

Alkolik Karaciğer Hastalıklarında Hepatit B Virus Seroprevalansı ve HBsAg Pozitifliğinin Önemi

Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU, Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU,
Dr. Atilla ÖKTEN, Dr. Süleyman YALÇIN, Dr. Güngör BOZTAŞ, Dr. Sadakat ÖZDİL.

Özet: Bu çalışma, alkolik karaciğer hastalıklarındaki hepatit B virus (HBV) seroprevalansını, HBsAg pozitifliğinin klinik ve biyokimik önemini belirlemek amacı ile planlanmıştır. Çalışmaya, 81 hasta (61 karaciğer sirozu-KS, 16 siroz dışı alkolik karaciğer hastalığı-SDAKH, dört hepatoselüler karinoma-HSK) katıldı. HBsAg KS'luların %22.9'unda, SDAKH olanların %12.5'inde ve HSK'luların %50'sinde pozitif. HBV seropozitiflik (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) oranları ise KS'nda %50.8, SDAKH'nda %56.2 idi. KS'lu vakalar iki gruba ayrıldı. I. grubu HBsAg pozitif 14 (14 erkek; yaş ort.: 46.1 ± 11.7 yıl), II. grubu tüm HBV göstergeleri negatif 30 hasta (29 erkek; yaş ort.: 52.8 ± 8.9 yıl) meydana getirdi. Alkol tüketimleri aynı olan iki grup karşılaştırıldığında: 1. HBsAg pozitif hastaların yaşı, anlamlı derecede küçüktü. 2. Alanin ve aspartat aminotransferaz, total bilirubin düzeyleri ve protrombin zamanındaki uzama, 1. grupta anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç olarak, HBsAg pozitifliğinin KS'nda sık olduğu; HBV'nun daha erken yaşlarda KS'nun meydana gelmesine ve transaminaz aktivitelerinde artışa yol açtığı kanaatine varıldı.

Summary: THE SEROPREVALANCE OF HEPATITIS B VIRUS AND THE SIGNIFICANCE OF HBsAg POSITIVITY IN ALCOHOLIC LIVER DISEASES.

This study was planned to evaluate the seroprevalance of hepatitis B virus (HBV), clinical and biochemical significance of HBsAg positivity in alcoholic liver diseases. Eighty-one patients (61 with liver cirrhosis-LC, 16 with noncirrhotic alcoholic liver disease-NCALD, four with hepatocellular carcinoma-HCC) were introduced the study. HBsAg was positive in 22.9% of patients with LC, 12.5% of cases with NCALD and 50% of those with HCC. The seroprevalance of HBV (HBsAg, antiHBc and antiHBs positivity) was 50.8% in LC and 56.2% in NCALD. The patients with LC were separated to two groups: the first group consisted of 14 patients (14 men, mean age: 46.1 ± 11.7 year) with HBsAg positive and 30 cases (29 men; mean age: 52.8 ± 8.9 year) without HBV markers were included in the second group. In comparison of two groups consuming identical amounts of alcohol: 1. The cases with HBsAg positive were significantly younger than HBV-negative patients. 2. Alanine and aspartate aminotransferases, total bilirubin levels and prolongation of protrombin time were significantly higher in group I.

We concluded that HBsAg positivity was common in alcoholic LC. HBV causes the development of LC in relatively early ages and higher transaminase activity.

Anahtar kelimeler : Alkolik karaciğer hastalığı, HBV seroprevalansı

Key Words: Alcoholic liver disease, seroprevalance of HBV.

Alkoliklerde, karaciğer hastalığının (steatoz, steatofibroz, alkolik hepatit, karaciğer sirozu) meydana gelmesinde en önemli faktör, alkol tüketiminin miktarı ve süresidir. Bununla beraber, alkol tüketimi ve karaciğer hastalığının ağırlığı arasında, tüm hastalarda paralel bir ilişki bulunamamıştır. On yılı aşkın bir süre ile 160 g/gün alkol alanların ancak %20'sinde karaciğer sirozu tesbit edilirken, %40-50'sinde de aşikar bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır (1). Alkolik karaciğer hastalığının gelişmesindeki farklılığın, alkolün toksik etkilerine karşı konak duyarlılığını değiştiren çeşitli sebeplerden ileri geldiğine inanılmaktadır. Bunlar cinsiyet (2), doku grupları (3), immunolojik cevap (4), beslenme ve viral (5,6) faktörlerdir. HBV ve hepatit C virusu (HCV) seroprevalansı, alkolik karaciğer hastalarında genel popülasyonun çok üzerinde bulunmuş; karaciğer hastalığının ağırlığı ve hepatoselüler karsinoma gelişmesinde rolleri olduğu bildirilmiştir (7, 8, 9).

Bu çalışma, alkolik karaciğer hastalarında HBV göstergelerinin dağılımını, klinik ve laboratuvar bulgularının ciddiyeti ile HBsAg pozitifliği arasındaki ilişkiyi belirlemek amacı ile planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya, 1982-1991 yılları arasında Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na başvuran, HBV göstergeleri (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) test edilen ve en az 10 yıl süre ile 80 g/gün alkol alan, 81 alkolik karaciğer hastası katılmıştır. Alkolik karaciğer hastalığı tanısı, alkol alma anamnezi ile birlikte daha önceden bildirilen morfolojik-histolojik kriterlere göre konmuştur (10). Hastaların arşivden çıkarılan dosyalarından, klinik ve laboratuvar bulguları elde edilmiştir. Karaciğer hastalığının toksik veya metabolik sebeplerinin bulunduğu vakalar, çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalardan ikisinin damar içi uyuşturucu bağımlısı olduğu tesbit edilmiştir. Hepatik steatoz, steatofibroz veya laparoskopi ile kesinleştirilmiştir. Tüm hastaların alkol tüketim miktarı, karaciğer ve dalak büyüklüğünün derecesi, periferik

Tablo I: Alkolik karaciğer hastalarında Hepatit B virus göstergelerinin dağılımı

	KS*	HSK**	SDAKH***	Toplam (9)
Test edilen HBV	61	4	16	81
HBsAg (%)	14(22.9)	2(50)	2(12.5)	18 (22.2)
İzole anti-HBc (%)	7 (11.5)		3(18.7)	10(12.3)
Anti-HBs (%)	10(16.4)		4(25)	14(17.3)
Seroprevalans (%)	50.8	50	56.2	51.8

* : Karaciğer sirozu ** : hepatoselüler karsinoma

*** : Siroz dışı alkolik karaciğer hastalığı

hepatoselüler yetmezlik bulgularının (arteriyel örümcek, palmar eritem, tırnak değişiklikleri vb.) sayısı ve Child evresi kaydedilmiştir. Biyokimik tetkikler, biokimya laboratuvarında standart metodlarla; HBV göstergeleri Abbott kitleri ve ELISA ile Mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. HBsAg, anti-HBs ve izole anti-HBc (HBsAg ve anti-HBs negatif) pozitifliğinin toplamı, HBV seroprevalans oranı olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar, ki kare testi ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

1. Seksenbir alkolik karaciğer hastasının 61'i KS, 16'sı siroz dışı alkolik karaciğer hastası, dördü de hepatoselüler karsinoma'dır. Siroz dışı alkolik karaciğer hastalarını beş (%31.2) hepatit ve dört (%25) kronik hepatit (üç kronik aktif hepatit, bir kronik persistan hepatit) oluşturmuştur. Altı alkolik hepatitin, karaciğer sirozuna eşlik ettiği tesbit edilmiştir.

2. HBsAg, KS'luların 14'ünde (%22.9), SDAKH olanların ikisinde (%12.5), HSK'lıların da ikisinde (%50) pozitifdir. KS'ndaki HBsAg pozitifliği, SDAKH'na göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiki olarak anlamlı değildir. Siroz dışı alkolik karaciğer hastalarından HBsAg pozitif bulunan iki vakanın da kronik aktif hepatit olması, dikkati çekmiştir. Her üç grup hastadaki HBV seroprevalansı ise, birbirine benzer bulunmuştur (Tablo I).

3. Altmışbir KS'ndan 44 vaka, iki gruba ayrılmıştır. I. grubu HBsAg pozitif 14 (14 erkek,

Tablo II: HBsAg pozitif ve tüm HBV göstergeleri negatif olan alkolik karaciğer sirozlarının karşılaştırmalı klinik ve laboratuvar özellikleri

	HBsAg (+)	HBV (-)	p
Hasta sayısı	14	30	anlamsız
Erkek/Kadın	14/-	29/1	< 0.05
Yaş (±SD yıl)	46.1 ± 11.7	52.8 ± 8.9	anlamsız
Alkol (±SD g/gün)	137.1 ± 62	168.4 ± 93.4	anlamsız
Alkol (±SD yıl)	19 ± 9	24 ± 11.4	anlamsız
Asit	9	23	anlamsız
Hepatomegali > spleomegali	5	22	anlamsız
PHSYB* (3 veya fazla)	10	18	anlamsız
Child A/B/C	2/5/7	7/17/9	< 0.05
Protrombin Z.** (±SD saniye)	5.6 ± 5	3.2 ± 1.97	anlamsız
Ürik asid (± SD mg/dl)	5.8 ± 2.4	5.5 ± 1.5	anlamsız
Alkalen fosfataz (±SD B-LÜ)	2.9	3 ± 2.2	< 0.05***
GGT (± SD ü)	± 0.8	157.1 ± 109	< 0.001
AST (± SD ü)	58.4 ± 45.6	59.6 ± 30.8	< 0.001
ALT (± SD ü)	151.6 ± 136.1	34.2 ± 18.1	< 0.05
Total bilirubin (± SD mg/dl)	73.7 ± 56.8	3.27 ± 3.1	
Kolesterol (± SD mg/dl)	5.9 ± 5.8	181.2 ± 138	anlamsız
Trigliserid (± SD mg/dl)	128.6 ± 39.2	139.3 ± 227.2	anlamsız
Albumin (± SD g/dl)	99.7 ± 28.7	2.95 ± 0.55	anlamsız
Gama globulin (± SD g/dl)	2.65 ± 0.6	2.29 ± 0.7	anlamsız
	2.15 ± 0.8		

yaş ort.: 46.1 ± 11.7 yıl), II. grubu tüm HBV göstergeleri negatif bulunan 30 (29 erkek, yaş ort.: 52.8 ± 8.9 yıl) hasta oluşturmuştur. Her iki gruptan da ikişer hastada, KS'na eşlik eden alkolik hepatit vardı. Alkol tüketimleri aynı olan iki grup arasında; periferik hepatoselüler yetmezlik bulguları, karaciğer büyüklüğünün dalak büyüklüğüne göre fazla olması, Child evresi ve asitli vakaların sayısı gibi klinik özellikler yönünden bir fark yoktur. Biyoşimik bulgulardan ortalama alkalen fosfataz, ürik asid, kolesterol, trigliserid, albumin ve gamma globulin seviyeleri birbirine benzer olmasına rağmen; ortalama aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve total bilirubin düzeyleri ile protrombin zamanındaki uzama, HBsAg pozitif hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşılık gamma glutamil transpeptidaz (GGT), II. grupta daha yüksek tesbit edilmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Dünyada HBV enfeksiyonunun dağılımı; hem coğrafi, hem de aynı bölgede yaşayan insanlar arasında sosyoekonomik, kültürel, mesleki, tıbbi ve çevresel faktörlerin etkisi ile farklılıklar gösterir. Damar içi uyuşturu-

cu bağımlıları, çok kan transfüzyonu veya hemodiyaliz gerektiren bir hastalığı olanlar, sağlık personeli, erkek homoseksüeller, hayat kadınları, aile içi HBV enfeksiyonu olanlar ve kapalı topluluklar (askerler, mahkumlar, bakım evlerinde kalan mental özürllüler), HBV enfeksiyonu yönünden risk gruplarını teşkil ederler (11). Alkolik karaciğer hastalıklarında da geçirilmiş veya devam eden HBV enfeksiyonunun, toplumun genel ortalamasının üzerinde olduğu ortaya konmuştur (7, 12, 13,14). Hatta bu nedenle alkoliklerin de HBV'na karşı aşılınmaları önerilmektedir (8). Alkolik KS'lulardaki HBV seroprevalansı, SDAKH olanlara göre daha fazla (7); alkolik karaciğer hastalarındaki HBsAg pozitifliği de, karaciğer hastalığı olmayan alkoliklerden daha yüksek bulunmuştur (15). Alkoliklerin hastanelere daha çok başvurmaları, kan transfüzyonu ve enjeksiyonlara daha fazla maruz kalmaları, kötü hijyenik şartları, homoseksüel ve damar içi uyuşturucu bağımlısı olma gibi özellikleri; HBV ile daha sık karşılaşmalarının sebepleri arasında gösterilmektedir (13, 14). Damar içi uyuşturucu bağımlılığı bulunan iki hastamızdan birinde HBsAg, diğerinde anti-HBs pozitifliğinin tesbit edilmesi dikkati çekmiştir. Çalışmamızdaki alkolik KS'luların HBsAg pozitifliği; Türkiye'deki

Tablo III: Alkolik karaciğer sirozu ve toplumdaki (16) HBV göstergelerinin dağılımı

	AKS* a	Donör b	Donör dışı erişkin c	Sağlık pers. d
HBsAg (+)%	22.9	4.6	8	8.2
p	a-b:<0.001	a-c:<0.01	a-d:<0.01	
Seroprevalans %	50.8	28.2	42	47.5
p	a-b:<0.01	a-c:>0.05	a-d:>0.05	

* : alkolik karaciğer sirozu

kan donörleri, donör dışı erişkinler ve sağlık personeli üzerinde yapılan araştırmalarda bulunan ortalama değerlerden (16), anlamlı derecede yüksektir. HBV seroprevalansı ise sadece kan donörlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 3). KS'lular ve SDAKH olanlar arasında hem HBsAg pozitifliği, hem de HBV seroprevalansı yönünden bir fark yoktur. Bu bulgular, devam eden HBV enfeksiyonunun alkolik KS'lularda daha fazla olduğunu teyit etmektedir. Alkolizmin im-mundepresif etkisinin, HBV enfeksiyonunun persiste etmesinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (13).

Alkolik KS'larını, HBV'na bağlı sirozlardan ayıran en önemli özellikler; hepatomegali ve periferik hepatoselüler yetmezlik bulgularına, HBV'na bağlı sirozlardan daha sık rastlanmasındır (17). Çalışmamızda, HBsAg pozitifliğinin alkolik KS'larının fizik muayene bulgularında bir farklılığa sebep olmadığı görülmüştür.

HBV enfeksiyonu, alkoliklerde karaciğer hastalığının gelişmesini iki yoldan etkileyebilir. Birincisi, HBsAg taşıyıcılarında az miktarda alınan alkol bile, karaciğer hasarı meydana getirebilir (18). İkincisi, HBV'na bağlı olarak gelişen kronik aktif hepatit, siroza ilerlemeyi

hızlandırabilir (13). Nitekim, dört kronik hepatitli hastamızın ikisinde devam eden HBV enfeksiyonu bulunduğu gibi; HBsAg pozitif alkolik sirozların, HBsAg negatif gruba göre daha erken yaşta olmaları dikkati çekmiştir. HBV'nun, alkolik sirozda HSK gelişmesini de arttırdığı bildirilmektedir (19). Dört HSK'lı hastamızın ikisinde HBsAg pozitif bulunmuştur.

HBV enfeksiyonunun, alkolik karaciğer hastalığını ağırlaştırıp ağırlaştırmadığı konusundaki araştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (14). Ancak, bu araştırmaların büyük çoğunluğunda, anti-HBc ve anti-HBs antikörlerinin geliştiği geçirilmiş HBV enfeksiyonlu gruplar karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ise devam eden HBV enfeksiyonu bulunanlarla, HBV ile hiç karşılaşmamış olanlar mukayese edilmiştir. Karaciğer sirozunun aktivitesini gösteren protrombin zamanı, transaminazlar ve bilirubin düzeylerindeki anormallikler, HBV enfeksiyonlu alkolik KS'lularda anlamlı derecede fazla tesbit edilmiştir. Her iki grupta alkolik hepatitli vakalar eşit sayıda bulunduğu için, hastalığın biyokimik aktivitesinin, direkt olarak HBV ile ilişkili olma ihtimali ön plandadır. Uzun dönemde bu durumun, KS'nun prognozunu olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Ribeiro ve ark. (20) da, beş yıllık sürevi HBsAg negatif alkolik sirozlu hastalarda %49, buna karşılık HBsAg pozitif olanlarda %17 bulmuşlar; HBsAg pozitifliğinin alkolik karaciğer hastalığında bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, HBsAg pozitifliği alkolik KS'larında sıktır. HBV enfeksiyonu, alkoliklerde daha erken yaşta KS'nun ortaya çıkmasına ve hastalığın biyokimik aktivitesinde artışa sebep olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Diehl AM. Alcoholic liver disease. *North Am Med Clin* 1989; 73: 815-30.
2. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95-9.
3. Saunders JB, Wodak AD, Haines A, et al. Accelerated development of alcoholic cirrhosis in patients with HLA-B8. *Lancet* 1982; i: 1381-84.
4. Scheig R. Immunologic abnormalities in alcoholic liver disease (editorial). *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 371.
5. Pettigrew NM, Gouoie RB, Russell RJ, Chaudhuri AKR. Evidence for a role of hepatitis B virus in chronic alcoholic liver disease. *Lancet* 1972; ii: 724-25.
6. Pares A, Barrera JM, Caballeria J, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury *Hepatology* 1990; 12: 1295-99.
7. Hislop WS, Follet EA, Bouchier IAD, et al. Serological markers of hepatitis B in patients with alcoholic liver disease: a multi-centre survey *J Clin Pathol* 1981; 34: 1017-21.
8. Brechot C, Nalpas B, Courouce A-M, et al. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 1384-87.
9. Nalpas B, Driss F, Pol S, et al. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991; 12: 70-74.
10. Baptista A, and members of international Group: Alcoholic liver disease: morphological manifestations. *Lancet* 1981; i: 707-11.
11. Robinson WS. Biology of human hepatitis viruses. In: Zakim D, Boyer TD, (eds). *Hepatology A Textbook of Liver Disease*. Vol 2, 2nd ed, Philadelphia: W-B Saunders 1990: 890-945.
12. Mills PR, Follett EAC, Urquhart GED, Clements G, Watkinson G, MacSween RNM. Evidence for previous hepatitis B virus infection in alcoholic cirrhosis. *BMJ* 1981; 282: 437-38.
13. Saunders JB, Wodak AD, Morgan-Capner P, et al. Importance of markers of hepatitis B virus in alcoholic liver disease. *BMJ* 1983; 286: 1851-54.
14. Wands JR, Blum HE. Hepatitis B and C virus and alcohol-induced liver injury (editorial). *Hepatology* 1991; 14: 730-33.
15. Sonsuz A, Şentürk H, Duran A, Özdemir S, Akın P, Gürakar M. Alkoliklerde hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu. *T. Klin Gastroenterohepatoloji* 1991; 2: 287-89.
16. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virusu enfeksiyonu seroepidemiolojisi (taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). *T. Klin Gastroenterohepatoloji* 1990; 1: 49-53.
17. Ulagay I, Yıldır C, Yeğinsu O, Ökten A, Yalçın S. Alkol ve B tipi hepatit kökenli karaciğer sirozlarının ayırıcı tanı özellikleri. *İst. Tıp Fak. Mecm* 1982; 45: 675-81.
18. Villa E, Rubbiani L, Barchi T, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet* 1982; ii: 1243-44,
19. MacSween RNM. Alcoholic liver disease. In: Thomas H, MacSween RNM, (eds). *Recent Advances in Hepatology*. London: Churchill-Livingstone, 1983; 71-87.
20. Ribeiro LC, Saragoça A, Carneiro de Moura M. Effect of hepatitis B surface antigen (HBsAg) on survival in patients with alcoholic liver cirrhosis (abstract). *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 2): 581.