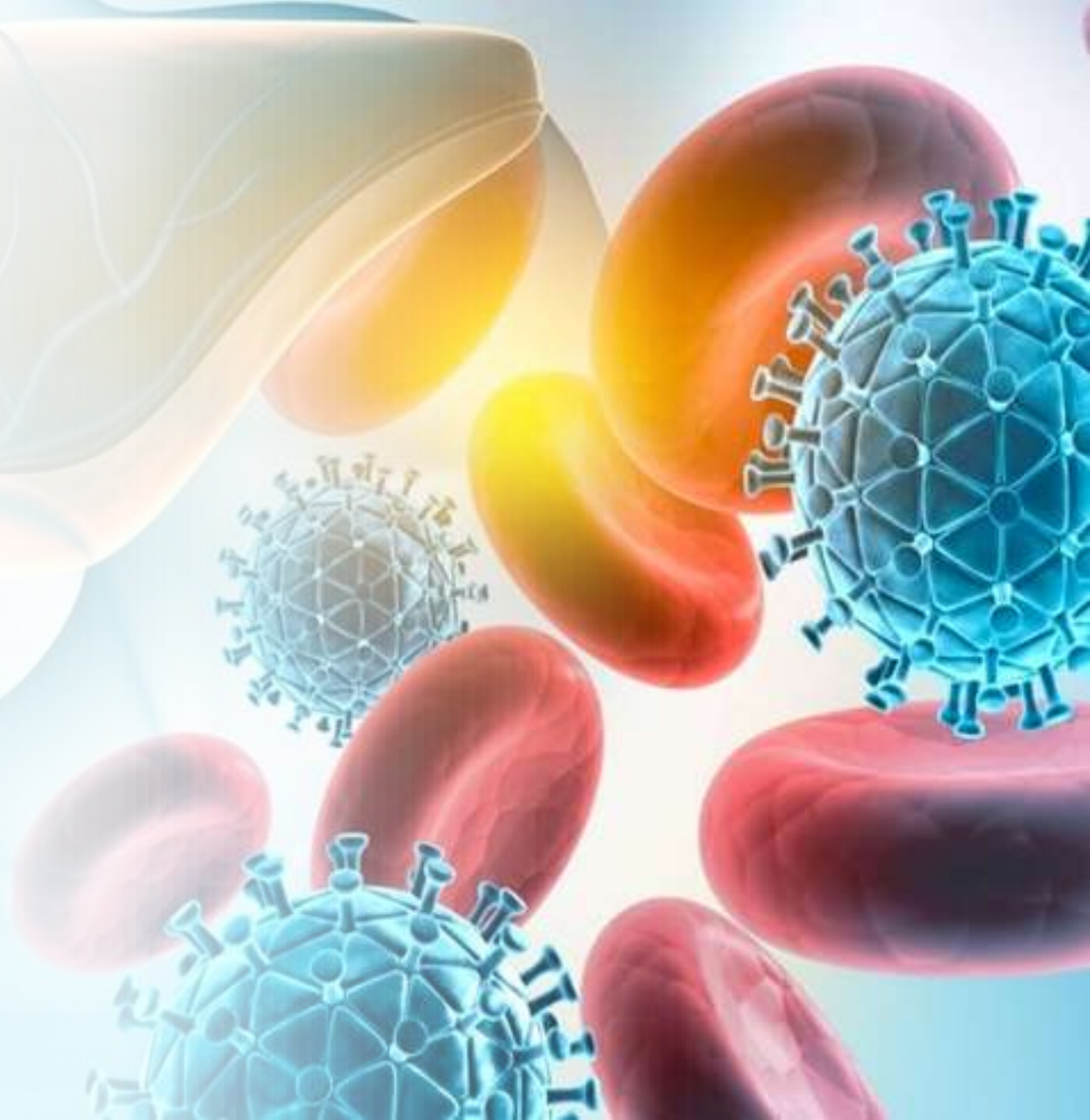


# Hepatit B Virus İnfeksiyonunda Klinik Özellikler

**Dr. Öğr.Üyesi Mehmet ÇELİK**

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji AD**



# Sunum Planı

- **HBV İnfeksiyonunun Önemi ve Doğal Seyri**
- **Akut hepatit B;**
  - ✓ Klinik özellikleri
  - ✓ Serolojik özellikleri
- **Kronik Hepatit B;**
  - ✓ Klinik tanımları
  - ✓ Doğal seyri
  - ✓ Klinik bulguları
  - ✓ Ekstrahepatik bulgular
- **Sorular & Katkı**

- Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 yılı verilerine göre\*;
  - ❖ Kronik hepatit B (KHB) infeksiyonu ile yaşıayan kişi sayısı **296 milyon**
  - ❖ Yeni olgu sayısı yıllık **1.5 milyon**
  - ❖ HBV infeksiyonu ilişkili siroz ve hepatoselüler kanser (HSK) nedeniyle ölüm sayısını **820.000** olarak bildirmiştir

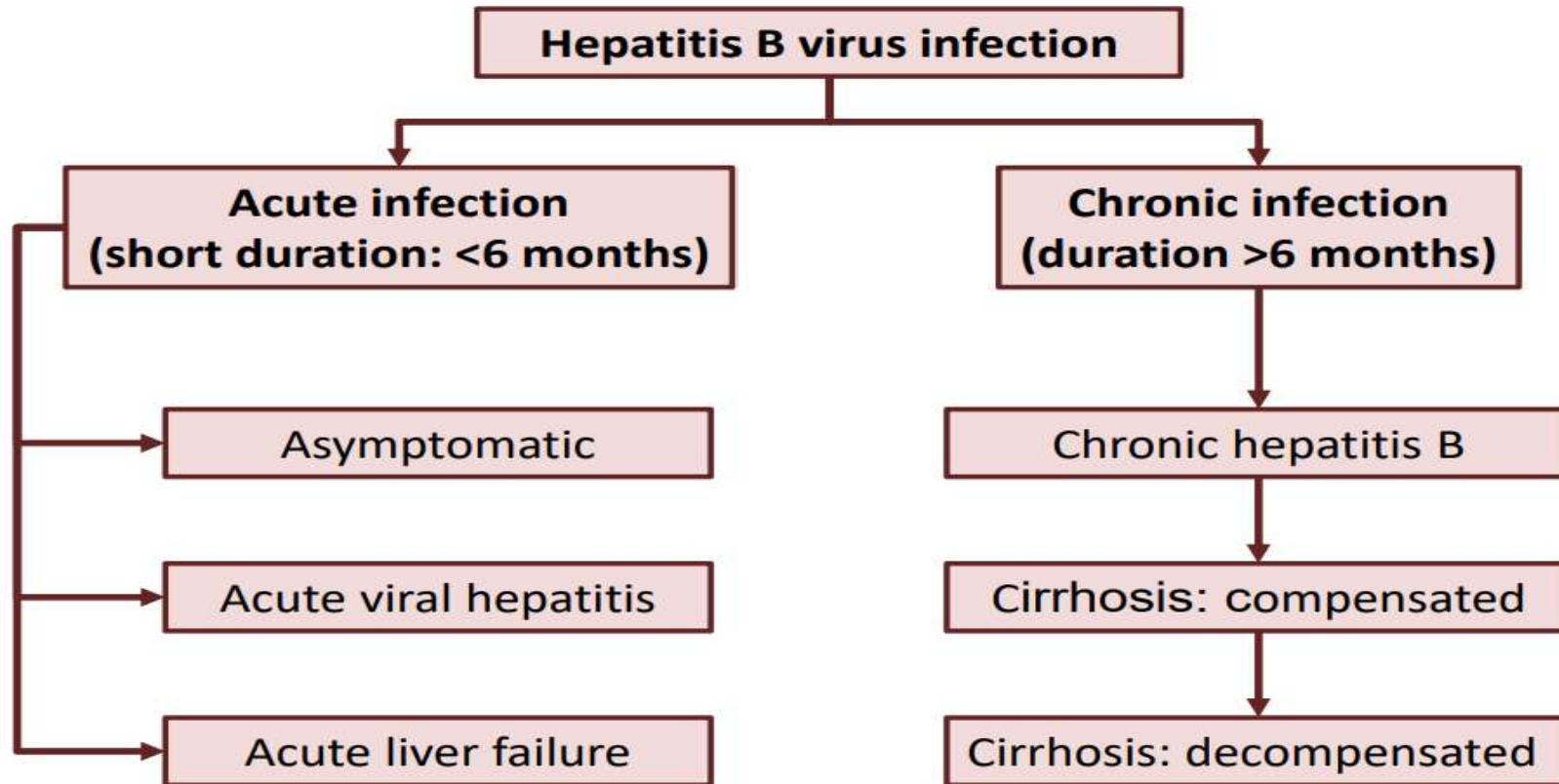
\*

WHO. ‘Hepatitis B’ [Internet]. [accessed July 18, 2023]. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>).

# HBV İnfeksiyonunun Doğal Seyri


- HBV doğal seyrinde **akut hepatit B (AHB), KHB, siroz ve HSK** görülebilir
- HBV infeksiyonunda klinik özellikler daha açık olmakla beraber patogenetik mekanizmalar çok iyi anlaşılamamıştır
- AHB'den sonra bir grup hastada tam şifa görülürken bir grup hastada kronikleşme olmasının olası nedenleri;
  - ❖ **İmmün sisteminin maturasyonu**
  - ❖ **İmmün cevabın şiddeti**
  - ❖ **Virusun özellikleri**

# Consequences of hepatitis B virus infection



# **Akut Hepatit B**

# Akut Hepatit B İnfeksiyonu

- İnkübasyon süresi 60-180 gün arasındadır
- Asemptomatik infeksiyon  karaciğer yetmezliği
- İnkübasyon döneminde virus hepatositlere girmekte ve replike olmakta
- Replike oldukça kendine ait antijenleri üretmekte (HBeAg, HBsAg, HBcAg)
- Zaman geçtikçe daha fazla hepatosit etkilenmekte

# Akut Hepatit B İnfeksiyonu

- HBV sitopatik bir virus değildir
- AHB'de virusa karşı ilk olarak “**doğal immun yanıt**” gelişir ve **hepatosit hasarına neden olmaz**
- İlerleyen döneminde “**adaptif immün yanıt**” başlar
- **INF- $\gamma$**  ve **TNF- $\alpha$**  gibi inflamatuvar sitokinler virusun klirensinde etkili
- **Sitotoksik T lenfositler (CTL)**, hem viral klirensten hem de karaciğer hasarından sorumlu başlıca hücreler
- CTL'lerin aktivite göstergesi de serum **ALT** düzeyidir.



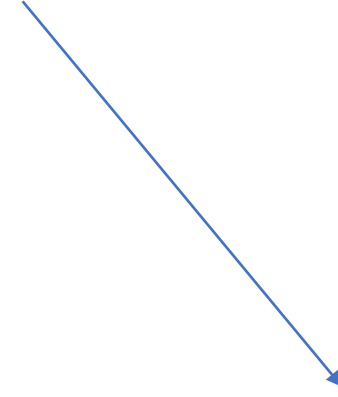
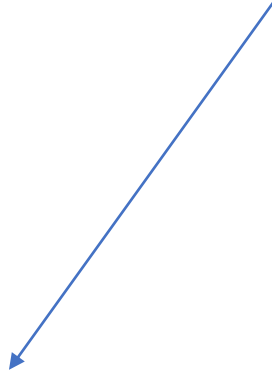
# AHB'de vücudun yanıtı;



**Yeterli**

**Yetersiz**

**KontROLSÜZ yanıt**



**İyileşme**

**Kronikleşme**

**KC yetmezliği**

# Akut Hepatit B İnfeksiyonu

- AHB infeksiyonu sırasında oluşan immün yanıt, **infeksiyonun seyrine** ve edinildiği **yaşa** bağlı değişmektedir
- AHB infeksiyonu geçiren kişilerde kronikleşme;
  - ✓ **Erişkin dönemde %5-10**
  - ✓ **Yenidoğan döneminde %90**
  - ✓ **Çocukluk döneminde ise %20-50**oranındadır.

# Akut Hepatit B İnfeksiyonu

- AHB'de inkübasyon sonrası saptanmaya başlanan ilk gösterge **HBsAg**'dir.
- AHB tanılı bir hastada beklenen iyileşme süresi **altı aydan kısadır**.
- İyileşme durumunda **HBsAg** negatifleşir, ardından **anti-HBs** pozitifleşir ve ömür boyu bağışıklık kazanılır.
- Altı aydan uzun süren **HBsAg (+)'liği**, kronik infeksiyonun varlığını gösterir.

# Akut Hepatit B Klinik Özellikler

**Asemptomatik (subklinik)**

**Semptomatik ikterli**

**Semptomatik iktersiz**

**Kolestatik**

**Fulminan**

# Akut Hepatit B İnfeksiyonu-Klinik

- %70 subklinik/ iktersiz hepatit
- %30 ikterik hepatit
- Semptomatik infeksiyon sıklığı yaşla doğru orantılı artmakta (immün sistem maturasyonu)
- Koinfeksiyon veya eşlik eden karaciğer hastalığı varlığında daha ağır seyir görülür
- Fulminan yetmezlik nadirdir (%0.1)



**İnkübasyon dönemi**

**Preikterik dönem**

**İkterik dönem**

**Konvelesan dönem**

- Semptomatik ikterik AHB infeksiyonu dört döneme ayrılır

# Akut HBV İnfeksiyonu- Preikterik Dönem

- ✓ Yaklaşık 3-10 gün sürer
- ✓ Bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk
- ✓ Grip benzeri semptomlar
- ✓ Sağ üst kadranda ağrı
- ✓ Serum hastalığı benzeri tablo (%10)  
(ateş, döküntü, artralji, artrit)
- ✓ Nadiren pankreatit, miyokardit, ensefalit

# Akut HBV İnfeksiyonu- İkterik Dönem

- ✓ Sarılık
- ✓ Kaşıntı
- ✓ İdrar renginde koyulaşma
- ✓ Dışkı renginde açılma (akolik gayta)
- ✓ Serum bilirubini > %2.5-3 mg/dL sklerada ikter
- ✓ Fizik muayenede;
  - \* Hepatomegali (%10)
  - \* Splenomegali (%5)
  - \* Lenfadenopati (%5)





# 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.

# Akut Hepatit B- Laboratuvar Bulguları

- **ALT-AST:** 1000-4000 IU/L
  - 1-4 ayda normale geriler
  - >6 ay yükseklik → kronik hepatite progresyon
- **ALT/AST** oranı >1 (ağır hasarda tersine dönebilir)
- **Bilirubinler** yüksek
- **Lökopeni, lenfositoz, atipik lenfositler**
- **PT:** prognozun en iyi göstergesi. Fulminan karaciğer yetmezliğinde uzar

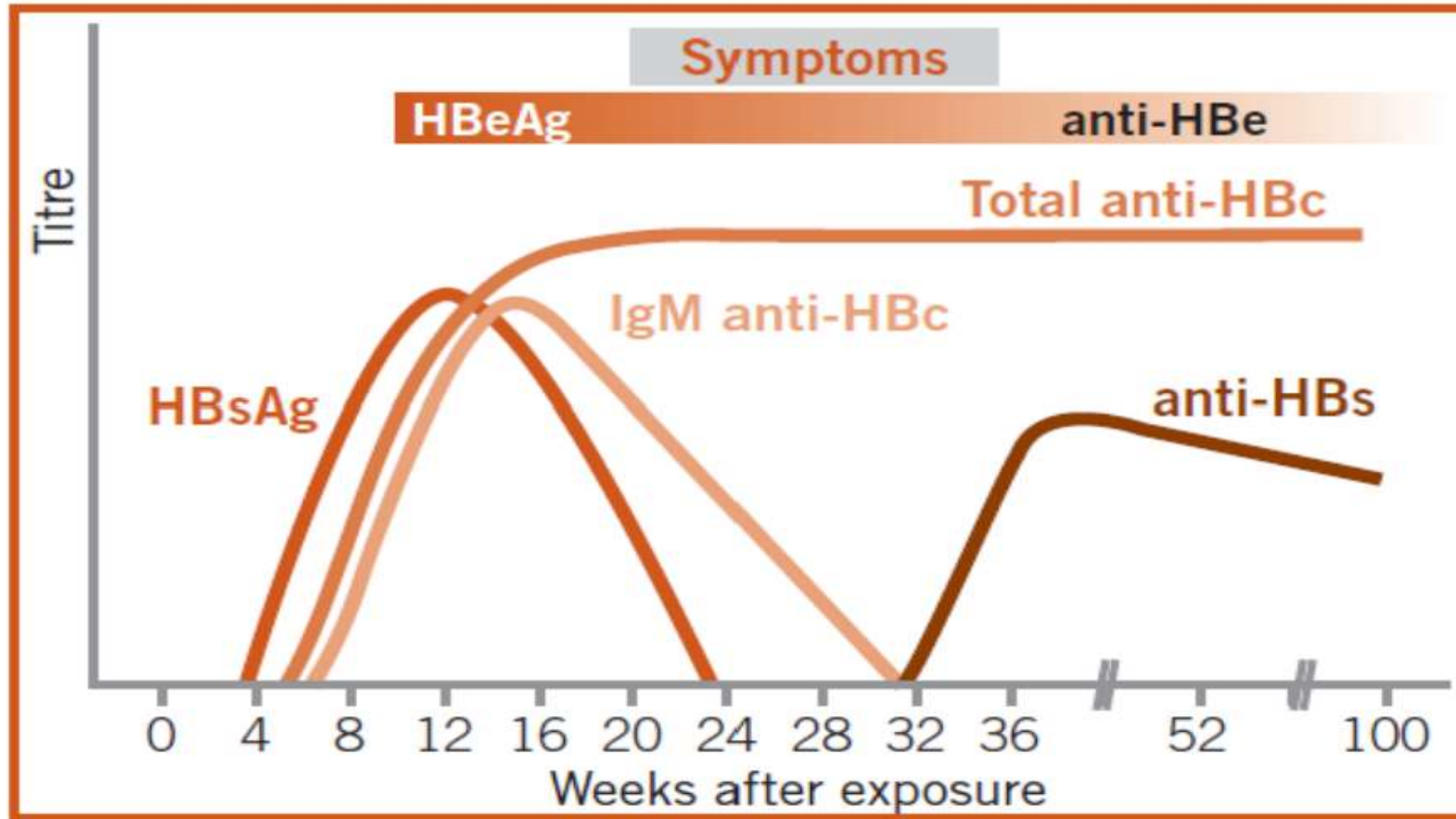


# Akut Hepatit B- Laboratuvar Bulguları

- ALP, GGT uzayabilir (kolestaz?)
- HBsAg (+)
- Anti-HBc IgM (+)
- HBeAg (+) (erken dönemde)
- Tam idrar analizinde **Bilirubin** ↑, **ürobilinojen** ↑
- **HBV DNA**: klinik iyileşmeden sonra birkaç yıl saptanabilir



# Serological pattern of acute HBV infection



# Akut Hepatit B- Fulminan Hepatit

- AHB'nin **en önemli** komplikasyonudur
- Fulminan seyir konağa bağlı nedenlerle olabileceği gibi, **prekor** ve **kor promoter** mutasyonlara sahip virüslerle infeksiyon nedeniyle de olabilir
- **%0.1** oranında görülür.
- HDV koinfeksiyonu, immunsupresif tedavi, immunsupresif tedavinin kesilmesi fulminan hepatit riskini **arttırmaktadır**

# Akut Hepatit B- Fulminan Hepatit

Karaciğer hastalığına ait semptomlar ile hepatik ensefalopati arasındaki süre

<8 gün



Hiperakut

8-28 gün



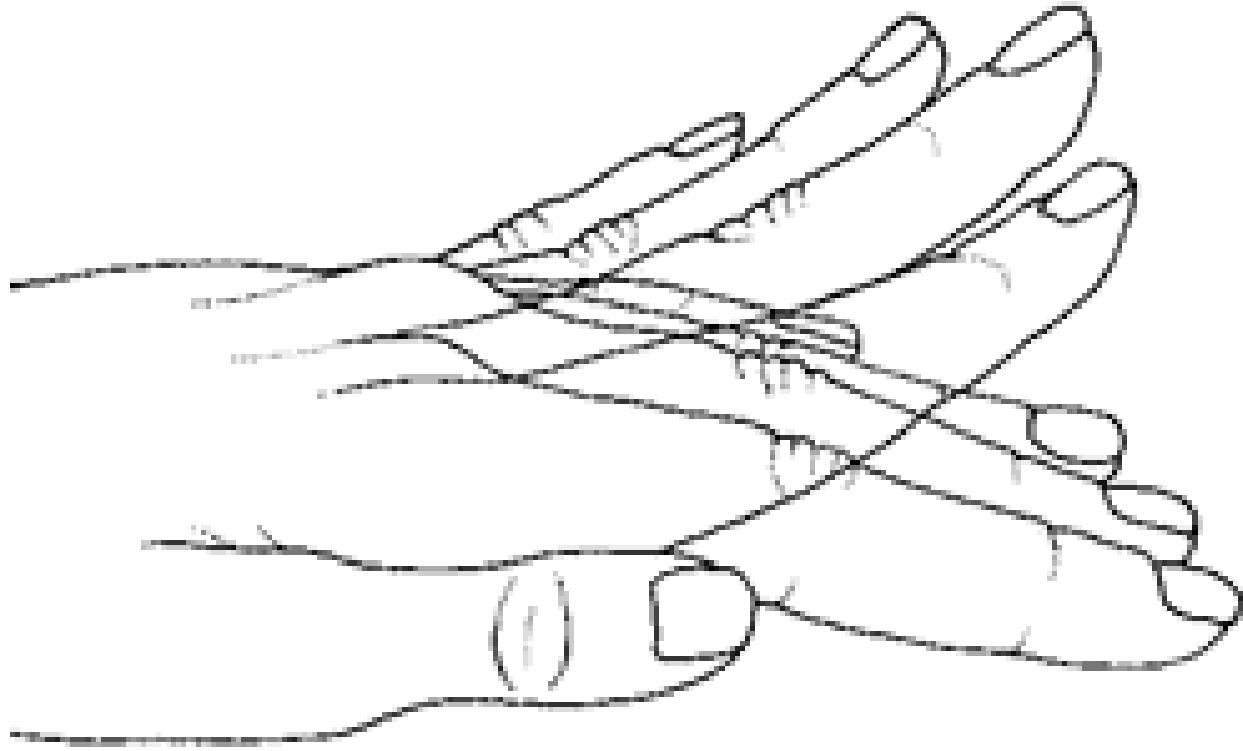
Akut

29-72 gün



Subakut

# Akut Hepatit B- Fulminan Hepatit Bulguları



- Hızla ilerleyen tablo
- Ensefalopati, serebral ödem
- Fetor hepaticus
- Flapping tremor/asterixis
- Karaciğerde küçülme
- Oligüri, azotemi ve asit
- Kanamalar
- Ateş-lökositoz

# 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 Hepatit B- Fulminan Hepatit-İzlem

- **INR  $\geq 1.5$**  veya **protrombin zamanı  $\geq 17$  sn.** olması durumunda dikkatli olunmalı
- Multidisipliner bir yaklaşım gerektirir
- **YBÜ**'de izlem yapılmalı
- En yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevk edilmeli
- Karaciğer transplantasyonu yapılamayan olgularda **mortalite yüksektir**

# Akut Hepatit B- Takip ve Tedavi

- Hastaların çoğu kendiliğinden iyileşir
- Semptomatik tedavi
- Yatak istirahati
- Diyet kısıtlamasına gerek yoktur
- Koagülopati varlığında TDP ( 10-15 ml/kg)
- Alkol, hepatotoksik ilaç kullanımından kaçınılmalı
- **ALT, AST, ALP, bilirubin** ve **PT** haftada bir kez bakılmalı; daha sonra değerler normale dönüncüye takibe devam

# Akut Hepatit B-Hastaneye Yatış Endikasyonları

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

# Akut Hepatit B- 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**
- **İmmüsupresyon varlığı**
- **Eşlik eden KC hastalığı olması**
- **HCV veya HDV ile koinfeksiyon**



# **Kronik Hepatit B**

# Kronik Hepatit B

- Karaciğerin kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır

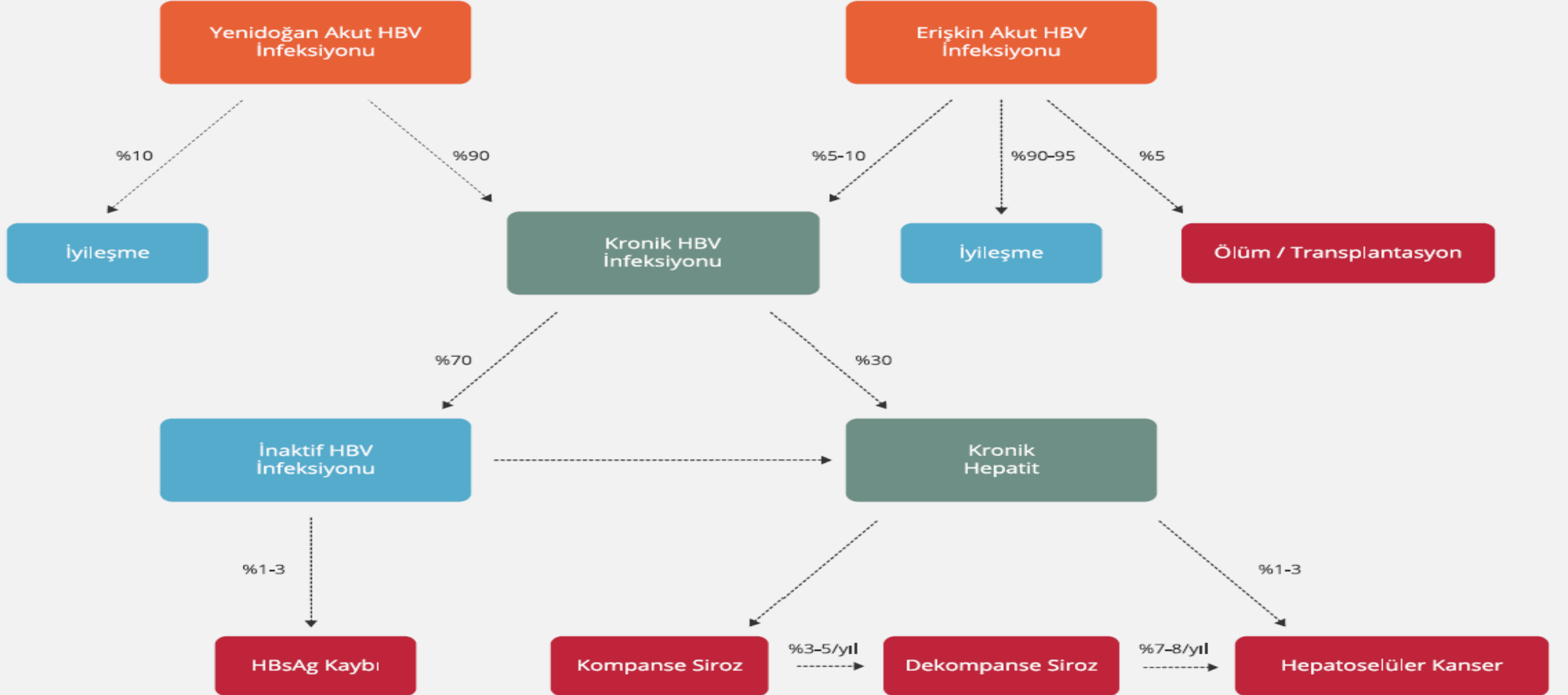
## Tanı ölçütleri

- ✓ 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.

# Doğal Seyri Etkileyen Fakt6rler

- İnfeksiyonun alındığı yaş
- Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması, sık alevlenmeler
- İnfeksiyon süresinin uzun olması
- Metabolik fakt6rler
- Erkek olma
- Yüksek cođrafik endemisite
- HCV, HDV ve HIV koinfeksiyonu
- CD4 < 200/mL olması
- HBV DNA düzeyi
- Karaciğer histolojisi
- HBV genotipi
- Karaciğer kanseri için aile öyküsü
- Alkol tüketimi, sigara kullanımı

# HBV İnfeksiyonunun Doğal Seyri





- The natural history of chronic HBV infection has been schematically divided into five phases

Chronic hepatitis B Chronic HBV infection	HBeAg positive		HBeAg negative		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Resolved HBV infection
<b>HBsAg</b>	High	High/intermediate	Low	Intermediate	Negative
<b>HBeAg</b>	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
<b>HBV DNA</b>	>10 <sup>7</sup> IU/mL	10 <sup>4</sup> –10 <sup>7</sup> IU/mL	<2,000 IU/mL*	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL <sup>‡</sup>
<b>ALT</b>	Normal	Elevated	Normal	Elevated <sup>†</sup>	Normal
<b>Liver disease</b>	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe	None <sup>§</sup>
<b>Old terminology</b>	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBsAg negative /anti-HBc positive

\*HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/mL in some patients without signs of chronic hepatitis;

<sup>†</sup>Persistently or intermittently, based on traditional ULN (~40 IU/L). <sup>‡</sup>cccDNA can frequently be detected in the liver;

<sup>§</sup>Residual HCC risk only if cirrhosis has developed before HBsAg loss.

EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98

# HBeAg (+) Kronik İnfeksiyon-İmmun Toleran Dönem/ Faz 1

- Virus erişkin dönemde alınmışsa bu dönem olmayabilir
- Bulaştırıcılık yüksektir
- ALT düzeyleri normaldir
- HBV DNA yüksektir
- Normal veya minimal histolojik aktivite ile karakterizedir
- HBeAg serokonversiyonu düşüktür ( < %5/yıl )
- Hastalar genelde asemptomatiktir (tesadüfi tanı)
- Tedavi genellikle önerilmez

# HBeAg (+) Kronik Hepatit-İmmun Klirens Dönem/ Faz 2

- Hepatoselüler hasar (immün yanıt?)
- Yüksek veya dalgalanan serum HBV DNA düzeyleri
- Persistan veya intermittan ALT yükselmeleri
- Karaciğer histolojisinde orta veya ciddi düzeyde nekroinflamasyon ve hızlı fibroz
- Genelde asemptomatik
- Hepatik alevlenmeler
- Yakın takip gerekir
- HBeAg serokonversiyonu (yıllık klirens %3-12 arasında)

# **HBeAg (-) Kronik İnfeksiyon-İnaktif HBV Taşıyıcılığı/ Faz 3**

- ✓ **HBeAg kaybı, anti-HBe varlığı, düşük (<2000 İÜ/ml) veya saptanamayan HBV DNA ve normal ALT izlenir.**
- Bazı hastalarda HBV DNA düzeyleri 2000-20.000 İÜ/ml, ALT normal, minimal hepatik nekroinflamatuvar aktivite ve düşük fibroz görülebilir
- Siroz ve HSK açısından risk düşüktür
- HBeAg negatif KHB'ye progrese olurlarsa risk artar
- Spontan HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyonu % 1-3/yıllık

# HBeAg (-) Kronik Hepatit-Reaktivasyon Dönemi/ Faz 4

- HBV DNA Faz 1 ve 2'ye göre daha düşük, sürekli veya dalgalı seyir
- Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibroz
- Çoğunluğu **Faz 3**'ten bu faza geçilirken, bazı hastalar doğrudan **Faz 2**'den bu faza ilerleyebilir
- **Prekor ve bazal kor promoter** bölgelerdeki mutasyonlardan dolayı **HBeAg** üretilemez/ minimal üretilir; ancak viral replikasyon devam eder
- Spontan hastalık remisyon oranı **düşüktür**

# HBsAg (-) Faz, Okült HBV İnfeksiyonu-Faz 5

- **HBsAg negatifliği** ve **anti-HBc pozitifliği** ile karakterizedir (anti-HBs düzeyinden bağımsız)
- KHB infeksiyonu varlığında spontan HBsAg kaybı %0.5-1/yıldır
- **ALT** genellikle normaldir
- **HBV DNA** genellikle saptanma sınırının altındadır (bazen yüksek olabilir)
- Sıklıkla karaciğerde hepatositlerde **cccDNA** (covalently closed circular DNA) saptanabilir
- İmmünsüpresyon varlığında HBV reaktivasyonuna neden olabileceği unutulmamalıdır

# Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

- KHB seyri sırasında akut alevlenme görülebilmektedir
- Nekroinflamatuvar aktivitenin tekrar belirginleşmesi ya da artmasıdır
- Akut veya asemptomatik olabilir.
- Özellikle ikterik seyreden akut alevlenme, **AHB** infeksiyonunu taklit edebilir.
- Endemik bölgelerde **AHB klinik tablosu** ile başvuran hastaların %50'si aslında **kronik hepatitin akut alevlenmesidir**.
- AHB hastalarının çoğu tedavi verilmeden kendiliğinden iyileşirken KHB reaktivasyonu hepatik dekompanseasyona gidebilir ve **tedavi gerektirir !!!**

# Kronik Hepatit B Reaktivasyonu

## Biyokimyasal

- Bazal ALT seviyesinde 3 kat veya daha fazla artış olması

## Virolojik

- HBV DNA'da en az 10 kat (1 log IU/ml) artış
- HBV DNA veya HBeAg'nin tekrar pozifleşmesi
- Kantitatif (q) HBsAg'nin yükselmesi



# Kronik Hepatit B Reaktivasyonu Nedenleri

## KHB tedavisiyle ilişkili reaktivasyon

- Nükleoz(t)id analoglarının **kesilmesi**
- Nükleoz(t)id analoglarına karşı **direnç gelişimi**
- Nükleoz(t)id analogu **toksisitesi**
- İnterferonla ilişkili **immün stimülasyon**

## HBV genotipik varyasyon

- Prekor/kor promotor mutanı
- HBV DNA polimeraz mutanı

## İmmun sistem ilişkili nedenler

- İmmünesüpresif durum
- Solid organ veya kemik iliği TX
- Cerrahi, stres
- Sitotoksik kemoterapi veya immünesüpresif tedavi
- Gebelik
- Süperinfeksiyonlar
- HIV/HCV koinfeksiyonu

# Kronik Hepatit B Reaktivasyonu-Yaklaşım

- Ayrıntılı bir öykü önemli !!!
- Geçmişte KHB olması, aile öyküsünün olması **kronik HBV reaktivasyonu** lehine
- Yakın zamanda kan transfüzyonu, iğne batması, perkütan yaralanma, ağız ve diş girişimi öyküsünün olması **AHB infeksiyonu** lehinedir

# Kronik Hepatit B İnfeksiyonu-Klinik Özellikler

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

# Kronik Hepatit B-Ekstrahepatik Bulgular

- AHB ve KHB seyri sırasında ekstrahepatik bulgular görülebilir (**HBV'ye spesifik değil**)
- HBV infeksiyonu geniş bir ekstrahepatik tutulum yelpazesine sahiptir.
- Ekstrahepatik tutulumların **viral antijen ve immun kompleks birikimiyle** ilişkili
- Bu immun kompleksler;
  - ✓ **Deri**
  - ✓ **Böbrek,**
  - ✓ **Küçük/orta boydaki arterlerde**depolanarak önemli fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir

# **Kronik Hepatit B-Ekstrahepatik Bulgular**

- **Poliarteritis nodosa (PAN)**
- **Glomerülonefrit (GN)**
  - Membranöz nefropati
  - Membranoproliferatif GN
  - Hızla ilerleyen GN
  - Mikst kriyoglobulinemi ilişkili GN
  - Mesangial (IgA) GN
  - Fokal ve segmental GN
  - Minimal change hastalığı
- **Mikst kriyoglobulinemi**
- **Serum hastalığı benzeri sendrom**
- **Dermatolojik belirtiler**
- **Artropati**
- **Hematolojik belirtiler**
- **Nörolojik belirtiler**

# Kaynaklar

- 1-WHO. "Hepatitis B" [Internet]. [accessed July 18, 2023]. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>).
- 2-Akhan S, Ayniođlu A, Çađatay A, Gonen İ, Gunal Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşı raporu. Klimik Derg 2014;27(Suppl 1): 2-18.
- 3- Demirtürk N, Köse A, Ural O, et al. Management of chronic hepatitis B infection: A consensus report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. Klimik Derg 2023; 36(Suppl. 1): 1-22.
- 4- Türk Karaciğer Araştırmaları Derneđi ve Viral Hepatitle Savaşım Derneđi. Türkiye Hepatit Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2023.
- 5- Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67: 370–98.
- 6- Virlogeux V, Trépo C. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B infection. Current Hepatology Reports 2018; 17: 156-165.



**SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER**