

HEPATİTİS B VİRUS (HBV) İNFEKSİYONLARININ İMMUNOLOJİSİ

Emin Tekeli*

Diler Coşkun**

HBV, Hepadnaviridae familyası içinde yer alan, oldukça kompleks yapıya sahip bir DNA virusudur (13,32). HBV ile karşılaşan seronegatif erişkinlerin % 60 - 70'i transient subklinik infeksiyon geçirmekte, % 20 - 30'unda klinik olarak belirgin akut hepatit tablosu görülmekte, % 1 oranında ise fulminan seyir gelişmektedir. Yaklaşık % 10 vak'ada kronik taşıyıcılık oluşmaktadır (22). Anikterik (subklinik) hepatit geçiren erişkinlerde, kadınlara nazaran erkeklerde kronikleşme daha yüksektir (33). Eğer virus perinatal dönemde alınmışsa, kronikleşme % 90 kadardır (37).

Kronik taşıyıcıların bir kısmı klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik olarak karaciğer hastalığına ait bulgular gösteren ve «kronik tip B hepatiti» olarak adlandırılan gruptur. Büyük bir çoğunluğu ise karaciğer hastalığına ait bulguları olmayan «asemptomatik taşıyıcılar»dır (22,30).

Aynı etkenle infekte olmuş bireylerin bir kısmında antikor gelişmesi, bir kısmında gelişmemesi ve farklı klinik tablolar sergilemesinin nedenleri çeşitli araştırmalara konu olmuş; HBV infeksiyonlarında konağın immun sistemine yönelik çalışmalar yıllardan beri süregelmiştir.

HBV infeksiyonlarının immünolojisi ile ilgili aydınlatılmış noktalar olmasına rağmen, bugün için bilinmeyen yönleri oldukça fazladır.

HBV, direk sitopatik bir virus değildir. Karaciğer harabiyeti, infekte hepatositlerin konağın immun sistemi tarafından lize edilmesiyle oluşur (3,15,23,27).

* Ankara Üniversitesi, İbn-i Sina Hastanesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Ankara Üniversitesi, İbn-i Sina Hastanesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı.

Akut Viral hepatit (AVH)'te inflamatuvar cevap, doğal öldürücü ve sitotoksik T lenfositlerince oluşturulur (16). Doğal öldürücü hücre aktivitesi α -İnterferon tarafından indüklenir. Major histokompatibilito kompleksi (MHC) Sınıf 1 antijenlerinin hepatosit membranına ekspresse olmasıyla, infekte hepatositler immun sistem hücrelerince tanınır hale gelir (7,15,30). Bu ekspresyonda yine interferon önemli rol oynar. Ayrıca interferon varlığının anti-viral bir durum yaratacağı ve infekte olmamış rejenere olan hepatositleri koruyacağı düşünülmektedir (15,38).

AVH'te T lenfosit alt gruplarına yönelik çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiş; bu çalışmalarda T_8 (süpresör-sitotoksik) lenfositlerinin arttığı, buna bağlı olarak ta T_4 (yardımcı-indükleyici)/ T_8 lenfosit oranının düştüğü görülmüştür. AVH'te T_8 hücre artışının süpresör T lenfositlerince olmayıp, sitotoksik T lenfositlerince oluşturulduğu bildirilmektedir. Sitotoksik T lenfositleri, infekte hepatositleri lize etmektedir. Hastalığın iyileşme dönemine doğru T_8 lenfositler azalmaya başlamakta, T_4/T_8 oranı dönmekte ve anti-HBs oluşarak iyileşme gerçekleşmektedir (3,6,36).

Fulminan hepatit'in ise aşırı immun cevap ile oluşabileceği düşünülmektedir. Bu durumda virus daha hızlı temizlenmekte, anti-HBs ve anti-HBe titreleri artmakta ,virusun çoğalması durmaktadır. HBsAg düzeyi düşük ya da ölçülemeyecek titrededir. Tanı sadece anti-HBc-IgM titresine göre konulabilir. Ayrıca fulminan hepatit'te immun kompleks hastalığını düşündüren bulgular olabilir. Bu, genellikle prodromal evrede ateş, ürtiker, artraljinin bulunduğu serum hastalığına benzer bir tablo şeklindedir (33).

Fulminan Hepatit'te HBsAg'e karşı gelişen aşırı immun cevabın, masif karaciğer nekrozunu açıklayabileceği öne sürülmüştür (14).

Kronik taşıyıcılığın nedeni henüz net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, konağın hücresel ve humoral immun sistemleriyle yakından ilgili olduğu düşünülmektedir.

AVH'te karaciğer hücre hasarı, HBcAg'e spesifik T hücrelerince oluşturulmakta, kronik taşıyıcılarda ise T hücrelerinin zarf polipeptidlerini tanınmasında bozukluk olduğu öne sürülmektedir (1). HBV ile karşılaştıktan sonra rölatif olarak T hücre yetersizliği olanlarda, örn : Yeni doğan döneminde ve ileri yaşta infekte olanlar, Down sendromlular ve maligniteliler, süpresif ve sitotoksik tedavi görenler, homoseksüeller, semptomatik HIV infeksiyonlular, taşıyıcı kalma oranı yüksektir (1,27,33).

HBV'una bağı kronik karaciğer hastalıklarında, T lenfosit alt gruplarına yönelik çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiş ve bu kişilerde T₄ lenfositlerinin azaldığı (3,6,11,29), T₈ lenfositlerinin arttığı ve T₄/T₈ lenfosit oranının düştüğü görülmüştür (3,4,6,11,29). Kronik karaciğer hastalığı olanların periferik venöz kanlarında T₈ hücrelerinin artışının yanında, in vivo olarak ta karaciğer «piece-meal» nekrozu etrafındaki hücrelerin başlıca T₈ lenfositler olduğu gösterilmiştir (1,12,26). Karaciğer hücre harabiyeti varlığında T₈ hücrelerin başlıca sitotoksik lenfositler ,karaciğer harabiyetinin bulunmadığı asemptomatik taşıyıcılıkta ise süpresör lenfositler olduğu öne sürülmektedir (2,11).

Literatürde, kronik aktif hepatit'te T lenfosit alt gruplarının normal bulunduğunu bildiren çalışmaya da rastlanılmıştır (31).

Casini ve grubu, karaciğer hasarı bulunan ve bulunmayan HBsAg taşıyıcılarında in vitro lenfosit transformasyon testi gerçekleştirmişler. HBsAg'ne karşı lenfosit cevabının karaciğer hasarı ile ilgili olduğu kanaatine varmışlardır (10).

Alexander ve grubu, kronik hepatitlerde T lenfosit alt gruplarının konağın immünregülatör durumu hakkında zayıf bir gösterge olduğunu, T lenfosit kantitatif değerlerine yansımayan süpresör T lenfositlerinin fonksiyonel bozukluğu olabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Nitekim Ferrari ve grubu, kronik HBV infeksiyonunda HBcAg ve HBeAg'e karşı T hücre cevap düzeyinin akut infeksiyondakinden düşük olduğunu tespit etmişlerdir (18).

Barnaba ve grubu ise, kronik taşıyıcılarda anti-HBs sentezlemede yetersiz kalan spesifik B hücre defekti olabileceğini öne sürerlerken (5). Yamaguchi ve grubu, T lenfositlerince anti-HBs sentezini spesifik olarak inhibe eden bir maddenin salgılandığını göstermişlerdir (40).

İnterlökin-2, T lenfositlerinin immünregülatör fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir lenfokindir. Ding-feng ve grubu, AVH hariç tüm HBV infeksiyonlarında interlökin-2 düzeyinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. İnterlökin ile muamele edildiğinde kronik aktif hepatit'te invitro anti-HBs sentezinin başladığı gözlenmiş olmakla beraber, HBV infeksiyonlarında, interlökin-2 aktivitesi ile anti-HBs sentezi arasında korelasyon gösterilememiştir (14).

Kronik HBV infeksiyonlarında İnterferon eksikliği kanıtlanmamış olsa da, İnterferon düzeyinin yetersiz olabileceği bildirilmektedir. Nitekim, kronik HBV infeksiyonlu bireylerin bir kısmı İnterferon tedavisinden fayda görmekteyken, neonatal dönemde infekte olanlar, HIV ko-infeksiyonu bulunanlar, immünsüpresif ilaç kullananlar ve immu-

nitelerinde spesifik defekt bulunanlar, İnterferon'a cevap vermezler (25). Bazı yazarlara göre de, immun yetmezliğe ait başka bulgular olmaksızın, sadece İnterferon eksikliğinin toplumda bu kadar sık olma olasılığı mantığa aykırı bulunmaktadır (1).

Aseptomatik HBsAg taşıyıcılığı durumunun HBV'na spesifik immun tolerans ile, ya da bireyin immun sisteminin virüsü elimine etmesindeki başarısızlık nedeniyle olduğu düşünülmektedir (31).

Literatürde aseptomatik taşıyıcılara yönelik çalışmaların daha az olduğu ve bir çoğunun kronik hepatitlerle birlikte değerlendirildiği dikkatimizi çekmiştir.

Sadece aseptomatik taşıyıcıların T lenfosit alt gruplarına yönelik gerçekleştirilen çalışmaların çoğu, bunlarda T lenfosit kantitatif değerlerinin normal olduğunu göstermektedir (31,36).

Chu ve grubu, anti-HBe pozitif aseptomatik taşıyıcılarda T lenfosit alt gruplarının normal olduğunu, ancak HBeAg pozitif aseptomatik taşıyıcılarda T süpresör lenfositlerinin arttığını ve T₄/T₈ lenfosit oranının düştüğünü bildirmişlerdir. HBeAg pozitif aseptomatik taşıyıcılarda T₄ lenfositlerinin azalması, T₈ lenfositlerinin artması ve T₄/T₈ lenfosit oranının kronik aktif hepatitlerdeki gibi düşük bulunması, araştırmacılara T lenfosit alt grup değişikliklerinin tek başına etkili olmasa bile kronik hepatit gelişiminde primer immunolojik süreç olarak yer aldığını düşündürmüştür (11).

Tarafımızdan gerçekleştirilen bir çalışmada HBeAg pozitif veya anti-HBe pozitif aseptomatik taşıyıcılarda T lenfosit alt grupları normal bulunmuş ve T lenfosit alt grup değişikliklerinin aseptomatik HBsAg taşıyıcılığı patogenezinde rol oynamadığı sonucuna varılmıştır.

Aseptomatik HBsAg taşıyıcılarında T lenfosit kantitatif değerleri dışında, kalitatif değerleri de araştırılmıştır.

Burek ve grubu, aseptomatik taşıyıcılarda Lokal Xenogeneik-Greft-Versus-Host (GVH) reaksiyonu ile T lenfosit fonksiyonlarını değerlendirmişler ve taşıyıcıların çoğunda lokal GVH reaksiyon bozukluğuna yol açan immun imbalans mevcudiyetinden bahsetmişlerdir. Yazarlar, taşıyıcılarda T lenfositlerinin HBsAg'ni tanıma kapasitelerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (9).

Ding-feng ve grubu da, aseptomatik HBsAg taşıyıcılarında süpresör hücre aktivitesinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak PPD ile indüklenmiş hücre proliferasyonu üzerine süpresör hücre aktivitesi aseptomatik taşıyıcılarda normal bireylerdekine benzer bulunmuş-

tur. Bu bulgular, süpresör hücre defektinin HBsAg'ne spesifik olduğunu, kronik taşıyıcılıkta immun yetmezlik mevcutsa, bunun çok spesifik mekanizmalarla gerçekleştiğini düşündürmektedir (14).

Iraburu ve grubu ise, sağlıklı ve HBV-DNA negatif taşıyıcılarda T süpresör lenfosit aktivitesini normal bulduklarını bildirmişlerdir (23).

Vento ve grubu, asemptomatik taşıyıcıların periferik kanlarında HBV'nun nükleokapsid determinatlarına reaktif T hücrelerinin varlığını göstermişlerdir. Asemptomatik taşıyıcılarda karaciğer hücre hasarının olmayışı, T hücre sitolitik mekanizmalarında defekt olabileceği fikrini doğurmuştur (39).

Sylvan ve grubu, asemptomatik taşıyıcılarda ve doğal immun bireylerde T ve B lenfositlerini in vitro olarak düşük doz HBsAg ile karşılaştırmışlar ve asemptomatik taşıyıcıların T lenfositlerinde kalitatif defekt gösteremedikleri gibi, B lenfositlerinin de in vitro anti-HBs sentezlediğini tespit etmişlerdir. İn vivo HBsAg'ne karşı antikor oluşurulamamasında değişmiş immun cevapsızlığın rol alabileceğini bildirmişlerdir. Asemptomatik taşıyıcılar ile doğal immun bireylerde, in vitro anti-HBs sentezlenmesinde kantitatif fark gözlenmemiş olmakla beraber, spesifik antikordaki kalitatif fark olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca in vitro yüksek konsantrasyonlardaki HBsAg'nin spesifik B hücre aktivasyonu üzerine süpresif etki gösterdiği gözlenmiş, in vivo cevabın da bu şekilde olabileceği, yüksek doz HBsAg karşısında immun-regülatör hücrelerin süpresif yönde etki gösterebileceği öne sürülmüştür (35).

Ayrıca asemptomatik taşıyıcılarda HBsAg'ne karşı anti-HBs oluştuğu, ancak bunun koruyucu olamayacak kadar düşük titrede bulunduğu ve immun kompleksler oluşturduğundan bahsedilmektedir (35). Normalde fazla antijen elimine edilebildiği halde, immun komplekslerin immun sistemi baskılayıcı rol oynadığı ve taşıyıcılığın presipite edildiği bildirilmektedir (21).

Görüldüğü gibi, HBV infeksiyonlarında, özellikle de kronik şekillerinde immun sistem oldukça komplekstir. Kronikleşmenin nedenini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilmiş çeşitli araştırmalara rağmen, kesin neden halen bilinmemektedir. Son günlerde bazı kişilerin HBV'nu tolere etmeleri ya da vücuttan elimine edememelerinde genetik faktörlerin de rol oynadığı fikri yoğunluk kazanmaktadır (8,19, 28,34). Nitekim organizmada herhangi bir antijene karşı immun cevabın nicelik ve nitelik olarak immun cevap genlerince kontrol edildiği,

bunun da major histokompatibilite gen kompleksi üzerinde yer aldığı bilinmektedir (24). Farelerde HBsAg'nin a ve d determinantlarına karşı T hücre bağımlı antikor cevabının, insandaki MHC genlerinin eş-değeri olan H-2 genlerince regüle edildiği gösterilmiştir (8,28).

Konağa ait faktörler dışında Ehata ve grubunca, asemptomatik taşıyıcılıkta değil ama kronik karaciğer hastalığında HBV genlerinde mutasyon tespit edilerek, bu haliyle virusun sitotoksik T lenfositlerine immunolojik bir hedef oluşturduğu, bunun da hastalığın patogenezinde rol alabileceği öne sürülmüş (17); Gerken ve grubunca da kronik hepatitlerde HBV'nun defektif formu gösterilmiştir (20).

Sonuç olarak, HBV infeksiyonlarının immunolojisi ile ilgili önümüzde katedilmesi gereken yolun çok uzun olduğu; özellikle kronikleşmenin nedenleri araştırılırken konağa ait parametrelerden genetik faktörler ile etkene ait çeşitli faktörlerin de göz ardı edilmemesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

ÖZET

HBV, direk sitopatik bir virus değildir. Karaciğer harabiyeti, konağın immun sistem hücrelerince gerçekleştirilmektedir. Kronikleşmenin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, bugün için konağın hücre ve humoral immun sistemleri sorumlu tutulmaktadır.

Anahtar kelimeler : Hepatit B Virusü, İmmun sistem.

SUMMARY

Immunology of Hepatitis B Virus (HBV) Infections

HBV is not a directly cytopathic virus. Liver damage is mediated by the immune system cells of the host. Although the reason of chronicity is not known, the cellular and humoral immune systems of the host are thought to be responsible.

Key words : Hepatitis B Virus, Immune system.

KAYNAKLAR

1. Alexander GJM : Immunology of Hepatitis B virus infection. British Medical Bulletin 46 : 354-67, 1990.
2. Alexander GJM Mondelli M et al : Functional characterization of peripheral blood lymphocytes in chronic HBsAg carriers. Clin exp immunol 63 : 498-507, 1986.

3. Barnaba V Levrero M et al : T cell subsets in the hyporesponsiveness to HBsAg and antigen-specific suppressor lymphocytes in chronic HBV infection. *Clinical Immunology and immunopathology* 34 : 284-95 1985.
4. Barnaba V Musca A et al : Relationship between T cell subsets and suppressor cell activity in chronic HBV infection. *Clin exp immunol* 53 : 281-8, 1983.
5. Barnaba V Valesini G et al : Immunoregulation of the in vitro anti-HBs synthesis in chronic HBsAg carriers and recently boosted anti-hepatitis B vaccine recipients. *Clin exp immunol* 60 : 259-66, 1985.
6. Barnaba V Zaccari C et al : Immunoregulatory T cells in HBV induced chronic liver disease as defined by monoclonal antibodies. *Clin immunol immunopathol* 26 : 83-90, 1983.
7. Bertoletti A Ferrari C et al : HLA class 1 restricted human cytotoxic T cells recognize endogenously synthesized HBV nucleocapsid antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 10445-9, 1991.
8. Bowry TR ; Immunoregulation, in : *Immunology simplified*, 2nd ed ,ELBS, Oxford University Press, 1986, pp : 66-73.
9. Burek B Burek V et al : Local xenogeneic greft-versus-host reaction : a measure of T cell function in asymptomatic HBsAg carriers. *J clin lab immunol* 27 : 69-72, 1988.
10. Casini A Alberti A et al : Cell-mediated immunity to HBcAg in chronic HBV infection. *Brief scientific reports* 88 : 494-8, 1987.
11. Chu Chia-Yung, Liaw Yun-Fan : Peripheral T cell subsets in asymptomatic HBV carriers. *Cellular immunology* 98 : 533-7, 1986.
12. Desmet VJ : Immunopathology of chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 38 : 14-21, 1991.
13. Dienstag JL Wands JR Isselbacher KJ : Acute hepatitis, in : *Harrison's Principles of internal medicine* (Ed : Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Martin, Fauci, Root) ,vol : 11,12th ed, McGraw Hill Inc, 1991, pp : 1322-37.
14. Ding-Feng Z Bang-Yuan L et al ; In vitro immunoregulation of anti-HBs synthesis by peripheral lymphocytes in HBV infections. *Chinese medical journal* 100 : 338-40, 1987.
15. Dragosics B Ferenci P et al : Long term follow-up of asymptomatic HBsAg positive voluntary blood donors in Austria : a clinical and histological evaluation of 242 cases. *Hepatology* 7 : 302-6, 1987.
16. Echevarria S Casafot F et al : Interleukin-2 and natural killer activity in acute type B hepatitis. *Hepatogastroenterology* 38 : 307-10, 1991.
17. Ehata T Omata M et al : Aminoacid residues of core region of HBV, asymptomatic carriers versus patients with liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 6 : 292-6, 1991.
18. Ferrari C Penna A et al : Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 145 : 3442-5, 1990.
19. Gerber M : Pathology and immunopathology of acute and chronic hepatitis B. *Klimik dergisi* 1 : 52-7, 1988.
20. Gerken G Kremsdorf D et al : Hepatitis B defective virus with rearrangements in pre-s gene during chronic HBV infection. *Virology* 183 : 555-65 1991.

21. Gupta H Tandon BN : Detection of HBsAg in circulating immune complexes in asymptomatic carriers and various hepatic disorders due to HBV. *Indian Med Res* 88 : 111-7, 1988.
22. Hoofnagle JH Shafritz DA et al : Chronic type B hepatitis and the healthy carrier state. *Hepatology* 7 : 758-63, 1987.
23. Iraburu M Civeire MP et al : Suppressor T cell activity in chronic HBV infection : Relationship with the presence of HBV-DNA in serum. *J of medical virology* 27 : 39-43, 1989.
24. Kılıçturgay Kaya : Major histokompatibilite kompleksi ve doku grupları. İmmunolojiye giriş, Yargıçoğlu Matbaası, Bursa, 1987, s : 13-6.
25. Lever AML : Treatment of the chronic HBV carrier state. *Journal of infection* 16 : 221-9, 1988.
26. Li XM Jeffers LJ et al : Immunophenotyping of lymphocytes in liver tissue of patients with chronic liver disease by flow cytometry. *Hepatology* 14 : 121-7, 1991.
27. Marmion BP Hepatitis viruses, in : Mackie and McCartney Medical microbiology, Vol : 1 : Microbial infections (Ed : Duguid JP Marmion BP, Swain RHA), 13th ed, ELBS, Churchill Livingstone, Hong Kong, pp : 475-82.
28. Milich DR Chisari FV : Genetic regulation of the immune response to HBsAg. *The Journal of immunology* 129 : 320-5, 1982.
29. Onul Melahat Gül Giray ve ark : Hepatit B infeksiyonlarında lenfosit subpopülasyonu değişiklikleri. *Ankara Hastanesi Dergisi* 24 : 87-90, 1989.
30. Popper A Shafritz DA et al : Relation of the HBV carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 7 : 764-72, 1987.
31. Raptopoulou-Gigi M Orphanou-Koumerkeridou H et al : Possible mechanisms underlying peripheral lymphocyte activation in chronic liver disease and asymptomatic HBsAg carriers. *Allergol e timmunopathol* 17 : 145-8, 1989.
32. Robinson WS : Hepatitis B virus and hepatitis delta virus, in : Principles and practice of infectious diseases (Ed : Mandell, GL Douglas GR, Bennett JE), 3rd ed, Churchill Livingstone, 1990, pp : 1204-31.
33. Sherlock S : The natural history of Hepatitis B. *Postgraduate medical journal* 63 (suppl 2) : 7-11, 1987.
34. Stanevicha VA Veksler KhM : Immunogenetic indicators in protracted hepatitis and their dynamics during the treatment with T-activin. *Pediatrriia* 10 : 4-8, 1991.
35. Sylvan SPE Hellström UB et al : Detection of cellular and humoral immunity to HBsAg in asymptomatic HBsAg carriers. *Clin exp immunol* 62 : 288-95, 1985.
36. Thomas HC Brown D et al : Inducer and suppressor T cell in HBV-induced liver disease. *Hepatology* 2 : 202-4, 1982.
37. Thomas HC Jacyna M et al : Virus-host interaction in chronic HBV infection. *Seminars in liver disease* 8 : 342-9, 1988.
38. Thomas HC Pignatelli M et al : Homology between HBV-DNA and a sequence regulating the interferon induced anti-viral system : Possible mechanisms of persistent infection. *Journal of decial virology* 19 : 63-9, 1986.
39. Vento S Chen SH et al : Cellular immunity to nucleocapsid and pre-S determinants in asymptomatic carriers of hepatitis B. *Immunology* 67 : 593-8, 1987.
40. Yamazuchi K Nakanishi T et al : Suppression of hepatitis B antibody saynthesis by factor made by T cells from chronic hepatitis B carriers. *The Lancet* 13 : 324-6, 1988.