

# Kronik B Hepatitine Yaklaşım ve Tedavi

Aydan Kansu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Kronik B hepatiti enfeksiyonu, tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Yeryüzünde yaklaşık 400 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu vardır ve kronik viral enfeksiyonlar bakımından bakıldığında en sık görülen enfeksiyondur. HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı gelişen kişilerin %25-40'ı, ilerleyen yıllarda siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri ile yaşamlarını kaybederler. HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte HBs ag ve Anti HBs(+) liğinin toplumdaki sıklığına göre ülke ve bölgeler yüksek, orta ve düşük derecede endemik bölgeler olarak ayrılmaktadır. Güney-doğu Asya, Afrika ve Çin yüksek derecede endemik bölgelerdir (HBs ag (+) liği > %10, Anti HBs (+) liği %70-90). Türkiye'de HBs (+)liğinin sıklığının %5 civarında olduğu bilinmektedir; en sık Güney-doğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesinde görülmektedir.

## Bulaş Yolları

HBV, parenteral (kan ve kan ürünleri aktarımı ve damardan uyuşturucu kullanımı sırasında), cinsel temas, perinatal yada vertikal (anneden bebeğe doğum sırasında ya da doğumdan hemen sonra) ve horizontal (uzun süreli yakın temas) yolla bulaşır. Kronik HBV taşıyıcıları, akut ve kronik hepatitli olgular, enfeksiyonun kaynağını oluştururlar; bulaş ve yayılmadan sorumludurlar. Yüksek derecede endemik bölgelerde esas bulaş yolu perinatal iken, düşük derecede endemik bölgelerde parenteral ve cinsel temas yoluyla bulaş ön plandadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu orta derecede endemik bölgelerde ise esas olarak horizontal bulaş ve perinatal bulaş hastalığın yayılmasından sorumludur. Horizontal bulaşın tam olarak nasıl gerçekleştiği bilinmemekle birlikte, çok yakın aile için temasın bunda rolü olduğu, enfekte tükrük gibi vücut salgılarıyla ve çok az miktardaki enfekte kan ile bulaşın gerçekleştiği ileri sürülmektedir.

Bulaş yolu ve virusun alındığı yaş ile hastalığın kronikleşmesi arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Perinatal yolla anneden bebeğe geçen HBV, %90-100 oranında kronikleşirken, çocukluk-ergenlik döneminde karşılaşılmasıyla bu oran %20-30, erişkin dönemde karşılaşılmasıyla ise %1-5 dolaylarına kadar azalmaktadır.

## Doğal Gidiş

HBV enfeksiyonu, hızla çoğalan virus, konakçının karaciğer hücresi ve bağışıklık sistemi arasında geçen devingen bir süreçtir. Kronik HBV enfeksiyonu, düzelme ve alevlenme atakları ile sürer. Kronik HBV enfeksiyonunun birinci evresi "immün tolerans" evresidir; HBV'nin alınmasından sonraki 10-30 yılı kapsar; özellikle erken bebeklik döneminde alınan enfeksiyon sonrası gelişen evredir. Bu evrede hiç bir yakınma ya da klinik bulgu yoktur. Bu nedenle tanı tamamıyla rastlantısalıdır. Konakçının bağışıklık sistemi viruse karşı bir yanıt geliştiremediğinden karaciğer histopatolojik olarak çok fazla hasarlanmamıştır; karaciğer enzimleri normal ya da hafif derecede yüksektir. Ancak virus hızla çoğaldığından HBV DNA çok yüksektir. Çocukluk çağı HBV enfeksiyonunun büyük bir bölümü bu evrededir. Hastalığın 10-30.yılında "immün temizlenme" evresi başlar. Kişinin bağışıklık sistemi ile virus arasındaki etkileşim sonucu enfekte karaciğer hücrelerinde hasarlanma başlar. Karaciğer enzimleri yükselir, bağışıklık sistemi yeterince yanıt oluşturabilirse HBV DNA düzeyi düşer ya da negatifleşir, anti HBe serokonversiyonu gelişir; karaciğer enzimleri normal ya da normale yakın düzeylere iner. Hastalık "inaktif taşıyıcılık" evresine girer. Ancak bu olgularda da karaciğer kanser gelişim riski sürdüğünden belli aralıklarla alfa fetoprotein düzeyi ve karaciğer ultrasonografisi ile yakından izlenmelidir. Ayrıca bu olguların delta virus süperenfeksiyonuna açık oldukları unutulmamalıdır. Bazı hastalarda immün temizlenme evresinde serokonversiyonu gerçekleşmez. Uzun süren ve tekrarlayan hepatit alevlenmeleri sonucunda karaciğer hücrelerinde nekroz gelişir; karaciğer enzimleri yükselir. Bu olgular yılda %2 oranında siroza, %2-5 oranında karaciğer kanserine ilerler. Bazı hastalarda, HBV baskılandıktan bir süre sonra yeniden çoğalmaya başlar, buna "reaktivasyon evresi" denir. ALT ve HBV DNA düzeyleri yükselir. HBe ag halen negatiftir, bu nedenle bu evre "HBe ag negatif kronik B hepatiti" olarak nitelendirilmektedir. Bu dönemde hastalığın kendiliğinden düzelmesi söz konusu değildir. Bu evre genellikle erişkinlerde görülen evredir. Bu doğal süreç erkeklerde, alkol kullananlarda, HCV, HDV gibi diğer viruslarla de enfekte olanlarda ve başka nedenlerle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha kötü ve hızlı ilerler.

## Tedavi

Herhangi bir kesitsel zamanında HBs ag (+) saptanan bir olgu 6 ay süreyle izlenir, HBs ve HBe ag (+) liği sürüyorsa kronik B hepatiti tanısı koyulur. Uygun olan hastalar histopatolojik olarak değerlendirildikten sonra tedaviye alınır. Tedavide amaç belirgin olarak geriye dönüşümsüz karaciğer hastalığı gelişmeden HBV'nin çoğalmasının baskılanmasıdır. Böylece karaciğer hastalığında düzelme başlatılır, virusun tamamen temizlenmesi, hastalığın siroz ve karaciğer kanserine ilerlemesinin önlenmesi ve sağkalımın uzatılması hedeflenir. Etkin tedavi ile kalıcı HBe ag ve HBV DNA kaybı sağlanır. HBe antikör serokonversiyonu gelişir; ALT normal düzeylere iner, karaciğer dokusunda nekroinflamasyonda azalma sağlanır.

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi seçenekleri günümüzde esas olarak interferon alfa (IFN) ve lamivudindir (LAM). IFN gerek erişkinlerde, gerekse çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde en fazla ve en uzun deneyime sahip olduğumuz ajandır. IFN, antiviral, immünmodulator ve antiproliferatif etkiye sahiptir. Antiviral etkisini, virusun hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini baskılayarak gösterir. Hücresel bağışıklık sistemini ve antikör yapımını düzenleme, antijenlerin tanınmasını artırma, doğal öldürücü hücre işlevlerini artırma gibi immünmodulator etkilerinin yanısıra onkojen virusların transforme edici etkisini de baskılaya-

bilme özelliğine sahiptir. 1997 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği çatısı altında bir toplantı gerçekleştirilmiş ve IFN tedavisinin kullanımı konusunda oluşturulan uzlaşma raporu 1999 yılında yayınlanmıştır. Bu uzlaşma raporuna göre 2 yaş üstünde, en az 6 aydır HBs ag ve HBe ag (+) çocuklar tedavi adaydırlar. ALT düzeyi en az normalin 2 katı yüksek olan, HBVDNA (+) olan hastaların tedaviye alınması gerektiği önerilmektedir. Karaciğer biopsisi hastalığın ciddiyeti ve derecesinin belirlenmesi için önemli bir araçtır, yapılmalıdır. Genel kabul gören interferon dozu ise 5-6 MU/m<sup>2</sup>, haftada 3 gün 6 ay süreyle uygulanması şeklinde belirlenmiştir. Interferon alfa tedavisi ile ALT'nin normale gelmesi, HBV DNA kaybı ve Anti HBe serokonversiyonu şeklindeki yanıt oranı %30-35 civarındadır; HBs ag kaybı ise %1 gibi düşük düzeydedir. IFN alfa çocuklarda genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkisi tedavinin başlangıcında, genellikle birkaç hafta süresince görülen ve klinik olarak çok önemli olmayan grip benzeri sendromdur. Geç yan etkileri arasında en önemlisi otoimmünitenin tetiklenebilmesi, tiroid bezi işlev bozukluğuna yol açabilmesidir. Hastalar bu açıdan yakından dikkatle izlenmelidir.

Kronik B hepatiti tedavisinde kullanımı onaylanmış olan ikinci ajan, bir nukleozid analogu olan Lamivudin'dir (LAM). LAM, sitozin ile yarışa girerek HBV DNA yapımını sonlandırır, bu şekilde virusun çoğalmasını engeller. Öncelikle erişkinlerde kullanılmış, tek başına etkisinin IFN etkisine göre daha düşük olduğu görülmüştür. LAM çocuk hastalarda da kullanılmış, güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Tek başına lamivudine kullanımı ile elde edilen HBe Ag serokonversiyon oranı %22 olarak bildirilmiştir. Lamivudinin IFN ile birlikte kullanımı ilk önce erişkinlerde denenmiş, daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (kalıcı yanıt %35 civarında). Çocuklarda da son bir kaç yıldır LAM, birlikte kullanılmaya başlanmıştır; bu konuda deneyimler henüz kısıtlıdır. IFN ile lamivudinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda tek başına IFN kullanımına göre bir üstünlük sağlamadığı görülmüştür. Lamivudine tedavisinin süresi konusu açıklık kazanmamıştır, genel kabul edilen görüş AntiHBe serokonversiyonu gerçekleştikten sonra 6 ay daha LAM tedavisinin devam edilmesinin uygun olacağı yönündedir. Cevap vermeyen hastalarda tedavinin sonlandırılmasıyla HBV DNA yeniden yükselir. Lamivudin'in bir diğer sakıncası da kullanım süresiyle artan ilaca dirençli mutasyonların ortaya çıkabilmesidir.

Gerek interferon, gerek lamivudine tedavisi ile ve gerekse iki ilacın birlikte kullanımı ile istenen ölçüde tedavi başarısının sağlanamaması, olguların yaklaşık 2/3'ünün yanıtızsız kalması, ayrıca söz konusu ilaçların yan etkileri, ilaç direnci gibi olumsuzluklar, kronik B hepatiti tedavisinde yeni arayışları gündemde tutmaktadır. Özellikle yeni nukleozid analogları (Famsiklovir, Adefovir dipivoxil, Entecavir...) üzerinde çalışmalar sürmektedir. Timozin, HBV aşılı, Interlökinler, koloni stimule edici faktörler gibi immun modulator ajanların etkinliği de araştırılmaktadır. DNA aşılı, ribozimler, antisense oligonukleotidler gibi moleküler biyolojik yöntemler ise henüz sadece deneysel düzeyde olan uygulamalardır.

## Kaynaklar

1. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D et al. Lon-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian Multicenter, randomized trial. J Hepatol 2001; 35: 406-11.
2. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. Gut 2000; 46: 715-8.
3. Chan HLY, Tang JL, Tam W, Sung JJY. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. Aliment Pharm Ther 2001; 15: 1899-1905.
4. Dikici B, Özgenç F, Kalaycı AG, Targa S, Özkan T, Selimoğlu A, et al. J Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 127-33.
5. Jara P, Bortolotti F. Interferon a treatment of chronic hepatitis B in childhood: A Consensus Advice based on Experience in European Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29: 163-70.
6. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002; 346: 1706-13.
7. Liaw YF. Therapy of chronic hepatitis B: current challenges and opportunities. J Viral Hep 2002; 9: 393-9.
8. Mazella G, Saracco G, Festi D, Rosina F, Marchetto S, Jaboli F et al. Long-Term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: A prospective randomized trial. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2246-50.
9. Selimoğlu MA, Aydoğdu S, Ünal E, et al. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. Pediatr Int 2002;44:404-8.
10. Sokal E. Drug treatment of pediatric chronic hepatitis B. Paediatr Drugs 2002; 4: 361-9.