

## KRONİK HEPATİT B

Bilger ÇAVUŞ<sup>1</sup>

Aslı ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünyada ülkelere göre farklı prevalanslara sahip olmakla birlikte tüm dünyayı ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunudur. Karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser (HSK) gibi morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıkların zemininde yer alan HBV yıllık 800 bin ölüme yol açmaktadır. Ülkelerin gelişmişlik düzeyi, sosyo kültürel yapı, hijyen koşulları ile HBV enfeksiyonunun sıklığı yakından ilişkilidir. Enfeksiyonun yol açtığı komplikasyonlarla dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olması nedeni ile hastalığın yönetiminin bilinmesi önem arz etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, yol açtığı ekstrahepatik manifestasyonların bilinmesi daha erken tedavi şansı sağlayarak virüsün replikasyonunun baskılanmasına imkan tanıyacaktır.

### EPİDEMİYOLOJİ

Kronik Hepatit B (KHB), tüm dünyayı ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunudur. Nüfus hareketleri, göçler, aşılama stratejileri, sosyoekonomik düzey, hijyen koşulları gibi bir çok faktör HBV'nin toplumlardaki görülme sıklığını etkilemektedir.

Dünyada yaklaşık 240 milyon insanda kronik hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği oldu-

ğu bildirilmektedir(1). HbsAg pozitiflik oranının ülkemizde bölgesel farklılık göstermekle birlikte %2-5 arasındadır (2,3). Ülkemizde Batı'dan Doğu'ya doğru gidildikçe HbsAg prevalansında artış olduğu izlenmektedir. Ülkemizde HbsAg prevalansının; Batı'da %3.47, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %6.72 olduğu bildirilmektedir (2,3). Ülkeler arasında HBV prevalansı farklılıklar göstermektedir; HbsAg pozitiflik oranlarına göre bölgeler  $\geq 8\%$  yüksek, 2-8% orta ve  $\leq 2\%$  düşük endemik bölgeler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre ülkemiz HBV prevalansı açısından orta endemik ülkeler arasında yer almaktadır (4). KHB'lerin en sık nedeni olan HBV ile ilişkili olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2015 yılı verilerine göre tüm dünyada 887 bin ölümün gerçekleştiği bildirilmiştir (5).

HBV'nin bulaştırıcılığı temel olarak perinatal, parenteral ve cinsel ilişki yoluyla olmaktadır. Bu nedenle enfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu yapılmış olan kişiler, damar içi uyuşturucu kullananlar, HBV enfeksiyonu olan kişilerle korunmasız cinsel ilişkiye girenler, HBV ile enfekte kişilerle ortak delici kesici alet kullananlar riskli grubu oluşturmaktadır. Enfekte anneden bebeğine HBV geçişi en fazla perinatal dönemde yani doğum sırasında enfekte kan ve salgıların bulaşması ile olmakla birlikte in utero ve postnatal dönemde de geçiş olabilmektedir (6). Ülkemiz KHB aç-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Bilger ÇAVUŞ, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD. dr\_bilgercavus@yahoo.com

<sup>2</sup> Doç. Dr. Aslı ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD. aslic79@yahoo.com.tr

### ***Diyaliz hastalarında ve böbrek nakilli KHB'li hastalarda tedavi***

KHB, diyaliz ve böbrek nakil hastalarında yaygın bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve önemli morbidite, mortalite nedenlerinden biridir. Tüm diyaliz ve böbrek nakli hastaları HBV belirteçleri açısından taranmalıdır. Aşımaya karşı cevap bozulmuş olabileceğinden, bu hasta grubunda HBV seronegatif hastalara tercihen doz açısından güçlendirilmiş aşı uygulanmalıdır (1). EASL 2017 Hepatit B rehberine göre tedaviye ihtiyaç duyan HBsAg-pozitif diyaliz hastaları ETV veya TAF almalıdır. Tüm HBsAg-pozitif kişiden renal transplant alan hastalara profilaksi veya tedavi olarak ETV veya TAF verilmelidir. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar böbrek transplantasyonundan sonra HBV enfeksiyonu açısından izlenmelidir (1).

### ***Gebelik ve Kronik HBV enfeksiyonu***

HBsAg pozitif annelerin bebeklerine olan bulaşı yani vertikal geçiş ve erken çocukluk döneminde HBV enfeksiyonuna maruz kalma, artmış KHB enfeksiyonu gelişme riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, perinatal dönemde HBV'ün hamile kadınlardan yenidoğanlara geçişinin etkili bir şekilde önlenmesi, KHB'yi önlemek için önemli bir yaklaşımdır(33).Doğum sonrası HBV aşısı ve immünoglobulin uygulanması, perinatal bulaşma riskini azaltmak için önerilmektedir. Bununla birlikte, immünoprofilaksiye rağmen, HBV enfeksiyonu, HBV DNA düzeyi yüksek annelerden doğan çocukların ~% 8,5'inde görülebilmektedir(1,33). Hamilelik sırasında meydana gelen önemli immünolojik değişiklikler bağışıklık sistemi tarafından bebeğin reddini önlemeye yöneliktir. Hamilelik sırasında adrenal kortikosteroidler, östrojen ve progesteron gibi hormonların üretimini artırması göreceli immünoşüprese duruma ve artmış HBV DNA seviyelerine yol açabilmektedir(33).

HBV'nin bebeğe perinatal bulaşma riskini artıran risk faktörleri belirlenmiştir. Gebe annelerde yüksek serum HBV DNA seviyeleri olması ve HBeAg-pozitifliği, özellikle HBV'nin villöz kılcal endotelial hücrelerden intrauterin iletiminde artışı ile birlikte vertikal geçiş riskini arttırmaktadır(1,7,33). Bu nedenle birinci trimestırda tüm gebeler viral seroloji açısından (HbsAg, AntiHbs) taranmalıdır, HbsAg pozitifliği saptanması duru-

munda HBV DNA, HBeAg ve AntiHBe düzeyleri de belirlenmelidir. HBV DNA düzeyleri >200.000 IU/ml veya HBsAg düzeyleri > 4 log<sub>10</sub> IU/ml olan tüm gebe kadınlarda TDF ile antiviral profilaksi gebeliğin 24-28. haftalarında başlamalı ve doğumdan sonra 12 haftaya kadar devam etmelidir. Gebelikten önce de NA tedavisi altında olan kadınlarda ETV veya diğer NA'ları, TDF ile değiştirilmelidir (1,7,33).

Emzirme döneminde NA tedavisinin güvenliği belirsizdir. HBsAg anne sütünde saptanabilir, ancak HBsAg-pozitif annelerde emzirme bir kontrendikasyon olarak görülmemektedir. TDF ile tedavi edilen kadınların anne sütünde tenofovir konsantrasyonlarının saptandığı bildirilmiştir, ancak oral biyoyararlanımı sınırlı olduğundan bebekler yalnızca küçük konsantrasyonlara maruz kalmaktadır (1).

### ***Sonuç***

Hepatit B virüsü (HBV) yol açtığı siroz, hepatosellüler kanser (HSK) gibi hastalıklarla morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. HbsAg pozitif kişi sayısının dünyada 240 milyon olduğu bilinmektedir. Ülkemiz de HBV açısından orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Temel bulaş yolları perinatal, parenteral ve cinsel ilişki ile olan HBV'den korunmada aşılama programları önem arz etmektedir. Kronik Hepatit B'nin tedavisinde günümüzde temel olarak nükleot(z)id analogları ve interferon alfa kullanılmaktadır. Mevcut tedavilerle HBV DNA düzeyleri baskılanmakla birlikte fonksiyonel kür olarak tanımlanan HbsAg kaybına nadir olarak erişilebilmektedir.

### ***KAYNAKLAR***

1. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection European Association for the Study of the Liver Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398.
2. Mıstık R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. Klimik Dergisi, 2007; 20 (özel sayı 1): 61-3.
3. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoğlu S, Ergönül Ö. A Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey, The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2010. October 29 November 2 2010, Boston USA, Poster No: 789, Hepatology Vol 52 S1:697 A. [http://www.tasl.org.tr/files/file/tasl\\_Ulusal\\_Hepatit\\_](http://www.tasl.org.tr/files/file/tasl_Ulusal_Hepatit_)

- sikligi\_Calismasi.pdf
4. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B Norah A. Terrault, Natalie H. Bzowej, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, and M. Hassan Murad HEPATOLOGY, 2016.
  5. World Health Organization. Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html)
  6. Prof. Dr. Ayşe Willke Topçu, Prof. Dr. Güney Söyletir, Prof. Dr. Mehmet Doğanay Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı Cilt 2 2008 Nobel Tıp Kitabevleri.
  7. Kronik Viral Hepatit Çalıştay Katılımcıları Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.
  8. Lydia S. Y. Tang, Emily Covert, Eleanor Wilson, Shyam-Kottiril Chronic Hepatitis B Infection A Review JAMA May 1, 2018 Volume 319, Number 17.
  9. Catherine MN Croagh, John S Lubel Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship World J Gastroenterol 2014 August 14; 20(30): 10395-10404.
  10. Noele P. Nelson, Philippa J. Easterbrook and Brian J. McMahon Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease Clin Liver Dis. 2016 November ; 20(4): 607–628. doi:10.1016/j.cld.2016.06.006.
  11. S. K. Sarin, M. Kumar, G. K. Lau, Z. Abba, H. L. Y. Chan, C. J. Chen, D. S. Chen, H. L. Chen, P. J. Chen, R. N. Chien, A. K. Dokmeci, Ed Gane, J. L. Hou and et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update Hepatol Int (2016) 10:1–98 DOI 10.1007/s12072-015-9675-4.
  12. NA Terrault, AS Lok, BJ McMahon, KM Chang, JP Hwang, MM Jonas, RS Brown Jr, Bzowej, Wong Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance Hepatology. 2018 April ; 67(4): 1560–1599. doi:10.1002/hep.29800.
  13. Johan Westin, Soo Aleman, Maria Castedal, Ann-Sofi Duberg, Anders Eilard, Björn Fischler, Christian Kampmann, Karin Lindahl, Magnus Lindh, Gunnar Norkrans, Stephan Stenmark, Ola Weiland & Rune Wejstål Management of hepatitis B virus infection, updated Swedish guidelines Infectious Diseases, 2020; VOL. 52, NO. 1, 1–22.
  14. Wai-Kay Seto, Ying-Ru Lo, Jean-Michel Pawlotsky, Man-Fung Yuen Chronic hepatitis B virus infection The Lancet.com Vol 392 November 24, 2018.
  15. Giovanna Fattovich Natural History and Prognosis of Hepatitis B Seminars in liver disease/volume 23, number 1, 2003.
  16. Monika Pazgan-Simon, Krzysztof A. Simon, Ewa Jarowicz, Katarzyna Rotter, Anna Szymanek-Pasternak, Jolanta Zuwała-Jagiełło Hepatitis B virus treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduces the risk of cancer recurrence Clin Exp HEPATOL 2018; 4, 3: 210–216.
  17. Yong-Wei Li, Feng-Cai Yang, Hui-Qiong Lu, and Ji-ong-Shan Zhang Hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface protein World J Gastroenterol. 2016 Feb 14; 22(6).
  18. Christopher Koh, T. Jake Liang Settling the “score” with liver cancer Journal of Hepatology 50 (2009) 7–9.
  19. Dr. Ulus Salih Akarca Hepatit B Virüsü Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları Turkiye Kli niki le ri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2010;3(1):16-23
  20. George V. Papatheodoridis, George N. Dalekos, Cihan Yurdaydin, Maria Buti, John Goulis, Pauline Arends, Vana Sypsa, Spilios Manolakopoulos, Giampaolo Mangia, Nikolaos Gatselis, Onur Keskin, Savvoula Savvidou, Bettina E. Hansen et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir Journal of Hepatology 2015 vol. 62 j 363–370.
  21. Abülkadir Kaysı, Kamil Adalet, Ahmet Kaya Bilge, M. Akif Karan, Emine Koçyiğit, Nevrez Koylan, Fehmi Mercanoğlu and et al. İç Hastalıkları (Semiyojisi), Alfa Basın yayın dağıtım, İstanbul, 2007.
  22. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease 10th Edition Volume 2, 2010.
  23. Robert J. Fontana Evaluation of the Patient with Chronic Hepatitis B Clinical Liver Disease, Vol. 2, No. 1, February 2013.
  24. Steven-Huy B. Han Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B Clin Liver Dis 8 (2004) 403–418
  25. Victor Virlogeux Christian Trépo Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis B Infection Current Hepatology Reports <https://doi.org/10.1007/s11901-018-0403-0> (2018).
  26. Wen-Juei Jeng, Anna S. Lok Should treatment indications for chronic hepatitis B be expanded? Clinical Gastroenterology and Hepatology 24 April 2020.
  27. Asselah T, Lada O, Moucari R, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis B. Clin Liver Dis. 2007;11(4):839-849.
  28. Rijckborst V, Janssen HL. The role of interferon in hepatitis B therapy. Curr Hepat Rep. 2010;9(4):231-238.
  29. Florian van Bömmel Thomas Berg Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B Intervirology 2014;57:171–180.
  30. Fabien Zoulim, Stephen Locarnini Management of treatment failure in chronic hepatitis B Journal of Hepatology 2012 | S112–S122.
  31. Rohit Loomba and T. Jake Liang Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions Gastroenterology. 2017 May; 152(6): 1297–1309.
  32. Cihan Yurdaydin, Zaigham Abbas, Maria Buti, Markus Cornberg, Rafael Esteban, Ohad Etzion Edward J. Gane, Robert G. Gish, Jeffrey S. Glenn, Saeed Hamid, Theo Heller, Christopher Koh, Pietro Lampertico, Yoav Lurie, Michael Manns, Raymundo Parana, Mario Rizzetto, Stephan Urban, Heiner Wedemeyer, on behalf of the Hepatitis Delta International Network (HDIN) Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy Journal of Hepatology 2019 vol. 70.
  33. Jie Li, Matthew S. Chang, Tram T. Tran and Mindie H. Nguyen Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy J Clin Gastroenterol 2017.