



Akut ve Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Patogenez

Doç.Dr.Özgür Günal

World Health Organization

Health topics Data Media centre Publications Countries Programmes Governance About WHO Search

Media centre

Media centre

- News
- Commentaries
- Events
- Fact sheets**
- Fact files
- Questions & answers
- Features
- Multimedia

Hepatitis B

Fact sheet
Reviewed July 2017

Key facts

- Hepatitis B is a viral infection that attacks the liver and can cause both acute and chronic disease.
- The virus is transmitted through contact with the blood or other body fluids of an infected person.
- An estimated 257 million people are living with hepatitis B virus infection (defined as hepatitis B surface antigen positive).
- In 2015, hepatitis B resulted in 887 000 deaths, mostly from complications (including cirrhosis and hepatocellular carcinoma).
- Hepatitis B is an important occupational hazard for health workers.
- However, it can be prevented by currently available safe and effective vaccine.

Report

— Global hepatitis report, 2017

World Hepatitis Day, 28 July

Key messages

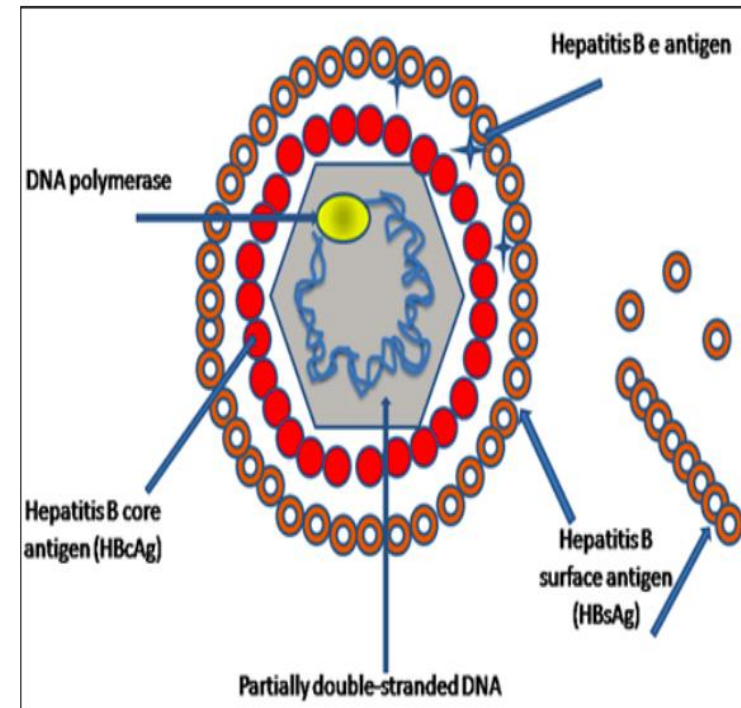
Posters: Eliminate hepatitis

World Hepatitis Day 2017

- Yaklaşık 257 milyon kişi HBV ile infekte
- 2015 yılında yaklaşık 887 000 hasta hepatit B ye bağlı komplikasyonlar nedeni ile hayatını kaybetti,
- *Aşı ile önlenebilir bir enfeksiyon olmasına rağmen HBV enfeksiyonu önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte*
- *Sağlık çalışanları açısından önemli bir mesleki risk*

Hepatit B Virusu

- HBV ;Hepadnaviridae ailesinden hepatotropik bir virüs
- Doğal konağı insan
- Konakta persistan infeksiyon
- Kan dolaşımında tam ve eksik virüs partikülleri şeklinde bulunabiliyor



Hepatit B Virusu

7 farklı protein kodlar

- HBeAg
- HBV Pol/RT (polimeraz revers transkriptaz aktivitesi)
- PreS1/PreS2/HBsAg
- HBx (Transkripsiyon düzenleyicisi)

HBV virüsü 9 farklı genotipe ve çeşitli subtiplere ayrılmaktadır (Bu durum farklı immün cevaplara ve antiviral yanıtlarına neden olmakta)

HBV yaşam döngüsü

HBV nin hepatosite bağlanması

preS1 proteini

Virüs zarfı ve hücre membranı arasında füzyon oluşur ve nükleokapsit Sitoplazmaya salınır

Genomun nükleokapsitten ayrılıp çekirdeğe girmesi

Çekirdekte cccDNA oluşumu

cccDNA viral transkripsiyon için kalıptır.

Pregenomik RNA; e, kor, polimeraz proteinleri

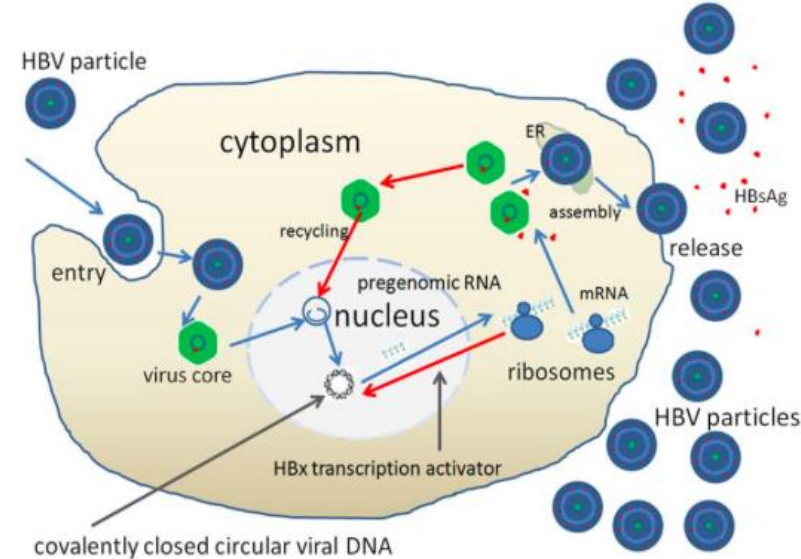
Kısa RNA: x, y, yüzey proteinleri

Pregenom kor partiküllerinin içinde yerleşir, HBV DNA oluşumu

Kor partikülü zarf proteinleri ile çevrilir,

Hepatosit dışına salınır

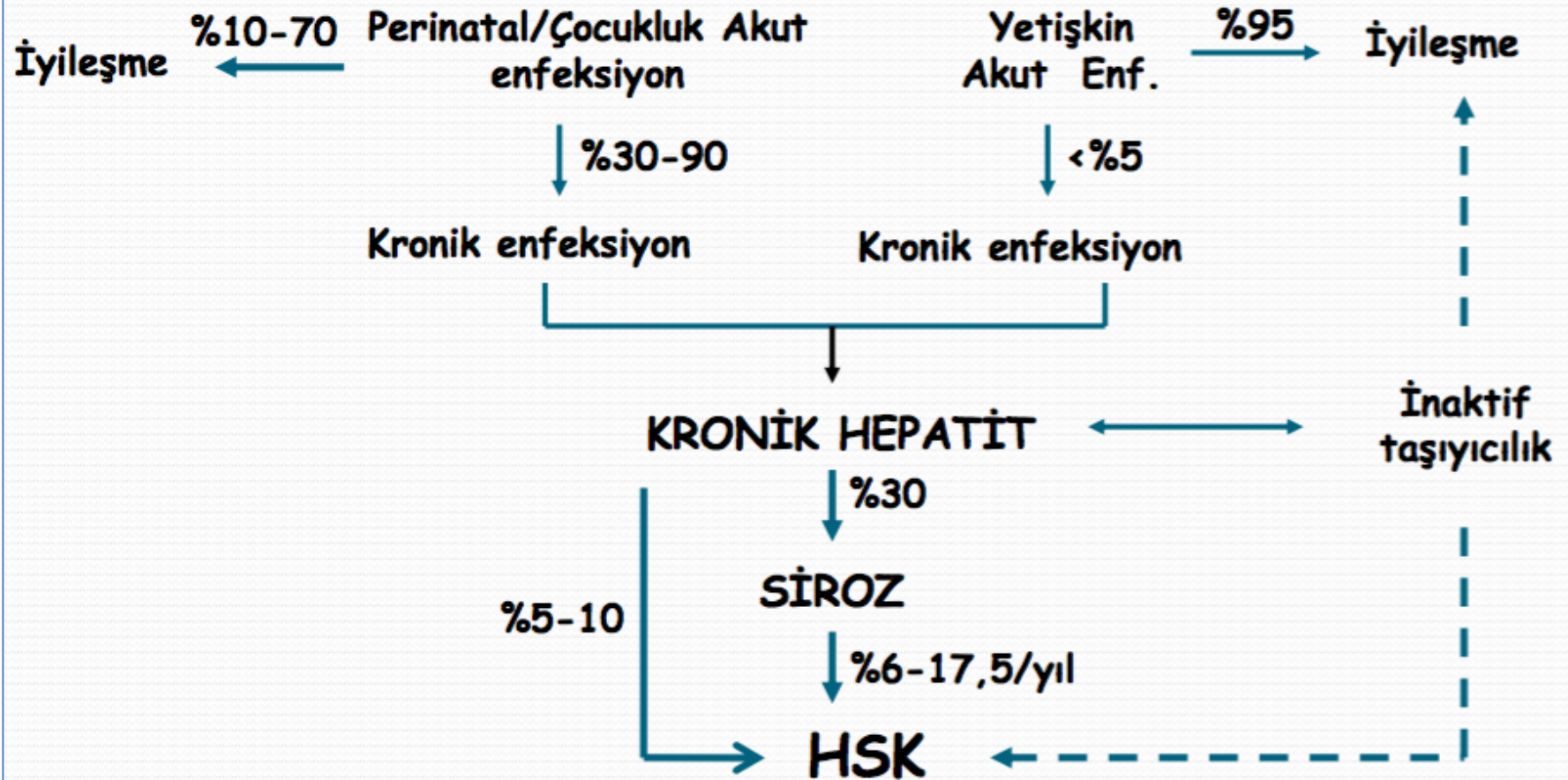
RNA polimeraz ile



cccDNA

- cccDNA oluşumu viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır.
- cccDNA oluşumu infekte hepatositlerde virüs inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte oluşmaktadır.
- cccDNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür ve virüsün antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur.
- İntrahepatik cccDNA miktarı HBe Ag pozitif grupta negatif gruptan 100 kat fazla olduğu gösterilmiştir.
- Mevcut antiviral tedaviler cccDNA'nın supresyonu için yeterli değildir.

HBV Enfeksiyonunun doğal seyri



Hastalığın nasıl seyredeceğini belirleyen ana faktörlerden biri hastanın **enfeksiyon ile karşılaştığı yaştır.**

Yeni doğanlar	→	%90
1-5 yaş arası	→	%20-30
Yetişkinlerde	→	%1-5

HBV sitopatik bir virüs değildir

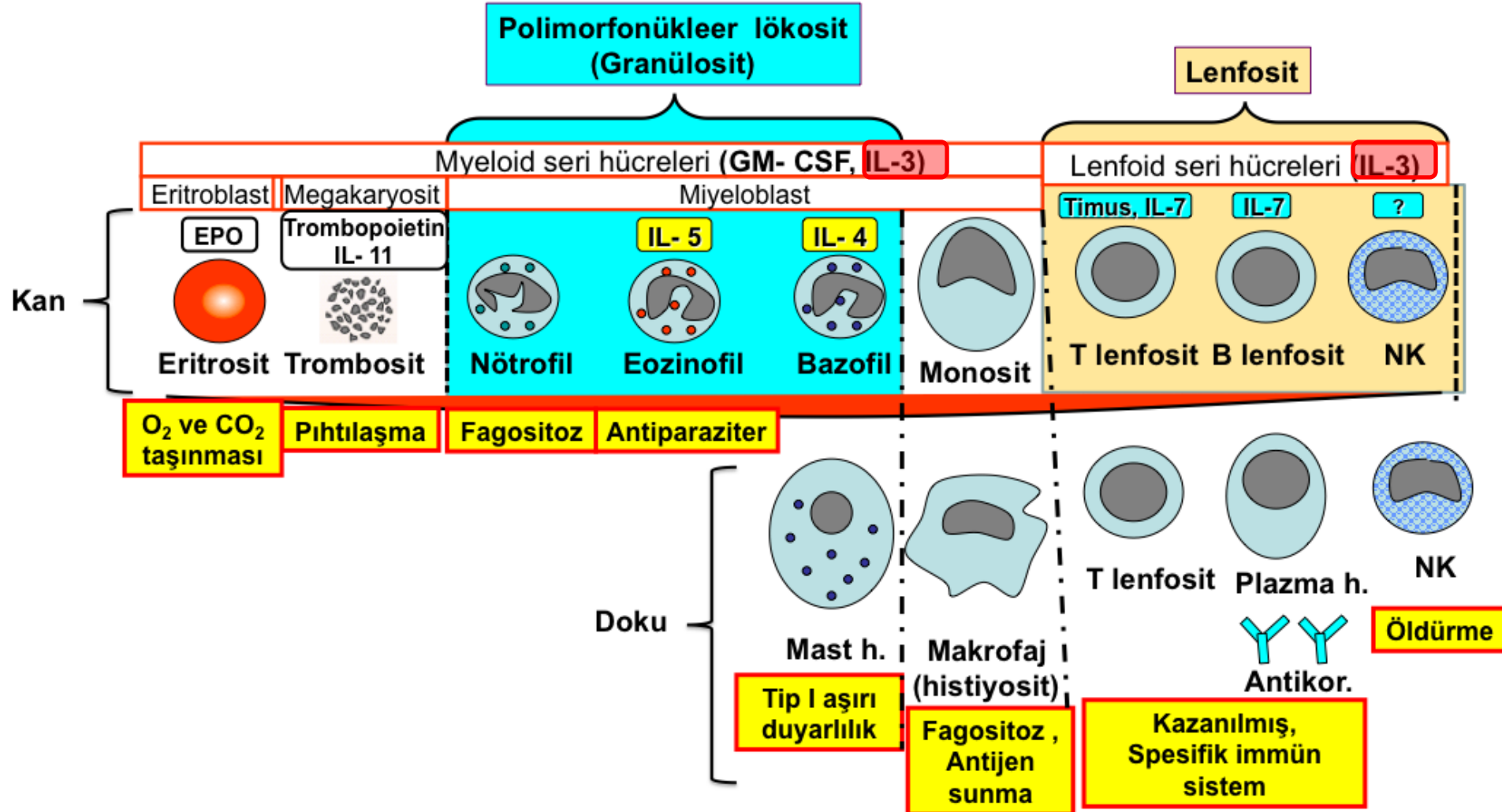


İmmun sistem aracılığı ile

İnfekte Hücreler Ortadan Kaldırılarak Enfeksiyon Sonlanabilir

Nekroinflamasyon Ve Karaciğer Hasarı

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ



Gama interferon



T lenfosit ve makrofajlara öldürme emri verir.

Ayrıca Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunda görev alırlar. (PPD testi Latent TBC enfeksiyonunu göstermek için yapılan bir cilt testidir. PPD yanıtı bir Tip IV aşırı duyarlılık yanıtıdır, hücresel immün yetmezlikte PPD negatif olur).

	Ekstrasellüler Bakteri	İntrasellüler Bakteri	Virüs	Mantar	Parazit
İnterferon α/β	-	-	+++	-	-
NK	-	-	++	-	-
Kompleman	++	-	-	-	-
Nötrofil	+++	-	-	+	+
Makrofaj	++	++	+	+	+
CD4 Th lenfosit	+	++	+	+	+
CD8 Tc lenfosit	-	+	+++	-	-

Akut HBV Enfeksiyonu

- İnkübasyon periyodu 60-180 gün
- Bu dönemde virüs hepatositlere girip replike olur,
- Kendine ait antijenleri üretir(HBsAg, HBeAg, HBcAg),
- Daha fazla hepatositi infekte eder.

Akut HBV Enfeksiyonu

Sağlıklı immun yanıtı olan kişide ; Akut HBV Enfeksiyonu- HBV ye erken yanıt

- Erken dönemde hepatosite giren virusun immun sisteme tanıtımı ile non spesifik immun yanıt kısa sürede gelişir.
- Nötrofiller, dendritik hücreler, makrofajlar, NK hücreleri gibi doğal immune elemanları virus yayılımını geciktirir.

Akut HBV Enfeksiyonu

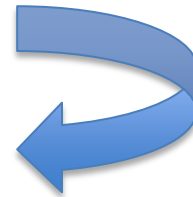
Sağlıklı immun yanıtı olan kişide ; Akut HBV Enfeksiyonu- HBV ye erken yanıt

- HBV infeksiyonunun tamamen ortadan kaldırılması ve replikasyon kontrolü doğal immunité ile sağlanamaz ve,
- İnkübasyonun geç döneminde kazanılmış immun yanıt devreye girer.

Akut HBV Enfeksiyonu

Sağlıklı immün yanıtı olan kişide ; Akut HBV Enfeksiyonu- HBV ye geç yanıt

- T ve B lenfositlerin aracılık ettiği patojen spesifik edinsel immün yanıt virüslerin yok edilmesi için doğal immün yanıtla birlikte hareket eder
- CD4 T lenfositler tarafından üretilen IL-2,IL-4,IL-10, TNF- α ve İnterferon- γ (gama) gibi sitokinler salınır
- Hepatositten salınan IFN gama – alfa
MHC Klas I ve II yi uyarır



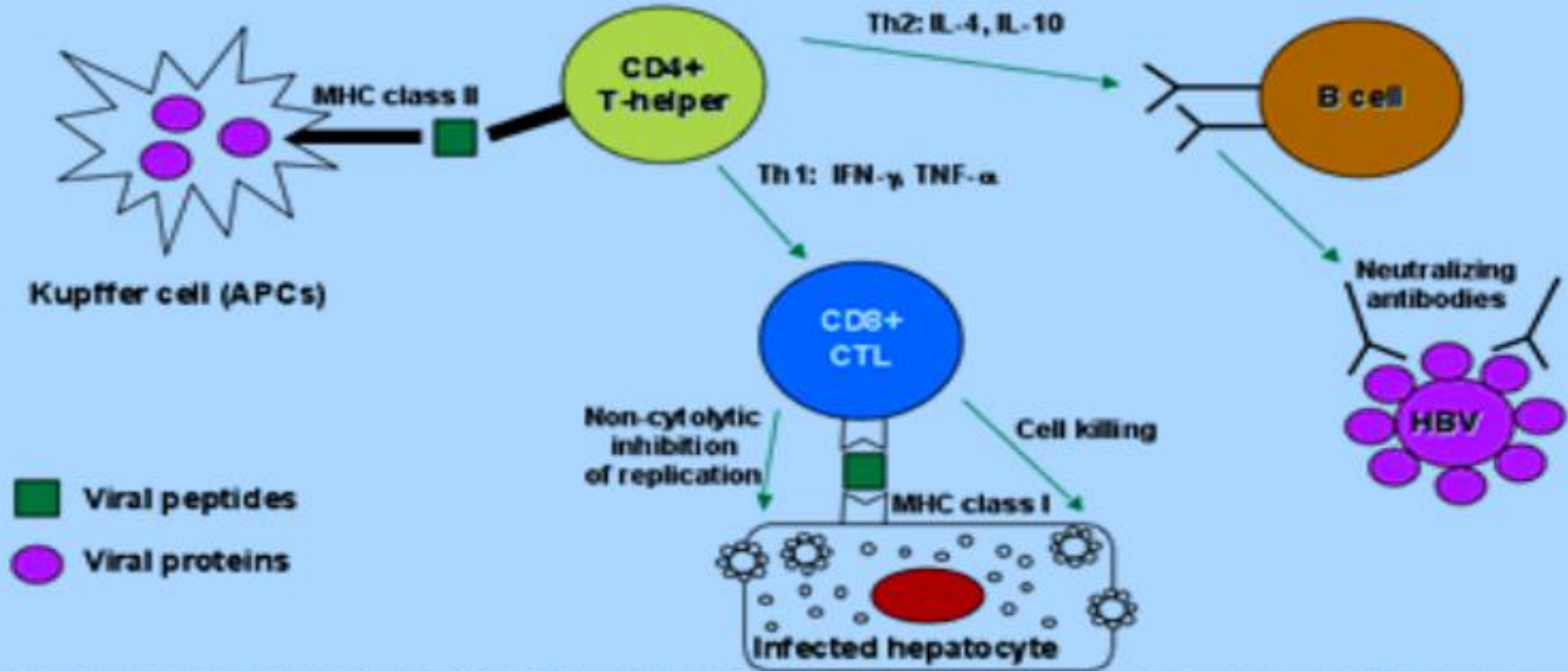
Akut HBV Enfeksiyonu

Sağlıklı immun yanıtı olan kişide ; Akut HBV Enfeksiyonu- HBV ye geç yanıt

- MHC Klas I: HBV nin hücre içindeki antijenlerini hepatosit yüzeyindeki CD8+ T (CTL) hücrelerine tanıtır, CTL ler uyarılmış olur.
- MHC Klas II : HBV nin plazmadaki HBcAg ve HbeAg gibi antijenlerini makrofajlar üzerindeki CD4+ T hücrelerine (T Helper) sunar ve onları hassas hale getirir.

(Major histocompatibility complex (MHC) (Temel doku-uygunluğu bileşeni)

Immunopathogenesis of Chronic Hepatitis B



Adapted from Koziel MJ. Antivir Ther. 1998;3(Suppl 3): 13-24. Review. Reproduced with permission by International Medical Press. Copyright 1998.

Hem CTL uyarılır hem de B hücreleri uyarılarak antikor cevabı sağlanır.

Enfeksiyon sonucu karaciğer hastalığının gelişimi viral özellikler ve konak faktörleri Tarafından belirlenir

Taşıyıcılar ve kronik hepatitlerde

- IFN yetersizliği
- Antijen sunumundaki eksiklik
- T lenfosit cevabında azalma



İmmun cevap yeteri kadar oluşamaz



Virus vücuttan yeteri kadar temizlenemez

Aslında,

- Hastalığın seyrini **CTL** cevabı belirler,

*İyi ve yeterli miktarda oluşursa

hastalık iyileşir

*Yetersiz ise

kronik hepatit

*Şiddetli ve kontrolsüz olursa

fulminan hepatit

CTL lerin ne kadar aktif olduğunun göstergesi serum ALT düzeyidir.

Immun cevabın bazı kişilerde neden yetersiz kaldığı veya bozulduğu
Sorusunun cevabı ise bilinmemektedir.

Akut Enfeksiyon Sonrası

%1-5

%95-99

HBsAg (+)
Anti-HBc IgG(+)
Anti-HBs (-)

HBsAg (-)
Anti HBc IgG (+)
AntiHbs (+)

Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Doğal Bağışıklık-İyileşme

*Akut enfeksiyon sonrası Anti-HBs oluşsa bile, virüs DNA'sı tam olarak eradike edilemiyor. Daha çok immün sistem tarafından baskılanmış halde kalıyor.

*Bu durum özellikle immünsupresif durumlarda önemli

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Evreleri

Immüntoleran faz

HBsAg(+), HBeAg(+), HBVDNA>2000IU/mL, ALT:Normal

Çocuklarda anneden kordon kanıyla çocuğa geçen HBeAg ve HBcAg ye karşı immün tolerans gelişmesi rol oynar.

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

Virus bu nedenle uzun süre (40 yıla kadar) immün sistemden etkilenmeden çoğalmaya devam eder

Kanda HBV DNA yüksektir ve Hepatosit hasarı yoktur, (Biyopsi sonucunda karaciğerde hasar ya yoktur veya çok azdır.)

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Evreleri

İmmünlirens fazı

HBsAg(+), HBeAg(+), Anti Hbe(-), HBVDNA>2000IU/mL,
ALT:Yüksek

Nasıl ve neden başladığı bilinmeyen bu dönemde birden immün sistem aktive olur. HBV ile infekte hepatositlere karşı bir reaksiyon başlar.

İmmünlirenste, genellikle ani hepatosit lizisine bağlı ALT yüksekliği şeklinde bir alevlenme görülür. Bu alevlenme tek bir sefer olabilir veya dalgalanmalar şeklinde seyreden relapslar gösterebilir

HBV DNA'da da artma ve dalgalanmalar izlenir.
Bu arada karaciğerde orta veya şiddetli derecede aktivite gösterir.

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Evreleri

İnaktif taşıyıcı

HBsAg(+), HBeAg(-), Anti HBe(+), HBVDNA<2000IU/mL,
Kantitatif HBsAg<1000, ALT:Normal

HBV ye karşı sınırlı aktif CTL yanıtı gözlenir.

Antiviral baskı yeterlidir, ancak viral temizlenme olmaz ve karaciğer hasarı devam eder (hepatosellüler Ca)

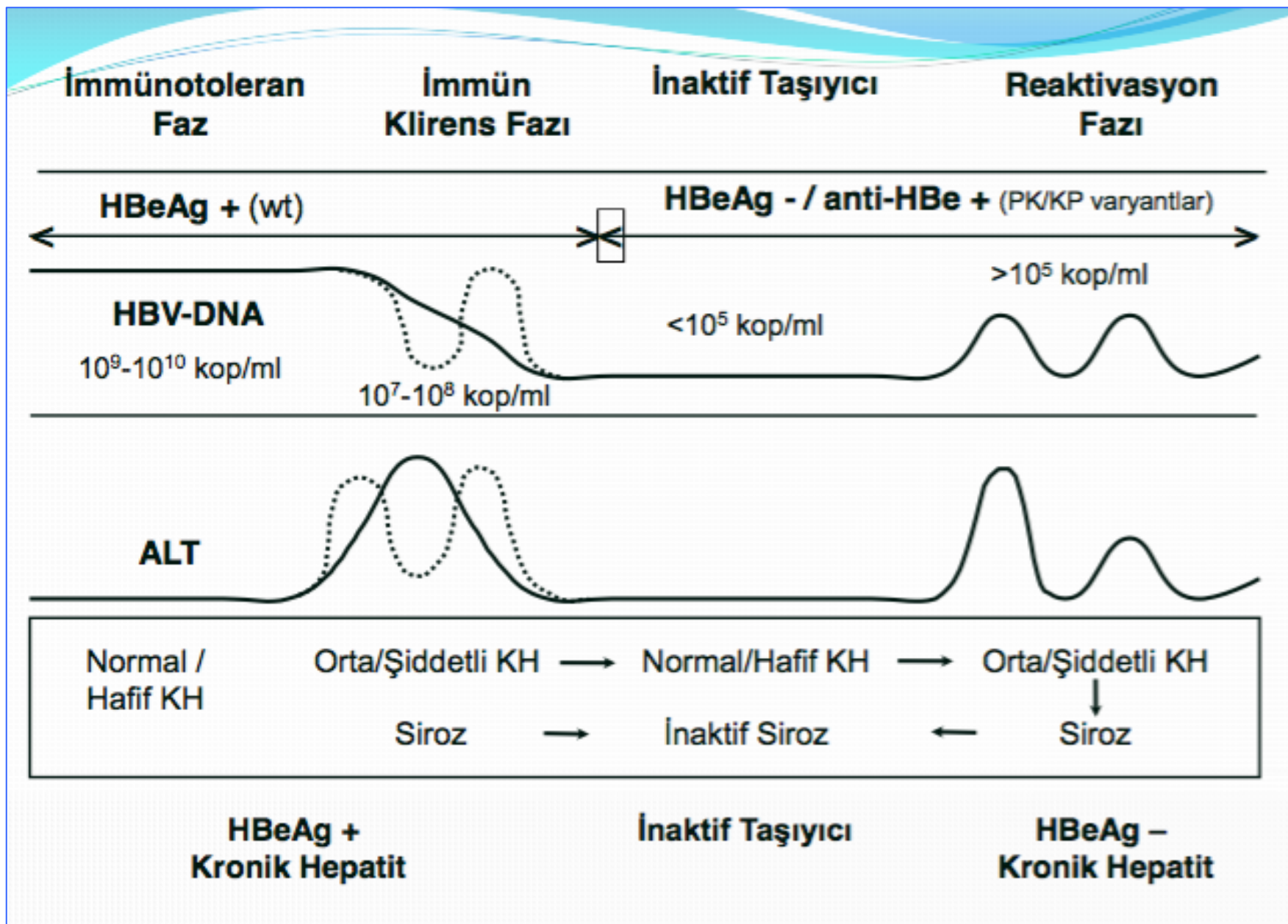
Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Evreleri

HBsAg(+), HBeAg(-), Anti HBe(+), HBVDNA>2000IU/mL,
Kantitatif HBsAg>1000, ALT:N/Y

İmmünreaktivasyon

HBeAg (-) kronik aktif HBV enfeksiyonu evresidir.
HBVDNA yükselir, ALT dalgalanmalar şeklinde seyreder.

Kc biyopsisinde fibrozis evresi; orta-ileri evre olarak çıkar



Viral Persistans mekanizmaları

- HBV aslında yetersiz antiviral yanıt ile karşılaştığı için persiste etmektedir
- HBe Ag düzeyindeki neonatal tolerans, vertikal bulaştan sonraki persistansın en önemli nedeni
- Erişkinde daha karmaşık; T hücre cevabı düşük, viral yük yüksek vb.
- HBV nin ekstrahepatik dokularda yerleşmesi
- Fas ligand hipotezi (CTL aracılı öldürme mekanizmasında bozukluk)
- Viral mutasyonlar

Teşekkürler

