

HBV DNA Düşük ama ALT Normal Değil Ne Yapmalı?

Dr. Deniz Öççetin

Gümüşhane Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Başvuru, Yakınma ve Öykü



43 yaşında, Erkek

Banka Yöneticisi

Başvuru Nedeni: Rutin check-up taramasında karaciğer enzim yüksekliği saptanması.

Özgeçmiş:

- ✓ 8 yıl önce evlilik öncesi taramada HBsAg (+) saptanmış.
- ✓ O dönem yapılan değerlendirmede "İnaktif Taşıyıcı" (EASL tanımıyla: *HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu*) olduğu söylenerek takibe alınmış.
- ✓ Son 2 yıldır iş yoğunluğu nedeniyle kontrollerini aksatmış.
- ✓ Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) açısından belirgin bir metabolik sendrom öyküsü yok (BMI: 24.2 kg/m²).

Laboratuvar Bulguları

Parametre	Sonuç	Referans	Parametre	Sonuç	Referans
AST (U/L)	42	0-35 U/L	Total bilirubin	0.9	0.1-1.2 mg/dL
ALT (U/L)	68	0-35 U/L	Direkt bilirubin	0.2	0-0.3 mg/dL
ALP GGT	72 38	35-105 U/L 6-42 U/L	Albümin	44	35-52 g/L
INR	1.05	0.8-1.24	Kreatinin / eGFR	0.8/96	0.7-1.2 mg/dL
Trombosit	185.000	150.000-400.000	AFP	2.8	0-7 ng/mL
Lökosit / Hb	7800/12.8	4500-11.000/ 11.7-15.5			

Skorlar

- FIB-4: 1.18
- APRI: 0.56

Viral Serolojik ve Moleküler Belirteçler

HBV	Sonuç	HCV / HDV	Sonuç	HAV / HEV	Sonuç
HBsAg	+	Anti-HCV	-	Anti-HAV IgM	YOK
Anti-HBs	-	HCV-RNA	YOK	Anti-HAV IgG	+
HBeAg / Anti-HBe	-/+	HCV genotip	YOK	Anti-HEV IgM	YOK
Anti-HBc IgG / IgM	+/-	Anti-HDV	-	HEV-RNA	YOK
HBV-DNA (IU/mL)	1240	HDV-RNA	YOK	Anti-HEV	-
HBV genotip		Anti-HIV	-		

Görüntüleme

Batın USG;

Karaciğer boyutları normal, konturları düzenli.

Parankim ekojenitesi minimal artmış (Evre 1 hepatosteatoz ile uyumlu).

Splenomegali saptanmadı, portal ven kalibreleri normal.



- Bu hastada řu anda antiviral tedavi başlanmalı mı?
- Hastayı izleyelim mi?



Klinik Seyir ve İzlem

- Hasta sorgulandığında son 3 aydır spor salonuna gittiğini ve "protein tozu ile bitkisel içerikli bir takviye" kullandığını belirtmiştir.
- Hastanın kullandığı tüm bitkisel takviyeler ve protein tozları hemen kesildi.
- 3 hafta sonra ve 6 hafta sonra yapılan kontrolde ALT: 65 U/L ve 62 U/L saptandı.
- Düşüş minimal, tek başına toksik hepatit ile açıklanamadı.

HBV DNA ve ALT Yakın Takibi:

Hasta 3 ay boyunca 6 haftalık aralarla ALT ve HBV DNA takibine alındı.

1. *Takip:* ALT:62 U/L, HBV DNA: 1890 IU/mL

Skorlar

•FIB-4: 1.24

•APRI: 0.62

2. *Takip:* ALT: 74 U/L, HBV DNA: 2100 IU/mL

Viral yükün 2000 IU/mL sınırında dalgalandığı görüldü.

Non-İnvaziv Fibrozis Değerlendirmesi:

FIB-4 Skoru: 1.12 (Düşük risk sınırında)

Karaciğer Elastografisi (FibroScan):

Karaciğer sertliği **8.2 kPa**

(F2-F3 fibrozis ile uyumlu, anlamlı fibrozis lehine)

- Bu hastada siz ne yapardınız?
- Sizce dikkat edilmesi gereken en önemli nokta nedir?



Tedavi Kararı ve Rehber Dayanağı

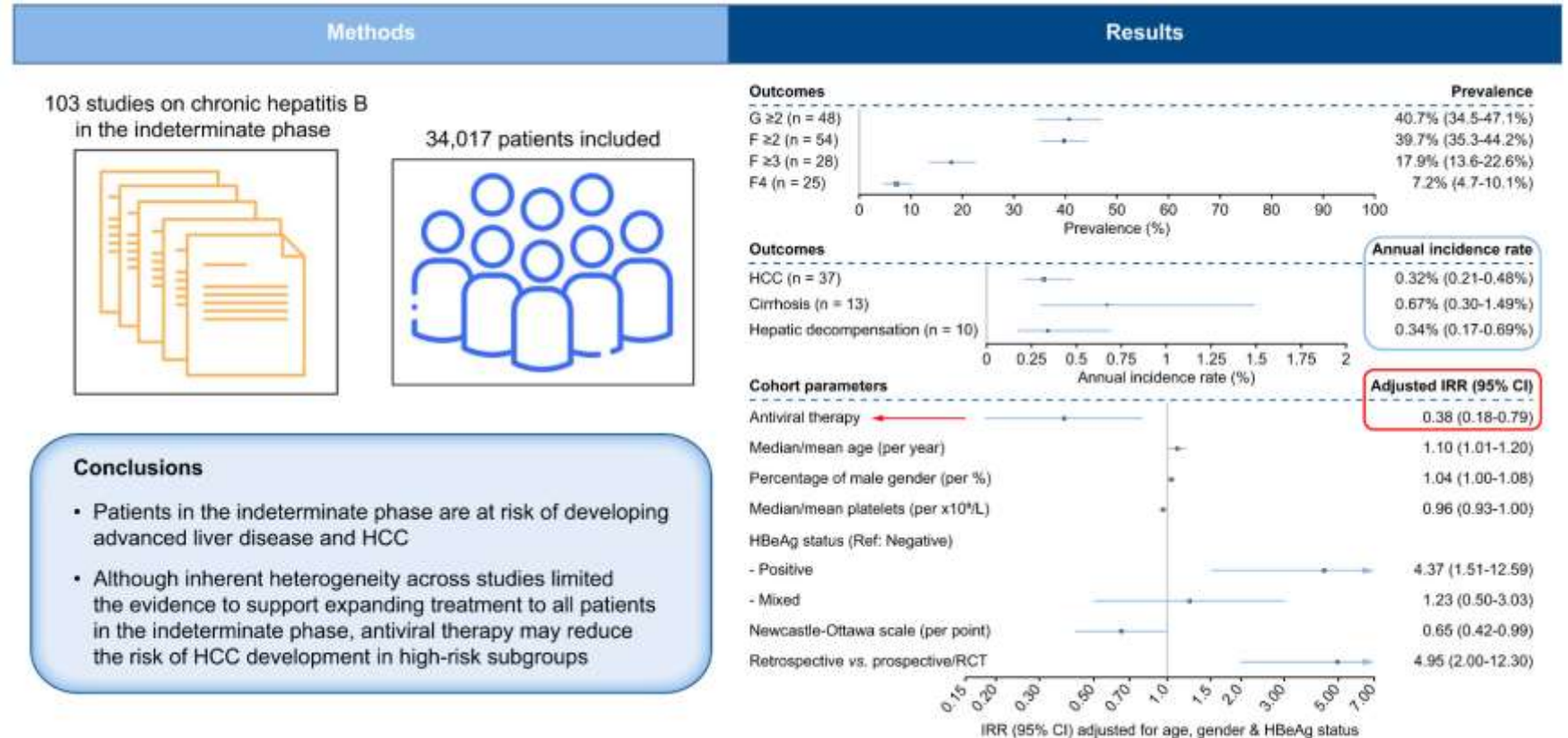
- HBeAg-negatif, HBV DNA'sı gri alanda (1,000 - 3,000 IU/mL) seyreden ancak ALT'si ısrarlı olarak normal üst sınırın üzerinde olan ve elastografide anlamlı fibrozis saptanan bu hastada **kılavuzların (EASL/AASLD) ortak önerisi doğrultusunda antiviral tedavi başlama kararı** alınmıştır.
- Tenofovir alafenamid fumarat (TAF) 25 mg/gün (Hastanın uzun dönem kemik ve böbrek güvenliği profili gözetilerek tercih edilmiştir).
- **Tedavi Hedefi:** Viral supresyonun tam sağlanması, ALT normalizasyonu ve histolojik progresyonun (siroza gidişin) önlenmesi.

Klinik Parametre / Kriter	EASL Kılavuzu (2025) Önerisi	AASLD Kılavuzu (2026) Önerisi	KLİMİK uzlaşısı raporu (2023) Önerisi	Hastamızın Durumu ve Karar
HBV DNA Eşiği	Geleneksel sınır >2.000 IU/mL'dir; ileri fibrozis kanıtlanmışsa ya da risk faktörü varsa düşük viral yüklerde de tedavi önerilir.	Geleneksel sınır >2.000 IU/mL'dir; anlamlı karaciğer hasarı veya risk faktörü varlığında tedavi önerilir.	Geleneksel sınır >2.000 IU/mL'dir; ancak ALT yüksek ise histolojik ya da non-invaziv yöntemlerle değerlendirilmeli ve orta-ağır bulgular varsa tedavi başlanmalı.	Gri Alan (1.240 – 2.150 IU/mL): Tüm kılavuzlarda tek başına viral yük düşüklüğü tedaviyi engellemez.
ALT Üst Sınırı (ULN)	Laboratuvar referans sınırını temel alır. (genelde ≥ 40 U/L)	Katı ve biyolojik sınırları baz alır: Erkekler için 35 U/L, Kadınlar için 25 U/L.	30-40 U/L, AASLD kılavuzu önerileri de vurgulanmakta.	Israrlı Yükseklik (62 – 74 U/L): Tüm kılavuzlara göre normal üst sınırın üzerinde ve hasarı destekler.
Karaciğer Hasarı ve Fibrozis ($\geq$ F2 / Elastografi)	HBV DNA pozitif ve ALT yüksekliği olan hastada elastografi ile $\geq$ F3 ya da >8kPa saptanması tedavi için yeterlidir.	ALT yüksekliği ile birlikte $\geq$ F3 ya da $\geq$ 8kPa fibrozis teyidi antiviral başlamayı gerektirir.	ALT düzeyi yüksek olan hastalarda invazif olmayan tanı testlerde orta-ağır düzeyde fibroz varlığında tedavi düşünülmelidir. (FibroScan ≤ 6.0 kPa sirozu dışlar)	Uyumlu (8.2kPa / F2-F3): Karaciğerdeki yapısal hasar tedavinin birincil hakemidir ve tüm kılavuzlara göre tedavi başlatma gereksesidir.
Klinik Yaklaşım Özeti	İleri fibrozis, anlamlı histolojik hastalık veya diğer tedavi kriterleri bulunan hastalar tedavi edilmelidir.	Gri alandaki hastalarda anlamlı karaciğer hasarı veya risk faktörü varsa tedavi önerilir.	HBV DNA gri alanda kalan ve ALT yüksek olan hastalar biyopsi ya da non-invaziv testler ile değerlendirilmeli ve karaciğerde orta-ağır düzeyde nekroinflamasyon ya da fibroz varlığında tedavi düşünülmelidir.	Ortak Karar: Hastaya hızlıca Tenofovir Disoproksil (TDF) veya Tenofovir Alafenamid (TAF) veya Entecavir (ETV) başlanması önerilir.

Histological severity, clinical outcomes and impact of antiviral treatment in indeterminate phase of chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis

Authors

Jimmy Che-To Lai, Grace Lai-Hung Wong, Yee-Kit Tse, ..., Henry Lik-Yuen Chan, Vincent Wai-Sun Wong, Terry Cheuk-Fung Yip



Systematic Review

Indeterminate-Grey Zone of HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Is Associated with a Higher Risk of Hepatocellular Carcinoma Compared to HBeAg-Negative Chronic Infection—A Systematic Review and Meta-Analysis

Rodanthi Syrigou ^{1,†} , Dimitra Tiganiti ^{1,†}, Kyriakos Kintzoglanakis ² , Vasileios Lekakis ³ 
and Dimitrios S Karagiannakis ^{4,*} 

People with chronic hepatitis B, HBeAg-negative in the “gray zone”



- Moderate to high levels of HBV-DNA
- Commonly elevated liver enzymes
- Not clearly classified as “active disease” or “inactive carrier”

People with chronic hepatitis B, HBeAg-negative, who are inactive carriers



- Low levels of HBV-DNA
- Normal liver enzymes
- Low risk of liver disease

Systematic review and Meta-analysis

11 studies involving 58,111 patients

23,869 patients in the gray zone, 34,242 inactive carriers



Gray zone: increased risk for hepatocellular carcinoma

4.7 HR (95%CI: 1.4-15.6; $p < 0.0001$)

6.2 YEAR MEDIAN FOLLOW-UP

Tedavi Sonrası 3. Ay İzlem Bulguları

➤ Virolojik Yanıt (Viral Supresyon)

HBV DNA: Saptanamadı

Nükleoz(t)id analogu tedavisi ile 3. ayda tam virolojik yanıt elde edilmiştir. Başlangıç viral yükünün zaten görece düşük olması, erken dönemde hedeflenen tam supresyona hızla ulaşılmasını kolaylaştırmıştır.

➤ Biyokimyasal Yanıt (Enzim Normalizasyonu)

ALT: 24U/L AST: 21 U/L

ALT'deki bu hızlı düşüş, karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin (hücresel hasarın) baskılandığını ve enzim yüksekliğinin esas nedeninin metabolik yağlanmadan ziyade **HBV ilişkili sinsi immün aktivite** olduğunu doğrulamaktadır.

➤ **Serolojik Durum**

HBsAg: (+)

HBeAg / Anti-HBe: Değişiklik yok, HBeAg (-) ve Anti-HBe (+)

Güvenlik ve Tolerabilite Parametreleri

Böbrek Fonksiyonları: Kreatinin: 0.85 mg/dL, eGFR: >90 mL/dak

Metabolik Profil: Serum fosfor düzeyi normal sınırlarda (3.2 mg/dL)

Klinik Tolerans: Hasta ilacı düzenli kullandığını, herhangi bir gastrointestinal yan etki, halsizlik veya kas ağrısı yaşamadığını belirtmiştir.

Eve Götürülecek Mesajlar



✓ **Tek bir HBV DNA değeriyle karar vermeyin**

2,000 IU/mL altındaki HBV DNA değerleri hastanın tamamen güvende olduğunu göstermez; viral fluktuasyonlar dışlanmalıdır.

✓ **ALT için laboratuvar referans sınırlarına takılmayın**

Kılavuzların önerdiği sağlıklı normal üst sınırları (Erkek için 35, Kadın için 25 U/L) da göz önünde bulundurulmalı

✓ **Non-invaziv yöntemleri (elastografi) aktif kullanın**

Biyokimya ve viroloji tam net yanıt vermediğinde, karaciğerdeki yapısal hasarı (fibrozisi) görmek tedavi kararında oldukça önem taşır.

teşekkürler