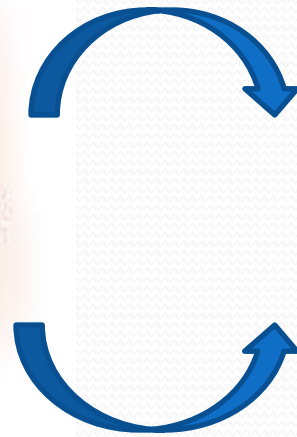
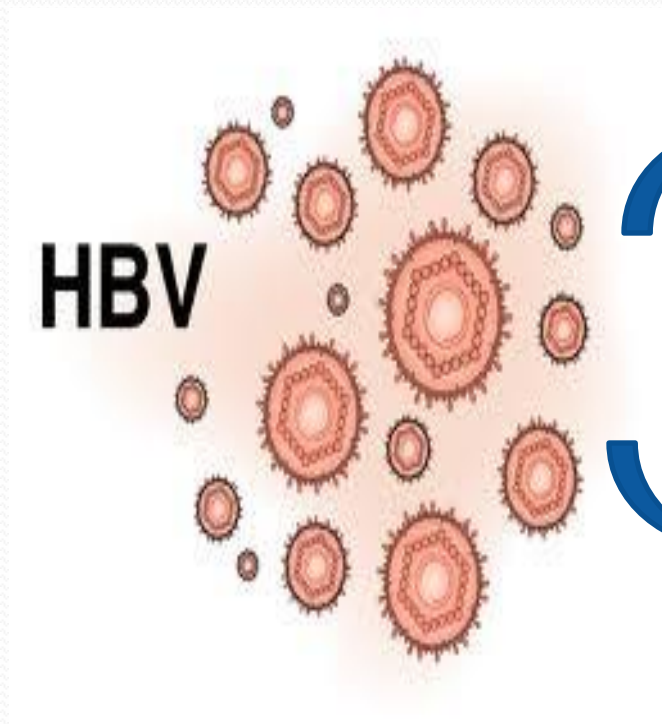


HEPATİT B PATOGENEZ VE KLİNİK

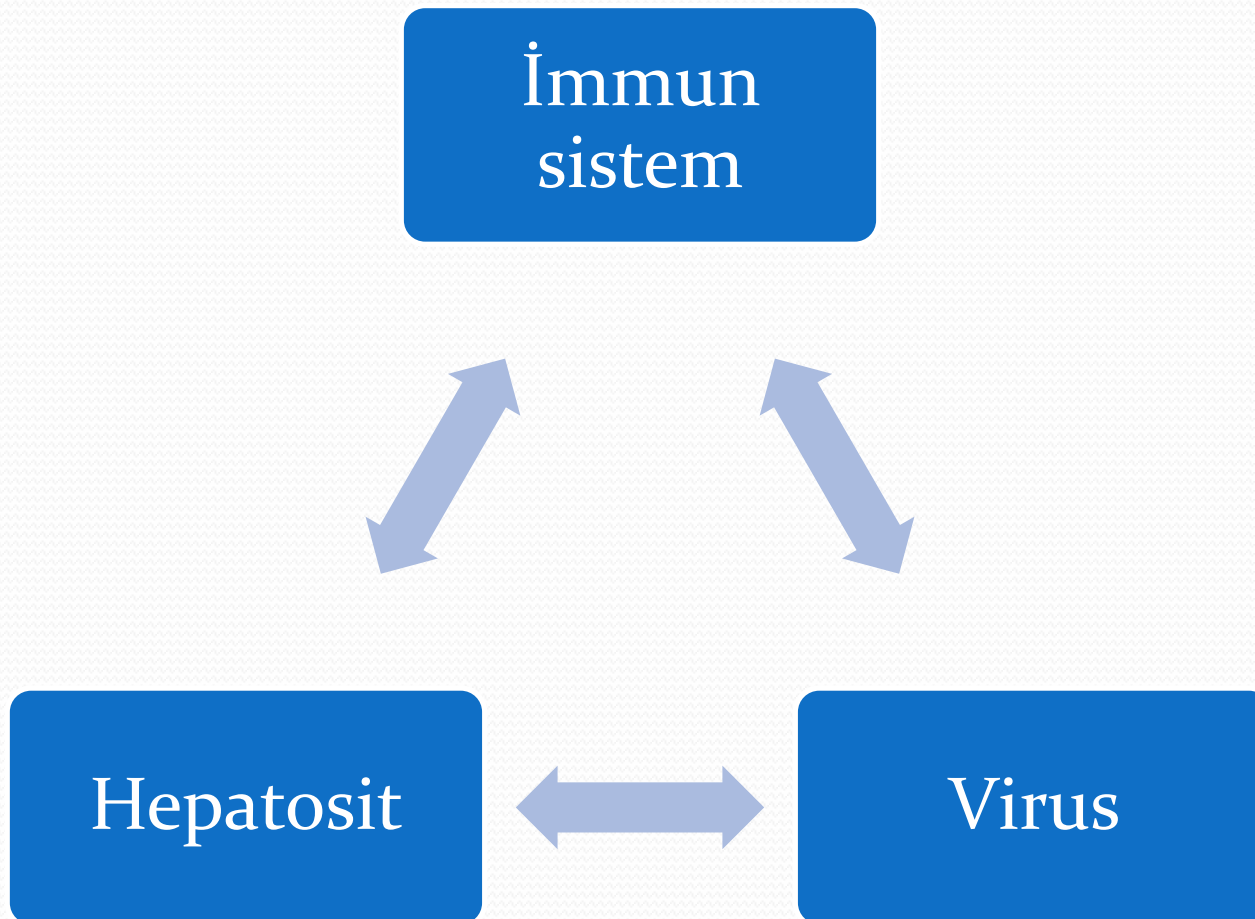
NESRİN TÜRKER

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ VE ATATÜRK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



- HBV enfeksiyonunun doğal seyri,
Klinik olarak iyi ortaya konmuş
Patogenetik mekanizmaları çok iyi anlaşılamamıştır
- Akut hepatit B'den sonra neden bir grup hastada tam şifa görülürken bir grup hastada kronikleşmekte
- Vücudun immun sisteminin maturasyonu
- İmmun cevabın şiddeti
- Virusun özellikleri bu süreçte önemli rol almakta

Hepatit B virusu vücuda girdikten sonra



AKUT HBV ENFEKSİYONU

- İnkübasyon peryodu ➡ 60-180 gün
- Bu dönemde virus hepatositlere girmekte ve replike olmaktadır
- Replike oldukça kendine ait antijenleri üretmekte(HBeAg,HBsAg,HBcAg)
- Zaman geçtikçe daha fazla hepatosit etkilenmekte
- HBV esasında sitopatik bir virus değildir
- Yaptığı karaciğer hasarını immün sistem aracılığı ile yapmaktadır

- Organizma, yabancı bir ajan olan HBV'ye karşı çok komplike bir immun yanıt verir
- Karaciğerdeki *Hepatositler
 - *Sinusoid hücreleri
 - *Kuppfer hücreleri
 - *T lenfositleri

bu yanıtta rol alır

- Sağlıklı immun yanıtı olan kişilerde HBV enfeksiyonunu takiben hepatosite giren virusun immun sisteme tanıtımı ile immun cevap başlar
- Virus hepatosit ile ilk karşılaştığında ilk olarak
 - Doğal immun sistem
 - Natural killer hücreler devreye girer
- Virus ile temastan sonra hepatositte → IFN alfa ve gama salınır



MHC Klas I ve II'yi uyarır

- **MHC Klas I** → HBV'nin hücre içindeki antijenik işaretlerini hepatosit yüzeyinde CD8+ T hücrelerine (CTL) tanıtır, CTL'ler uyarılmış olur
- **MHC Klas II** → HBV'nin plasmadaki HBcAg ve HBeAg gibi antijenik işaretlerini makrofajlar üzerindeki CD4+T hücrelerine (Thelper) sunar ve onları hassas hale getirir
- CD4+T lenfositlerinden → IL 2,4,6,10, TNF-alfa ve IFN-gama salınır



Virus elimine edilir

- Bu yolla hem CTL'ler uyarılmış olur, hem de B hücreleri uyarılarak antikor cevabı sağlanır (**Th 1 cevabı**)

Taşıyıcılar ve kronik hepatitlerde

- IFN yetersizliği
 - Antijen sunumundaki eksiklik
 - T lenfosit cevabında azalma
- } immun cevap yeteri kadar oluşamaz



Virus vücuttan yeteri kadar temizlenemez
(Th 2 cevabı)

❖ Hastalığın seyrini temelde *CTL* cevabı belirler

➤ İyi ve yeterli miktarda oluşursa → hastalık iyileşir

➤ Yetersiz ise → Kronik Hepatit

➤ Şiddetli ve kontrolsüz → Fulminan Hepatit

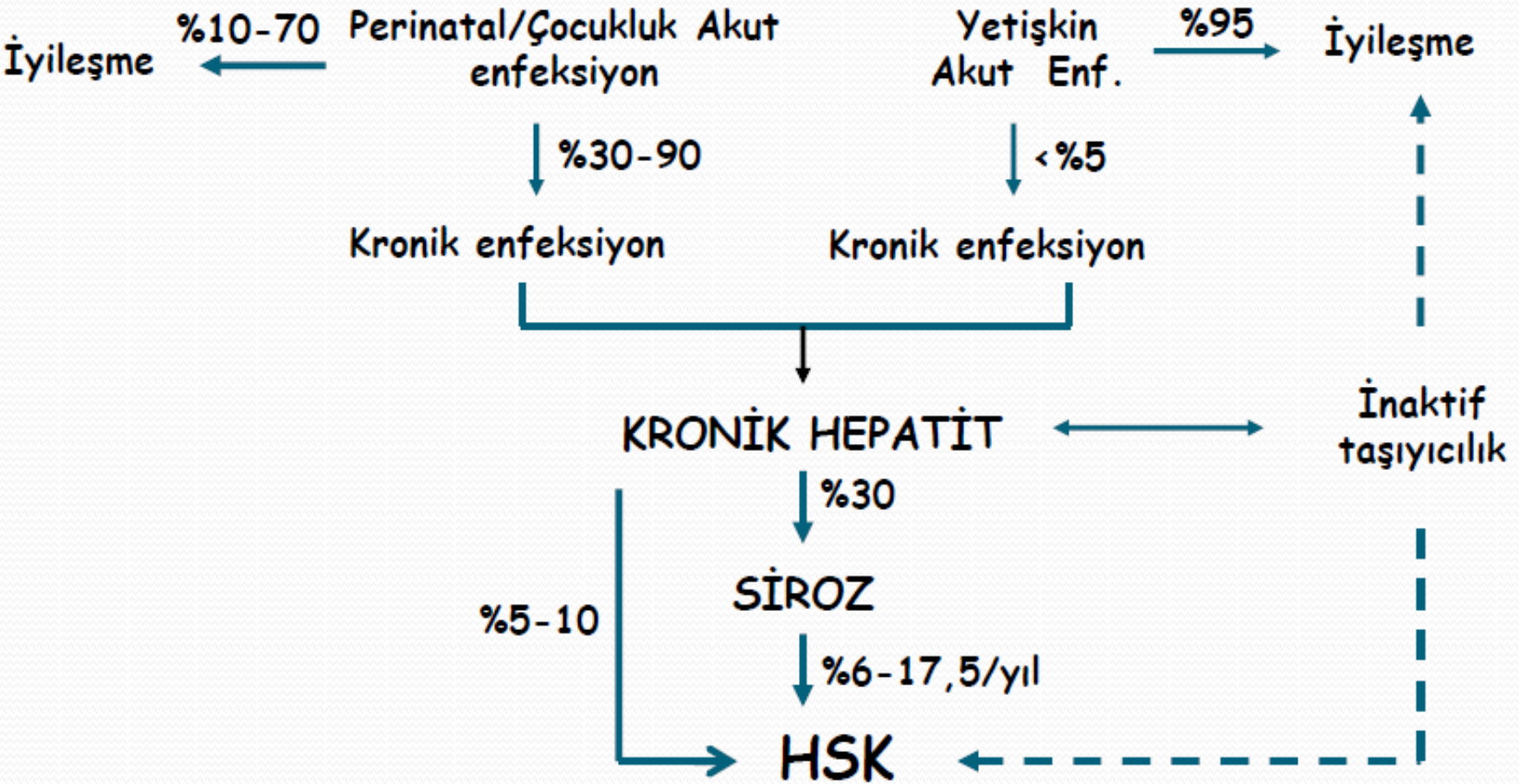
❖ CTL'lerin ne kadar aktif olduğunun belirtisi → Serum ALT düzeyidir

Kronik Hepatit B'li hastalarda tespit edilen önemli immun bozukluklar

- Hepatositlerden ve lenfositlerden IFN yapımında yetersizlik olması ve bunun sonucu olarak MHC Klas I ve II tarafından immun sisteme yeteri kadar antijen sunulamaması
- HBV spesifik CTL'lerin periferik kanda ve dokuda çok az miktarda olmaları veya hiç olmamaları
- Var olan CTL'ler ve CD4+ T lenfositlerinde yeterince aktif olmamaları

- Hastalığın nasıl seyredeceğini belirleyen ana faktörlerden biri hastanın enfeksiyon ile karşılaştığı yaştır
 - Erişkin dönemde → %5-10 Kronikleşme
 - 1-5 yaş arasında → %20-30 Kronikleşme
 - Yenidoğanda → %90 Kronikleşme
- İmmun sistemin maturasyonu klinik belirtilerin nasıl olacağını belirler
 - Çocukluk döneminde → Asemptomatik veya subklinik
 - Erişkin dönemde → İkterik

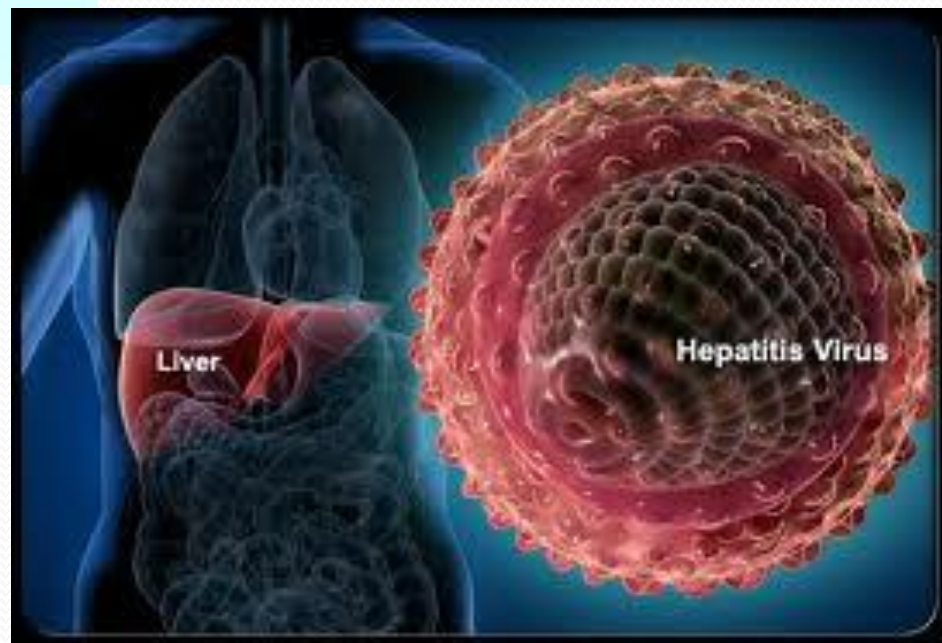
HBV - DOĞAL SEYİR



- Altı ay içinde HBsAg (-)
AntiHBs (+) } gerçekleşir ise AKUT ENF iyleşmiştir
- Ancak yapılan bazı çalışmalarda enfeksiyondan 23 yıl sonra bile HBV spesifik T lenfositlerin halen antijenle karşılaşmış gibi aktif olduğu gösterilmiştir
- Karaciğer donörlerinde yapılan bir çalışmada anti-HBs pozitif olan 14 vakanın 13'ünde KC dokusunda HBVDNA pozitif gösterilmiştir
- **SONUÇ:** Kişi akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs üretse bile virus tam olarak eradike olmuyor daha çok immun sistem tarafından baskılanmış halde kalıyor



Bu durum immunsupresif tdv/HIV koenfeksiyonunda önemli



AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

- Asemptomatik (subklinik)
- Semptomatik ikterli
- Semptomatik iktersiz (anikterik)
- Kolestatik
- Fulminan

formlardan biri olarak ortaya çıkar

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Dört dönemde seyreder:

- **İnkübasyon dönemi**
- **Preikterik dönem**
- **İkterik dönem**
- **Konvelesan dönem**

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

İnkübasyon Dönemi

- Enfeksiyonun inkübasyon süresi 60-180 gün olarak belirlenmiştir

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Preikterik Dönem:

- Yaklaşık olarak 3-10 gün kadar süren bu dönem ikter gelişen olguların %85'inde belirgindir
- Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk, halsizlik ve sağ üst kadranda künt bir ağrı en belirgin semptomlardır

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Preikterik Dönem:

Serum hastalığı benzeri klinik tablo

- Hastaların %10 kadarında gelişmektedir
- Ateş, eritematöz makülopapüler raş, ürtiker, artralji ile karakterizedir
- Sıklıkla kadınlarda gözlenir
- Sendromdan HBsAg- anti-HBs immün komplekslerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir
- Tablo ortaya çıktığında ortalama 20 gün kadar sürer ve klinik hepatit gelişince tümüyle ortadan kaybolur

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Preikterik Dönem:

- Nadiren pankreatit, miyokardit, perikardit, plevral efüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit gelişen olgular bildirilmiştir

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

İkterik Dönem:

- Preikterik dönemdeki bulgulara görülen düzelmeye birlikte ;
Sarılık
Kaşıntı
İdrar renginde koyulaşma
Dışkı renginde açılma gözlenir
- Serum bilirubini $\geq 2.5-3$ mg'ın üzerine çıktığında skleralarda ikter belirgin hal almaya başlar
- Sarılığın süresi genellikle 1-3 hafta kadar sürer

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

İkterik Dönem:

- Fizik muayenede, nonspesifik bulgulara rastlanabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği;
 - * hepatomegali (%10)
 - * splenomegali (%5)
 - * lenfadenopati (%5)

saptanabilir

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Konvelesan Dönem:

- İyileşme döneminde semptomlar azalır
 - Karaciğer büyüklüğü ve transaminaz düzeylerinde yükseklik bir süre devam edebilir
-
- ✓ Klinik iyileşme 1-8 hafta
 - ✓ Biyokimyasal düzelme 3-16 hafta
 - ✓ Histolojik iyileşme ise 6-18 haftada tamamlanır

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Kolestatik gidişli akut hepatit tablosu,

- Aylarca sürebilir
- Hastalar yoğun ve uzun süren kaşıntıdan yakınırırlar
- Bu hastalarda sarılık da uzun sürer ancak tam iyileşme gözlenir

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

En önemli komplikasyonu **fulminan hepatittir**

- Fulminan seyir konağa bağlı nedenlerle olabileceği gibi, prekor ve kor promoter mutasyonlara sahip virüslerle enfeksiyon nedeniyle de olabilir
- İkter başladıktan genellikle 2 hafta veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir
- %0.1 oranında görülür

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

- INR ≥ 1.5 veya protrombin zamanı ≥ 17 sn. olması **fulminan hepatit** gelişmesi açısından dikkatli olunmasını gerektirir
- ✓ Uykuya meyil
- ✓ Komaya kadar ilerleyen bilinç değişiklikleri
- ✓ Fetor hepaticus
- ✓ Flapping tremor
- ✓ Karaciğerde küçülme
- ✓ Oligüri
- ✓ Azotemi
- ✓ Asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır
- Ateş, lökositoz ve kanamalar da ortaya çıkabilir

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Fulminan hepatitte

- Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevki planlanmalıdır
- Yaşam şansı %20 civarında olup karaciğer transplantasyonu yapılanlarda ise %80'lere çıkabilmektedir

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

İzlem

Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanana kadar; **alkol**

analjezik
trankilizan
sedatifler

} yasak

- ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirubin düzeyleri ve protrombin zamanı hastanede yatış süresince haftada bir kez bakılmalı
- Daha sonra değerler normale dönünceye kadar 2-4 haftada bir takip edilmelidir

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Yatış Endikasyonları

- Ciddi bulantı, kusma, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular
- Bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL'nin
- Protrombin zamanı 17 sn. nin üzerinde olanlar
- Protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gözlenen olgular

hastanede yatırılarak izlenmelidir

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Tedavi

- Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılır
- İstirahat önerilir ve diyet kısıtlamasına gerek yoktur
- Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı- elektrolit desteği yapılmalıdır
- Fulminan seyirli veya uzamış ve şiddetli akut hepatit B enfeksiyonunda (INR' de artış ve 4 haftadan uzun süren ağır sarılık) nükleozid analogları ile tedaviden fayda görülebileceği bildirilmektedir



KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Klinik Tanımlar

- **Kronik Hepatit B**

HBV ile persistan enfeksiyona bağlı olarak karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır

Tanı Kriterleri:

- ✓ HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması,
- ✓ HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA > 20.000 IU/mL
HBeAg negatif hastalarda HBV DNA > 2000 IU/mL olması
- ✓ ALT ve AST düzeylerinin persistan veya aralıklı olarak yüksek seyretmesi
- ✓ Karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ile birlikte kronik hepatit bulgularının olmasıdır

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

- **Hepatit B'nin Akut Alevlenmesi**

Transaminaz düzeyinin önceki düzeyin 2 katından fazla veya normalin 10 katından fazla artması

- **Hepatit B Reaktivasyonu**

İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya geçirilmiş hepatit B olduğu bilinen bir kişinin karaciğerinde aktif nekroinflamatuvar hastalığın yeniden ortaya çıkmasıdır

- **HBeAg Klirensi**

Önceden HBeAg pozitif olan bir kişide HBeAg'nin kaybolmasıdır

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

- **HBeAg Serokonversiyonu**

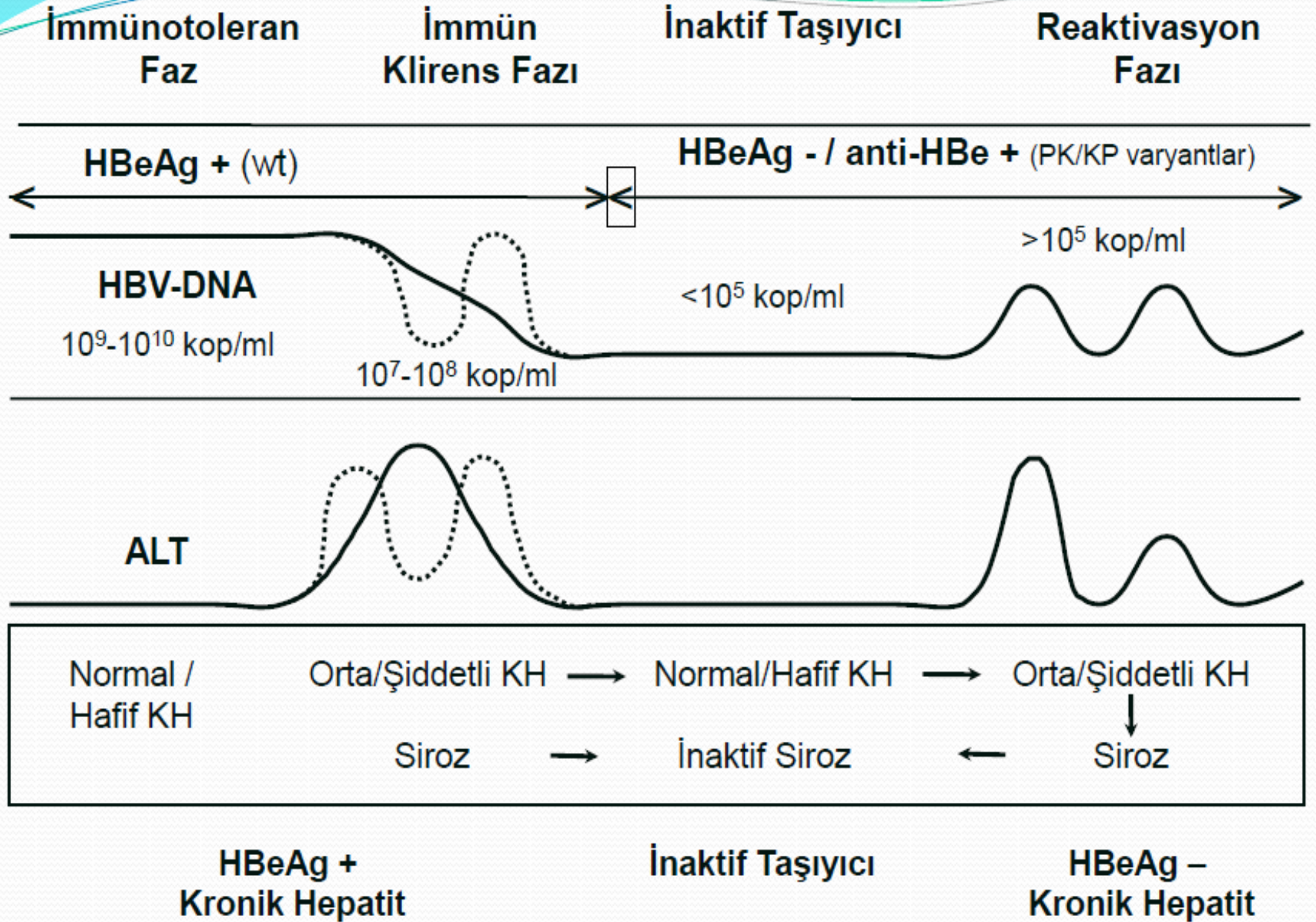
Önceden HBeAg pozitif, anti-HBe negatif olduğu bilinen bir kişide HBeAg'nin negatifleşip, anti-HBe'nin pozitifleşmesidir

- **HBeAg Reversiyonu**

Daha önceden HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif olduğu bilinen bir kişide HBeAg'nin yeniden ortaya çıkmasıdır

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Kliniği

- HBV enfeksiyonunun doğal seyri virus-konakçı etkileşimine dayanarak
 - ✓ İmmünotoleran Faz
 - ✓ İmmünlirens Faz
 - ✓ Düşük veya Non-Replikatif Faz(inaktif HBsAg taşıyıcısı)
 - ✓ Reaktivasyon Dönemi (HBeAg negatif Kronik Hepatit B)



- 
- Hastalığın nasıl seyredeceği, bu fazların ne kadar süre devam edeceği ve şiddeti:
 - Kişinin enfekte olduğu yaşa
 - Hepatit B virüsünün genotipine
 - İmmunklirens dönemindeki serum ALT seviyesi

İmmünotoleran Dönem

- Hastalar sıklıkla asemptomatiktirler, genellikle tesadüfen tespit edilir
- İmmun cevabın yeterince güçlü değil → virus tam baskılanamaz
- Temelde altta yatan neden → Anneden kordon kanıyla bebeğe geçen HBeAg ve HBcAg'ye karşı immuntolerans gelişmesidir


T lenfositleri duyarlı olmadıkları için infekte
hepatositleri uzun süre tanıyamaz ve yok edemez

- Belirgin hepatosit hasarı olmadığı için serum ALT seviyeleri normaldir
- Karaciğerde histopatolojik hasar minimal veya hiç yoktur
- Bu dönemde klinik seyir benign gidişlidir

İmmünotoleran Dönem

- HBV perinatal / yenidoğan döneminde alınmışsa
 - ✓ Bu dönem daha uzundur (10-40 yıl)
 - ✓ Bulaştırıcılık daha yüksek
 - ✓ Serokonversiyon daha geçtir
- HBV çocukluk döneminde alınmışsa
 - ✓ Bu dönem daha kısadır (15-20 yıl)
 - ✓ Serokonversiyon sıklıkla puberte zamanında olur
- HBV erişkin döneminde alınmışsa
 - ✓ Bu dönem ya hiç yoktur veya 1-4 ay gibi kısadır

İmmünotoleran Dönem

- İmmun sistem virus ile mücadele edemediği
- Karaciğer hasarı az olduğu
- Klinik gidişin iyi seyirli olması

Tedavi önerilmez

İmmünlirens Dönemi

- İmmün sistemin aktifleşmeye başladığı dönemdir
- İmmün aracılıklı hepatoselüler hasar oluşmaya başlar



Transaminaz değerleri yükselir, İnfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBVDNA ↓

- HBeAg halen pozitif, HBVDNA ve ALT dalgalanmalar gösterir
- Karaciğerde aktif inflamasyon ve kronik hepatit bulguları mevcuttur

İmmünlirens Dönemi

- Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir
- Bazı olgularda akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen ataklar olur
- Bu ataklar; - HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitenin remisyona girmesi ile sonuçlanabilirken
 - Bazılarında ise sadece serum HBVDNA'da geçici azalma ile sonuçlanabilir
- Her alevlenme karaciğerde hasarın daha fazla ilerlemesine neden olur
- İmmünlirens dönemi uzadıkça ve ne kadar sık alevlenme olursa

KC sirozu ve HCC görülme olasılığı artar

İmmünlirens Dönemi sonunda

İnaktif Taşıyıcılık Dönemi

- Hastaların %67 -80'inde HBVDNA düşüklüğü veya kaybolması
- Nekroinflamatuvar aktivitenin azlığı yada yokluğu
- HBeAg kaybı ve AntiHBe pozitifliği

HBeAg pozitif Kronik Hepatit

- HBVDNA yüksekliği devam eder
 - HBeAg kaybı gelişmez
 - Tekrarlayan ataklar devam eder
- Karaciğer sirozu
HCC

İnaktif Taşıyıcılık Dönemi

- Bu dönemde olgular HBeAg(-) ve anti-HBe(+) tirler
- Serum HBVDNA negatif yada çok düşük düzeydedir(<2000IU/ml)
- Serum ALT seviyeleri normaldir
- KC histolojisi iyidir ve minimal fibrozis ve hafif şiddette hepatit
- Hastalık bu dönemde kalırsa uzun dönem seyri genel olarak iyidir

İnaktif Taşıyıcılık Dönemi

- Erişkin inaktif HBsAg taşıyıcılarının $\rightarrow$ %15-24'ünde HBeAg(-)KHB gelişir
bunların %1-17'sinde HbeAg reversiyonu
- İnaktif taşıyıcı iken HbeAg- KHB'e dönüş sıklığı $\rightarrow$ 1-3/100 hasta yılı olarak tahmin edilmekte
- Otuz yıllık bir takip çalışmasında HBsAg pozitif sağlıklı kan donörleri ile enfekte olmayan sağlıklı kontroller arasında survival açısından farklılık görülmemiştir
- Bu dönemde immunosupresif tedavilerle veya kemoterapi ile HBV replikasyonu yeniden aktive olabilmektedir
- Spontan HBsAg seroklirensi ; Batı toplumlarında $\rightarrow$ % 0.5-2/yıl
Asya ülkelerinde $\rightarrow$ % 0.05-0.8/yıl olarak bildirilmekte

HBeAg Negatif Kronik Hepatit Dönemi

- Bu dönem %10-30 hastada görülmektedir
- Serum HBVDNA ve ALT düzeyleri yüksektir
- Karaciğerde kronik inflamasyon ve fibrozis mevcuttur
- Bu dönemdeki hastalarda wild tip, prekor ve kor mutasyonlu varyantlar mevcuttur
- Bu hastalar bu nedenle HBeAg üretememekte veya minimal üretmekte ancak replike olabilmektedirler
- KC biyopsilerinde minimal kronik hepatitten ileri evre siroza kadar değişiklik olabilir

HBeAg Negatif Kronik Hepatit Dönemi

- Olgular daha ileri yaşlardadır (>40 yaş)
- Kalıcı spontan remisyon nadirdir ve uzun dönem prognozu HBeAg (+) olgulardan daha kötüdür
- Siroz, HCC veya hepatik dekompanzasyon gelişme riski yüksektir
- Bu dönemde KC sirozu ve HCC gelişmesini önlemek için olgulara tedavi başlanmalıdır
- Antiviral tedaviye daha zor yanıt verirler

	İmmünotoleran Dönem	İmmünlirens Dönem	İnaktif taşıyıcılık Dönem	Reaktivasyon Dönem
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	Dalgalı - ↑
HBVDNA	>10 ⁵ kopya/mL	>10 ⁵ kopya/mL	<10 ⁴ kopya/mL	<10 ⁴ kopya/mL
Histoloji	Normal/Hafif	Aktif	Inaktif	Aktif

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler

İyi Prognozlu Vakalar

- İleri yaşta HBV bulaşının olması
- İmmunklirens döneminin kısa sürmesi veya olmaması
- HBeAg kaybının kısa sürede olması
- Hastalık sırasında HBVDNA'nın düşük düzeylerde seyretmesi
- ALT düzeyinin normal kalması, dalgalanma göstermemesi
- Karaciğer histolojisinin iyi olması

Kötü Prognozlu Vakalar

- Erken yaşta HBV bulaşının olması
- İmmuntoleran fazın uzun sürmesi
- HBeAg serokonversiyonunu ataklar şeklinde/uzun olması
- HBeAg serokonversiyonunu olamaması
- KC histolojisinin kötü olması
- Seyir sırasında serum ALT ve HBVDNA düzeylerinin dalgalanma göstermesi

Prognozda Rol Oynadığı Bilinen Diğer Faktörler

- Virusun genotipi
- Prekor veya kor-promoter varyantların varlığı
- HCV, HDV, HIV ile koenfeksiyonun olması
- Alkol ve sigara kullanımı
- Diabetes mellitus ve obezitenin olması

Sonuç olarak:KHB enfeksiyonunun doğal seyrini bilmek

- Hastalığın önündeki yıllar içinde nasıl seyredeceğini
- Hangi komplikasyonların ne zaman olacağını bilmek
- Hangi hastaların tedavi edileceğine karar vermek
- Tedavisiz hastaların nasıl izleneceğine karar vermek açısından

önemlidir

Sabrınız için teşekkürler.....

