

KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK, TANI ve AYIRICI TANI

Dr. Bilgehan Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri

Kronik viral hepatit

- Viruslara bağlı olarak ortaya çıkan ve karaciğerin 6 aydan uzun suren diffüz inflamatuvar hastalığı
 - Hepatit B virusu (HBV)
 - Hepatit C virusu (HCV)
 - Hepatit D virusu (HDV)

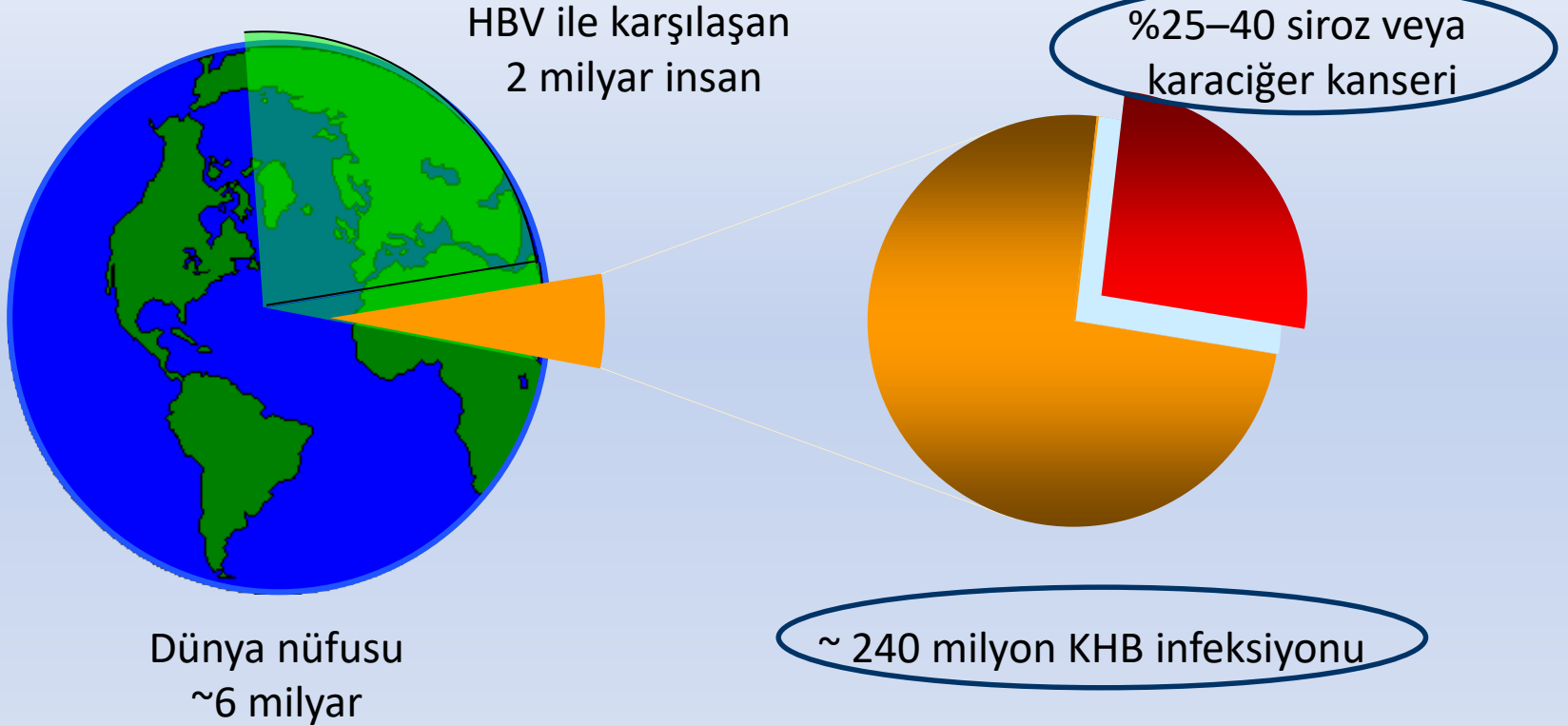
Viral hepatitler ve hastalık yükü

Dünyada infeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri

Hastalık	Ölüm/yıl
HIV/AIDS	~ 1.470.000
Tüberküloz	~ 1.120.000
Malarya	~ 1.170.000
Hepatit B	~ 786.000
Hepatit C	~ 499.000

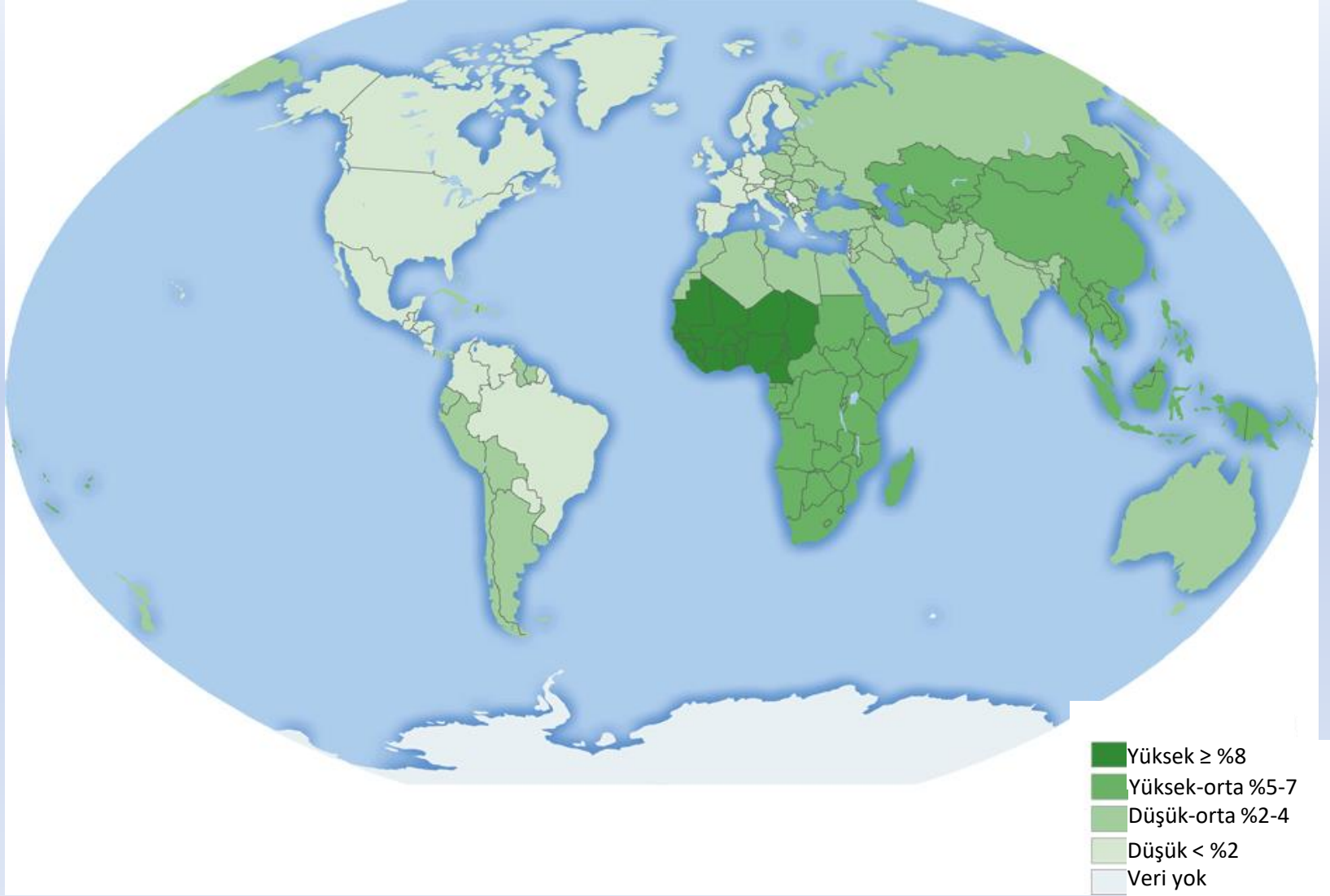
Cowie BC, et al. *Antivir Ther* 2013;18(8):953-4.
Razavi H, et al. *J Viral Hepat* 2014;21(Suppl. 1):34-59.

Kronik hepatit B infeksiyonu sıklığı



- 4 milyon/yıl akut olgu
- DSÖ: Akut veya kronik hastalık nedeniyle ~ 780.000 ölüm!

Hepatit B'nin coğrafik dağılımı



Türkiye'de prevalans

- 2009-2010 yılları arası, 23 il, 5460 kişi
 - Erişkinlerde HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc pozitifliği %30.6 ve anti-HBs pozitifliği %31.9
 - Taşıyıcı olduğunu bilenlerin oranı %12
- 1999-2009 arasında yapılmış olan çalışmaların yaş ve bölge özelinde değerlendirilmesi
 - HBsAg pozitifliği %4.6
 - Yaklaşık 3.3 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu
 - En düşük prevalans 0-14 yaş grubunda (%2.8), en yüksek prevalans 25-34 yaş grubunda (%6.3)
- Orta sıklıkta
- Kronik hepatit ve karaciğer sirozunun %40-45'inden sorumlu (HDV ile birlikte ~%50)
- Karaciğer nakillerinin %40-50'si HBV enfeksiyonuna bağlı

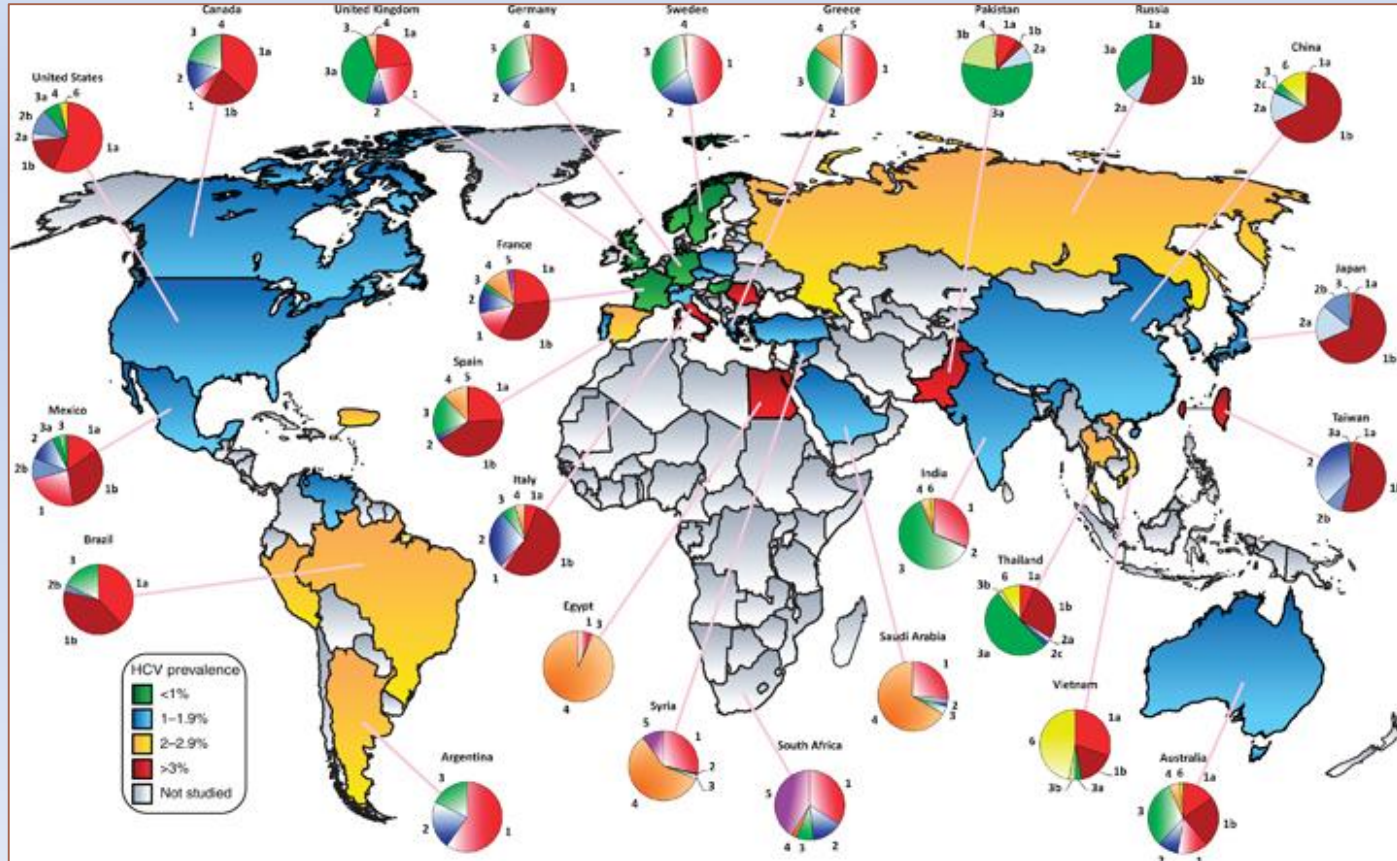
Tozun N, et al. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-6.

Toy M, et al. BMC Infect Dis 2011;11:337.

Aygen B, et al. Turk J Gastroenterol 2018;29:259-69.

Kronik hepatit C infeksiyonu sıklığı (1)

- Dünya ölçeğinde 71 milyon HCV ile infekte kronik hepatit olgusu
- Karaciğer hastalığına bağlı 350.000-500.000 ölüm/yıl
- 3-4 milyon/yıl yeni olgu
- Türkiye’de prevalans: %0.5-1

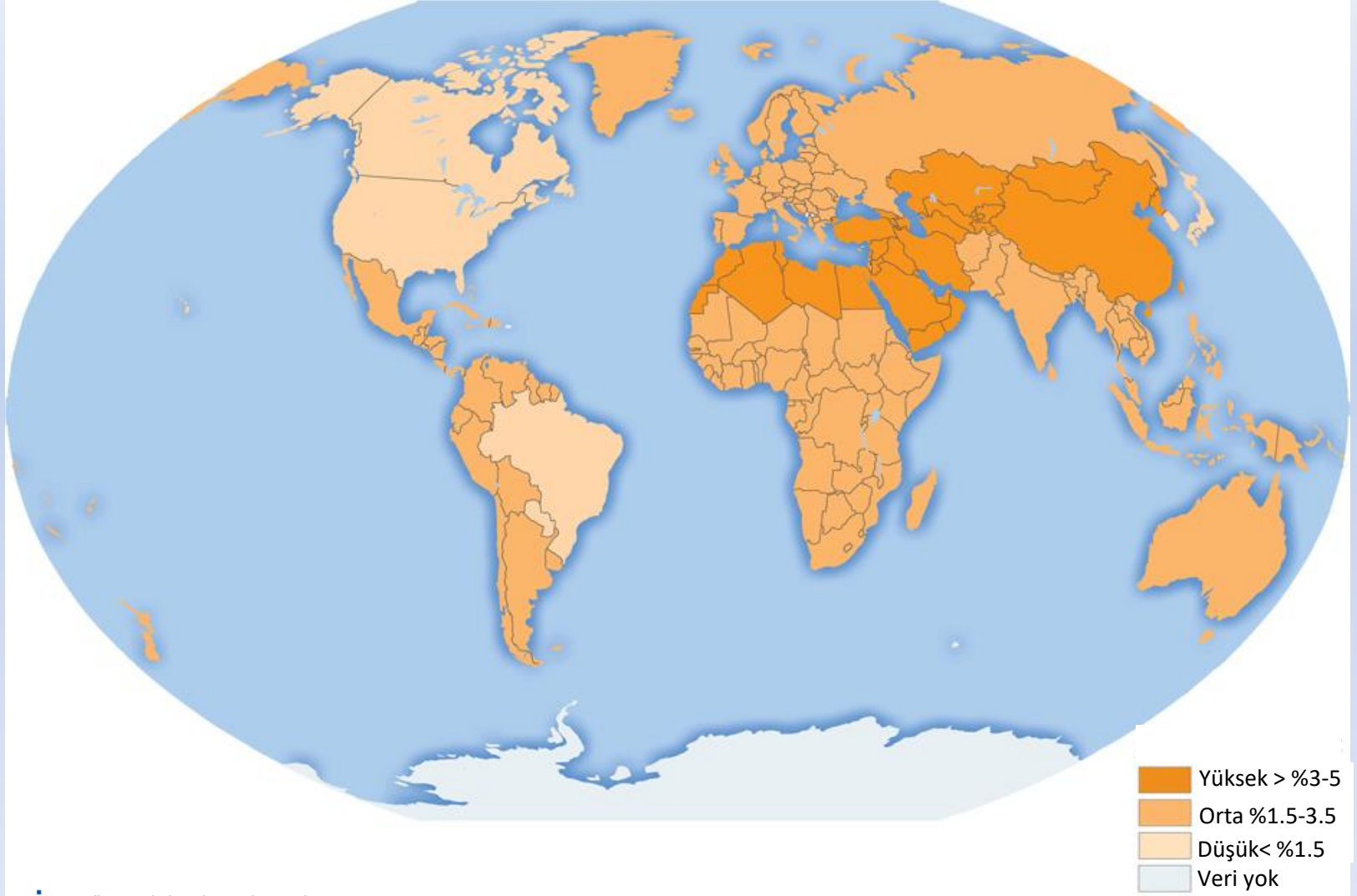


Kronik hepatit C infeksiyonu sıklığı (2)

- Anti-HCV pozitiflik prevalansı %1.6 (%1.3-2.1) \cong 115 (92-149) milyon viremik infeksiyon
 - Bu infeksiyonların %2 (%1.7-2.3)'si 15 yaş üstü (\cong 104 milyon erişkin)
- Viremik olgu prevalansı %1.1 (%0.9-1.4) \cong 80 (64-103) milyon olgu
 - Erişkinlerde viremik olgu prevalansı %1.4 (%1.2-1.7) (\cong 75 milyon erişkin)

Gower E, et al. J Hepatol 2014;61:S45–S57.

Hepatit C'nin coğrafik dağılımı



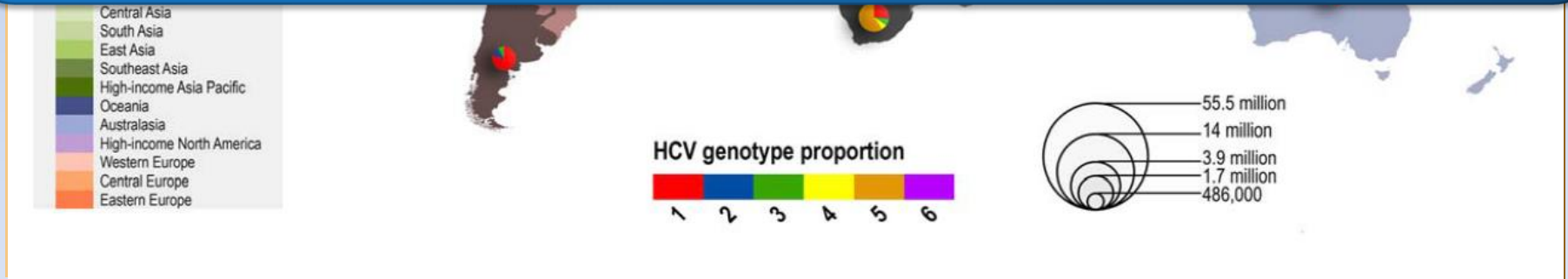
Bölgelere göre HCV genotipleri

Global olarak HCV GT1 en baskın HCV genotipidir (%46.2) ve HCV GT1b en sık saptanan alt tip (%22)

GT3 → %30.1

GT 2,4, 6 → %22.8

GT5 → <%1



Messina JP, et al. *Hepatology* 2015;61:77–87.

Gower E, et al. *J Hepatol* 2014;61:S45–S57.

Türkiye ve hepatit C (1)

Prevalans:

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ): %1.9
- Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara göre 16.160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1.15
- TKAD: %0.95, VHSD: %0.9, TURHEP çalışması: %1



Bruggmann P, et al. *J Viral Hepat* 2014;21 (Suppl. 1):5-33.

Altuglu I, et al. *Int J Infect Dis.* 2008;12(3):239-44.

Tosun S. *ANKEM Derg* 2013;27(Ek 2):128-34.

Balik I, et al. *Hepatol Int* 2014. p. 1-405.

Dayan S, et al. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:665-9.

Tozun N, et al. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(11):1020-6.

Gower E, et al. *J Hepatol* 2014;61:S45-S57.

Aygen B, ve ark. *Klimik Dergisi* 2017;30 (Özel sayı 1):2-36.

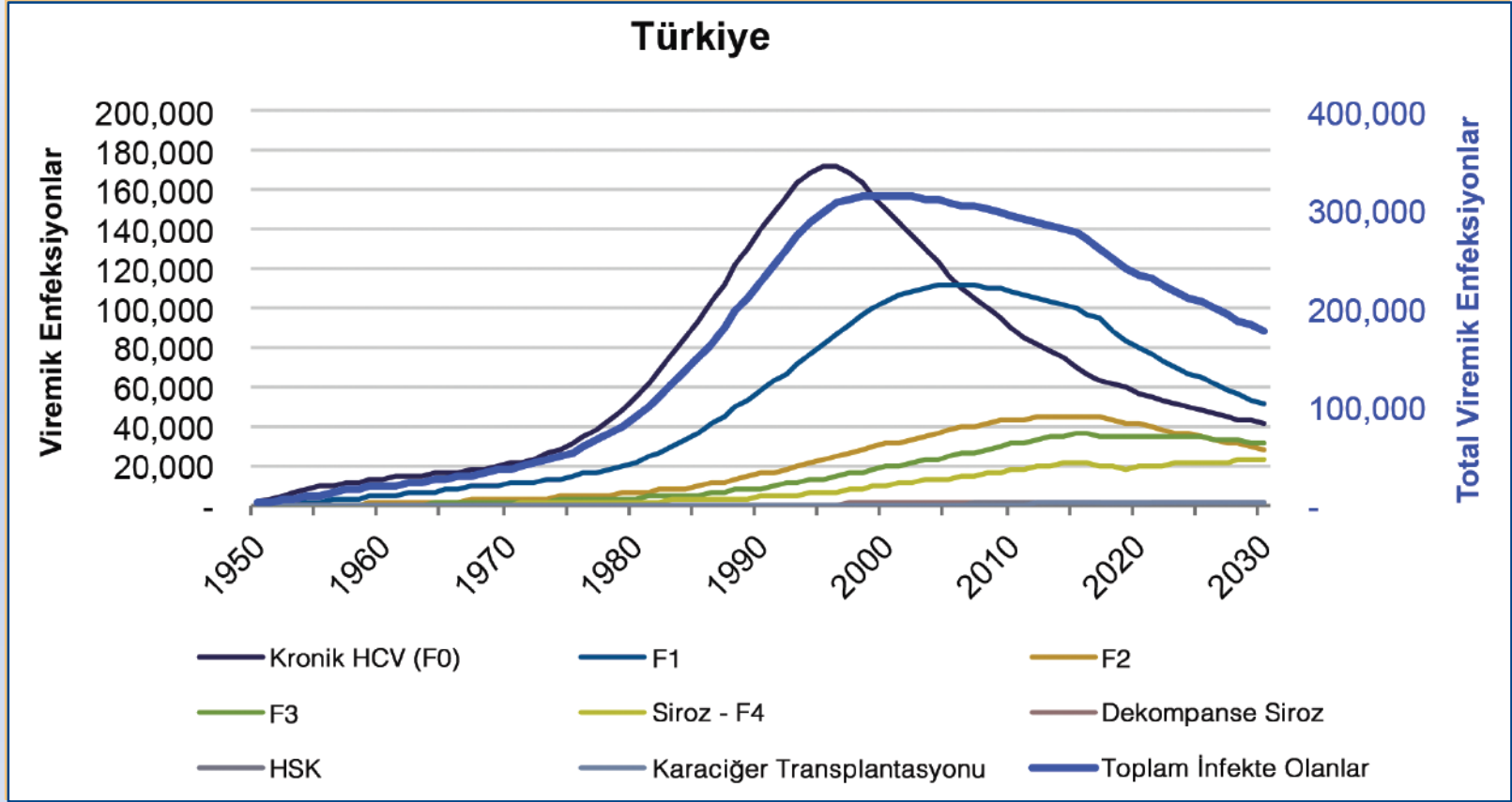
Türkiye ve hepatit C (2)

Erişkinler

- Anti-HCV pozitiflik prevalansı: %1 (%0.6-2.1)
- Viremik olgu oranı: %82
- Viremik olgu prevalansı: %0.8 (%0.5-1.7)
- Anti-HCV pozitif olgu sayısı: 529.000 (334.000-1.170.000)
- Viremik hasta sayısı: 434.000 (274.000-959.000)

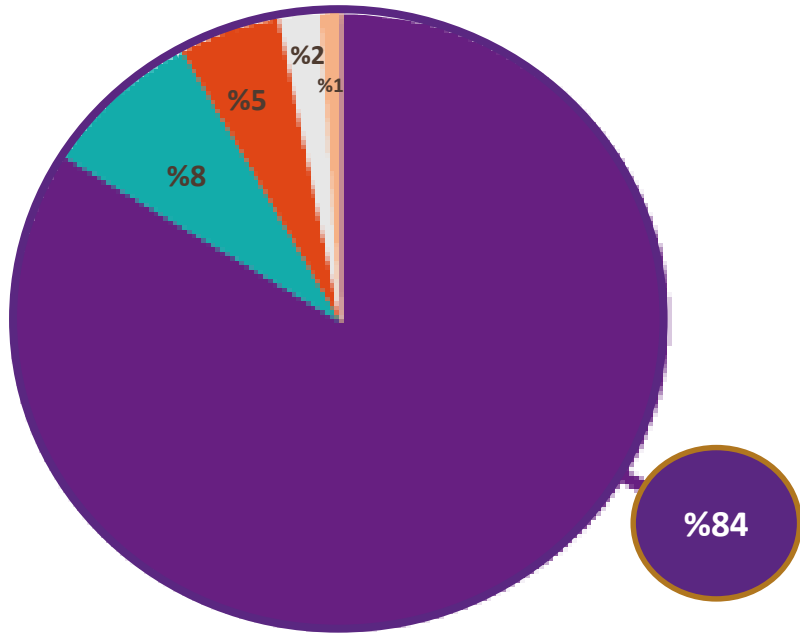
Gower E, et al. J Hepatol 2014;61:S45–S57.

Türkiye ve hepatit C (3)



- 2030 yılında HCV nedenli kompanse sirozda %40, dekompanse sirozda %60 ve karaciğer nedenli ölümlerde %70 artış olacağı ön görülmektedir!

Türkiye'de HCV genotip dağılımı



GT1a GT1b GT3 GT4 GT2

Bruggmann P, et al. J Viral Hepat 2014;21 (Suppl. 1):5-33.
Altuglu I, et al. Int J Infect Dis 2008;12(3):239-44.

Evaluation of Dual Therapy in Real Life Setting in Treatment-Naïve Turkish Patients with HCV Infection: A Multicenter, Retrospective Study

Yunus Gürbüz¹, Necla Eren Tülek², Emin Ediz Tütüncü¹, Süda Tekin Koruk³, Bilgehan Aygen⁴, Neşe Demirtürk⁵, Sami Kınıklı², Ali Kaya⁶, Taner Yıldırım⁷, Kaya Süer⁸, Fatime Korkmaz⁹, Onur Ural¹⁰, Sıla Akhan¹¹, Özgür Günel¹², Nazan Tuna¹³, Şükran Köse¹⁴, İbak Gönen¹⁵, Bahar Örmen¹⁶, Nesrin Türker¹⁶, Neşe Saltoğlu¹⁷, Ayşe Batırel¹⁸, Günay Tuncer², Cemal Bulut², Fatma Sırmatel¹⁹, Asım Ulçay²⁰, Ergenekon Karagöz²⁰, Derviş Tosun²¹, Alper Şener²², Aynur Aymoğlu¹¹, Elif Sargın Altunok¹¹

- 2005-2013, 22 merkez, naiv 1214 hasta
 - HCV GT1 %91.8, GT2 %4, GT3 %1.7 ve GT4 hasta sayısı %2.5 (n=24)

Hepatit C Virüs Genotiplerinin Pirosekanslama Yöntemi ile Belirlenmesi

Determination of the Hepatitis C Virus Genotypes With 'Pyrosequencing' Method

- HCV ile infekte 136 hasta
 - Genotip 1: %61.7
 - Genotip 1b %85.5, genotip 1a %5.5, belirlenemeyen %9
 - Genotip 4: %35.6
 - Genotip 4d %25, genotip 4a %13.5, belirlenemeyen %61.5
 - Genotip 2a: %2.7

Characterization of HCV genotype 4d infections in Kayseri, Turkey*

Tuba KAYMAN^{1***}, Ceylan POLAT^{2***}, Gül ERGÖR³, Yusuf Hakan ABACIOĞLU^{2***}

¹Department of Medical Microbiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri, Turkey

²Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

³Department of Public Health, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

Received: 13.05.2014 • Accepted/Published Online: 30.06.2014 • Printed: 30.06.2015

NS5B gen bölgesinin dizi analizi sonucunda HCV genotip 4d izolatları Kayseri'ye 30-75 yıl önce girmiş!

Journal of Medical Virology 86:454–460 (2014)

Phylogenetic Analysis of HCV-4d in Turkey: The Curious Case of Kayseri Province

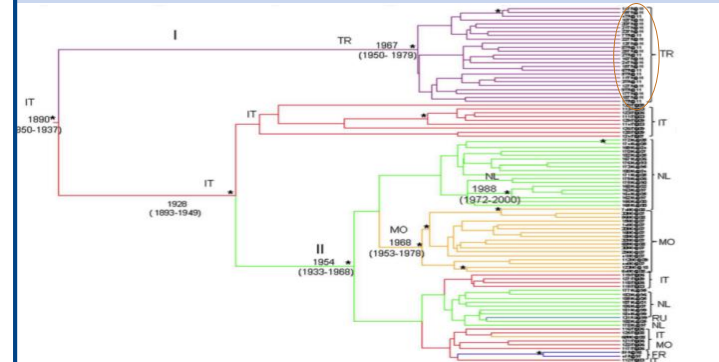
Massimo Ciccozzi,^{1*} Gianguglielmo Zehender,² Ceylan Polat,³ Alessia Lai,² Tuba Kayman,⁴ Chiara Sorrentino,² Erika Ebranati,² Eleonora Cella,¹ Alessandra Lo Presti,¹ and Hakan Abacioglu³

¹Department of Infectious, Parasitic and Immunomediated Diseases, National Institute of Health, Rome, Italy

²Department of Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", University of Milan, Milan, Italy

³Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

⁴Department of Medical Microbiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri, Turkey



Characterization of the Interleukin-28B Gene rs12979860 C/T Polymorphism in Turkish Chronic Hepatitis C Patients and Healthy Individuals

Serpil Taheri^{1,3}, Bilgehan Aygen², Keziban Korkmaz³, Orhan Yıldız⁴, Gökmen Zararsız⁵, Halit Canatan¹

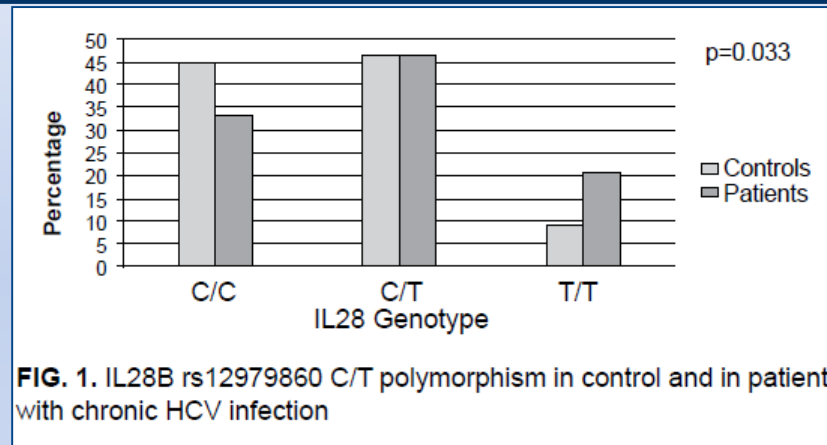


FIG. 1. IL28B rs12979860 C/T polymorphism in control and in patients with chronic HCV infection

TABLE 2. Allele and genotype frequencies of IL28B rs12979860 (C>T) polymorphism in control and patients with chronic HCV infections

IL28B	Chronic HCV infection (n=136)	Control subjects (n=92)	Test Statistic	p	OR (95%CI)
rs12979860 allele frequency	C=0.56 T=0.44	C=0.68 T=0.32	$\chi^2=6.686$	0.011	1.00 1.67 (1.14-2.50)
rs12979860	CC=45 (32.1) CT=63 (46.3) TT=28 (20.6)	CC=41 (44.6) CT=43 (46.7) TT=8 (8.7)	$\chi^2=6.834$	0.033	1.00 1.33 (1.10-1.51) 3.19 (2.87-3.49)
Pairwise comparisons					
CC and CT	-	-	$\chi^2=0.707$	0.400	-
CC and TT	-	-	$\chi^2=5.823$	0.016	-
CT and TT	-	-	$\chi^2=3.172$	0.075	-

OR: odds ratio; CI: confidence interval. The tests applied are Pearson's chi-square test. Post-hoc tests are applied using 2-sample chi-square test for equality of proportions with continuity correction. OR=1 corresponds to reference category.

Kronik hepatit D infeksiyonu sıklığı

- Dünyada 15-20 milyon kişi infekte
- Epidemiyolojisi hepatit B epidemiyolojisine benzemekle birlikte bazı bölgelerde farklı seyir
- Güney Avrupa, Balkan'lar, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Akdeniz ülkelerinde endemik
- Batı ülkelerinde nadir olup, daha çok ilaç bağımlılarında
- Son yıllarda olgu sayılarında belirgin azalma var, ancak 2010 yılından itibaren özellikle Avrupa'da göçmen gruplarda artış

World Health Organization, <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

Türkiye’de hepatit D epidemiyolojisi

- Orta endemisite bölgesi
- Yıllar içinde görülme sıklığında azalma (1980 yılında %4.1, 2005 yılında %2.9)
- Son yıllarda yapılan değişik çalışmalarda anti-HDV pozitiflik oranları %2.4-2.7 arasında
- İnfeksiyonun görülme sıklığındaki azalma özellikle batı bölgelerimizde belirgin
- Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri’nde diğer bölgelerimizden daha yüksek oranda görülmekte ve halen sorun olmaya devam etmekte

Tozun N, et al. Clin Microbiol Infect 2015;21(11):1020-6.

Değertekin H, et al. Liver Int 2008;28:494-8.

Altuglu I, et al. Int J Infect Dis 2008;12(3):239-44.



Klinik

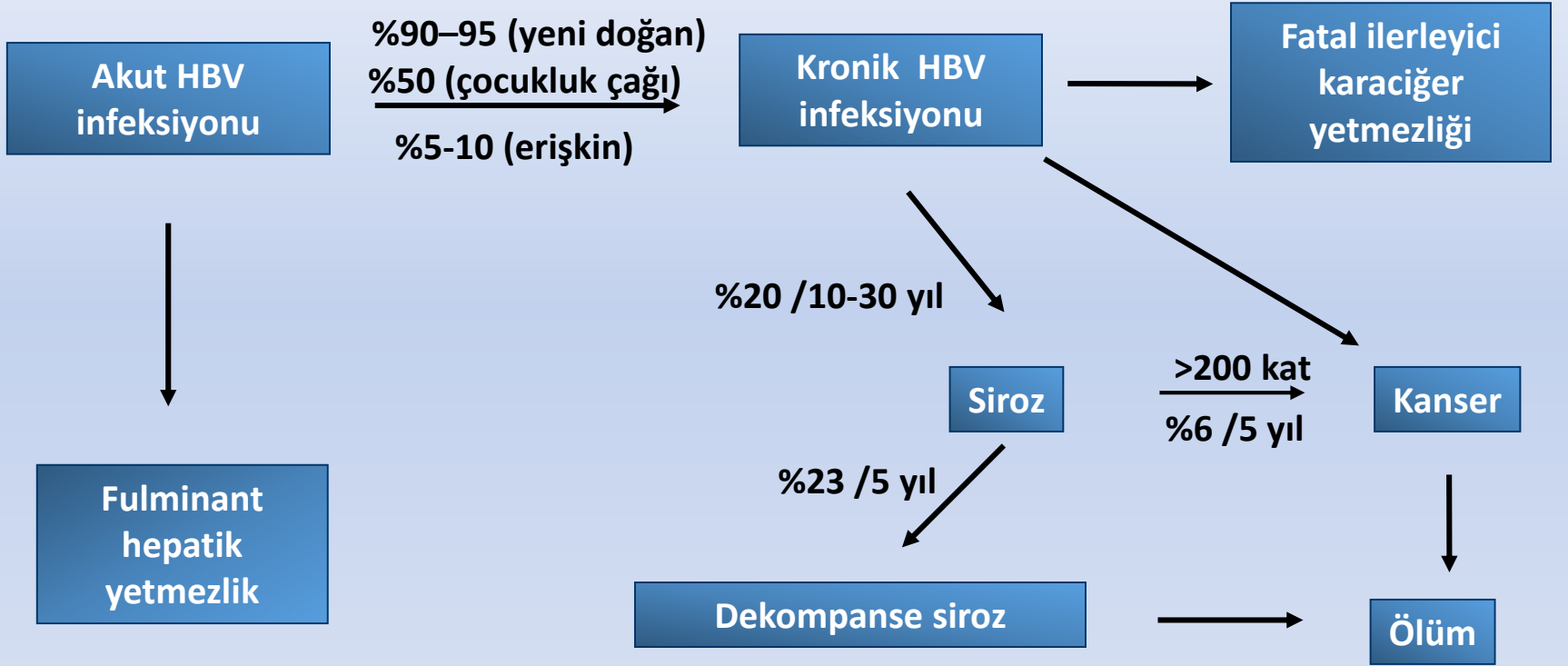
Klinik tablolar

- Semptomatik olmayan hastalar
 - Tesadüfen yapılan testlerde karaciğer enzimlerinde yükseklik
 - Muayene bulguları (karaciğer ve/veya dalak büyüklüğü, diğer bulgular)
 - Tarama testlerinde HBsAg veya anti-HCV pozitifliği
- Semptomatik olan hastalar
 - Özgül olmayan semptomlar (halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı, sağ hipokondriumda ağrı)
 - Sirotik evre bulguları
 - Reaktivasyon, süperinfeksiyon gibi nedenlerle akut hepatit tablosu
 - Ekstrahepatik bulgular (glomerülonefrit, vaskülit, deri bulguları...)

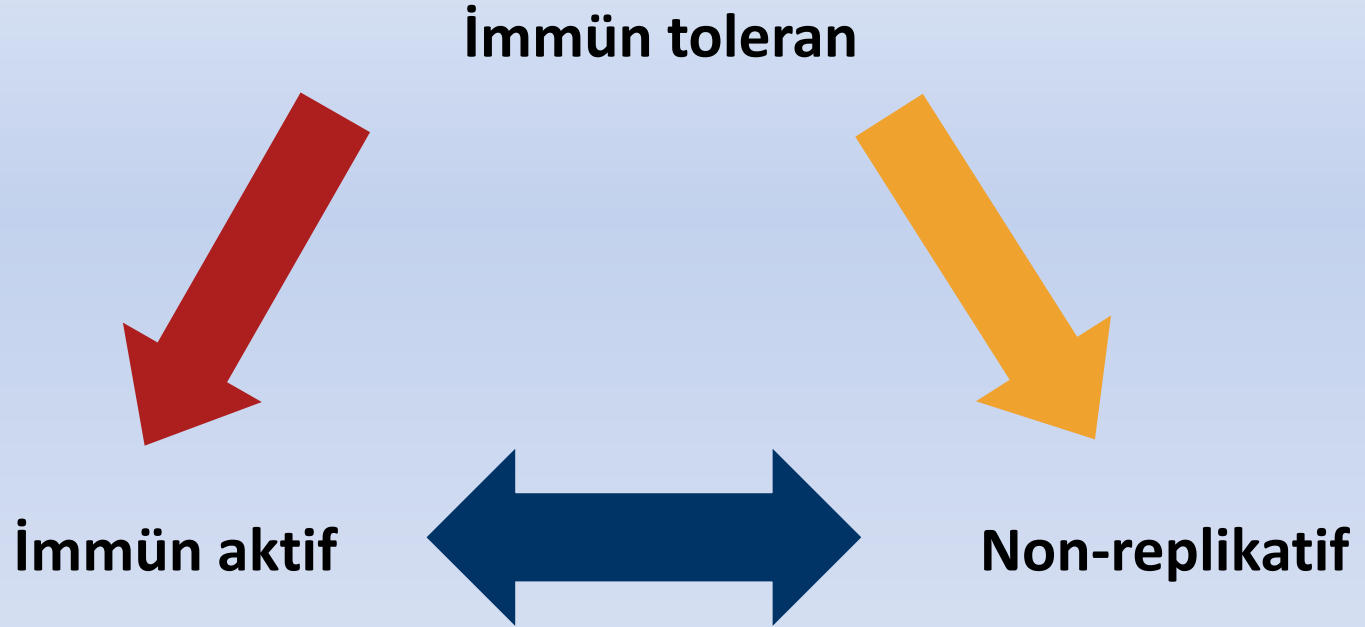
A scenic landscape painting of a lake in autumn. The foreground features a large, gnarled tree trunk on the left with vibrant orange and red leaves. The middle ground shows a calm lake reflecting the surrounding green and autumnal trees. The background is a soft, misty forest with a blueish tint. The text "Kronik hepatitis B" is overlaid in white on the lower part of the image.

Kronik hepatitis B

Hepatit B virus infeksiyonunun klinik seyri



Hastalığın ve viral replikasyonun dinamikleri



Doğal seyir (1)

- HBV replikasyonu-konak immün yanıtı arasındaki etkileşim



Kronik HBV enfeksiyonu (faz 1-faz 5)

- Kronik HBV enfeksiyonu \neq kronik hepatit

Doğal seyir (2)

İnfeksiyonun doğal seyri ve KHB için yapılması gereken testler

HBV göstergeleri

HBsAg
HBeAg/anti-HBe
HBV DNA

Karaciğer hastalığı

Biyokimyasal parametreler: ALT
Fibroz göstergeleri: "Non"-invazif
testler veya seçilmiş olgularda
karaciğer biyopsisi

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik infeksiyon	Kronik hepatit	Kronik infeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$> 10^7$ İÜ/ml	10^4 - 10^7 İÜ/ml	< 2.000 İÜ/ml	> 2.000 İÜ/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer hastalığı	Yok/hafif	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitifliği	İnaktif taşıyıcılık	HBeAg negatif kronik hepatit
	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4

- **Faz 5** ("occult" HBV enfeksiyonu): Anti-HBs olsun olmasın HBsAg negatifliği ve anti-HBc pozitifliği ile karakterize olup ALT normal, HBV DNA genellikle negatiftir

HBeAg pozitifliği

Dođumda ya da erken çocukluk döneminde alınan infeksiyon

- Normal ALT düzeyleri
- 10-30 yıl sonra ALT düzeylerinde yükselme, orta ya da ağır kronik hepatit tablosu

Geç çocukluk dönemi, adolesan ya da erişkin çağda alınan infeksiyon

- Daha kısa sürede orta ya da ağır kronik hepatit tablosu

Yılda % 5-15 spontan HBeAg serokonversiyonu

HBeAg pozitifliği



World Journal
Gastroenterology

Online Submissions: <http://www.wjgnet.com>
wjg@wjgnet.com
doi:10.3748/wjg.v17.i45

4987-4992
(online)
reserved.

267 hasta
HBeAg pozitifliği → %23.2

Laminar flow
hepatitis

patients infected with

Orhan Yıldız, B. Demirtürk, Tuna Demirdal, Dilara Inan, Taner Yıldırım, Arzu Kantürk,
Ediz Tütüncü, H. Study Group

HBeAg negatifliği

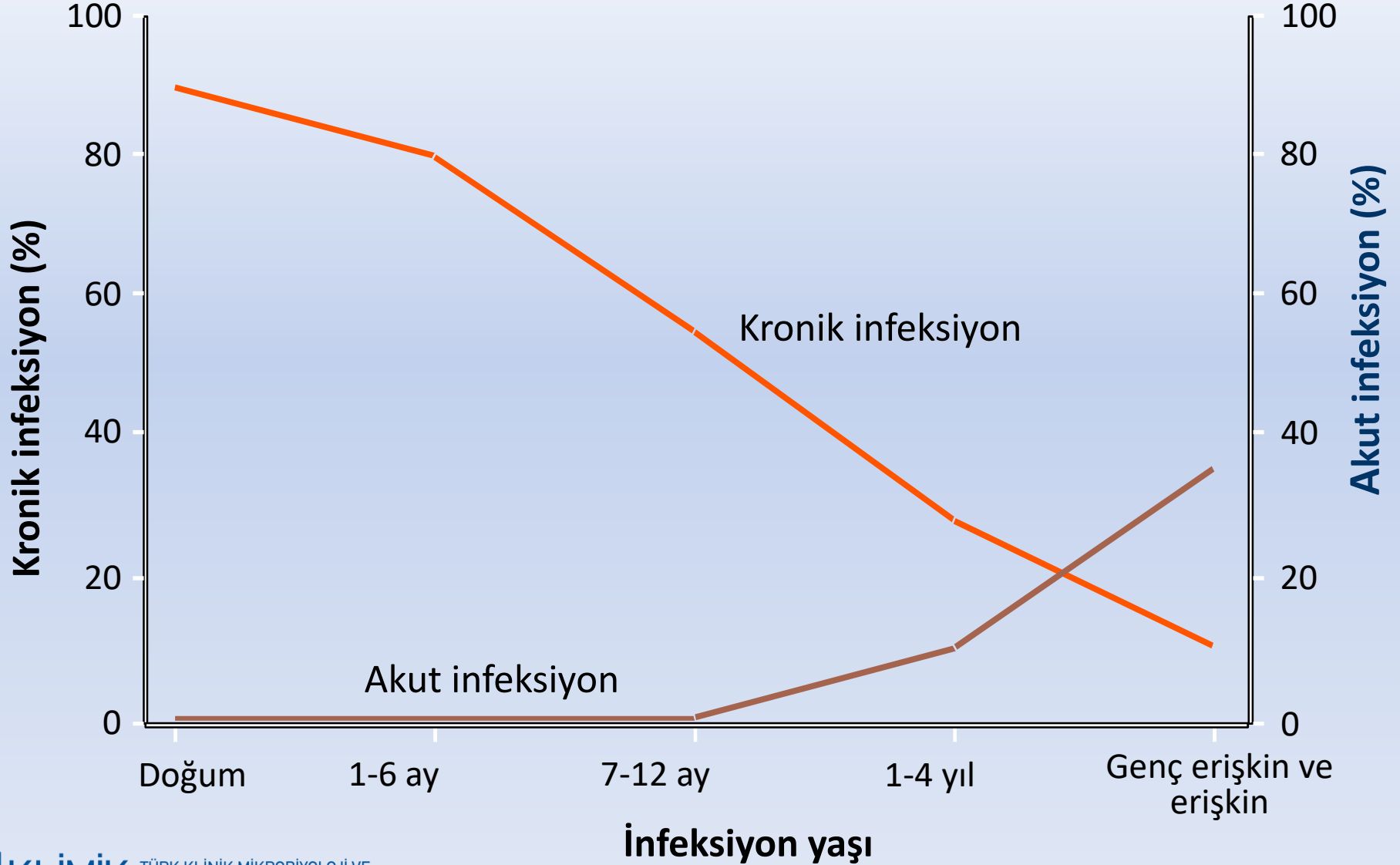
- Varyant HBV seđilmesi ve HBeAg sentezlenememesi
- Ortalama yaşı: 36-45
- Özellikle Akdeniz Bölgesi ülkelerinde sık
- Farklı klinik seyirler:
 - Arada normal deđerler ile giden tekrarlayan alevlenmeler
 - Sürekli yüksek ALT ile giden tekrarlayan alevlenmeler
 - Alevlenme göstermeden sürekli yüksek ALT

Ülkemizde KHB olgularının %75'inde HBeAg negatif!

Doğal seyri etkileyen olası faktörler

- İnfeksiyonun yaşı
- Konak faktörleri
 - Yaş, cinsiyet (HSK için erkek/kadın oranı >5:1)
- Viral faktörler
 - HBV genotipi, viral mutasyonlar, HBV DNA düzeyi
- Diğer faktörler
 - HCV, HDV, HIV koinfeksiyonu
 - İmmün baskılanma, malignite, transplantasyon, kemoterapi
 - Alkol bağımlılığı
 - Karsinojenler (aflatoksin, sigara)

İnfeksiyon yaşına göre klinik seyir



İzole anti-HBc pozitifliği (1)

KHB'de diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti-HBc'nin tek başına saptanması

- Akut HBV infeksiyonu pencere dönemi
- Geçirilmiş HBV infeksiyonu (anti-HBs titresini düşük)
 - DM, KBY, bulaşma zamanı
- Kronik HBV infeksiyonu
 - Düşük düzeyde HBsAg
 - Mutasyonlar, immün baskılanma veya immün kompleksler
 - Ko-infeksiyonlara bağlı HBsAg baskılanması
- Yalancı anti-HBc pozitifliği

İzole anti-HBc pozitifliği (2)

- Yeni serum örneğinde test tekrarlanır
Testlerin özgüllük ve duyarlılıkları farklı!
- Tekrarlayan pozitiflikte HBV DNA
- HBsAg baskılanmasını araştırmak için HDV, HCV ve HIV

A scenic landscape painting of a lake in autumn. The foreground features a large, gnarled tree trunk on the left with branches extending over the water, some leaves in shades of orange and red. The water is calm, reflecting the surrounding greenery and the misty background. The background is filled with a dense forest of trees, some with green leaves and others with autumnal hues, all shrouded in a soft, blue-tinted mist. The overall atmosphere is serene and peaceful.

Kronik hepatitis C

Hepatit C virus infeksiyonunun klinik seyri



Doğal seyri etkileyen olası faktörler

Konak faktörleri

- İnfekte olunan yaş
- İnfeksiyonun geçiş şekli ve süresi
- Cinsiyet, ırk
- Ko-enfeksiyonlar (HBV, HIV)
- Alkol ve sigara kullanımı
- Hemokromatoz
- “Non”alkolik steatohepatit ve obezite
- Şistozomiyaz
- Genetik faktörler (IL-28B gen polimorfizmi, MHC haplotipi)

Viral faktörler

- İnokulum miktarı
- Viral yük
- Viral genotip

Çevresel faktörler

- Alkol kullanımı
- Sigara kullanımı
- Uyuşturucu kullanımı
- Kafein tüketimi

Aygen B, ve ark. Klimik Dergisi 2017;30 (Özel sayı 1):2-36.

HCV infeksiyonu seyrinde diyabet ve hepatosteatoz

- HCV ile glukoz ve lipit metabolizmaları arasındaki etkileşimler hipolipidemi, hepatik steatoz, insülin direnci ve diyabet gibi metabolik değişikliklerin sık görülmesine yol açar
- Viral replikasyon için steatoz uyarılır ve infekte hücrelerde lipit birikimi olur
 - HCV infeksiyonunda steatoz sıklığı %40-80 ve özellikle genotip 3 infeksiyonunda sık
- İnfeksiyonunun seyri sırasında özellikle karaciğer fibrozu gelişmesinin erken aşamalarında glukoz metobolizması bozulur
 - Virus bozulmuş adacık hücre fonksiyonlarından çok insülin direncini direkt veya indirekt mekanizmalarla indükleyerek glukoz dengesini bozar
 - Duyarlı kişilerde insülin direnci hızlanır ve tip 2 diyabet aşikar hale gelir
- İndüklenen insülin direnci ve tip 2 diyabet infeksiyonun morbidite ve mortalitesini etkiler

Bugianesi E, et al. J Hepatol 2012;56 (Suppl.1):56-65.

Ogawa E. Kansenshogaku Zasshi 2015;89(1):1-9.

Chang ML, et al. World J Gastroenterol 2016;28;22(4):1461-76.

Koike K. J Gastroenterol 2009;44(Suppl XIX):82-8.

Del Campo JA, et al. World J Gastroenterol 2009;15(40):5014-9.

Huang YW, et al. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:902-11.

HCV infeksiyonunda ekstrahepatik ve otoimmün hastalıklar

- KHC infeksiyonunda önemli endokrin hastalıkları da kapsayan çok sayıda ekstrahepatik hastalıklar görülmektedir
 - B hücreli lenfoproliferatif hastalık olarak kabul edilen miks kriyoglobülemi en yaygın (1/3 olguda glomerülonefrit)
 - Tiroid hastalıkları ve tip 2 diyabet en sık görülen
 - Diğer otoimmün hastalıklar: “Stiff person” sendromu, insülin direnci, nöromiyelitis optika, “Sjogren's” sendromu, otoimmün gastrit, B hücreli “non-Hodgin” lenfoma, romatoid artrit, psöriyazis, intertisiyel pnömoni, ateroskleroz, yorgunluk ve kognitif bozukluklar, daha nadir olarak miyastenia gravis, “Raynaud’s” sendromu ve “Vogt-Koyanagi-Harada” hastalığı
- Sık saptanan otoimmün göstergeler: Antinükleer antikor (ANA), antimitokondrial antikor (AMA), anti düz kas antikorları (ASMA) ve romatoid faktör (RF) ve karaciğer, böbrek, mikrozom antikor (anti-LKM-1)
 - **Otoimmün hastalıklar ve/veya tiroid hastalığı oranı yaklaşık %40! -**

Zornitzki T, et al. *World J Gastroenterol* 2015;21(1):233-9.
Caviglia G, et al.. *Minerva Endocrinol* 2015;40(4):321-9.
Negro F, et al. *Gastroenterology* 2015;149(6):1345-60.

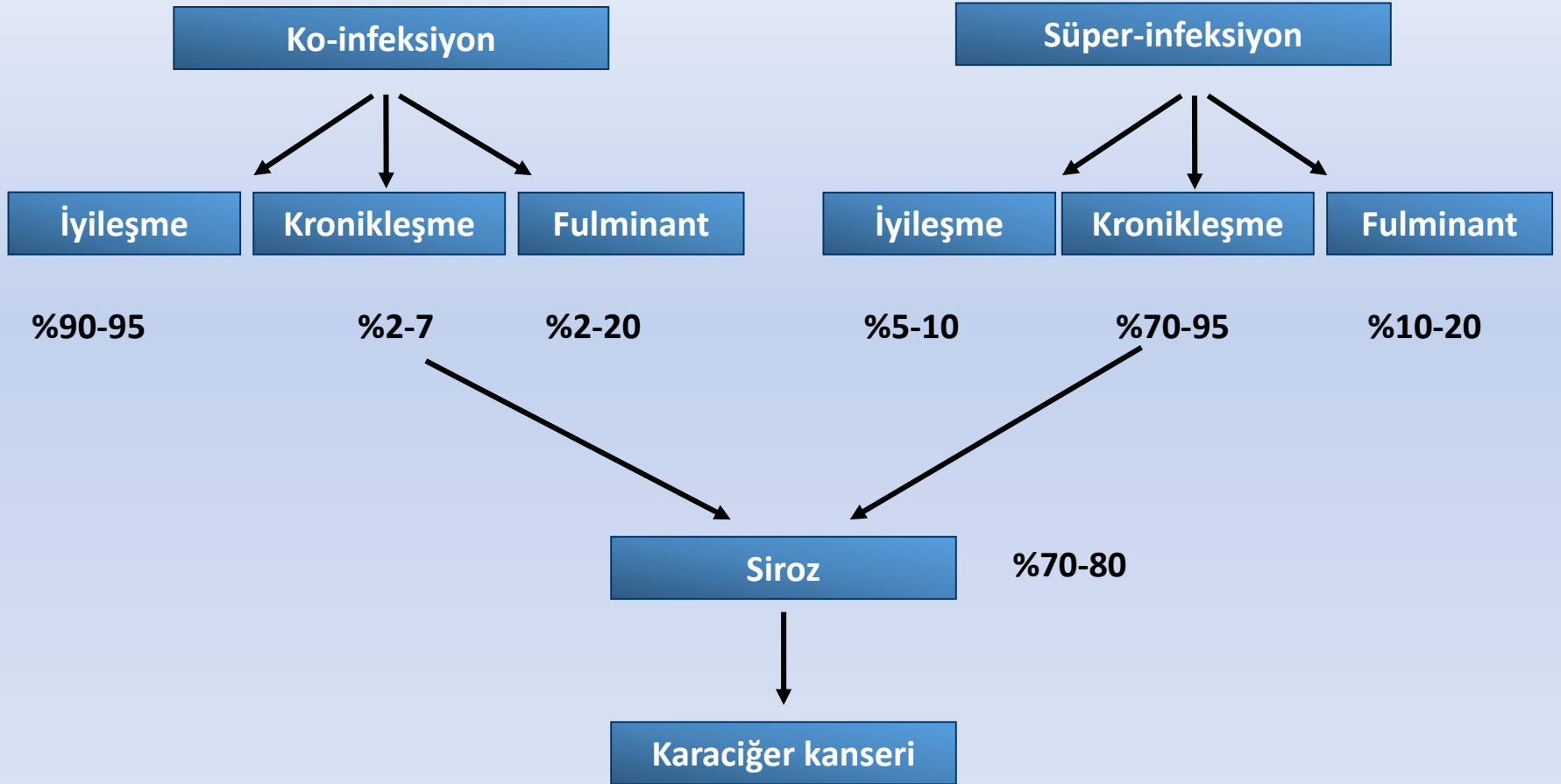
“Occult” infeksiyon

- Karaciğer fonksiyon testleri normal veya yüksek olan hastalarda kanda;
 - Anti-HCV negatif
 - HCV RNA negatifve
- Karaciğer veya PKMNH’de HCV RNA pozitifliğinin saptanmasıdır

A scenic landscape painting of a lake in autumn. The foreground features a large, gnarled tree trunk on the left with branches extending over the water, some leaves in shades of orange and red. The middle ground shows a calm lake reflecting the surrounding trees and the sky. The background is filled with a dense forest of trees, some with green foliage and others with autumnal colors, all shrouded in a soft, misty atmosphere. The overall color palette is dominated by greens, blues, and warm autumnal tones.

Kronik hepatitis D

Hepatit D virus infeksiyonunun klinik seyri



Tanı

Biyokimyasal

Hematolojik

Serolojik

Virolojik

Histolojik

Radyolojik

**“Non”-invazif
testler**

Biyokimyasal ve hematolojik belirleyiciler

- AST, ALT, GGT, ALP, albumin, globulin, bilirubin, üre, kreatinin
 - Yüksek ALT?
 - Transaminazların yüksek olması karaciğer hasarını göstermekle beraber, normal olması kronik hepatit tanısından uzaklaştırmaz!
- Tam kan sayımı, protrombin zamanı, INR

*Prati D, et al. Ann Intern Med 2002;137:1-9.
Lok AS, McMahon BJ. Hepatology 2007;45:507-39.*

Kronik hepatit B infeksiyonunda serolojik ve virolojik tanı

Üç basamak

1

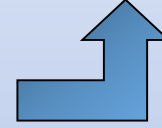


İnfeksiyon



HBsAg
Anti-HBc
Anti-HBe

2

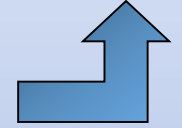


Replikasyon

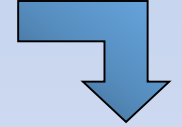


HBeAg
HBV DNA

3



Hastalık



Anti-HBc IgM
ALT

Serum
göstergeleri

Kronik hepatit B infeksiyonunda serolojik tanı (1)

HBsAg

- Tarama testi, 3-5 hafta içinde pozitifleşir (4-14 hafta kanda bulunabilir)
- Pozitiflik 6 ayı aşkın süredir devam ediyorsa kronik infeksiyon (HBeAg pozitif kronik infeksiyon veya KHB, HBeAg negatif kronik infeksiyon veya KHB, okült hepatit, siroz, kanser)

HBeAg

- Pozitifliği etkin çoğalma ve infektivite göstergesi
- Akut dönemde ~10 hafta kanda kalır, kaybolmaması kronikleşmeyi gösterir

Kronik hepatit B infeksiyonunda serolojik tanı (2)

Anti-HBc IgG

- HBV ile karşılaşmanın göstergesi

Anti-HBeAg

- Kronik hepatit veya infeksiyonlu olguların önemli bölümünde pozitif olabilir

Anti-HBs

- Akut infeksiyondan sonra 6 ay içinde oluşmaz ise kronikleşmeyi düşündürür

Kronik hepatit B infeksiyonunda virolojik tanı

HBV DNA

- Tanının yanı sıra tedavi kararı, tedavi sırasında ve sonrasında yanıtı veya direnci belirlemek için kullanılır
- HBV DNA düzeyleri hastalığın ilerlemesiyle paralellik gösterir
- DSÖ “realtime PCR” yöntemini önermekte
- HBV DNA düzeyi İÜ/ml olarak verilmeli

$$1 \text{ İÜ/ml} = \sim 5 \text{ kopya/ml}$$

Genotip tayini

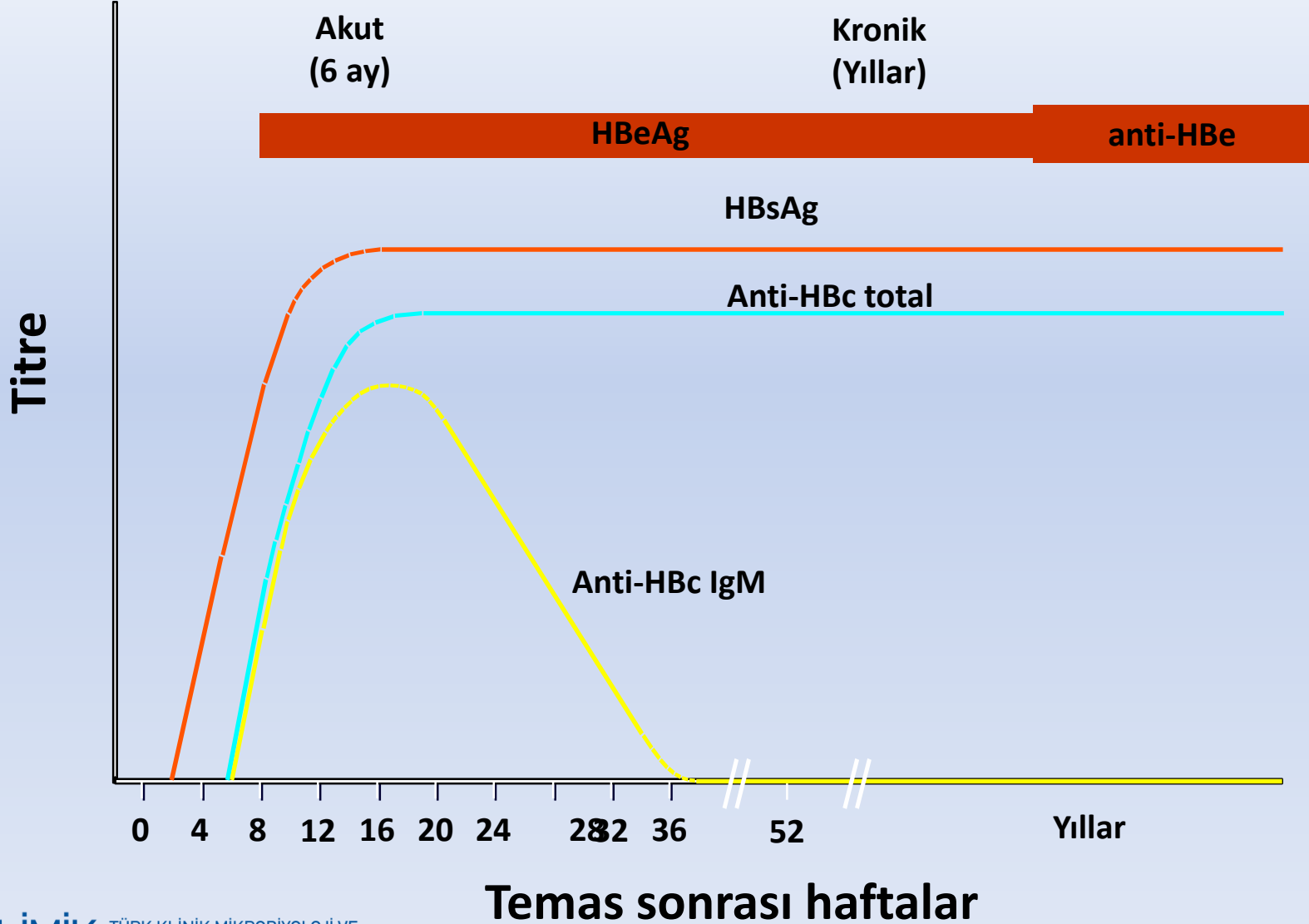
- Rutin değil!

Kantitatif HBsAg 'qHBsAg'

- qHBsAg ile cccDNA düzeyleri korelasyon gösterir
 - HBV DNA düzeyi ile de ilişkili
- qHBsAg <1000 İÜ/ml ise inaktif fazla ilişkili
- Tedaviyle veya spontan HBsAg kaybı
 - qHBsAg < 1000 İÜ/ml ise 4-6 yıl
 - qHBsAg < 100 İÜ/ml ise 1-3 yıl
 - qHBsAg < 10 İÜ/mL ise daha kısa süre
- Akut hepatitte ilk dört haftada >%50 düşerse → iyileşme

Peng CY. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:458.

Kronik hepatit B infeksiyonu



Kronik hepatit C infeksiyonunda serolojik tanı

Anti-HCV

- Tarama testi, 4-10 hafta içinde pozitifleşir
- Virus ile karşılaşmayı gösterir
- Akut, kronik veya geçirilmiş infeksiyonu ayırt ettirmez
- Viral klirens gerçekleşse bile pozitiflik devam eder
- Bağışıklığı baskılananlarda negatif çıkabilir

Kronik hepatit C infeksiyonunda virolojik tanı

HCV RNA

- Tanının (antikor üretiminin yetersiz olduğu hastalar dahil) yanı sıra bulaşın doğrulanması, tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılır
- PCR, “realtime PCR”, “transcription-mediated amplification” (TMA) yöntemleri
- Kalitatif, kantitatif testler (kantitatif testlerde alt sınır <15 İÜ/ml olmalı)

Genotip-subtip tayini

- Tedavi seçimi, süresi ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi bakılmalıdır

Kronik hepatit C infeksiyonunda hızlı tanı testleri

- Kapiller kan örneklerinde, oral sıvılarda test yapılabilir
- “Dried blood spot sample” anti-HCV ve HCV RNA tespiti
 - Test yapılma oranı artar
 - Transportu kolay ve depolanabilir
- “Point-of-care” ile HCV RNA
 - Damar içi madde kullananlarda, düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde kullanılabilir
 - Dünya Sağlık Örgütü ön yeterlilik vermiş
 - Duyarlılık ve özgüllük %100
 - Kapiller kanda 60 dk’da tanı
 - Saptama limiti 1000 İÜ/ml

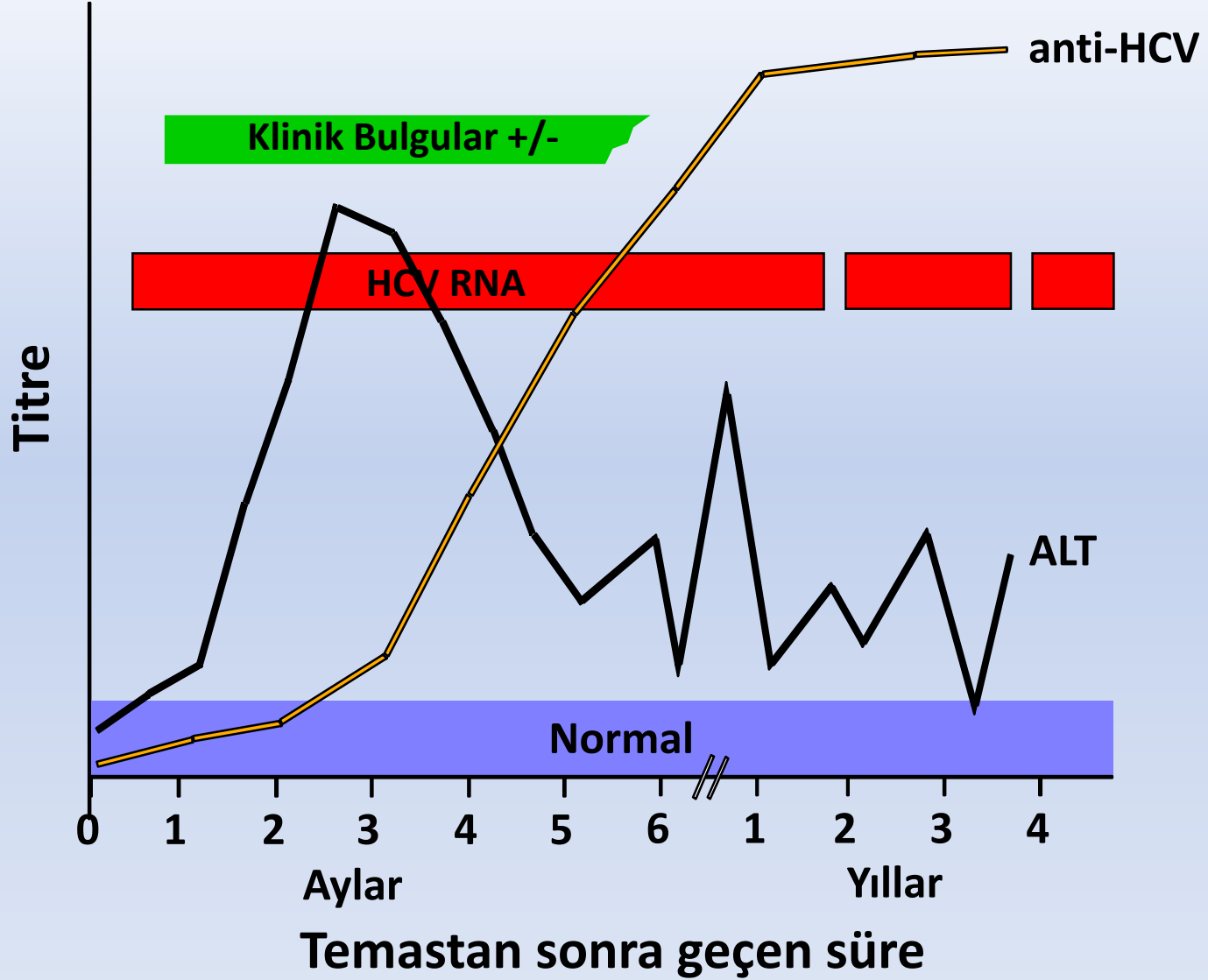
EASL. J Hepatol 2018;69:461-511.

HCV “cor” antijen testi

- Serum veya plazmada HCV replikasyonunu saptayan bir belirteç
- Akut veya kronik infeksiyon tanısında HCV RNA yerine kullanılabilir
- HCV RNA'ya göre duyarlılık düşük (alt limit 500-3000 HCV RNA İÜ/ml)
- Akut hepatitte HCV RNA'dan birkaç gün sonra saptanır
- Nadiren HCV RNA varlığına rağmen negatif çıkabilir

EASL. J Hepatol 2018;69: 461-511.

Kronik hepatit C infeksiyonu



“Occult” infeksiyon tanısı

- Karaciğer biyopsi örneğinde HCV RNA (%0-83 pozitiflik oranı)

Carreno V, World J Gastroenterol 2006;12:2622-5.

- Alternatif Yöntemler:

- Duyarlılığı yüksek RT-PCR yöntemiyle PKMNH’de HCV RNA araştırılması (%60-70 pozitif sonuç)
- Ultrasantrifüj uygulanmış serum örneğinde HCV RNA araştırılması (%60 pozitif sonuç)
- EIA ile anti-HCV kor saptanması



Üç yöntemin kombinasyonu ile tanı koyma olasılığı %90’ın üstünde

Carreno V, et al. World J Gastroenterol 2012;28:2887-94.

Kronik hepatit D infeksiyonunda serolojik ve virolojik tanı

- HBsAg, anti-HBc IgG, total anti-HDV pozitif

+

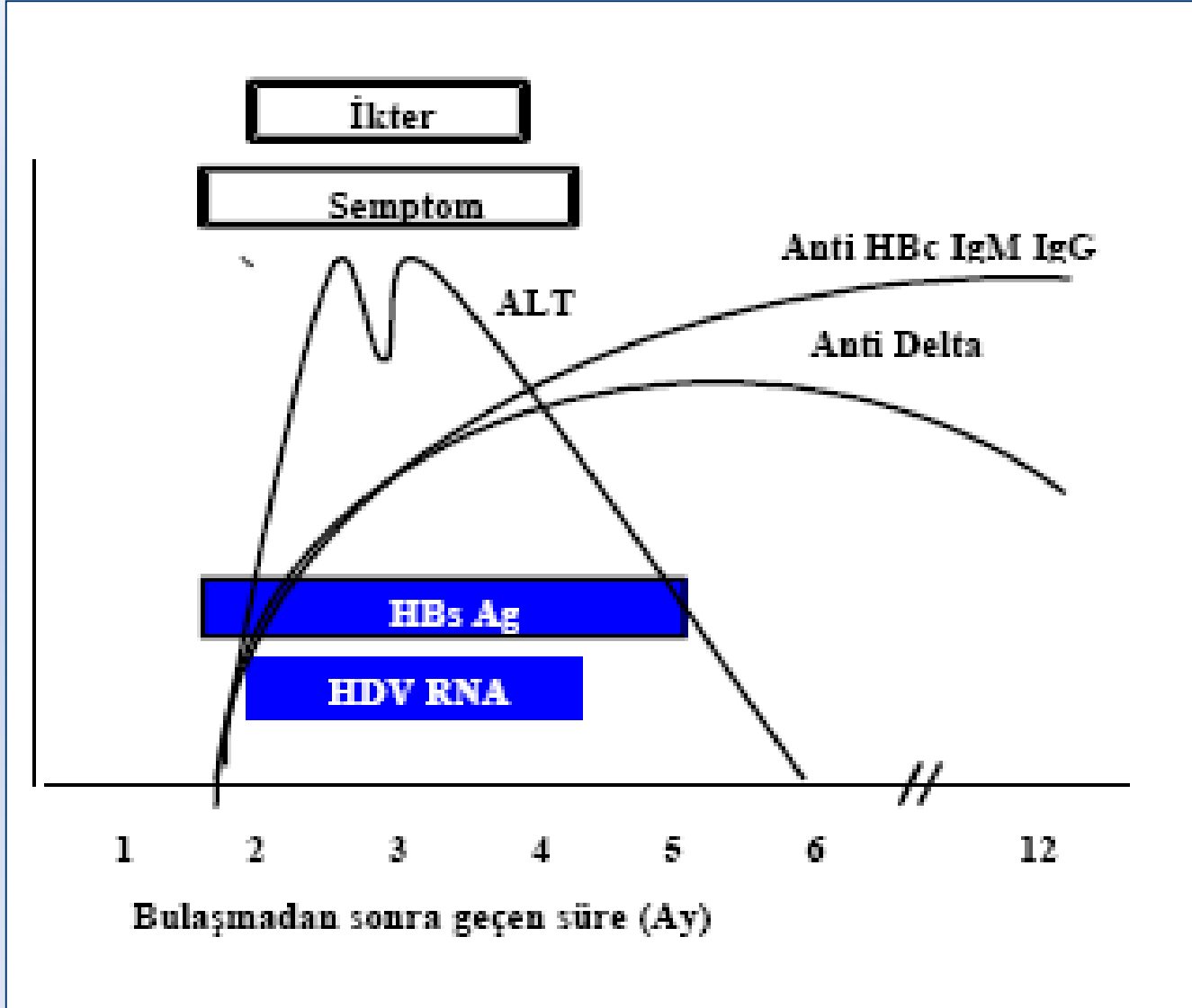
- HDV RNA (HDV RNA hibridizasyon, RT-PCR - standardizasyon yok)

veya

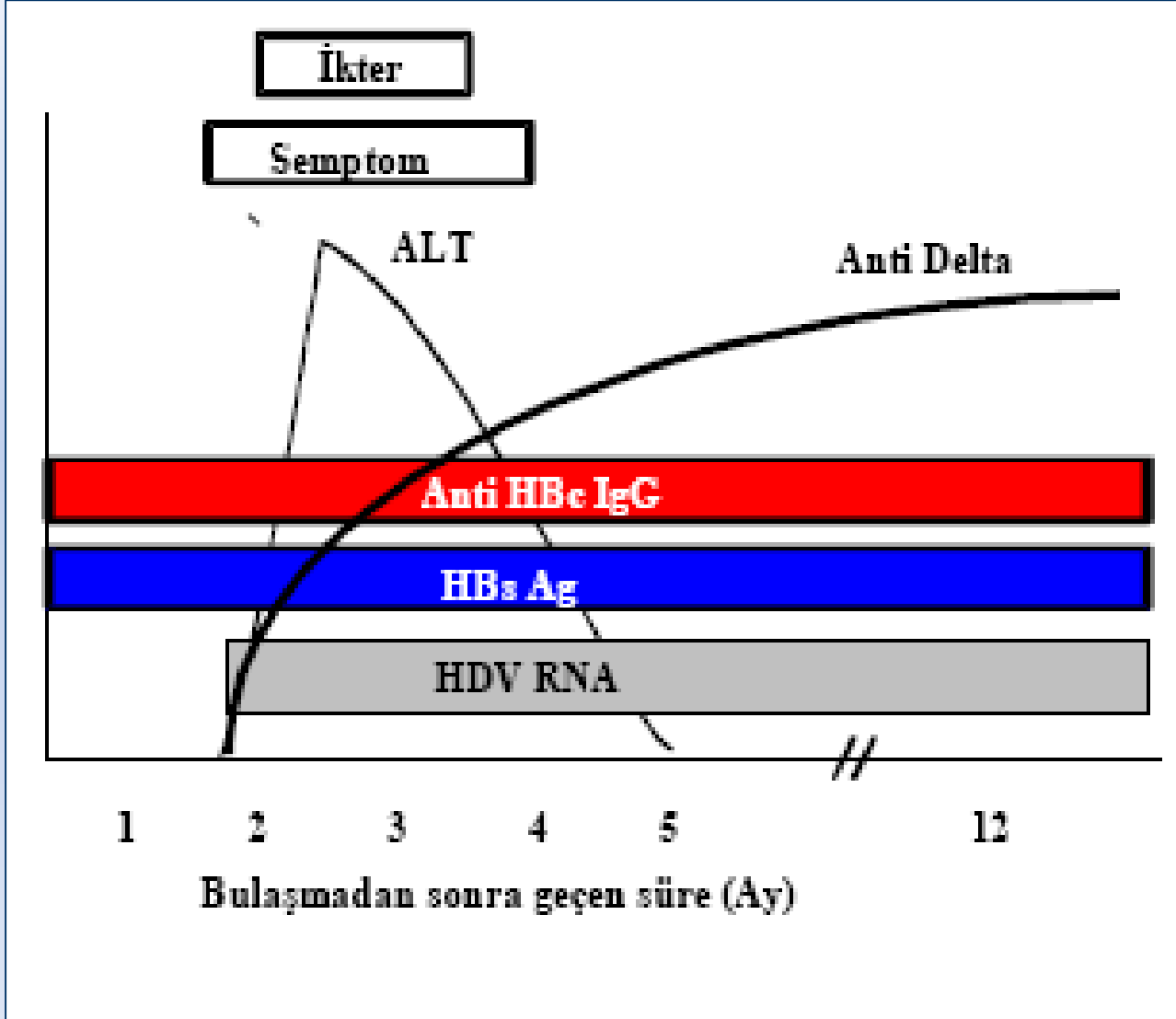
HDVAg pozitif (duyarlılığı düşük ve çoğunlukla negatif)

- Şüpheli durumlarda karaciğer biyopsisinde HDVAg

Hepatit D koinfeksiyonu



Hepatit D süperinfeksiyonu



**Klinik tanının
doğrulanması**

**Nekroinflamasyonun
derecelendirilmesi ve
fibrozun evrelendirilmesi**

Karaciğer biyopsisi*

**Eşlik eden diğer
karaciğer hastalıklarının
tanısı**

İzlem-tedavi kararı

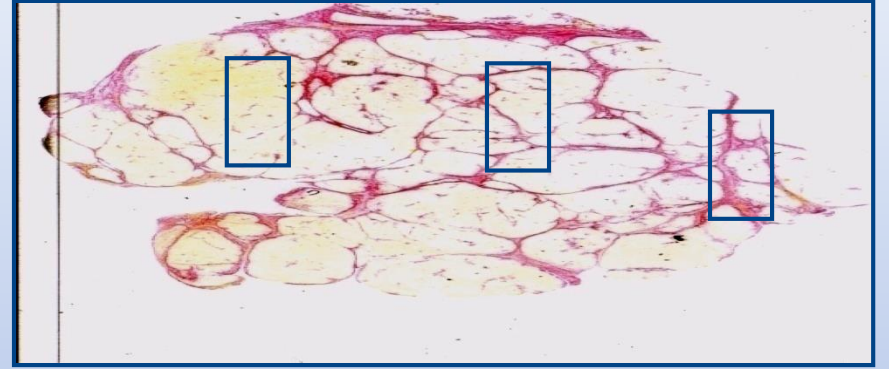
*Genellikle Ishak ve METAVIR skorlaması
kullanılmaktadır

Fibroz (F)= "Stage"

Nekroinflamasyon = Histolojik aktivite indeksi (HAI)= "Grade"

Karaciğer biyopsisi

- İnvazif bir işlem
- Morbidite (ağrı ve kanama)
- Mortalite (1/10.000)
- Örneklem değişkenliği
- Patologlar arasında değerlendirmede değişkenlik
- Tekrarlanabilirliği zor



Bedossa P, et al. Hepatology 2003;38:1449-57.



Tanıda altın standart!

“Non”-invazif ve radyolojik testler

Serum belirteçleri

- Fibrotest
- “Actitest”
- AST-“Platelet Ratio Index” (APRI)
- “Forns Index”
- “FibroMeter”
- “Hepascore”
- “S index”
- “FIB-4 index”



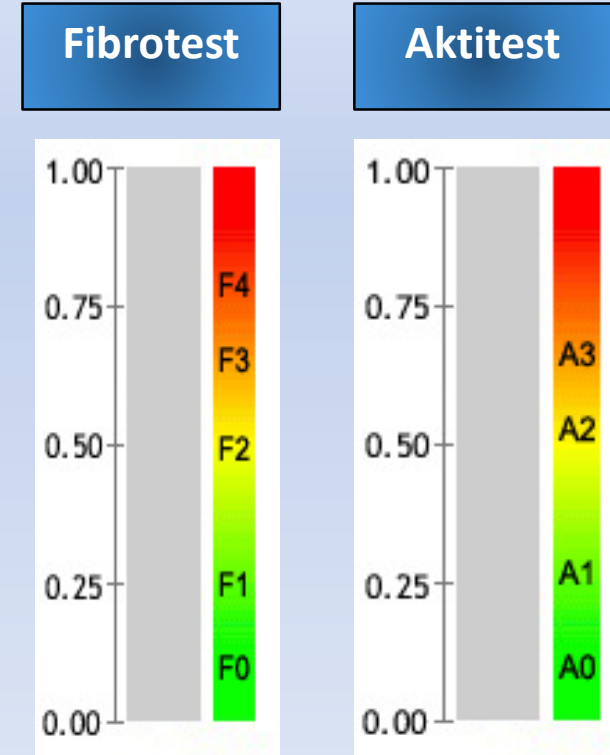
Görüntüleme yöntemleri

- Ultrasonografi
- Magnetik rezonans inceleme, bilgisayarlı tomografi
- Karaciğer sertliği ve elastikiyetini ölçen yöntemler
 - “Transient” elastografi (“Fibroscan”), MR elastografi

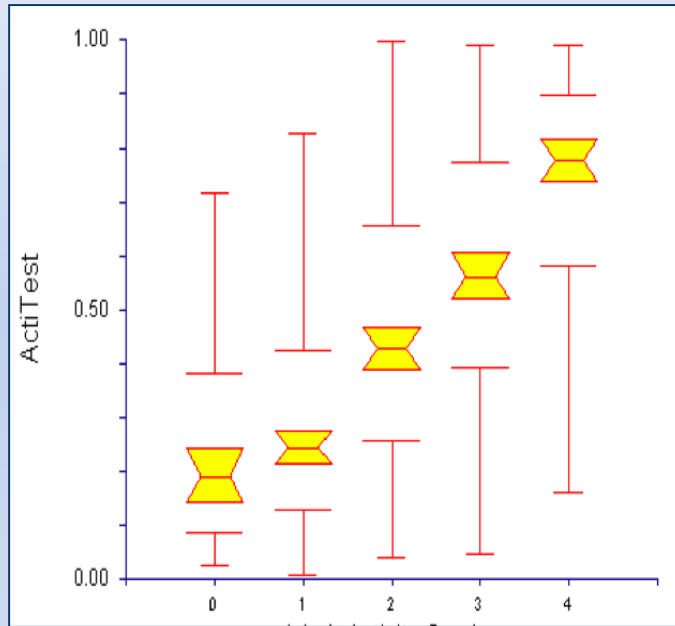


Fibrotest-Aktitest

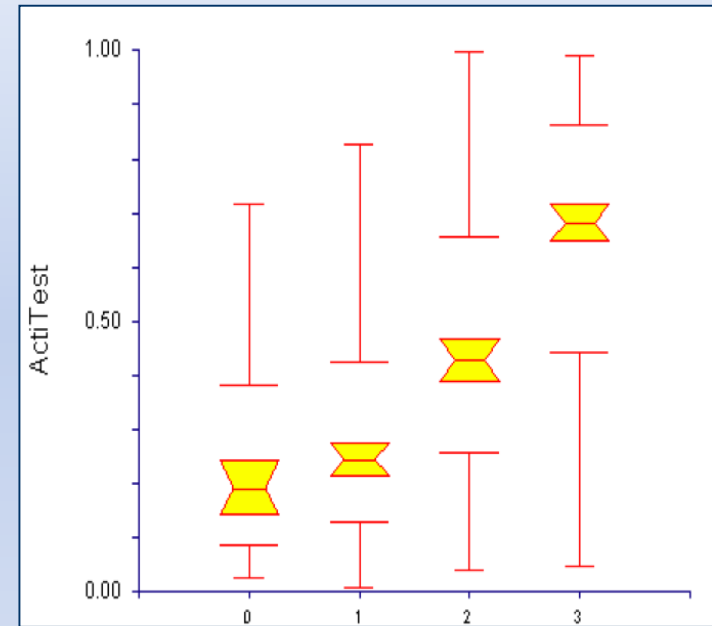
- KC'de fibroz ve nekroinflamatuvar aktiviteyi belirler
- Non-invazif, 6 parametre
- Fibrotest → fibroz
 - Hastanın yaşı ve cinsiyeti
 - ALT, alfa2 makroglobulin, GGT,
 - T.bilirubin, apolipoprotein A1
 - Haptoglobulin
- Aktitest → nekroinflamatuvar aktivite
 - ALT ve fibrotestin kombinasyonu



Aktitest ve histolojik aktivite indeksi

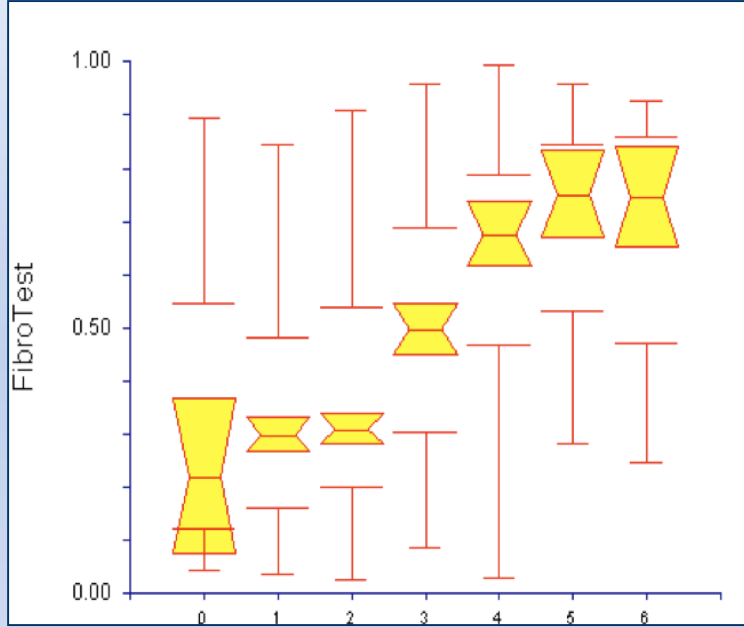


Ishak aktivite derecesi

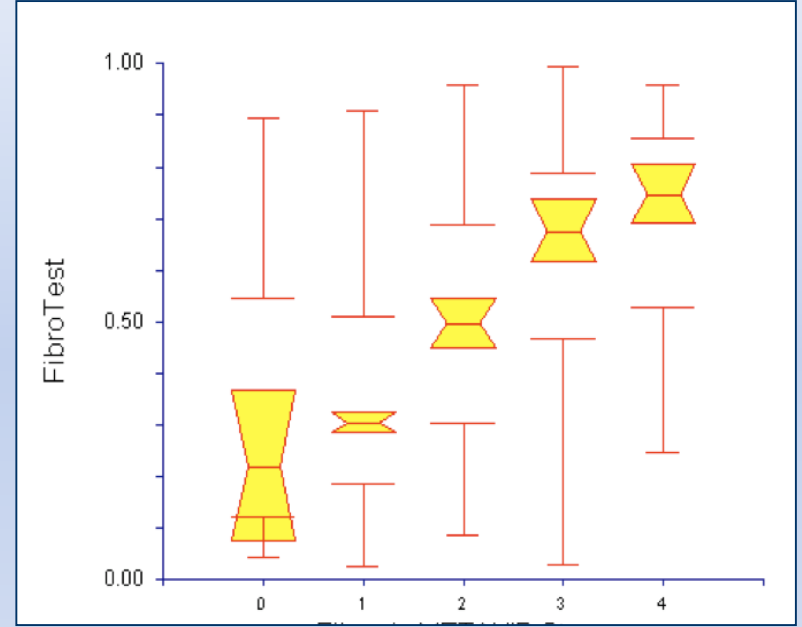


METAVIR aktivite derecesi

Fibrotest ve fibroz evreleri



Ishak evresi



METAVIR evresi

Serum biyokimyasal testleri (1)

Test	Parametreler	Mevcut alt yapı yeterli mi?	Türkiye açısından değerlendirme
Fibrotest	GGT, bilirubin, haptoglobulin, apolipoprotein A1, alfa 2 makroglobulin, cinsiyet, yaş	Maliyetli ve ticari	
APRI	AST, trombosit	Kolay hesaplanabilir	TÜRKİYE ŞARTLARINA UYGUN Sirozu olmayanlarda ve düşük trombosit düzeyine sahip olanlarda ve erken evrede tek başına gücü zayıf.
“Fibrometer”	Alfa 2 makroglobulin, ALT, AST, GGT, trombosit, üre, protrombin zamanı	Ticari	
“Forns index”	Trombosit sayısı ,GGT , yaş, total kolesterol	Zor ve gereklil değil	
“FIB-4 index”	Yaş, AST, ALT, trombosit sayısı	Kolay	TÜRKİYE ŞARTLARINA UYGUN
“Hepascore”	Bilirubin, γ glutamil transferaz, hiyaluranik asit, $\alpha 2$ makroglobulin, yaş, cinsiyet	Zor ve gereklil değil	

APRI + “FIB-4”
birlikte değerlendirildiğinde %86-90 güce ulaşıyor.

Fibroz (var/yok)
analizinde anlamlı.

“Fibroscan” + “ FIB-4”
veya
“Fibroscan” + APRI
veya
“Fibroscan” + “Forns Index”

yeterli olabilir.

Serum biyokimyasal testleri (2)

Hepatitis C Online [Sign In or Register](#)

HCV Biology HCV Medications Course Modules **Tools & Calculators** Clinical Consultation Master Bibliography

Clinical Calculators

- CTP Calculator
- APRI Calculator**
- BMI Calculator
- CrCl Calculator
- FIB-4 Calculator
- Glasgow Coma Scale
- GFR Calculator
- MELD Calculator
- SAAG Calculator

Substance Use Screening Tools

- AUDIT-C Questionnaire

AST to Platelet Ratio Index (APRI) Calculator

[Share](#)

This is an AST to Platelet Ratio Index (APRI) calculator tool. Enter the required values to calculate the APRI value. The APRI Score will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow). Most experts recommend using 40 IU/L as the value for the AST upper limit of normal when calculating an APRI value.

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST Level (IU/L)}}{\text{AST (Upper Limit of Normal) (IU/L)}} \times \frac{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}}{100} = \text{Yellow Oval}$$

Interpretation:
In a meta-analysis of 40 studies, investigators concluded that an APRI score greater than 1.0 had a sensitivity of 76% and specificity of 72% for predicting cirrhosis. In addition, they concluded that APRI score greater than 0.7 had a sensitivity of 77% and specificity of 72% for predicting significant hepatic fibrosis.¹ For detection of cirrhosis, using an APRI cutoff score of 2.0 was more specific (91%) but less sensitive (46%). The lower the APRI score (less than 0.5), the greater the negative predictive value (and ability to rule out cirrhosis) and the higher the value (greater than 1.5) the greater the positive predictive value (and ability to rule in cirrhosis); midrange values are less helpful. The APRI alone is likely not sufficiently sensitive to rule out significant disease. Some evidence suggests that the use of multiple indices in combination (such as APRI plus FibroTest) or an algorithmic approach may result in higher diagnostic accuracy than using APRI alone.²

<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>
<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

HCV Biology HCV Medications Course Modules **Tools & Calculators** Clinical Consultation Master Bibliography

Clinical Calculators

- CTP Calculator
- APRI Calculator
- BMI Calculator
- CrCl Calculator
- FIB-4 Calculator**
- Glasgow Coma Scale
- GFR Calculator
- MELD Calculator
- SAAG Calculator

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

[Share](#)

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (IU/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{Yellow Oval}$$

Interpretation:
Using a lower cutoff value of 1.45, a FIB-4 score <1.45 had a negative predictive value of 90% for advanced fibrosis (Ishak fibrosis score 4-6 which includes early bridging fibrosis to cirrhosis). In contrast, a FIB-4 >3.25 would have a 97% specificity and a positive predictive value of 65% for advanced fibrosis. In the patient cohort in which this formula was first validated, at least 70% patients had values <1.45 or >3.25. Authors argued that these individuals could potentially have avoided liver biopsy with an overall accuracy of 86%.

Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi

- Ucuz, non-invazif
- KC yüzeyinde düzensizlik ve nodülarite en duyarlı USG bulgusu
- Portal hipertansiyon tanısı
 - Portal ven dilatasyonu (>1.2 cm)
- Splenomegali tanısı
 - Dalak bipolar çapı > 12 cm
 - Dalak çapı klinik olarak portal hipertansiyon (≥ 10 mmHg) ile anlamlı birliktelik gösteren tek USG işaretidir
- Magnetik rezonans, bilgisayarlı tomografi:
 - İleri evre karaciğer hastalığı (siroz, kanser) tanısı

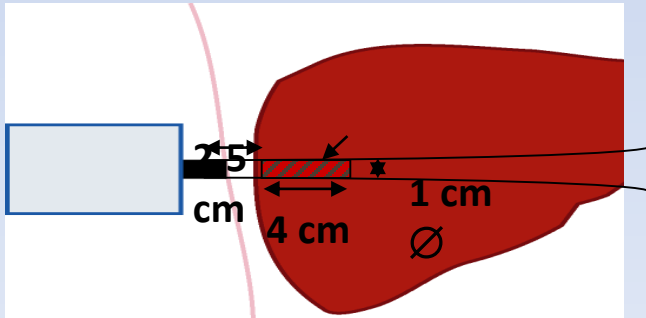


Karaciğer sol lob yüzeyinde düzensizlikler, kaudat lob hipertrofisi ve kaba patern



Hepatik elastografi (“Fibroscan”)

- Ultrasonik prob ile düşük frekans ve amplitüdü titreşimler gönderir
- Oluşan dalgalar elastik dokuda yayılır
- Dalganın iletim hızı dokunun sertliği ile ilişkilidir
- Esneklik (“elasticity”) ve sertlik (“stiffness”) saptanır
- Kilopascal (kPa) cinsinden sonuç verir
- Ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³



Sandrin L et al. Ultrasound Med Biol 2003;29:1-8.

Magnetik rezonans elastografi

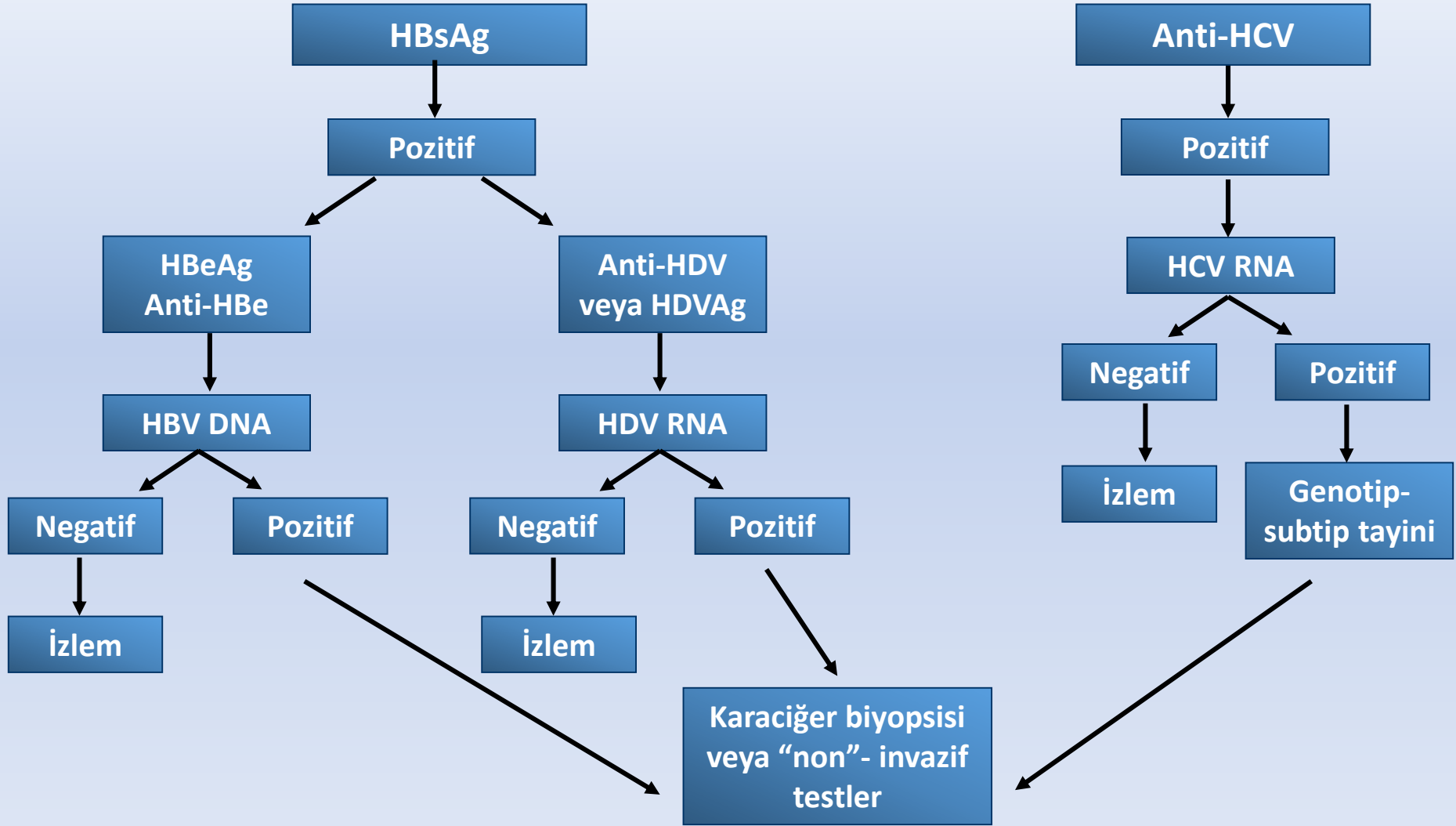
- Sirozda “cut off” deęeri 4.13 kPa
- Avantajları
 - Obez veya asitli hastalarda kullanılabilir
 - Dar interkostal aralıkla sınırlanmaz
 - Hafif fibrozu tanımlayan elastografik metodlardan daha yüksek duyarlılığa sahiptir

Yin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1207-13.

Görüntüleme yöntemleri karşılaştırma

Yöntem	HCV hastasında hangi amaçla kullanılır	Biyopsiye alternatif olabilir mi?	Fibroz değerlendirme gücü
Elastografi	Fibroz değerlendirmesi	Evet (fizik muayene ve diğer bulgular ile birlikte değerlendirerek)	<p>Uygulayıcıya bağımlıdır (yanlış pozitif sonuç verebilir, deneyim için en az 100 hasta).</p> <p>Prognostik amaçlı da kullanılabilir.</p> <p>Ek olarak uygulanan diğer biyokimyasal testler ile gücü artırılabilir.</p>
USG	Rutin inceleme	Tüm hepatobiliyer hastalıklarda ve biyopsi öncesi mutlaka bakılır.	Elastografi özelliği olan USG cihazları fibroz düzeyi verebilir, ancak veriler sınırlı. Yorum önem kazanır.
MRI BT	Siroz açısından çok güvenilir sonuç vermeyebilir. Karaciğer patolojileri hakkında genel fikir verebilir.	Hayır	

Kronik viral hepatitlerde tanı algoritmi



Kronik hepatit B

- ALT/AST düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselme
- Altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği
- Serum HBV DNA düzeyi > 20.000 İÜ/ml (10^5 kop/ml)
 - HBeAg negatif olgularda sıklıkla 10^4 kop/ml, HBeAg pozitif olgularda 10^5 kop/ml
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ağır nekroinflamasyon ile karakterize kronik hepatit bulguları (“non”- invazif testler kullanılabilir)

Ko-infeksiyonlar dışlanmalı!

Kronik hepatit C

- ALT/AST düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselme
- En az 6 aydır anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ağır nekroinflamasyon ile karakterize kronik hepatit bulguları (“non”- invazif testler kullanılabilir)

Ko-infeksiyonlar dışlanmalı!

Kronik hepatit D

- ALT/AST düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselme
- HBsAg, anti-HBc IgG, total anti-HDV pozitif ve anti-HBc IgM negatif bir olguda 6 aydan fazla süren aşağıdaki belirteçlerden herhangi birinin pozitif bulunması
 - Serum HDV RNA-PCR
 - Serum HDV Ag
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ağır nekroinflamasyon ile karakterize kronik hepatit bulguları (“non”- invazif testler kullanılabilir)

Ko-infeksiyonlar dışlanmalı!



Siroz

- AST > ALT
- Trombosit sayısında kademeli düşüş
- Globulinlerde artış
 - Protein elektroforezinde poliklonal gamapati
- Yüksek ALP veya GGT
- Yüksek AFP
- Batın USG → portal ven çapı-parankim
- Üst GIS endoskopi → özofagus varisleri

Hepatik dekompanseasyon bulguları

- Kanamalar, ensefalopati, asit...
- Protrombin zamanı veya INR uzaması
- Hipoalbuminemi
- Direkt bilirubin artışı
- Kreatinin artışı

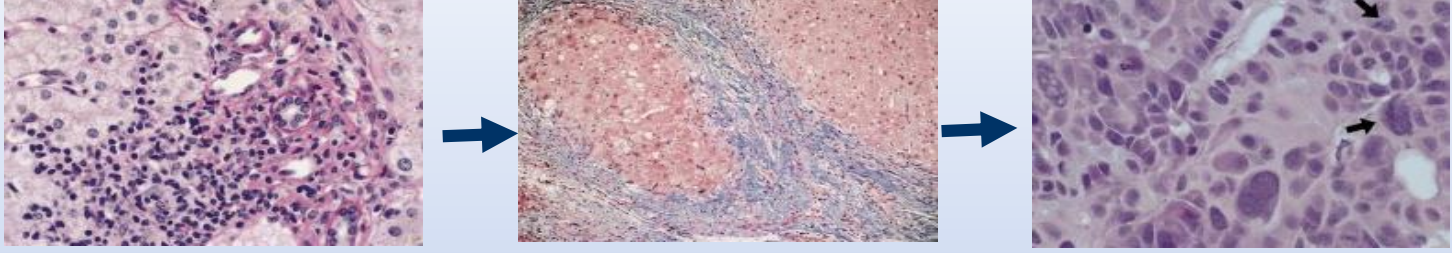
CHILD skorlaması

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	> 3.5 g	2.8-3.5	< 2.8g
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	> 6 saniye
A: 5-6	B: 7-9	C: 10-15	

Ayrııcı tanı

- Otoimmün hepatit
- İlaça bağı hepatit
- Metabolik hastalıklar
- Karaciğer yağlanması
- Kriptojenik hepatit
- Nedeni bilinmeyen ALT yüksekliği

Kronik viral hepatitler



- Düşük spontan remisyon oranı
- Artmış siroz ve karaciğer kanseri riski



Uygun endikasyonu olan KHB, KHC ve KHD hastaları tedavi edilmelidir!

Kronik hepatit C - DSÖ

“Viral hepatitler büyük bir halk sağlığı tehdididir”



WHO. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>;
WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf?ua=1

Kronik hepatit C - DSÖ 2030 yılı hedefleri



“Viral hepatit etkenlerinin bulaşmasının durduğu ve herkesin güvenli, uygun maliyetli, etkili tedavi ve bakım hizmetlerine eriştiği bir dünya”

%90 - Tanı
%80 - Tedavi
%65 - Mortaliteyi azaltmak



Teşekkürler...