

AKUT VİRAL HEPATİTLER

FİRDEVS AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

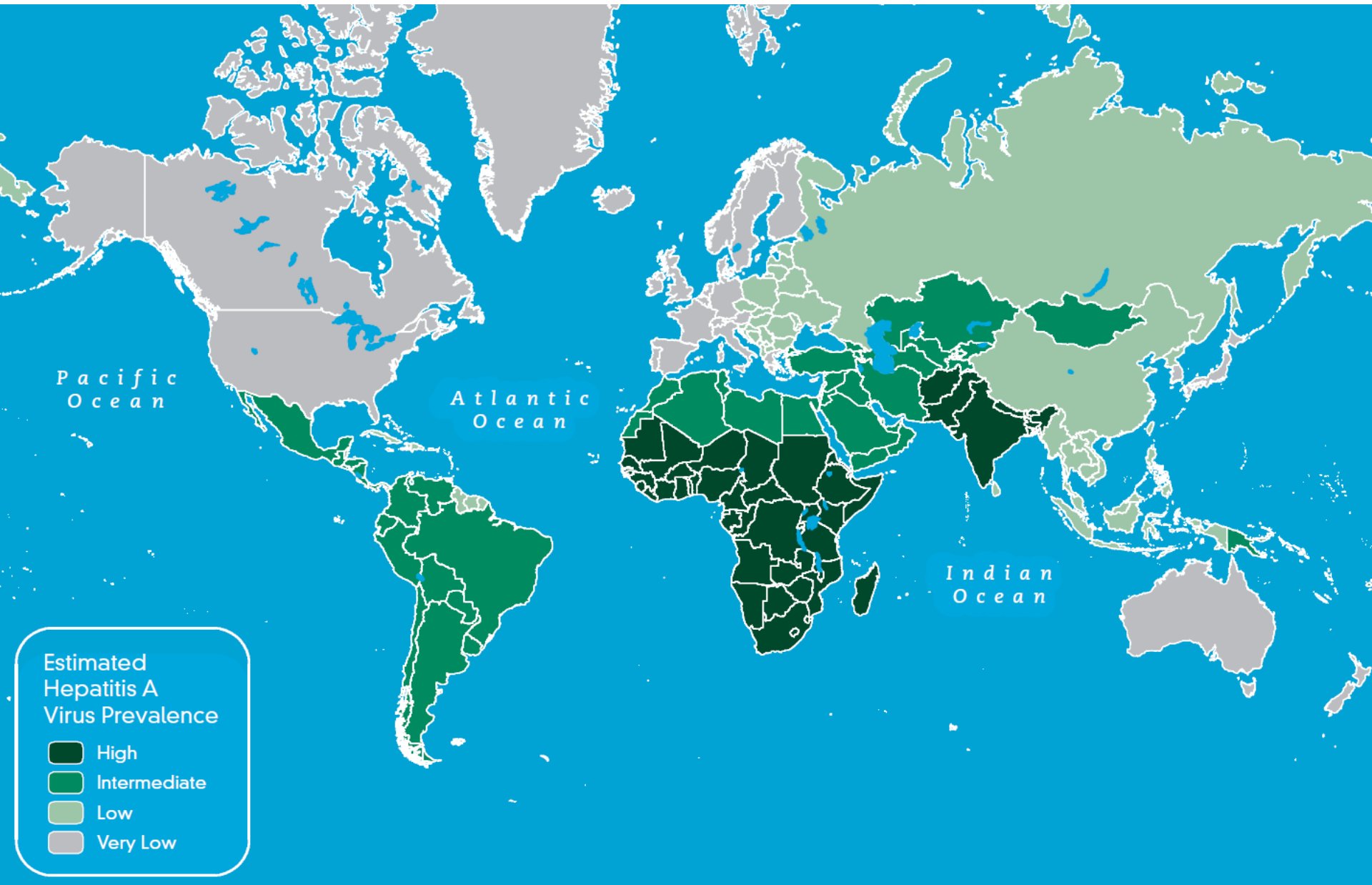
Akut viral hepatit

- Karaciğerde enflamasyon ve nekrozla seyreden sistemik bir infeksiyon hastalığıdır.
- Akut hepatite viruslar dışında bakteri, mantar ve parazit gibi mikroorganizmalar da neden olabilir.
- Toksik maddeler, ilaçlar, karaciğer iskemisi ve otoimmün hepatit akut hepatite yol açan infeksiyon dışı nedenler arasındadır.

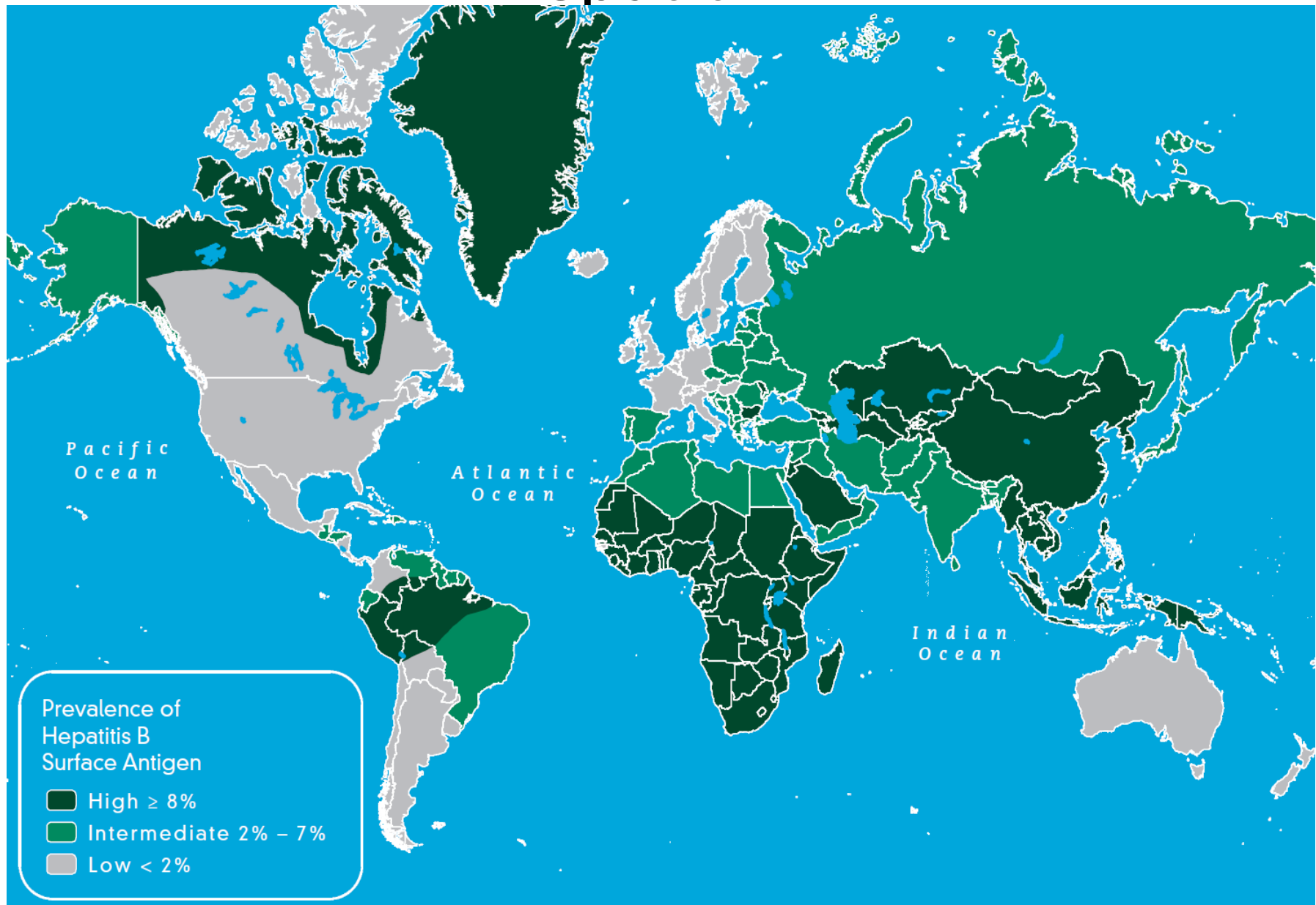
HEPATOTROPİK VİRUSLAR

- Hepatit A virusu (HAV)
- Hepatit B virusu (HBV)
- Hepatit C virusu (HCV)
- Hepatit D virusu (HDV)
- Hepatit E virusu (HEV)
- Hepatitis G virus (GBV-C/HGV)
- HGV karaciğer hücrelerini ve daha çok lenfositleri infekte eden bir virustur.
- Hepatotropik viruslar listesinde yer almakla birlikte daha çok lenfotropik bir virus olarak kabul edilmektedir.

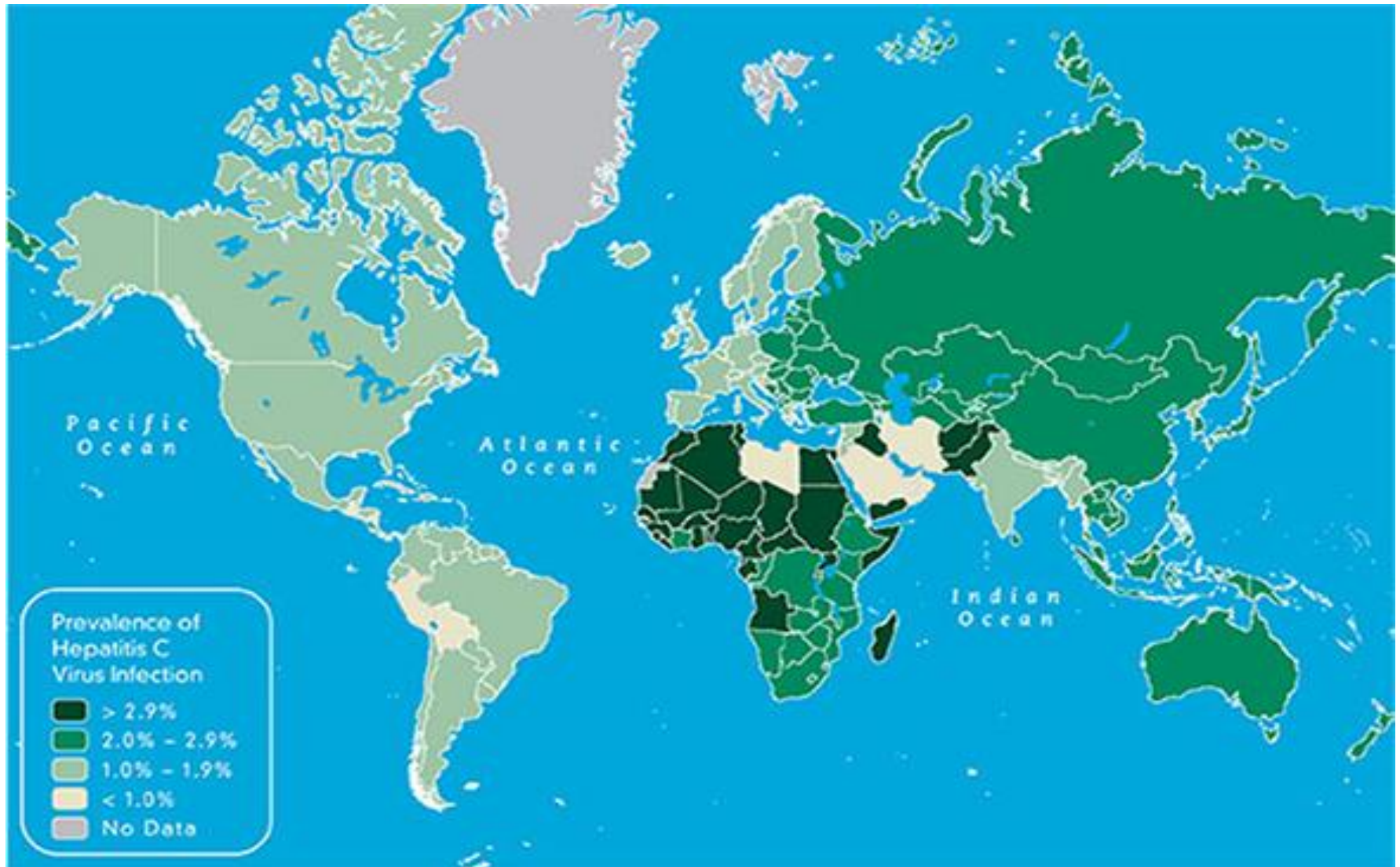
Hepatit A



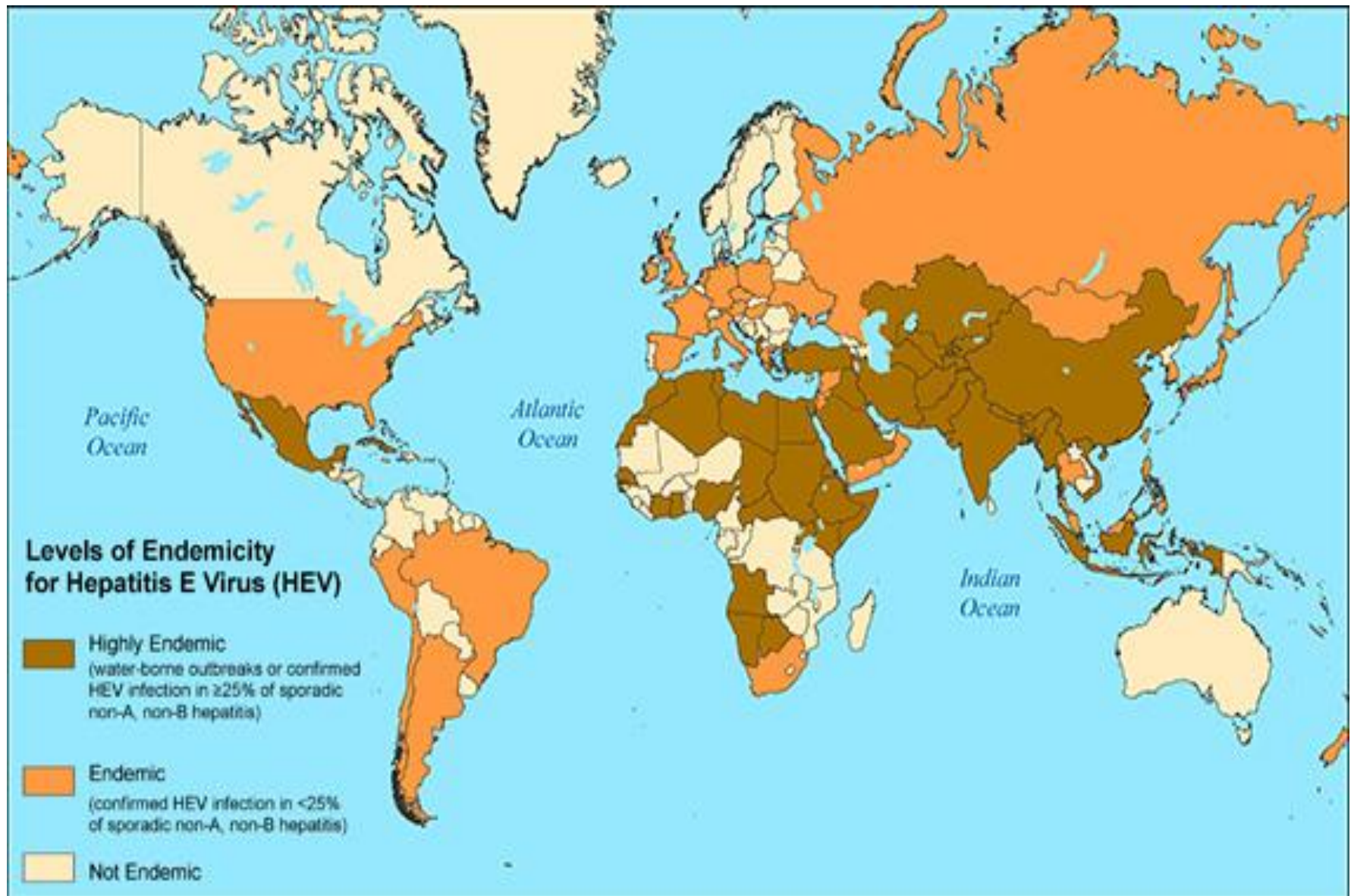
Hepatitis B



Hepatitis C



Hepatit E



Hepatotropik virusların önemli özellikleri

Virus	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Aile	RNA Picornaviridae Hepatovirus	DNA Hepadnaviridae	RNA Flaviviridae	RNA Deltavirus	RNA Hepeviridae
Bulaş	Dışkı-ağız	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Dışkı-ağız
İnkubasyon	14-45 gün	28-180 gün	Genellikle 3 ay, 6 aydan uzun olabilir.	3-7Hafta	2 hafta-2 ay
Fulminan hepatit	Nadir	Nadir	Nadir	Sık	Gebelerde
Kronikleşme	-	Sık	Sık	Sık	İmmün süpresyon ve genotip 3
Onkojenite	-	+	+	?	-

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

- Alanin aminotransferaz(ALT)
- Aspartat aminotransferaz(AST)
- Gamaglutamil transpeptidaz(GGT)
- Alkalen fosfotaz (ALP)
- Bilirubin

Karaciğer ile ilgili hasarı gösterir.

- Serum albumin düzeyi ve protrombin zamanı

Karaciğer sentez fonksiyonları hakkında bilgi veren testlerdir.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

- ALT sadece karaciğere özgü bir enzimdir.
- AST karaciğer dışında kalp kası, iskelet kası, böbrek ve beyinde de bulunur.
- GGT hepatosit ve biliyer epitel hücreleri, böbrek, seminal veziküller , pankreas, dalak, kalp ve beyinde bulunur.
- ALP karaciğer ve kemiklerde bulunan bir enzimdir.
- Karaciğer fonksiyon testleri içinde hepatit için en özgül test ALT dir.

AKUT VİRAL HEPATİTLER

- Belirtisiz
- Sarılıksız ,özgül olmayan belirtiler
- Sarılıklı
- Kolestatik
- Fulminan
- Ekstrahepatik bulgularla seyredebilir.

AKUT VİRAL HEPATİT

- ALT akut viral hepatitin en iyi göstergesidir
- Normalin 100 katı gibi yüksek değerlere yükselmesi tipiktir.
- ALT, kolestaz ve obstrüksiyonlarda normal düzeydedir.
- Hepatite bağlı kolestazda ve birlikte biliyer tıkanma varsa yüksek olabilir.

AKUT VİRAL HEPATİTLERDE TANI SORUNLARI

- Akut viral hepatitler, klinik bulgularla etkenler temelinde ayırılamaz.
- Virusa özgül tanı testleri kullanılması gerekir.

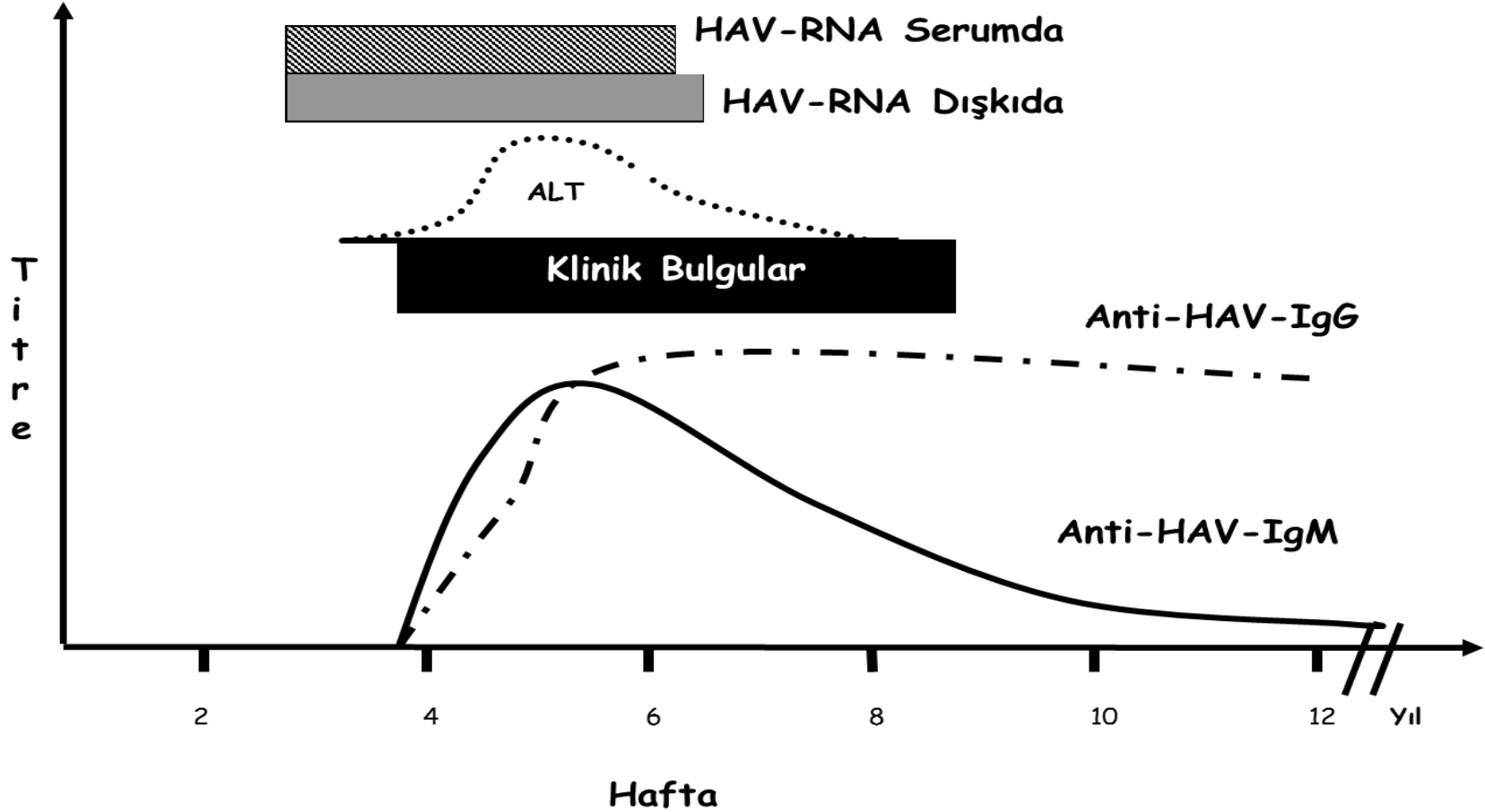
Akut Viral Hepatitlerde Klinik Tanı Sorunları

- Asemptomatik gidiş
- Nonspesifik bulgular
- Sık saptanmayan bulgular
- Ekstrahepatik bulgular
- Koinfeksiyon ve süperinfeksiyonlar
- Kronik hepatit alevlenmeleri

Akut viral hepatitlerde ayırıcı tanı sorunları

- Başka viruslara bağlı hepatitler
- Diğer mikroorganizmalara bağlı hepatitler
- Toksik hepatit
- Kolestatik karaciğer hastalığı
- Karaciğer anoksisi
- Akut alkolik hepatit

AKUT HEPATİT A



AKUT HEPATİT A

Klinik Tanı Sorunları

- Uzun süren sadece yüksek bilirubin düzeyi ile seyreden kolestaz görülebilir.
- Relaps görülebilir
- Klinik ve laboratuvar olarak normal evreleri izleyen ikiden fazla akut hepatit atağı görülebilir.

AKUT HEPATİT A

EKSTRA HEPATİK BULGULAR

- Hemoliz, aplastik anemi, otoimmün trombositopenik purpura, trombositopeni
- Akut kolesistit, akut pankreatit
- Kriyoglobulinemi
- Nörolojik bulgular (mononörit, mononörit multipleks, ensefalit, transvers miyelit, GB)
- İnterstisyel nefrit, akut tubuler nekroz, böbrek yetmezliği

AKUT HEPATİT A

EKSTRA HEPATİK BULGULAR

- Lökoklastik vaskülit (alt ekstremitte ve kalça bölümünde döküntü, biyopside damar duvarında antiHAV IgM ve kompleman saptanır)
- Artritis
- Optik neuritis
- Toksik epidermal nekroliz
- Miyokardit

AKUT HEPATİT A

- IgM anti- HAV pozitifliği yeterlidir.
- % 100 duyarlılık
- % 99 özgüllük
- % 88 pozitif öngörü değeri taşır.

AKUT HEPATİT A

- Ig M anti HAV başlangıçta negatif olabilir.Test tekrarlanmalıdır.
- Aşılılarda saptanan akut HAV infeksiyonlarında IgM Anti-HAV saptanması konvelesan döneme kadar gecikebilir.
- EBV IgM anti- VCA yalancı pozitifliği görülebilir.

AKUT HEPATİT A

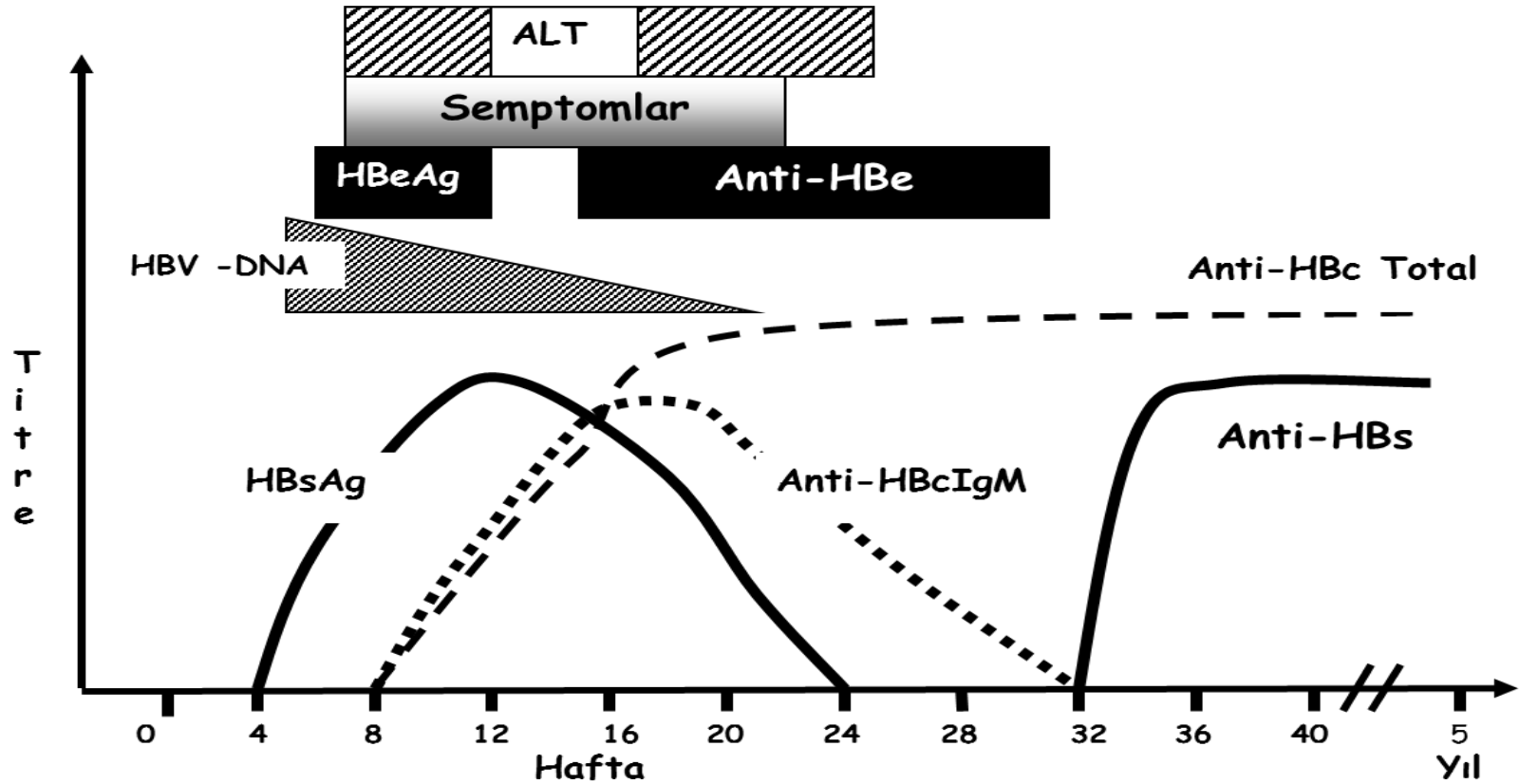
Tanı sorunları

- Aylarca süren IgM anti- HAV pozitifliği bildirilmiştir (30-32 ay).
- 12 aydan uzun sürenler yalancı pozitif olabilir.
- Yüksek immünglobulin titrelerine yol açan hastalıklarda yalancı pozitiflikler görülebilir.

Bulaşma

- Hastalar inkübasyon periyodu boyunca ve sarılıktan bir hafta sonra bulaştırıcı
- Klinik bulgulardan 3 hafta önce ve bir hafta sonra dışkıda virüs yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

AKUT HEPATİT B



AKUT HEPATİT B

- IgM anti- HBc pozitifliği yeterlidir.
- HBsAg negatif olabilir (erken evre, ciddi infeksiyonda erken temizlenme)
- HDV koinfeksiyonu tanısı için IgM anti- HBc pozitifliği gereklidir.
- Yalancı pozitiflik sık görülmez.

Akut Hepatit B

Klinik Tanı Sorunları

- PAN, artrit, polinöropati, polimiyalji romatika
- Perikardit, miyokardit
- Pankreatit
- Mikst kriyoglobulinemi
- Aplastik anemi
- Membranöz glomerulonefrit
- Raynoud's fenomeni

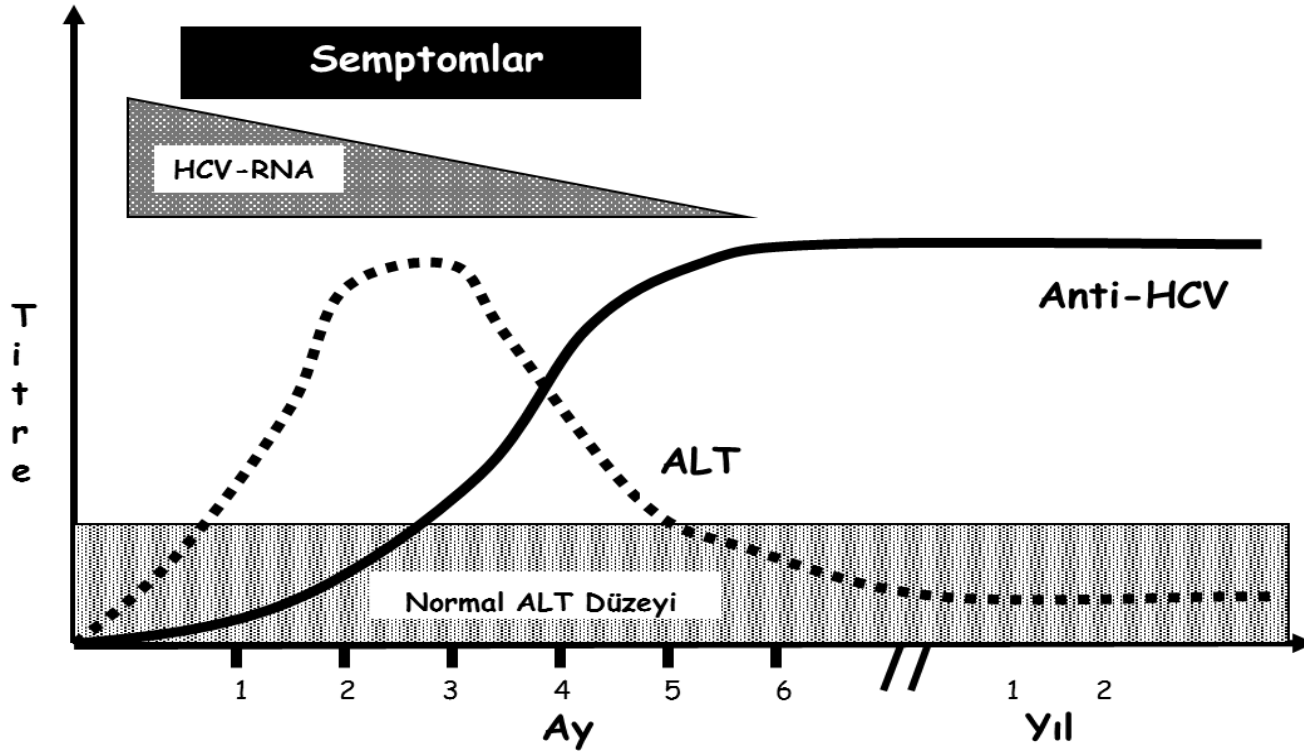
Akut hepatit B tedavi endikasyonları

- INR >1.5 saniye
- Semptomların 4 haftada düzelmemesi
(bilirubin ≥ 10 mg/dL)
- Fulminan hepatit
- Hepatit C ve D koinfeksiyonu
- Daha önce karaciğer hastalığı olması

Akut hepatit B tedavi

- Entekavir
- Tenofovir
- 4 hafta ara ile iki HbsAg test negatifliği görülene kadar tedavi devamı

AKUT HEPATİT C



AKUT HEPATİT C

TANI SORUNLARI

- Sık olarak asemptomatik ve anikterik geçirilebildiğinden yüksek riskli hastalar izlenerek tanı konulabilir.
- Yüksek transaminaz düzeyleri akut hepatit C düşündürür.
- Buna karşın akut ve kronik hepatit C ayırımı çok güç olabilir.

AKUT HEPATİT C TANI SORUNLARI

- Akut hepatit C ile ilişkili artrit, döküntü ve nörolojik bulgular bildirilmiştir.
- Kronik hepatit C de sık olarak saptanan pek çok otoimmün ekstrahepatik hastalığın akut hepatit C ile ilgili bildirimi yoktur.

AKUT HEPATİT C

- Anti- HCV EIA
- Rutin laboratuvarların çoğunda yapılmaktadır.
- Akut enfeksiyonda geç pozitifleşebilir (pencere dönemi)
- Hastalar 6 ay pozitifleşme yönünden izlenmelidir.

AKUT HEPATİT C

- Anti- HCV bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda negatif bulunabilir, geç pozitifleşme de görülmez.
- Kriyoglobulinemi de de anti- HCV negatif bulunabilir.

AKUT HEPATİT C

- Viremiyi ölçen kalitatif testler serokonversiyon öncesi tanıda değerlidir.
- **HCV RNA RT- PCR** temastan bir hafta sonra pozitifleşebilir.
- Yalancı pozitif bulunabilir (Test hatası)
- Vireminin erken kaybolması sonucu negatif bulunabilir.

AKUT HEPATİT C

TANI SORUNLARI

- Akut hepatit C % 10- 15 iyileşme ile sonuçlanır.
- Transaminazlar normale döner, viremi kaybolur, anti- HCV titreleri düşer.
- Kronikleşmeyi ya da olmadığını gösteren hiçbir güvenilir test yoktur
- Anti HCV avidite testleri akut ve kronik infeksiyonu ayırdetmede yararlı olabilir.

AKUT HCV /ANTİVİRAL TEDAVİ

- 12 hafta içinde HCV negatifleşmesi görülür.
- Pozitiflik devam ediyorsa altıncı ayda kontrol edilmelidir.
- The European Association for the Study of the Liver (EASL)akut HCV için sofosbuvir ve NS 5A protein inhibitörü bir ilacın 8 hafta kullanılmasını önermektedir.

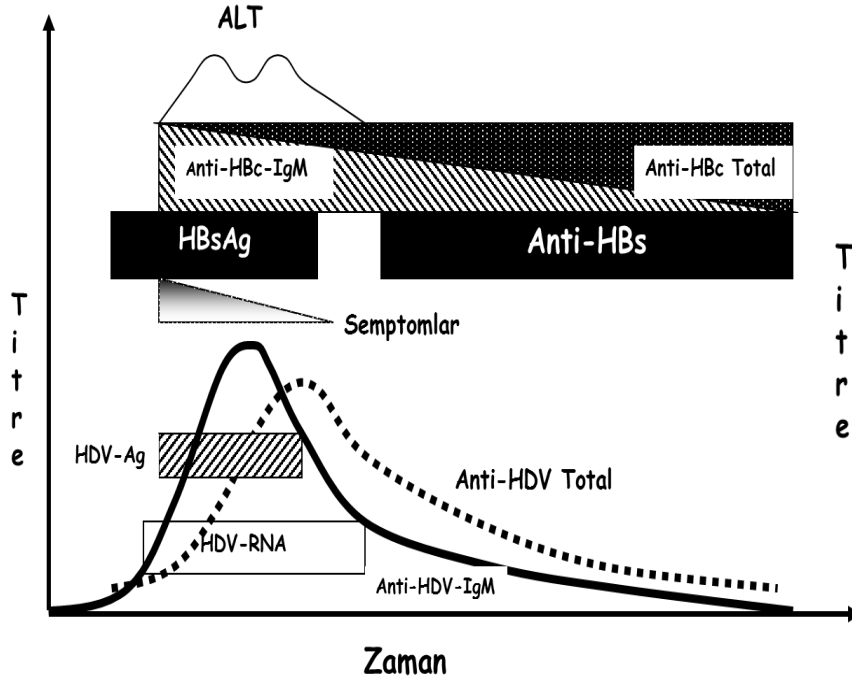
AKUT HCV /ANTİVİRAL TEDAVİ

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ve Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberleri ise spontan virus kaybolması için altı ay beklenmesini, viremi devam edenlerde kronik HCV tedavisi için önerilen rejimleri tavsiye etmektedir.

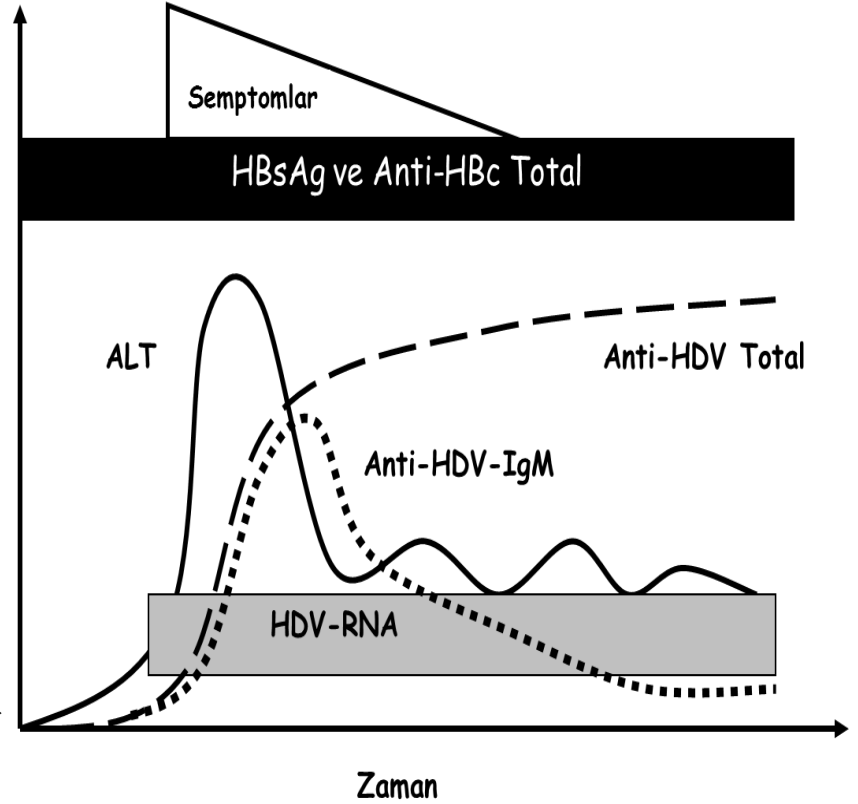
AKUT HCV /ANTİVİRAL TEDAVİ

- Sonuç olarak akut hepatit C tedavisi konusunda bir fikir birliği elde edilmemiştir.
- HCV genotip 1 ve 4 için sofosbuvir-ledipasvir , genotip 2,3,5 ve 6 için genotip için uygun direkt etkili bir antiviral (DAA)kullanılabilir.

AKUT HDV



KOENFEKSİYON



SÜPERENFEKSİYON

HDV KOİNFeksiYONU

- Bifazik bilirubin ve transaminaz yüksekliği tipiktir.
- HDV süpresyonu sonucu HBsAg negatif olabilir.

AKUT HDV KOİNFeksiYONU

- HBs Ag POZİTİF
- Ig M Anti- HBc POZİTİF
- Delta antijeni KISA SÜRELİ
- HDV RNA POZİTİF
- Anti- HDV Kısa Süreli, Düşük Titrede
- IgM anti HDV Kısa süreli, Düşük Titrede

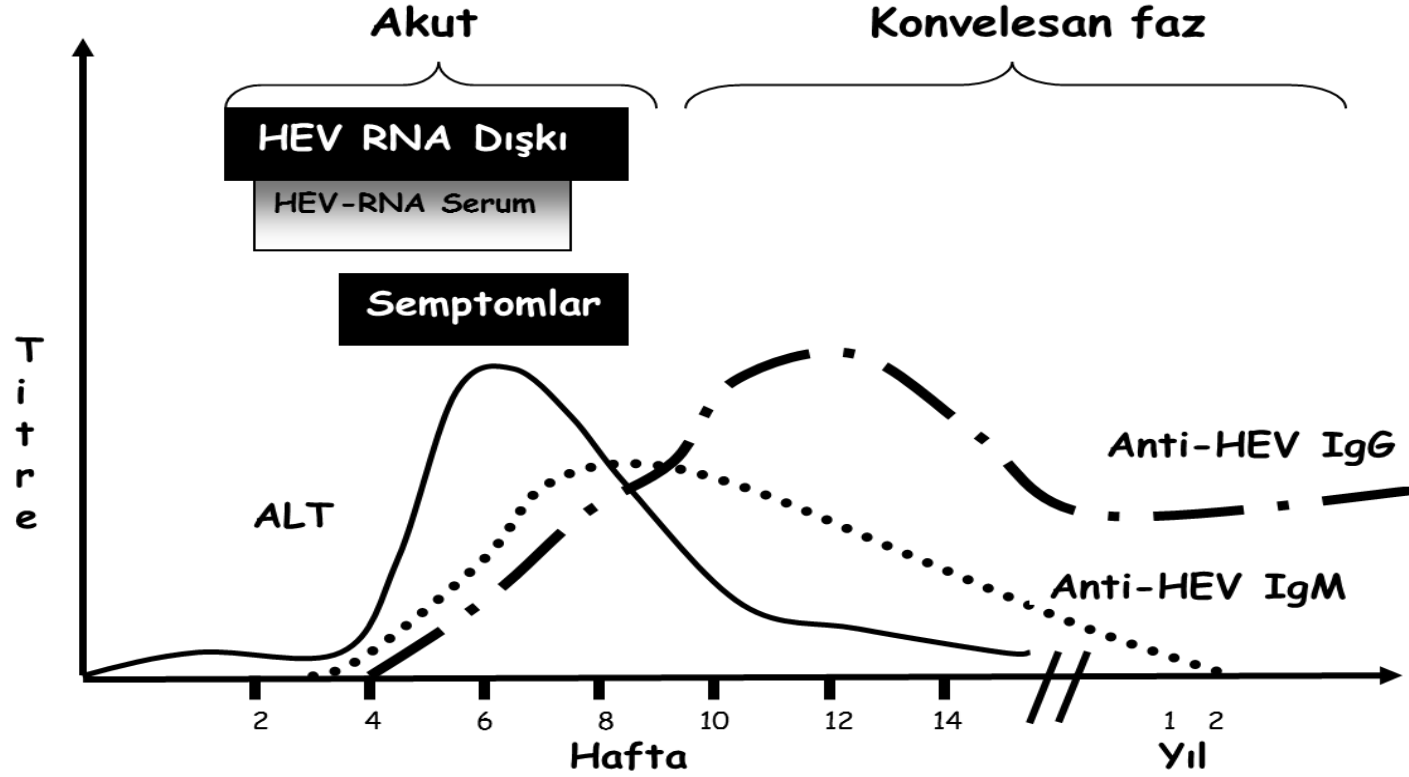
AKUT HDV SÜPERİNFEKSİYONU

- HBs Ag Pozitif
- IgM anti- HBc Negatif
- Delta antijeni Pozitif (geçici,sürekli)
- HDV RNA Pozitif (geçici,sürekli)
- Anti- HDV YÜKSELEN TİTRELER
- Ig M anti- HDV Yükselen titreler

KRONİK HEPATİT D

- HBs Ag Pozitif
- IgM anti -HBc Negatif/Pozitif
- Delta antijeni Pozitif
- HDV RNA Pozitif
- Anti- HDV YÜKSEK TİTRELER
- IgM anti- HDV Pozitif

AKUT HEV



AKUT HEPATİT E

- HEV en sık kontamine su ve yiyeceklerle bulaşır.
- Kan transfüzyonu ve anneden bebeğe bulaşma diğer bulaşma yollarıdır.
- Genotip 1 ve 2 daha çok Asya ve Afrika'da kontamine su kökenli salgınlarda saptanmış
- Zoonotik potansiyeli olan genotip 3 ve nadiren 4 Avrupa, Kuzey Amerika ve Uzak Doğu Asya'dan hayvan teması ve az pişmiş etler aracılığı ile bulaşıyor

AKUT HEPATİT E

- HEV akut hepatiti klinik olarak diğer hepatit viruslardan farklı değildir. Uzun süren kolestaz en belirgin özelliğidir.
- Anti HEV IgM pozitifliği, bu testin negatif veya yalancı pozitif olma olasılığı nedeniyle HEV RNA pozitifliğinin saptanması ile akut hepatit E tanısı konulabilir.
- Gebelerde akut karaciğer yetmezliği daha sık görülür.
- Karaciğer hastalığı olan ve beslenme bozukluğu olan hasta grubunda da fulminan hepatit gelişme olasılığı yüksektir.

AKUT HEPATİT E

- Sporadik olguları diğer hepatitlerden ayıran özel bir klinik bulgu yoktur.
- Gebelerde ağır seyir ve 2.,3. trimestr gebelerde fulminan hepatit gelişmesi hepatit E için tanımlayıcı bir özelliktir.

AKUT HEPATİT E

- IgM anti- HEV tanı için yeterlidir. İlk iki hafta için duyarlılığı (% 93.5) Özgüllüğü (% 97)
- İki haftadan sonra negatif bulunabilir
- Geçirilmiş infeksiyonda yalancı pozitiflik saptanabilir
- Anti- HEV (total) in yükselen titreleri akut infeksiyon için anlamlıdır.

Kronik hepatit E

- Organ nakli yapılan hastalar başta olmak üzere immün yetmezliği olan hastalarda normal immüniteli hastalardan farklı olarak hastalık kronikleşebilir.
- Genotip 3 HEV infeksiyonlarında kronikleşme potansiyeli yüksektir
- Serumda ve dışkıda 6 aydan uzun süren HEV RNA pozitifliği ile kronik HEV infeksiyonu tanısı konulur.

Kronik hepatit E

- Öncelikle immünsüpresif tedavinin azaltılması düşünülmelidir, birlikte antiviral tedavi de başlanabilir.
- Ribavirin 600-1000 mg günlük dozda 12 hafta süre ile kullanılması önerilmektedir.
- Hastalara ribavirinin anemi yapabilmesi riskine karşı kan sayımı takibi yapılmalıdır.
- Ribavirin gebelerde fetal toksisite nedeniyle uygun olmadığından kullanılmamalıdır.

Akut viral hepatit tanısında kullanılan serolojik testler

Virüs,test	Pozitif zamanı	saptanma süresi	saptanma süresi	Test hassasiyeti ve tanı testi olarak sınırları
HAV anti-HAV IgM	Semptomlar başlamadan önce , sonra, hiç saptanmayabilir.	3-6 ay (30 ay pozitiflik)		RF,aşılama ve karaciğer hastalığında yalancı pozitiflik Relaps ta da pozitif
HBV anti-HBc IgM	Temastan 6 hafta sonra	2-6 ay Daha uzun süre kalabilir.		Akut relapsta da pozitif klinik olarak ayrılması gerekir.
HCV anti-HCV	Ortalama 10 hafta	Süresiz Anti HCV HCV spontan veya tedavi sonucu HCV RNA klirensi ile negatifleşebilir.		Test özgül IgM yanıtı için standardize değil Yalancı pozitiflik sık görülür. Akut infeksiyon, akut relaps ve kronik infeksiyonu ayıramaz.

Akut viral hepatit tanısında kullanılan serolojik testler

Virüs,test	Pozitif zamanı	saptanma zamanı	Pozitif süresi	saptanma zamanı	Test hassasiyeti ve tanı testi olarak sınırları
HDV anti-HDV IgM	Dört hafta, hastalık başlangıcında haftalar sonra hala negatif olabilir.		Koinfeksiyonda kısa süreli Kronik infeksiyonda da saptanabilir		Düşük sensitivite Düşük düzeyde özgül IgM antikorlarını saptayamaz Akut relaps ve kronik infeksiyonda saptanamayabilir
HEV,anti-HEV IgM	Semptomların başlangıcında (iki hafta)		6 ay ve daha uzun süre saptanabilir		Test duyarlılığı ve özgüllüğü çok değişken. Dolaşımdaki genotiple ilgili test sonuçları değişebilir. IgM pozitifliği kısa süreli
HGV,HGV RNA	İnfeksiyon boyunca		İnfeksiyondan sonra iki yıl		Akut infeksiyonu gösteren standardize test bulunmuyor.HGVRNA akut ve kronik infeksiyonda bulunur.

FULMİNAN HEPATİT

- HAV
- HBV
- HEV

Akut infeksiyonlarında karaciğer yetmezliği gelişebilir

FULMİNAN HEPATİT

- Ağır karaciğer hasarı sonucu gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülopati ve hepatik ensefalopatiyle kendini gösteren, nadir ve mortalitesi yüksek bir sendromdur.
- **AKUT** karaciğer yetmezliğinde karaciğer hastalığı semptomlarının başlamasıyla hepatik ensefalopati gelişmesi arasındaki süre 8-28 gün arasındadır.
- Bu süre 29-72 gün arasındaysa, **SUBAKUT**
- karaciğer yetmezliği; 7 gün ve daha kısaysa **HİPERAKUT** karaciğer yetmezliği söz konusudur.

FULMİNAN HEPATİT

- Akut karaciğer yetmezliğinin en önemli bulgusu, hepatik ensefalopatidir.
- Konfüzyon, koma, şiddetli sarılık, kusma, fetor hepatikus, flapping tremor izlenebilir.
- Transaminaz düzeyleri hızla düşerken protrombin zamanı uzar.
- Akut karaciğer yetmezliği tablosu gelişen her hasta karaciğer nakline adaydır ve bu açıdan değerlendirilmelidir.

Tablo 3. Hepatik ensefalopatinin sınıflandırılması*

Evre	Mental durum	Nörolojik bulgular	EEG	GKS
I	Dikkat azalması, öfori, anksiyete	İnce tremor, apraksi, inkoordinasyon	Genellikle normal	15
II	Letarji, apati, zaman disoryantasyonu, kişilik ve davranış değişiklikleri	Flepping tremor, ataksi, dizartri	Generalize yavaş dalgalar	11-15
III	Somnolans, stupor, uyarana yanıtı, konfüzyon ve belirgin disoryantasyon	Flepping tremor, ataksi	Anormal	8-11
IV	Koma	Dekortikasyon, deserebrasyon	Anormal	< 8

Tetikleyen faktörler

- Konstipasyon
- Gastrointestinal sistem kanaması
- Kusma
- İshal
- Opiyat türü analjezikler
- Aşırı diürez, metabolik alkaloz, hipokalemi, diğer metabolik anormallikler
- Azotemi
- Diyetle aşırı protein alımı
- Büyük volümlü parasentez
- Cerrahi girişim
- Hipoksi, hipoglisemi, hipotansiyon

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU KING'S COLLAGE KRİTERLERİ

Akut karaciğer yetmezliği tablosu gelişen her hasta karaciğer nakline adaydır ve bu açıdan değerlendirilmelidir.

- Ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın INR >6.5 veya PT >100 sn olması

veya

Aşağıdakilerden 3 tanesi

- Yaş <10 veya yaş >40
- Etiyoloji: non-a, non-b hepatit, haloten hepatiti, idiosenkrazik ilaç reaksiyonu, Wilson hastalığı
- Ensefalopati gelişmeden önceki sarılık süresinin 7 günden uzun olması
- PT >50 sn
- Serum bilirubin düzeyinin >18 mg/dl

ANTİVİRAL TEDAVİ

- Fulminan yetmezlikte etken Hepatit B ise antiviral başlanmalıdır.
- Tedavi verilecek hastalarda yüksek genetik bariyerli antiviraller kullanılmalıdır.

Entekavir

Tenofovir

AKUT HEPATİT AYIRICI TANI

Viruslar	Diğer infeksiyonlar	İnfeksiyon dışı nedenler
EBV	Leptospiroz	Biliyer obstruksiyon
HSV	Sifilis	Primer bilier siroz
CMV	Tüberküloz	Wilson hastalığı
VZV	Bruselloz	İlaç toksisitesi
Adenovirus	Toksoplazmoz	(asetaminofen, izoniazid,
Sarı humma	Amebiyaz	halotan, vb.)
Rubella		Alkol
Enteroviruslar		Yağlı karaciğer
		Toksik
		(mantar, fosfor, vb.)
		Otoimmün nedenler

SONUÇ

- Akut viral hepatitlerin tanısı laboratuvar testlerine dayalıdır.
- Akut hepatit C tanı testleri yeterli değildir. Kronikleşme göstergesi olabilecek daha duyarlı testlere ihtiyaç vardır.
- Seronegatif akut hepatitlerin görülüyor olması yeni etkenlerin tanımlanabileceğini göstermektedir.