

KLİNİK HEPATİT AKADEMİSİ 2023

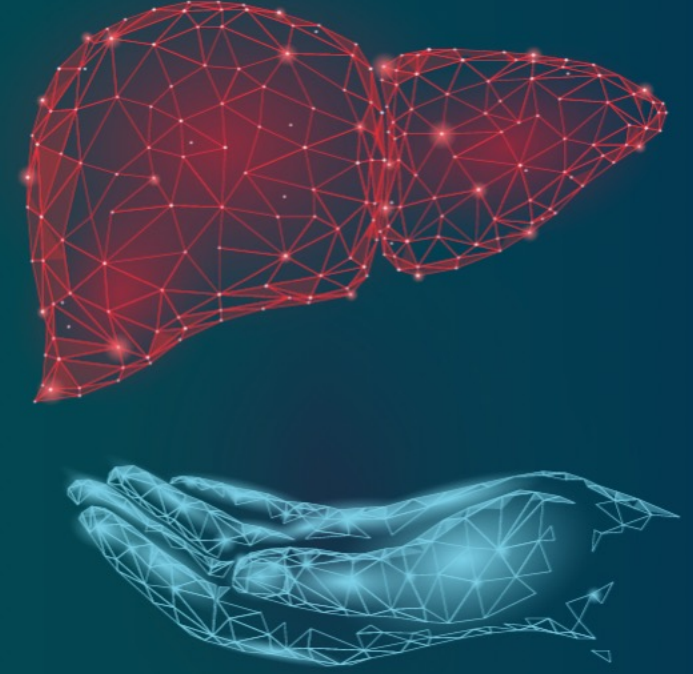
6-8 OCAK 2023

The Ankara Hotel / Ankara



VHÇG

KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



HEPATİT B VİRUSU KLİNİK ÖZELLİKLER

Dr. Umut Devrim BİNAY

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi E.A.H.

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Sunum Planı

Hepatit B İnfeksiyonunun Olası Seyri

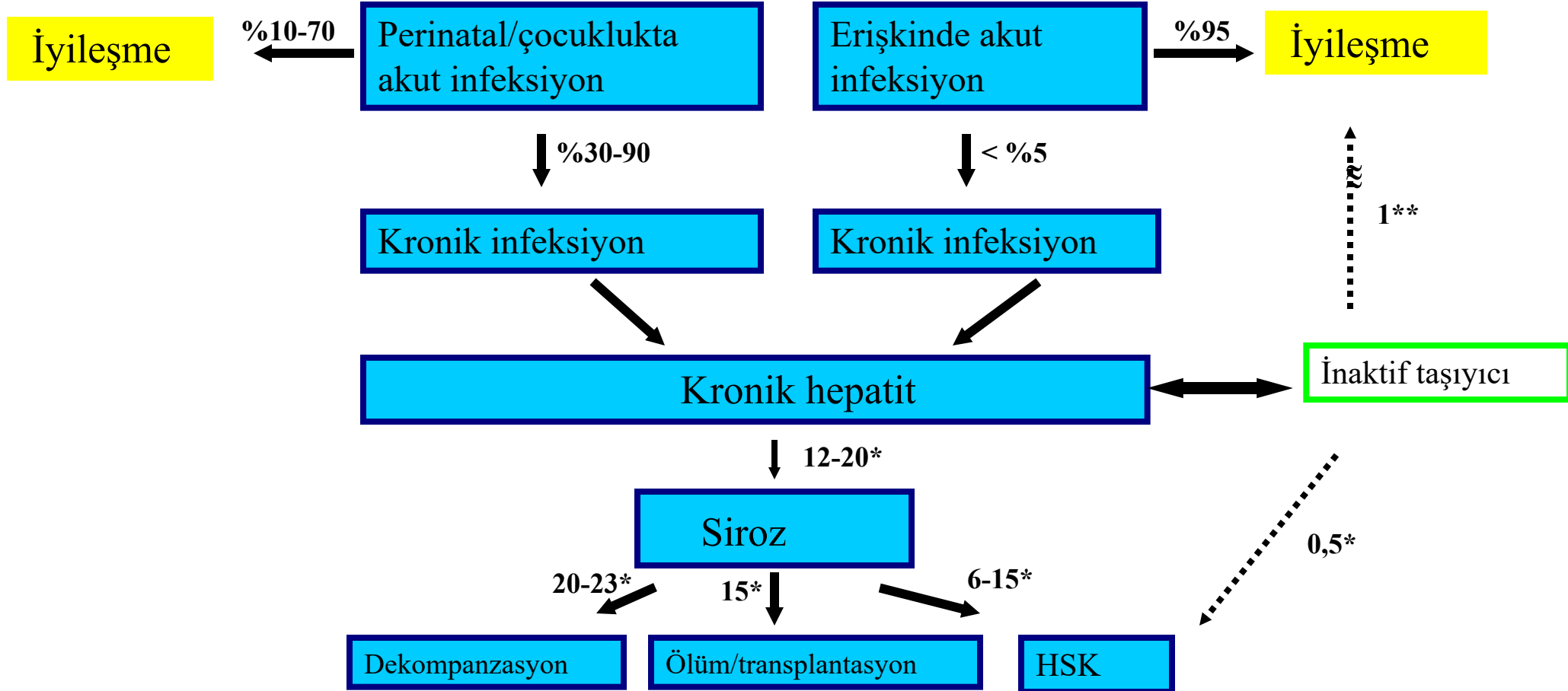
Akut Hepatit B İnfeksiyonu Kliniği

Kronik Hepatit B İnfeksiyonu Kliniği

- Klinik tanımlar
- Doğal seyir
- Klinik bulgular

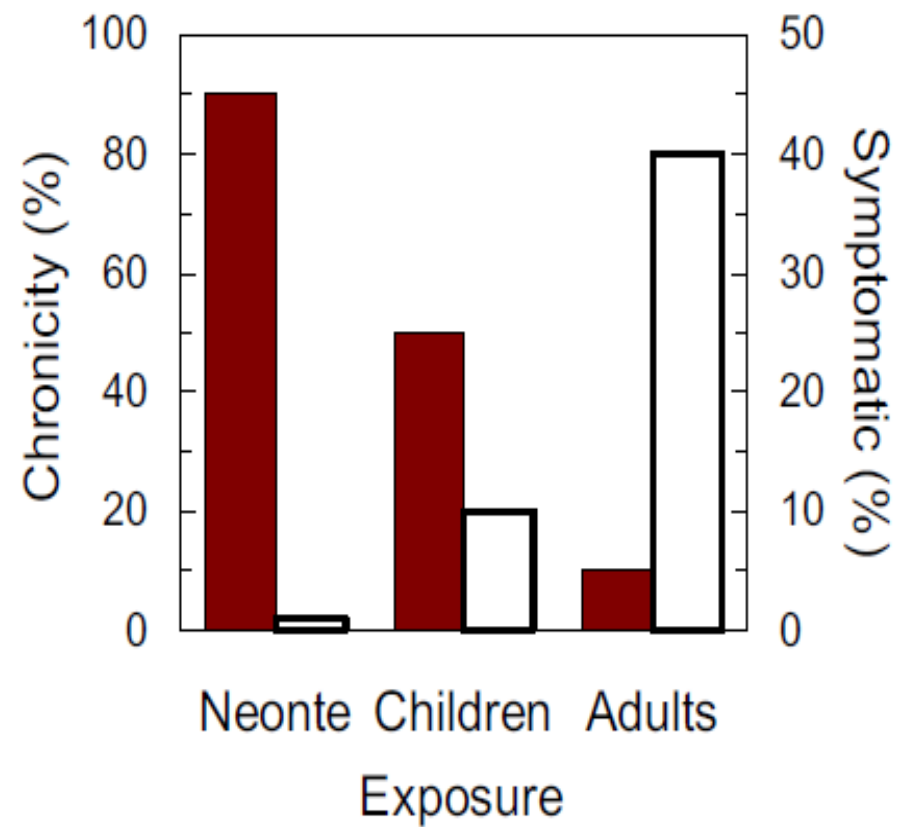
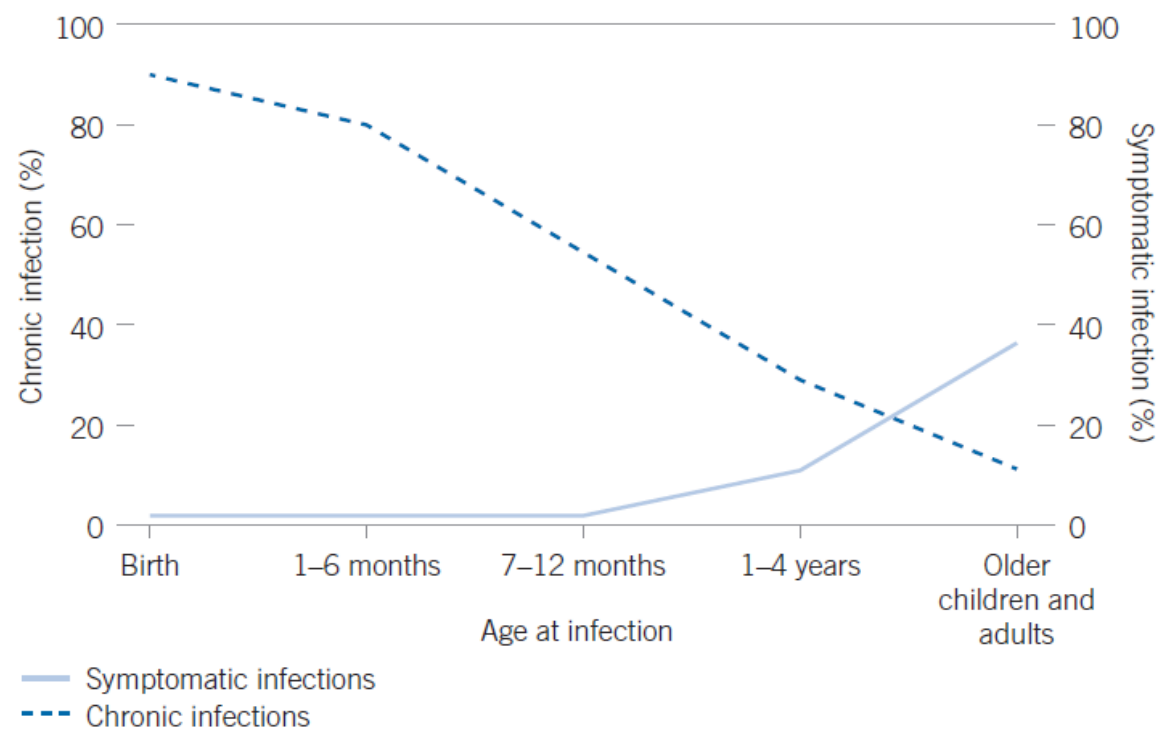
Soru ve Katkı

HBV İnfeksiyonunun Olası Seyri



* 5 yıllık oran (%), ** yıllık oran (%)

FIGURE 3.1 Outcome of hepatitis B infection by age at infection



Akut Hepatit B İnfeksiyonu

- 30-180 günlük inkubasyon dönemini takiben,

- Asemptomatik
- Semptomatik
 - İkterik
 - Anikterik
- Kolestatik ya da
- Fulminan formlarından biri olarak ortaya çıkar.

Dört dönemde seyreder:

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

Hastalığın Seyrini Etkileyen Faktörler

Yaş

İmmünite

Virusun genetik yapısı

HBV replikasyon derecesi

Koinfeksiyon

Eşlik eden karaciğer hastalığı

Akut HBV İnfeksiyonu-Preikterik dönem

Yaklaşık 3-10 gün sürer.

Bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk

Grip benzeri semptomlar

Sağ üst kadranda ağrı ile karakterize

Serum hastalığı benzeri tablo (%10)

- ateş, döküntü, artralji, artrit

Nadir de olsa pankreatit, miyokardit, ensefalit görülebilir.

Akut HBV İnfeksiyonu-İkterik dönem

- Sarılık
- Kaşıntı
- İdrar renginde koyulaşma
- Dışkı renginde açılma
- Serum bilirubini $> 2.5-3 \text{ mg/dL}$ -----> sklerada ikter
- Fizik muayenede;
 - * hepatomegali (%10)
 - * splenomegali (%5)
 - * lenfadenopati (%5)

Akolik dışkı



Akut HBV İnfeksiyonu-Konvelesan Dönem

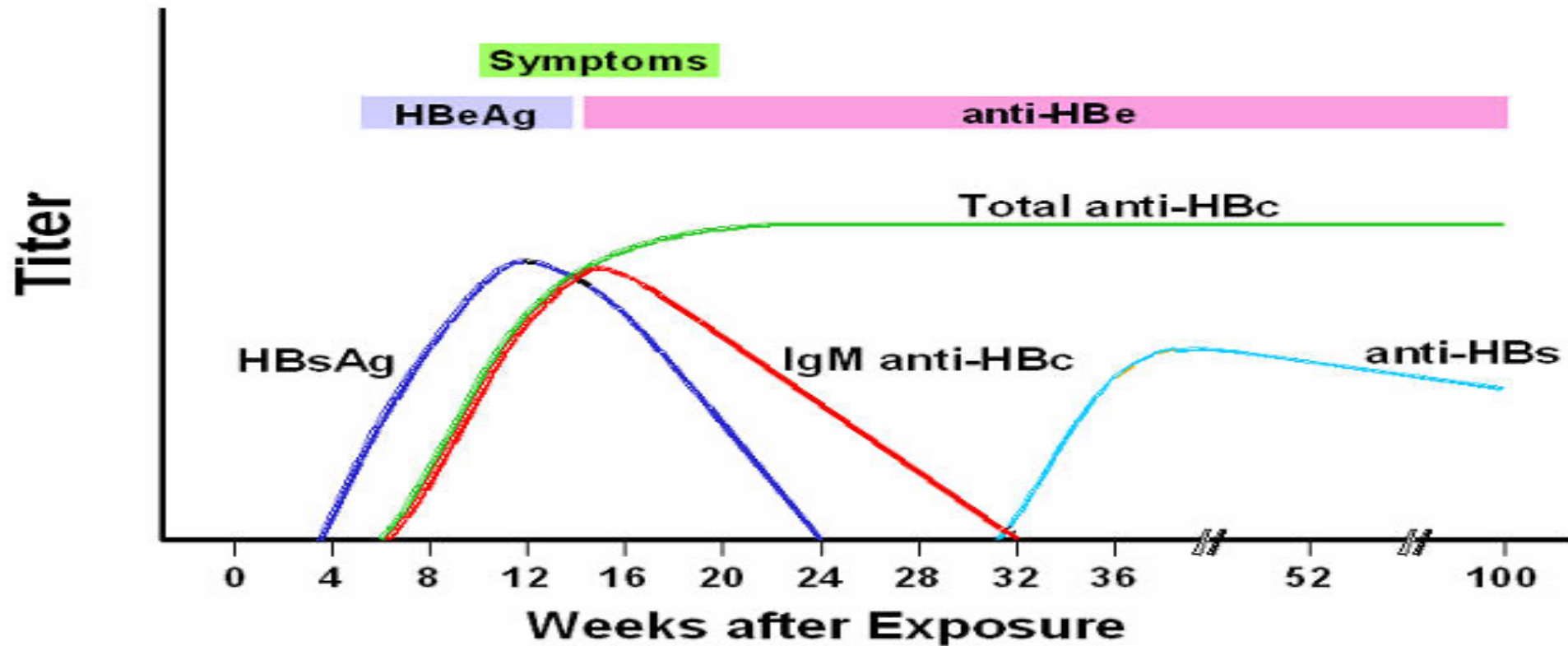
- Semptomlar azalır.
- Karaciğer büyüklüğü ve transaminaz düzeylerinde yükseklik bir süre devam edebilir.
- Klinik iyileşme 1-8 haftada,
- Biyokimyasal düzelme 3-16 haftada,
- Histolojik iyileşme ise 6-18 haftada tamamlanır.

Laboratuvar Bulguları

- **ALT/AST** oranı >1 ; 1000-4000 IU/L
- Ağır hasar da mitokondriyal hasar da olacağından oran tersine döner.
- Lökopeni, lenfositoz, Atipik lenfositler
- **Serum bilirubin** 5-20 mg/dl, Direkt bil =indirekt bil
- Alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz $\uparrow$
- **PT zamanı**, prognozun en iyi göstergesi, ağır hepatit de uzar.
- **HBsAg: (+), anti-HBc Ig M: (+)**
- Erken dönemde **HBeAg: (+)**
- **HBV-DNA: (+)**
- **TİT: bilirubin ve ürobilinojen +**

İyileşen Hepatit B İnfeksiyonu

Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery Typical Serologic Course



Fulminan Hepatit

- Koagülasyon bozukluğu + Ensefalopati
 - Hiperakut <8 gün
 - Akut 8-28 gün
 - Subakut 29-72 gün
- % 0,1-0,5 oranında görülebilir.
- Mortalite % 63-93
- HDV ko-infeksiyonu
- İmmünosüpresif tedavi
- $\text{INR} \geq 1.5$ veya PT zamanı ≥ 17 sn. olması **fulminan hepatit** gelişmesi açısından dikkatli olunmasını gerektirir

Fulminan Hepatit

- Uykuya meyil
- Komaya kadar ilerleyen bilinç deęişiklikleri
- Fetor hepaticus
- Flapping tremor
- Karaciğerde küçölme
- Oligüri
- Azotemi
- Asit
- Ateş, lökositoz ve kanamalar
- Yoęun bakım takibi + Kc Tx + Oral anti-viral



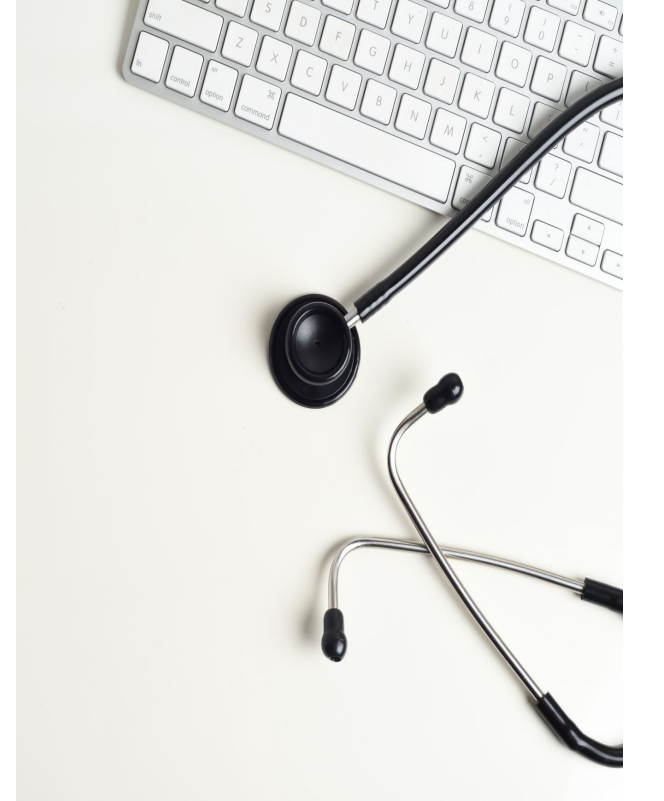
Flapping T

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

Akut HBV İnfeksiyonu-Yönetim

- Akut semptomatik hepatit B hastalarının çoğu kendiliğinden iyileşir.
- Semptomlara yönelik destek tedavisi yapılır.
- Yatak istirahati
- Diyet kısıtlamasına gerek yoktur.
- Koagülopati varlığında TDP (10-15 ml/kg)
- Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanana kadar alkol , hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalı
- ALT, AST, ALP, bilirubin düzeyleri ve PT 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 (15-20mg/dl)
- Koagülopati (PTZ>17sn)
- Ensefalopati
- İleri yaş
- Komorbidite
- Transaminazlarda hızlı düşüş gözlenen olgular
- Oral beslenememe
- Hipoglisemi
- Hipoalbüminemi



Antiviral Tedavi Endikasyonları

Koagülopati

- Protrombin zamanında 4-6 saniyeden fazla uzama ve/veya
- INR $\geq$ 1.5

> 4 hafta T.bilirubin >10 mg/dL

> 4 hafta persistan semptomlar

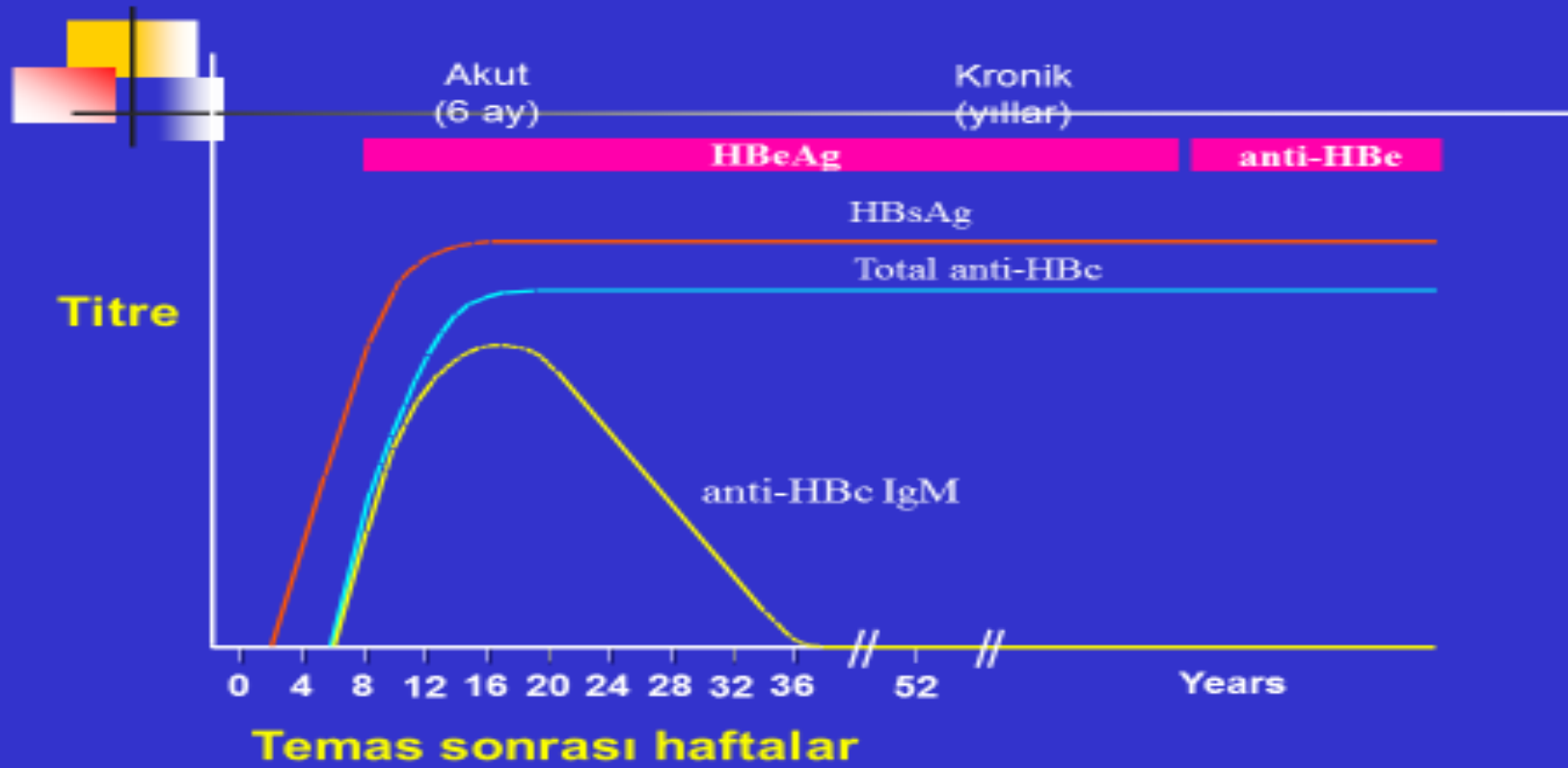
Fulminan hepatit

İmmünosüpresyon

Eşlik eden KC hastalığı

HCV veya HDV ile ko-infeksiyon

HBV Kronik Enfeksiyonunda Tipik Serolojik Seyir



Kronik Hepatit B-Tanımlar

- **Kronik Hepatit B**

- 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

- **İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı**

- Nekroinflamasyon olmaksızın persistan HBV enfeksiyonu

- **Hepatit B'nin Akut Alevlenmesi**

- KHB'li bir kişide serum **ALT düzeylerinde hızla normalin üst sınırının (NÜS) 10 katı** veya daha fazla yükselme olması **veya** daha önceki düzeylerin iki katına çıkması

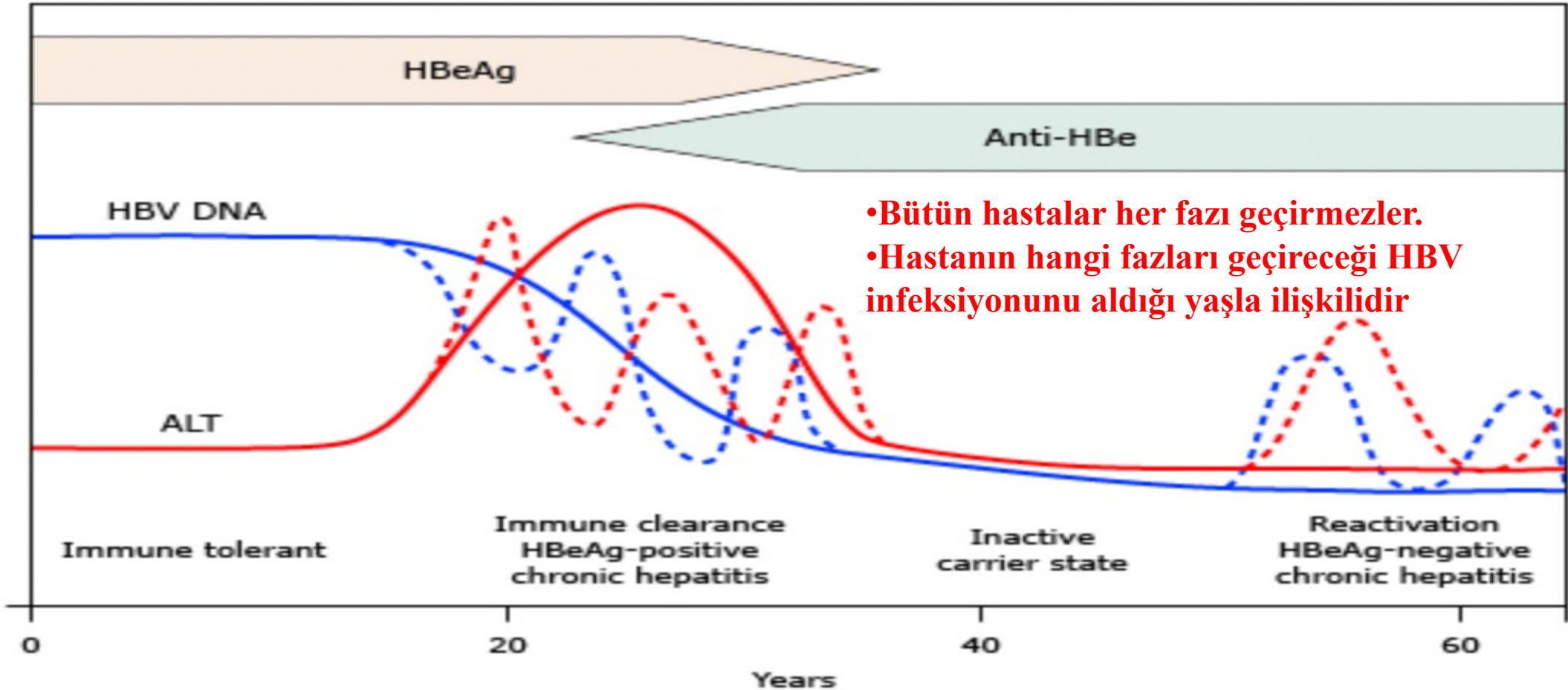
- **Hepatit B Reaktivasyonu**

- İnaktif veya geçirilmiş KHB'nin aktif enfeksiyon 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

Kronik Hepatit B-Tanımlar

- **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
- **Çözülmüş (Resolved) Hepatit B:** Virolojik, biyokimyasal veya histolojik olarak aktif infeksiyon kanıtı olmaksızın geçirilmiş HBV infeksiyonu

Kronik Hepatit B-Doğal Seyir



	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif		HBsAg Negatif
	Kronik İnfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik İnfeksiyon	Kronik Hepatit	
HBsAg	yüksek	yüksek/orta	düşük	orta	negatif
HBeAg	pozitif	pozitif	negatif	negatif	negatif
HBV-DNA	$> 10^7$ IU/ml	$10^4 - 10^7$ IU/ml	< 2.000 IU/ml	> 2.000 IU/ml	negatif
ALT	normal	yüksek	normal	yüksek	normal
Karaciğer hasarı	yok/minimal	orta/ağır	yok	orta/ağır	yok
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit	

Kronik Hepatit B-Klinik

- Asemptomatik
- Semptomatik
- İlerlemiş karaciğer hastalığı

Kronik Hepatit B-Klinik

- **Siroz**

- Hipersplenizm
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Karaciğer sentez bozukluğu

*Hipoalbuminemi, Hiperbilirubinemi, Uzun PT

- **Dekompanse siroz**

- Asit
- Periferik ödem
- Sarılık
- Splenomegali
- Ensefalopati
- Varis kanamaları

Karaciğer dışı bulgular

- Glomerüler Hastalık
 - Membranöz nefropati
 - Membranoproliferatif GN
- PAN
- Aplastik anemi
- Sjögren sendromu
- Üveit
- Raynaud sendromu
- Kriyoglobulinemi

Progresyonu 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	qHBsAg düzeyi >1000 IU/mL
HBV genotipi ; A: Siroz riski düşük, HSK gelişebilir, C: Hepatit ve HSK riski yüksek D: Anti-HBe (+) HSK riski yüksek	

Kaynaklar

- https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-clinical-manifestations-and-natural-history?source=mostViewed_widget
- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015, 8th Edition, Volume 2, Chapter 148; 1815-1839.
- Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HL, Papatheodoridis G, Zoulim F, Tacke F. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2017 Aug 1;67(2):370-98.
- Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, Kuruüzüm Z, Sayan M, Tunca B, Tülek N, Üçkardeş H. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşısı raporu. Klimik Derg. 2014;27(Suppl 1):2-18.



• *DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER*