare ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanıldı



# BULGULAR

---

- 240 olgunun 128'i kadın, 114'ü erkek (p=0.183)
- Yaş ortalamaları 40 (18-79)
- İnaktif ve tedavi almayan KHB grupları arasında yaş, HBV-DNA, INR, AST, ALT, AFP ve qHBsAg düzeyleri açısından istatistiki anlamlı fark bulundu,

**Tablo-7:** Ana 5 gruptaki hastaların demografik değerlendirmesi.

	Genel	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	p
Cinsiyet n (K/E)	126/114	61/40	13/11	13/20	14/12	25/31	0,183
Yaş median (min-max)	40 (18-79)	40 (22-79)	24 (18-57)	43 (28-64)	37 (19-74),	49 (22-68)	<0,001
DNA İÜ/ml median (min-max)	500 (0- 735*10 <sup>6</sup> )	574 (0-27900)	84.950.000 (1060- 735*10 <sup>6</sup> )	171.000 (1000- 225*10 <sup>5</sup> )	10 (0-909*10 <sup>4</sup> )	0 (0-671000)	<0,001
DNA log İÜ/ml median (min-max)	2,69 (0-8,86)	2,75 (0-4,44)	7,92 (3,02-8,86)	5,23 (3-7,35)	1 (0-6,95)	0 (0-5,82)	<0,001
ALT Ü/l median (min-max)	24 6-283	20 8-202	42,5 18-100	74 14-283	27,5 11-117	20,5 6-82	<0,001
AST Ü/l median (min-max)	22 9-154	21 12-153	27 16-71	46 16-154	25,5 15-49	20 9-53	<0,001
GGT Ü/l	19 9-164	17 9-138	22,5 10-56	26 12-164	21,5 10-65	19 10-86	0,065
LDH Ü/l	170 87-359	165,5 87-359	171 142-203	167 125-241	193,5 178-209	173 114-262	0,722
AFP ng/ml	2,92 0,99-12,76	2,78 1,1-11,46	2,98 1,3-6,15	4,21 1,55-12,76	3,09 1,02-6,99	3,07 0,99-10,59	0,037
Total billurubin mg/dl	0,555 0,17-2,21	0,57 0,17-2,21	0,565 0,23-1,55	0,54 0,17-1,78	0,5 0,19-1,34	0,555 0,21-1,26	0,829
Trombosit K/ml	229000 59000- 444000	233,000 65,000- 444000	252000 113000- 418000	223000 84400- 376000	218000 145000- 367000	217000 59000- 312000	0,414
Lökosit K/ml	6950 2480- 12300	6640 3350-12300	7360 4070-12200	6760 3380-10360	7290 5310-11010	7170 2480-11500	0,893
Hemoglobin g/dL	13,9 7,5-17,6	13,4 9,89-16,5	14,1 10-16,6	14,3 11,1-16,7	14,2 11-17,1	14,1 7,5-17,6	0,068
INR	1,07 0,86-1,29	1,05 0,90-1,25	1,07 0,94-1,24	1,095 0,86-1,27	1,080 0,99-1,26	1,065 0,95-1,29	0,048
Protrombin aktivitesi %	91,8 60,5-120	92,0 70,0-117,4	92,6 60,5-113,6	90,8 66,2-120	93,3 75,9-109,9	90,8 64,2-114,6	0,438
Kantitatif HBsAg İÜ/ml	47720 0,77- >250.000	23.945 0,77 >250.000	>250.000 23690- >250.000	70195 4000- >250.000	115010 8340- >250.000	36222 75- >250.000	<0,001
Kantitatif HBsAg log <sub>10</sub> İÜ/ml	4,67 -0,11-5,39	4,37 -0,11-5,39	5,39 4,37-5,39	4,84 3,60-5,89	5,06 3,92-5,89	4,55 1,87-5,89	<0,001

- 
- Yaş küçüldükçe qHBsAg düzeyleri yüksek saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi

**Tablo-13:** Gruplardaki hastaların kantitatif HBsAg değerleri.

Grup	Alt grup	Hasta sayısı	Median iÜ/ml	Minimum iÜ/ml	Maksimum iÜ/ml
1	DNA neg	21	8910	0,77	90.345
	DNA<2000 iÜ/ml	49	22.657	4000	>250.000
	DNA>2000 iÜ/ml	31	57.540	23.690	>250.000
	TOPLAM	101	23.945	0,77	>250.000
2		24	>250.000	23.690	>250.000
3		33	70.195	4000	>250.000
4	Entekavir	14	137.330	8340	>250.000
	Tenofovir	10	88.380	22300	>250.000
	Lamivudin	2	132.455	53720	211.190
	TOPLAM	26	115.010	8340	>250.000
5	Entekavir	16	54545	2470	>250.000
	Tenofovir	18	29530	110	241810
	Lamivudin	22	36222	75	>250.000
	TOPLAM	56	36.222	75	>250.000
Genel	TOPLAM	240	47720	0,77	>250.000

---

İnaktif veya düşük replikatif grupta 101 hasta  
(Grup 1);

İÜ/mL		İÜ/mL		
<u>HBV-DNA</u>	<u>s.</u>	<u>HBV-DNA</u>	<u>qHBsAg</u>	<u>Yaş</u>
negatif	21	10	8.910	40 (22-79) (p>0.05)
<2000	49	365	22.657	
>2000	31	3040	57.540	

(p=0.037, p<0.001, p<0.001) (HBV-DNA ile qHBsAg arasında korelasyon var)

KHB (tedavi almayan)(Grup 2 ve 3);

İÜ/mL

	<b>s.</b>	<b>HBV-DNA</b>	<b>qHBsAg</b>	<b>Yaş</b>
HBeAg (+)	24	84.9X10 <sup>6</sup>	>250.000	24 (18-57)
HBeAg (-)	33	171.000	70.195	43 (28-64)

(p<0.001)

---

## HBeAg (+) KHB (tedavi alan) (Grup 4)

		<b>İÜ/mL</b>	
	<b>s.</b>	<b>qHBsAg</b>	<b>Yaş</b>
Entekavir	14	137.300	37 (19-74)
Tenefovir (p=0.666)	10	88.300	
Lamivudin	2	132.455	

---

HBeAg (-) KHB (tedavi alan) (Grup 5)

IÜ/mL

	<b>s.</b>	<b>qHBsAg</b>	<b>Yaş</b>
Entekavir	16	54.545	49(22-68)
Tenefovir	18	29.530	
Lamivudin	22	36.222(p=0.397)	

(HBeAg + tedavi grubu ile  $p < 0.001$ )



**Tablo-14:** Kantitatif HBsAg ile gruplar arasındaki klinik ve laboratuvar ilişkisi

HBsAg	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5		Genel	
	r	p	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p
Yaş (Yıl)	-0,324	0,001	0,043	0,840	0,227	0,236	-0,381	0,055	-0,069	0,616	-0,309	<0,001
AST Ü/L	-0,026	0,793	-0,065	0,764	-0,219	0,222	-0,349	0,080	0,174	0,201	0,049	0,453
ALT Ü/L	-0,004	0,972	-0,161	0,451	-0,299	0,091	-0,430	0,028	0,382	0,004	0,083	0,200
AFP ng/ml	-0,117	0,272	-0,372	0,173	0,198	0,321	0,057	0,812	0,173	0,244	0,031	0,668
LDH Ü/L	-0,121	0,574	-0,026	0,947	-0,518	0,103	-1,0	-	-0,122	0,618	-0,146	0,246
GGT Ü/L	-0,090	0,492	-0,311	0,324	-0,127	0,585	-0,455	0,102	0,161	0,388	0,041	0,629
T bil mg/dl	-0,115	0,340	-0,249	0,391	-0,254	0,242	0,491	0,105	0,180	0,279	0,012	0,879
DNA iÜ/ml	0,042	0,678	0,279	0,187	-0,137	0,446	-0,170	0,407	0,014	0,920	0,370	<0,001

t bil: total bilirubin

## sonuç ve tartiřma

---

qHBsAg ile HBV-DNA arasında doğru bir orantı var

tedavisiz olgularda HBV-DNA düzeyi ile qHBsAg korele

- 
- KHB olup tedavi almayan olgulardaki değerler izlem yapmasak ta tedavi alan gruplardan anlamlı yüksek (HBeAg – ve + olgular arasında)
  - replikatif bir fazın göstergesi HBeAg pozitif immuntoleran veya aktif hepatitli hastalarda yüksek DNA ve yüksek qHBsAg bulundu
  - tedavi alan HBeAg pozitif grupta HBeAg negatif gruptan anlamlı yüksek qHBsAg bulundu

---

ortalama deęerler korelasyonu göstermekte ancak

az sayıdaki olguda düşük-negatif HBV-DNA düzeylerine karşılık yüksek qHBsAg düzeyi

- immün kontrolün HBsAg üretimini bozmadığını düşündürebilir
- bu testin ve bu hastalığın daha çok tartışılacağını da gösterebilir

---

## **HBsAg İÜ/mL**

immun toleran faz	90.881
immün kliren faz	23.371
inaktif faz	1230
HBeAg (-) hepatit	7545

(Jaroszewicz J et al. J Hepatol 2010;52:514)

---

Bu çalışmanın yorumunda;

- HBeAg (-) olgularda düşük intrahepatik cccDNA
- HBeAg (+) olgularda yüksek cccDNA olması yüzünden beklenen sonuçlar

- 
- intrahepatik cccDNA veya HBV-DNA ile qHBsAg arasında korelasyon olduğunu gösteren/ileri süren

(Volz T et al. Gastroenterology 2007; 133:843)

- ancak aksini gösteren çalışmalar da var

(Manesis EK et al. Hepatology 2008; 48:371)

---

ortalama 8 yıl izlenen genotip B ve C olan  
HBeAg (-) 187 olguda;

başlangıçta düşük qHBsAg yıllar içinde daha  
fazla düşüş göstermiş ve yine yıllar içinde  
HBsAg kaybı bu grupta daha fazla  
saptanmış,

yüksek başlangıç HBV-DNA değerleri  
olanlarda hepatit alevlenmesi fazla



---

qHBsAg < 50 İÜ/ml ise HBsAg kaybı için  
duyarlılığı %82, özgüllüğü %67,

yıllık qHBsAg düşüşü lineer gidiş  
göstermemiş

- 
- qHBsAg > 1000 İÜ/mL 0.054 log<sub>10</sub>
  - qHBsAg 100-999 İÜ/mL 0.091 log<sub>10</sub>
  - qHBsAg < 100 İÜ/mL 0.126 log<sub>10</sub>

azalış için p= 0.014

(Su TH et al. PLoS One 2013; 8:e55916)

# Sonuç-I

---

- HBV-DNA'nın yanında replikasyonu izlemek için tanımlayıcı ve tamamlayıcı ek bir markır olabilir,
- HBeAg (-) olgularda qHBsAg'nin anlamlı yüksek değeri ALT normal olgularda replikatif/kronik bir enfeksiyon göstergesi olabilir

# Sonuç-II

---

- anti-viral tedavi qHBsAg düzeyini azaltmakta
- bu azalışın HBsAg klirensi için anlamlı olup olmadığı net değil, ancak

---

IFN tedavisinde;

□ HBsAg veya

□ HBV-DNA klirensini belirlemede önemli olduğunu gösteren çalışmalar var ancak çalışmamız ile ilişkili değil

(Brunetto MR et al. Hepatology 2009; 49:1141; Moucari R et al. Hepatology 2009; 49:1151)



teşekkürler