

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 134

134.Kronik hepatit B nedeniyle tedavi planlanan hastada aşağıdakilerden hanginin bilinmesi tedavi seçimi için önemli değildir?

- A) Siroz olup olmaması
- B) HBV DNA
- C) ALT
- D) HBeAg
- E) HBsAg titresi

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

684

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



KRONİK HEPATİTLER

☑ Tanım:

- Kronik hepatit karaciğerde altı aydan uzun süren inflamasyon sonucunda karaciğer parankim yapısının, **nekroz** ve **fibrozis** ile zedelenmesi ve bozulmasıdır.
- En sık nedeni **hepatit virüsleri** olup virüsler dışında da birçok neden kronik hepatite yol açabilir.

☑ Etiyoloji:

- **Virüsler:** Hepatit C (en sık), B, D
- Alkol dışı yağlı hepatit (NASH)
- Alkol
- **İlaçlar:** Amiodaron, aspirin, dantrolen, izoniazid, metil dopa, propiltiourasil, fenitoin nitrofurantoin, sülfonamid
- **Diğer:** Wilson hastalığı, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatitler
- **Kriptojenik hepatit** (Sebebi net değil, NASH veya otoimmün olabilir.)
- Genel olarak dünyada kronik hepatitlerin **en sık** nedeni **Hepatit C**'dir.

☑ Klinik:

- Kronik hepatitli hastaların çoğu ileri dönemlere kadar asemptomatiktir.
- Genellikle bir başka nedenle yapılan tetkiklerde saptanan transaminaz yüksekliği veya viral belirleyicilerin pozitif olması nedeniyle farkedilirler.
- **Halsizlik** ve **yorgunluk** sıklıkla karşılaşılan semptomlar iken ileri vakalarda **sarılık** sık görülen bir bulgudur.

☑ Kronik Viral Hepatit Patolojisi:

- Histopatolojik aktiviteye göre viral hepatitlerde sınıflama **Knodel skorlama** sistemi ile yapılmaktadır.
- Karaciğerdeki inflamasyon ve hücre hasarı **histolojik aktivite indeksi** (HAI) ile 0-18 arasında derecelendirilir (hafif-orta-şiddetli).
- **Fibrozis** ise 0-6 arasında evrelere ayrılır.
- **Orta ve şiddetli hepatitler, evre ≥ 2 fibrozis** antiviraller ile tedavi edilir, diğer

Klinik Bilimler 134. soru
Tusdata Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 684

☑ Kronik hepatit B tedavisi

• **Tedavi Endikasyonları:**

- ✓ ALT normalden yüksek
- ✓ HBV DNA > 2.000 IU/ml veya > 10.000 kopya/ml
- ✓ Karaciğer biyopsisinde orta/ileri hepatit veya evre ≥ 2 fibrozis

- Hepatit B tedavisinde **immünmodülatör** veya **antiviral ilaçlar** kullanılır.
- Hepatit B tedavisinde **kombine ilaç kullanılmaz.**
 - ✓ **İmmünmodülatör ilaçlar:** İnterferon (IFN) ve pegile interferondur (Peg-IFN).
 - **Sirozlu** hastalarda verilmez.
 - ✓ **Antiviral ilaçlar:** Lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovir.
 - Direnç gelişme oranı bugün için lamivudinde **en yüksek**, entekavir ve tenofovirdede **en düşüktür.**
 - **Entekavirde** direnç gelişme oranı çok düşük, **tenofovirdede** ise 0'dır. Bu nedenle günümüzde HBV tedavisinde en yaygın kullanılan 2 ilaç bunlardır.

İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz.** Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.** HBsAg titresinin tedaviye alınma kriterleri ile ilişkisi yoktur. Örneğin taşıyıcılarda yüksek titrede bulunsa da tedavi gerektirmez.

☑ **Hepatit B enfeksiyonunun ekstrahepatik bulguları:**

- Gianotti Crosty sendromu (makülopapüler döküntü)
- Serum hastalığı benzeri sendrom
- Artrit
- **Poliarteritis nodosa**
- Mikst kriyoglobulinemi
- Aplastik anemi
- **Membranöz glomerülonefrit**

☑ **Tanı:** Tanıda kullanılan testler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

- **Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve antikoru (Anti-HBs):**
 - ✓ Kanda **ilk** saptanan antijen **HBsAg**'dir.
 - ✓ HBsAg'nin negatifleşmesinden sonra **anti- HBs** ortaya çıkar ve doğal bağışıklığı gösterir gelişir.
- **Hepatit B kor antijeni (HBcAg):**
 - ✓ Yalnızca enfekte hepatositler içinde bulunan bir antijendir; **serumda saptanmaz.**
- **Anti-HBc IgM:**
 - ✓ **Akut hepatitin en iyi göstergesidir.**
 - ✓ Akut hepatit B seyriinde HBsAg'nin kaybolup, anti-HBs oluşuncaya kadar geçen süreye **pencere dönemi** denir. Bu dönemde **HBsAg** ve **anti-HBs negatif** iken **anti-HBc IgM pozitif**dir.
- **Anti-HBc IgG:**
 - ✓ Hepatit B virüsüne hayatın bir döneminde **maruz kalmış olduğunu** gösterir.
- **HBeAg:**
 - ✓ HBV **replikasyon** ve **enfektivitenin** göstergesidir.
 - ✓ Virüsün prekor bölgesinde oluşan bir mutasyon ile HBeAg sentezlenemez ve replikasyona rağmen negatif bulunur. Buna **prekor mutant virüs** denir (Serumda HBV DNA yüksek iken, HBeAg'nin negatif bulunmasıyla tanınır).
- **Anti-HBe:**
 - ✓ HBeAg'ye karşı sentezlenen ve enfektiviteyi baskılayan antikordur.

Klinik Bilimler 134. soru
Tusdata Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 679

Klinikte kullanılan HBV serolojik belirleyicilerinin anlamı

HBsAg: Enfeksiyon (akut, kronik aktif veya taşıyıcı)	Anti-HBs: İmmünite
Anti-HBc IgM: Akut enfeksiyon	Anti-HBc IgG: Daha önce virüse maruz kalma
HBeAg, HBVDNA: Replikasyon	Anti HBe: Replikasyonun baskılanması

Tedavi:

- **Akut HBV enfeksiyonunun tedavisi:** Özgün bir tedavisi yoktur. Şiddetli olgularda antiviral (ör. tenofovir, entekavir) kullanımının yararlı olabileceği öne sürülmektedir.

Klinik Bilimler 134. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu. 2. Fasikül Sayfa 900

KRONİK HBV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİYE ALINMA KRİTERLERİ

- ✓ Altı aydan fazla HBsAg pozitifliği
- ✓ ALT normalin üst sınırının en az iki katı yükseklikte (>100 U/L)
- ✓ HBV DNA pozitif ($\geq 10^5$ kopya/mL)
- ✓ Karaciğer histopatolojisi:
 - ↳ Lobüler yapısı bozulmuş (ör. Knodell histolojik aktivite indeksi $\geq 5/18$)
 - ↳ Fibrozis, köprüleşme nekrozu gelişmiş
 - ↳ Klinik olarak agresif seyreden hepatit varlığı

- Hastalar; immünoaktif, antiproliferatif ve antiviral etkinliği nedeniyle **IFN-alfa tedavisi** ve **antivirallerle** tedavi edilir. Naif hastalarda her iki seçeneğin de bir arada kullanılmasının monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir.
- Dekompanse siroz, tiroidit gibi otoimmün hastalıklar veya başka bir immünopati veya ağır kardiyovasküler sorunlar var ise IFN-alfa tedavisi güvenle uygulanamaz.

KRONİK HBV ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

- ✓ **HBeAg ve HBV DNA (+) vahşi tip virüs enfeksiyonunun tedavisi:**
 - ↳ HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/mL, ALT iki kattan fazla yüksek, kontrendikasyon yok ise **pegile IFN-alfa** veya **lamivudin** veya **telbivudin** veya **tenofovir** veya **entekavir** verilir.
 - ↳ HBV DNA $> 2 \times 10^6$ IU/mL olan ya da kompanse veya dekompanse sirozlu olgularda **tenofovir** veya **entekavir** verilir.
 - ↳ Tedaviye **lamivudin** veya **telbivudin** ile başlanan olgularda tedavinin altıncı ayında halen HBV DNA düzeyi > 50 IU/mL ise tedavi **tenofovir** veya **entekavir** ile sürdürülür.
 - ↳ HBV DNA (-), HBeAg (-), anti-HBe (+)leştikten, ALT normale geldikten ya da anti-HBs pozitifleştikten bir yıl sonra tedavi kesilir.
- ✓ **HBeAg (-) ve HBV DNA (+) prekor mutant virüs enfeksiyonunun tedavisi:**
 - ↳ Lamivudin kullanılamaz. **Tenofovir** veya **entekavir**den birisi verilir.
 - ↳ Tedavi, HBsAg negatifleşmedikçe yaşam boyu sürdürülür.

- **Lamivudin (sitozin analogu)** tedavisinin 6. ayından sonra hastaların % 5-15'inde, daha önce negatifleşmiş olan HBV DNA'nın tekrar pozitifleştiğine tanık olunur. Lamivudin direnci, yıllık olarak artar. Bu durumda virüsün P gen bölgesinde geliştirdiği tirozin-metiyonin-aspartat-aspartat motifindeki bir mutasyon (**YMDD mutasyonu**) söz konusudur.
- **Adefovir** ve **tenofovir** nükleotid analoglarıdır, eş zamanlı kullanılamazlar. Lamivudin ile kombine edilebilirler.
- Lamivudin direnci gelişmiş olan olgularda, diğer nükleozid analoglarından **entekavir** (guanozin analogu) veya **telbivudin** (timidin analogu) lamivudine eklenemez.
- Virüste artan düzeyde lamivudin, adefovir ve telbivudin direnci saptanmaktadır.
- Henüz **tenofovir direnci söz konusu değildir; entekavir direnci ise minimum** (%0.5-1.0) düzeydedir. Bu nedenle bu ikisi ilk tercih olarak düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda, diğer ilaçlara dirençli olgularda **tenofovir disoproksil fumarat (TDF)** ve **entekavir kombinasyonunun** tekli TDF tedavisine belirgin bir üstünlüğü kanıtlanamamıştır.

HBsAg titresinin tedaviye alınma kriterleri ile ilişkisi yoktur. Örneğin taşıyıcılarda yüksek titrede bulunsa da tedavi gerektirmez.