



HBV

Klinik Özellikler

Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi

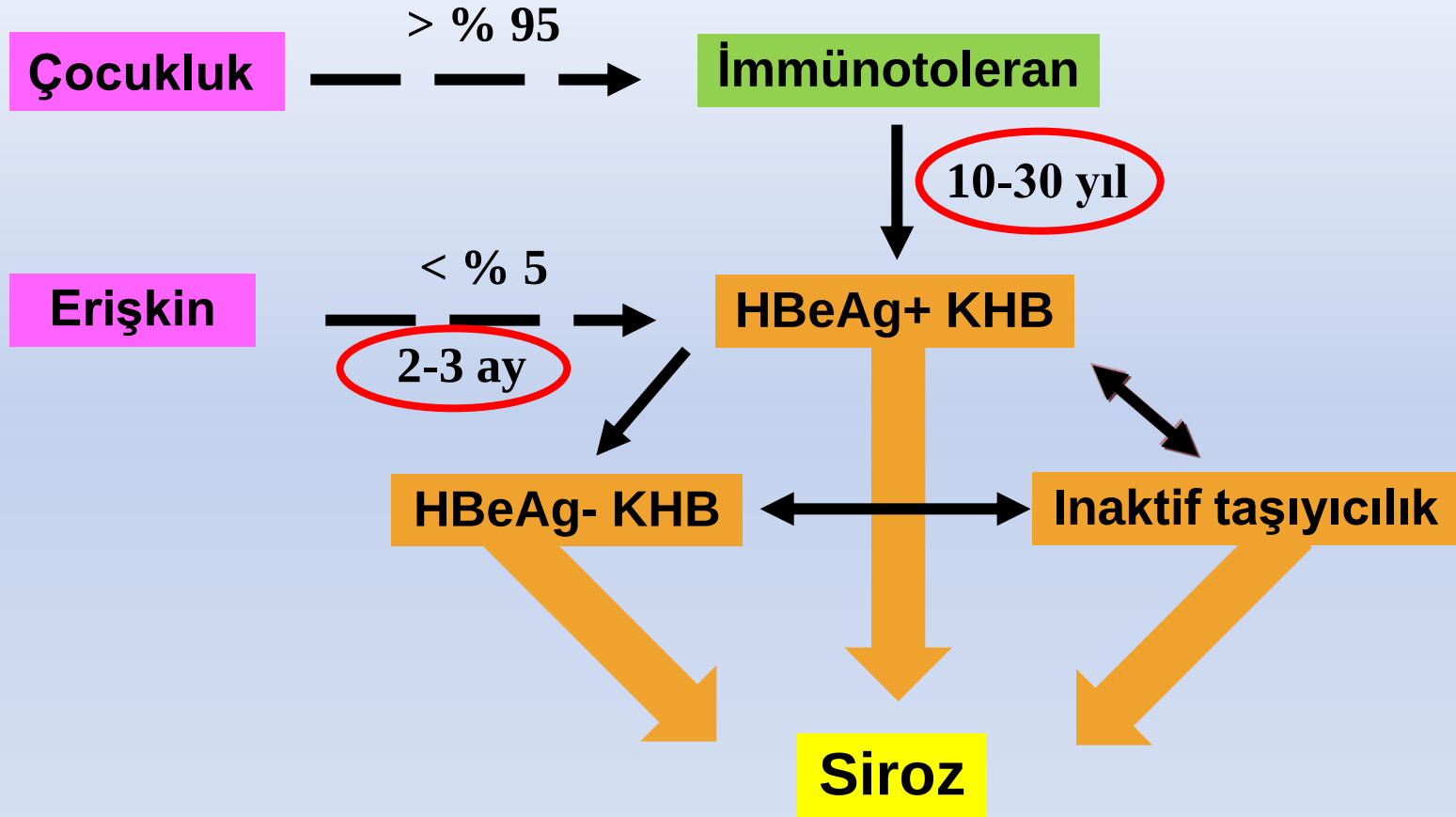
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Neler konuşulacak?

- ❖ Akut HBV infeksiyonu klinik
- ❖ Kronik HBV infeksiyonu klinik
 - Klinik tanımlar
 - Doğal seyir
 - Klinik bulgular
 - İzlem
- ❖ Sorular & Katkı



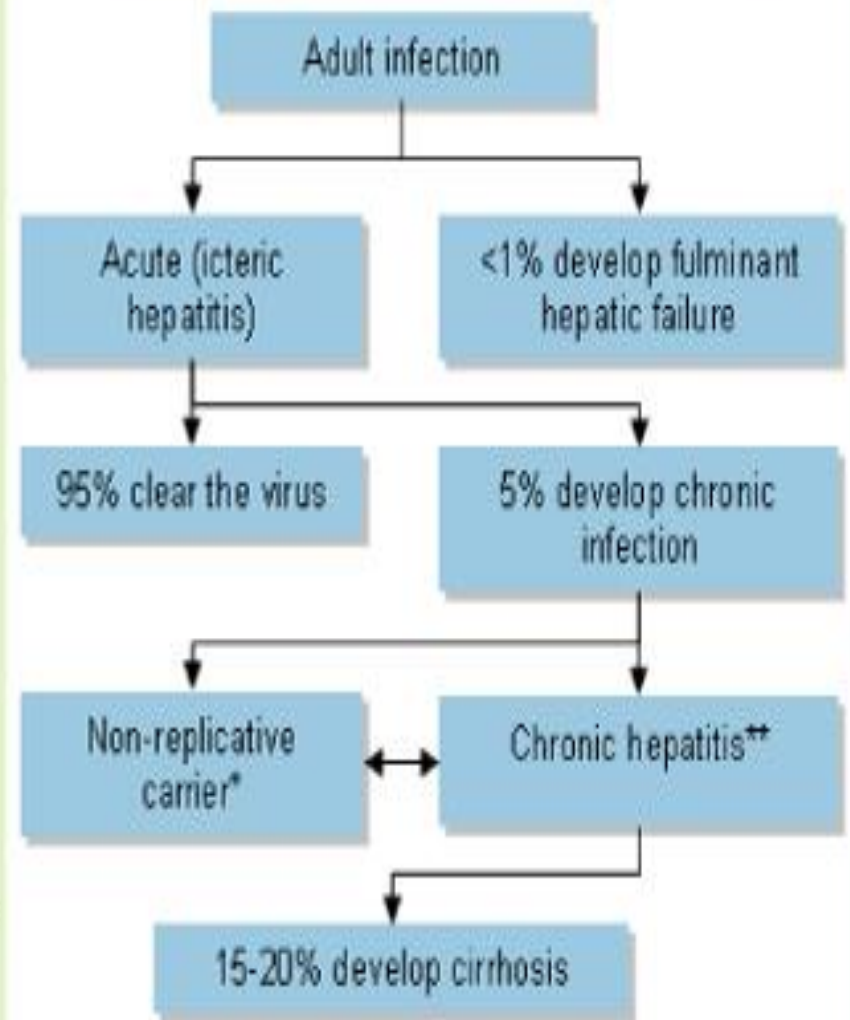
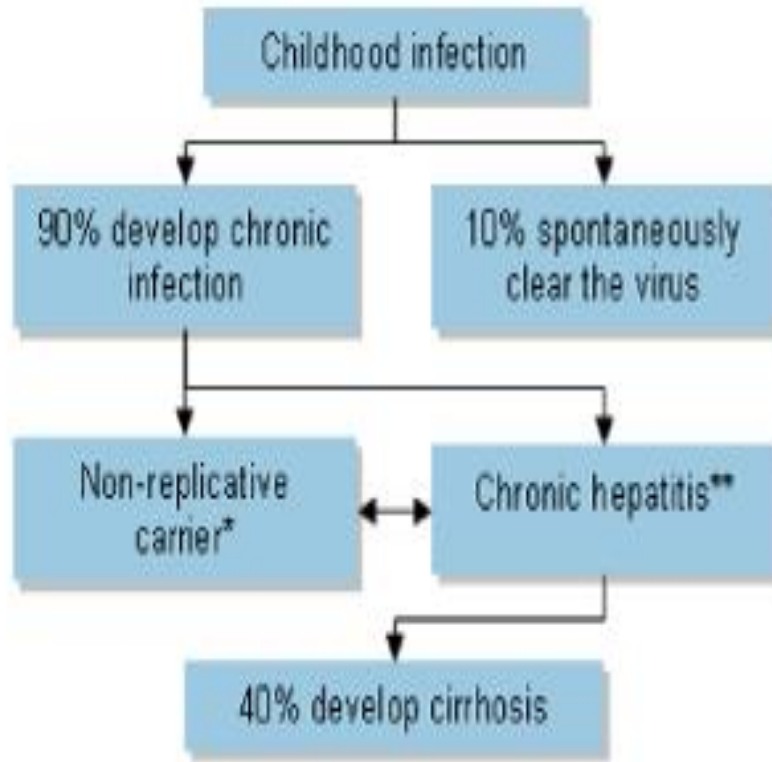
HBV İnfeksiyonunun Doğal Seyri



Beş yıllık siroz insidansı %8-38

Sirotik hastaların % 10-17'si HSK

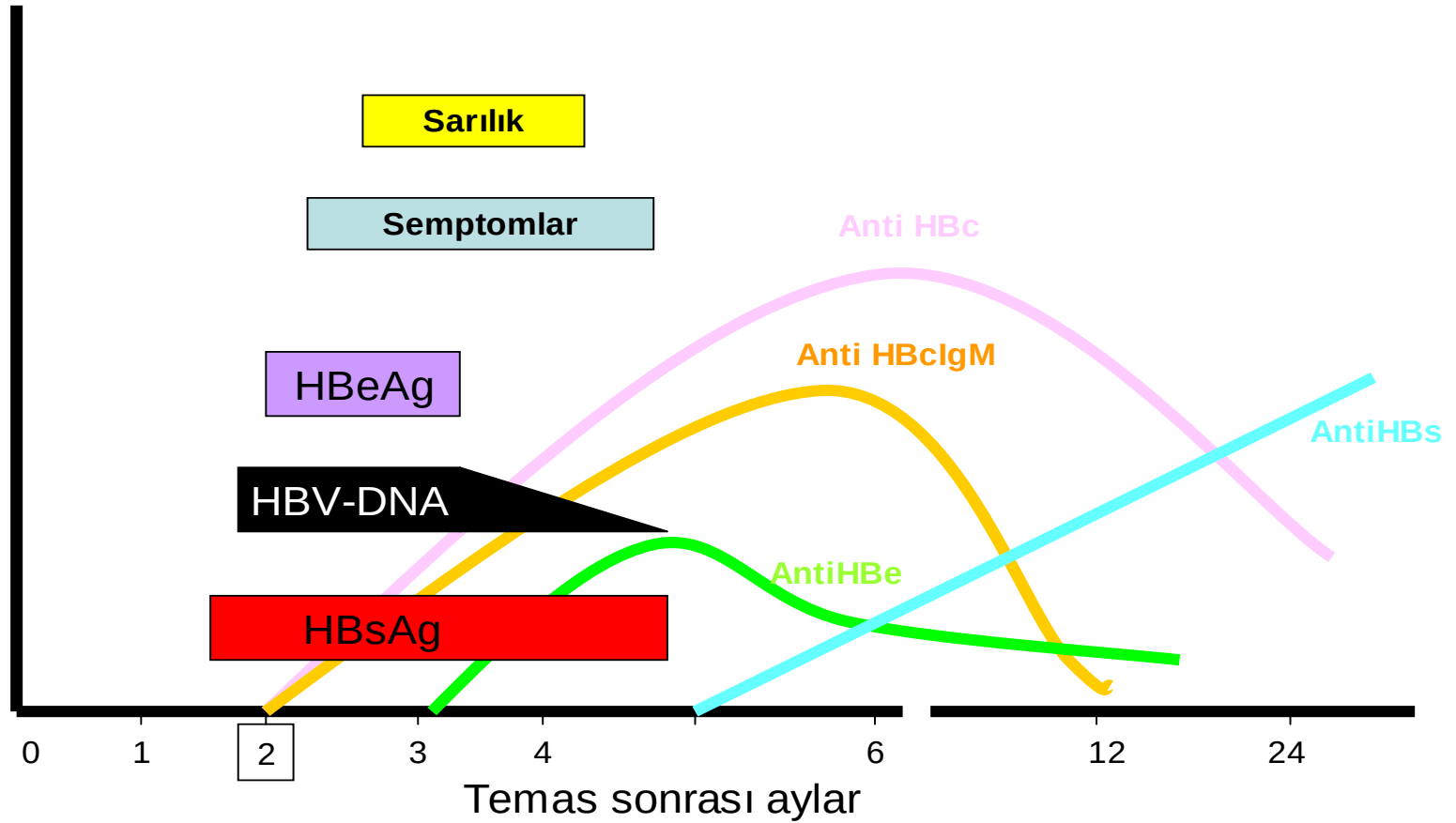
Chen DS, J Gastroenterol Hepatol. 1993;8:470.
Fattovich G, J Hepatol. 2008; 48:335



* Seropositive for hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antibody, seronegative for hepatitis B e antigen

** Seropositive for hepatitis B surface antigen and e antigen, seronegative for hepatitis B e antibody

AKUT HBV SEROLOJİSİ

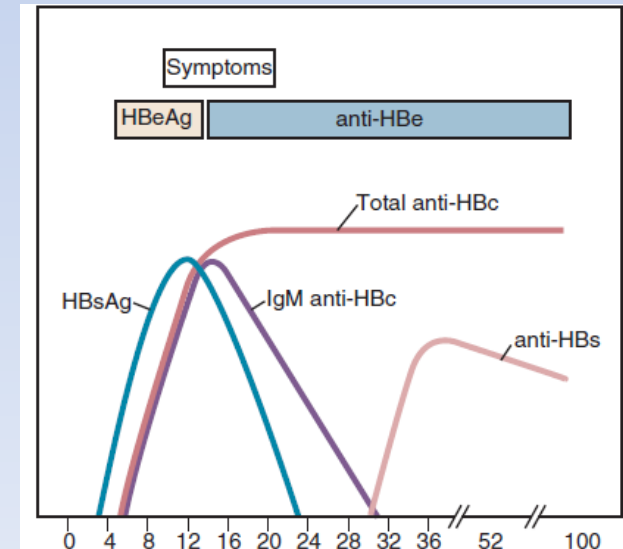


AKUT HEPATİT B İNFEKSİYONU

Akut HBV infeksiyonu, **30-180 günlük** inkübasyon dönemini takiben;

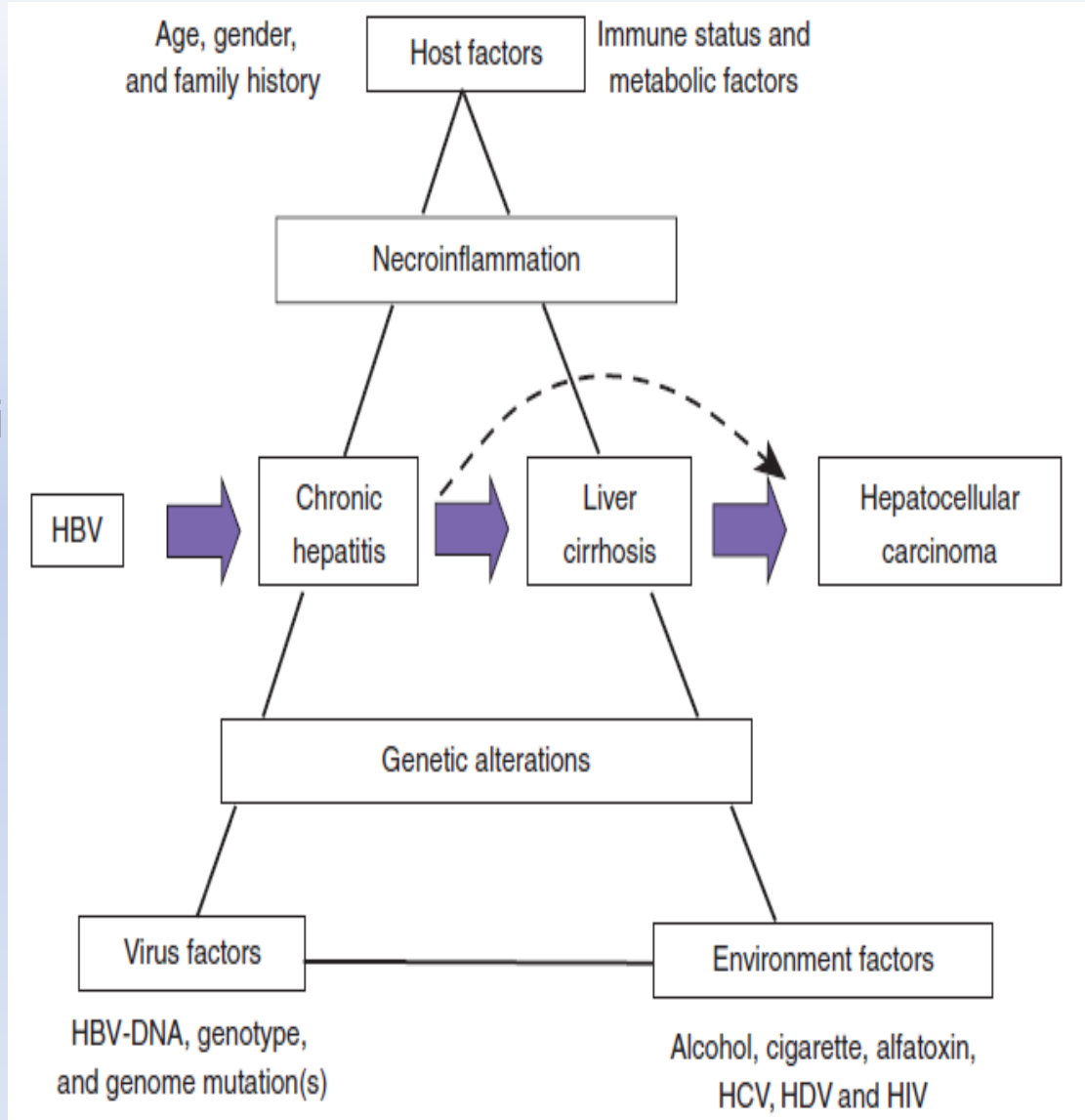
- Asemptomatik (subklinik)
 - Semptomatik iktersiz (anikterik)
 - Semptomatik ikterli
 - Kolestatik veya
 - Fulminan (%0.1- 2)
- %70
- %30

formlardan biri olarak ortaya çıkar.



Hastalığın seyrini etkileyen faktörler

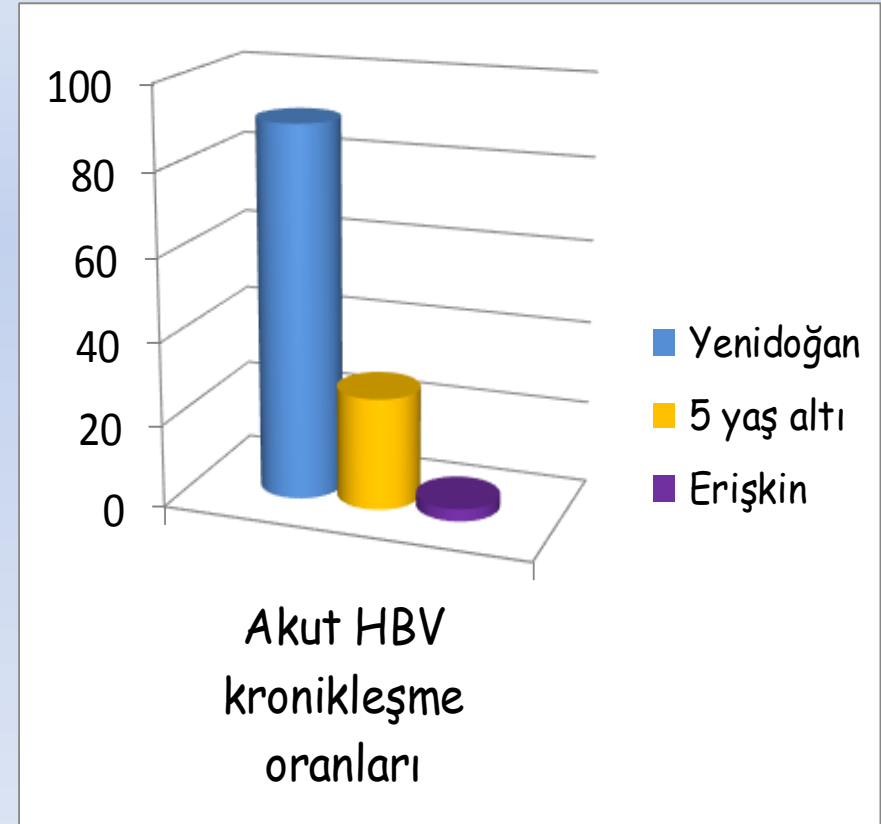
- ✓ Yaş
- ✓ Virusun genetik yapısı
- ✓ İmmünite
- ✓ HBV replikasyon derecesi
- ✓ Koinfeksiyon (HCV, HIV)
- ✓ Eşlik eden karaciğer hastalığı



Akut Hepatit B İnfeksiyonu Klinik

Akut infeksiyonda klinik seyir ve sonuçlar infeksiyonun alındığı **yaşla** ilişkili

- Çocukluk çağında ~ **%90** asemptomatik
- Erişkinlerde **%30-50** semptom mevcut



Akut Hepatit B İnfeksiyonu

Klinik

Semptomatik form 4 dönemde seyreder:

- ❖ İnkübasyon dönemi (30-180 gün)
- ❖ Preikterik dönem
- ❖ İkterik dönem
- ❖ Konvelesan dönem



Akut HBV infeksiyonu

Klinik

Preikterik Dönem:

- ~ **3-10 gün** kadar sürer.
- Bulantı,
- Kusma,
- Grip benzeri şikayetler,
- Yorgunluk, halsizlik
- Sağ üst kadranda künt bir ağrı

Karaciğer-dışı bulgular:

- Serum hastalığı-benzeri sendrom
 - Ateş
 - Döküntü
 - Artralji, artrit
 - Pankreatit,
 - Miyokardit,
 - Aplastik anemi,
 - Ensefalit



Fever



Fatigue



Nausea



Loss of appetite



Jaundice
(yellowing of the
skin or eyes)



Stomach
pain



Vomiting



Dark urine,
pale stools, and
diarrhea

Akut HBV infeksiyonu

Klinik

İkterik Dönem:

- ✓ Sarılık
- ✓ Koyu renkli idrar
- ✓ Açık renkli dışkı

Serum bilirubin > %2.5-3 mg
skleralarda ikter belirgin



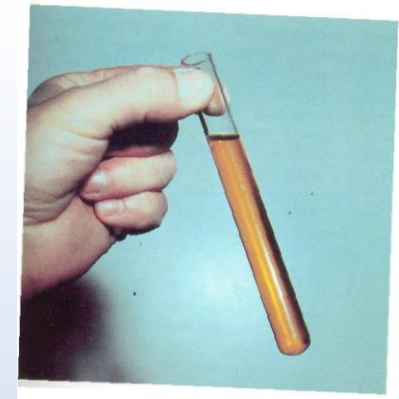
Fizik muayenede;

- sarılık
- hepatomegali (%10)
- splenomegali (%5)
- lenfadenopati (%5)



Akut HBV infeksiyonu

Laboratuvar Bulguları



❖ **ALT-AST:** 1000-4000 IU/L (**ALT>AST**)

kolestatik formda kolestaz enzimlerinde (ALP, GGT) yükselme

- 1-4 ayda normale geriler
- >6 ay yükseklik → kronik hepatite progresyon

❖ Bilirubinler yüksek

❖ **PTZ:** prognozun en iyi göstergesi, fulminan yetmezlikte uzar

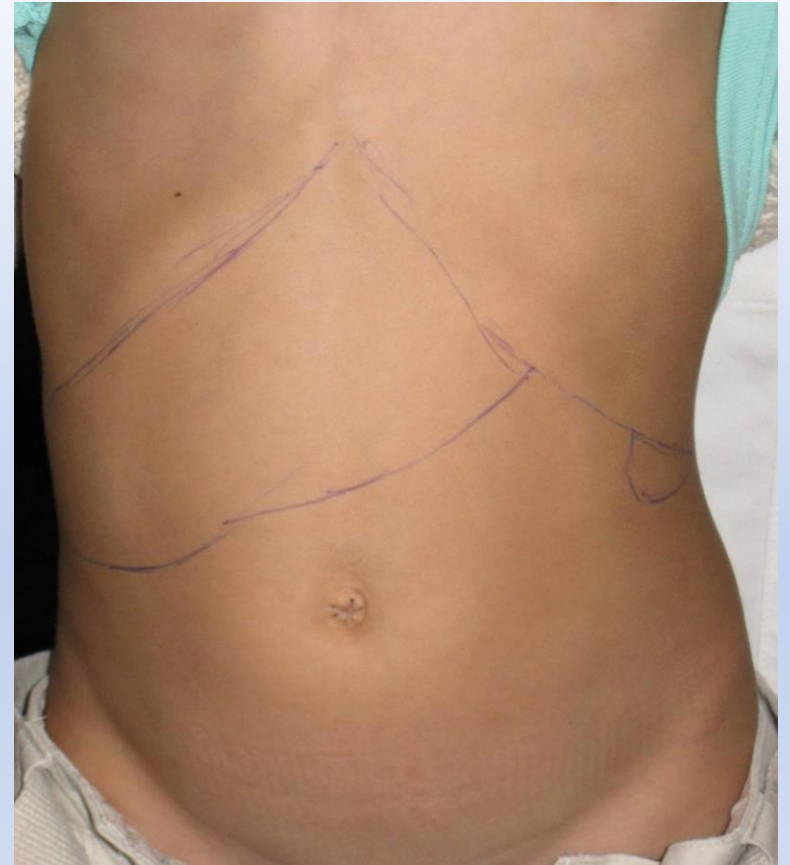
❖ **HBsAg (+), anti-HBc IgM (+)**

❖ Erken dönemde **HBeAg (+)**

❖ HBV DNA (+) pozitif

❖ **İdrar** tetkiki: Bilirubin ↑, ürobilinojen ↑





Akut HBV infeksiyonu

Klinik

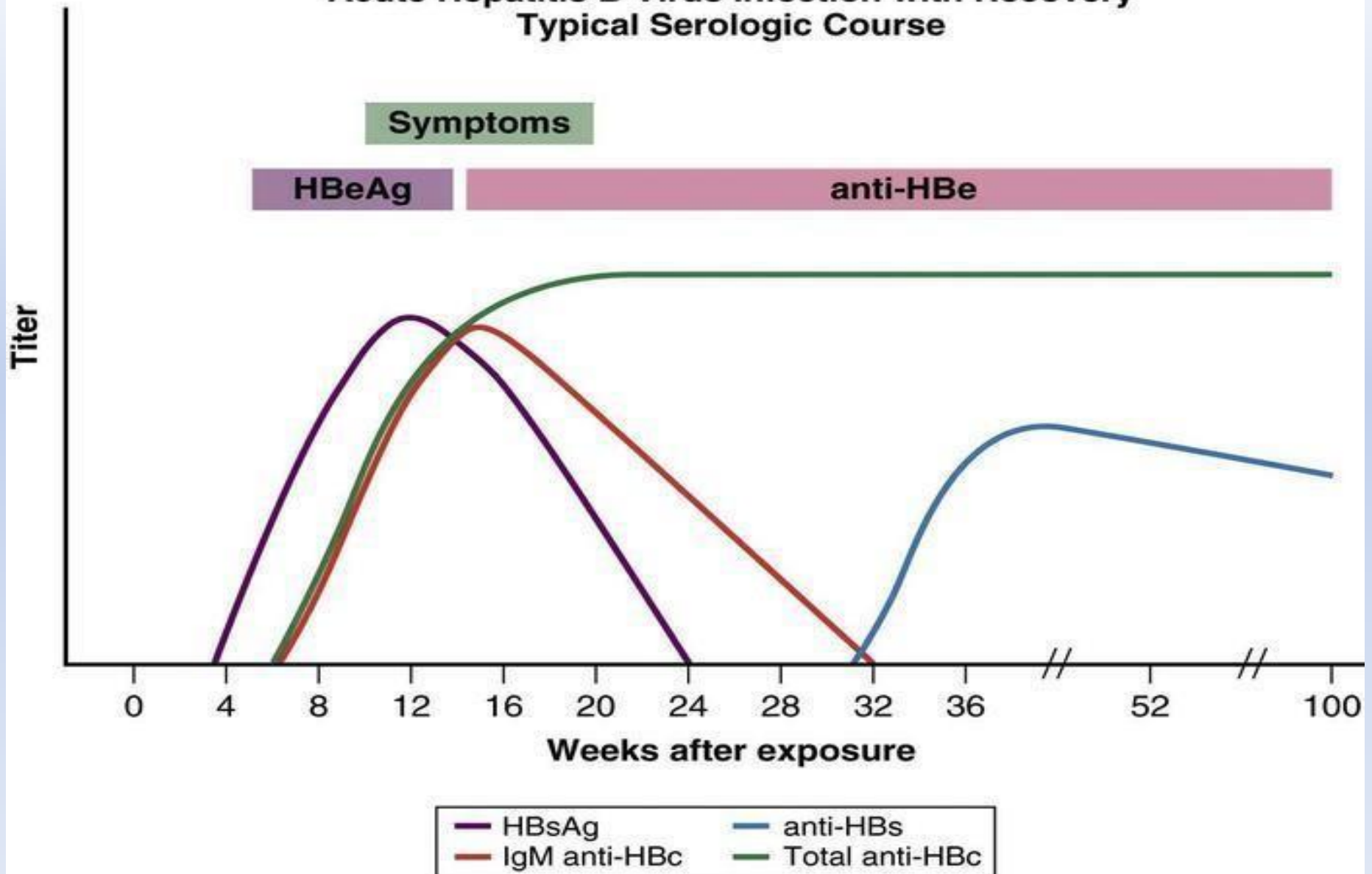
Konvelesan Dönem:

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



İyileşen Akut Hepatit B infeksiyonu

Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery
Typical Serologic Course



Akut HBV infeksiyonu

Komplikasyon

Fulminan hepatit

- ✓ Fulminan seyir **konağa** bağlı nedenler,
- ✓ Enfeksiyonun kazanıldığı **yaş**
- ✓ Prekor ve kor promoter mutasyonlara sahip **viruslarla** enfeksiyon nedeniyle de olabilir.

- %0.1-2 görülür
- Mortalite %63-93



Akut HBV infeksiyonu

Fulminan hepatit

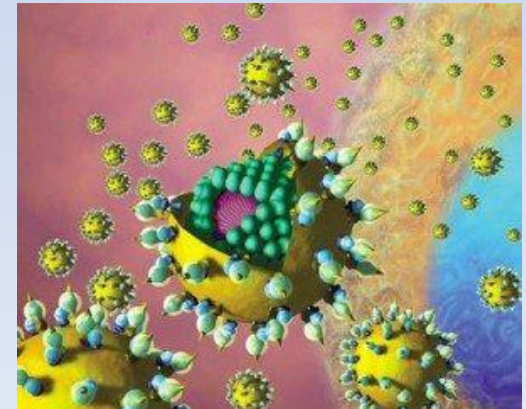
- Karaciğer hastalığına ait semptomlar



Hepatik ensefalopati arasındaki süre

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

- HDV ko-infeksiyonu
- İmmunosüpresif tedavi
- İmmunosüpresif tedavinin kesilmesi



Hepatik Ensefalopatinin Dereceleri

Derece	Bilinç Durumu	Davranış Durumu	Nörolojik Bulgular	EEG Bulguları
0	Normal	Normal	-	-
Subklinik	Normal	Normal	Sadece psikometrik testlerde anormallikler	-
I	Gündüz/gece dönüşümlü uykuya eğilim, huzursuzluk	Unutkanlık, orta düzeyde konfüzyon, ajitasyon, iritabilite	Tremor, apraksi, koordinasyon bozukluğu, el yazısında bozulma	Trifazik dalga (5 Hz)
II	Letarji, yanıtlarda azalma	Zaman dezoryantasyonu, inhibisyon kaybı, davranış bozukluğu	Asteriksis, dizatri, ataksi, hipoaktif refleksler	Trifazik dalga (5 Hz)
III	Somnolans, konfüzyon	Yer dezoryantasyonu, agresif davranışlar	Asteriksis, müsküler sertlik, Babinski bulgusu, hiperaktif refleksler	Trifazik dalga (5 Hz)
IV	Koma	-	Deserebrasyon	Delta/yavaş dalga

O'Grady JG, et al. *Lancet*. 1993; 342(8866): 273-5.



Hepatik ensefalopatide hastanın mental değişikliklere dayanan evreleri:

Evre 0: Bilinçte, entelektüel fonksiyonda, kişilik veya davranışta değişiklik yoktur.

Evre 1: Hipersomni, insomni, öfori veya anksiyete, dikkat süresinde kısalma, irritabilite.

Evre 2: Letarji, disoryantasyon, bozulmuş kavrama, uygunsuz davranışlar, konuşma bozuklukları, ataksi.

Evre 3: Somnolans, belirgin konfüzyon; ağırlı uyaranlara cevaplılık.

Evre 4: Koma; ağırlı uyaranlara cevapsızlık.

Akut HBV infeksiyonu

Fulminan hepatit

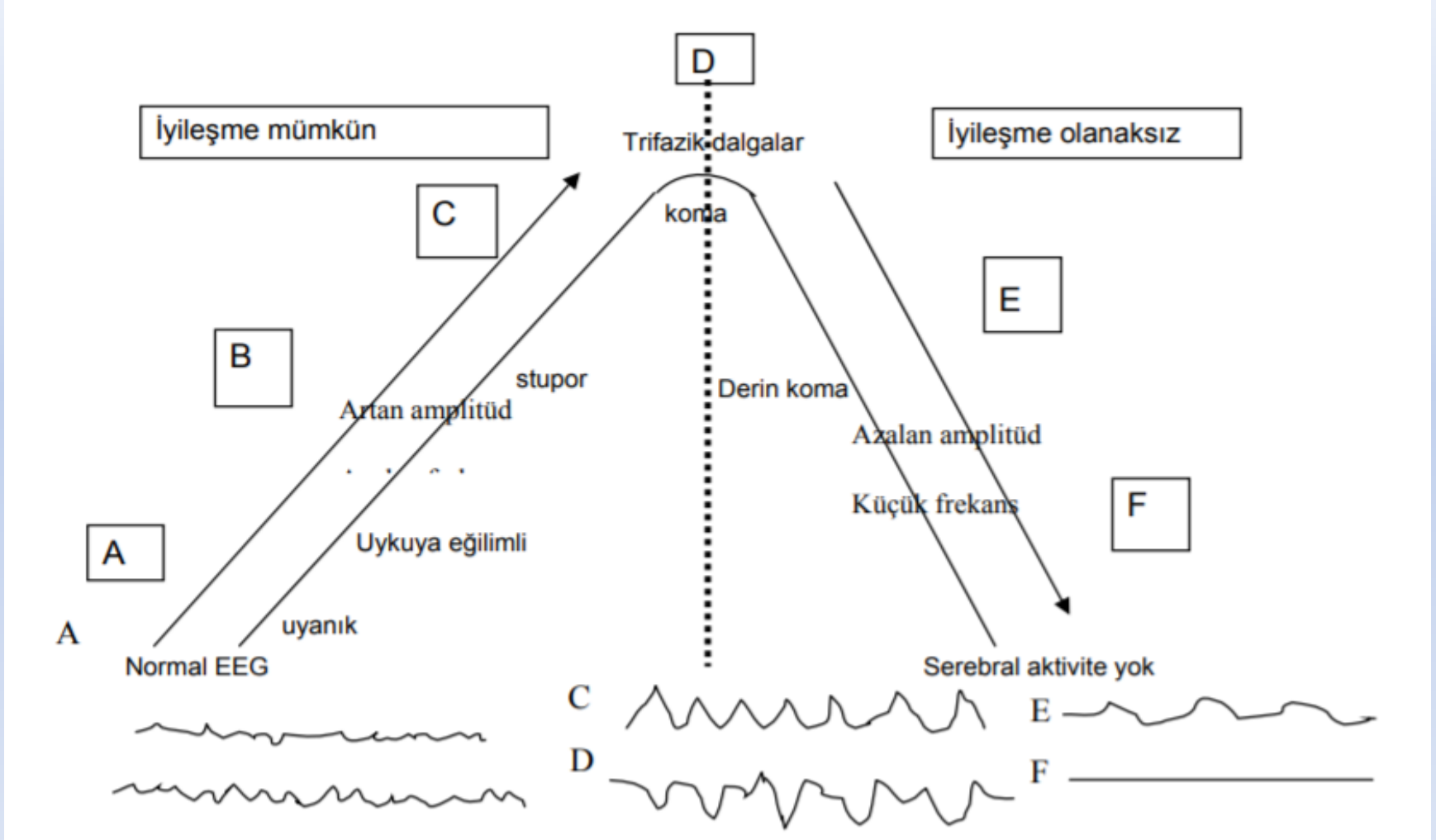
Hızla ilerleyen tablo;

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



Flapping Temor

EEG değerlendirilmesi



Akut HBV infeksiyonu

Yönetim

- 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.

✓ **INR ≥ 1.5** veya protrombin zamanı **≥ 17 sn** olması fulminan hepatit gelişmesi açısından dikkatli olunmasını gerektirir.

- YBÜ'de izlem
- **Karaciğer nakil merkezine transfer !**



Akut HBV infeksiyonu

Yönetim

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

düşüş gözlenen olgular

Akut HBV infeksiyonu

Yönetim

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

Akut HBV infeksiyonu

Antiviral tedavi endikasyonları:

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

J Hepatology 2017;67: 370-98.

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU

© 2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Glossary of clinical terms used in HBV infection

Definitions

Chronic hepatitis B

Chronic necroinflammatory disease of the liver caused by persistent infection with hepatitis B virus. Chronic hepatitis B can be subdivided into HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B.

Inactive HBsAg carrier state

Persistent HBV infection of the liver without significant, ongoing necroinflammatory disease.

Resolved hepatitis B

Previous HBV infection without further virological, biochemical, or histological evidence of active virus infection or disease.

Acute exacerbation or flare of hepatitis B

Intermittent elevations of aminotransferase activity to more than 10 times the upper limit of normal and more than twice the baseline value.

Reactivation of hepatitis B

Reappearance of active necroinflammatory disease of the liver in a person known to have the inactive HBsAg carrier state or resolved hepatitis B.

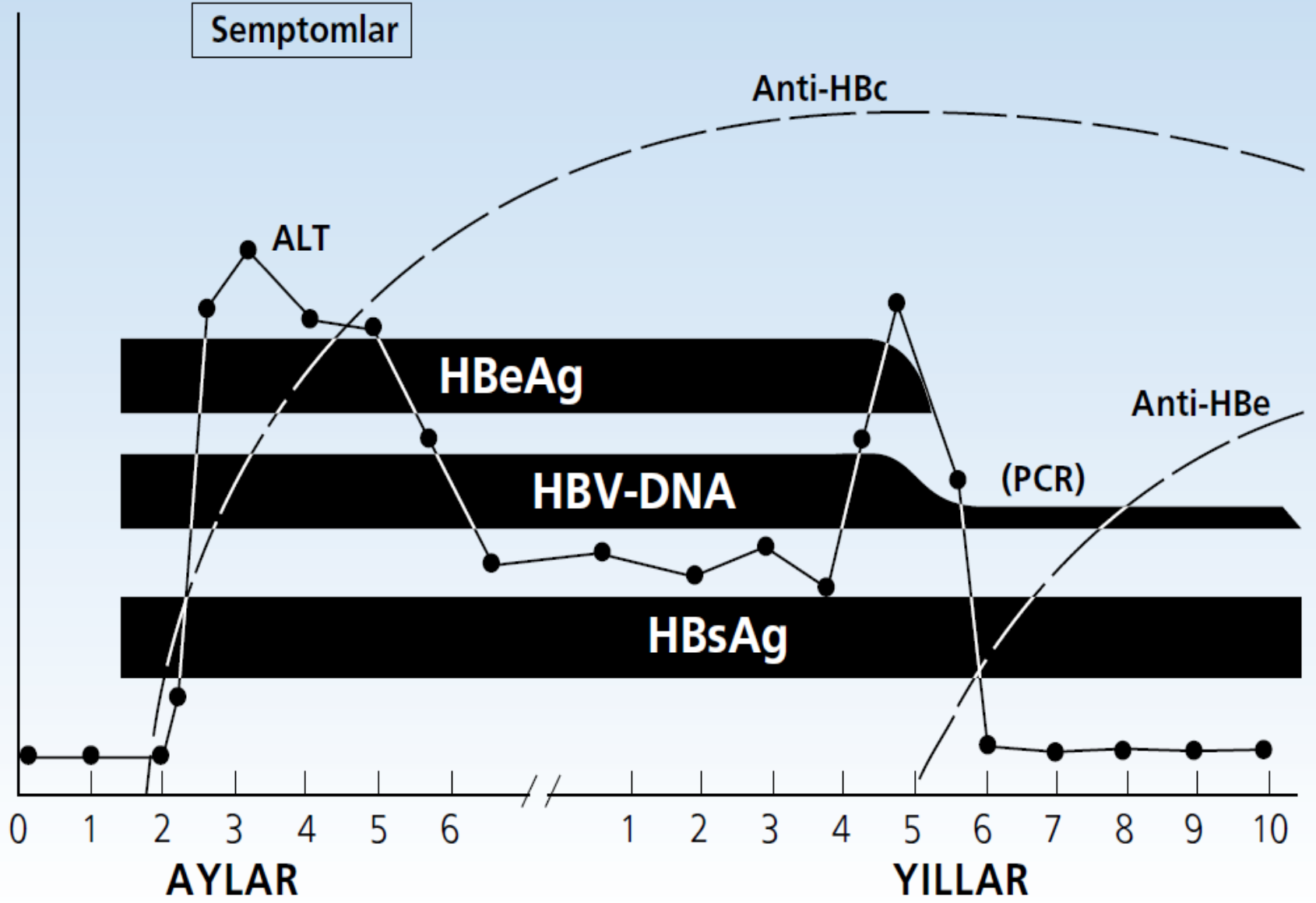
HBeAg clearance

Loss of HBeAg in a person who was previously HBeAg positive.

HBeAg seroconversion

Loss of HBeAg and detection of anti-HBe.

HBeAg: hepatitis B e antigen; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HBV: hepatitis B virus; anti-HBe: hepatitis B e antibody.



Şekil 2: Kronik HBV enfeksiyonunun seyri

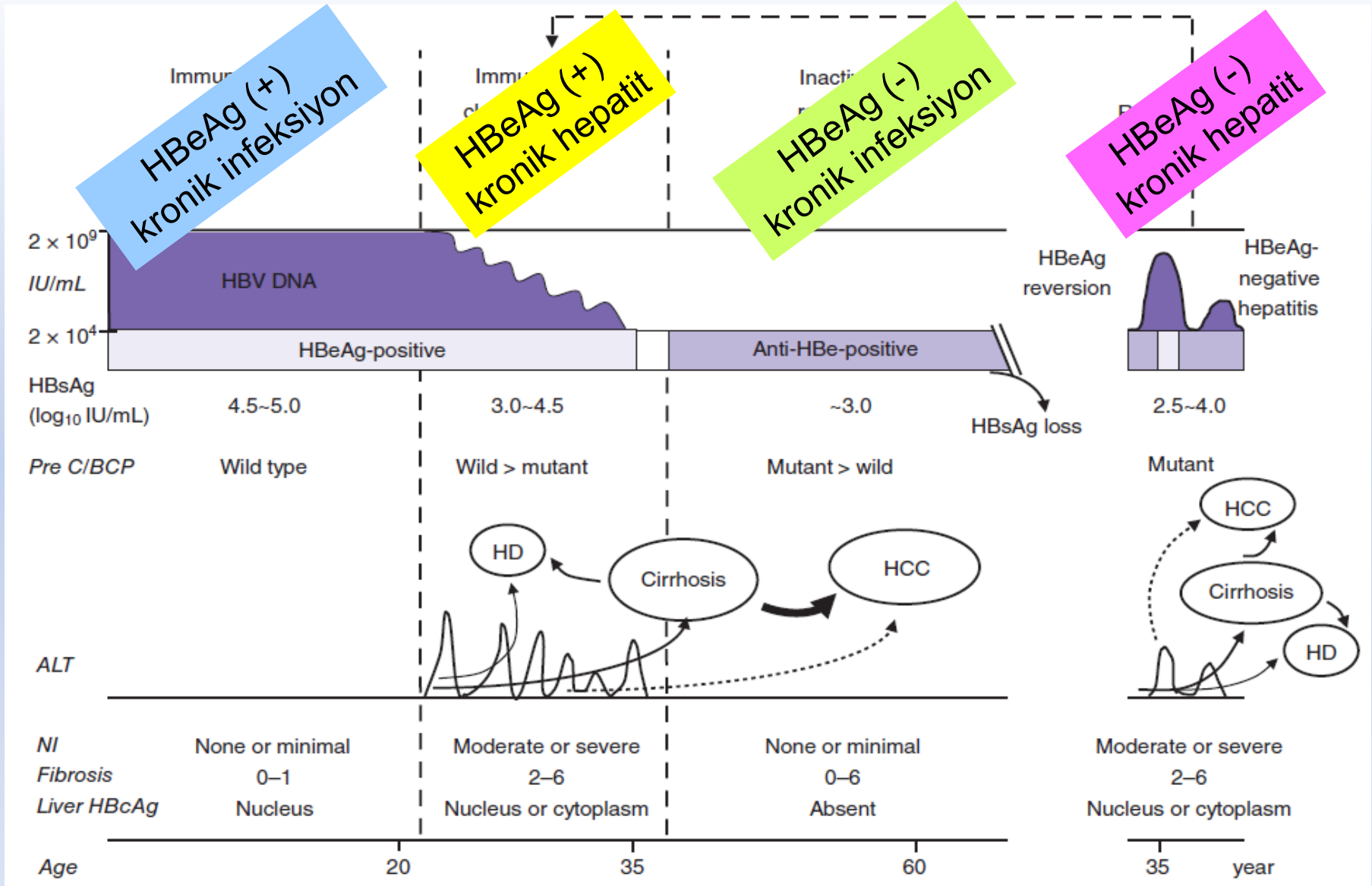
Doğal seyri etkileyen faktörler:

İnfeksiyonun alındığı yaş	Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması, sık alevlenmeler
İnfeksiyonun 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 koinfeksiyonu	CD4 < 200/mL olması
Fibroz evresinin ileri olması	
HBV genotipi ; A: Siroz riski düşük, HSK gelişebilir, C: Hepatit ve HSK riski yüksek D: Anti-HBe (+) HSK riski yüksek	

Kronik Hepatit B'de Doğal Seyri

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

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU



Liaw YF, Chu CM. Lancet 2009;373: 582-92

HBV'nin doğal seyri

	HBeAg positive Chronic <u>infection</u>	HBeAg positive Chronic <u>hepatitis</u>	HBeAg negative Chronic <u>infection</u>	HBeAg negative Chronic <u>hepatitis</u>
HBsAg	High	High/Intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10E7 IU/mL	10E4-10E7 IU/mL	<2,000 IU/mL ^{oo}	>2,000 IU/mL
ALT	Normal	<u>Elevated</u>	Normal	Elevated*
<u>Liver disease</u>	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
<u>Old terminology</u>	Immune tolerant	Immune <u>reactive</u> <u>HBeAg positive</u>	<u>Inactive carrier</u>	HBeAg negative Chronic hepatitis

*Persistently or intermittently

^{oo} HBV-DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/mL in some patients without signs of chronic hepatitis

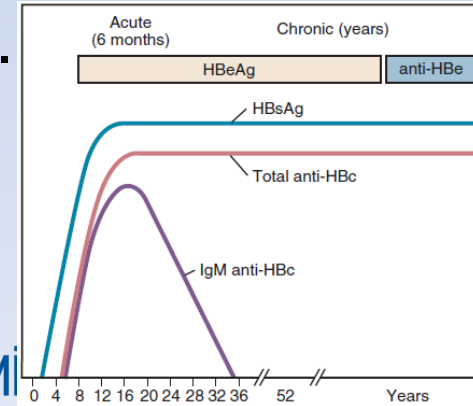
Kronik Hepatit B

Klinik

Karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır

Tanı ölçütleri:

- ✓ HBsAg'nin **6 aydan 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 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 (-)** => pozitifleşmesi veya **>1 log** artışı,
- Önce HBV DNA artışı, sonra karaciğerde inflamasyon bulguları ve **ALT** yükselmesi gelişir.
- Neden → Spontan ya da kanser kemoterapisi, immünosüpresyon.

Kronik Hepatit B

Klinik

- 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



Kronik Hepatit B

Klinik

- ✓ Sarılık,
- ✓ Splenomegali,
- ✓ Asit,
- ✓ Karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına ait bulgular;
- ✓ PAN, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar.

- **HBeAg Klirensi**

Önceden HBeAg pozitif olan bir kişide HBeAg'nin kaybolması

- **HBeAg Serokonversiyonu**

Önceden HBeAg (+), anti-HBe (-) → HBeAg (-), anti-HBe (+)

- **HBeAg Reversiyon**

Önceden HBeAg (-), anti-HBe (+) → HBeAg (+)

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

HEPATOLOGY



PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018

Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

Norah A. Terrault,¹ Anna S.F. I
Robert S. Brown Jr.,⁷ Natalie H.

**Kronik Hepatit B Virusu Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik
Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit
Çalışma Grubu Uzlaş Raporu**

*Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the
Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and
Infectious Diseases*

Klinik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.

Sıla Akhan¹, Aynur Aynioğlu², Atahan Çağatay³, İbak Gönen⁴, Özgür Günel⁵, Teoman Kaynar⁶,
Ziya Kuruüzüm⁷, Murat Sayan⁸, Berivan Tunca⁹, Necla Tülek¹⁰, Hüseyin Uçkardeş¹¹, Ayşe Yavuz¹²,
Orhan Yıldız¹³, Neziha Yılmaz¹⁴, Esmâ Yüksel¹⁵

Soru & Katkı & Yanıt



*Teşekkür
ederim*



XX TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Kongremizde görüşmek dileğimle...