

HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KLİNİK ÖZELLİKLER

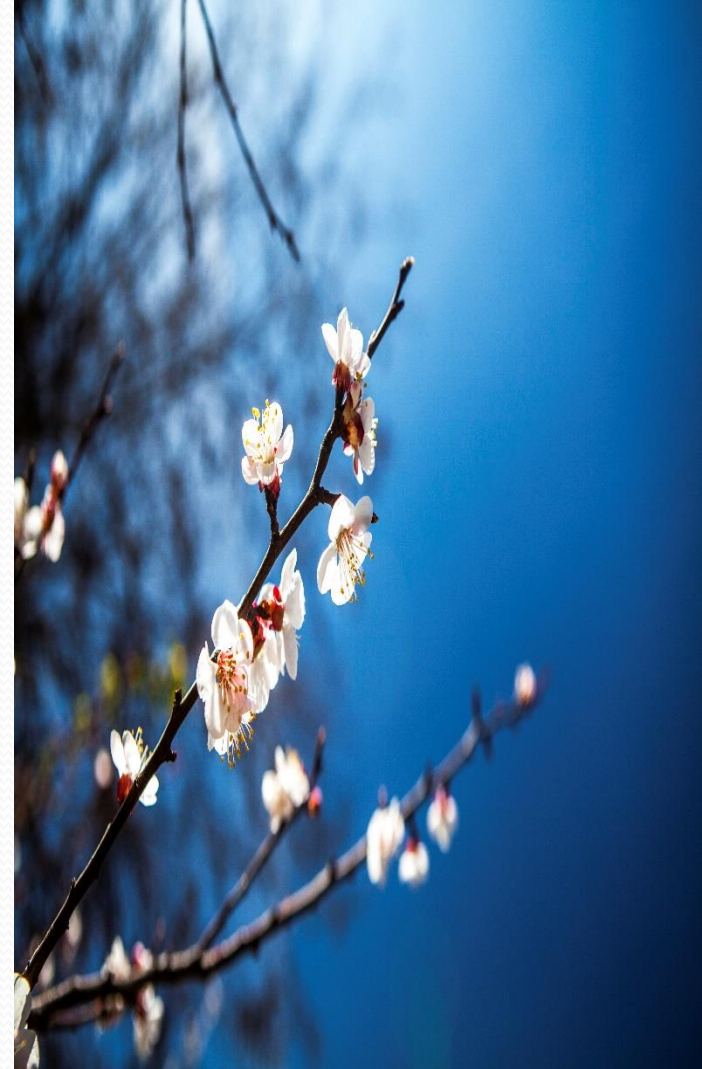
Doç.Dr. Funda Şimşek

SBÜ Okmeydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

HEPATİT AKADEMİSİ
19 Ocak 2018

SUNUM PLANI

- Akut HBV enfeksiyonu klinik
- Kronik HBV enfeksiyonu klinik
 - Klinik tanımlar
 - Doğal seyir
 - Klinik bulgular
 - İzlem
 - Tedavi öncesi değerlendirme



AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Akut HBV enfeksiyonu, 60-180 günlük inkübasyon dönemini takiben;

- Asemptomatik (subklinik)
 - Semptomatik iktersiz (anikterik)
 - Semptomatik ikterli
 - Kolestatik veya
 - Fulminan (%0.1-0.5)
- %70
- %30

formlardan biri olarak ortaya çıkar.

Seyri etkileyen faktörler

- Yaş
- Virüsün genetik yapısı
- İmmunite
- HBV replikasyon derecesi
- Koenfeksiyon / eşlik eden karaciğer hastalığı (alkolik hepatit) varlığında daha ağır seyir

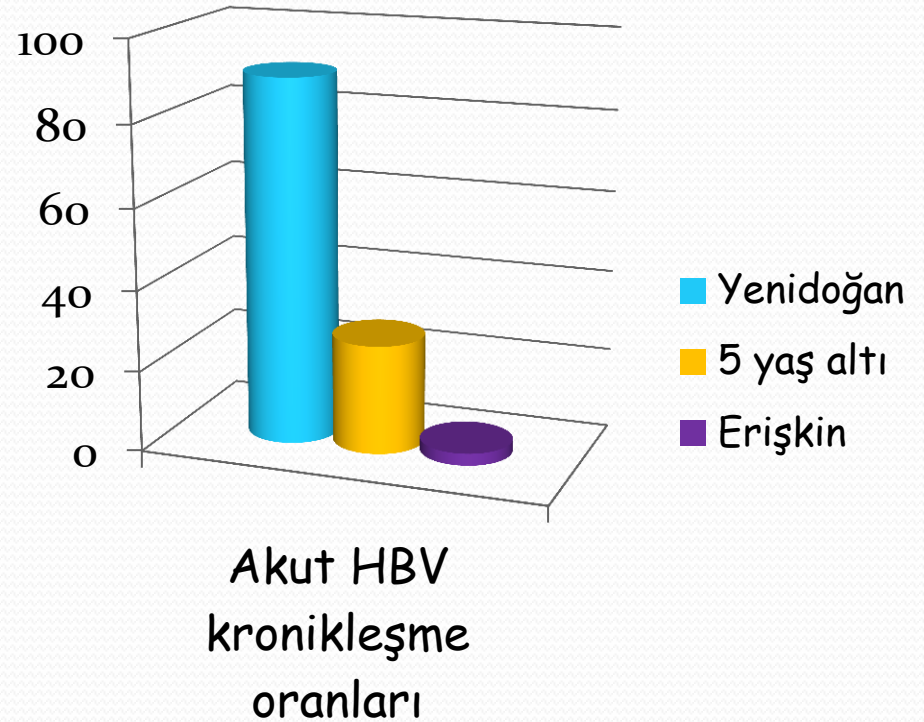
AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

HBV'nin akut enfeksiyonunda klinik seyir ve sonuçlar ; enfeksiyonun alındığı yaşla ilişkili,

- Genel olarak, **çocukluk çağında** yaklaşık **%90** oranında **asemptomatik**
- **erişkinlerde** ; **%30-50** oranlarında semptom mevcut.

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

- **Kronikleşme oranı**
- HbeAg pozitif annelerden doğan **yenidoğanların enfeksiyonu alması halinde kronikleşme oranı %90' lara** kadar çıkıyorken,
- **5 yaşın altındaki bulaşlarda kronikleşme oranları %25-30' larda,**
- **erişkinlerde ise %1-5**



AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

4 dönemde seyreder:

- İnkübasyon dönemi (60-180 gün)
- Preikterik dönem
- İkterik dönem
- Konvelesan dönem

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Preikterik Dönem:

- Yaklaşık olarak **3-10 gün** kadar sürer.
- Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk, halsizlik ve sağ üst kadranda künt bir ağrı en belirgin semptomlardır.

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Preikterik Dönem

- Karaciğer-dışı bulgular:
 - Serum hastalığı-benzeri sendrom
 - ateş
 - döküntü
 - artralji
 - artrit

Nadiren

- pankreatit, miyokardit,
- perikardit,
- plevral efüzyon,
- aplastik anemi,
- ensefalit ve polinörit

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

İkterik Dönem:

- sarılık
- koyu renkli idrar
- açık renkli dışkı



- Serum bilirubini $\geq 2.5-3$ mg'ın üzerine çıktığında skleralarda ikter belirgin

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

İkterik Dönem:

- Fizik muayenede,
- sarılık
- hepatomegali (%10),
- splenomegali (%5) ve
- lenfadenopati (%5)

Akut Hepatit B

Laboratuvar Bulguları:

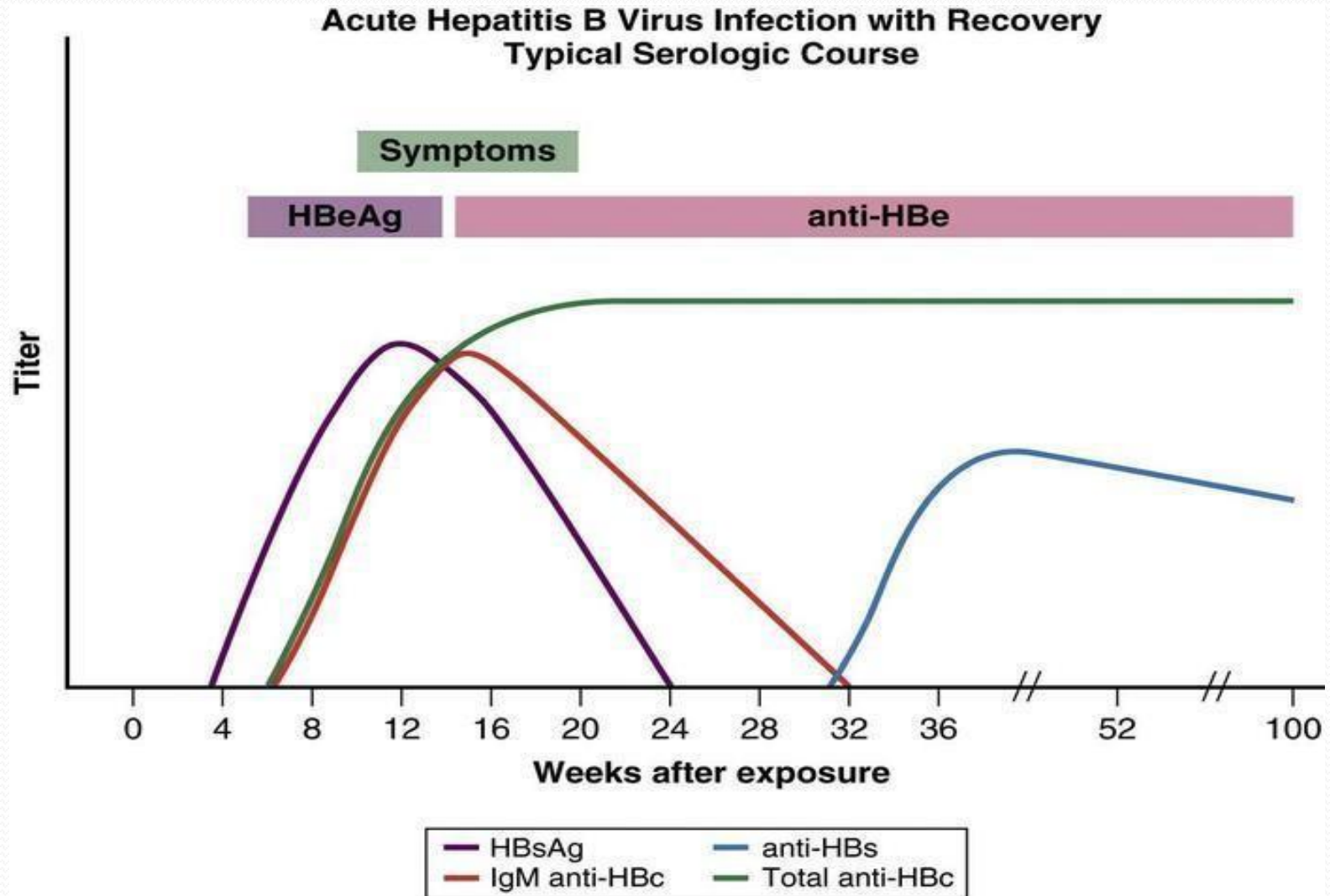
- **ALT-AST:** 1000-2000 IU/L (ALT>AST),
- kolestatik formda kolestaz enzimlerinde yükselme
 - 1-4 ayda normale geriler
 - >6 ay yükseklik → kronik hepatite progresyon
- **Bilirubinler** yüksek
- **PTZ:** prognozun en iyi göstergesi
fulminan karaciğer yetmezliğinde uzar
- **HBsAg (+), anti-HBc IgM (+)**
- Erken dönemde **HBeAg (+)**
- **HBV DNA (+) pozitif**
- **TİT:** Bilirubin ↑ , ürobilinojen ↑

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Konvelesan Dönem:

- Klinik iyileşme 1-8 hafta,
Biyokimyasal düzelme 3-16 hafta,
Histolojik iyileşme ise 6-18 haftada tamamlanır.

İyileşen Akut Hepatit B infeksiyonu



AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

En önemli komplikasyonu **fulminan hepatittir.**

- Fulminan seyir konağa bağlı nedenler,
- prekor ve kor promoter mutasyonlara sahip virüslerle enfeksiyon nedeniyle de olabilir.
- %0.1 oranında görülür.

FULMINAN HEPATİT

- Karaciğer hastalığına ait semptomlar



hepatik ensefalopati
arasındaki süre

- <8 gün **hiperakut**,
- 8 - 28 gün **akut**,
- 29-72 gün **subakut**
karaciğer yetmezliği

- HDV koinfeksiyonu
- Immunosupresif tedavi
- Immunosupresif tedavinin kesilmesi

Fulminan Hepatit B

- Hızla ilerleyen tablo;
- **Ensefalopati**, serebral ödem
 - Uykuya meyil
 - Komaya kadar ilerleyen bilinç değişiklikleri
- Fetor hepaticus
- **Flapping tremor**
- Karaciğerde küçülme
- Oligüri, azotemi ve **asit**
- **Kanamalar**
- Ateş - lökositoz



AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

- **INR ≥ 1.5 veya protrombin zamanı ≥ 17 sn. olması** fulminan hepatit gelişmesi açısından dikkatli olunmasını gerektirir.
- YBÜ'de izlem
- Karaciğer nakil merkezine transfer !

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

İzlem

- Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanana kadar alkol , hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalı,
- 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.

Hastaneye yatış endikasyonları:

- Derin sarılık (15-20 mg/dl)
- Oral beslenememe
- Koagülopati (PTZ>17sn)
- Hipoglisemi
- Ensefalopati
- Hipoalbüminemi
- İleri yaşlı
- Komorbidite
- Transaminazlarda hızlı düşüş gözlenen olgular

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

Tedavi

- Akut semptomatik hepatit B hastalarının çoğu kendiliğinden iyileşir.
- Semptomlara yönelik destek tedavisi yapılır.
- İstirahat ,
- Diyet kısıtlamasına gerek yoktur.

AKUT HEPATİT B ENFEKSİYONU

- Antiviral tedavi endikasyonları:
- Akut ve subakut karaciğer yetmezliğinin engellenmesidir,

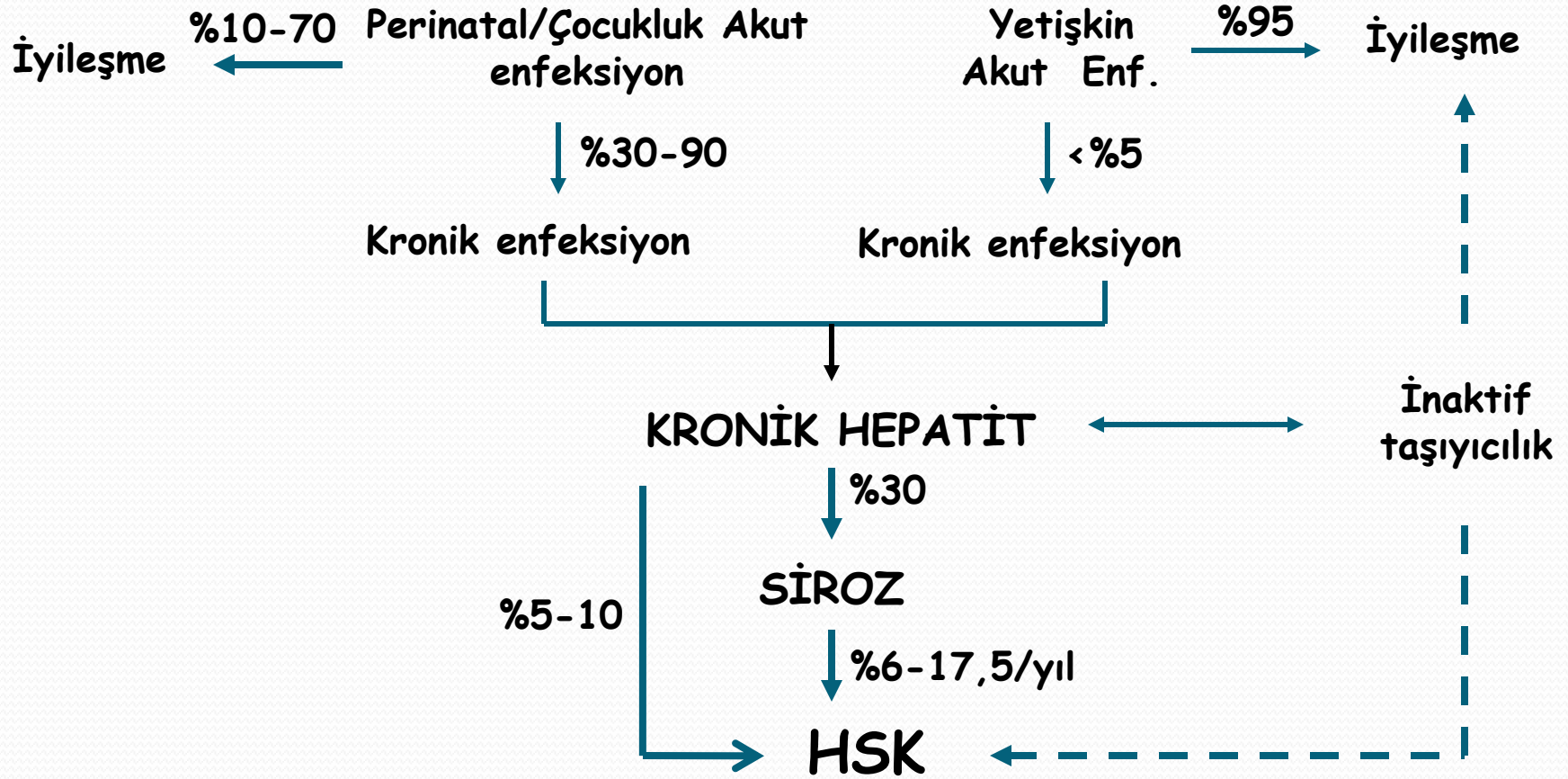
Akut Hepatit B

Antiviral tedavi endikasyonları:

- * **Koagülopati**; Protrombin zamanında 4-6 saniyeden fazla uzama ve/veya $INR \geq 1.5$ ve
 - * **Bilinç Değişikliği**
 - * **> 4 hafta T.bilirubin >10 mg/dL**
 - * **> 4 hafta persistan semptomlar**
- * **İmmunosupresyon**
- * **Fulminan hepatit B**
- * **HCV veya HDV ile koinfeksiyon**
- * **Eşlik eden karaciğer hastalığı**



HBV - DOĞAL SEYİR



Doğal seyri etkileyen faktörler:	
Enfeksiyonun alındığı yaş	Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması, sık alevlenmeler
Enfeksiyonun süresinin uzun olması	Metabolik faktörler (DM, obezite)
Erkek olma	Karaciğer kanseri için aile öyküsü
Alkol tüketimi (>50 g etanol/gün)	Yüksek coğrafik endemisite
HCV, HDV ve HIV koenfeksiyonu	
CD4 < 200/mL olması	
Fibrozis evresinin ileri olması	
HBV genotipi ; A: Siroz riski düşük, HSK gelişebilir, C: Hepatit ve HSK riski yüksek, D: Anti-HBe poz. hepatit ve HSK riski yüksek	

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Klinik Tanımlar

Kronik Hepatit B

- Karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır

Tanı Kriterleri:

- HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması,
- ALT ve AST düzeylerinin persistan veya aralıklı olarak yüksek seyretmesi,
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ile birlikte kronik hepatit bulgularının olması.

• Hepatit B'nin Akut Alevlenmesi

* KHB'li bir kişide serum **ALT düzeylerinde hızla**

normalin üst sınırının (NÜS) beş katı

veya daha fazla yükselme olması,

veya daha önceki düzeylerin iki katına çıkması,

*HBcAg spesifik CD4 T hücresi reaktivasyonu artar.
HBV spesifik CD8 hücre aktivasyonu hepatositlerde
nekroz ve apoptoz yoluyla karaciğer hasarını oluşturur.

- **Hepatit B Reaktivasyonu:**

- * İnaktif veya geçirilmiş KHB'nin aktif infeksiyon haline dönüşmesi

- HBV DNA'nın negatifken, pozitifleşmesi veya >1 log artışı,

- Önce HBV DNA artışı, ardından karaciğerde inflamasyon bulguları ve ALT yükselmesi gelişir.

- Spontan ya da kanser kemoterapisi, immünosüpresyon.

- HBeAg Klirensi

Önceden HBeAg pozitif olan bir kişide **HBeAg'nin kaybolması**

- HBeAg Serokonversiyonu

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

- HBeAg Reversiyonu

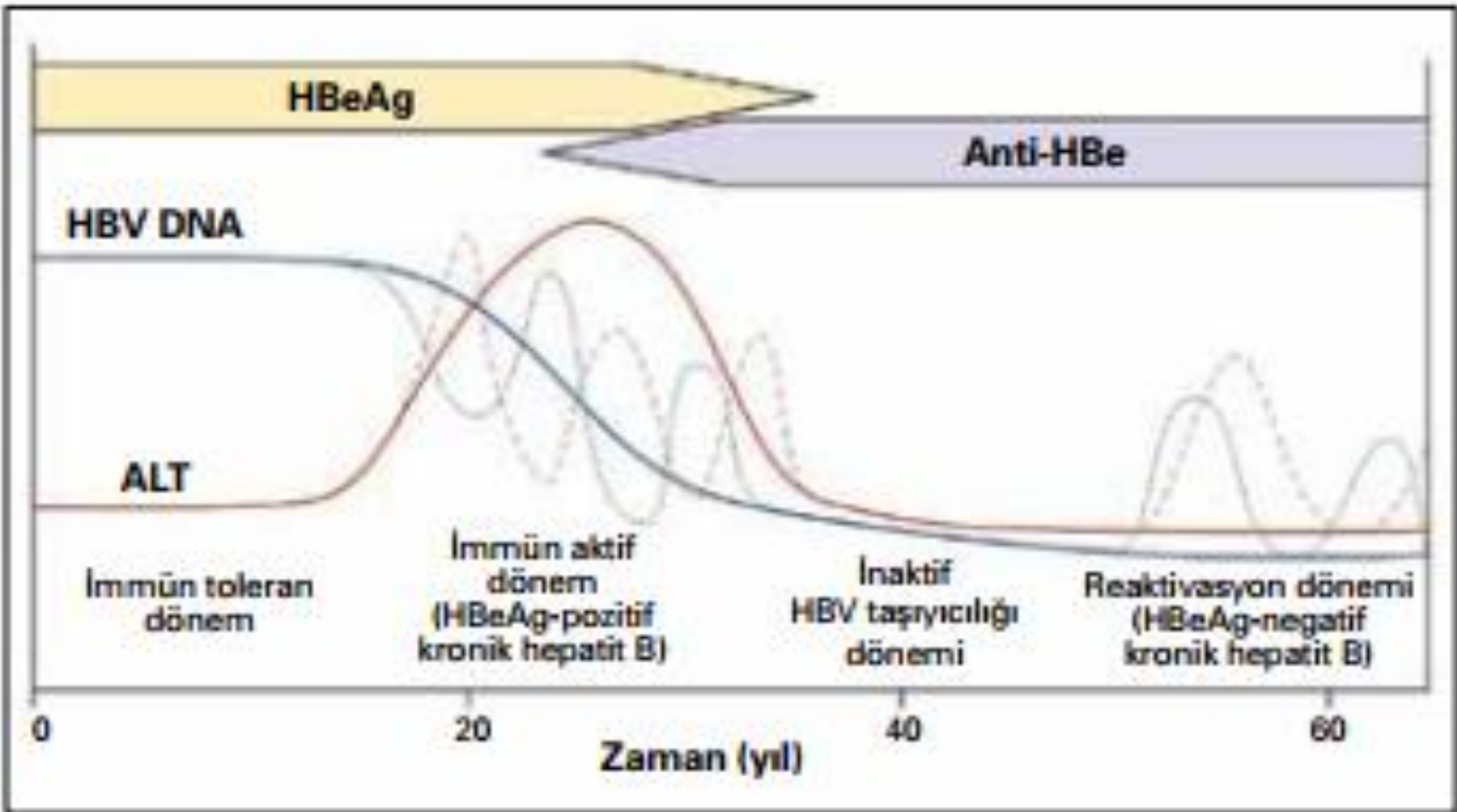
Daha önceden HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif olduğu bilinen bir kişide **HBeAg'nin yeniden ortaya çıkması**

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Doğal Seyir

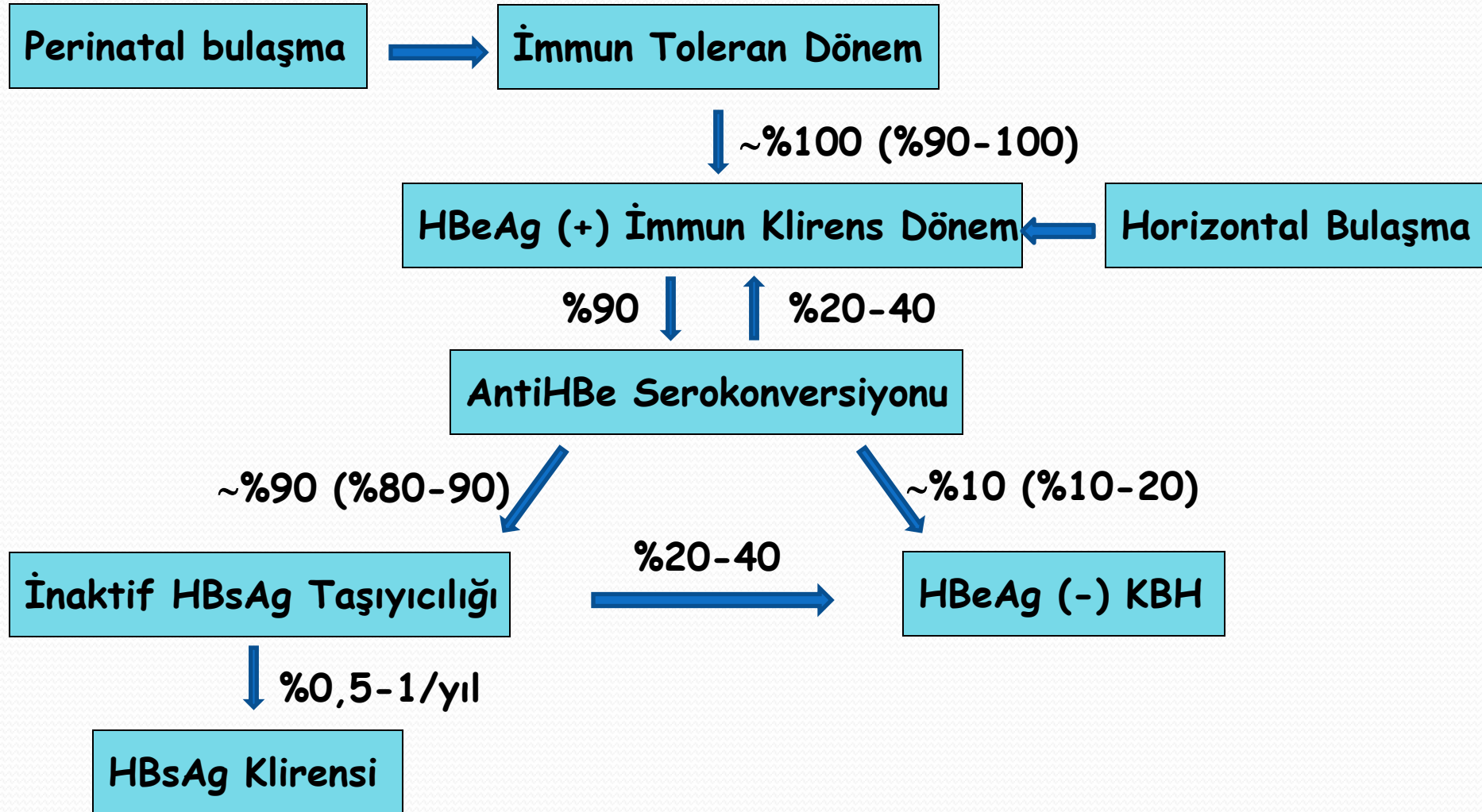
- İmmün tolerans, (FAZ 1)
- İmmün klirens (HBeAg pozitif kronik hepatit)-FAZ 2,
- İnaktif HBsAg taşıyıcılığı -FAZ 3
- Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif kronik hepatit)-FAZ 4
- FAZ 5
- Bütün hastalar her fazı geçirmezler.
- Hastanın hangi fazları geçireceği HBV enfeksiyonunu aldığı yaşla ilişkilidir.

DOĞAL SEYİR/ EVRELER

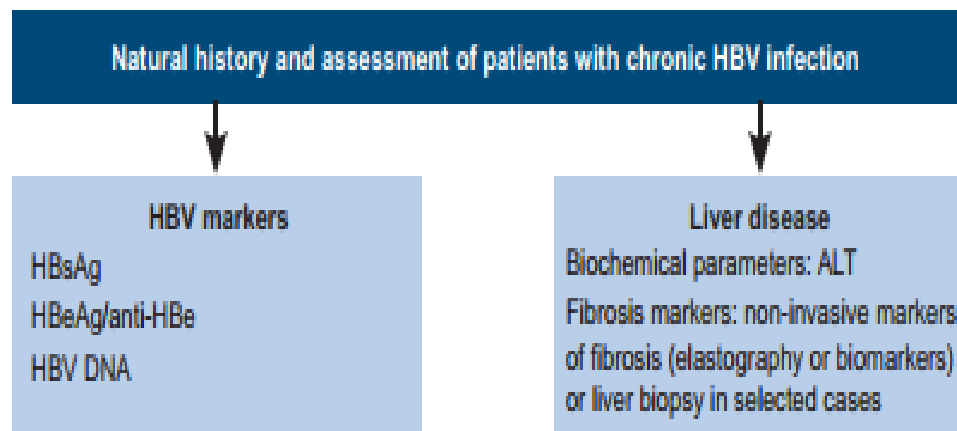


KRONİK HBV ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ

McMahon BJ. Hepatology 2009;49:45-55.



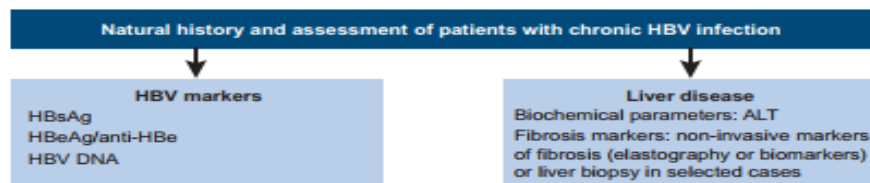
Clinical Practice Guidelines



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. **HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

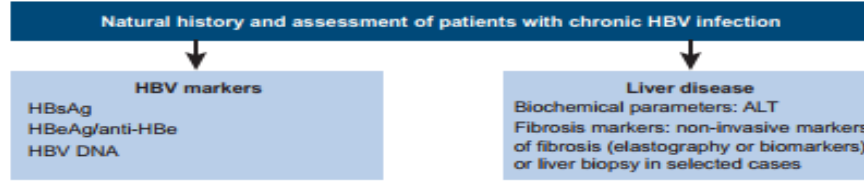
Clinical Practice Guidelines



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

HB eAg Pozitif	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBs Ag	yüksek	yüksek
HBeAg	pozitif	pozitif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml
ALT	Normal	yüksek
Karaciğer hastalığı	Minimal	Orta/ciddi
Eski terminoloji	Immun toleran	Immun reaktif HBeAg pozitif

Clinical Practice Guidelines



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

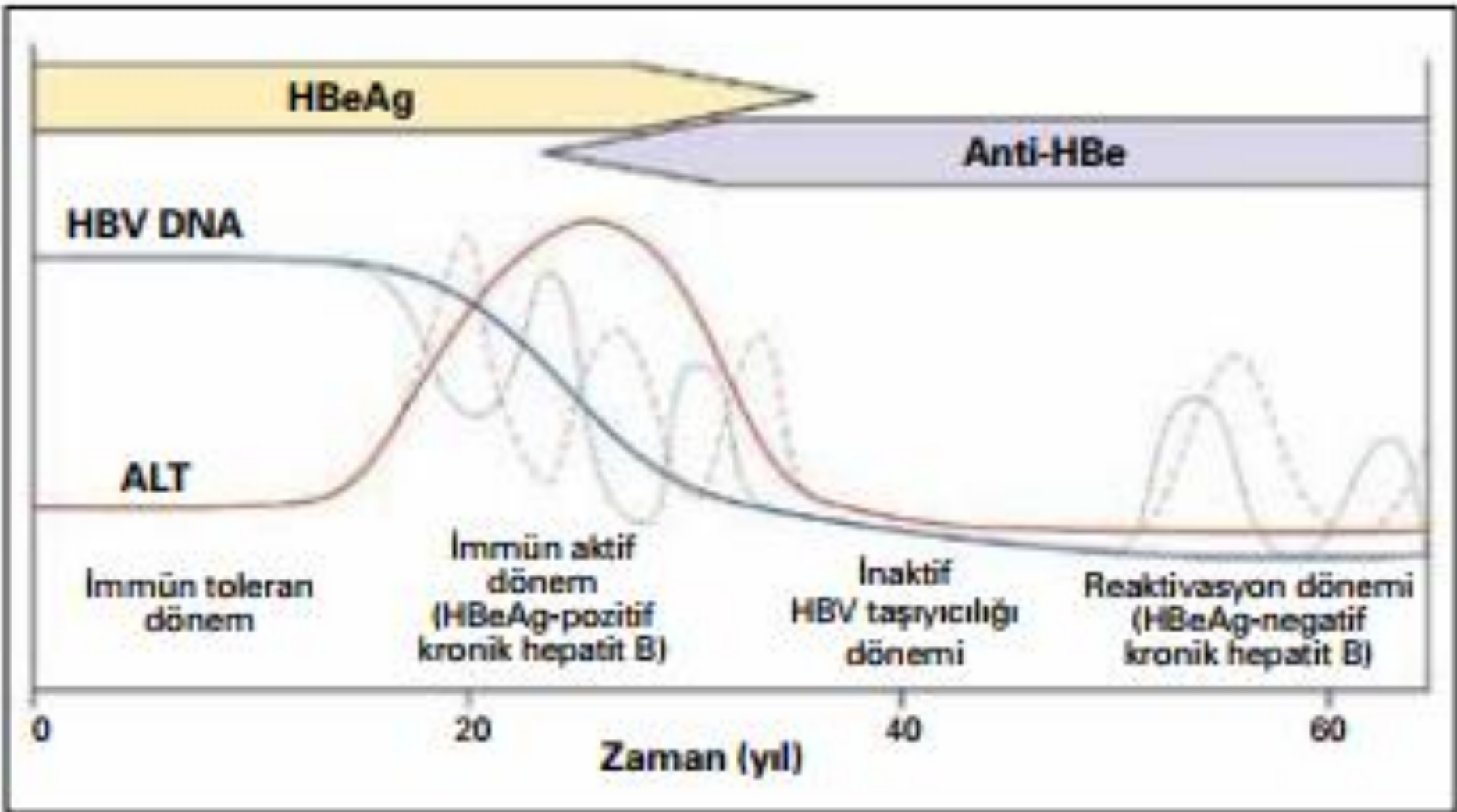
HB eAg negatif	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBs Ag	Düşük	intermediate
HBeAg	negatif	negatif
HBV DNA	<2000 IU/ml	>2000 IU/ml
ALT	Normal	yüksek
Karaciğer hastalığı	yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	Inaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İmmün Tolerans (FAZ 1)

- Normal ALT düzeyleri,
 - HBeAg pozitif,
 - Yüksek HBV DNA düzeyleri
 - Normal veya minimal histolojik aktivite ile karakterizedir.
-
- Spontan veya tedavi ile ilişkili HBeAg serokonversiyonu düşüktür (< %5/yıl).
 - Tedavi önerilmez.

DOĞAL SEYİR/ EVRELER



KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İmmün Klirens (HBeAg pozitif kronik hepatit)

(FAZ 2)

- HBeAg pozitifliği,
- yüksek veya dalgalanan serum HBV DNA düzeyleri,
- persistan veya intermittan ALT yükselmeleri
- karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyonla karakterizedir.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İmmün Klirens (HBeAg pozitif kronik hepatit)_(FAZ 2)

- Bu fazın önemli bir özelliği **transaminazlardaki alevlenmelerdir.**
- İmmün klirens fazının süresi, alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti, siroz ve HSK riskini arttırmaktadır.
- Beş yıl içerisinde siroz ve buna bağlı komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişme olasılığı %12-20'dir.
- Yakın takip gerekir.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İmmün Klirens (HBeAg pozitif kronik hepatit) (FAZ 2)

- Bu fazın önemli bir sonucu da **HBeAg serokonversiyonudur.**
- Spontan serokonversiyon için olumlu kriterler :
 - İleri yaş
 - Başvuruda yüksek ALT
 - Akut alevlenme
 - HBV genotipi (genotip B'de C'den daha yüksek oranda)
 - Etnik köken (Asyalılar dışındakiler)

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İmmün Klirens (HBeAg pozitif kronik hepatit)

- Spontan serokonversiyon oranı %8-15/yıldır.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı (FAZ 3)

Tanı Kriterleri:

- HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre kanda pozitif olması,
- HBeAg negatif, anti-HBe pozitif olması,
- Serum HBV DNA < 2000 IU/mL olması,
- ALT ve AST düzeylerinin sürekli olarak normal seyretmesi,
- Karaciğer biyopsisinde önemli düzeyde hepatit olmaması.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı: (FAZ 3)

- Prognozları, özellikle hastalığın erken döneminde bu evreye girenlerde, genellikle iyidir.
- Serokonversiyon olmuş ve bu şekilde devam eden inaktif HBs taşıyıcısı 283 hastanın 9 yıllık izleminde;
 - %67'sinde ALT normal seyretmiş,
 - Birinde siroz gelişmiştir.
 - %33'ünün yüksek ALT seviyeleri; %4'ünde HBeAg reversiyonuna, %24'ünde HBeAg negatif kronik hepatite bağlanırken, %5'i açıklanamamıştır.

Hsu Y, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2002;35:1522-1527.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı: (FAZ 3)

- İnaktif HBsAg taşıyıcılarında immünosupresif tedavilerle veya kemoterapi ile HBV replikasyonu yeniden aktive olabilmektedir.
- Yıllık spontan HBsAg klirensi Batı ülkelerinde yaklaşık % 1, Asya ülkelerinde ise %0.5' tir.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif kronik hepatit): (FAZ 4)

- Bu hastalarda mutant HBV'ye bağlı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir.
- HBeAg-negatif varyantlar HBV genomunda core promoter ve /veya pre-core bölge mutasyonları HBeAg üretimini durdurur ancak yüksek seviyede viral replikasyon oluşur

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif kronik hepatit): (FAZ 4)

- Reaktivasyon döneminde HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür.
- HBeAg negatif hastaların yaklaşık %70'i hem HBV DNA düzeylerinde hem de ALT seviyelerinde geniş dalgalanmalar gösterebilir.
- Bazı dönemlerde normal ALT seviyeleri ile tamamen inaktif hastalık görüntüsü verebilirler.

HBsAg negatif - FAZ 5

Okült HBV enfeksiyonu

- HBsAg negatif,
- Anti Hbc ve/veya Anti HBs pozitif
- ALT normal
- HBV DNA saptanamaz düzeyde

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Klinik Bulgular

- Hastaların çoğunluğu **asemptomatik**,
- Halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi **nonspesifik şikayetler**
- Anksiyete, endişe hali, uyku bozuklukları, depresyon gibi **psikiyatrik bulgular**

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Klinik Bulgular

- sarılık,
- splenomegali,
- asit,
- Karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına ait bulgular;
- PAN, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İmmüntoleran Hastaların İzlemi

- Yaş < 30
- Israrlı şekilde normal ALT ve yüksek HBV DNA düzeyleri bulunan (genellikle 10^7 IU/mL'nin üstünde)
- Karaciğer hastalığı şüphesi taşımayan
- Ailesinde HSK veya siroz öyküsü olmayan

HBeAg pozitif hastalarda karaciğer biyopsisi gerekmemektedir.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İmmüntoleran Hastaların İzlemi

- 3-6 ayda bir ALT, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılmalıdır.
- Yaş > 30 ve/veya ailede HSK veya siroz öyküsü varsa karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi açısından değerlendirilmelidir.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

İnaktif Taşıyıcıların İzlemi

- İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir.
- HSK için 6 ayda bir kez USG ve AFP kontrolü ile izlem yapılmalıdır.
- Transaminazlarda yükselme saptanırsa HBV-DNA bakılmalıdır.

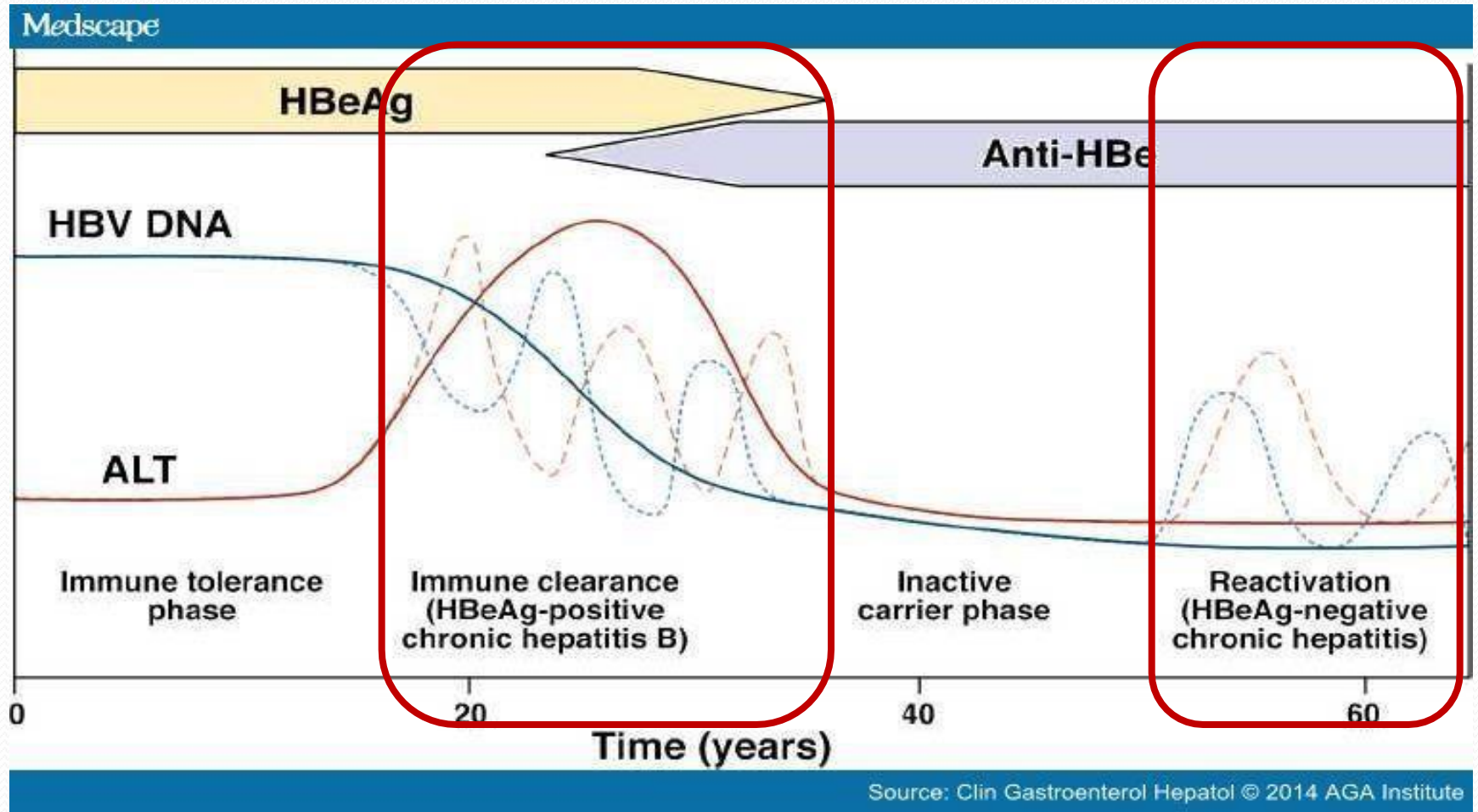
KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

Tedavi Kararının verilmesi

- Hastanın yaşı
- Hastalığının derecesi
- Hastanın tedavi olmak isteği
- Komorbid faktörlerin varlığı
- Tedavinin yan etkileri

tedavi öncesinde değerlendirilmelidir.

Tedavi Endikasyonları



- Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu, Klimik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18
- J of Hepatology 2017 vol. 67 (370-398)
- Viral Hepatit 2013
- *VHSD 2011 REHBERİ*

Sabrınız için teşekkür ederim

