

Kronik Hepatit B

Selçuk DIŞIBEYAZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

HBV, Hepadnaviridae ailesinden, çift sarmallı bir DNA virusudur. Serum içinde 30-32C°'de 6 ay, -20C°'de ise yıllarca canlılığını korur. Serum içinde 60C°'ye 4 saat dayanabilir.

Kuru sıcak hava ile 180C°'de 1 saatte, otoklavda 121C°'de 15 dk'da, kaynatma ile 10-20dk'da inaktif olur. Kimyasal ajanlardan %0. 1-0. 2 glutaraldehit, %0.5-1 'lik Sodyum Hipoklorit, (veya 500ppm serbest klor), İzopropil veya Etil Alkol virusu inaktive eder.

Bilinen 4 önemli bulaşma yolu vardır.

1. Parenteral bulaşma,
2. Cinsel yolla bulaşma
3. Perinatal bulaşma,
4. Horizontal bulaşma

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu yaygın bir sağlık sorunudur. Dünyada iki milyar kişi HBV ile enfekte haldedir; bunun 360 milyonu kronik HBV enfeksiyonu hastasıdır; her yıl 520. 000'den fazla ölüm olmaktadır (50,000 akut hepatit B, 470,000 siroz veya karaciğer kanseri nedeniyle) Bulaşma parenteral yollardır. Hepatit B prevalansı ve bulaşma yolları tüm dünyada değişkenlik göstermektedir.

Afrika ve Asya ülkelerinde, kronik enfeksiyon prevalansı %8'in üzerindedir, enfeksiyon genellikle enfekte bir anneden doğum sırasında (perinatal) ya da erken çocukluk döneminde bulaşmaktadır. Bebeklik ya da erken çocukluk döneminde bulaşan enfeksiyon genellikle kronikleşir, dolayısıyla bu bölgelerdeki yüksek HBV enfeksiyonu prevalansı süreklilik kazanır

HBV enfeksiyonunun orta derecede endemik olduğu bölgeler (kronik enfeksiyon prevalansı %1-8) Akdeniz ülkeleri ve Batı Avrupa'dır

Geçmişte, nozokomiyal olduğu kadar hane halkı arası bulaş, cinsel ilişki ve perinatal bulaşma olasılıkla önemli enfeksiyon kaynaklarıydı. Bu ülkelerde, yeni enfeksiyonların % 95'inden fazlası bağışıklık sistemi sağlam olan erişkinlerde ortaya çıkmakta ve bu vakaların % 95'i iyileşmektedir Akdeniz bölgesinde, kronik hepatit B vakalarının çoğunluğuna hepatit B 'e' antijeni (HBeAg) negatif varyantlar neden olmaktadır. Hepatit D (HDV) enfeksiyonu prevalansı Akdeniz ülkelerinde hep yüksek olmakla birlikte, hepatit B aşısı sayesinde artık azalmaktadır.

HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

Doğum sırasında ya da erken çocukluk döneminde edinilmiş olan enfeksiyon, genellikle asemptomatik seyrederek ve vakaların sırasıyla % 90 ve % 30'unda kronikleşir. Erişkinlerde görülen enfeksiyonun %30 kadan ikterik hepatit olarak ortaya çıkar ve bunların % 0.1- 0.5'inde fulminan hepatit gelişir. Erişkinlerin %95'inden fazlasında, serumda HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBs'nin ortaya çıkması ile enfeksiyon kaybolur. Kronik enfeksiyon HBsAg ve anti-HBc sürekliliği ve serumda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) dışı yöntemler ile 6 aydan daha uzun süre saptanan HBV-DNA düzeyleri ile tanınır.

TANI VE TANIMLAR

HBV'ye bağlı olarak ortaya çıkan aktif karaciğer hastalığı, serum aminotransferazlarının yükselmesi ve/veya histolojik olarak karaciğerde başka bir nedene bağlanamayan enflamasyon bulgularının bulunması şeklinde tanımlanır.

Aktif-olmayan karaciğer hastalığı, normal serum aminotransferaz düzeyleri ve/veya hiç ya da çok az histolojik enflamasyon bulgusu olarak tanımlanır. Fibrozis derecesi geçen zaman içindeki kümülatif aktiviteye bağlı gibi görünmekle birlikte, devam etmekte olan aktivitenin derecesini değerlendirirken dikkate alınmamalıdır.

Akut hepatit tanısı, hastanın hikayesi, yüksek serum aminotransferaz düzeyleri ve serumda HBsAg ve anti HBe IgM bulunmasına dayanır. Daha önceki HBsAg ve anti-HBe durumu bilinmeyen hastalarda, daha önce farkedilmemiş taşıyıcılık durumunda, kronik HBV enfeksiyonunun yeniden aktif ve olmasına özellikle dikkat edilmelidir.

Fulminan hepatit B, karaciğer yetersizliği ile komplike olmuş şiddetli bir akut hepatit B formudur.

Kronik hepatit B'de, karaciğerde süreklilik arz eden bir inflamasyon hasarı bulunur.

Hafif şiddetteki kronik hepatit B'de, aminotransferaz normaldir ya da çok az artmıştır (bir yıl içinde yapılan 3 laboratuvar incelemesinde normal değerlerin üst sınırının (ULN) 2 katından az); biyopside minimal veya hafif nekro-enflamasyon ve hiç ya da hafif (periportal) fibrozis vardır.

Orta şiddetten şiddetliye kadar değişen kronik hepatitte ise aminotransferaz düzeyleri genellikle normalin üst sınırının 2 katından fazladır (> 2 x ULN) ve orta şiddetten ciddiye kadar değişen şiddetlerde nekro-enflamasyon ve fibrozis bulunur.

HBeAg pozitif kronik hepatit B'de, serumda HBeAg ve HBV-DNA bulunur ve anti-HBe tespit edilemez. HBeAg negatif kronik hepatit B'de, serumda anti-HBe vardır ve HBeAg yoktur; serumda HBV-DNA vardır, ancak düzeyleri çok düzensizdir.

Aktif-olmayan HBsAg taşıyıcılık durumunda, serumda HBsAg ve anti-HBe bulunur, fakat serum aminotransferaz düzeyleri sürekli olarak normaldir ve karaciğer biyopsisinde ya hiç ya da çok az nekro-enflamasyon aktivitesi vardır. Bu tür hastaların serumlarında HBV-DNA ya çok düşük düzeylerde ya da tespit edilebilir sınırın altındadır. Aktif-olmayan HBV taşıyıcıları ile HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarını birbirinden ayırdetmek için bir seri test uygulanmalıdır. Bu nedenle, HBsAg taşıyıcılık tanısı ancak serum aminotransferaz ve HBV-DNA düzeylerinin 1 yıl süreyle takip edilmesiyle konulabilir.

KORUNMA

Halk sağlığı uygulamalarında, evrensel önlemlere uyulması sağlanmalı ve 'güvenli seks' alışkanlığı geliştirilmelidir. Yasa dışı ilaç kullanıcıları için, zarar azaltma programlarının uygulanmasına teşvik edilmelidir. Etkin ve güvenli bir aşı mevcuttur ve bir çok çalışma aşılamanın uzun dönemli etkililiğini göstermektedir. Şu anda bağışıklığı arttırmak için ek dozlar genellikle önerilmemekte ve piyasada mevcut aşıyla, arasıra aşı kapsamı dışında kalan kaçak HBV mutantları, aşılama programlarının etkililiğine bir tehdit oluşturmamaktadır. Tüm ülkelerde doğumda evrensel aşılama programları başlatılmalıdır. Düşük endemite bölgelerinde, geç çocukluk ya da erken ergenlik dönemlerinde aşılama kabul edilebilir bir alternatif olabilir. Evrensel aşılama programları yüksek risk grubundaki kişilerin, sağlık bakımı çalışanlarının, çok sayıda cinsel eşi olanların, intravenöz yolla uyuşturucu kullanıcıların ve HBV ile enfekte olan kişilerle temas edenlerin aşılmasını engellemez. Herhangi bir tıbbi nedenle (örn. hemodiyaliz) yüksek HBV enfeksiyonu edinme riski altında olan, daha sonra yanıt geliştiremeyebileceği düşünülen (örn: terminal böbrek yetersizliği, immünesupresif tedavi) kişilere erken aşılama yapılmalıdır. Yaşam şekilleri nedeniyle HBV enfeksiyonu edinme riski bulunan erişkinlere de aşı önerilmelidir. Doğumda evrensel aşılamanın mümkün olmadığı yerlerde, hamile kadınlarda HBsAg taraması üçüncü trimesterde yapılmalıdır. HBsAg pozitif annelerin bebekleri doğumda aşılmalıdır. Virüs ile karşılaşma sonrası profilaksisinin anahtarı erken aşılama. Hepatit B immünglobülininin (HBIG) piyasada bulunabildiği yerlerde, enfekte annelerin yenidoğanlarına ve yeni perkütan veya cinsel yolla HBV'ye maruz klanlara uygulanmalıdır.

Evrensel aşılama programını küçük yaş gruplarında uygulamaya başlayan yüksek, düşük ya da orta endemite bölgelerinde, erişkinlerde ortaya çıkan akut hepatit B ve çocuklarda ortaya çıkan hepatosellüler karsinom (HCC) vakalarında bir azalma olduğu ve çocuklar ve ergenlerdeki hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılık prevalansının düştüğü gösterilmiştir.

HBV enfeksiyonunun neden olduğu ekonomik yük, siroz ve HCC ile ilişkili morbidite ve mortalite nedeniyle önemlidir. Kronik B hepatiti enfeksiyonunun komplikasyonlarının uzun yıllar ortaya çıkmaması nedeniyle, hepatit B geniş kitle aşılama programlarının gerçek ekonomik etkileri henüz

tam olarak değerlendirilememektedir. Ancak, yapılan çok sayıda maliyet-etkinlik çalışması, orta ve düşük endemisite bölgelerinde bile tasarruf sağlandığını göstermektedir (örn., Belçika, İtalya, İspanya, ABD).

TEDAVİ

Halen uygulanmakta olan kronik hepatit B tedavisinin etkililiği, uzun vadede sınırlıdır. Hastanın yaşı, karaciğer hastalığının şiddeti, yanıt oluşma ve yan etkiler ile komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı tedaviye karar vermeden önce dikkate alınmalıdır.

Tedavi gerekemeyenler:

- Akut hepatit B geçirmekte olan hastalarda, antiviral tedavi gerekli değildir.
- Fulminant hepatit B hastalarında karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir.
- Hafif şiddette kronik hepatiti olan hastalar izlenmelidir; tedavi yalnızca izlem süresinde orta ve şiddetli aktivite gösterdiği bulgusu saptanan hastalarda düşünülmelidir.

Tedavi gerekenler:

1. Siroz gelişmemiş, HBeAg pozitif orta ve şiddetli kronik hepatiti olan hastalar
2. Siroz gelişmemiş, HBeAg negatif orta ve şiddetli kronik hepatiti olan hastalar
3. Siroz olan, fakat klinik ve laboratuvar bulgularında dekompanseasyon belirtileri bulunmayan hastalar,
4. Dekompanse siroz hastaları,
5. Hepatit B'nin transplantasyondan sonra nükseden hastalar;
6. Orta ve ağır şiddette kronik hepatit- D hastaları,
7. İmmüno-supresif tedavi gereksinimi olan HBV ile enfekte hastalar;

KAYNAKLAR

1. Viral Hepatit 98, Editör Prof. Dr. Kaya Kılıçturğay, Viral Hepatit Savaşım Derneği yayını, 1. baskım.

İZLEM

İzlem, karaciğer hastalığının ilerlemesinin, tedavi ihtiyacının ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır.

Şiddetli akut hepatiti olan hastalarda, izlemin ana amacı, karaciğer transplantasyonunun yapılması ve yapılmaması ve yapılacaksa ne zaman yapılacağına karar vermektir.

Hafif kronik hepatiti olan hastalarda, serum aminotransferazları en az 6 ayda bir değerlendirilerek, hepatit şiddetinin orta ya da şiddetli kronik hepatite dönüşüm belirtileri aranmalıdır. Eğer aminotransferaz düzeylerinde normalin üst sınırının 2 katının üzerinde kalıcı bir artış varsa, antiviral tedavi düşünülmelidir. Orta ya da şiddetli hepatite doğru ilerlemenin doğrulanması amacıyla karaciğer biyopsisi yapılabilir.

Hafif kronik hepatitli hastalarda, HCC gelişme riski vardır, fakat bu risk daha aktif hastalığı olanlara göre daha düşüktür. Ne yazık ki, optimum HCC sıklığı ve HCC sürveyansının maliyet-etkinliğine ilişkin, daha da önemlisi bir HCC taramasının sağkalam üzerindeki etkilerine ilişkin veri bulunmamaktadır.

HCC taraması için en uygun strateji açık değildir. Ultrason, küçük tümörlerin saptanmasında etkili olmakla birlikte, operatöre-bağımlı bir yöntemdir. Serum alfa-fetoprotein (AFP) takip edilerek bazı asemptomatik HCC vakalarının yakalanması mümkün olmakla birlikte, yalancı-pozitif ve yalancı-negatif sonuçlarla ilgili bazı sorunlar yaşanmaktadır. AFP tayini ve ultrasonun birlikte kullanılması ise yerleşmiş değildir. Tümörün iki kat büyümesi için geçen ortalama zamana dayanarak, 6-aylık aralık (interval) HCC taramasında en sık kullanılan yaklaşımdır.

2. EASL, International Hepatitis-B Consensus Conference, Consensus Decision, Journal of Hepatology, 38 (2003) 533-40.