



# XII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

**Olguları Uzmanlarıyla Tartışıyoruz**

Dr. Ceyda GEYİKTEPE-GÜÇLÜ

08/10/2022

# Öykü

- Bilinen hipertansiyon tanısı olan 60 yaşında erkek hasta
- **Yakınmaları;**
  - Oral alımda azalma
  - Kırıklık
  - İdrar renginde koyulaşma
  - Deride sararma
- İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvurdu

# Öykü

- Başvurusundan bir hafta önce dış merkezde;
  - HBsAg (+)
  - Anti-HBc IgM (+): 2.21
- Başvurusundan dört ay önce **HBsAg negatif**
- Anti-HBc IgG bilinmiyor!

# Öykü

- Korunmasız cinsel temas
- Kan transfüzyonu
- Geçirilmiş operasyon
- Dövme
- Kanamalı diş tedavisi
- Kesici-delici alet yaralanması
- Bitkisel ürün tüketimi
- Mantar yeme
- Hepatotoksik olabilecek ilaç kullanımı

YOK

# Laboratuvar sonuçları

## Poliklinik tahlilleri

AST (İÜ/lt)	<b>681</b>
ALT (İÜ/lt)	<b>813</b>
Total bilirubin (mg/dl)	<b>11.02</b>
İndirekt bilirubin (mg/dl)	1.29
Trombosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	358000
INR	1
Albumin (gr/lt)	39
HBV-DNA (İÜ/ml)	<b>57000000</b>

## Poliklinik tahlilleri

HBsAg	<b>pozitif</b>
Anti-HBc IgM	negatif
Anti-HBc IgG	<b>pozitif</b>
HBeAg	<b>pozitif</b>
Anti-HBe	negatif
Anti-HAV IgM	negatif
Delta antikoru	negatif
Anti-HCV	negatif
Anti-HBs	negatif

# Klinik seyir

- Hasta servisimize yatırıldı
- Mutlak yatak istirahati önerildi
- Semptomatik tedavisi düzenlendi

ÖN TANIDA NE DÜŞÜNÜRSÜNÜZ



AKUT HEPATİT B?

KRONİK HEPATİT B'NİN AKUT ALEVLENMESİ?

# Akut Hepatit B'nin Kronik Hepatit B Akut Alevlenmesinden Ayırt Edilmesi

## Ayrıntılı anamnez

### **AHB**

Semptomlar ve ikter  
Kan transfüzyonu  
Perkütan yaralanma  
Diş çekimi

### **KHB aktivasyonu**

KHB olduğunun bilinmesi  
Fizik muayenede asit  
Kronik karaciğer hastalığına ait belirtiler  
Splenomegali

## Karaciğer fonksiyon testleri

AHB'de ALT ve bilirubin düzeylerinde yükselme daha belirgindir  
Her ikisinde de transaminazlar yüksek olabilir

## İmmünolojik ve viral göstergeler

### **Anti-HBc IgM:**

AHB yüksek  
KHB aktivasyonunda uzun süre düşük düzeyde pozitif  
Molekül ağırlıkları farklıdır  
KHB akut alevlenmesinde 7S anti-HBc IgM  
AHB'de ise 19S anti-HBc IgM  
Kantitatif anti-HBc IgM  
AHB'li >1/1000 titre  
'cut off' değerinin > 10 ve yüksek avidite AHB lehine

**Anti-HBc IgM / viral yük oranı: yüksek değerler**  
----- Akut Hepatit B lehinedir

### **HBsAg**

AHB'de HBsAg titresi daha düşüktür  
6 ay içinde kaybolması AHB infeksiyonu lehinedir

### **Anti-HBc IgG:**

KHB aktivasyonu

### **HBV DNA**

AHB'de HBV DNA düzeyleri daha düşüktür  
İmmünosupresif tedavi sonucu alevlenme olanlarda daha yüksektir (HBV DNA > 1x10<sup>5</sup> IU/ml)

## Klinik seyir

-AST: 812 İÜ/l  
-ALT: 759 İÜ/l  
-Total bilirubin: 15.7 mg/dl  
-INR:1.1  
-İndirekt bilirubin: 2.43 mg/dl

Anti-HBc IgM titresi <10  
HBV-DNA düzeyi yüksek

**Dört ay önce  
HBs Ag  
negatif**

- Hastada akut hepatit B / kronik hepatit B' nin akut alevlenmesi???

Entekavir 0.5 mg tablet, günde bir kez olacak şekilde başlandı



# Klinik seyir

## Entekavir tedavisinin yedinci günü

- Karaciğer enzimleri geriledi, ancak bilirubin artışı devam etti
- Batın tomografisi çekildi

Safra kesesi hidropik  
Koledokta dört mm'lik taş  
İntrahepatik safra yolları belirgin

- Gastroenterolog görüşü istendi

AST:468 İÜ/lt

ALT:414 İÜ/lt

**Total bilirubin:18.3 mg/dl**

İndirekt bilirubin: 0.95 mg/dl

# Klinik seyir



## Gastroenterolog değerlendirmesi

- ➔ Muayene bulgularının kolanjit tablosuyla uyumlu olmadığı belirtildi

- ➔ Batın manyetik re kolanjiopankreatograf

Periportal düzeyde ödem (hepatite sekonder)

Safra kesesi duvar kalınlığında artış

Perikolesistik sıvı (kolesistit, hepatite sekonder)

Koledok distalinde üç mm boyutunda taş görüldü

**Kolanjit ya da tıkayıcı patoloji düşünülmedi**

**AYIRICI TANIDA NE DÜŞÜNÜRSÜNÜZ?**



## Ayırıcı tanı

- Otoimmün hepatit belirteçleri negatif
- Rose Bengal, Wright tüp aglütinasyon testi negatif
- VDRL negatif
- Anti-toxoplasma IgM ve IgG negatif
- Anti-CMV IgM, EBV-VCA IgM negatif
- Anti-CMV IgG pozitif
- HCV-RNA: negatif
- HDV-RNA: negatif

# Klinik seyir

## Entekavir tedavisinin 14. günü

- Total bilirubin: 20 mg/dl,
- AST: 405 İÜ/l
- ALT: 307 İÜ/l

- Başlangıçta ALT ön plandayken sonrasında AST yüksekliği ön plana geçti
- Gastroenterolog tarafından tedavisine ursedeoksikolik asit eklendi

İlaç Direnci???---  
HBV-DNA istendi

## OAV ile Tedavi Başarısızlığı olan Hastaların Yönetimi

Tedavi başarısızlığını önlemek için **direnç bariyeri yüksek OAV'lerden biri** seçilerek tedaviye başlanmalıdır (KD I, ÖD 1)

Tedavi başarısızlığında, **tedaviye uyum** değerlendirilmelidir (KD II-1, ÖD 1)

Tedavi başarısızlığı, **OAV çapraz direnç verilerine göre yönetilmelidir** (KD II-2, ÖD 1)

OAV'lere bağlı tedavi başarısızlığı tanısı konar konmaz **tedavi değişikliğine** gidilmelidir (KD II-1, ÖD 1)

## Antiviral İlaç Direncinin Yönetimi

Direnç tipi	Tavsiye edilen kurtarma stratejisi
LAM direnci	TDF veya TAF'a geç
TBV direnci	TDF veya TAF'a geç
ETV direnci	TDF veya TAF'a geç
ADV direnci	Daha önce LAM kullanmadıysa; ETV, TDF ya da TAF'a geç LAM direnci varsa;TDF veya TAF'a geç Eğer HBV DNA plato yapmış ise ETV ekle veya ETV'ye geç
TDF veya TAF direnci	LAM kullanmadıysa ETV'ye geç LAM dirençli ise ETV ekle
Çoğul ilaç direnci	ETV + TDF veya TAF kombinasyonu

# Klinik seyir

- Kontrol HBV-DNA: **1400 İÜ/ml** görüldü --- İlaç direnci ihtimali dışlandı
- Ursedeoksikolik asit eklenmesiyle birlikte total bilirubin 20 mg/dl'den 17 mg/dl'ye geriledi

**ANCAK!!!**

- Bilirubinler tekrar artışta: Total bilirubin:19 mg/dl  
İndirekt bilirubin:2.23 mg/dl





## Elimizdekileri toparlayalım:

- Safra ve safra yolları patolojisi düşünülmedi
- İlaç direnci ihtimalinden uzaklaşıldı
- Akut karaciğer yetmezliği tablosunda değil
- Otoimmün hepatit düşünülmedi
- Diğer viral hepatit etkenleri dışlandı

**Ne yapalım?**

# Entekavire bağlı hiperbilirubinemi



- Entekavire bağlı en sık görülen yan etkiler, başağrısı, yorgunluk, bulantı ve kusmadır
- Daha nadir görülen iki ciddi yan etkisi, laktik asidoz ve karaciğer toksisitesidir
- Entekavire bağlı %2-3 oranında hiperbilirubinemi geliştiği bildirilmektedir

[https://www.uptodate.com/contents/entecavir-drug-information?search=entecavir&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~42&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F165210](https://www.uptodate.com/contents/entecavir-drug-information?search=entecavir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~42&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F165210)

# Entekavire bağlı hiperbilirubinemi

- ▶ Entekavire bağlı hiperbilirubinemi yan etkisi düşünülerek antiviral tedavi **tenofovir disoproksil (TDF)** olarak değiştirildi
- ▶ TDF tedavisi altında **total bilirubin: 6.5 mg/dl'ye kadar geriledi**
- ▶ Karaciğer enzimleri de gerileyen hastanın ursedeoksikolik asit ve TDF tedavisine devam edilmesi planlandı
- ▶ Hasta poliklinik takibine alınarak taburcu edildi

## Birinci ay poliklinik kontrolü

HBsAg	negatif
<b>Anti-HBs</b>	<b>pozitif (21.5 IÜ/l)</b>
Anti-HBc IgG	pozitif
HBeAg	negatif
Anti-HBe	pozitif
<b>HBV-DNA</b>	<b>&lt;10 IÜ/l</b>

AST (IÜ/l)	48
ALT (IÜ/l)	62
Total bilirubin (mg/dl)	1.42
İndirek bilirubin (mg/dl)	1.27
INR	1



# Son poliklinik kontrolü —16.09.2022

- HBV-DNA: <10 İÜ/lt
- AST:15 İÜ/LT
- ALT:15 İÜ/LT
- Total bilirubin: 0.7 mg/dl
- İndirek bilirubin: 0.53 mg/dl
- INR:1



# İrdeleme

- ▶ HBV infeksiyonunun klinik belirtilerinin spektrumu hem akut hem de kronik hastalıkta değişiklik gösterir
- ▶ Hastamızda entekavir tedavisine rağmen;
  - Bilirubin düzeyinde düşme olmaması
  - Ursedeoksikolik asit tedavisiyle hafif düzeyde azalma sağlanması
  - Tenofovir disoproksile tedavi değişikliği sonrasında bilirubin düzeyinde belirgin azalma görülmesi hastamızda **eşlik eden safra ve safra yolları patolojileriyle birlikte ilaç yan etkisi gibi ayırıcı tanıları** düşündürmüştür

# İrdeleme

- ➔ HBV infeksiyonu olgularında tedavi yanıtını değerlendirmek ve yorumlamakta zorlukların yaşanabileceği, hastalarda olası tanı ve ayırıcı tanıların, tedavi amacıyla verilen ilaçların yan etki profilinin değerlendirilmesinin takibin her aşamasında mutlaka gözden geçirilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır



**Teşekkürler**