

Akut Ve Kronik HBV İnfeksiyonunda Doğal Seyir

Halil DEĞERTEKİN¹, Ali Kemal OĞUZ²

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

TARİHÇE

Halk arasında “Sarılık Hastalığı” olarak bilinen hepatitler binler belki de onbinlerce yıldan beri var olan ve tanınan bir hastalık grubudur. Hepatitlerle ilgili ilk kanıtlara M.Ö. 2000 yıllarında Uzak Doğu’da yapılan insan mumyalarında HBsAg tespit edilmesi ile rastlanmaktadır.

Hepatitleri ilk defa Hipokrat M.Ö. 3-4. yy. tarif etmiş ve bulaşıcı olabileceğini düşünerek hastanın bulunduğu yerleşim yerine “Karantina uygulaması” önermiştir.

Daha sonra yaklaşık 2000 yıl kadar devam eden karanlık dönemde hepatitler konusunda bilimsel bir ilerleme olmamıştır. İlk defa 18 ve 19. yy.’larda karaciğer sirozunun bilinen sebebi olarak alkol ileri sürülmüştür (Laennec, 18. yy.).

Hepatitler konusunda 20. yy.’da ortaya çıkan bilimsel izlenim ve deneyimler bu günkü gelişmelerin özünü oluşturmaktadır. Bu yüzyılın başında; hepatitler arasında doğal gidiş farklılığı izlenimi ve bazı hepatitlerden yıllar sonra karaciğer sirozu vakalarında artış izlenimi dikkati çekti.

1924 Kopenhag Hepatit Salgınına takiben birkaç yıl sonra kronik karaciğer hastalıklarında artma rapor edildi. Daha sonra bu hasta serumlarında HBsAg pozitifliğinin saptanması bu konudaki şüphelerin ne kadar doğru olduğunu gösterdi.

1950’ler 1960’lar da hepatitlerle ilgili bilgiler arttı ve hepatitlerin “İnfeksiyöz Hepatit / Serum Hepatiti” veya “ Kısa İnkubasyonlu Hepatit / Uzun İnkubasyonlu Hepatit” veya “A He-

patiti /B Hepatiti” ayrımı yapıldı.

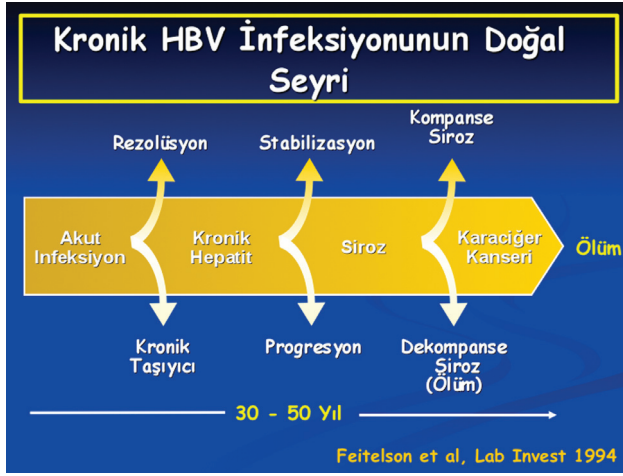
Nihayet 1964’te Blumberg tarafından Avustralyalı bir hastanın kanında HBV Yüzey Antijeninin (HBsAg) Tespiti (Avustralya Antijeni) ile hepatitlerin özellikle de Hepatit B’nin bilinmesinde bir devrim yaşandı. Bu gelişmeler günümüzde hala büyük bir hızla devam etmektedir.

Günümüzde HBV enfeksiyonu akut ve kronik karaciğer hastalıklarının etyolojisinde en önemli role sahip bir hastalık grubudur (1).

- Dünyada yaklaşık 400-500 milyon kronik HBV enfeksiyonlu kişi mevcuttur.
- HBV enfeksiyonu; Akut Hepatit, Düşük Viremili İnaktif Taşıyıcılık, Progressif Kronik Hepatit, Karaciğer Sirozu ve HCC şeklinde görülebilmektedir.
- Her yıl HBV ile bağlantılı son dönem karaciğer hastalığı veya HCC nedeniyle yaklaşık 1 milyon insan ölmektedir.
- Dünyada karaciğer nakillerinin %5-10’unu HBV ye bağlı karaciğer hastalığı oluşturmaktadır.

HBV İNFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ

Hepatit B hastalığının seyri ve prognozu, Hepatitis B Virüsü, hepatosit ve vücudun immün sistemi arasındaki karşılıklı dinamik ilişkiler sonucunda şekillenir (Şekil 1).



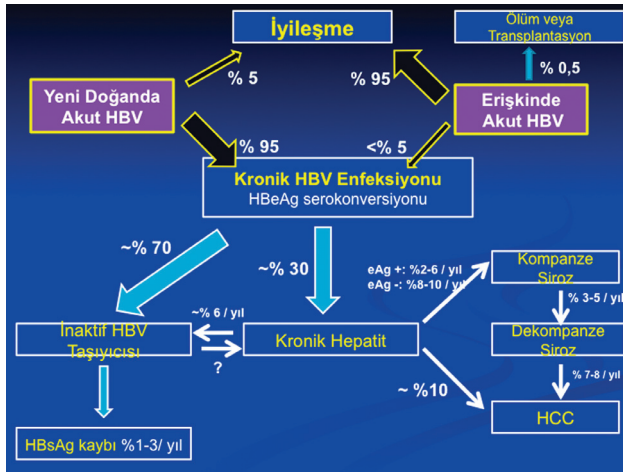
Şekil 1. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Bu durum enfeksiyonun alındığı yaştaki immün sisteme ve virüse karşı tolerans veya kompetansa bağlıdır. Erişkin bir insanda immün cevap iyi olduğu yani hasta "İmmün kompetan" olduğu için Hepatitis B Virüsü , vücuttan %90'nın üzerinde temizlenir ve ve hasta tam iyileşir (Şekil 2).

Yeni Doğanlar ve Çocuklarda ise immün cevap yetersiz olduğu için , yani hasta "İmmün Tolerant" olduğu için virüsün immün sistem tarafından erken tanınması ve klirensi gecikir ve yeterli olmaz. Bu nedenle kronikleşme sıklıkla görülür (2).

Akut B Hepatiti enfeksiyonun seyir ve prognozu alındığı yaşa göre değişir. **Buna göre;**

- Yeni doğanlarda kronikleşme oranı %90
- Çocukluk döneminde kronikleşme oran %50
- Erişkinlerde kronikleşme oranı %5-10 civarındadır.



Şekil 2. Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyri

HBV ile infekte hasta akut enfeksiyonu takiben iyileşmemiş ise kronikleşmenin doğal seyrinde birkaç devre izlenir (3); (Şekil 3).

1. İmmüntolerant Faz
2. İmmünreaktif Faz (İmmünlirens Faz)
3. İnaktif Taşıyıcılık Fazı
4. Reaktivasyon Fazı
5. HBsAg Negatif Faz

1. İmmüntolerant Faz

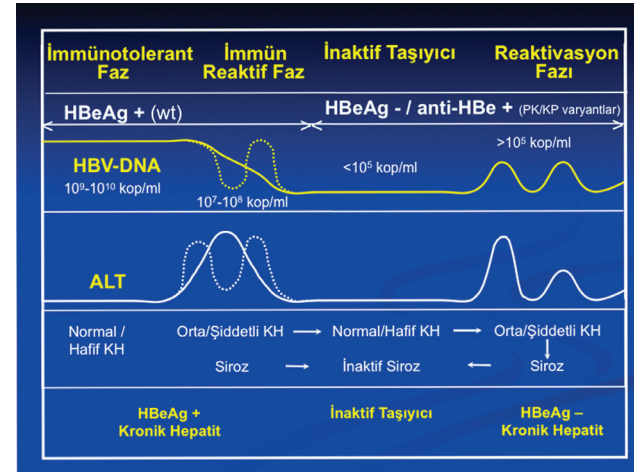
Organizmanın HBV virüsü ile karşılaşmasına rağmen immün sistemin uyarılmadığı ve immün cevabın görülmediği dönemdir (1).

HBV, perinatal veya yeni doğan döneminde alınmışsa (Uzak Doğu Ülkeleri gibi) bu faz daha uzun (10-40 yıl), bulaştırıcılık daha yüksek ve serokonversiyon daha geçtir.

HBV çocukluk döneminde alınmış ise (Afrika, Alaska, Akdeniz Ülkeleri gibi) bu faz daha kısa (15 -20 yıl) ve serokonversiyon sıklıkla puberte civarındadır.

HVB erişkin döneminde alınmışsa bu faz ya hiç yoktur veya 1-4 ay gibi kısa bir dönemdir.

İmmüntolerant fazın patogenezinde, çocuklarda anneden kordon kanıyla çocuğa geçen HBeAg ve HBeAg ye karşı immün tolerans gelişmesi rol oynar. T lenfositleri duyarlı olmadıkları için infekte hepatositleri uzun süre tanıyamaz ve yok edemez. Bu nedenle uzun süre (40 yıla kadar) virüs immün sistemden etkilenmeden çoğalmaya devam eder. Hepatosit



Şekil 3. Kronik HBV Enfeksiyonunda Dönemler (Fazlar)

hasarı yoktur, kanda HBV DNA yüksektir ve karaciğerde hasar ya yoktur veya çok azdır.

İmmüntolerant Fazda;

HBe Ag +, HBV DNA Yüksek (HBV DNA > 10⁶⁻⁸), ALT Normal

HAI ve Fibrozis: Hafif veya sıfırdır.

KC biyopsisinde %30-50 Fibrozis 0, %50 Fibrozis 1 bulunur ve artık ilerleme olmaz.

Bu fazda seyir;

a. Nadiren, özellikle ALT'si zaman zaman yükselen bazı hastalarda, yaşla beraber %2'den %15'e doğru artan oranda, klinikte dikkati çekmeyen "Spontan HBeAg Klirensi" ve bunu takiben e serokonversiyonu görülür.

Bu vakalar kronik HBV enfeksiyonunda "Prognozu En İyi Vakalar" grubunu oluşturur.

Ancak küçük bir kısım hastada tekrar e antijen pozitifliği ile seyreden HBeAg pozitif KBH'de gelişebilir. Spontan e kaybı Asya'lı hastalarda daha düşük orandadır ve Genotip B'de Genotip C'den daha erken görülmektedir.

b. Nihayet vakaların çoğunda yıllar sonra bilinmeyen bir mekanizma ile "İmmün Tolerans Dönemi" sona erer, immün sistem uyarılır ve hastada "İmmünlirens" dönemi başlar.

2. İmmünlirens Fazı

Nasıl ve neden başladığı bilinmeyen immünlirens döneminde birden immün sistem aktive olur ve HBV ile enfekte hepatositlere karşı bir reaksiyon başlar.

İmmünlirensin başlaması, yeni doğanda 10-30 yıl, çocuklarda 15-20 yıl, erişkinlerde 1-4 ay sonra görülebilir.

İmmünlirensste, genellikle ani hepatosit lizisine bağlı ALT yüksekliği şeklinde bir alevlenme görülür. Bu alevlenme tek bir sefer olabilir veya dalgalanmalar şeklinde seyreden relapslar gösterebilir. ALT yüksekliği normalin 5 katını aşabilir. Aynı şekilde HBV DNA'da artma ve dalgalanmalar izlenir. Bu arada karaciğerde HAI, orta veya şiddetli derecede aktivite gösterir.

İmmün temizlenme haftalar, aylar hatta yıllarca sürebilir. İmmünlirens erkeklerde daha sık görülmekte ve daha çok ataklar şeklinde olmaktadır.

İmmünlirens fazı ne kadar kısa sürmüştü ve e serokonversiyonu ne kadar çabuk olmuşsa prognoz o kadar iyidir. Bu ne-

denle erişkinlerde akut HBV yi takiben serokonversiyon kısa sürede olduğu, e antijen kaybı ve HBV DNA düzeyi çabuk düştüğü için kronikleşme, karaciğer sirozu ve HCC gelişim oranı düşüktür.

İmmünlirens fazında seyir şu şekillerde olabilir; (Şekil 4).

a. Bir kısım vakada serokonversiyon atağı asemptomatik olabilir ve ancak rutin takiplerde (ALT, HBV DNA takibi gibi.) anlaşılır.

b. Ağır ekzaserbasyon gösteren küçük bir kısım hastada akut karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir. Çok ciddi olan bu tabloda karaciğer nakli ve NUD tedavisi yararlı olabilir (İFN Kontrendike)

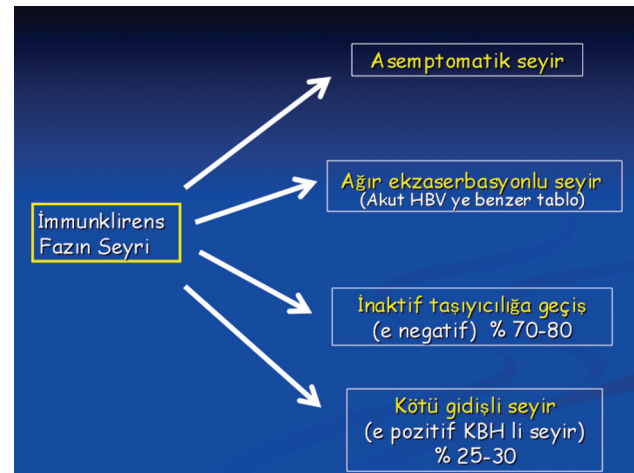
Klinik tablosu gürültülü geçen bu vakalar Akut HBV enfeksiyonu zannedilebilir.

Bunlarda I g M anti- Hbc ve AFP artışı görülür bu nedenle ayırım iyi yapılmalıdır.

c. Hastaların %67-80'inde immünlirens HBV DNA düşüklüğü veya kaybolması, ALT normalliği ve nekroinflamatuvar aktivitenin azlığı veya yokluğu ile sonuçlanır. Sonuçta aktivite sona erer, büyük çoğunlukla e serokonversiyonu, yani e antijen kaybı ve e antikor pozitifliği ile beraber inaktif hastalık dönemi başlar.

Yani hastaların büyük çoğunluğu "İnaktif Taşıyıcılık" dönemine geçer.

d. Buna karşılık immünlirens sonucu her zaman HBeAg negatif olmayabilir ve HBV DNA kaybolmayabilir. Bu hastalarda



Şekil 4. İmmünlirens Fazın Seyri

e pozitifliği ile seyreden tekrarlayan ataklar görülebilir. Bu grup e pozitif KBH ne bağlı karaciğer sirozu ve HCC riskinin yüksek olduğu “Prognozu Kötü Grup” tur.

3. İnaktif Taşıyıcılık Fazı

İnaktif Taşıyıcılık Fazı'nın özelliği immünlirens dönemini geçiren hastalarda; HBeAg -, anti HB e +, ALT Normal, HBV DNA Düşük ($< 10^3$) olmasıdır.

İnaktif taşıyıcılarda seyir şu şekillerde olabilir; (Şekil 5).

a. Hastaların %67-80'inde e serokonversiyonu, HBV DNA düşüklüğü veya kaybolması, ALT normalliği ve nekroinflamatuvar aktivitenin azlığı veya yokluğu ile karakterize “İnaktif Taşıyıcılık” tablosu ömür boyu devam eder.

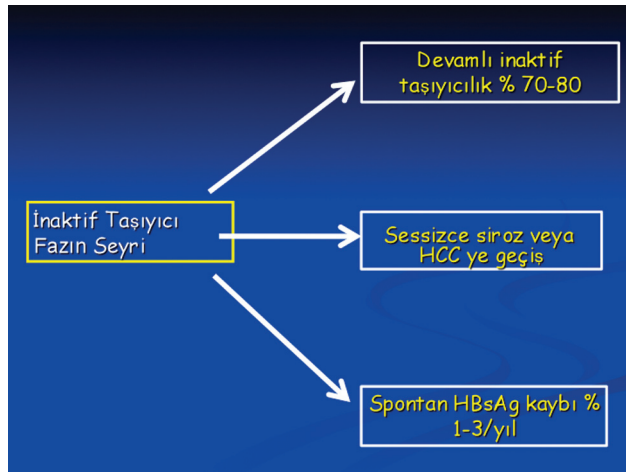
Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %70-80'ini bu tip vakalar oluşturur ve e serokonversiyonu ile beraber devamlı inaktif seyir görülür.

b. Aktivitenin şiddetli olduğu ancak dikkat çekmeyen küçük bir vaka grubunda bir süre sonra siroz veya HCC gelişebilir. Bu geçişin gözden kaçmaması için 3-6 ayda bir ALT ve yılda bir HBV DNA'nın periyodik takibi yararlıdır.

c. Ayrıca inaktif taşıyıcılarda yılda %1-3 oranında, özellikle hasta ileri yaşta ise, spontan HBsAg kaybı ve anti HBs pozitifliği olabilir, ancak bu vakaların %4-20'sinde ilerde yeniden reaktivasyon ve tekrar e pozitifliği görülebilir. Karaciğer sirozu gelişmeden HBsAg kaybı olan hastalarda prognoz çok iyidir.

4. Reaktivasyon Fazı

(HBeAg Negatif KBH Fazı): Bir kısım inaktif taşıyıcıda



Şekil 5. İnaktif Taşıyıcı Fazın Seyri

(%10-30) ise bir süre sonra HBeAg negatif ve anti HBe pozitif olmasına rağmen ALT ve HBV DNA ($> 10^{4.5}$) dalgalı veya devamlı yükselebilir ve reaktivasyon görülebilir. Bu vakalar HBeAg negatif KBH olarak ortaya çıkar. Bu reaktivasyon spontan veya immünsupresiv tedavi sonucu olabilir.

HBeAg (-) KBH'i erkeklerde, ileri yaşlarda (> 40) daha sık görülen progressif bir hastalıktır. Daha şiddetli karaciğer hastalığı, daha düşük oranda spontan remisyon ve daha düşük oranda anti viral tedaviye cevap ile karakterizedir.

HBeAg (-) KBH'in yaygınlığı, HBV ile infekte popülasyonun yaşlanması sonucu olarak son 10 yılda artmıştır. Başta Güney Avrupa olmak üzere Avrupa'da birçok bölgede bu tip çoğunluğu oluşturmaktadır (> 60). Bu vakaların prognozu kötüdür. Fibrozis artışı, karaciğer sirozu veya HCC riski yüksektir, remisyon oranı düşüktür.

Ayrıca küçük bir kısım hastada (< 2) tekrar e antijen pozitifliği ile seyreden HBeAg pozitif KBH de gelişebilir. Bu grupta da prognoz kötü, seyir süratlidir.

5. HBsAg Negatif Faz

Nadiren HBsAg kaybindan sonraki dönemde serumda düşük düzeylerde HBV DNA ($< 10^3$) ve karaciğer dokusunda HBV DNA pozitifliği kalabilir. Bu vakalarda HBsAg kaybına rağmen bazı durumlarda “Occult HBV” enfeksiyonu görülebilir. Bu durumun klinik önemi tam bilinmemekle beraber özellikle immün supresiv tedavi alanlarda önem kazanmaktadır.

HBV NİN DOĞAL SEYRİYLE İLGİLİ ÖNEMLİ BİLGİLER

İmmüntolerant Faz'daki hastalar aslında en infeksiyöz olan hastalardır. Bunların tedavileri tartışmalıdır. Çünkü yüksek viremiye rağmen immünojik cevap olmadığı için tedavi ile e kaybı çok düşüktür ve ilaca direnç yüksektir. Ancak son zamanlarda yeni ve güçlü nükleozid analoglarının (NA) sağlık çalışanları ve gıda zincirinde çalışanlarda kullanılabileceği ileri sürülmektedir (4).

İnaktif Taşıyıcıların Takibinde;

İnaktif Taşıyıcı vakaların çoğu ömür boyu asemptomatik kalmaktadır. HBsAg + kan donörlerinde yapılan bir çok çalışmada çok nadiren KC Sirozu veya HCC gelişimi rapor edilmiştir. Hatta kontrol grubuna göre farklı bulunmayan çalışmalar da vardır. Buna karşılık hasta endemik bölgelerde ise

ve KBH gelişmişse prognoz kötüdür, (Genotip ?, Superinfeksiyon?) (1).

Bu vakaların takibinde;

- İnaktif taşıyıcı hasta yaşı 40'ın altında ise ve HBV DNA 10⁴'ün altında ise takip,
- Yaş 40'ın üzerinde ve HBV DNA yüksek ise (> 10⁵⁻⁶), ALT normal olsa bile karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Çünkü ALT normal olmasına rağmen histoloji kötü olabilir. HBV DNA > 10⁶ olan vakalarda %20 aktif karaciğer hastalığı, Knodel > 3 ve Fibrozis > 2 tespit edilmektedir. HBV DNA < 10⁵ ise histoloji daha hafiftir.
- İnaktif taşıyıcılarda klinik ve laboratuvar kronik karaciğer hastalığı belirtileri varsa biyopsi yapılmalıdır, karaciğer sirozu gelişmiş olabilir.
- 50 yaşın üstünde HBeAg negatifliğine rağmen KC sirozu veya HCC gelişmiş olabilir. Bu vakalarda HBV DNA pozitifliği çok önemlidir. Şüpheli vakalarda ileri tetkik ve biyopsi yapılmalıdır.

Kronikleşmede genotip (B, C'den iyi, D, A'dan kötü), viral yük, genetik mutasyon, yaş, erkek cinsiyet, alkol, sigara, aflatoksin ve viral superinfeksiyonlar da rol oynamaktadırlar.

KC sirozu ve HCC gelişimi ile HBeAg ve HBV DNA düzeyi arasında kesin ilişki vardır. HBV DNA 10.000 kopya/ml (> 10⁵) üzerinde ise HCC riski yüksektir.

Yaşın ileri oluşu, erkek cinsiyet, albumin düşüklüğü, trombosit düşüklüğü, splenomegali, bilirubin yüksekliği kötü belirtilerdir.

HBV NİN DOĞAL SEYRİNDE KÖTÜ VE İYİ PROGNOZ BELİRTİLERİ

Seyir sırasında kötü prognozu gösteren belirtiler şunlardır;

- Erken yaşta HBV bulaşımı
- İmmüntolerant fazın uzun olması (>30-40 yıl)

KAYNAKLAR

1. Lok ASF. Uptodate, 2010, Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection.
2. Liaw YF: Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. Liver Int, 2009; Jan 29 Suppl 1: 100-7, Review.

- HBe serokonversiyonunun ataklar şeklinde olması, uzun sürmesi ve sonuçta e pozitifliği ve yüksek HBV DNA'nın kalması (En kötü prognozlu grup)
- Karaciğer histolojisinin kötü olması
- Seyir sırasında ALT ve HBV DNA'nın dalgalanma göstermesidir.

En iyi prognozlu vakaların belirtileri de şunlardır;

- HBV bulaşımının ileri yaşta olması
- İmmünlirens döneminin kısa sürmesi (hiç yok veya birkaç ay)
- İmmün klirensin spontan (habersiz) olması veya hafif geçmesi (En iyi prognozlu grup)
- e kaybının kısa sürede olması ve HBV DNA'nın düşük veya tespit edilemeyecek durumda olması
- Histolojinin iyi olmasıdır.

HBV NİN TÜRKİYE'DEKİ DOĞAL SEYRİ VE SONUÇ

Ülkemiz diğer Akdeniz ve Orta Doğu Ülkeleri gibi HBV endemisitesi yönünden orta sıklık kuşağında yer almaktadır

(HBsAg pozitifliği %2-7) ve HBV enfeksiyonu ciddi bir sorundur.

HBV bulaşımı büyük oranda horizontal olduğu için immünotolerant dönem 15-20 yıl sürmekte, immünlirens 30'lu yaşlarda görülmektedir.

Bunun sonucu olarak KBH, KC sirozu ve HCC'ye genç ve orta yaşlarda rastlanmaktadır.

Vakaların çoğunda HBeAg negatiftir.

Toplum sağlığı açısından önemli sayıda genç ve aktif insanımız HBV bulaştırıcılığı riski ile yaşamaktadır.

Orta ve ileri yaşlarda kötü prognozlu HBeAg negatif kronik HBV li hastaların çokluğu da korunma, tedavi ve prognoz açısından ciddi sorunlar yaratmaktadır.

3. EASL Guideline, J Hepatology, 2009;50:227-42.
4. Manesis E K. The natural history of chronic HBV infection. Curr Hepatitis Report, 2009;8:10-7.