

Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Kronikleşme – Kronik B Hepatitte Klinik ve Doğal Gidiş

Dr. Ahmet Kemal GÜRBÜZ

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Servisi, İstanbul

HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNDA KRONİKLEŞME MEKANİZMASI

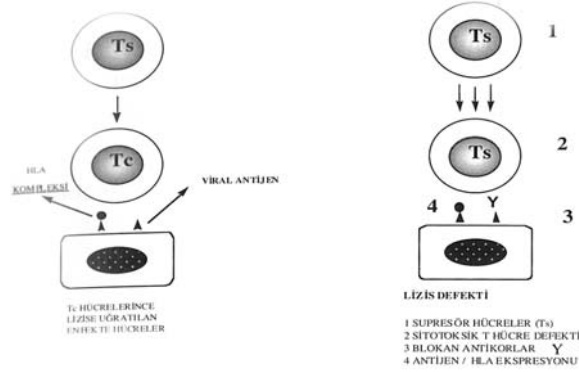
Akut hepatit B enfeksiyonunda kronikleşme oranı tüm yaş gurupları bir arada değerlendirildiğinde % 2-10 civarındadır. Ancak yaş dağılımına göre bu oran değişim göstermektedir. İnfant döneminde kronikleşme % 90-95 çocukluk çağında % 20-30 sağlıklı erişkinlerde ise % 1' in altındadır. Kronikleşmeye etkili faktörler arasında cinsiyet, yaş, akut enfeksiyon şiddeti ve hastanın immün durumu sayılabilir. Kronikleşme kadınlara oranla erkeklerde, erişkinlere oranla çocuk ve infantlarda daha sıktır. Akut hepatit B ne kadar şiddetli seyretmişse, kronikleşme ihtimali o oranda azalmaktadır. İmmünitesi zayıf bireylerde hepatit B daha kolay kronikleşebilmektedir.

Hasta immünitesi normal ise virüs ve vücut arasındaki savaş virüsün vücuttan klierensi ile sonlanmakta ve şifa oluşmaktadır. Hücresel immünite kısmen zayıflamış ise virüs vücuttan atılamamakta ancak virüse karşı gelişen zayıf immün cevap nedeniyle hepatoselüler nekrozla karakterize kronik hepatit tablosu oluşmaktadır (1). Virüse karşı hücresel immünitenin çok zayıf yahut hiç olmadığı va-

kalarda ise sağlıklı taşıyıcılık olarak isimlendirilebilen kronik hepatit B virüs enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Bu son grupta virüs replikasyonunun devamına rağmen karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Ancak minimal karaciğer hasarı gelişebileceği unutulmamalıdır.

Hepatit B virüs enfeksiyonunun progresyonu virüsün karaciğerde devam etmekte olan replikasyonu ve hastanın durumuna (özellikle immünitesine) bağlıdır denilebilir. Virüsün direk sitopatik etkisi yoktur. Virüsle enfekte hepatositlerin lizisi hastanın immün cevabına bağlıdır (Şek.1). Viral persistans büyük ihtimalle T lenfositlerin hepatit B virüs antijenlerini tanımadaki spesifik bozukluğu sonucunda gelişmektedir (2).

Yani hücresel ve humoral immün cevaptaki bozulma hepatit B virüs enfeksiyonunun sonucunu belirlemektedir. Bu husustaki bozukluk viral replikasyonunun devamına ve kronik hepatitle beraber olan yahut olmayan taşıyıcılık durumunun gelişmesine neden olmaktadır. Bu durum özellikle lösemi, böbrek yetmezliği, organ nakli alıcıları, homoseksüeller, yeni doğanlar immünosupresif tedavi alanlar ve AIDS'li vakalarda önem kazanmaktadır.



Şekil 1. Kronik Hepatit Lizis Defekti
(Ts: Supresör Hücre ; Tc: Sitotoksik Hücre)

Virüsle enfekte hepatosit lizisindeki bozukluk muhtelif mekanizmalarla gerçekleşebilir. Supresör (regülatuar) T hücre fonksiyonlarındaki artış, sitotoksik (K) lenfositlerdeki defekt veya hücre membranı üzerindeki blokan antikorlar bu bozuklukta suçlanmaktadır.

Erişkin dönemde kronik hepatit B gelişmiş vakaların bazılarının düşük kapasitede interferon salgılayabildikleri saptanmıştır. İnterferon salgılanmasındaki yetersizlik virüse ait Hbc, Hbe ve HBs antijenlerin HLA klas -I antijenleri ile bağlantılı olarak hepatosit membranı üzerinde yetersiz ekspresyonuna neden olmaktadır. Alfa interferon salgılanması ile ilgili bu hipotez henüz kesinlik kazanmış değildir. Ayrıca interleukin -1 ve tümör nekrozis faktör alfa gibi sitokinlerinde kronikleşme mekanizmasında rol oynayabilecekleri düşünülmüştür.

Hepatit B Virüsü Taşıyıcılık İhtimali Yüksek Gruplar (Hepatit -, +)

Lösemi	İntravenöz ilaç Bağımlılığı
Böbrek Yetmezliği	Homoseksüalite
Organ Transplantasyonu	AIDS
İmmünosupresif Kullanımı	Neonatal dönemi

KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNDA KLİNİK

En az altı aydır HBsAg pozitifliği saptanan vakalar kronik hepatit B olarak değerlendirilirler. Kronik hepatit B sıklık açısından erkek predominansı gösterir. Yüksek taşıyıcılık oranına sahip bir bölgede ikamet, hepatit B li şahıslar ile seksüel ilişki öyküsü kan ve kan ürünleriyle ilgili işlerde çalışmak, transplantasyon geçirmiş olmak, immünosüpresif kullanmak, ilaç tutkunu olmak veya homoseksüa-

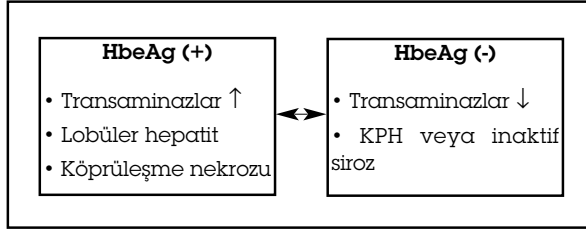
lite hepatit B ile ilişkili bir hastalığın olabileceğini akla getirebilir. HBeAg (+) annelerden doğan bebeklerde kronik enfeksiyon riski % 80 -90 civarındadır. Sağlıklı erişkinlerde akut hepatit sonrası kronikleşme % 5 gibi düşük bir oranda gerçekleşmektedir (3). Bazı vakalarda ise yukarıda sayılan birlikteliklerin hiçbiri mevcut değildir.

Kronik B hepatitinde transaminaz seviyeleri fluktuasyon gösterir ve sanlık intermittandır. Hepatitin mevcut olduğu hastalarda ılımlı bir klinik tablo kendini gösterebileceği gibi biyokimyasal düzeyde aktivite bulgularının tamamen asemptomatik bir vakada saptanmasında oldukça sıktır. Ancak kronik B hepatitinde semptomların karaciğer hasar şiddeti ile korelasyon göstermediğini unutmamak gerekir. Semptomlar halsizlik, iştahsızlık, kendini iyi hissetmeme şeklinde sıralanabilir. Bir grup asemptomatik hastada ise vakaya hepatit B pozitifliği açıklandıktan hemen sonra şikayetler ortaya çıkmaktadır. Kronik B hepatit'te fizik muayene bulguları arasında intermittan sanlık, hafif hepatosplenomegali ve siroz bulguları sayılabilir.

Kronik B hepatit sıklıkla kan bağışi esnasında tesadüfen saptanan HBsAg pozitifliğinin yahut rutin kan tetkiklerinde ortaya çıkan transaminaz yüksekliğinin araştırılmasıyla teşhis edilir. Kronik B hepatitte genellikle geçirilmiş akut hepatit atağı tariflenmez. Klinik prezentasyon % 50 vakada kronik karaciğer hastalığı bulguları ile (sanlık, asit, portal hipertansiyon vs.) Hepatik ensefalopati ilk başvuruda genellikle mevcut değildir. Nadir bir grup vaka ise hepatoselüler kansere ait şikayet ve bulgularla müracat eder.

Laboratuvar Bulguları

Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunda HBsAg, HBeAg, HBV-DNA en azından ilk altı ay boyunca pozitifdir. Akut enfeksiyondan sonra ALT seviyesi düşmekle beraber 50-200 IU/L. arasında değişecek şekilde devamlı yüksektir. Kronik B hepatitinde serum bilirubin seviyesi, SGOT ve gama glutamil transpeptidaz orta derecede yükselir. Serum albumin seviyesi genellikle normaldir. Anti -Hbc IgM titresi 6 ay sonra tespit edilmeyecek düzeylere düşer. Reaktivasyon gelişmesi halinde tekrar pozitifleşir. Anti- Hbc Ig G daimi olarak pozitif kalır. HBV-DNA akut ve kronik enfeksiyonlarda hibridizasyonla tespit edilebilir düzeydedir. Zaman geçtikçe HBV-DNA ve HBeAg spontan olarak kaybolur. Bu kaybolma döneminde sıklıkla ALT seviyesinde ani artış ve takiben anti-Hbe pozitifliği (serokonversiyon) ortaya çıkar (Şek. 2).



Şekil 2. Kronik Hepatit B'li Bir Hastada Serokonversiyonla Ortaya Çıkan Değişiklikler (KPH : Kronik Persistent Hepatit)

HBeAg 'nin spontan kaybı nadirdir. Vakaların %10' dan az bir kısmında serumda anti-HBs, HBeAg ile birlikte pozitifdir. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunda HBeAg yokluğundada aktif viral replikasyon (HBV-DNA pozitifliği) sürebilir.

Anti HBs pozitifliği hepatit B'ye karşı gelişmiş immü-niteyi gösterir. İzole anti-HBs pozitifliği doğal enfeksiyondan ziyade aşılamanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Anti-HBs ve anti-HBcIgG' nin birlikte pozitifliği ise virüsle enfeksiyonu takiben ortaya çıkan immünitinin göstergesidir. Kronik B hepatitin serolojik olarak en kesin tanı metodu HBV-DNA mevcudiyetinin tespit edilmesidir. Hastalığın ileri yıllarında HBcAb IgM pozitif olabilmesine rağmen HBsAg kanda zor tespit edilebilir hale gelebilmektedir. Karaciğer iğne biopsisinde tanıda önemli bir yere sahiptir.

Klinik Relaps - Reaktivasyon

Hepatit B'ye bağlı stabil kronik karaciğer hastalığı olan bir vakada klinik relaps ortaya çıkabilir. Bu durum halsizlikte artış transaminazlarda yükselme ile kendini gösterir. Relaps serokonversiyon nedeniyle ortaya çıkabilir (şek. 2). Bu durumda karaciğer biopsisi akut lobüler hepatit ile uyumludur. Ancak bir süre sonra karaciğerdeki doku hasarının şiddeti azalır ve transaminazlar düşer . Bir yılda % 10 -15 vakada spontan serokonversiyon ortaya çıkar. Yahut serokonversiyon antiviral tedavisinde bir sonucu olabilir. Anti- HBe pozitifliği gelişmesine rağmen HBV-DNA pozitif kalabilir(4).

HBeAg negatif vakalarda HBeAg ve HBV-DNA'nın tekrar pozitifleşmesi reaktivasyon olarak kabul edilir. Bu durum spontan olarak gelişebilir ve tamamen belirtisiz seyredebileceği gibi fulminant karaciğer yetmezliği ile de kendini gösterebilir (5). Reaktivasyon özellikle HIV pozitiflerde çok şiddetlidir. Anti-HBc IgM 'in pozitifleşmesi reaktivasyonun serolojik göstergesidir.

Reaktivasyon HBeAg (-) vakalarda kanser kemoterapisi uygulanması romatoid artrit tedavisinde düşük doz MTX kullanılması (6) organ transplantasyonu yapılması (7) veya kortikosteroid kullanımı ile gelişebilir.

Kronik hepatit B'li hastalar delta virüsü ile süperenfekte olabilirler (8). Bu durum kronik hepatitin progresyonunda hızlanmaya sebep olur . A ve C virusları ile süper enfeksiyonda akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır. Kronik hepatit B'li bir vakada aniden ortaya çıkan genel durum bozulmasının bir nedeninde hepatoselüler kanser olabileceği asla unutulmamalıdır.

Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Tutulum

Ekstrahepatik bulgulara akut hepatit B de çok daha sık rastlanmakla beraber kronik B enfeksiyonundada ekstrahepatik tutulum ortaya çıkabilmektedir. Bu duruma örnek olarak ;

Poliarteritis Nodosa

Membranoproliferatif Glomerulonefrit

Mixed Esansiyel Cryoglobulinemi

Guillain Barre Sendromu

Polinöropati

Perikardit

Pankreatit(nadir) örnek gösterilebilir.

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Komplikasyonlar

Kronik hepatit B li hastalar uzun vadede muhtelif komplikasyonların gelişme riski ile karşı karşıyadırlar. Varis kanamaları ile birliktelik gösteren portal hipertansiyon , asit , hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinoma bu komplikasyonların en önemlileridir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla ölüm neden olurlar.

Komplikasyon gelişmesi halinde kronik hepatit B'li vakalar karaciğer nakli açısından aday kabul edilmelidirler. Ancak hepatit B nin allograft enfeksiyonuna neden olabileceği riski de akılda tutulmalıdır. Son yıllarda tedavide sağlanan bazı yenilikler bu riski azaltıyor gibi görünmektedir.

Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu, özellikle siroz gelişenlerde çok daha fazla olmak üzere hepatoselüler kanser gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Kronik B enfeksiyonunda hepatoselüler kanser gelişme riski normal popülasyona oranla

10-390 kat artmıştır. Hepatoselüler kanser ise kansere bağlı ölüm sebepleri arasında en ön sırada yer almaktadır. Hepatoselüler kanser gelişme riski, enfeksiyonu (9) perinatal dönemde olanlarda erişkin çağda alanlara oranla daha yüksektir.

Yıllardır süren araştırma çabalarına rağmen hepatit B virüsünün malign transformasyona nasıl sebep olduğu hala netleşmiş değildir. HBV-DNA zinciri içerisinde spesifik bir viral onkogen gösterilememiştir. Hepatoselüler kanser gelişen hepatit B virüs enfeksiyonlu vakaların %90' dan fazlasında sirozunda mevcut olması, sirozun karaciğer kanseri açısından bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir.

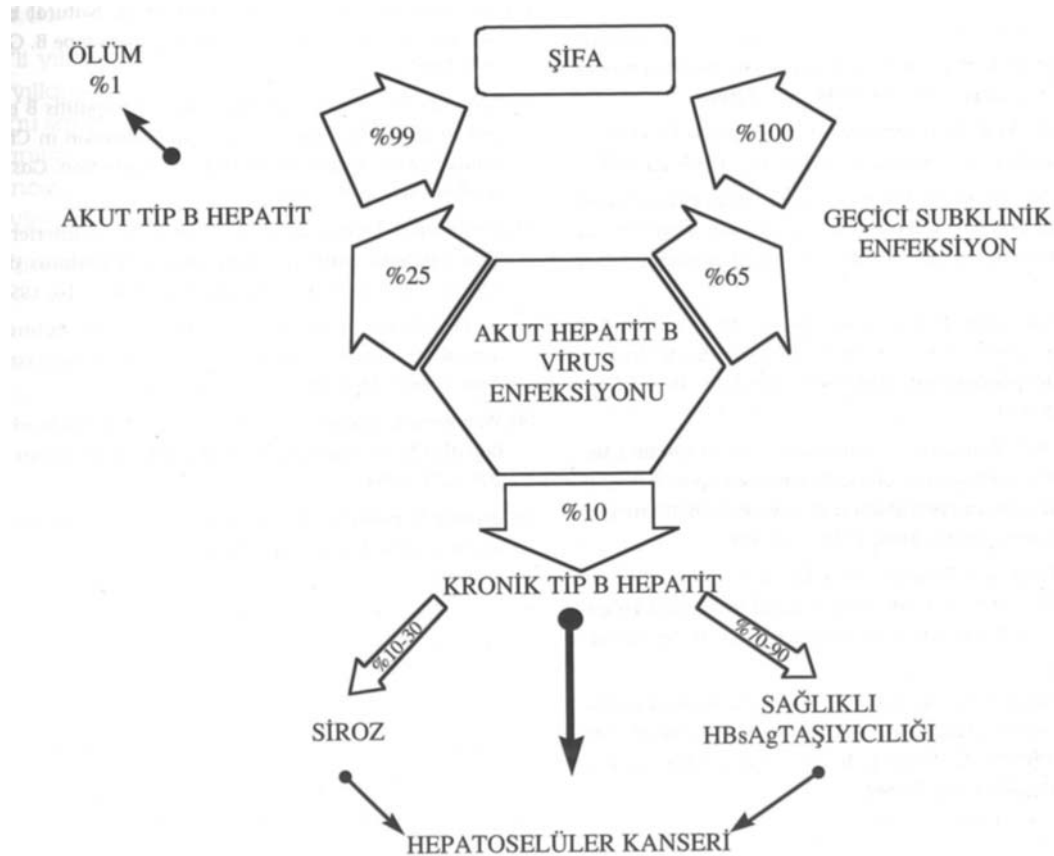
KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNDA DOĞAL SEYİR

Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunda prognoz viral replikasyonun durumuna ve karaciğerdeki histopatolojik hasar derecesine bağlıdır (10). Kronik

hepatit B enfeksiyonlu vakalarda bir yıllık takip boyunca HBeAg %7-20 oranında spontan olarak negatifleşmektedir. O halde HBeAg prevalansı yaş arttıkça azalma göstermektedir (11). HBsAg pozitifliğinin yıllık spontan kaybı ise %1-2 oranındadır. Dolayısı ile virüsle enfekte bireylerin hayatları boyunca bu birlikteliği sürdürmeleri büyük ihtimaldir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre 379 hepatit B taşıyıcısında 5 yıllık yaşam oranları şöyle saptanmıştır.

Histopatoloji	5 Yıllık Yaşam (%)
Erken Histolojik Bulgular	97
(Kronik persistan hepatit dahil)	
Kronik Aktif Hepatit	86
Siroz	55

Kronik hepatit B enfeksiyonlu pek çok asemptomatik hastada karaciğer enzimleri normal, histopatoloji normal yahut normale yakın olup (12) bu vakalar virüse karşı immün toleransa sahiptir. Bu



Şekil 3. Erişkinde Akut Hepatit B' nin Doğal Seyri

grup hastalarda prognoz mükemmeldir(13). Kan bağıışı esnasında tesadüfi HBsAg pozitifliği saptanan 92 asemptomatik vakanın çoğunda karaciğer histolojisi normal yahut minimal değişiklikler göstermiştir (13). Sadece %5 vakada ciddi karaciğer hasarı (kronik aktif hepatit) bulunmuş, siroza ise hiç rastlanmamıştır. Bu 92 hastanın büyük çoğunluğunda viral replikasyon saptanmamıştır. Bu vakaların ortalama 130 aylık bir dönem boyunca yapılan takiplerinde; %12 vakada sebatkar tamsamınaz yüksekliğinin mevcut olduğu ve sadece %2 vakada histopatolojik hasar şiddetinin progresyon gösterdiği saptanmıştır (13). 7-15 Yıllık takipte HBsAg %5 oranında spontan olarak kaybolmuştur.

Özetle hepatit B virüs enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılarda hafif seyirlidir ve uzun yıllar boyunca

dahi çok az oranda komplikasyon yaratır. Özellikle karaciğer transaminazları yüksek seyreden vakaların yaklaşık yansında viral replikasyon devam etmektedir (14). Viral replikasyon pozitif hepatit B enfeksiyonlu vakalarda progresif karaciğer hastalığı gelişme riski en fazladır ve başlangıçtaki histolojik bulgular hafif bile olsa bu guruptakilerin % 15-20 'inde ilk 5 yıllık dönemde siroz gelişmektedir. Hepatoselüler kanser gelişme riski özellikle bu replikatif fazdaki (HBeAg +, HBV-DNA+) hastalarda sağlıklı insanlara oranla 300 kat artış göstermektedir (15). Karaciğer enzimlerinin normal, histopatolojik bulguların normal yahut normale yakın olduğu HBeAg (+) vakalarda ise prognoz mükemmeldir(13) .

KAYNAKLAR

- 1) Dudley FJ, Fox RA, Sherlock S. Cellular immunity and hepatitis associated (Australia) antigen liver disease. *Lancet* 1972; I: 743.
- 2) Lau JYN, Mizokami N, Ohno T et al. Discrepancy between biochemical and virological responses to interferon- α in chronic hepatitis C. *Lancet* 1993; 342: 1208.
- 3) Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 992.
- 4) Fattovich G, Ruge M, Brollo L et al. Clinical, virologic and histologic outcome following sero-conversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986; 6: 167.
- 5) Levy P, Marcellin P, Martinot-peignoux M et al. Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1990; 12: 570.
- 6) Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann. Intern. Med.* 1930; 112: 381.
- 7) Degos F, Lugassy C, Degott C et al. Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology* 1988; 94: 151.
- 8) Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histopathologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986; 6: 640.
- 9) Beasley R. Hepatitis B. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61: 1942, 1988.
- 10) Fattovich G, Brollo L., Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 32: 294, 1991.
- 11) Lok A, Lai C, Wu P, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 92: 1839, 1987.
- 12) Hoofnagle J, DiBisceglie A, Waggoner J, et al. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 104: 1116, 1993.
- 13) De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann. Intern. Med.* 18: 191, 1993.
- 14) Weissberg j, Andres L., Smith C, et al. Survival in chronic hepatitis B: an analysis of 379 patients. *Ann. Intern. Med.* 101: 613, 1984.
- 15) Beasley R. Hepatitis B. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61: 1942, 1988.