

Kronik Hepatit B Hastalarında Karaciğer Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Liver Biopsy Results in Chronic Hepatitis B Patients

Nilgün Söğütçü^{1*}, Şafak Kaya²

¹SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Diyarbakır

²SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır

ÖZET

Amaç: Ülkemiz kronik hepatit B açısından orta endemik bir ülkedir ve bölgemizde önemli bir sorundur. Biz bu çalışmada kronik hepatit B nedeniyle karaciğer biyopsisi yaptığımız hastaları irdeledik.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamıza hastanemizde Ekim 2011- Mart 2019 yılları arasında KHB nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış toplam 653 hastayı dahil ettik. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA düzeylerine hastane otomasyon kayıt sisteminden, karaciğer biyopsi sonuçlarına ise patoloji kayıt sisteminden ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılmış olan toplam 600 KHB hastası dahil edildi. Hastaların 216 (%36)'sı kadın ve yaş ortalaması 32,5±1,25 (15-78) idi. Ortalama ALT değeri 56,6±5,42 (9-445) U/L, ortalama fibrozis değeri 1,6±1,1 (0-6), HBV DNA düzeyi ise 11984000±483761000 IU/ml idi. Normal ALT (<32 U/L) değerine sahip olan hasta sayısı 301 (%50,1) idi. Bu hastaların 188 (%31,3)'ünün patolojisi fibrozis ≥2 ve /veya HAI≥6 şeklindeydi ve bu hastalara tedavi başlanmıştı.

Sonuç: Sonuç olarak, karaciğer biyopsisi kronik hepatit B hastalarında hala altın standarttır ve ALT değeri normal olsa bile HBV DNA'sı yüksek olan hastalarda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer biyopsisi, Kronik hepatit B, Knodell sınıflaması

ABSTRACT

Introduction: Our country is a middle endemic country in terms of chronic hepatitis B and is an important problem in my region. In this study, we examined patients who underwent liver biopsy due to chronic hepatitis B.

Materials and Methods: We included a total of 653 patients who underwent liver biopsy for CHB between October 2011 and March 2019 in our hospital. Demographic data such as age, sex, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA levels were obtained from hospital automation recording system and liver biopsy results were obtained from pathology recording system.

Results: A total of 600 CHB patients who underwent liver biopsy were included in the study. 216 (6) of the patients were female and the mean age was 32.5 ± 1.25 (15-78). The mean ALT value was 56.6 ± 5.42 (9-445) U / L, the mean fibrosis value was 1.6 ± 1.1 (0-6) and the HBV DNA level was 119840000 ± 483761000 IU / ml. The number of patients with normal ALT (<32 U / L) was 301 (50.1%). The pathology of 188 (31.3%) of these patients was fibrosis ≥2 and / or HAI≥6 and treatment was started.

Conclusion: In conclusion, liver biopsy is still the gold standard in chronic hepatitis B patients and should be considered in patients with high HBV DNA, even if ALT is normal.

Key Words: Liver biopsy, Chronic hepatitis B, Knodell classification

Giriş

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu ve bunların yaklaşık %25'inin HBV ile enfekte olduğu bilinmektedir. Yılda 500 000 ölüme yol açan ve siroz, hepatoselüler kanser (HCC) gibi önemli komplikasyonlara neden olan bu virüsün önemi oldukça aşikardır (1). Ülkemiz hepatit B açısından

orta endemik bir bölgedir. Yapılan çalışmalarda da HBV taşıyıcılığının en yoğun olduğu bölgenin Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgesi olduğu bildirilmiştir (2-4). Günümüzde var olan tedavilerle virüsün eradikasyonu gerçekleştirilmemektedir. Mevcut tedavilerle amaç viral yükün baskılanması ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir. HBV ile enfekte hastaların büyük çoğunluğu inaktif HBsAg

*Sorumlu Yazar: Nilgün Söğütçü, SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Üç kuyular, Diyarbakır

E-mail: nilgunsogutcu@gmail.com, Tel: +9 (0412) 258 00 60, Fax: 0 (412) 258 00 58

ORCID ID: Nilgün Söğütçü: 0000-0002-2455-2964, Şafak Kaya: 0000-0001-9912-7340

Geliş Tarihi: 06.11.2019, Kabul Tarihi: 18.06.2020

taşıyıcılarıdır. Serum HBV DNA'nın 2000 IU/ml'nin altında, HBeAg'nin negatif, aminotransferazların normal, karaciğer histopatolojisinin normal ya da minimal olduğu bu hastalar da tedavi endikasyonu yoktur. Fakat bu hastaların da takibi önemlidir. Çünkü zamanla bu hastalarda da HBV DNA düzeyinin ve aminotransferazların yükselmesiyle beraber reaktivasyonlar görülebilir ve tedavi endike olabilir. Son yıllarda non-invaziv tanı yöntemlerinde gelişme olsa da kronik hepatit B (KHB)'li hastalarda hepatik hasarın gösterilmesinde karaciğer biyopsisi hala altın standarttır. Hepatitlerin ilk histolojik sınıflandırması, De Grote ve arkadaşları tarafından 1968'de yapılmıştır (5). Halen, kronik hepatit için karaciğer biyopsilerini skorlayan beş sistem vardır: Bunlar Knodell HAI (hepatit aktivite indeksi), Scheuer puanlama sistemi, Ishak'ın sistemi, Metavir sistemi ve Ishak modifiye HAI'dir. Bu beş puanlama sistemi rutin olarak birçok hepatopatolog tarafından kullanılmaktadır. Karaciğerde histolojik aktivite ve evreleme biyopsi sırasındaki hepatit şiddetinin ölçümünü sağladığı gibi aynı zamanda anormal karaciğer fonksiyon testleriyle her zaman korele olmayan tedavinin etkisinin değerlendirilmesine de yardımcı olduğundan hem hasta hem de klinisyen için önemlidir. 1981'de yayınlanan Knodell histolojik aktivite indeksi (HAI), türünün ilk sistemidir ve kronik hepatitlerin çeşitli morfolojik lezyonlarının nesnel, yarı kantitatif, tekrarlanabilir açıklaması için bir referans noktası olarak kabul edilmektedir (6). 1995 yılında tanımlanan modifiye Ishak HAI'si olarak bilinen Knodell'in HAI'sinin yakın tarihli bir modifikasyonu, aktivite derecesi için bir araya getirilen dört ayrı kategorideki iyi tanımlanmış lezyonlar için ardışık puanlar sağlar (7). Karaciğer biyopsisiyle erken dönemde fibrozis varlığının tespiti ve antivirallerin başlanması hastalığın kötü seyri engellemek için önemli olabilir. HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif KHB'de tedavi endikasyonları genelde aynıdır. Tedavi kararı esas olarak serum HBV DNA düzeyi ve karaciğer hastalığının ciddiyeti (biyopsi) kombinasyonuna bağlıdır (8).

Biz de bu çalışmada KHB tanısıyla takip ettiğimiz hastalarımızın karaciğer biyopsi sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza hastanemizde Ekim 2011- Mart 2019 yılları arasında KHB nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış toplam 653 hastayı dahil ettik. Hastaların

yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA düzeylerine hastane otomasyon kayıt sisteminden, karaciğer biyopsi sonuçlarına ise patoloji kayıt sisteminden ulaşıldı. Çalışmaya en az 4 portal alanı olan karaciğer biyopsileri dahil edildi. Parafin bloklarından dört mikron kalınlıkta kesitler alınarak, histokimyasal olarak Hematoksilin-Eosin, Reticulin ve Masson Trichrome boyaları ile boyandı. Histolojik olarak modifiye Ishak hepatit aktivite indeksi (HAI) skorlama sistemi kullanılarak nekroinflamatuvar aktivitenin derecelendirilmesi ve fibrozisin evrelemesi yapıldı. Histolojik incelemede; hepatositler değişik derecelerde nekrozun görüldüğü dejeneratif değişiklikler (spotty ve confluent), değişken şiddetli mononükleer inflamatuvar infiltratın eşlik ettiği portal traktlarda genişleme ve periportal, porto-portal ve porto-santral septa olarak bilinen fibrozis açısından değerlendirildi.

Serum HBV DNA düzeyine ulaşamayan toplam 53 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışmada elde edilen verilerin analizi SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılarak yapılmıştır ve değerler ortalama, standart sapma olarak verilmiştir. Elde edilen veriler sayı ve yüzdelik hesaplama kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılmış olan toplam 600 KHB hastası dahil edildi. Hastaların 216 (%36)'sı kadın ve yaş ortalaması $32,5 \pm 1,25$ (15-78) idi. Yüz on yedi (%19,5) hasta HBeAg pozitif, 446 (%74,3) hasta anti-HBe pozitif, diğerleri ise HBe Ag ve anti-HBe negatif hastalardı. Ortalama ALT değeri $56,6 \pm 5,42$ (9-445) U/L, ortalama fibrozis değeri $1,6 \pm 1,1$ (0-6), HBV DNA düzeyi ise 119840000 ± 483761000 IU/ml idi. İki yüz seksen üç (%47,2) hasta fibrozis 0 veya 1, 196 (%32,6) hasta hepatik aktivite indeksi (HAI) 5 ve altındaydı. Normal ALT (<32 U/L) değerine sahip olan hasta sayısı 301 (%50,1) idi. Bu hastaların 188 (%31,3)'ünün patolojisi fibrozis ≥ 2 ve /veya HAI ≥ 6 şeklindeydi ve bu hastalara tedavi başlanmıştı. Diğer bir deyişle 463 (%77,2) tedavi alan hastanın 188 (%40,6)'ünün ALT değeri normaldi. Karaciğer patolojisinde fibrozis 0 veya 1, HAI'ı 5 ve altında olan toplam 137 (%22,8) hasta tedavi alamadı. Minimal hepatik hasara sahip olup tedavi alamayan bu hastaların 56'sı HBeAg pozitif idi.

Tartışma

Hepatit B siroz ve HCC gibi önemli komplikasyonlara hatta ölüme neden olduğundan önemlidir. Günümüzde hepatositlerde yeralan cccDNA'daki virüsü eradike edecek bir ilaç henüz yoktur. Fakat viral supresyonu sağlayan ve yukarıda saydığımız komplikasyonları önleyici oral antiviraller mevcuttur. Tedavide bu hastaların HBV DNA düzeyi ve karaciğer histopatolojisi önemlidir. Orta veya yüksek şiddette hepatit bulgularının olması tedavi endikasyonu oluşturur (9,10). Biyopsi genelde perkütan yol ile yapılmakla birlikte bazı durumlarda laparoskopik veya transjuguler de yapılabilir. Diğer tanı tekniklerindeki ilerlemelere rağmen, karaciğer biyopsileri geleneksel deskriptif raporlarıyla (özellikle etyoloji, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis ile ilgili spesifik yorumlar) hastaların prognoz ve tedavisini değerlendirmek için temel teşkil etmektedir. Raporda belirtilen puanların ayrıntılı açıklamalarla nasıl elde edildiğini açıkça göstermek için her zaman çaba sarfedilmelidir (11). Mannan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis için kullanılan skorlama sistemlerinin, deneyimli hepatopatologların ellerinde derecelendirme ve evreleme için neredeyse eşit derecede iyi olduğu ve anlamlı, tekrarlanabilir sonuçlar elde ettiği sonucuna vardılar (11). Kronik hepatitler dışında birçok primer karaciğer ve karaciğer tutulumlu hastalıkların teşhisi ve ayırıcı tanısında kullanılabilir. Kronik viral hepatitlerde tanıdan ziyade mevcut hastalığın şiddetini ve birlikte başka bir hastalık olasılığını ekarte etmek için kullanılır. Tedaviye yanıt ve hastalık progresyonu kontrol biyopsiler ile değerlendirilebilir (12). Kronik hepatit B hastalarında karaciğer biyopsisini tedavi kararı açısından altın standart olarak kabul eden çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda normal ALT düzeyine sahip olup fibrozis skoru ≥ 2 olan hastaların da var olduğu belirtilmektedir. ALT karaciğerde hepatositlerde yer alan ve karaciğer hasarlanmasında salınan bir enzimdir. Bununla beraber ALT normal, HBV DNA yüksek olan HBeAg negatif hastalarda yapılan çalışmalarda önemli derecede karaciğer hasarı olduğu saptanmıştır (13,14). Normal aralıkta olup kendi içerisinde artış gösteren değerlerde bile genel popülasyona kıyasla karaciğer ile ilgili mortalite riskinde önemli oranda artış olduğu görülmüştür (15).

Sağlıklı bir değerlendirme için en az 4-6 portal alan ve 10-15 mm'lik bir karaciğer materyali gereklidir

(16-18). Bu hekimin tecrübesiyle ilgilidir. Bizim tüm hastalarımızda da alınan biyopsi materyali yeterliydi.

Bizim 600 hastamızdan 463'ünde fibrozis ≥ 2 ve /veya HAI ≥ 6 idi ve bu hastalar tedavi almıştı. Bu 463 hastanın 188 (%40,6)'inin ALT değeri normaldi. Bu oran yüksek olduğuna göre ALT normal olsa bile HBV DNA yüksekliği olan hastalarda karaciğer biyopsisini yapıp tedavi için hastayı değerlendirmek gerektiğini düşünüyoruz. Nitekim ülkemizde Dağtekin H. ve ark. larının yaptığı bir çalışmada ALT değerleri normal seyreden, HBe Ag negatif, HBV DNA değerleri ise 113-110.000.000 IU/mL olan hastalara biyopsi yapılmış ve hastaların %56'sında tedavi gereksinimi olan KHB saptanmışlardır (19). Hastalarımızın yaş ortalaması oldukça genç sınırdıydı. Bunun nedeni bizim bölgemizde hepatit B bulaşında vertikal yolun oldukça fazla olmasından kaynaklanabilir. Literatürle uyumlu olarak erkekler ön plandaydı. İran'dan yapılan ALT normal hepatit B'li 132 vakalık bir çalışmada erkeklerde fibrozis ve histolojik aktivite skoru kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (20). Biliyoruz ki erkek cinsiyet, yüksek HBV DNA düzeyi hasar oluşumunda risk faktörleridir ki HBV DNA düzeyimiz de oldukça yüksekti. Bu çalışmada ayrıca ALT değeri 23 IU/L'nin üstünde olanlarla, ALT değeri 23 IU/L'nin altında olanlar karşılaştırılmış ve bunlarda fibrozis ve histolojik aktivite skoru arasında fark saptanmamıştır (20).

Sonuç olarak, karaciğer biyopsisi kronik hepatit B hastalarında hala altın standarttır ve ALT değeri normal olsa bile HBV DNA'sı yüksek olan hastalarda düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30(12): 2212-9.
2. Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 337. [CrossRef]
3. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi: yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği 2007: 10-50.
4. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg* 2013; 27 (Suppl. 2): 128-134.

5. De Grote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2: 626-628.
6. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-455.
7. Bedossa P, Poynard T. The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
8. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T et al. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klinik Dergisi* 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.
9. Wilson EM, Tang L, Kottlil S. Eradication strategies for chronic hepatitis B infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62(Suppl. 4): 318-325.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67(2): 370-398.
11. Mannan R, Misra V, Misra S.P, Singh P.A, Dwivedi M. A Comparative Evaluation of Scoring Systems for Assessing Necro-Inflammatory Activity and Fibrosis in Liver Biopsies of Patients with Chronic Viral Hepatitis. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(8): FC08–FC12.
12. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 495-500.
13. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virüs-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008; 134(5): 1376-1384.
14. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B viral factors in HBe Ag-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2007; 45(5): 1193-1198.
15. Hyeon CK, Chung MN, Sun HJ, Kwang HH, Oh DK, Suh II. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective-cohort study. *BMJ* 2004; 328(7446): 983-986.
16. El-Zayadi AR, Badran HM, Saied A, Shawky S, Attia Mel-D, Zalata K. Evaluation of liver biopsy in Egyptian HBeAg-negative chronic hepatitis B patients at initial presentation: implications for therapy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4): 906-911.
17. Al-Qahtani AA, Al-Ashgar HI, Al Mana H, et al. Impact of liver biopsy on the decision to treat patients with chronic hepatitis B genotype D virus infection. *Intervirol* 2014; 57(5): 248-253.
18. Coral GP, Antunes A D P, Serafini A P A, Araujo F B, Mattos A. Liver biopsy: importance of specimen size in the diagnosis and staging of chronic viral hepatitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2016; 58: 10.
19. Dağtekin H, Tabak F, Mete B, Sonsuz A, Mert A, Özaras R, et al. Determination of Liver Disease in Incidentally Detected HBsAg Positives. *Viral Hepatitis J* 2012; 18(2): 52-58.
20. Montazeri G, Rahban M, Mohamadnejad M, Zamanı F, Houshyar A, Fazl Elahı A, et al. Liver histology and HBV DNA levels in chronically HBV infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *Arch Iran Med* 2010; 13(3): 193-202.